

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 33 号 (通卷 41 号)

平成 30 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2018—————

(国研)国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 33 号 (通卷 41 号)

平成 30 年度



National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, March 7th, 2019

目 次

I. 神経研究所の概要	
1. 概要	1
2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織（表1）	4
3. 平成30年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 平成30年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	10
5. 平成30年度神経研究所研究発表会（第40回）	12
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	32
3. 疾病研究第三部	41
4. 疾病研究第四部	52
5. 疾病研究第五部	61
6. 疾病研究第六部	68
7. 疾病研究第七部	74
8. 病態生化学研究部	82
9. 微細構造研究部	90
10. 免疫研究部	95
11. 神経薬理研究部	111
12. 遺伝子疾患治療研究部	117
13. モデル動物開発研究部	128
14. 実験動物管理室	136
15. 霊長類管理室	137
16. ラジオアイソトープ管理室	139
III. 委員会	141
IV. 別 項	
1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領	145
2-A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所併任研究員運営要領	147
2-B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所客員研究員に関する内規	148
2-C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所外来研究員・外来研究補助員に関する内規	149
2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所研究生・研究見習生内規	150
2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所特任研究員に関する内規	152
2-F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所科研費研究員に関する内規	153
2-G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所訪問研究員に関する内規	154
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	155
4. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費取扱規程	156
5. 平成30年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員一覧	159
6. 平成30年度 精神・神経疾患研究開発費課題表	160

I 神経研究所の概要

1. 概 要

神経研究所とは

神経研究所は、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の一員としてそのミッションを達成するべく、精神疾患、神経疾患、筋疾患および発達障害の克服を目指した生物学的研究に取り組んでいる。疾患メカニズムの解明だけでなく、その原因の追及、予防法、治療法の開発に挑み続けている。分子生物学、蛋白質科学から計算神経科学に至るまで多様かつ多角的なアプローチを取り入れた研究を展開していることが特徴である。要素還元的に生命現象を遺伝子、蛋白質のレベルで理解しようとする分子神経科学、個々の分子の機能よりも脳や神経系が全体としてどのように働いているかということネットワーク理論つまり神経回路学的に解明しようとするシステム神経科学の両者を取り入れ、基礎研究から疾患研究に至るまで幅広い研究が多彩かつ多様な研究者集団により進められている。

これまでの歴史

神経研究所の歴史は、1978年に遡ることが出来る。「難病」に関する社会的関心の高まりなどもあり、当時の国立武蔵療養所に研究部門として「神経センター」が設置された。8部16室の構成でスタートしたが、1986年10月、国立武蔵療養所は千葉縣市川市にある国立精神衛生研究所と合併し、国立がんセンターと国立循環器病センターに続く第3の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センターに改組された。「神経センター」も神経研究所（National Institute of Neuroscience, NIN）と改名し、組織も14部35室2管理室体制に拡張された。

その後、2010年4月に国立精神・神経センターは独立行政法人化され、神経研究所の名称も（独）国立精神・神経医療研究センター神経研究所と改められた。更に2015年4月からは国立研究開発法人化され、現在に至っている。NCNP病院、精神保健研究所、さらにNCNP内に設置されたトランスレーショナル・メディカルセンター、メディカル・ゲノムセンター、脳病態統合イメージングセンター、認知行動療法センターなどと協働しながら未来に向けて歩みを続けている。

設立以来40年の歴史を刻んでいる神経研究所ではこれまで様々な世界的成果が生み出されてきた。ジストロフィンが筋細胞膜に局在すること（Nature, 1988）、ミトコンドリア病におけるミトコンドリアDNA変異の発見（Nature, 1990）、てんかんモデルマウスの開発（Science, 1997）、などが代表例である。「神経センター」で産声を上げた筋バイオバンクは世界最大のバンクとして成長を続けており、その後続いた脳脊髄液バイオバンクとともにNCNPが世界に誇る貴重な財産となっている。

神経研究所は科学技術庁（当時）より1995年から2004年にかけて中核的研究拠点育成事業の対象機関としての指定を受けた。論文のみならず多くの優秀な人材を輩出することに成功し、その成果を礎に現在も着実な発展を遂げている。設備面では1991年に研究所本館、2003年に総合実験動物研究施設、2004年には精神保健研究所の小平キャンパス移転のため研究所3号館が建設された。さらに、2011年に従来の小型実験動物研究施設を廃止し前臨床研究を行なうための新しい小型実験動物研究施設を開所した。併せてPET、サイクロトロンが配置された実験動物画像解析施設も運用を開始した。これにより精神・神経・筋・発達にかかわる疾患について、様々な研究手法を用いて学際的に研究を進めることがこれまで以上に可能となった。1978年の開設当初と比べて、神経研究所は今や世界に類をみないスケールの大きい研究所に成長している。

現在の活動

現在、神経研究所の常勤研究者（現員）は所長1名、部長10名、管理室長3名、室長27名である。組織としては14部36室及び実験動物管理室、霊長類管理室、ラジオアイソトープ管理室の3管理室体制となっている。生命系の研究を総合的に行うため、研究者の出身学部は、理学部、農学部、工学部、薬学部、医学部など多岐にわたっている。

神経研究所は伝統的に非常に開放的であることが特徴で、常に外部から多くの研究者が集う運営を行っている。わが国最初のポストドクシステムである流動研究員制度が開設当初から運用され、毎年40名を超える若手研究者が活躍している。さらに、日本学術振興会特別研究員、外部競争的研究資金で雇用されたポストドクが毎年30名以上在籍している。連携大学院制度も充実しており、早稲田大学理工学術院、東京医科歯科大学、山梨大学、東京農工大学などに籍を置く大学院生、学部学生が研究生、研究見習生として神経研究所で研究に従事している。併任研究員、客員研究員などを加えると神経研究所の陣容は200余名に達している。

神経研究所が提供する若手研究者の教育は海外の研究者や学生にも及び、アメリカ、ドイツ、フランス、中国、韓国、フィリピンなど諸外国からの留学生を毎年5～10名程度受け入れている。また、神経研究所が行う共同研究は国内は言うに及ばず、ジョンズホプキンス大学、マックスプランク研究所、ピエール・マリー・キュリー大学、メルボルン大学など多数の海外研究機関に及んでいる。

神経研究所の研究は多数の英語原著論文、国際学会、国内学会での発表を通して発信されている。毎年の英語原著論文数は100編を超えている。プレスリリースなどを通じたメディアリレーション、ホームページを通じたweb広報にも力を入れており、一般の方々に神経研究所の活動を理解いただく努力を続けている。高校生を対象にした世界脳週間イベントも20年近い歴史を誇っている。さらに、所員の中には、国際学会の役員、国内学会の理事長や理事、脳科学関連学会連合の役員、国際誌の編集主幹や編集委員を務める者も多く、国際的なサイエンスコミュニティにおいて神経研究所の名を浸透させる努力を続けている。

神経研究所では、研究においてはoriginalityを最重視し、常に先端的な成果を上げることを目標としている。運営においては、風通しを良くし、言いたいことが言える場作りをめざしている。日頃から部門の枠を超えてdiscussionが出来るよう切磋琢磨の中にもfriendlyでopen-mindedな雰囲気作り心がけている。2018年度から新しい業績評価の仕組みが導入され、研究所の全体発表会も英語化するなど常に前進を続けている。

基礎から臨床まで

神経研究所では、基礎研究の成果を臨床に繋げるための橋渡し研究も盛んである。多発性硬化症に対する糖脂質OCHの研究は基礎研究成果（Nature, 2001）の報告以来息の長い臨床研究を続け、実用化に向けた準備を行っている。筋ジストロフィーに対するエクソスキップ治療も筋ジストロフィー犬で有効性を確認して以来10年以上の時を経て先駆け審査指定制度の対象品目に選定されるなど実用化目前まで研究が進んでいる。また、基本原理の発見などoriginalityの高い研究が続く中、治療薬開発のための標的分子を同定するなどの成果が上がっている。さらに、物質ベースの治療薬開発だけでなく、システム神経科学の研究からは音など「環境情報」を活用した新しい非薬物治療の開発が進んでいる。

2018年度の代表的成果

代表的成果を図に表した。

＜神経研究所が中心となった最近の主な研究業績＞

リボソーム遺伝子RPL17とRPL34がうつ病に関わる可能性を発見
Hori *et al.*, Journal of Psychiatric Research 2018

小脳や膵臓の形成に関わる遺伝子*Ptf1a*が脳の性分化を決定することを発見
Fujiyama *et al.*, Cell Reports 2018

miR-132の補充がハンチントン病に効果があることをモデルマウスで発見
Fukuoka *et al.*, Molecular Therapy Nucleic Acids 2018

亜硫酸に神経保護作用があることを発見: 硫化水素に匹敵する効果
Kimura *et al.*, British Journal of Pharmacology 2018

豊かな音環境がマウスの寿命を延長することを発見
Yamashita *et al.*, Scientific Reports 2018

新生児低酸素脳症の重症度診断に有用なバイオマーカーを発見
Akamatsu *et al.*, Journal of Pediatrics 2018

尿から得られる細胞で筋ジストロフィー治療の効果を検証
Takizawa *et al.* Scientific Reports 2019

新生児期に発症する大脳白質変性症の原因遺伝子を世界で初めて発見
Kuki *et al.* American Journal of Medical Genetics 2019

詳しくはNCNPホームページ、報道関係者の方→プレスリリースをご覧ください。

これからの展望

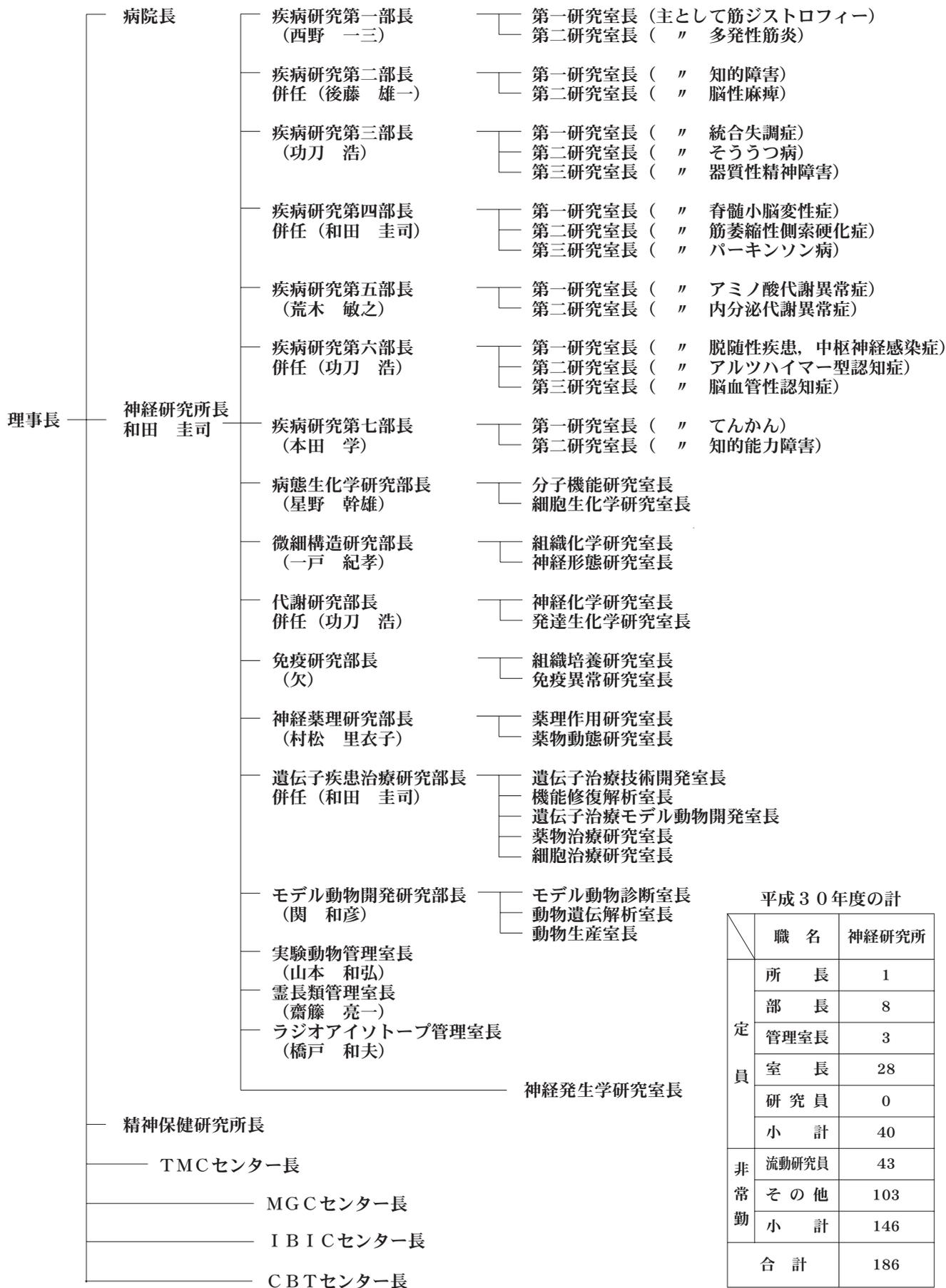
生命科学研究は、分子生物学の勃興とともに要素還元的な研究が発展を遂げてきたが、「脳」や「心」を理解し、脳の疾患を克服するにはそれだけではならず、システム、ネットワークという単語で表されるアプローチも必要である。「人間」や「生命」は複雑系の代表例でもあり、今後は情報科学や量子力学など異分野の先端的学問と、より積極的に交流し人間理解に向けたイノベーションを生み出す必要がある。産官学の連携だけでなく、アカウンタビリティの点から国民の皆さんと協働することも重要な課題である。

NCNPでは精神・神経疾患の克服を通して、しあわせ社会を実現することをミッションとしている。「しあわせ」についての議論は生命科学だけでは収束しない。理系だけでなく文系各分野とも交流し、新たな未来を創り出すことをめざしていくことが求められる。神経研究所はNCNPの中核として歴史を刻んできた。これに甘んずることなく、神経研究所が期待されていることを今一度見直し、NCNPの一員としてふさわしい成果を上げていく所存である。忌憚のないご意見とご批判、ご要望を引き続きお願いしたい。

2019年3月

神経研究所
所長 和田 圭司

2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織（表1）



平成30年度の計		
	職名	神経研究所
定員	所長	1
	部長	8
	管理室長	3
	室長	28
	研究員	0
	小計	40
非常勤	流動研究員	43
	その他	103
	小計	146
	合計	186

3. 平成30年度 神経研究所構成員 (表2)

部長	室長	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	非常勤研究員	科研究員 ○科研究補助員	科研究補助員 ○科研究事務助手	センター研究補助員 ○センター研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第一部 西野 一三	野口 梢 林 晋一郎	南 成祐 大矢 寧 石山 昭彦 飯田 有俊 石川 桂子 小笠原 真志	平澤 恵理 和馬 和馬 杉江 重明 鈴木 てるみ 村上 正紀 高橋 雄二 原 由紀子 林 由紀子 中森 雅之 大熊 彩	井上 道雄 齋藤 良彦 TANBOON, Jantima (30.4.9 ~) KUMTUPONGPANCH, Theerawat (~30.10.31)		○加門 啓子 ○加藤 美恵 (30.5.1 ~)	○藤野 恵美子 (~30.7.31) ○白山 真理 ○柳谷 三記 (30.5.1 ~)				○小川 恵 ○石崎 律子 ○中島 えりな	高山 和子 大久保 真理子 吉岡 和香子 中村 春良 栗野 宏之 山下 由莉 荒畑 幸絵 Luh Ari Indrawati (30.6.1 ~) 西川 敦子 (30.9.1 ~) Natcha Inangrumbaeng (30.10.16 ~ 30.10.30) Tippakorn Muangrignam (30.10.16 ~ 30.10.30) KUMTUPONGPANCH, Theerawat (30.11.1 ~)
疾病研究第二部 後藤 雄一(兼任)	伊藤 雅之 井上 健	筒垣 真澄 加賀 佳美 小牧 宏文 齋藤 貴志 竹下 絵里 中川 栄二 肥田 昌子 杉本 立夏 北村 真吾	松島 雄一 水口 雅 三牧 正和 青天目 信	赤松 智久 阿部 ちひろ 鈴木 禎史		李 珩 ○荆部 仁美 ○田相 みずえ (~30.7.12) ○代 紅梅 ○中村 葉子 ○武井 淳子				○大科 京子 ○然島 由紀子	青木 良則 秋山 千枝子 上田 理崇 内野 俊平 北見 欣一 坂井 千香 柳原 崇文 白川 由佳 田中 美彦 井上 愛優 柳岡 基生 本村 華奈子 渡邊 莊子 秋山 千佳 大島 拓也 (30.4.10 ~)	
疾病研究第三部 功刀 浩	服部 功太郎 (~30.12.31) 服部 功太郎(兼任) (31.1.1 ~) 響谷 和広 逢田 幸人	三島 和夫 堀 弘明 前田 千織 (30.5.1 ~) 石原 奈保子 (30.5.1 ~) 宮川 友子 (30.5.1 ~)	尾関 祐二 篠山 大明 篠山 忠広 安達 直樹 太田 深秀 佐藤 隆 宮崎 智之 實木 亨 高橋 琢哉 相澤 環美子 吉村 文 長谷 都 千葉 秀一 川上 裕 (30.5.1 ~)	小川 真太郎 小倉 淳 大橋 一徳 鈴木 仁美		石田 一希 古賀 賀恵 土嶺 章子 石渡 小百合 秀瀬 真輔 中島 進吾 横田 悠季 ○松尾 淳子 ○古田 冬子 ○平石 萌子 ○足立友里加 (~30.5.31) ○辰巳 めぐみ ○渡入 真由美 ○譜久里 紀子 ○山田 理沙				○宮川 友子 (~30.4.30) ○大高 葉子 Favour Omileke (31.1.7 ~)	加藤 美恵 五味 千帆 土本 瑠子 中村 杏奈 阿部 真吾 和田 裕介 柴田 弘基 阿部 葵 實木 千夏 池田 俊也 寺石 麻美 小川 英里 宮内 英里 辻本 陽香 長澤 さやか Yoon Hynug Shin	

部長	室長	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 センター研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第三部					○五十嵐 慈子 ○藤澤 あゆみ (30.9.1 ~)					Ali Amira Mohammed (30.9.26 ~) 森石 千尋 (31.3.5 ~) 大草 知美 (31.3.6 ~) 池田 真理子 (31.3.7 ~) ○石毛 新 ○津曲 拓哉 ○藤本 可子 (30.6.4 ~ 9.4)
疾病研究第四部 和田 圭司(併任)	岡口 正幸 株田 智弘	村田 美穂 (~ 30.9.9) 向井 洋平 齋藤 勇二 山田 光彦 山田 正彦 山田 美佐 國石 洋 古家 宏樹 三輪 秀樹 (30.4.9 ~) 小林 桃子 (30.10.1 ~) 富山 健一 (31.2.26 ~)	木井 義隆 武内 敏秀 鈴木 マリ	栢川 栄子 竹内 絵理 Contu Viorica Raluca (~ 30.10.31)	○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○益子原 紘子 ○中村 泰子 ○和田 恵津子 ○志鎌 昌子 ○村上 美和子 (30.10.1 ~)		○原 佳子 ○村上 美和子 (~ 30.9.30) ○三田 幸子	藤原 悠紀 高橋 昌幸 (~ 30.6.30) Contu Viorica Raluca (30.11.1 ~)	中武 優子 川島 義高 大和 滋 博松 文子 相澤 修 上山 盛夫 株田 千華 ホビエルヘルナ明子 小田桐 紗織 長谷 勝徳 松本 千尋 知中 悠佑 荒島 修平 橋本 興人 山田 大輔 講園 正敏 (30.7.1 ~) 高橋 昌幸 (30.7.1 ~) ○村松 浩美 ○松谷 真田美 ○石井 香織 ○大橋 美咲 (30.4.24 ~)	
疾病研究第五部 荒木 敏之	若月 修二 柳下 聡介	高橋 祐二	辻野 精一 渡邊 将平 長野 清一 塚越 小おり 宮川 剛 (30.10.15 ~)	加門 正義 氏家 悠佳 船越 政史 (30.6.1 ~)	○高橋 陽子 ○古野 咲子 ○柴田 恵	深井 幸子 (30.12.1 ~)	○島崎 由美子 深井 幸子 (~ 30.11.30)			植松 有里佳 ○長山 健 (30.10.22 ~) ○大野 萌馨 (30.10.22 ~)
疾病研究第六部 功刀 浩(併任)	井上 高良 大木 伸司	吉川 貴子	平賀 孔 谷口 香織	荒木 亘	井上 由紀子 ○森本 由起 ○荒井 卓也 (~ 30.12.31)		○浅見 淳子			山本 詞子 森田 卓宏 堀田 真由子 荒井 卓也 (31.1.1 ~)

部長 疾病研究第七部 本田 学	室長 花川 隆(併任) 山下 祐一	併任研究員 加藤 孝一 板東 杏太	客員研究員 田中 智志 前川 督雄 宮本 順 八木 玲子 河合 徳枝 仁科 エミ 片桐 祥雅	流動研究員 松本 結 宮前 光宏	科研費研究員 ○科研費研究補助員 鈴木 香寿恵 ○上野 修	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 センター研究助手	センター事務助手 赤迫 こずえ	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生 菅井 智昭 堀 祐樹 山口 博行 沼澤 秀美 緒方 洋輔 宿里 充繼 北 佳保里 小俣 圭 田中 智子 押山 千秋 疋島(等原)和美 橋本 侑樹 (H30.7.10～) (H30.7.10～) (30.11.13～) (30.11.27～) 高橋 雄太
部長 病態生化学研究部 星野 幹雄	田谷 真一郎 林 崇 堀 啓	菅野 康太 辻村 啓太	大輪 智雄 江草 早紀 嶋岡 可純	早瀬 ヨネ子 伊藤 政之 宮下 聡 橋詰 晃一 (31.1.7～) ○都築 明子 ○菅野 幸江 ○坂本 亜沙美 ○諏訪 麗子	○筒内 愛	○高山 明美	有村 奈利子	出羽 健一 山下 真梨子 小方 茂弘 山城 邦比古 足立 透真 白石 玲花 岡田 栄子 藤山 知之 佐野 脚典 白石 椋 村山 一樹 ○市川 理融 ○武井 優佑 ○瀬竹 寛備 ○薮田 真奈 (30.4.10～) ○目黒 雄大 (30.9.3～30.11.30) ○田澤 右京 (30.12.14～)	浅場 明莉	益子 宏美 速水 琢 安江 みゆき 中村 月香	
微細構造研究部 一戸 紀孝	鈴木 航 野口 潤	住吉 太幹 (31.1.1～) 松元 まどか (31.1.1～)	渡邊 恵 三嶋 晶 小賀 智文 (~30.8.31)	中垣 慶子 ○土屋 明子 ○桑島 靖子	○境 和久	浅場 明莉	益子 宏美 速水 琢 安江 みゆき 中村 月香				

部長	室長	兼任研究員	各員研究員	流動研究員	科研究員	科研究員補助員	科研究員補助員	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
免疫研究部 山村 隆 (特任研究部長)	佐藤 和貴郎 大木 伸司	林 幼偉 荒木 孝	佐藤 雅一 宮本 勝一 高橋 和也 田川 朝子 尾上 祐行 佐久間 啓 三宅 幸子 能登 大介 木村 公俊 (30.9.1～)	土居 芳充 木村 公俊 (～30.8.31) 任海 千春 張 晨陽 佐賀 亮子 (～31.1.31) El Darawish Yosif Mahmoud (30.9.1～) ○佐々木 博世 ○古藤 千春 (30.12.1～)	Benjamin E. Raveney 山口 広美 張 晨陽 (～30.8.31) 佐賀 亮子 (～31.1.31) El Darawish Yosif Mahmoud (30.9.1～) ○佐々木 博世 ○古藤 千春 (30.12.1～)	○科研究員補助員	○科研究員補助員	○センター研究補助員 ○センター研究助手	Shunghpa Mann Mullahall (30.11.14～11.16) Roland Sigmund Liblau (30.12.17～12.19)	○古澤 雅子 ○竹尾 明子 ○古藤 千春 (～30.11.30) ○曾根 知子	池口 亮太郎 松澤 貫子 金澤 智美 ○竹尾 明子 竹脇 大貴 藁手 美彩子 小野 敏彦 中村 雅一 佐賀 亮子 (31.2.1～) ○永石 妙美
遺伝子発現制御研究部 相田 圭司(併任)	今村 道博 鈴木 友子 青木 吉嗣	森 まどか 本橋 裕子	石井 亜紀子 尾方 克久 亀谷 修平 中村 昭則 深田 崇一朗 横田 俊文 越後谷 裕介 岡田 尚巳 水田 哲也 齊藤 崇 鈴木 喜晴 谷端 淳 本橋 紀夫 藤田 全規 笠原 優子 Joel Nordin (30.8.28～)	竹村 英子 原 裕子 有馬 さゆり	滝澤 歩武 TSOUMPR MARIA 湖野 栄子 (～30.5.31) 宮武 正太 (～30.7.31) ○溝部 吉高 ○瀬戸 美也子 (～30.6.30) ○清水 基子 (～31.1.31)	○藤本 貴美 ○寺村 菜津子 (30.10.23～)	○中川 良子 ○森 智子	渡辺 直樹 戸根 悠一郎 伊藤 歩 高田 美生 権田 安則 本多 優 AHMED ELHUSSINY ALI MOHAMED	柴崎 浩之 野上 健一郎 BRANC MATTHIAS (～30.6.15) 木村 公一 林地 のぞみ 弓削田 直子 喜納 裕美 岡田 浩典 細川 元靖 寺本 奈保美 橋本 泰昌 大野 泰輔 KENJI ROWEL QLLIM IH中 龍太 (30.5.28～6.29) ○森下 ふう菜 (30.6.20～7.20) ○戸松 孝徳 (30.6.20～8.5) ○川端 康太 (30.6.20～8.9)		
神経薬理研究部 村松 里衣子	北藤 浩彦 田辺 章悟 (30.8.1～)	清水 英雄 石井 智裕 (30.7.1～)	福岡 聖之 ○鈴木 恵里	門本 雅子 (30.5.8～) 吉田 明子 (30.9.1～30.11.30) 原田 裕子 (31.1.1～31.1.31)	○山宮 美和子 (30.11.1～)	三好 萌 (30.6.1～) ○樋口 京香 (31.1.16～) ○高根澤 祐太 (31.2.1～)					

部長	室長	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費事務助手 ○センター研究補助員	訪問研究員	外來研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
モデル動物開発研究部 関 和彦	梅田 達也 大屋 知徹	高橋 祐二 齊藤 祐子	伊藤 翔一 井上 謙一 五味 裕章 高田 昌彦 武井 智彦 富岡 郁夫 東 隆 高木 周 山村 直人 丸山 一雄 鈴木 亮 戸松 彩花 (30.9.1 ~) (30.11.1 ~) (30.11.1 ~) 平島 雅也 (30.11.1 ~) 原 友紀 (30.12.1 ~)	PHILIPP Roland 小泉 昌司 戸松 彩花 (~30.8.31) 佐々木 千香 (30.9.1 ~)	工藤 もよこ 野上 尚武 (~31.2.28) 中谷 颯実 YARON Amit 佐々木 千香 (~30.8.31) ○小島 潮子 ○種田 久美子	○三村 京子 ○大谷 暢子	吉田 佳代	窪田 慎治 ○田野邊 哲代	松崎 玄伸 高原 大輔 ○内田 直輝 (30.6.12 ~)
実験動物管理室	山本 和弘			知 金莎		○伊達 真由美			
霊長類管理室	齋藤 亮一						岡村 幸江		
リハビリテーション管理室	橋戸 和夫			照光 美加 (~30.12.31)	○大島 淑子 (~30.4.30)	○新田 優子 ○石田 若子			
神経発生学研究室	藤井 秀太			Mishra, Divya					
所長室：石川 真理、木村 英雄、渋谷 典広、木村 由佳									

4. 平成30年度 神経研究所セミナー及び講演会 (表3)

年月日	講師・所属	演 題	担 当
H30.6.22 17:00 ~ 18:00	Benedikt Schoser 教授 Friedrich-Baur Institute, Dept. of Neurology, Ludwig-Maximilians- University of Munich, Germany.	Myotonic dystrophies: clinico- pathogenetic correlations: what is our present understanding?	疾病研究第一部 西野 一三
H30.7.30 17:00 ~ 18:30	Katerina Akassoglou 博士 カルフォルニア大学サンフランシスコ 校グラッドストーン研究所	Fibrinogen in Neurological Diseases: mechanisms, imaging, therapeutics	疾病研究第三部 功刀 浩
H30.10.24 11:00 ~ 12:00	Frederic RELAIX 教授 Paris Est-Creteil University	PAX3 controls the adaptive response of skeletal muscle stem cells to environmental stress	遺伝子疾患治療研究部 和田 圭司
H30.10.26 17:00 ~ 18:00	Werner Stenzel 教授 Department of Neuropathology Charite' Universitätsmedizin, Berlin, Germany	Dermatomyositis- how can we differentiate between different subforms?	疾病研究第一部 西野 一三
H30.12.12 14:00 ~ 16:00	Matthew JA Wood 教授 Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Medical Sciences Division, University of Oxford, UK	Nucleic acid therapies for neuromuscular diseases	遺伝子疾患治療研究部 和田 圭司
H31.2.13 16:00 ~ 17:00	George Paliouras 博士 Research Director at IIT of NCSR "Demokritos" in Athens, Greece Head of the Division of Intelligent Information Systems of IIT	Big data integration and analysis for personalized medicine- the iASiS project	遺伝子疾患治療研究部 和田 圭司

○国際セミナー 6件 (講師 6名)

4. 平成30年度 神経研究所セミナー及び講演会 (表3)

年月日	講師・所属	演 題	担 当
H30.4.18 16:00～ 17:00	田沼 靖一 教授 東京理科大学総合研究院	タンパク質間相互作用を標的とした in silico 創薬手法の開発と実践 ～アボトシ / 炎症制御性化合物の創 製～	理事 武田 伸一
H30.5.16 17:00～ 18:30	河崎 洋志 博士 金沢大学 医学系 脳神経医学分野	高等哺乳動物フェレットを用いた大 脳皮質の形成機構の解析	病態生化学研究部 星野 幹雄
H30.5.18 17:00～ 18:30	大川 恭行 博士 九州大学 生体防御医学研究所 トランスクリプトミクス分野	遺伝子発現能から迫る骨格筋再生機 構の解明 ～トランスクリプトミクスによるア プローチ～	病態生化学研究部 星野 幹雄
H30.7.30 14:00～ 16:00	塚原 俊文 教授・高村 禪 教授 北陸先端科学技術大学院大学	RNA 修復による疾患治療の可能性 多チャンネルプレーナ技術による生 体組織分子解析とその神経疾患応用	理事 武田 伸一
H30.10.17 17:30～ 18:30	堀江 重郎 教授 順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学	テストステロンの機能と健康リスク	疾病研究第三部 功刀 浩
H30.10.23 14:00～ 15:00	小山 隆太 博士 東京大学 大学院薬学系研究科 薬品作用学教室	マイクログリアによるシナプス E/I バランスの制御と精神・神経疾患へ の影響	神経薬理研究部 村松 里衣子
H30.10.29 17:00～ 18:30	岡野 栄之 博士 慶應義塾大学 医学部 生理学教室	幹細胞と遺伝子改変霊長類技術を用 いた精神・神経疾患研究	病態生化学研究部 星野 幹雄
H30.12.21 16:00～ 17:00	七田 崇 博士 東京都医学総合研究所 脳卒中ルネサンスプロジェクト	脳梗塞と炎症～炎症は敵か？味方 か？～	神経薬理研究部 村松 里衣子
H31.3.7 11:50～ 12:40	大隅 良典 栄誉教授 東京工業大学 2016年ノーベル生理学・医学賞受賞	「30年の酵母を用いた研究を振り 返って」	疾病研究第一部 西野 一三

○所内セミナー 9件 (講師 10名)

平成 30 年度 (第 40 回) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会

The 40th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Wednesday, March 6 13:00 - 17:50 Thursday, March 7 9:00 - 13:00

Day 1

	13:00	13:10	Opening Remarks	Dr. Hidehiro Mizusawa, <i>President</i>
Oral Session 1				
1-1	13:10	13:35	Michio Inoue	Dept. of Neuromuscular Research
1-2	13:35	14:00	Yoshinori Aoki	Dept. of Mental Retardation and Birth Defect Research
1-3	14:00	14:25	Tomomichi Oya	Dept. of Neurophysiology
1-4	14:25	14:50	Yuki Fujiwara	Dept. of Degenerative Neurological Disease
	14:50	15:00	Break	
Oral Session 2				
2-1	15:00	15:25	Sosuke Yagishita	Dept. of Peripheral Nervous System Research
2-2	15:25	15:50	Ko Hiraga	Dept. of Demyelinating Disease and Aging
2-3	15:50	16:15	Mitsuhiro Miyamae	Dept. of Functional Brain Research
2-4	16:15	16:40	Kei Hori	Dept. of Biochemistry and Cellular Biology
	16:40	16:50	Break	
Poster Session				
	16:40	17:40	Poster Presentation	Entrance Hall, Library / Conference Bldg.
	18:00	20:00	Networking - Introduction of Laboratories	

Day 2

Oral Session 3				
3-1	9:00	9:25	Daiki Takewaki	Dept. of Immunology
3-2	9:25	9:50	Shogo Tanabe	Dept. of Molecular Pharmacology
3-3	9:50	10:15	Hotake Takizawa	Dept. of Molecular Therapy
3-4	10:15	10:40	Wataru Suzuki	Dept. of Ultrastructural Research
3-5	10:40	11:05	Kazunori Ohashi	Dept. of Mental Disorder Research
	11:05	11:50	Group Photo Shooting Place: in front of Bldg. 3 / Universal Hall in case of rain	
	11:50	12:40	Special Lecture Prof. Yoshinori Ohsumi Nobel Prize Laureate in Physiology or Medicine 2016 Tokyo Institute of Technology	
	12:45	13:00	Prize Giving - Closing Remarks	Dr. Keiji Wada, <i>Director General</i>

Oral Presentation

Day 1 Wednesday, March 6, 2019

Universal Hall, Library and Conference Center

O01 Michio Inoue (井上道雄)

Department of Neuromuscular Research (疾病研究第一部)

Bi-allelic mutations in *COX6A2* cause a striated muscle-specific cytochrome *c* oxidase deficiency

O02 Yoshinori Aoki (青木良則)

Department of Mental Retardation and Birth Defect Research (疾病研究第二部)

LOX-1 による新生児低酸素性虚血性脳症の治療戦略

O03 Tomomichi Oya (大屋知徹)

Department of Neurophysiology (モデル動物開発研究部)

Emergence of spinomuscular and corticomuscular loops in dynamic vs. static phases of precision grip

O04 Yuki Fujiwara (藤原悠紀)

Department of Degenerative Neurological Diseases (疾病研究第四部)

新しい細胞内タンパク質分解システムの発見

O05 Sosuke Yagishita (柳下聡介)

Department of Peripheral Nervous System Research (疾病研究第五部)

加齢や認知症の発症に伴う神経原線維変化の形成機構の解明

O06 Ko Hiraga (平賀 孔)

Department of Demyelinating Disease and Aging (疾病研究第六部)

II型クラシックカドヘリンの重複発現様式がマウス頭部神経分節や神経管形成における頑強な細胞構築体系を支えている

O07 Mitsuhiro Miyamae (宮前光宏)

Department of Functional Brain Research (疾病研究第七部)

ハイパーソニック・エフェクトと認知行動療法を組み合わせた新規情報医療プロトコルの開発

O08 Kei Hori (堀 啓)

Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)

シナプス形成および脳高次機能に関わる AUTS2 の生理機能解析

Oral Presentation

Day 2 Thursday, March 7, 2019

Universal Hall, Library and Conference Center

O09 Daiki Takewaki (竹脇大貴)

Department of Immunology (免疫研究部)

多発性硬化症の発症や病態悪化に関わる腸内細菌種の探索

O10 Shogo Tanabe (田辺章悟)

Department of Molecular Pharmacology (神経薬理研究部)

発達期の脳内免疫環境による脳構築のメカニズムと脳発達障害への応用

O11 Hotake Takizawa (滝澤歩武)

Department of Molecular Therapy (遺伝子疾患治療研究部)

Modelling Duchenne muscular dystrophy in *MYOD1*-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride

O12 Wataru Suzuki (鈴木 航)

Department of Ultrastructural Research (微細構造研究部)

マーモセットを用いた社会脳の局所的・大域的機能解析

O13 Kazunori Ohashi (大橋一徳)

Department of Mental Disorder Research (疾病研究第三部)

強制水泳試験によるうつ病モデルマウススクリーニングの問題点とその対処法

Poster Presentation

Day 1 Wednesday, March 6, 2019

Entrance Hall, Library and Conference Center

Poster bulletin Wednesday, March 6, 13:00 – Thursday, March 7, 13:00

Poster session Wednesday, March 6, 16:50 – 17:50

P01 Mariko Okubo (大久保真理子)

Department of Neuromuscular Research (疾病研究第一部)

Nonsense/frameshift mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy

P02 Masashi Ogasawara (小笠原真志)

Department of Neuromuscular Research (疾病研究第一部)

Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber is core myopathy

P03 Heng Li (李 コウ)

Department of Mental Retardation and Birth Defect Research (疾病研究第二部)

小胞体-ゴルジ体輸送障害：Pelizaeus-Merzbacher 病の新規細胞分子病態

P04 Shoko Tsuchimine (土嶺章子)

Department of Mental Disorder Research (疾病研究第三部)

慢性拘束ストレス負荷によるうつ様行動と生理学的変化に対するマウス系統の違い

P05 Chihana Kabuta (株田千華)

Department of Degenerative Neurological Diseases (疾病研究第四部)

RNautophagy の細胞内基質の同定

P06 Masayoshi Kamon (加門正義)

Department of Peripheral Nervous System Research (疾病研究第五部)

DM1 疾患特異的 iPS 細胞における CTG リピート伸長メカニズムの解明

P07 Yuka Ujiie (氏家悠佳)

Department of Peripheral Nervous System Research (疾病研究第五部)

末梢神経髄鞘化における低酸素誘導因子の関与

- P08 Kaori Taniguchi (谷口香織)
Department of Demyelinating Disease and Aging (疾病研究第六部)
Elucidation of the synaptic pathology in Alzheimer's disease through analyses of receptors that bind amyloid β -protein oligomers
- P09 Takahiro Morita (森田卓宏)
Department of Demyelinating Disease and Aging (疾病研究第六部)
ゲノム編集による低抗原性遺伝子産物へのエピトープタグ挿入と生体内検出法の確立
- P10 Yui Matsumoto (松本 結)
Department of Functional Brain Research (疾病研究第七部)
音響環境の違いがげっ歯類に及ぼす影響
- P11 Nariko Arimura (有村奈利子)
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)
中脳神経細胞の細胞移動における DSCAM の機能解析
- P12 Masayuki Itoh (伊藤政之)
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)
AMPA 型グルタミン酸受容体パルミトイル化修飾によるてんかん発作感受性の調節
- P13 Satoshi Watanabe (渡邊 恵)
Department of Ultrastructural Research (微細構造研究部)
バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーマーモセットの大脳皮質におけるシナプス機能の生後発達
- P14 Madoka Nakamura (中村月香)
Department of Ultrastructural Research (微細構造研究部)
加速度センサを用いた自閉症モデル霊長類の生体リズム機構の解明
- P15 Benjamin J.E. Raveney
Department of Immunology (免疫研究部)
Eomes+ Th cells: A crucial biomarker for Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) disease status
- P16 Tomohiro Ishii (石井智裕)
Department of Molecular Pharmacology (神経薬理研究部)
臓器関連関がもたらす神経回路の自然修復機構

P17 Hideo Shimizu (清水英雄)

Department of Molecular Pharmacology (神経薬理研究部)

ハンチントン病脳内で減少する miRNA の発現を増加させる薬剤の探索

P18 Hiroyuki Shibasaki (柴崎浩之)

Department of Molecular Therapy (遺伝子疾患治療研究部)

筋ジストロフィー犬の血清で見出された新規 microRNA の筋分化における解析

P19 Yoshitaka Mizobe (溝部吉高)

Department of Molecular Therapy (遺伝子疾患治療研究部)

Msr class A1/2 regulates fibrosis in dystrophic injured skeletal and aged cardiac muscles

P20 Yaron Amit

Department of Neurophysiology (モデル動物開発部)

Linear summation of spinally-induced forearm force field in macaque

P21 Masashi Koizumi (小泉昌司)

Department of Neurophysiology (モデル動物開発研究部)

ホームケージでの疾患モデルマウスの活動量測定

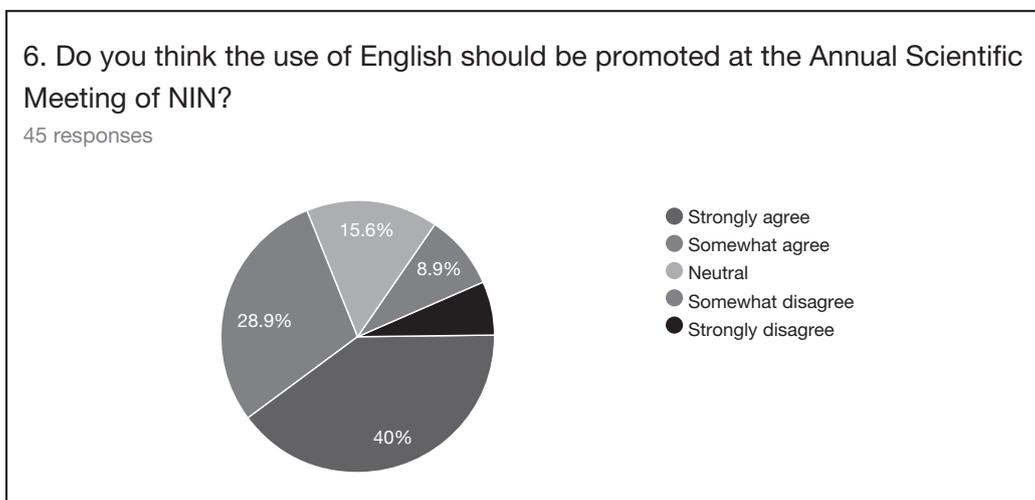
P22 Hideta Fujii (藤井秀太)

Neurogenesis Laboratory (神経発生学研究室)

ニワトリ網膜神経発生において細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57^{Kip2}* 発現を制御する Notch 経路転写ネットワーク

研究所発表会

2019年3月6日(水)・7日(木)に研究所発表会を開催した。近年の国際化の流れを踏まえ、本年は初めて英語での発表・質疑応答を推奨した会とした。日本語も使用可能としたが、全ての発表が英語で行われ、質疑応答の大半も英語であった。終了後のアンケートでは、英語使用に関して前向きな意見が69%を占めた(下図参照)。一方で、英語での討論では議論が深まらないとの指摘もあり、今後の課題として残された。また特記すべきこととして、2016年ノーベル生理学・医学賞受賞者の大隅良典先生にお越し頂き、和田所長の司会のもと1時間の特別講演をして頂いた(写真左)。会場となったユニバーサルホールは、立ち見が多数出るほど来場者が多数詰めかけ、大変盛況であった。ご講演では、ご自身の酵母を用いたオートファジーの研究の歴史とともに、若手研究者に対するアドバイスを率直に語って下さり、聴衆に大きな感銘を与えた。また、今年度の最優秀賞・優秀賞受賞者は水澤理事長、和田所長とともに、大隅先生と一緒に昼食を取る特典が与えられ、参加者は何れも大変感激した様子であった(写真右)。



文責・行事係 西野一三

II 研究業績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーや各種ミオパチーを中心とする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のことが多い。我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作製したものを含む）を対象とし、分子遺伝学・生化学・細胞生物学・生理学・薬理学・筋病理学等の幅広い手法を駆使して遺伝子型から表現型に至るメカニズムを解析するとともに、明らかとなった病態に基づいて新たな治療法を考案し、さらにその効果を検討することで、治療法開発を目指すものである。

筋疾患は大半がウルトラ・オーファン病、すなわち「超」希少難病であり、その治療薬開発には本質的に利益が見込めず、営利企業である製薬会社の研究開発参加は期待しにくい。従って、基礎研究成果の臨床応用にあたっては、本来製薬会社が行うべき応用開発研究さえも、我々自身が行わなくてはならない状況にある。我々は、このような困難な課題に、世界をリードする基礎研究のレベルを維持しつつ取り組んでいくことが課せられた使命と考え、研究を進めている。

研究部には部長1名、室長2名の常勤研究者がおり、組織上2室からなるが、シームレスに部員同士の交流を積極的に行うように務めている。

2) 研究者の構成

(部長)	西野一三
(室長)	野口 悟, 林晋一郎
(兼任研究員)	飯田有俊, 大矢 寧, 南 成祐, 石山昭彦, 小笠原真志, 石川桂子
(客員研究員)	大熊 彩, 杉江和馬, 鈴木重明, 高橋正紀, 中森雅之, 原 雄二, 平澤恵理, 村上てるみ, 林由起子
(流動研究員)	井上道雄, 斎藤良彦, Jantima TANBOON (4.9 ~), Theerawat KUMUTPONGPANICH (~ 10.31)
(科研費研究補助員)	加藤美恵, 加門啓子
(科研費事務助手)	藤野恵美子 (~ 7.31), 白山真里, 廻谷美記 (5.1 ~)
(外来研究補助員)	小川 恵, 石崎律子, 中島えりか
(研究生)	吉岡和香子, 荒畑幸絵, 粟野宏之, 大久保真理子, 高山和子, 西川敦子, 山下由莉, 中村寿良, Luh Ari Indrawati(8.6 ~), Theerawat KUMUTPONGPANICH(11.1 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遠位型ミオパチーの治療法開発に関する研究

これまでに我々は、GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーや遺伝性封入体ミオパチーとも呼ばれる）患者細胞ではシアル化が低下していること、この低シアル化はGNE代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。さらに、世界に先駆けて、臨床的・病理学的・生化学的にGNE ミオパチーの症状を再現するモデルマウスの作製に成功し、シアル酸欠乏がDMRVの原因であること、さらには、シアル酸投与がGNE ミオパチー治療に有用であることを示

してきた。この結果に基づき、臨床試験が行われるに至っている。また基礎研究レベルでは、上記モデルマウスを用いて病態機序の解明を進め、抗酸化剤による治療開発並びに、より高いシアル酸増強効果、発症罹患筋の回復効果を示す薬剤の同定を進めている。また、患者の遺伝子解析に次世代シーケンサーを導入し、大欠失や重複などの copy number variation (CNV) 変異を容易に同定できるようになった。その結果、従来片側アレルにしか変異が見いだされなかった例の半数以上に CNV 変異を見いだした。

2) 次世代型シーケンサーによる筋疾患原因遺伝子解析

MGC ゲノム診療開発部・臨床ゲノム解析部と協力して、次世代シーケンサーを用いた筋疾患の新規原因遺伝子解明研究を行っている。AMED 難治性疾患対策事業の国内次世代解析 6 拠点の一つとして選定され、次世代技術の臨床応用を目指した次世代型統合的筋疾患診断拠点の形成を進めている。筋病理学的特徴に基づく 4 種類の既知遺伝子パネルを作成し、診断サービスの一環として既知遺伝子変異スクリーニングを行っている。変異同定率は約 35% である。明らかな変異を同定できなかった患者については、新規原因遺伝子による疾患である可能性があるため、エクソームシーケンス解析を行っている。これにより、先天性ミオパチーの新規原因候補遺伝子について、病態機序解析を計画中である。さらに、エクソームシーケンスデータベースを構築しており、横断的に臨床症状と遺伝子型についての検索を行えるようにしている。

3) 筋炎に関する研究

慶應大学神経内科との共同で筋炎症例の筋病理所見と自己抗体プロファイルとの相関関係に関する研究を進めている。その結果、従来筋ジストロフィーとされてきた症例の中に筋炎のサブタイプである免疫介在性壊死性ミオパチー例が存在することを見いだしている。また皮膚筋炎の筋病理も、自己抗体によりサブタイプに分けることができる可能性があることを明らかにしつつある。

4) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

先天性ミオパチー、筋原線維性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、コラーゲン異常による筋ジストロフィー、代謝性ミオパチー、筋炎など幅広い神経・筋疾患を対象として、様々な角度から病因・病態研究を進め、治療法の開発を目指すとともに、国内外の研究機関との共同研究を幅広く進めている。

III. 社会活動

1) 神経・筋疾患の診断サービス

疾病研究第一部では、MGC ゲノム診療開発部を窓口として、特に筋病理診断ならびに各種筋疾患の遺伝子診断を初めとする神経・筋疾患の各種診断サービスを行うことにより、筋疾患医療を後方支援している。筋病理診断件数は、年々増加しており、2017 年に引き続き 2018 年も 1000 検体を上回った(2016 年 914 検体, 2017 年 1039 検体, 2018 年 1093 検体 [暦年])。その結果 2019 年 3 月末現在の総検体数は凍結筋 19283, 培養筋 1962 となった。遺伝学的診断件数は上記の既知遺伝子変異スクリーニングパネルによる解析が年間約 500 検体であり、更にこれ以外にも一部遺伝子についてはサンガー法での解析を試行している。このようなサービスを通じて集められた検体は、ヒト筋レポジトリとして大切に保管している。患者の自由意志により研究使用を認められた検体については、その一部を、一日も早い治療法の開発を目指した神経・筋疾患の研究に用いている。

2) 専門教育活動

病院との協力により、毎年夏に 1 週間に及ぶ筋病理セミナーを 2 回開催し、若手神経内科医・小児神経科医への教育活動を行っている(西野は日本神経学会指導医)。また、アジアを中心とする

諸外国からの留学生の受け入れも積極的に行い、当該地域での神経・筋疾患医学研究の核となる人材の育成に尽力している。また2018年8月15日～17日にタイ・バンコクのマヒドン大学シリラート病院においてNCNP・シリラート病院共催による初めての国際筋病理セミナーを開催した。タイ国内および近隣諸国から計60名が参加し、大変好評であった。

3) 学会・学術活動

日本神経学会の代議員・国際対応委員会委員長・各種委員会委員、日本筋学会理事、世界筋学会(World Muscle Society) および Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の役員・副代表を務めるとともに、American Academy of Neurology および American Neurological Association の Corresponding Fellow のタイトルを有する(西野)。とともに、厚生労働省「精神・神経疾患研究開発費」筋ジストロフィー研究班において班長・分担研究者を担当している(西野,野口,林)。また、ヨーロッパ神経筋センター(European Neuromuscular Centre),日仏国際シンポジウム等において、積極的役割を果たしている。

4) 国際協力

筋疾患は希少であることから、専門家も少ない。専門家の少ない地域の支援も重要な責務と考え診断援助や専門家育成などの支援活動を行っている。覚書を締結しているタイ・マヒドン大学シリラート病院およびプサート神経学研究所等を初めとして、筋疾患の専門的診断を支援した。シリラート病院と共同で作成し昨年度公開した筋生検・標本固定・検体輸送に関する解説ビデオは世界70カ国からのアクセスを集めるに至っている。

5) 市民および患者向け活動

遠位型ミオパチー患者会の学術顧問を務めている。

6) その他

国際学術誌 Neuromuscular Disorders (西野), Neurology and Clinical Neuroscience (西野) の Associate Editor, Journal of the Neurological Sciences (西野), Therapeutic Advances in Neurological Disorders(西野), Skeletal Muscle(西野), Expert Reviews in Molecular Medicine(西野), Experimental and Therapeutic Medicine (野口) などの Editorial Board を務め、当該分野の発展に寄与している。また、多くの国際学術誌から投稿論文の査読を依頼されている。さらに、国内のみならず米国・英国・フランス・イスラエル等の諸外国から、多数のグラント審査を委嘱されている。更に、国内外の客員教授(早稲田大学, 山梨大学, 國立交通大学(台湾), マヒドン大学シリラート病院(タイ))や非常勤講師(京都大学, 徳島大学)を務め、筋疾患学の裾野拡大に寄与している。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Chen Y, Xi J, Zhu W, Lin J, Luo S, Yue D, Cai S, Sun C, Zhao C, Mitsuhashi S, Nishino I, Xu M, Lu J: GNE myopathy in Chinese population: hotspot and novel mutations. J Hum Genet. J Hum Genet. 64(1): 11-16, Jan, 2019
- 2) Mukai T, Mori-Yoshimura M, Nishikawa A, Hokkoku K, Sonoo M, Nishino I, Takahashi Y: Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy-Related Myopathy with TMEM43 Mutations. Muscle Nerve. 59(2): E5-E7, Feb, 2019
- 3) Kameyama T, Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Tsumura

- K, Nishino I, Nakamura S, Shimazawa M, Saito T, Takeda S, Kaneko H, Hara H: Efficacy of Prednisolone in Generated Myotubes Derived From Fibroblasts of Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Front Pharmacol.* 9: 1402 eCollection, Dec, 2018
- 4) Sasaki-Honda M, Jonouchi T, Arai M, Hotta A, Mitsuhashi S, Nishino I, Matsuda R, Sakurai H: A Patient-derived iPSC Model Revealed Oxidative Stress Increases Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy-causative DUX4. *Hum Mol Genet.* 27(23): 4024-4035, Dec, 2018 doi:
 - 5) Okubo M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Watanabe A, Arahata H, El Sherif R, Noguchi S, Nishino I: Three novel recessive *DYSF* mutations identified in three patients with muscular dystrophy, limb-girdle, type 2B. *J Neurol Sci.* 15(395): 169-171, Dec, 2018
 - 6) Ohta Y, Tadokoro K, Sasaki R, Takahashi Y, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Shang J, Yamashita T, Takehisa Y, Nishino I, Abe K: Different clinicopathological features between Japanese siblings with facioscapulohumeral muscular dystrophy 2 with a novel nonsense SMCHD 1 mutation (Arg 552*). *J Clin Neurosci.* 58(2018): 215-217, Dec, 2018
 - 7) Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriya T, Kataoka H, Saito Y, Nonaka I, Nishino I: A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci.* 19(11): 3507, Nov, 2018
 - 8) Ishiguro K, Nakayama T, Yoshioka M, Murakami T, Kajino S, Shichiji M, Sato T, Hino-Fukuyo N, Kuru S, Osawa M, Nagata S, Okubo M, Murakami N, Hayashi YK, Nishino I, Ishigaki K: Characteristic findings of skeletal muscle MRI in caveolinopathies. *Neuromuscul Disord.* 2018(10): 857-862, Oct, 2018
 - 9) Tadokoro K, Ohta Y, Sasaki R, Takahashi Y, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Nakamura K, Nishino I, Abe K: Congenital myopathy with fiber-type disproportion accompanied by dilated cardiomyopathy in a patient with a novel p.G48A ACTA1 mutation. *J Neurol Sci.* 393(2018): 142-144, Oct, 2018
 - 10) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M: Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev.* 40(9): 837-840, Oct, 2018
 - 11) Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M: Phase I clinical trial results of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan. *Trans Med Commun.* 3:7, Sep, 2018
 - 12) Fujita R, Yoshioka K, Seko D, Suematsu T, Mitsuhashi S, Senoo N, Miura S, Nishino I, Ono Y: Zmynd17 controls muscle mitochondrial quality and whole-body metabolism. *FASEB J.* 32(9): 5012-5025, Sep, 2018
 - 13) Leoyklang P, Class B, Noguchi S, Gahl WA, Carrillo N, Nishino I, Huizing M, Malicdan MC: Quantification of Lectin Fluorescence in GNE Myopathy Muscle Biopsies. *Muscle Nerve.* 58(2): 286-292, Aug, 2018
 - 14) Kumutpongpanich T, Owattanapanich W, Tanboon J, Nishino I, Boonyapisit K: Sporadic late-onset nemaline myopathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance (SLONM-MGUS): An alternative treatment using cyclophosphamide-thalidomide-dexamethasone (CTD) regimen. *Neuromuscul Disord.* 28(7): 610-613, Jul, 2018

- 15) Ishiyama A, Iida A, Hayashi S, Komaki H, Sasaki M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: A novel *LMNA* mutation identified in a Japanese patient with *LMNA*-associated congenital muscular dystrophy. *Hum Genome Var.* 2018(5): 19, eCollection Jul, 2018
- 16) Takahashi Y, Ohta Y, Sasaki R, Tadokoro K, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Nishino I, Abe K: A new familial distal myopathy in Japan with predominant upper extremities. *J Neurol Sci.* 390: 205-207, Jul, 2018
- 17) Shimizu H, Nishino I, Ueda T, Kohara N, Nishioka H: Anti-mitochondrial antibody-associated myositis with eosinophilia and dropped head. *eNeurologicalSci.* 11: 15-16, Jun, 2018, eCollection
- 18) Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E: Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation. *J Neuromuscul Dis.* 5(2): 193-203, May, 2018
- 19) Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy. *Hum Genome Var.* 5:9, eCollection May, 2018
- 20) Ishiyama A, Kimura Y, Iida A, Saito Y, Miyamoto Y, Okada M, Sato N, Nishino I, Sasaki M: Transient swelling in the globus pallidus and substantia nigra in childhood suggests SENDA/ BPAN. *Neurology.* 90(21): 974-976, May, 2018
- 21) Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, Sakai C, Matsushima Y, Makioka N, Ogata T, Suzuki E, Komaki H, Sasaki M, Mimaki M, Goto YI, Nishino I: *NDUFAF3* Variants that Disrupt Mitochondrial Complex I Assembly may associate with Cavitating Leukoencephalopathy. *Clin Genet.* 95(5): 1103-1106, May, 2018
- 22) Tadokoro K, Ohta Y, Sasaki R, Takahashi Y, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Hayashi K, Morishita M, Nishino I, Abe K: A mild myopathy with anti-SRP plus anti-PL-12 antibodies successfully treated by oral steroid monotherapy. *J Neurol Sci.* 388: 7-9, May, 2018
- 23) Kondo T, Yasuda T, Mukaida K, Otsuki S, Kanzaki R, Miyoshi H, Hamada H, Nishino I, Kawamoto M: Genetic and functional analysis of the *RYR1* mutation p. Thr84Met revealed a susceptibility to malignant hyperthermia. *J Anesth.* 32(2): 174-181, Apr, 2018 doi:
- 24) Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S, Minami N, Yonemoto N, Takeuchi F, Nishino I, Murata M, Takeda S, Takahashi Y, Kimura E: Social involvement issues in patients with Becker muscular dystrophy: A questionnaire survey of subjects from a patient registry. *Brain Dev* 40(4): 268-277, Apr, 2018
- 25) 松浦由佳, 大栗聖由, 斎藤義朗, 青江康貴, 小川絢女, 佐藤研吾, 大前登典, 西野一三, 廣岡保明, 前垣義弘: 横隔膜超音波検査による Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの呼吸筋評価. *臨床神経生理学.* 46(4): 147-152, Aug, 2018
- 26) 堀江貞志, 種市尋宙, 田中朋美, 宮 一志, 本郷和久, 足立雄一, 西野一三: 低身長で, 繰り返すけいれん発作を契機に診断された MELAS の 1 例. *小児科.* 59(4): 354, Apr, 2018

(2) 著書

- 1) 西野一三: 遺伝について. 遠位型ミオパチーガイドブック, (医療監修: 西野一三, 吉岡和香子), 特定非営利活動法人 PADM, 東京, pp29-30, Sep, 2018
- 2) 吉岡和香子, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーとは. 遠位型ミオパチーガイドブック, (医療監修: 西野一三, 吉岡和香子), 特定非営利活動法人 PADM, 東京, pp11-13, Sep, 2018
- 3) 西川敦子, 西野一三: ミオパチー. 神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ, (編集: 水澤英洋), 南江堂, 東京, pp292-307, May, 2018
- 4) 青木吉嗣, 野口 悟: 遺伝性筋疾患に対する治療薬開発の最先端. 実験医学 増刊号 超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス, (編集: 武田伸一), 羊土社, 東京, pp175-181, May, 2018
- 5) 上住 円, 野口 悟: 骨格筋の定量的解析技術—筋線維数, 断面積, 筋線維タイプの定量解析, および, 筋再生実験. 実験医学 増刊号 超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス, (編集: 武田伸一), 羊土社, 東京, pp207-210, May, 2018
- 6) 谷端 淳, 野口 悟: 骨格筋の機能解析 (筋肥大・委縮誘導モデル, 運動・筋機能評価, 筋張力測定). 実験医学 増刊号 超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス, (編集: 武田伸一), 羊土社, 東京, pp211-214, May, 2018
- 7) 林晋一郎, 小野悠介: 骨格筋からのサテライト細胞の単離法. 実験医学 増刊号 超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス, (編集: 武田伸一), 羊土社, 東京, pp220-225, May, 2018

(3) 総説

- 1) 西野一三: 代謝性筋疾患に対する補充療法. 日本内科学会雑誌. 107(8): 1501-1506, Aug, 2018
- 2) 片平正隆, 横川哲朗, 三浦俊輔, 中村裕一, 鈴木 聡, 及川雅啓, 喜古雄一郎, 西野一三, 竹石 恭: 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に合併した非虚血性心不全の1例. 心臓. 50(10): 1138-1144, Oct, 2018
- 3) 井上道雄, 西野一三: 筋疾患の治療の進歩. 神経治療. 34(5): 530-534, Apr, 2018

(4) その他 新聞等

- 1) 井上道雄: 第22回世界筋学会参加報告. 医療の広場, 公益財団法人政策医療振興財団, 58(6): 24-26, Jun, 2018

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: GNE myopathy. 4th International Neuromuscular Congress of Iran (Shayanmehr Hall), Tabriz, Iran, 9.26, 2018 (9.26-9.28)
- 2) Nishino I: New histological classification of idiopathic inflammatory myopathies. 4th International Neuromuscular Congress of Iran (Shayanmehr Hall), Tabriz, Iran, 9.26, 2018 (9.26-9.28)
- 3) Nishino I: Muscle pathology in the era of NGS. 19th International Congress of Neuropathology (Keio Plaza Hotel Tokyo), Japan, 9.23, 2018 (9.23-9.27)

- 4) Nishino I: Mouse and zebra fish models. 237th ENMC International Workshop: GNE myopathy (Courtyard Amsterdam Airport Hotel), LX Hoofddorp, The Netherlands, 9.15, 2018 (9.14-9.16)
- 5) Nishino I: GNE cohort and natural history study in Japan. 237th ENMC International Workshop: GNE myopathy (Courtyard Amsterdam Airport Hotel), LX Hoofddorp, The Netherlands, 9.14, 2018 (9.14-9.16)
- 6) Hayashi S: Establishment of a long-term culture system for Muscle stem cells. 5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress – 2018 Kyoto, Japan (国立京都国際会館), Kyoto, 9.7, 2018 (9.4-9.7)
- 7) Tanboon J, Ogasawara M, Nishino I: A 69-year-old man with a 1-year history of progressive leg weakness. 17th ASIAN AND OCEANIAN MYOLOGY CENTRE (AOMC) ANNUAL SCIENTIFIC MEETING AND 28TH MALAYSIAN SOCIETY OF NEUROSCIENCES (MSN) ANNUAL SCIENTIFIC MEETING (Hotel Istana Kuala Lumpur), Kuala Lumpur, Malaysia, 7.29, 2018(7.27-7.29)
- 8) Nishino I: Inflammatory myopathies in Japan. 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.14, 2018(6.14-6.16)
- 9) Hayashi S, Manabe I, Oishi Y, Nishino I: Regulation of muscle stem cell function during murine fetal development. 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.16, 2018(6.14-6.16)
- 10) 西野一三：筋疾患の診断ポイント～治療薬のある筋疾患を見逃さない為に～. 日本筋学会第4回学術集会(川崎医科大学), 倉敷市, 8.11, 2018(8.10-8.11)
- 11) 西野一三：炎症性筋疾患の最近の進歩. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 6.1, 2018(5.31-6.2)
旅費：開発費西野班

(2) 国際学会

- 1) Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Nishino I: Diagnostic value of perifascicular HLA-DR expression in anti-synthetase syndrome associated myopathy (ASM). 3rd GLOBAL CONFERENCE ON MYOSITIS (European School of Management and Technology), Berlin, 3.28, 2019(3.27-3.30)
- 2) Noguchi S, Ogawa M, Nishino I: A model for dominant-mutated collagen VI-related disorder and allele-specific gene silencing therapy. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
- 3) Hayashi S, Oishi Y, Manabe I, Nishino I: Klf5 has essential roles in myoblast differentiation and survival during fetal muscle development. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
- 4) Arahata Y, Ishiyama A, Ogawa M, Noguchi S, Tanaka R, Takeshita E, Shimizu-Motohashi

- Y, Komaki H, Saito Y, Nishino I: Pneumothorax in Ullrich congenital muscular dystrophy. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
- 5) Ishiyama A, Kusabiraki S, Inoue M, Oya Y, Miyahara H, Takeshita E, Motohashi Y, Komaki H, Sasaki M, Nishino I: Clinical characteristics of 4 patients with childhood-onset reducing body myopathy in Japan. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
 - 6) Kabeya Y, Takeuchi Y, Nakano H, Okubo M, Inoue M, Tokumasu R, Ozawa I, Takano A, Iwamori T, Yonezawa S, Nishino I: Physician-Level muscle disease classifier for computer-aided diagnostic with neural networks. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
 - 7) Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Matsuo M, Nishino I: Nonsense mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
 - 8) Chen Y, Xi J, Zhu W, Lin J, Luo S, Yue D, Cai S, Sun C, Zhao C, Mitsuhashi S, Nishino I, Xu M, Lu J: GNE myopathy in Chinese population: hotspot and novel mutations. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.5, 2018(10.2-10.6)
 - 9) Inoue M, Uruha A, Charuel J, Musset L, Suzuki S, Kuwana M, Mimori T, Nishino I: Tight association between microinfarction and capillary MAC deposition in dermatomyositis. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.3, 2018(10.2-10.6)
 - 10) Liang W, Wang C, Tian X, Chen W, Kan T, Nishino I, Wong L, Jong Y: Limb-girdle muscular dystrophy in Taiwan: a referral center experience. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.3, 2018(10.2-10.6)
 - 11) Kumutpongpanich T, Hayashi S, Iida A, Okubo M, Matsuo M, Noguchi S, Nishino I: Novel deep intronic mutations in *MTM1* in X-linked myotubular myopathy. 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (Hotel Intercontinental Mendoza), Mendoza, Argentina, 10.3, 2018(10.2-10.6)
 - 12) Yoshioka W, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kimura E, Nakamura H, Hayashi S, Iida A, Noguchi S, Nishino I: Frequency of c.620A>T homozygotes is extremely low in Japanese GNE myopathy patients: What is determining the pathogenicity? 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.15, 2018(6.14-6.16)
 - 13) Inoue M, Iida A, Noguchi S, Nishino I: Combined target resequencing for Japanese patients with myofibrillar myopathy. 11th Japanese-French Workshop “New insights

in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.15, 2018(6.14-6.16)

- 14) Saito Y, Ishiyama A, Saito Y, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Noguchi S, Nishino I, Sasaki M: Electrophysiological and pathological studies of peripheral nerves in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A. 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.15, 2018(6.14-6.16)
- 15) Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Nishino I: Comprehensive analysis in Japan: Nonsense mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy. 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.15, 2018(6.14-6.16)
- 16) Sasaki-Honda M, Jonouchi T, Arai M, Hotta A, Mitsuhashi S, Nishino I, Matsuda R, Sakurai H: Oxidative stress and genotoxic stresses can be a risk factor by increasing the causative DUX4 expression in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD). 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.15, 2018(6.14-6.16)
- 17) Uruha A, Allenbach Y, Charuel JL, Musset L, Aussy A, Boyer O, Mariampillai K, Landon-Cardinal O, Rasmussen C, Maisonobe T, Leonard-Louis S, Suzuki S, Nishino I, Stenzel W, Benveniste O: Diagnostic potential of sarcoplasmic MxA expression in subsets of dermatomyositis. 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (National Center of Neurology and Psychiatry), Kodaira, 6.15, 2018(6.14-6.16)

(3) 一般学会

- 1) Tanboon J, Sanmaneechai O, Sangruchi T, Lundberg IE, Suzuki S, Nishino I: A 6-year-old boy with progressive proximal muscle weakness for 1 year and 6 months. 第96回 Neuromuscular Conference (帝京大学), 板橋区, 3.16, 2019
- 2) Luh Ari Indrawati, Rasha El-Sherif, Tanboon J, Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Saito Y, Inoue M, Okubo M, Nishino I: A 24-Year-Old Man with Childhood-Onset Myalgia and Minimal Muscle Weakness. 第96回 Neuromuscular Conference (帝京大学), 板橋区, 3.16, 2019
- 3) Hayashi S: Klf regulates myoblast differentiation and apoptosis during fetal muscle development. 第6回若手による骨格筋細胞研究会 (大阪大学), 大阪市, 11.12, 2018(11.12-11.13)
- 4) 林晋一郎, 大石由美子, 真鍋一郎, 西野一三: Klf5による骨格筋発生の制御機構. 日本筋学会第4回学術集会 (川崎医科大学), 倉敷市, 8.10, 2018(8.10-8.11)
- 5) 本田 充, 城之内達也, 新井芽丹, 堀田秋津, 三橋里美, 西野一三, 松田良一, 櫻井英俊: 患者由来 iPS 細胞モデルで明らかにした顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの病態における酸化ス

- トレスの役割. 日本筋学会第4回学術集会(川崎医科大学), 倉敷市, 8.10, 2018(8.10-8.11)
- 6) 川幡由希香, 川原玄理, 井上道雄, 西野一三, 林由起子: ゼブラフィッシュを用いた HSPB8 ミオパチーにおける凝集体タンパク質の解析. 日本筋学会第4回学術集会(川崎医科大学), 倉敷市, 8.10, 2018(8.10-8.11)
 - 7) Inoue M, Uruha A, Charuel JL, Musset L, Suzuki S, Kuwana M, Mimori T, Nishino I: Microinfarction in juvenile dermatomyositis. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 6.2, 2018(5.31-6.2)
 - 8) 岡野聡美, 田中亮介, 岡山亜貴恵, 鈴木菜生, 高橋 悟, 西野一三, 東 寛: COL4A1 異常症に合併した重篤な筋合併症. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 6.1, 2018(5.31-6.2)
 - 9) 仲村貞郎, 當山真紀, 浜田有為子, 知念安紹, 西野一三, 中西浩一: 進行性の小脳萎縮を伴い診断に難渋した CFTD の一例. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 6.1, 2018(5.31-6.2)
 - 10) 石黒久美子, 石垣景子, 佐藤孝俊, 七字美延, 村上てるみ, 西野一三, 森まどか, 永田 智: Bethlem ミオパチー患者における足トラブルとフットケアに関して. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 6.1, 2018(5.31-6.2)
 - 11) 石山昭彦, 齋藤良彦, 宮本雄策, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 佐藤典子, 西野一三, 佐々木征行: 小児期発症の小脳性運動失調症患者に関する質問票調査. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 6.1, 2018(5.31-6.2)
 - 12) 横山はるな, 齋藤貴志, 竹下絵里, 小牧宏文, 石山昭彦, 本橋裕子, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行: 頭部画像上, 小脳萎縮が先行したミトコンドリア病の診断経過. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 5.31, 2018(5.31-6.2)
 - 13) 岩田 啓, 石山昭彦, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行: m.14453G>A 変異を有する MELAS の臨床経過と脳 MRI 所見の特徴. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉, 5.31, 2018(5.31-6.2)
 - 14) 三浦雅樹, 小牧宏文, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 西野一三: 小児期発症ラミノパチーの長期経過. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉市, 5.31, 2018(5.31-6.2)
 - 15) 草間祥平, 井上道雄, 石山昭彦, 大矢 寧, 宮原弘明, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三: 筋力低下を呈し筋病理所見で還元小体を認め, FHL1 遺伝子変異を同定した小児期発症の4例における臨床的特徴. 第60回日本小児神経学会学術集会(幕張メッセ国際会議場), 千葉市, 5.31, 2018(5.31-6.2)
 - 16) 大久保真理子, 岡 明: 日本におけるジストロフィノパチーの遺伝学的解析. 第121回日本小児科学会学術集会(福岡国際会議場), 福岡市, 4.21, 2018(4.20-4.22)
旅費: 開発費小牧班

(4) その他(講演等)

- 1) Hayashi S: Klf5 regulates skeletal muscle differentiation, regeneration and development. Open CiRA Seminar (Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University), Kyoto, 9.7, 2018(9.4-9.7)

- 2) Nishino I: Inflammatory myopathy. The 1st NCNP-Siriraj Muscle School (Siriraj Hospital, Mahidol University), Bangkok, Thailand, 8.17, 2018(8.15-8.17)
- 3) Nishino I: Muscle disease CPC. The 1st NCNP-Siriraj Muscle School (Siriraj Hospital, Mahidol University), Bangkok, Thailand, 8.17, 2018(8.15-8.17)
- 4) Nishino I: Muscular dystrophy. The 1st NCNP-Siriraj Muscle School (Siriraj Hospital, Mahidol University), Bangkok, Thailand, 8.16, 2018(8.15-8.17)
- 5) Tanboon J, Nonaka I, Nishino I: Practical assigned case for participants. The 1st NCNP-Siriraj Muscle School (Siriraj Hospital, Mahidol University), Bangkok, Thailand, 8.16, 2018(8.15-8.17)
- 6) Nishino I: How to read muscle biopsy. The 1st NCNP-Siriraj Muscle School (Siriraj Hospital, Mahidol University), Bangkok, Thailand, 8.15, 2018(8.15-8.17)
- 7) Tanboon J, Nonaka I, Nishino I: Muscle Biopsy Specimen: Preparation and Fixation. The 1st NCNP-Siriraj Muscle School (Siriraj Hospital, Mahidol University), Bangkok, Thailand, 8.15, 2018(8.15-8.17)

(5) その他 (研究成果発表会, 研究所発表会)

- 1) Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Goto YI, Mimaki M, Nishino I: Bi-allelic mutations in *COX6A2* cause a striated muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency. The 40th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.6, 2019 (3.6-3.7)
- 2) Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Matsuo M, Nishino I: Nonsense/ frameshift mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy. The 40th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.6, 2019 (3.6-3.7)
- 3) Ogasawara M, Noguchi S, Hayashi S, Nishino I: Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber is core myopathy. The 40th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.6, 2019 (3.6-3.7)

3. 班会議発表

- 1) 井上道雄, 飯田有俊, 野口 悟, 西野一三: 筋原線維性ミオパチーの mutation profile と臨床病理学的スペクトラム. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)) 「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(H29- 難治等 (難))- 一般 -030) (主任研究者: 青木正志) 平成 30 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 2.1, 2019
- 2) 杉江和馬, 小牧宏文, 江浦信之, 塩田 智, 井口直彦, 七浦仁紀, 森栄一朗, 西野一三: 自己食空胞性ミオパチーの調査研究と「診療の手引き」作成. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)) 「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(H29- 難治等 (難))- 一般 -030) (主任研究者: 青木正志) 平成 30 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 2.1, 2019
- 3) 井上道雄, 内野俊平, 飯田有俊, 野口 悟, 林晋一郎, 高橋 努, 藤井克則, 小牧宏文, 竹下絵里,

- 瑩中征哉, 吉澤拓也, Leentje Van Lommel, Frans Schuit, 後藤雄一, 三牧正和, 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明と診断・治療法開発. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者:西野一三)平成 30 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2018(12.5-12.6)
- 4) 遠藤 剛, 高野和儀, 西野一三: 筋原線維異常と筋変性を伴う遺伝性筋疾患の分子機構の解明. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者:西野一三)平成 30 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2018(12.5-12.6)
- 5) 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: 骨格筋幹細胞の分化制御機構の解明と筋疾患治療への応用(次世代シーケンサーを用いたミオチューブラーミオパチーの診断と治療法開発). 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者:西野一三)平成 30 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2018(12.5-12.6)
- 6) 林晋一郎, 大石由美子, 上住聡芳, 上住 円, 真鍋一郎, 西野一三: 骨格筋幹細胞の未分化性維持機構の解明と長期培養法の開発. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成 30 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.3, 2018(12.3-12.4)
- 7) 野口 悟, 小川 恵, 西野一三: 遺伝性筋疾患の病態解明と治療法の開発 - VI 型コラーゲン関連ミオパチーに対する治療法の開発-. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成 30 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.3, 2018(12.3-12.4)
- 8) 吉岡和香子, 大久保真理子, 井上道雄, 斎藤良彦, 小笠原真志, 久禮友里子, 西野一三: GNE ミオパチーの Remudy 登録状況と変異毎の重症度に関する考察. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究」(主任研究者:小牧宏文)平成 30 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.30, 2018(11.30-12.1)

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」主任研究者:西野一三 分担研究者:林晋一郎
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」分担研究者:野口 悟(研究代表者:武田伸一)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究」分担研究者:西野一三(研究代表者:小牧宏文)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」分担研究者:野口 悟(研究代表者:星野幹雄)
- 5) 日本医療研究開発機構委託研究開発費(難治性疾患実用化研究事業)「遺伝性筋疾患の統合的ゲノム解析拠点形成」研究代表者:西野一三 研究分担者:野口 悟, 林晋一郎

- 6) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（障害者対策総合研究開発事業）「細管集合体ミオパチーの臨床情報解析とモデルマウスでの病態解析並びに治療法開発」研究代表者：野口 悟 研究分担者：西野一三
- 7) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（難治性疾患実用化研究事業）「遠位型ミオパチーにおける承認申請に向けたアセノイラミン酸の長期投与試験」研究分担者：西野一三（研究代表者：青木正志）
- 8) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（難治性疾患実用化研究事業）「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築」研究分担者：西野一三（研究代表者：松田文彦）
- 9) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（臨床ゲノム情報統合データベース整備事業）「希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備」研究分担者：西野一三（研究代表者：辻 省次）
- 10) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業）「クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進のための産学連携による筋疾患レジストリの発展的拡大と、生体試料との連携、国際協調を見据えた研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：中村治雅）
- 11) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「希少難治性筋疾患に関する調査研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：青木正志）
- 12) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：松村 剛）
- 13) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：後藤雄一）
- 14) 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「希少難治性筋疾患におけるオートファジーを介した蛋白分解機構と病態機序の解明」研究分担者：西野一三（研究代表者：杉江和馬）
- 15) 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「壊死性ミオパチー病態解明のための NGS による感受性遺伝子の探索」研究分担者：西野一三（研究代表者：大貫優子）
- 16) 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「筋衛星細胞の未分化性維持メカニズムの解明と筋ジストロフィー治療への応用」研究代表者：林晋一郎

▶ 受賞

Okubo M: World Muscle Society, Elsevier WMS Membership Award, 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY, Mendoza, Argentina, 10.2-10.6, 2018

Inoue M: World Muscle Society, Elsevier WMS Membership Award, 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY, Mendoza, Argentina, 10.2-10.6, 2018

2. 疾病研究第二部

I. 研究部の概要

疾病研究第二部においては、知的障害、周産期障害その他の脳の器質的又は機能的異常に起因する発達障害の研究を、主として神経学的及び生物学的方法を用いて行っている。同じ対象疾患を扱いながら、主として神経生理学的、心理学的に研究をしている精神保健研究所知的・発達障害部（稲垣真澄部長）と連携し、当センターの4つの柱の一つである脳発達障害研究を担っている。

参加している主な研究プロジェクトとしては、ゲノム医療実現化プロジェクト関連、バイオリソースを用いた研究、AMED 難治性疾患実用化研究事業などである。

さらに、後藤は、平成26年4月に発足したメディカル・ゲノムセンター（MGC）のセンター長として、ゲノム関連研究及び事業と6ナショナルセンター連携のバイオバンク事業を担当した。

II. 研究活動

1) ミトコンドリア病に関する研究

担当者：後藤雄一、内野俊平、竹下絵里（併任）、小牧宏文（併任）、松島雄一（客員）、三牧正和（客員）、中田和人（客員）

ミトコンドリア病は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。当研究部は、MGCゲノム臨床開発部や病院臨床検査部遺伝子検査診断室と共同して、ミトコンドリア病の診断拠点として機能している。平成29年度に新たに始まった次世代シーケンサーを用いた診断拠点研究（研究代表者：西野一三神経研究所／MGC部長）において、次世代シーケンサーを用いたパネル解析・エクソーム解析を進め、新規の原因遺伝子の同定作業を継続している。また、ミトコンドリア病の患者レジストリーをRemudyの仕様に合わせて構築した。

2) レット症候群およびMECP2重複症候群の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、代紅梅、竹下絵里（併任）

2007年に伊藤らは、レット症候群の責任遺伝子であるMECP2の下流遺伝子としてinsulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)を発見し、Igfbp3-欠損マウスの形態学的解析、発現解析と行動解析により新しい発達障害のモデル動物を提唱している。また、レット症候群患者データベース登録を開始し150例以上に達した。MECP2重複症候群の疫学調査を開始した。全国の小児科および療育機関を対象に行い、患者数約50名であることが判明した。また診断基準を作成した。

3) 先天性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上 健、李コウ、鈴木禎史、刑部仁美、松島由紀子

Pelizaeus-Merzbacher病やPCWHなどの先天性大脳白質形成不全症について、培養細胞、モデルマウスなどを用いて、病態解析と治療法開発を目指した研究を行っている。既存薬ライブラリーを用いたドラッグ・リポジショニングによる病態標的治療薬の探索、ゲノム編集による変異の修復、幹細胞移植治療などの研究課題に取り組んでいる。本年度はAAVを用いた遺伝子治療で進展がみられ論文投稿した。また、臨床研究として先天性大脳白質形成不全症の患者レジストリーの確立、クルクミンを用いたPelizaeus-Merzbacher病治療研究を9例の患者で行っている。

4) 遺伝性知的障害の病因解明とリサーチ・リソースの構築

担当者：後藤雄一、井上健、阿部ちひろ、中村葉子、中川栄二（併任）、竹下絵里（併任）

知的障害の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝子検査を行うとともに、その試料を将来の研究に活用するための保存システムを当センターに構築している。本年度末までに650家系を登

録し、アレイ CGH や次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行っている。AMED ゲノム医療実現プラットフォーム事業として理化学研究所と協力して、全ゲノムシーケンス解析技術の臨床応用に関する研究を継続している。

5) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之，赤松智久，青木良則，斎藤貴志（併任），稲垣真澄（併任），加賀佳美（併任），水口雅（客員）

周産期低酸素性脳症のモデル動物を用いた研究，他施設との共同研究で脂質蓄積症，自閉症などの発達期脳障害をきたす疾患の病因・病態解析研究を行っている。特に，新生児低酸素性虚血性脳症の生物マーカー候補および治療標的候補として，LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor 1) を同定した。多施設共同研究（東京大学医学部附属病院，埼玉県立小児医療センター，青梅市立総合病院，帝京大学医学部附属病院，小児総合医療センターなど）を行い，臨床的意義を検証した。またジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患の一病型である有馬症候群の病因を同定するとともに，診療ガイドラインを作成した。

6) 精神・神経疾患の遺伝カウンセリングに関する研究

担当者：後藤雄一，井上健，竹下絵里（併任），杉本立夏（併任）

病院遺伝カウンセリング室の運営をしながら，具体的な遺伝カウンセリングに対応した研究と研修を行っている。お茶の水女子大学，川崎医療福祉大学，千葉大学，東北大学から実習生を受け入れた。また，遺伝勉強会（毎週月曜）を実施し，センター内外からの参加者を得た。

Ⅲ．社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は，ミトコンドリア病患者家族の会の顧問をしており，また NPO 法人「こいのぼり」のアドバイザーとして，ミトコンドリア病 MELAS の治療プロジェクトに関わっている。伊藤は，レット症候群家族会，ジュベール症候群の家族会及びシンポジウム，井上は先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを開催し，患者会活動を支援した。

2) 専門教育面における貢献

後藤は，東邦大学医学部の客員教授として，また横浜市立大学医学部，川崎医療福祉大学，東京大学医学部，国際医療福祉大学，お茶の水女子大学，聖路加国際大学の非常勤講師として，学生もしくは大学院生の講義を行った。伊藤は，山梨大学の客員准教授として学生の指導にあたり，東京都保健医療公社多摩北部医療センターの非常勤病理医として活動し，井上は，国立看護大学校の学生の講義を行った。

3) 神経研究所及び病院主催の研修会

MGC が主催する筋病理セミナーで「ミトコンドリア病」（後藤）の講義を行った。

4) 保健医療行政・政策に関連する研究・調査，委員会への貢献

後藤は，厚生労働省薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会委員として，年 4 回の審議会に参加した。井上は東村山市の介護認定の審査・判定を行い，地域の介護福祉行政に貢献している。

5) センター内における臨床的活動

後藤と井上は，病院併任医師として定期的に患者を診療している。平成 13 年 4 月からを本格的に稼働している遺伝カウンセリング外来において，後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として，杉本（認定遺伝カウンセラー）とともに遺伝カウンセリング及び遺伝学的検査前後のカウンセリングを行った。井上は，センター病院精神科医師として外来を担当した。伊藤は病

院臨床検査部の医師（併任）として、特に小児神経疾患症例の剖検を院内外で行っている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Lin H, Miyauchi K, Harada T, Okita R, Takeshita E, Komaki H, Fujioka K, Yagasaki H, Goto Y, Yanaka K, Nakagawa S, Sakaguchi Y, Suzuki T. CO₂-sensitive tRNA modification associated with human mitochondrial disease. *Nat Commun* 9:1875, 2018
- 2) Iida A, Takeshita E, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Kurosawa K, Inoue K, Goto Y. A novel intragenic deletion in OPHN1 in a Japanese patient with Dandy-Walker malformation. *Hum Genom Var* 6:1, 2019 Jan
- 3) Ozawa K, Mochizuki K, manabe Y, Yoshikura N, Shimohata T, Nishino I, Goto Y. Retinal dystrophy associated with a single-base deletion mutation in mitochondrial DNA 3271 in patient with MELAS syndrome. *Doc Ophthalmol* 138:147-152, 2019
- 4) Itoh M, Dai H, Horike S, Ganzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y, Kato Y. Biallelic *KARS* pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* 142:560-573, 2019.
- 5) Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, Sakai C, Matsushima Y, Makioka N, Ogata T, Suzuki E, Komaki H, Sasaki M, Mimaki M, Goto YI, Nishino I: *NDUFAF3* variants that disrupt mitochondrial complex I assembly may associate with cavitating leukoencephalopathy. *Clin Genet.* 93 (5):1103-1106, 2018.
- 6) Akamatsu T, Sugiyama T, Aoki Y, Kawabata K, Shimizu M, Okazaki K, Kondo M, Takahashi K, Yokoyama Y, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M. A pilot study of soluble form of LOX-1 is a novel biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 206:49-55, 2019.
- 7) Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima Syndrome with specific variations of CEP290 gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 40(4):259-267, 2018.
- 8) Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Hori T, Suzuki K, Hayashi M, Masumoto K, Inoue K. A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel *SOX10* mutation. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(5):1195-1199
- 9) Takizawa H, Hara Y, Mizobe Y, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Hoshino M, Komaki H, Takeda S, Aoki Y. Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride. *Sci Rep* 9(1):3807, 2019

(2) 著書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 小児の治療指針 (小児科診療 2018 年増刊号), pp. 857-859, 2018
- 2) 伊藤雅之: ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン. 厚生労働省「ジュベール症候群関連疾患」研究班. 東京. 2018.
- 3) 井上 健: 「メンデルの法則」「遺伝率」「集団遺伝」(編集) 一般社団法人日本人類遺伝学会 「コアカリ準拠 臨床遺伝学テキストノート—ゲノム医療に必要な考え方を身につける—」 診断と治療社 p20-24. 2018
- 4) 三牧正和: ミトコンドリア遺伝. 臨床遺伝学テキストノート (日本人類遺伝学会編集). 診断と治療社, 東京, 42-52, Oct, 2018
- 5) 中川栄二: てんかんガイドライン. 発達障害白書 2019 年版. 日本発達障害連盟編. 明石書店, 東京, pp52-53, Sep, 2018

(3) 総説

- 1) 伊藤雅之. レット症候群の概要. 難病と在宅ケア 2018; 24(5):30-34.
- 2) 三牧正和: 医療—成人に達する / 達した患者への医療— 小児神経疾患・筋疾患. 医学のあゆみ. Vol.267, No.3 医歯薬出版株式会社, 東京, 240-245, Oct, 2018
- 3) 中川栄二: 特殊なてんかん: 反射てんかん. 精神科, 34 [Suppl. 1]: 292 -298, 2019

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病診療の現状と未来 - オバービュー. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31, 2018
- 2) Itoh M. Partial loss of pancreas endocrine and exocrine cells of human ARX-null mutation: consideration of pancreas differentiation. The 7th Congress of European Academy of Pediatric Society. Paris, France, 11.2, 2018.
- 3) 伊藤雅之. 治験・臨床研究に向けたレット症候群患者データベースの活用. 第 60 回日本小児神経学会 共同研究支援委員会主催セミナー 第二部: エキスパートに聞く「患者登録システムを活用した治験・臨床研究の推進」, 幕張, 6.1, 2018.
- 4) 伊藤雅之, 赤松智久. 新生児低酸素性虚血性脳症の新たなバイオマーカーの開発と展望: こどもの健やかな発達を守るために. AMED プロジェクト連携シンポジウム 2018 「こどもの健全な成長・発達と疾患克服」, 東京, 1.23, 2019.
- 5) 伊藤雅之. レット症候群患者データベース. レット症候群・MECP2 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo, 東京, 2.3, 2019.
- 6) Inoue K. To understand and fix the problems of hypomyelinating leukodystrophy. Glial Section Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Sciences. Yonsei University ABMRC, Seoul, Korea, 2.22, 2019
- 7) 三牧正和: ミトコンドリア病診断のピットフォール. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31, 2018
- 8) 中川栄二: 神経発達症とてんかん Neurodevelopmental disorder and Epilepsy. 第 52 回日本てんかん学会学術集会, 横浜, 10.26, 2018

(2) 国際学会

- 1) Itoh M. Genetic distribution of Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. EMBO Workshop Cilia 2018, Copenhagen, Denmark, 10.2-10.5,2018.
- 2) Akamatsu T, Sugiyama T, Aoki Y, Kawabata K, Shimizu M, Okazaki K, Kondo M, Takahashi K, Yokoyama Y, Takahashi N, Goto Y, Oka A, M. Itoh M. Soluble form of LOX-1 is a candidate biomarker of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. The 7th Congress of the European Academy of Pediatrics Society, Paris, 10.30-11.3, 2018.
- 3) Aoki Y, Akamatsu T, Takahashi N, Oka A, Goto Y, Itoh M. LOX-1 Mediates Inflammatory Activation of Microglia under Hypoxic-Ischemic Conditions. The 9th Congress of Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS 2018), Manila, 9.23-26, 2018.
- 4) Kouga T, Koizume S, Jimbo E, Yamagata T, Inoue K, Osaka H. Chemical chaperone screening for Pelizaeus-Merzbacher disease. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2018. San Diego, USA, 10.19, 2018
- 5) Hijazi H, Hobson GM, Bernardini L, Mar SS, Manning MA, Hanson-Kahn A, Gonzaga-Jauregui C, Simons P, Sperle K, Coelho FS, Lee JA, Fang P, Cheung SW, Inoue K, Pehlivan D, Lupski JR, Carvalho CMB. Clinical and genomic characterization of seven novel PLP1 deletion cases reveals large-deletion syndrome specific to female cases. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2018. San Diego, USA, 10.18, 2018
- 6) Inoue K, Li H, Okada H, Goto Y, Okada T. AAV gene therapy with artificial miRNA-mediated oligodendrocyte-specific gene suppression: implication for the treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2018. San Diego, USA,10.17,2018
- 7) Inoue K, Li, H Okada H, Goto Y, Okada T. Development of AAV enabling oligodendrocyte-specific gene suppression: implication for the treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease. 11th FENS, Forum of Neuroscience. Berlin, Germany, 7.8, 2018
- 8) K. Deguchi, K. Kubo, K. Inoue, K. Nakajima. Neuronal network damage in mouse model of extremely preterm infants with brain injury. ISDN 2018: 22nd Biennial Meeting of the International Society of Developmental Neuroscience 2018. Nara Kasugano International Forum, Nara, Japan, 5.22, 2018
- 9) Nakagawa E. Efficacy of thyrotropin releasing hormone therapy for patients with subacute sclerosing panencephalitis. The 15th International Child Neurology Congress (ICNC2018). Mumbai, India, 11.15-18, 2018.
- 10) Nakagawa E. Estimation of frontal lobe absence epilepsy with ADHD. The 13th European Congress on Epileptology (ECE). Vienna, Austria, 8.26-30, 2018.
- 11) Nakagawa E. Relationship between sleep EEG power Spectrum and executive function in children with ADHD. The 23rd World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry. Prague, The Czech Republic, 7.23-27, 2018.

(3) 一般学会

- 1) 清水玲子, 杉本立夏, 竹下絵里, 井上健, 後藤雄一：当院における精神疾患における遺伝関連の相談とその特徴．遺伝カウンセリング学会第42回大会，仙台，6.30, 2018

- 2) 赤松智久, 杉山雄大, 青木良則, 高橋尚人, 岡明, 後藤雄一, 伊藤雅之. 新生児低酸素性虚血性脳症の新規バイオマーカーとしての sLOX-1. 第 54 回日本周産期・新生児医学会学術, 東京, 6.29, 2018.
- 3) 李 コウ, 岡田浩典, 境和久, 岡田尚巳, 一戸紀孝, 後藤雄一, 井上健. Pelizaeus-Merzbacher 病における PLP1 遺伝子重複を標的とした AAV による artificial miRNA 遺伝子治療, 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28, 2018
- 4) 黒田佑次郎, 佐藤紀子, 児山洋平, 大類真嗣, 岩佐一, 井上健, 佐藤哲也, 八代千賀子, 松田久美子. 避難指示解除を受けた住民のソーシャルサポートの現状と心理的要因との関連～帰還者と未帰還者ごとの分析. 第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 10.24, 2018
- 5) 井上健, 李コウ, 岡田浩典, 後藤雄一, 岡田尚巳. Artificial miRNA システムを用いた AAV 遺伝子発現抑制治療法の開発: Pelizaeus-Merzbacher 病の治療法開発を目指して, 第 63 回日本人類遺伝学会, 横浜, 10.13, 2018
- 6) 佐野賢太郎, 室伏佑香, 森山陽子, 安藤直樹, 池野充, 井上健, 小坂仁, 後藤知英, 佐々木征行, 萩野谷和裕, 森本昌史, 和田敬仁, 高梨潤一. TUBB4A 関連白質変性症 7 例の MR spectroscopy による検討, 第 60 回日本小児神経学会, 千葉, 6.1, 2018
- 7) 植松有里佳, 植松貢, 佐藤亮, 井上健, 呉繁夫. 線維芽細胞から神経細胞への direct conversion による疾患原因遺伝子変異の機能解析. 第 60 回日本小児神経学会, 千葉, 6.1, 2018
- 8) 井上健, 黒澤健司, 才津浩智, 山本俊至, 小坂仁, 高梨潤一. 先天性大脳白質形成不全症の診断サポートのためのコンサルテーションボード. 第 60 回日本小児神経学会, 千葉, 5.31, 2018
- 9) 田中美歩, 加賀佳美, 白川由佳, 稲垣真澄: Srrm4 部分欠損マウスが呈する睡眠調節リズム及び社会性行動の異常. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 11.9, 2018.
- 10) 横山はるな, 齋藤貴志, 竹下絵里, 小牧宏文, 石山昭彦, 本橋裕子, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行. 頭部画像上, 小脳萎縮が先行したミトコンドリア病の診断経過. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31-6.2, 2018
- 11) 岩田啓, 石山明彦, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行. m.14453G>A 変異を有する MELAS の臨床経過と脳 MRI 所見の特徴. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31-6.2, 2018

(4) その他

- 1) 伊藤雅之. レット症候群と MECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究. 日本医療研究開発機構 2018 年度 6 事業合同成果報告会 疾患克服への挑戦 2018. 東京. 2019 年 2 月 7 日.
- 2) 伊藤雅之. レット症候群の病因・病態に基づいた治療法開発のための基盤研究. 日本医療研究開発機構 2018 年度 6 事業合同成果報告会 疾患克服への挑戦 2018. 東京. 2019 年 2 月 7 日.
- 3) 伊藤雅之. 赤ちゃんの脳を守る新しい指標のための臨床研究. 日本医療研究開発機構 公開シンポジウム「脳とこころの発達と成長」. 東京. 2019 年 3 月 2 日.
- 4) 井上健. 先天性白質形成不全症の分子病態と治療法開発への試み. 神奈川県立こども医療センター医師の会講演会, 横浜, 1.16, 2019
- 5) 田中美歩, 加賀佳美, 白川由佳, 李コウ, 井上健, 後藤雄一, 稲垣真澄: Srrm4 部分欠損マウスにおける社会性行動異常及び睡眠異常. 東京農工大学-国立精神・神経医療研究センター 第 4 回合同シンポジウム, 東京, 5.30, 2018.
- 6) 三牧正和: ミトコンドリア病の基礎と臨床 UPDATE, 都医学研セミナー, 東京, 3.20, 2019

3. 班会議発表

1) 後藤雄一：

- 1) 後藤雄一：稀少疾患・難病におけるゲノム医療実施体制に関する研究．日本医療研究開発機構研究費ゲノム創薬基盤推進研究事業「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：小杉真司），京都，9.2, 2018, 及び 12.16, 2018
- 2) 後藤雄一：NCNP のバンク事業と NCBN の動き．精神・神経研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」（30-7）（主任研究者：後藤雄一），東京（国立精神・神経医療研究センター）平成 30 年度班会議，1.30, 2019
- 3) 井上健，中村葉子，竹下絵里，中川栄二，後藤雄一．知的障害バイオバンクの試料を用いたアレイ CGH による網羅的ゲノム構造解析．精神・神経研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」（30-7）（主任研究者：後藤雄一），東京（国立精神・神経医療研究センター）平成 30 年度班会議，1.30, 2019
- 4) 後藤雄一：難病プラットフォーム事業を含むレジストリー事業の状況．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」（主任研究者：後藤雄一），平成 30 年度班会議，東京（国際フォーラム），6.10, 2018
- 5) 後藤雄一：厚生労働省健康局難病対策課からの作業依頼への対応．遺伝学的検査に纏わる現状と課題．患者レジストリー．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」（主任研究者：後藤雄一），平成 30 年度班会議，東京（TKP 東京駅日本橋カンファレンスセンター），11.23, 2018
- 6) 後藤雄一：NC におけるゲノム医療実装とレガシーデータの登録推進．日本医療研究開発機構研究費臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築」（研究代表者：溝上雅史）平成 30 年度班会議，東京（東京フォーラム），6.27, 2018 及び 3.8, 2019
- 7) 後藤雄一：課題間及び領域間連携，及び，3 大バイオバンクとの連携．日本医療研究開発機構研究費（ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業，ゲノム研究プラットフォーム利活用システム）「ゲノム医療実現推進のためのバイオバンク利活用促進に向けたバイオバンク・ネットワーク構築と運用支援に関する研究開発」（研究代表者：萩島真一）平成 30 年度全体会議，10.16, 2018
- 8) 伊藤雅之：難治性てんかんの分子病理学的病態解明．国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費（28-4）「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の癒合的研究」（主任研究者：中川栄二）2018 年度班会議，小平，6.10, 2018
- 9) 伊藤雅之：難治性てんかんの分子病理学的病態解明．国立精神・神経医療研究センター「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の癒合的研究」（28-4）（主任研究者：中川栄二）2018 年度班会議，小平，11.25, 2018
- 10) 伊藤雅之：日本医療研究開発機構「レット症候群と MECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」（主任研究者：伊藤雅之）2018 年度班会議，幕張，6.1, 2018
- 11) 伊藤雅之：日本医療研究開発機構「レット症候群と MECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」（主任研究者：伊藤雅之）2018 年度班会議，東京，11.19, 2018
- 12) 伊藤雅之：日本医療研究開発機構「レット症候群の病因・病態に基づいた治療法開発のための基盤研究」（主任研究者：伊藤雅之）2018 年度班会議，東京，4.23, 2018
- 13) 伊藤雅之：日本医療研究開発機構「レット症候群の病因・病態に基づいた治療法開発のための基盤研究」（主任研究者：伊藤雅之）2018 年度班会議，東京，11.19, 2018

- 14) 伊藤雅之：厚生労働省難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群関連疾患の臨床研究」（疾患担当研究者：伊藤雅之）2018年度班会議，東京，12.1, 2018
- 15) 伊藤雅之：日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの実用化に向けた臨床研究」（主任研究者：伊藤雅之）2018年度班会議，東京，11.14, 2018
- 16) 井上健：ペリツェウス・メルツバツハ病に対するクルクミンの有効性に関する臨床研究 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「運動症状を主症状とする小児期発症稀少難治性神経疾患研究」（研究代表者 佐々木征行）平成30年度研究班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），12.18, 2018
- 17) 井上健：PMD のレジストリーと自然歴収集に向けた国際共同研究．日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「先天性大脳白質形成不全症の臨床的基盤を明らかにするための研究」（研究代表者：井上健）及び 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」（研究代表者：小坂仁）平成30年度合同班会議，東京（東京女子医科大学），12.2, 2018
- 18) 井上健：PMD に対するクルクミンによる治療効果に関する臨床研究．日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「先天性大脳白質形成不全症の臨床的基盤を明らかにするための研究」（研究代表者：井上健）及び 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」（研究代表者：小坂仁）平成30年度合同班会議，東京（東京女子医科大学），12.2, 2018

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」（研究代表者：砂田芳秀）分担研究者：後藤雄一
- 2) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「A3243G ミトコンドリア耐糖能異常に対するタウリン療法の実用化－全国アンケート調査・患者登録・実施医療機関連携－」（研究代表者：砂田芳秀）分担研究者：後藤雄一
- 3) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」（研究代表者：水澤英洋）分担研究者：後藤雄一
- 4) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「遺伝性筋疾患の統合的ゲノム解析拠点形成」（研究代表者：西野一三）分担研究者：後藤雄一
- 5) 日本医療研究開発機構研究費（ゲノム創薬基盤推進研究事業）「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：小杉眞司）分担研究者：後藤雄一
- 6) 日本医療研究開発機構研究費（ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業，ゲノム研究プラットフォーム利活用システム）「ゲノム医療実現推進のためのバイオバンク利活用促進に向けたバイオバンク・ネットワーク構築と運用支援に関する研究開発」（研究開発担当者：萩島創一）分担研究者：後藤雄一
- 7) 日本医療研究開発機構研究費（ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業）「精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究」（研究代表者：筈田泰誠）分担研究者：後藤雄一
- 8) 日本医療研究開発機構研究費（臨床ゲノム情報統合データベース整備事業）「ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構

- 築」(研究代表者：溝上雅史) 分担研究者：後藤雄一
- 9) 日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患実用化研究事業)「低悪性度てんかん原性腫瘍の分子遺伝学的診断ガイドラインに向けたエビデンス創出」(研究代表者：岩崎真樹) 分担研究者：後藤雄一
 - 10) 日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患実用化研究事業)「レット症候群の病因・病態に基づいた治療法開発のための基盤研究」(研究代表者：伊藤雅之)
 - 11) 日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患実用化研究事業)、「レット症候群とMECP2重複症候群の診療支援のための臨床研究」(研究代表者：伊藤雅之)
 - 12) 日本医療研究開発機構研究費(成育疾患等克服研究事業)「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの臨床応用」(研究代表者：伊藤雅之)
 - 13) 日本医療研究開発機構(難治性疾患実用化研究事業)「先天性大脳白質形成不全症の臨床的基盤を明らかにするための研究」(研究代表者：井上健)
 - 14) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「ミトコンドリア病の調査研究」(研究代表者：後藤雄一)
 - 15) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」(研究代表者：小坂仁) 分担研究者：井上健
 - 16) 科学研究費基盤研究B「先天性大脳白質形成不全症の新規細胞病態：ER-Golgi体輸送障害」(研究代表者：井上健)
 - 17) 科学研究費基盤研究B「蛋白寿命タイマーによる小児期遺伝性疾患の治療薬開発」 分担研究者：井上健
 - 19) 精神・神経研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」(主任研究者：後藤雄一)
 - 21) 精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」(主任研究者：中川栄二), 分担：伊藤雅之
 - 24) 精神・神経疾患研究委託費「運動症状を主症状とする先天性発達期脳障害に関する研究」(主任研究者：佐々木征行) 分担研究者：井上健
 - 25) 先進医薬研究振興財団精神薬療分野研究助成金、「シングルセル解析による結節性硬化症の発症機序に関わる遺伝的異質性の解明」(研究代表者：伊藤雅之)
 - 26) てんかん治療研究振興財団「大脳皮質異形成を伴う難治性てんかんのオミックス解析による治療戦略」(研究代表者：伊藤雅之)

3. 疾病研究第三部

I 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、バイオマーカー研究や高次脳機能検査を中心としたヒトを被験者とする臨床研究に加えて、動物実験、細胞生物学的手法による基礎的研究により、疾患モデル動物の確立や細胞レベルの機能解析を行っている。それによって、精神疾患の分子基盤を解明し、診断・治療・予防法の開発に有用な分子の同定とその活用法について研究している。本年度の研究員の構成は以下の通りである。

(部長)	功刀浩
(室長)	服部功太郎 (～ 30.12.31) (31.1.1～併任), 惣谷和広, 蓬田幸人
(流動研究員)	小川眞太郎, 小倉淳, 大橋一徳, 鈴木仁美
(外来研究員)	Favour Omileke (1.7～)
(外来研究補助員)	大高茉莉, 宮川友子 (～ 30.4.30)
(科研費研究員)	石田一希, 古賀賀恵, 土嶺章子, 石渡小百合, 秀瀬真輔, 中島進吾, 横田悠季
(客員研究員)	尾関祐二, 古田都, 篠山大明, 沼川忠広, 安達直樹, 佐藤隆 太田深秀, 高橋琢哉, 實木亨, 宮崎智之, 相澤恵美子, 吉村文, 千葉秀一, 川上裕 (30.5.1～)
(併任研究員)	三島和夫, 堀弘明, 宮川友子 (30.5.1～), 前田千織 (30.5.1～), 石原奈保子 (30.5.1～)
(科研費研究補助員)	松尾淳子, 吉田冬子, 平石萌子, 足立友里加 (～ 5.31), 辰巳めぐみ, 漢人真由美, 譜久里紀子, 山田理沙, 五十嵐愁子, 藤澤あゆみ (9.1～)
(研究生/研究見習生)	寺石俊也, 五味千帆, 加藤美恵, 小川麻美, 中村杏奈, 土本揺子, Yoon Hyung Shin, 阿部真吾, 和田歩, 柴田裕介, 阿部弘基, 實木葵, 池田千夏, 宮内英里, 辻本陽香, 長澤さやか, Ali Amira Mohammed (9.26～), 森石千壽 (31.3.5～), 大草知美 (31.3.5～), 池田真理子 (31.3.7～) 石毛新, 津曲拓哉, 藤本可子 (6.4～ 8.30)

II 研究活動及び研究紹介

1) 精神疾患の生物学的指標やエンドフェノタイプに関する臨床研究 (脳画像研究を含む)

機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、主に面接によって行われており、生物学的・客観的指標が殆どないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、病院との共同研究を行っている。国立精神・神経医療研究センター病院の吉田寿美子臨床検査部長、岡崎光俊第一診療部長、野田隆政医長ほか多数の先生の協力を得て、患者様の血液・脳脊髄液等試料を収集し、ゲノム DNA や脳脊髄液中の分子、末梢血の RNA などのバイオリソースの構築も行っている。臨床心理士による認知機能検査や気質・性格検査、情報処理過程をみるプレパルス抑制テスト、MRI を用いた構造画像や拡散テンソル画像、MRS 機能的画像、血中タンパクや mRNA 濃度

など多次元の解析を行っている。服部室長（2019年1月よりメディカルゲノムセンター・バイオリソース部長と併任）が中心になって脳脊髄液検体を収集し、これまでに1100を超える検体を収集することができ、この貴重なバイオリソースを用いて多層的オミックス研究を行っている。また、寺石俊哉医師が中心となって安定同位体を用いた呼気ガス検査を用いて、統合失調症や気分障害に関して検討し、診断に役立つ可能性についても検討し論文発表した（J Psychiatr Res, 2018）。ウェアラブルモニターを用いたうつ病の活動量や自律神経活動に関する検討も行っている。本年度は、脳脊髄液中の cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) がうつ病で低下していることを示した論文 J Affect Disord, 2018), 脳脊髄液中のドーパミン代謝産物であるホモバニリン酸の低下をメタアナリシスで示した論文（J Psychiatr Res, 2018）、双極性障害のプレパルス抑制テストに関する論文（Front Psychiatry, 2018）、握力やBMIが統合失調症の認知機能と関連することを示した論文（Front Psychiatry, 2018）などが主な成果であり、脳画像解析では、精神疾患における認知機能や巧緻性と関連する脳領域を明らかにした研究（Cogn Neuropsychiatry, 2019; Psychiatry Res Neuroimaging, 2018）などが出版された。堀客員研究員によって心的外傷後ストレス障害による生物学的研究も精力的に行われている。

2) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患やその中間表現型のリスク遺伝子を見出すために、SNPs解析を行っている。今年度は、光くしゃみ反射と関連するSNPsについて報告した（J Hum Genet, 2018）。DNAを他施設に供与し、それによる共同研究の成果も挙がっている（Schizophr Bull, in press）。

3) 精神疾患の栄養学的研究

うつ病、双極性障害、統合失調症患者の栄養学的データを収集し（これまでに総計およそ800人：古賀研究員）、精神疾患における栄養学的問題について検討している。腸内細菌の役割に関する検討も行っており、双極性障害患者の腸内フローラを解析し善玉菌（Bifidobacterium + Lactobacillus）が睡眠やコルチゾール濃度と関連することを示した論文が出版された（Front Psychiatry, 2019）。大規模ウェブ調査で得られたデータの解析により、うつ病と肥満や朝食の欠食などの生活習慣との関連（J Psychiatry Res, 2018）、うつ病と鉄欠乏貧血との関連（Psychiatry Clin Neurosci, 2018）、うつ病と食物アレルギーとの関連（J Affect Disord, 2019）などについて報告した。栄養学的視点に立った新たな治療法の開発も行っており、ケトン食が軽度アルツハイマー病患者の認知機能を高める可能性を示唆した論文（Neurosci Lett, 2018）、緑茶成分の一つでグルタミン酸と類似の構造をしたL-theanineが不安—うつモデルラットの不安様症状を改善させ、海馬の脳血流を上昇させることなどを示した論文（Psychopharmacology, 2018）が出版された。

4) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスやラットの飼育環境（ストレス）による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析と分子生物学的解析、二光子レーザー顕微鏡を用いたin vivoイメージングなどを行っている（惣谷室長が中心）。精神疾患の病態に関与する遺伝子の遺伝子改変マウスに関する行動解析や新しい向精神薬の薬理行動学的検討も行っている。今年度は、高脂肪食により感覚情報処理障害を生じた動物モデルにおけるIL-6の役割を報告した論文（Neurosci Res, in press）が受理された。

5) 細胞生物学的研究

精神疾患との関連が示唆された遺伝子に関する機能解析のほか、ストレスによって分泌が亢進するグルココルチコイドが培養神経細胞機能に与える影響についての解析、さらに抗うつ薬の作用メカニズム、統合失調症様症状を惹起するフェンシクリジンの作用メカニズムについて、特に脳由来神経栄養因子 (BDNF) への影響に注目しながら解析している。今年度は、成長因子の1つ bFGF がグルココルチコイド受容体を増やすこととそのメカニズムについて報告した論文 (Neurochem Int, 2018) が主な成果である。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

国際標準化機構 (ISO) の専門委員としてバイオバンクの国際標準 (ISO_TC276/WG2) の作成と日本語訳作成に貢献した。国内会議約 20 回、国際会議 2 回、国内委員会方針、報告書、対訳取りまとめ等 (服部)。科学研究費審査員、日本医療研究開発機構 (AMED) 審査員 (功刀)

2) 市民社会への貢献

精神疾患の生物学的研究や栄養学的研究に関する講演を多数行った (功刀)。

3) 専門教育への貢献

1. 教育活動

- 1) 防衛医科大学校学生実習 (惣谷, 功刀)
- 2) 早稲田大学理工学部講義担当 (功刀, 服部, 惣谷)
- 3) 山梨大学連携大学院として大学院生の指導 (功刀)
- 4) 早稲田大学 先進理工学部 連携大学院として大学院生の指導 (功刀)
- 5) 東京農工大学脳神経科学講義と学生指導 (服部, 惣谷)
- 6) 東京医科歯科大学連携大学院として学生の指導 (功刀)

Ⅳ. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hidese S, Ota M, Hori H, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Teraishi T, Hattori K, Kunugi H: The relationship between the Wechsler Memory Scale-Revised scores and whole-brain structure in patients with schizophrenia and healthy individuals. Cogn Neuropsychiatry, 24 (1): 80-91, 2019
- 2) Gotoh L, Yamada M, Hattori K, Sasayama D, Noda T, Yoshida S, Kunugi H, Yamada M: Levels of lysophosphatidic acid in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia. Psychiatry Res, 273: 331-335, 2019
- 3) Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Koga N, Hattori K, Ota M, Kunugi H: Bifidobacterium and Lactobacillus counts in the gut microbiota of patients with bipolar disorder and healthy controls. Front Psychiatry, 9 : 730, 2019
- 4) Matsuo K, Harada K, Fujita Y, Okamoto Y, Ota M, Narita H, Mwangi B, Gutierrez CA, Okada G, Takamura M, Yamagata H, Kusumi I, Kunugi H, Inoue T, Soares JC, Yamawaki S, Watanabe Y : Distinctive Neuroanatomical Substrates for Depression in Bipolar Disorder versus Major Depressive Disorder. Cereb Cortex, 29 (1): 202-214, 2019

- 5) Hidese S, Saito K, Asano S, Kunugi H: Association between iron-deficiency anemia and depression: A web-based Japanese investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 (7): 513-521, 2018
- 6) Ogawa S, Ota M, Ogura J, Kato K, Kunugi H: Effects of L-theanine on anxiety-like behavior, cerebrospinal fluid amino acid profile, and hippocampal activity in Wistar Kyoto rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 235 (1): 37-45, 2018.
- 7) Teraishi T, Kajiwara M, Hori H, Sasayama D, Hidese S, Matsuo J, Ishida I, Kajiwara Y, Ozeki Y, Ota M, Hattori K, Higuchi T, Kunugi H: ¹³C-phenylalanine breath test and serum biopterin in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 99 : 142-150, 2018
- 8) Narita-Ohtaki R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Sekiguchi A, Matsui M, Kunugi H, Kamo T, Kim Y: Cognitive function in Japanese women with post-traumatic stress disorder: Association with exercise habits. *J Affect Disord*. 236 (): 306-312, 2018
- 9) Yoon HS, Hattori K, Sasayama D, Kunugi H: Low cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide levels in human cerebrospinal fluid of major depressive disorder (MDD) patients. *J Affect Disord*, 232 : 134-138, 2018
- 10) Sasayama D, Asano S, Nogawa S, Takahashi S, Saito K, Kunugi H: A genome-wide association study on photic sneeze syndrome in a Japanese population. *J Hum Genet*, 63 (6): 765-768, 2018
- 11) Hidese S, Asano S, Saito K, Sasayama D, Kunugi H: Association of depression with body mass index classification, metabolic disease, and lifestyle: A web-based survey involving 11,876 Japanese people. *J Psychiatr Res*, 102 : 23-28, 2018
- 12) Imai R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Ogawa S, Ishida M, Sekiguchi A, Matsui M, Kunugi H, Akechi T, Kamo T, Kim Y: Inflammatory markers and their possible effects on cognitive function in women with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 102 : 192-200, 2018
- 13) Hidese S, Ota M, Sasayama D, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Teraishi T, Hattori K, Kunugi H: Manual dexterity and brain structure in patients with schizophrenia: A whole-brain magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 276 : 9-14, 2018
- 14) Matsuo J, Ota M, Hidese S, Teraishi T, Hori H, Ishida I, Hiraishi M, Kunugi H: Sensorimotor gating in depressed and euthymic patients with bipolar disorder: analysis on pupal inhibition of acoustic startle response stratified by gender and state. *Front Psychiatry*, 9 : 123, 2018
- 15) Hidese S, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Teraishi T, Ota M, Hattori K, Kunugi H: Relationship of Handgrip Strength and Body Mass Index With Cognitive Function in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*, 9 : 156-, 2018
- 16) Ota M, Ogura J, Ogawa S, Kato K, Matsuda H, Kunugi H: A Single Intraperitoneal Injection of Endotoxin Changes Glial Cells in Rats as Revealed by Positron Emission Tomography Using [¹¹C]PK11195. *Nucl Med Mol Imaging*, 52 (3): 224-228, 2018
- 17) Numakawa T, Odaka H, Adachi N, Chiba S, Ooshima Y, Matsuno H, Nakajima S, Yoshimu-

- ra A, Fumimoto K, Hirai Y, Kunugi H: Basic fibroblast growth factor increased glucocorticoid receptors in cortical neurons through MAP kinase pathway. *Neurochem Int*, 118 : 217-224, 2018
- 18) Hori H, Nakamura S, Yoshida F, Teraishi T, Sasayama D, Ota M, Hattori K, Kim Y, Higuchi T, Kunugi H: Integrated profiling of phenotype and blood transcriptome for stress vulnerability and depression. *J Psychiatr Res*, 104: 202-210, 2018
- 19) Ogawa S, Tsuchimine S, Kunugi H: Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder: A meta-analysis of historic evidence. *J Psychiatr Res*, 105 : 137-146, 2018
- 20) Hidese S, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Teraishi T, Ota M, Hattori K, Kunugi H: Association between lower estimated premorbid intelligence quotient and smoking behavior in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, 15 : 7-13, 2018
- 21) Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, Yoshida S, Ashida K, Nakamura K, Takahashi T, Kunugi H: Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 690 : 232-236, 2018
- 22) Hidese S, Nogawa S, Saito K, Kunugi H : Food allergy is associated with depression and psychological distress: A web-based study in 11,876 Japanese. *J Affect Disord*, 245 : 213-218, 2019
- (2) 著書
- 1) 功刀浩: 精神栄養学の立場から。「外来精神科診療シリーズ part III メンタルクリニックの果たすべき役割:メンタルクリニックのこれからを考える」, 中山書店, 東京, 227-233, 2018
- 2) 功刀浩 他: 第3節治療・その他「精神科薬物療法」. 精神保健医療福祉白書 2018/2019: 多様性と包括性の構築 (精神保健医療福祉白書編集委員会編), 中央法規出版, 東京, 165-165, 2018
- 3) 功刀浩 他: うつ病と双極性障害の成因仮説. 最新医学別冊診断と治療の ABC 141 「うつ病と双極性障害」(井上猛企画), 最新医学社, 東京, 34-45, 2018
- 4) 功刀浩: 心の病を治す食事・運動・睡眠の整え方. 翔泳社, 東京, 1-159, 2019
- (3) 総説
- 1) 功刀浩: ビタミンDとうつ病. 食と医療, 2018 (5): 66-73, 2018
- 2) 功刀浩: 食生活と回復のメカニズム 精神栄養学の立場から. 臨床心理学, 増刊 (10): 146-152, 2018
- 3) 功刀浩: うつ病の疾患と栄養状態の特徴. 臨床栄養, 133 (3): 278-283, 2018
- 4) 功刀浩: うつ病再発の生物学的基盤. 精神科治療学, 33 (9): 1059-1064, 2018
- 5) 功刀浩: 栄養素欠乏とうつ病 特集「知っておきたい器質性・症状性・薬剤性の精神障害: Update」. 臨床精神医学, 48 (1): 27-32, 2019
- 6) 功刀浩: 栄養成分, 特に食肉成分と精神疾患について. 食肉の栄養・機能と健康 2018「食肉パワーで目指せ『健康長寿』」公益財団法人 日本食肉消費総合センター, 37-64, 2019

(4) 特許・出願

功刀浩, 古賀賀恵, 東洋紡(株), ユニオンツール(株) 精神神経状態を判別する指標の作成方法及び作成装置, PCT 出願 PCT /JP2018/031948 2018/08/29

(5) その他

- 1) 功刀浩: 書評「エムラン・メイヤー著 腸と脳: 体内の会話はいかにあなたの気分や選択や健康を左右するか」. 臨床心理学, 18 (6): 776-776, 2018
- 2) 功刀浩: 腸内フローラから, 「こころ」の病気を探る. Kins, 26: 10-10, 2018

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kunugi H: Role of L-theanine (a green tea ingredient) and other amino acids in depressive disorder. 47th Annual International Orthomolecular Medicine Today Conference. 東京: 4.28, 2018
- 2) 功刀浩: うつ病における神経炎症とトリプトファン-キヌレニン経路の役割, シンポジウム「よくわかるうつ病脳科学入門. 第 114 回日本精神神経学会総会. 神戸: 6.21,2018
- 3) 服部功太郎, 野田隆政, 秀瀬真輔, 吉田寿美子, 功刀浩: ECT の分子マーカーの探索 / 委員会シンポジウム 21 臨床における ECT の疑問. 第 114 回日本精神神経学会総会. 神戸: 6.23,2018
- 4) 功刀浩: うつ病患者の性機能障害に関連する 2, 3 の事柄. 第 18 回日本 Men's Health 医学会シンポジウム「メンズヘルスとメンタルヘルス」. 東京: 7.15,2018
- 5) 功刀浩: 緑茶成分テアニンの多彩な向精神作用について. 第 33 回老化促進モデルマウス (SAM) 学会学術大会. 静岡: 7.14,2018
- 6) 功刀浩: うつ病の栄養・運動療法. 第 15 回日本うつ病学会総会シンポジウム 1 「多様化するうつ病治療: 適応, 利点, 問題点, 実現可能性」. 東京: 7.27,2018
- 7) Hattori K, Sohya K, Kunugi H: Blood brain barrier disturbances in psychiatric disorders : evidence from cerebrospinal fluid studies. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸: 7.28,2018
- 8) 功刀浩: 統合失調症のメタボローム解析. 第 40 回日本生物学的精神医学会 / 第 61 回日本神経化学大会. 神戸: 9.6 - 8,2018
- 9) Kunugi H: Inflammation, diet and gut microbiota in the pathophysiology of depressive disorder. World Federation of Biological Psychiatry (WFSBP)Symposium “ Role of Diet, microbiota, and inflammation in depression”. Kobe: 9.8,2018
- 10) 功刀浩: うつ病の有望なバイオマーカーシンポジウム「気分障害のアンメットニーズ」(オーガナイザー住吉太幹). 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会, 第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会. 東京: 11.16,2018
- 11) 功刀浩: 精神疾患患者の腸内細菌叢に関する検討. シンポジウム「腸脳相関と神経精神薬理」(オーガナイザー功刀浩), 11.16,2018
- 12) Kunugi H, Hattori K: Multiple omics approach to human cerebrospinal fluid of major psychiatric patients. Symposium on “Neurodegenerative diseases” Asia Pacific Nutrigenomics Nutrigenetics Organization 2018 Biennial Conference. Tokyo: 12.3,2018
- 13) 功刀浩: 心の健康を保つ職場と食生活習慣. 日本うつ病センター 自殺対策シンポジウム. 東京: 2.22,2019
- 14) 功刀浩: 多層オミックス解析による, がん, 精神疾患, 腎疾患を対象とした医療技術開発:(疾

患 4) 精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤研究シンポジウム. 東京: 1.31,2019

15) 功刀造: 多目的コホート研究既存データを用いたメンタルヘルス研究. 電子化医療情報を活用した疾患横断的コホート研究情報基盤整備事業 平成 30 年度シンポジウム 6 NC 連携による疾患横断的コホート研究の推移と健康寿命延伸に向けて. 東京: 3.6,2019

16) 功刀造: 精神疾患(統合失調症やうつ病等)のマーカー研究.「個別化医療に向けたバイオマーカー実用化技術に関する検討会」第 3 回: 精神疾患, 神経変性疾患地用や医薬品副作用における個別化技術開発の方向性について. 東京: 3.15,2019

(2) 国際学会

1) Tsuchimine S, Sugawara N, Kunugi H, Yasui-Furukori N: Increased levels of CREB and pCREB in major depressive patients with antidepressant treatment. CINP 2018. Vienna: 6.17,2018

2) Hattori K: The influence of preanalytical conditions on the cerebrospinal fluid proteome measured with an aptamer-based assay. WFSBP2018KOBE. Kobe: 9.7 – 9,2018

3) Omori W, Hattori K, Okada-Tsuchioka M, Itagaki K, Kajitani N., Abe H, Kunugi H, Takebayashi M: Altered cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases levels in mood disorders and schizophrenia. Society for Neuroscience. Sandiego: 11.7, 2018

4) Kunugi H: Roles of inflammation, diet and gut microbiota in the pathophysiology of depressive disorder. In Symposium “Nutrition, cytokines, and neurotrophic factors in Psychiatry”, AsCNP–ASEAN International Congress of Neuropsychopharmacology. Indonesia: 2.28 – 3.3,2019

(3) 一般学会

1) 大盛航, 服部功太郎, 岡田麻美, 梶谷直人, 安部裕美, 板垣圭, 功刀造, 竹林実: 精神疾患における脳脊髄液中 matrix metalloproteinases の検討. 第 5 回サイコグリア研究会. 淡路島: 5.26,2018

2) 松尾淳子, 太田深秀, 石田一希, 堀弘明, 高野晴成, 横井優磨, 吉田寿美子, 芦田欣也, 中村健太郎, 高橋毅, 功刀造: 中鎖脂肪酸を含むケトン食によるアルツハイマー病患者の認知機能改善効果の検討. 第 114 回日本精神神経学会学術総会. 神戸: 6.21,2018

3) Ohashi K, Matsuno H, Tsuchimine S, Chiba S, Shoya K, Kunugi H: A role of Perivascular macrophages to constitute Blood-brain barrier. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018

4) Matsuo J, Ota M, Hori H, Hideese S, Teraishi T, Ishida I, Hiraishi M, Kunugi H: Prepulse inhibition of acoustic startle response in patients with schizophrenia and mood disorder: Analyses stratified by sex. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018

5) Matsuno H, O'hashi K, Chiba S, Tsuchimine S, Yoshimura A, Sakai K, Ichinohe N, Sohya K, Kunugi H: Behavioral and neurobiological effects of repeated restraint stress. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸: 7.27.2018

6) Ogawa S, Tsuchimine S, Kunugi H: A meta-analysis of cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018

7) Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Miyakawa T, Yokota Y, Matsumura R, Yoshida F, Nishikawa T, Kunugi H: The relation between cerebrospinal fluid D-serine and

- G72 concentrations in the patients with Major depressive disorder. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018
- 8) Tsuchimine S, Hattori K, Ota M, Hidese S, Teraishi T, Sasayama D, Hori H, Noda T, Yoshida Sumiko, Yoshida F, Kunugi H: Reduced plasma orexin-A levels in patients with schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018
 - 9) Chiba S, Tsuchimine S, Suzuki H, O'hashi K, Kando M, Nishimoto M, Okuda A, Sohya K, Kunugi H: Alterations in depression-like behavior in the junctional adhesion molecule B knockout mice. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018
 - 10) Ota M, Sato N, Matsuda H, Kunugi H: Whole brain analyses of age-related microstructural changes quantified using different diffusional magnetic resonance imaging methods. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 7.27,2018
 - 11) Yoon H, Lee J, Hattori K, Sasayama D, Ota M, Kunugi H, Kim J: Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide; exploration of the possibility as a common biomarker for the symptoms in major depressive disorders and amphetamine withdrawal syndrome. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 7.28,2018
 - 12) Tsuchimoto Y, Hattori k, Hidese S, Sasayama D, Miyakawa T, Kurashimo T, Tsukamoto T, Mizusawa H, Kunugi H: A study on cerebrospinal fluid biomarkers for fronto-temporal lobar degeneration. 第40回日本生物学的精神医学会 / 第61回日本神経化学大会. 神戸: 9.6 - 8,2018
 - 13) Hattori K, Miyakawa T, Sasayama D, Hidese S, Noda, Yoshida S, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid fibrinogen and brain-blood barrier disruption in a subpopulation of psychiatric disorders, 第40回日本生物学的精神医学会 / 第61回日本神経化学大会. 神戸: 9.7,2018
 - 14) Miho Ota: The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in major depressive disorder , 第40回日本生物学的精神医学会 / 第61回日本神経化学大会. 神戸: 9.7,2018
 - 15) 小川真太郎, 土嶺章子, 功刀浩: うつ病における脳脊髄液中モノアミン代謝物濃度のメタアナリシス. 第37回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 神戸 20181019 - 20181020. 神戸: 10,19 -10,20,2018
 - 16) 土嶺章子, 千葉秀一, 吉村文, 鈴木仁美, 大橋一徳, 中島進吾, 惣谷和広, 功刀浩: 反復拘束ストレス深によるうつ病様行動に対するマウス系統とストレス暴露期間の影響. 第37回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 神戸: 10.19 - 20,2018
 - 17) 石渡小百合, 服部功太郎, 篠山大明, 宮川友子, 横田悠季, 松村亮, 功刀浩: 大うつ病における脳脊髄液中コルチトロピン放出ホルモン濃度. 第37回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 神戸: 10.19 - 20,2018
 - 18) 石田一希, 太田深秀, 松尾淳子, 平石萌子, 秀瀬真輔, 寺石俊也, 吉田冬子, 諏訪部和也, 征矢英昭, 功刀浩: 精神科患者と健常者の全身持久性体力と脳画像, 心理指標との関連の研究. 第37回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 神戸: 10.19 - 20,2018
 - 19) 高松岳矢, 柳久美子, 小金湊佳江, 李俊錫, 原田綾乃, 伊佐睦美, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 松下正之: 沖縄県の双極性障害多発家系を用いた疾患関連ゲノム変異の探索. 第40回沖縄精神神経学会. 沖縄: 2.3,2019

- 20) 大盛航, 服部功太郎, 岡田麻美, 梶谷直人, 安部裕美, 板垣圭, 功刀浩, 岡本泰昌, 竹林実: 精神疾患における脳脊髄液中マトリックスメタロプロテアーゼの変化. 広島精神神経学会. 広島: 12.1,2018
- 21) 功刀浩: うつ病の病態と栄養学的問題. 第 22 回日本病態栄養学会. 神奈川: 1.12,2019

(4) その他

- 1) 小川真太郎: うつ病バイオマーカーとしてのアミノ酸および関連分子の検討. 東京理科大学 脳学際研究部門 第 19 回 BIRD 脳科学セミナー. 千葉: 3.25,2019
- 2) 功刀浩: 心の病気と食生活・栄養. ソーシャルユニバーシティ健康サポート薬局のための栄養講座. 東京: 5.9,2018
- 3) 功刀浩: 認知機能低下を予防する機能性食品～ケトン食を中心に～. ヘルスフードエキスポ「認知機能低下予防と機能性食品素材セミナー」. 東京: 5.18,2018
- 4) 功刀浩: 精神疾患への栄養学的アプローチ. 安房保健所管内栄養士会研修会. 千葉: 5.24,2018
- 5) 功刀浩: うつ病の栄養学的アプローチ. 気分障害先端治療センター市民公開講座. 東京: 6.2,2018
- 6) 功刀浩: 精神疾患におけるメタボリック症候群, 栄養不足へのアプローチ. 第 8 回精神疾患の身体合併症を考える会. 厚木: 5.31,2018
- 7) 功刀浩: 科学的に解き明かすうつ病と食事・運動の関係～回復を助ける生活習慣とは～. 光が丘保健相談所 精神講演会. 東京: 6.25,2018
- 8) 功刀浩: 精神疾患に対する栄養学的アプローチ. 心とからだの栄養セミナー (全国精神科栄養士協議会・株式会社ヤクルト本社首都圏支店共催). 東京: 6.9,2018
- 9) 功刀浩: 精神疾患のサイコメタボリズム: 肥満や腸内細菌を中心に. サイコメタボリズムクラブ. 東京: 6.5,2018
- 10) 功刀浩: 気分障害先端治療センターによる多次元うつ病治療の試み. メンタルヘルスセミナー. 東京: 6.29,2018
- 11) 功刀浩: 統合失調症の薬物療法とアドヒアランス. 東京: 7.26,2018
- 12) 功刀浩: 栄養成分, 特に食肉成分と精神疾患について. 食肉と健康を考えるフォーラム委員会. 東京: 7.20,2018
- 13) 功刀浩: 精神栄養学～精神疾患のメカニズムおよび食と精神疾患との関係～. 日本栄養評議会第 92 回勉強会. 東京: 9.13,2018
- 14) 功刀浩: 腸内フローラとうつ病, 自閉症. 日本食品免疫学会 第 13 回産官学交流委員会主催セミナー. 東京: 10.05,2018
- 15) 功刀浩: 精神栄養学～うつ病を中心に～. 第 56 回全国大学保健管理研究集会教育講演 2. 東京: 10.04,2018
- 16) 功刀浩: うつ病治療における食生活・栄養と運動. 第 2 回うつ病の治療プログラムを考える～寛解そして真の recovery を目指して～. 東京: 10.03,2018
- 17) 功刀浩: 服薬だけに頼らない精神疾患の改善法: 食事と運動を中心にした生活習慣について. 新潟三条市精神保健福祉フォーラム. 新潟: 9.29,2018
- 18) 功刀浩: ケトン食を用いた認知機能その他の脳機能改善効果について. 第 507 回医療技術セミナー “スキルアップ”. 東京: 9.24,2018
- 19) 功刀浩: うつ病患者の腸内細菌叢に関する研究. 第 9 回ヤクルト代田カンファレンス. 東京: 10.25,2018

- 20) 功刀浩: うつ病への栄養学的アプローチ. 第 28 回多摩西部地域精神科診療所懇話会特別講演. 東京: 10.31,2018
- 21) 功刀浩: 心の病に効く食生活 - 精神科栄養学 -. 第 11 回城東プシケフォーラム. 東京: 10.30,2018
- 22) 功刀浩: 「働く」を支えるこころの栄養学. 平成 30 年度世田谷区障害者就労支援センターしごとねっと研修プログラム. 東京: 11.10,2018
- 23) 功刀浩: 心の健康を保つための食事と生活習慣. ホープス社内総会講演会. 東京: 12.15,2018
- 24) 功刀浩: 心の健康を保つ食生活習慣. 中央労働災害防止協会平成 30 年度心の健康づくりシンポジウム「健康的な生活習慣による心の健康づくり」. 東京: 2.15,2019
- 25) 功刀浩: うつ病や統合失調症の治療に役立つ食事と生活習慣. 川崎市あやめ会 H30 年度公開講座. 神奈川: 2.21,2019
- 26) 功刀浩: うつ病の予防と治療～食事・運動などのライフスタイル改善を中心に～. 産業衛生技術部会研修会. 大阪: 3.9,2019
- 27) 功刀浩: 精神科で行われる生化学検査. 東京精神科病院協会栄養部門研修会. 東京: 3.8,2019

C. 班会議発表

- 1) 功刀浩: うつ病における食-脳軸の解明と新たな治療法の開発. 平成 30 年度うつ病・双極性障害等の克服研究チーム分科会. 東京: 6.1,2018
- 2) 功刀浩, 服部功太郎, 土本瑤子, 太田深秀: 脳脊髄液試料を活用した認知症の分子病態と脳画像に関する研究. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」(主任研究者水澤英洋) 班会議. 東京: 7.23,2018
- 3) 功刀浩: 発達障害バイオマーカーの開発. 精神・神経疾患研究開発費 (29 - 6) 「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(主任研究者: 一戸紀孝) 平成 30 年度 班会議. 東京: 12.11,2018
- 4) 土嶺章子, 服部功太郎, 太田深秀, 秀瀬真輔, 寺石俊也, 篠山大明, 堀弘明, 野田隆政, 吉田寿美子, 吉田冬子, 功刀浩: 精神疾患における血漿中オレキシン濃度と臨床症状との関連. 精神・神経疾患研究開発費 (30-7) 「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」(主任研究者: 後藤雄一) 平成 30 年度 班会議. 東京: 1.30,2019

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「精神疾患の NVS (negative valence system) に対する治療法の開発」(研究分担者: 功刀浩)
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」(研究分担者: 功刀浩, 服部功太郎)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服を目指す基礎・臨床融合研究」(研究分担者: 功刀浩)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(研究分担者: 功刀浩)
- 5) 日本医療研究開発機構研究費 (創薬基盤推進研究事業) 「多層的オミックス解析による, がん, 精神疾患, 腎疾患を対象とした医療技術開発: 疾患 4, 精神疾患」(研究代表者: 功刀浩) (分担者: 服部功太郎)
- 6) 日本医療研究開発機構研究費 (精神障害分野研究事業) 「血液メタボローム解析による神疾患の

- 層別化可能な客観的評価法の確立と治療最適化への応用」(研究分担者：功刀浩)
- 7) 日本医療研究開発機構研究費(長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業)「脳脊髄液サンプルを用いたうつ病バイオマーカーの開発」(研究代表者：功刀浩)(研究分担者：服部功太郎)
 - 8) 日本医療研究開発機構研究費(脳科学研究戦略推進プログラム)「うつ病における食-脳軸の解明と新たな治療法の開発」(研究代表者：功刀浩)
 - 9) 日本医療研究開発機構研究費(長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業)「精神疾患レジストリの構築・統合により新たな診断・治療法を開発するための研究」(研究分担者：功刀浩)
 - 10) 日本医療研究開発機構研究費(ゲノム創薬基盤推進研究事業)「バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施,及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究」(研究分担者：服部)
 - 11) 科学研究補助金(基盤研究C)「ヒト大うつ病障害診断バイオマーカーの選定評価」(研究代表者：惣谷和広)
 - 12) 武田科学振興財団 ライフサイエンス研究奨励「脳可塑性における抑制回路と覚醒機構の役割」(研究代表者：惣谷和広)
 - 13) 科学研究費補助金(基盤研究(c))「脳血管周囲スカベンジャー細胞の脳内恒常性維持における機能解析」(研究代表者：松野仁美)
 - 14) 学術研究助成基金助成金(若手研究(B))「自殺関連血中バイオマーカーからの自殺予測およびパターンの探索」(研究代表者：土嶺章子)
 - 15) 科学研究費補助金(基盤研究(B))「うつ病の個別化医療：遺伝子-環境相互作用を包括したPK-PD-PGxモデルの構築」(研究分担者：土嶺章子)
 - 16) 科学研究費補助金(若手研究(B))「中枢神経系における脂肪滴蓄積の影響」(研究代表者：中島進吾)
 - 17) 三島海雲記念財団学術研究奨励金「食事制限が消化管内分泌細胞に及ぼす影響とそのメカニズム解明」(代表研究者：中島進吾)
 - 18) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金(基盤研究(C))「精神疾患の特徴的脳変化と関連する脳脊髄液中蛋白の同定」(研究代表者：太田深秀)
 - 19) 先進医薬研究振興財団「向精神薬の脳内濃度を規定する要因に関する検討」(研究代表者：功刀浩)
 - 20) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金(若手研究)「精神疾患における多種類微量元素のNMDA受容体調節機構に対する影響」(研究代表者：石渡小百合)

4. 疾病研究第四部

I. 研究部の概要

研究目的

疾病研究第四部では神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、先駆的予防・治療法を開発することを目標に研究を行っている。神経変性疾患については細胞死だけでなく神経機能不全の重要性が指摘されている。神経機能不全の成立には、神経細胞だけでなく脳を構成する重要なエレメントであるグリア細胞や血管系との協調性、連動性の破綻が関わり、酸化ストレスをはじめとする外的要因や生体内環境要因がその破綻に重大に関与すると考えられている。末梢神経系、さらには代謝・内分泌、免疫など血管系を介した液性・細胞性情報の関与も多いと考えられ、神経変性疾患の克服には、脳を生体情報の統合器官としてとらえ、脳・臓器間ネットワークなど幅広い視野からその病態を理解することが重要である。当部ではこのような観点から多角的な研究アプローチを取り入れた研究運営がなされているのが特色である。目標達成に向けて早稲田大学先進理工学術院、東京医科歯科大学、東京農工大学などとの連携大学院制度を活用し、更に自然科学研究機構生理学研究所との共同研究制度も利用するなど、医学・生物学のみならず数学、工学、物理学など多くの他分野との連携による融合的研究を実施している。

研究者の構成

(部長)	和田圭司
(室長)	関口正幸, 株田智弘
(併任研究員)	有賀元, 國石洋, 小林桃子, 齊藤勇二, 富山健一, 船田正彦, 古家宏樹, 向井洋平, 三輪秀樹, 山田美佐, 山田光彦
(客員研究員)	鈴木マリ, 武内敏秀, 永井義隆
(流動研究員)	竹内絵理, 皆川栄子
(科研費研究補助員)	菊地寿枝, 志鎌昌子, 中村泰子, 藤田寛美, 盆子原紘子, 村上美和子, 和田恵津子
(センター研究補助員)	原佳子, 三田幸子
(外来研究員)	藤原悠紀, コンツーヴィオリカラルカ
(研究生)	相澤修, 上山盛夫, 請園正敏, 小田桐紗織, 株田千華, 萱島修平, 川島義高, 樽松文字, 高橋昌幸, 中武優子, 橋本興人, 長谷勝徳, 畑中悠佑, ポピエルヘレナ明子, 松本千尋, 山田大輔, 大和滋,
(研究見習生)	石井香織, 大橋美咲, 松谷真由美, 村松浩美

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究開発費のほか、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究、若手研究）、日本医療研究開発機構（脳科学研究戦略推進プログラム、難治性疾患実用化研究事業、長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業）など競争的原理に基づく外部研究資金を部長、室長、あるいは若手研究者複数が申請・獲得し、研究を展開した。以下に記すように先進的な研究成果が上がっただけでなく、新たな研究分野の開拓も実施した。

1) 神経変性疾患の病態解明と予防・治療法開発に関する研究：

パーキンソン病、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患について、核酸、蛋白質を中心とした分子レベルの研究を展開した。核酸については、当研究部が発見した新規核酸

分解システム RNautophagy/DNautophagy の選択性やメカニズムに関する研究を展開し、リソソームにおける核酸トランスポーター候補 SIDT2 の核酸輸送機構、輸送制御機構の解明、RNautophagy の細胞内基質の解析を行った。蛋白質については、 α -synuclein, Tau, TDP-43 など原因蛋白質、病態関連タンパク質のリソソームにおける分解機構解明を目指す研究を展開した。さらに、ハンチンチン、ポリグルタミン鎖など原因蛋白質、病態関連タンパク質の構造・機能変化とその動態制御を追求し、筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの神経変性疾患モデルショウジョウバエを用いて、蛋白質恒常性維持機構の破綻による神経機能障害の分子機構を解析した。一方、蛋白質の恒常性破綻に対する生体側の防御メカニズムとして、分子シャペロンのエクソソーム分泌による非細胞自律的な蛋白質恒常性（プロテオスタシス）維持機構に着目し、神経変性疾患病態との関連を解析した。また C9 連鎖性筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症 31 型など non-coding RNA 病のショウジョウバエモデルの病態解析を進めた。これらの解析は国内共同研究として行っている。

また神経変性疾患患者に共通して出現する睡眠の異常と神経変性疾患の病態との関連性に着目した研究を展開している。最近開発された患者特有の睡眠障害をマウスに長期間誘導することのできる装置を導入し、患者特有の中途覚醒の増加がアルツハイマー病モデルマウス脳において異常蛋白質の蓄積を増悪させることを明らかにした。また NCNP 病院、MGC バイオバンクとの共同研究にて睡眠の異常を合併した神経変性疾患患者髄液を用いた解析も進めている。

予防・治療法開発については、構造生物学的研究を展開するとともに、大規模な化合物スクリーニングから得られた候補化合物の中から既に医薬品認可を受けている化合物に着目し、疾患モデルマウスに対する有効性を実証し、臨床試験へ向けての準備を進めている。さらに、AMED 研究費、精神・神経疾患研究開発費の研究としてバイオマーカーの探索、疾患モデル動物の開発研究が進められ、ヒト脳脊髄液の解析や遺伝子改変マウスセットの作製と病態解析が神経研究所各部や NCNP 病院、外部の医療機関、研究機関との協働で進んだ。以上、神経変性研究のリーディングラボの一つに数えられるにふさわしい成果を挙げた。

2) 脳とこころの健康に関する研究：

神経疾患、精神疾患については、両者を区分して研究するのではなく、生体情報も含めた広い視野から統合的に研究することが重要と考えられる。今年度は、昨年度に引き続き以下のような研究が展開された。

- ① 食による負情動修飾メカニズムを探る（オメガ 3 脂肪酸）：恐怖記憶のトラウマ化軽減に有効性が期待される食品成分としてオメガ 3 脂肪酸を見いだし、その作用メカニズムについてエンドカンナビノイドシグナル伝達の関与を示してきた。本年度はオメガ 3 脂肪酸のこの作用に関して、人への応用の最初のステップとして癌再発恐怖とオメガ 3 脂肪酸の関係解析などの共同研究（国立がん研究センター 松岡豊 部長）が進行した。その結果、特定オメガ 3 脂肪酸と当該恐怖の逆相関が報告された。食介入による癌再発恐怖抑制への今後のチャレンジが期待される。一方脂質と脳機能に関しては、やはり共同研究（病態生化学研究部 林崇 室長）により AMPA 型グルタミン酸受容体のパルミトイル化が薬物によるけいれん誘発の閾値に関与することを報告した。パルミチン酸は主要な飽和脂肪酸であり、AMPA 型受容体の翻訳後修飾が脂質代謝異常による脳機能変化に関わっている可能性が示唆された。更に、危険ドラッグの主成分である合成カンナビノイドの恐怖記憶修飾という観点からの検討、ストレスによる眼窩前頭皮質から扁桃体へのシナプス伝達変容の分子レベルでの検討などが鋭意進行している。
- ② 脳—臓器間ネットワークを探る：精神・神経疾患研究開発費の援助を得て、パーキンソン病の病変上行仮説についてマウスを用いて検討した。ミトコンドリア電子伝達系阻害剤の経口投与

による新しいパーキンソン病モデルマウスを作出し、腸管神経叢への α -シヌクレイン蓄積などについて検証した。これに関連して自然科学研究機構生理学研究所生体恒常性発達研究部門との計画共同研究提案が採択され、迷走神経刺激による迷走神経背側核などの活動変化を2光子顕微鏡を用いて世界に先駆けて細胞レベルでイメージングすることに成功した。更に肝臓特異的な転写因子過剰発現が負情動性行動（不安・恐怖）の変化を誘発することを見出しており、これにドーパミンが関与する可能性を見出している。

- ③ 遺伝性疾患における脳とこころの健康についての研究：筋ジストロフィーモデルマウスを用いた研究を展開した。このモデルマウスについてはこれまでに中枢シナプス伝達の変容について報告しているが、筋肉への治療によりこれが影響を受けるか否か興味深い。上記②とも関連し、筋肉と脳の相互作用について新しい知見が得られる可能性を追求している。

以上、疾患研究への新ステップを踏み出しつつ、新規研究分野や疾患概念の開拓を視野に入れ日々研究が続いている。

疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性、研究概念のユニーク性は多くの認めるところである。独自の研究に加えて、内外研究者との共同研究も多方面にわたり、国際的貢献も大きい。また、部長・室長以外のメンバーが研究費獲得を達成するなど活気溢れた雰囲気形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、多角的な方法論を取り入れ、使用する動物種もショウジョウバエから、マウス、マーモセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど、総合戦略的な長期研究プロジェクトが進められているのが当部の特色である。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。最後に、内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることあらためて感謝するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

ホームページ、新聞報道などを通し社会的に国立精神・神経センターの紹介や我々の研究活動の紹介に努め、一般市民へのアウトリーチ活動を行うとともに、脳科学研究者を対象にしたシンポジウムなどで講演した（詳細はIV. 参照）。専門教育面、研修に関しても、学会シンポジウム等での招待講演（IV. 参照）、派遣大学院生の教育を行った。さらに、科学コミュニティ全般への貢献として、和田は東京薬科大学客員教授、早稲田大学理工学術院客員教授、早稲田大学人間科学学術院非常勤講師、山形大学非常勤講師、新潟大学非常勤講師、日本神経化学会理事、日本病態生理学会理事、公益財団法人神経研究所選考委員会委員、日本国際賞推薦人、Neuroscience ResearchのAssociate Editor、Neurochemistry InternationalのEditor in Chief、Frontiers Molecular NeuroscienceのEditorial Board Memberを務めた。関口は日本不安症学会理事、同編集委員、日本病態生理学会評議員、日本脂質栄養学会評議員、株田は東京農工大学客員准教授、日本神経化学会評議員を務めた。また、海外から研究者を受け入れ、国内外との共同研究を多数実施した。

専門教育への貢献

- ・ 和田圭司：高齢者・超高齢者社会の医学・早稲田大学人間科学学術院講義 20181129・20181206・20181213
- ・ 和田圭司：神経変性疾患の機能形態学。山形大学医学部講義 20180629
- ・ 和田圭司：神経・脳の動きと環境因子。東京薬科大学講義 20180618
- ・ 和田圭司：高次脳形態学。新潟大学講義 20180615
- ・ 和田圭司：脳の研究から人間を知る。早稲田大学理工学術院 平成30年度「神経科学の最前線」

応用編」講義 20180417

- ・ 関口正幸：情動性恐怖記憶の脳科学. 早稲田大学理工学術院 平成 30 年度「神経科学の最前線 - 応用編」講義 20181002
- ・ 株田智弘：細胞内分解と神経変性疾患. 早稲田大学理工学術院 平成 30 年度「神経科学の最前線 - 応用編」講義 20181009
- ・ 株田智弘：神経変性疾患と細胞内分解システム. 東京農工大学講義 20180620
- ・ 皆川栄子：高齢者・超高齢者社会の医学. 早稲田大学人間科学学術院講義 20181108・20181115・20181122

IV. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Itoh M, Okuno H, Yamada D, Yamashita M, Abe M, Natsume R, Kaizuka T, Sakimura K, Hoshino M, Mishina M, Wada K, Sekiguchi M, Hayashi T: Perturbed expression pattern of the immediate early gene Arc in the dentate gyrus of GluA1 C-terminal palmitoylation-deficient mice. *Neuropsychopharmacol Rep*, 39 (1): 61-66, 2019
- 2) Itoh M, Yamashita M, Kaneko M, Okuno H, Abe M, Yamazaki M, Natsume R, Yamada D, Kaizuka T, Suwa R, Sakimura K, Sekiguchi M, Wada K, Hoshino M, Mishina M, Hayashi T: Deficiency of AMPA receptor-palmitoylation aggravates seizure susceptibility. *J Neurosci*, 38 : 10220-10235, 2018
- 3) Fukuoka M, Takahashi M, Fujita H, Chiyo T, Popiel HA, Watanabe S, Furuya H, Murata M, Wada K, Okada T, Nagai Y, Hohjoh H: Supplemental Treatment for Huntington's Disease with miR-132 that Is Deficient in Huntington's Disease Brain. *Mol Ther Nucleic Acids*, 1 (11): 79-90, 2018
- 4) Okubo R, Noguchi H, Hamazaki K, Sekiguchi M, Kinoshita T, Katsumata N, Narisawa T, Uezono Y, Xiao J, Matsuoka Y: Fear of cancer recurrence among breast cancer survivors could be controlled by prudent dietary modification with polyunsaturated fatty acids. *J Affect Disord*, 245: 1114-1118, 2019
- 5) Okubo R, Noguchi H, Hamazaki K, Sekiguchi M, Kinoshita T, Katsumata N, Narisawa T, Uezono Y, Xiao J, Matsuoka Y: Association between blood polyunsaturated fatty acid levels and depressive symptoms in breast cancer survivors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 139 : 9-13, 2018

(2) 著書

- 1) 和田圭司: II. 病因 1. 原因・関連遺伝子 (3) UCH-L1. パーキンソン病 (第 2 版) - 基礎・臨床研究のアップデート -, 日本臨牀社, 東京, 51-55, 2018

(3) 総説

- 1) Minakawa EN, Wada K, Nagai Y: Sleep disturbance as a potential modifiable risk factor for Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (4), 2019
- 2) Wada K: Preface: Toward a new era of the Japanese Society for Neurochemistry. *Neurochem. Int.*, 119 : 1-1, 2018
- 3) Suzuki M, Sango K, Wada K, Nagai Y: Pathological role of lipid interaction with α -synu-

clein in Parkinson's disease. *Neurochem Int.*, 119: 97-106, 2018

- 4) 皆川栄子, 和田圭司, 永井義隆: 「神経変性疾患の新たな病態修飾因子としての睡眠」. *BIO Clinica*, 33(1): 1046-49, 2018.
- 5) Okubo R, Chen C, Sekiguchi M, Hamazaki K, Matsuoka YJ: Mechanisms underlying the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on fear memory processing and their hypothetical effects on fear of cancer recurrence in cancer survivors. *Prostag Leukotr Ess*, 131:14-23, 2018
- 6) 関口正幸: 新生児期マウスのグルココルチコイド曝露による思春期での嫌悪記憶消去学習の低下. *日本生物学的精神医学会誌*, 29 (2): 53-56, 2018
- 7) 関口正幸: 恐怖記憶の脳神経回路と不安症. *精神科*, 33 (5): 371-376, 2018
- 8) 関口正幸: Fear circuit と不安症. *不安症研究*, 10 (1): 2-9, 2018
- 9) 関口正幸: 肝-脳連関: 迷走神経を介した情動行動への関与. *自律神経*, 55 (3): 202-204, 2018
- 10) 株田智弘: 核酸を分解する新規細胞内分解経路の発見とその分子メカニズム. *日生研たより*, 65 (1): 3-7, 2019
- 11) 皆川栄子: 睡眠障害と認知症. *Clinical Neuroscience*, 36 (6): 748-750, 2018
- 12) 皆川栄子: 睡眠負債と神経変性疾患の双方向的関係性—動物モデルによる検証をまじえて. *ストレス科学 (日本ストレス学会誌)*, 33 (1): 65-71, 2018

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 生命系研究者はコンピュータサイエンスの進展にいかに向き合うべきか. *東京都医学総合研究所セミナー*. 東京: 20180706
- 2) 竹内絵理, 関口正幸: 情動行動と脂質栄養. *医療心理懇話会第3回集会*. 東京: 20181003 - 20181004
- 3) 関口正幸: 食による脳内情動回路の遅発性活動変化: 精神・神経疾患との関わりを模索して. *国立遺伝学研究所研究会「遺伝要因と環境要因の相互作用による行動決定のメカニズム」*. 三島: 20180928 - 20180929
- 4) 竹内絵理, 関口正幸: 情動行動と脂質栄養. *自然科学研究機構生理学研究所 研究会「情動の神経回路機構とその破綻」*. 岡崎: 20180918 - 20180919
- 5) 株田智弘: 新規オートファジー経路による認知症関連タンパク質分解のメカニズム. *第22回認知症を語る会*. 東京: 20190223
- 6) 株田智弘: 新しいタイプのオートファジー: 発見・メカニズム・生物学的意義・神経疾患治療への応用. *NCNP-TUAT 若手研究シンポジウム 2018 夏*. 東京: 20180807
- 7) 皆川栄子: Sleep abnormality as a potential target of disease-modifying therapy for neurodegenerative diseases. *第92回日本薬理学会年会*. 大阪: 20190314 - 20190316
- 8) 皆川栄子: 神経変性疾患と睡眠・覚醒との双方向的関係性. *第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会*. 東京: 20181114 - 20181116
- 9) 皆川栄子: 「睡眠の質の低下」と認知症. *第37回日本認知症学会学術集会*. 札幌: 20181012 - 20181014
- 10) 皆川栄子: 睡眠と脳内プロテオスタシス—「良質な睡眠」は認知症の発症と進行を防ぎうるか?—. *認知症と睡眠障害研究会*. 東京: 20180720

- 11) 皆川栄子: 神経変性疾患の修飾因子としての睡眠. 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都: 20180705 - 20180707
- (2) 国際学会
- 1) Fujiwara Y, Oroku K, Oshima Y, Furuya Y, Hase K, Contu VR, Takahashi M, Kabuta C, Sato T, Tsutsumi N, Wada K, Kabuta T: Direct targeting of nucleic acids by lysosomes; its mechanisms and roles. 15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry. Macao, China: 20180827 - 20180829
 - 2) Saitoh Y, Murata M, Takahashi Y: Phenotypic impact of late-onset REM sleep behavior disorder on the non-motor symptoms of Parkinson's disease. The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (ADPD2019). Portugal: 20190326 - 20190331
 - 3) Saitoh Y, Murata M, Takahashi Y: Impact of late-onset REM Sleep Behavior Disorder on the symptoms of Parkinson's Disease. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Hong Kong: 20181005 - 20181009
 - 4) Sano T, Komatsu K, Mukai Y, Saitoh Y, Tsukamoto T, Sakamoto T, Takahashi Y, Murata M, Saito Y: The Lewy body pathology of pedunculopontine nucleus in Lewy body disease with postural abnormality. The 19th International Congress of Neuropathology (ICN2018). 東京: 20180923 - 20180927
 - 5) Saitoh Y, Kakizawa M, Hama Y, Aoshima Y, Takewaki D, Mukai T, Kawazoe T, Tasaki A, Morimoto Y, Miyazaki M, Odo T, Mori-Yoshimura M, Murata M, Takahashi Y: Overestimation of Renal Function by Creatinine-derived Estimated Glomerular Filtration Rate Correlates with the Loss of Appendicular Skeletal Muscle Index in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. The 70th Annual AAN Annual Meeting (AAN 2018). LA, USA: 20180421 - 20180427
- (3) 一般学会
- 1) 竹内絵理, 山田大輔, 斎藤顕宜, 伊藤政之, 林崇, 山田光彦, 和田圭司, 関口正幸: ω 3 多価不飽和脂肪酸高含有餌摂取マウスにおける強制水泳試験無動時間の減少: 腹側被蓋野-側坐核ドパミン神経系の関与. 日本脂質栄養学会 第27回大会. 松江: 20180831 - 20180901
 - 2) Takeuchi E, Yamada D, Saito A, Ito M, Hayashi T, Yamada M, Wada K, Sekiguchi M: Participation of the nucleus accumbens dopamine systems in antidepressant-like effects of a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acid. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 20180726 - 20180729
 - 3) Itoh M, Yamashita M, Kaneko M, Okuno H, Abe M, Yamazaki M, Natsume R, Yamada D, Kaizuka T, Suwa R, Sakimura K, Sekiguchi M, Wada K, Hoshino M, Mishina M, Hayashi T: Deficiency of AMPA receptor-palmitoylation aggravates the seizure susceptibility. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 20180726 - 20180729
 - 4) Watanabe S, Kurotani T, Oga T, Nakagaki K, Noguchi J, Sekiguchi M, Wada K, Ichinohe N: Analysis of cortical synaptic functions in valproate-induced autism model marmosets. 第41回日本神経科学大会. 神戸: 20180726 - 20180729
 - 5) Kuniishi H, Yamada D, Wada K, Yamada M, Sekiguchi M: Optogenetic examination of the effect of stress on the orbitofrontal-amygdala synaptic transmission in mice. 第41回日本

神経科学大会. 神戸: 20180726 - 20180729

- 6) 大久保亮, 野口普子, 成澤知美, 浜崎景, 関口正幸, 木下貴之, 勝又紀子, 清水金忠, 松岡豊: 乳がんサバイバーにおける血中多価不飽和脂肪酸とがん再発恐怖の関連: 探索的横断研究. 日本脂質栄養学会 第 27 回大会. 松江: 20180831 - 20180901
 - 7) 株田智弘: RNautophagy の細胞内基質. 第 11 回オートファジー研究会. 静岡: 20181118 - 20181120
 - 8) 阿部弘基, 齊藤勇二, 小松奏子, 齊藤祐子, 岩崎真樹, 山本敏之, 高橋祐二: 正常圧水頭症の術後 4 年目から認知機能と歩行が悪化した神経核内封入体病の 73 歳男性例. 第 228 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京: 20190302
 - 9) 北川友通, 齊藤勇二, 青嶋陽平, 有賀元, 稲川拓磨, 高橋祐二: ビタミン B12 補充により速やかな改善が得られた錐体路に限局する亜急性連合性脊髄変性症の 1 例. 第 646 回日本内科学会関東地方会. 東京: 20181110
 - 10) Kokubo N, Saitoh Y, Yokoi Y, Murata M, Maruo K, Suzuki T, Yoshimoto S, Horikoshi M: Cognitive Performance on the User eXperience-Trail Making Test (UX-TMT). 第 37 回日本認知症学会学術集会. 札幌: 20181012 - 20181014
 - 11) 齊藤勇二, 阿部弘基, 坂本崇, 若杉憲孝, 花川隆, 村田美穂, 高橋祐二: 左側の巧緻運動障害に加え, 鏡像運動がみられた 66 歳女性. 第 33 回日本大脳基底核研究会 (JBAGS). 東京: 20180825 - 20180826
 - 12) 齊藤勇二, 宮崎将行, 村田美穂, 高橋祐二: 多系統萎縮症における REM 睡眠行動異常症の有無と非運動症状の関連. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS. 京都: 20180705 - 20180707
 - 13) Oda S, Saitoh Y, Watanabe S, Takahashi Y, Mizusawa H: Availability of J-CAT for Nation-Wide Prospective Cohort Studies of Spinocerebellar Degeneration. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌: 20180523 - 20180526
 - 14) Okamoto T, Takewaki D, Saitoh Y, Tsukamoto T, Satoh W, Kanazawa K, Kawazoe T, Miyazaki M, Saito Y, Takahashi Y: Peripheral neuropathy in neuronal intranuclear inclusion disease. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌: 20180523 - 20180526
 - 15) Sano T, Komatsu U, Mukai Y, Saitoh Y, Tsukamoto T, Sakamoto T, Takahashi Y, Murata M, Saito Y: Lewy body pathology of the pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease with postural abnormality. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌: 20180523 - 20180526
 - 16) Saitoh Y, Murata M, Takahashi Y: Impact of Late-Onset REM Sleep Behavior Disorder on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌: 20180523 - 20180526
- (4) その他
- 1) 齊藤勇二: DAT 症例提示 なぜそちらを導入したのか? (DBS). 第 2 回多摩地区 進行期パーキンソン病地域医療連携会. 東京: 20190228
 - 2) Saitoh Y, Murata M, Takahashi Y: Impact of Late-Onset REM Sleep Behavior Disorder on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. Takeda Parkinson's Disease Symposium. 東京: 20190112
 - 3) 齊藤勇二: パーキンソン病にみられる睡眠障害. パーキンソン病治療を考える会. 東京: 20180613

- 4) 齊藤勇二: 治療はどうするの?. 平成 30 年度 NCNP 市民公開講座「チームで良くするパーキンソン病 (パート 1 : 若葉マークの患者さんへ)」。東京: 20180512

C. 班会議発表

- 1) 和田圭司: 記憶に関する病態生理学研究. 平成 30 年度 精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班会議. 東京: 20181113
- 2) 永井義隆, 皆川栄子, 宮崎暦, 丸尾和司, 八木原紘子, 藤田寛美, 和田圭司: 慢性的な睡眠障害によりアルツハイマー病モデルマウスのアミロイドβ病理は増悪する. 新学術領域研究 (研究領域提案型) 脳タンパク質老化と認知症制御 第 8 回班員会議・第四回リトリート. 東京: 20180629 - 20180630
- 3) 関口正幸: 自律神経による求心性情報と神経変性疾患. 平成 30 年度 精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班会議. 東京: 20181113
- 4) 竹内絵理, 関口正幸: ω -3 多価不飽和脂肪酸摂取による強制水泳試験無動時間の減少には腹側被蓋野-側坐核ドパミン神経系が関与する. 国立遺伝学研究所研究会「遺伝要因と環境要因の相互作用による行動決定のメカニズム」. 三島: 20180928 - 20180929
- 5) 國石洋, 山田光彦, 関口正幸: ストレスによるマウスの眼窩前頭皮質-扁桃体シナプス伝達の変化. 国立遺伝学研究所研究会「遺伝要因と環境要因の相互作用による行動決定のメカニズム」. 三島: 20180928 - 20180929
- 6) 株田智弘: リソソーム分解系の分子機構と疾患との関連. 平成 30 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」. 東京: 20190214
- 7) 株田智弘: 膜透過型オートファジーの分子機構と神経変性疾患との関連性の解明. 平成 30 年度 精神・神経疾患研究開発費「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」班会議. 東京: 20181114
- 8) 株田智弘: リソソーム分解系の分子機構と疾患との関連. 平成 30 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」. 東京: 20180604
- 9) 株田智弘: α シヌクレインの新規分解制御機構の解明. 平成 30 年度 AMED 融合脳・認知症チーム分科会 (第 5 回). 東京: 20180530
- 10) 皆川栄子, 永井義隆: 認知症・神経変性疾患におけるライフスタイル環境要因の影響とその予防法の開発. 平成 30 年度 精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班会議. 東京: 20181113
- 11) 齊藤勇二: ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発. 平成 30 年度 AMED「認知症研究開発事業」班会議. 東京: 20181213
- 12) 齊藤勇二: Lewy 小体病における認知症発症リスクの同定に関する研究. 平成 30 年度精神・神経疾患研究開発費 30-3「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班会議. 東京: 20181113

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) (難治性疾患実用化研究事業) 研究課題名「霊長類疾患モデルを用いた運動失調症の病態解明と治療法開発」(研究代表者 関和彦)(研究分担者 和

田圭司)

- 2) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)基盤研究(C)研究課題名「新規オートファジーシステムを活用した脂質代謝制御法の構築と神経疾患発症予防」(研究代表者 和田圭司)
- 3) 日本医療研究開発機構研究費(AMED)(難治性疾患実用化研究事業)研究課題名「筋分化・筋再生誘導能を持ったマイクロRNAを基盤とする筋疾患治療用新規RNA医薬の開発」(研究代表者 北條浩彦)(研究分担者 関口正幸)
- 4) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)基盤研究(C)研究課題名「新規抗不安薬開発に向けた δ オピオイド受容体を介する抗不安作用メカニズムの解明」(研究代表者 斎藤顕宣)(研究分担者 関口正幸)
- 5) 日本医療研究開発機構研究費(AMED)(脳科学研究戦略推進プログラム)研究課題名「 α シヌクレインの新規分解制御機構の解明」(研究代表者 株田智弘)
- 6) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(B)研究課題名「非小胞輸送型オートファジーの生理・病態生理的意義」(研究代表者 株田智弘)
- 7) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費)研究課題名「核酸を分解する膜浸透型オートファジーのメカニズムと疾患との関連」(研究代表者 株田智弘)
- 8) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)若手研究 研究課題名「睡眠の質」の改善を通じたパーキンソン病の病態制御法の解明」(研究代表者 皆川栄子)
- 9) 内藤記念科学振興財団 女性研究者研究助成金 研究課題名「睡眠の質の改善」によるパーキンソン病の病態制御機構の解明」(研究代表者 皆川栄子)
- 10) 日本医療研究開発機構研究費(AMED)(長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業)研究課題名「ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解明又は創薬ターゲットの開発」(研究代表者 齊藤勇二)(研究分担者 皆川栄子)
- 11) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(B)研究課題名「タンパク質恒常性維持機構の変容に着目した神経変性疾患の診断治療法開発」(研究代表者 武内敏秀)(研究分担者 皆川栄子)
- 12) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費)研究課題名「生体の恒常性維持および免疫応答における細胞内新規核酸輸送・隔離・分解機構の役割」(研究代表者 藤原悠紀)
- 13) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費)研究課題名「Gymnosisの関連分子とメカニズムの解明」(研究代表者 高橋昌幸)
- 14) 武田科学振興財団 医学系研究助成 研究課題名「Gymnosys 関連分子とメカニズムの解明」(研究代表者 高橋昌幸)

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

疾病研究第五部は、神経軸索変性を中心に神経変性の進行を制御する細胞内シグナルに関する研究、末梢神経の変性・再生過程における Schwann 細胞の分化・脱分化の制御機構に関する研究とその応用としての末梢脱髄疾患に対する髄鞘化促進法開発に関する研究、認知症・筋萎縮性側索硬化症をはじめとする神経変性疾患の発症機序と治療法開発に関する研究、更に、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 技術を用いた神経変性疾患・筋疾患の病因・病態ならびに治療法開発に関する研究などを行ない、神経変性メカニズムの解析を通して、疾患治療法の開発に寄与することを目指している。神経軸索変性過程の研究をきっかけに、我々は、神経変性の病態の一部として観察される現象が、発生・分化・老化の各プロセスをはじめ、学習・記憶などの可塑性の分子機序の一部など多様な神経の活動に関与していること、更に、エネルギー代謝システムや酸化還元状態が神経系を構成する各細胞に多様な影響を与えていることに注目するに至った。また、神経系に対するストレスや侵害刺激が神経の変性開始をどのように惹起するのか、という、いわば「病気の最初」の部分のメカニズムを明らかにすることは、疾患の予防・治療法開発に不可欠と考え、病態を制御する最初期の細胞内シグナルの同定を目指した研究を行っている。当研究部では、このような研究を進展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深め、また疾患の治療法開発につなげたいと考えている。

幹細胞技術を用いた研究は、社会的にも注目を集めている分野であるが、神経疾患研究・治療分野での応用には多くの課題がある。我々は、当センターの「病院と研究所が一体となった研究センター」としての位置づけと当センターが保有する貴重なバイオリソースを生かし、神経疾患研究を専門とする立場から iPS 細胞技術による研究に寄与し、特に創薬への応用を目指している。

平成 30 年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

2) 研究者の構成

(部 長)	荒木敏之
(室 長)	若月修二, 柳下聡介
(併 任 研 究 員)	高橋祐二
(客 員 研 究 員)	辻野精一, 渡邊将平, 長野清一, 塚越かおり, 宮川剛 (30.10.15 ~)
(流 動 研 究 員)	加門正義, 氏家悠佳, 船越政史 (30.6.1 ~)
(科研費研究補助員)	古野暁子, 高橋陽子, 柴田恵
(科研費研究助手)	深井幸子 (31.1.1 ~)
(センター研究補助員)	島崎由美子
(センター研究助手)	深井幸子 (~ 30.12.31)
(研 究 生)	植松有里佳
(研 究 見 習 生)	長山建 (30.10.22 ~), 大野萌馨 (30.10.22 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 神経軸索の変性機構の解明とその疾患治療への応用

神経軸索の変性は、中枢・末梢神経系における幅広い神経変性疾患の発症・進展機序や症状の形成に重要な役割を果たしている。軸索変性過程は典型的なアポトーシスとは独立した細胞内反応によって進行していると考えられているが、アポトーシスの制御系の一部と重複も見られる。神経変性を制御するこれらの細胞内シグナル経路を十分に理解し、適切な方法で介入することによって、神経変性の進行を遅延・停止させ、従来治療法がなかった神経疾患に対する治療効果が得ることを目指して研究を行っている。

平成 30 年度には、主として下記の研究を行った。

- ① 神経変性を進行させる細胞内反応機序の最初期反応を制御するメカニズムの解析、神経の変性過程において観察されるオートファジー活性化の生理的・病的役割とその活性化機序に関する検討を継続した。
- ② ニコチンアミド誘導体による軸索変性抑制のメカニズムを明らかにし、治療効果の高い化合物による疾患治療モデルを構築するため、企業との共同研究契約を新たに締結し、東京薬科大学との共同研究を継続した。

2) 神経変性疾患の発症機序と治療法開発に関する研究

- ① 間欠的低酸素負荷など生理的状況に類似したストレスモデルを用いた認知症及びその類縁疾患の病因・病態に関する研究を継続した。
- ② TDP-43 変異による ALS の発症機序を明らかにする目的で、TDP-43 の機能に関する検討を行っているほか、ErbB4 変異による ALS の発症機序を明らかにするため、ErbB4 の神経細胞における役割の検討を継続した。
- ③ 神経変性疾患モデルマウスを活用し、腸内細菌叢の変化が疾患フェノタイプの発症・進行に与える影響に関する研究を開始した。

3) 末梢神経髄鞘化制御機構に関する研究

アスコルビン酸による末梢神経髄鞘化誘導機序の詳細を明らかにするための研究において、末梢神経髄鞘化制御関連蛋白の機能解析を継続した。

4) iPS 細胞技術を用いた研究

再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラムで、平成 29 年度に採択・開始された「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」に分担研究機関として参画し、研究を開始した。本研究は、平成 28 年度まで実施した疾患特異的 iPS 細胞技術を活用した筋疾患研究プロジェクトの後継事業であり、前事業と同様に、疾患特異的 iPS 細胞を活用した疾患モデルの構築と、それを活用した製薬企業における創薬スクリーニングを行うものである。今回の研究で我々は、筋強直性ジストロフィーにおける CTG リピート伸長機序を標的とした創薬、ならびに、iPS 細胞から分化させた細胞を用いた神経筋共培養モデルの最適化を行う。また、同プログラムにおける技術開発個別課題「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発」に参画し、研究を継続した。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 荒木は、早稲田大学理工学部、東京農工大工学部生命工学科との連携大学院制度に基づき、客員教授としてそれぞれの大学で講義を行った。平成 30 年度は、東京農工大工学部生命工学科 3 年

2名を当研究室に研究生として受け入れ、卒業研究の指導を実施した。また、当センターと東京農工大学との連携担当者として、合同シンポジウム（2018年5月30日に当センターにて開催）の企画運営を行った。

- 2) 若月は、東京薬科大学、京都大学の客員教官として、講義を行った。
- 3) 荒木は、精神・神経疾患研究開発費「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」の研究代表者、「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」（研究代表者 水澤英洋）の分担研究者として、若月は精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」（研究代表者 星野幹雄）の分担研究者として、それぞれの研究の統括・遂行に貢献した。また日本医療研究開発機構の再生医療実現拠点ネットワークプログラムのなかの、疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究（疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患モデルによる病態研究と治療法開発）」、AMED 革新的先端研究開発支援事業 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」の研究開発分担者として、研究の遂行に寄与した。
- 4) 荒木は AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）の中核的拠点の分担担当者として、人を対象とする脳画像診断装置を用いた研究における倫理的課題の検討・国内関連研究機関への助言等の活動に参画した。
- 5) 荒木をはじめ研究室員は、多数の専門分野の論文雑誌における査読、欧州など海外の公的研究費運営機関からの依頼による研究費申請の審査を行なった。荒木は、日本神経科学学会の Neuroscience Research 誌の編集委員をつとめ、今年度は特集号の編集発刊（2019年2月刊行）を行った。
- 6) 平成30年7月14日に当センターで開催された世界脳週間2018イベントにおいて、疾患特異的 iPS 細胞を活用した神経・筋疾患研究に関する紹介を実施した。
- 7) 荒木は、日本生化学会をはじめいくつかの学会評議員として大会開催等運営への協力をおこなった。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Saitoh F, Hagiwara H, Wakatsuki S, Araki T. : Carboxymethylation of CRMP2 is associated with decreased Schwann cell myelination efficiency. *Neurosci Res*, 139 : 58-62, Feb, 2019
- 2) Numata-Uematsu Y, Wakatsuki S, Nagano S, Shibata M, Sakai K, Ichinohe N, Mikoshiba K, Ohshima T, Yamashita N, Goshima Y, Araki T. : Inhibition of collapsin response mediator protein-2 phosphorylation ameliorates motor phenotype of ALS model mice expressing SOD1G93A. *Neurosci. Res*, 139 : 63-68, Feb 2019

(2) 著書

- 1) Yagishita S : Chapter 7:Co-immunoprecipitation Assay to Investigate the Interaction Strength Between Synaptic Proteins Using COS-7 Cells. *Co-Immunoprecipitation Methods for Brain Tissue* (Editors : Odagaki Y, Dasiel O. Borroto-Escuela), Springer, Germany,89-96, Dec, 2018

- 2) 柳下聡介：神経変性疾患では細胞内外に異常蛋白質が蓄積する．カラー図解 人体の細胞生物学 (編者：坂井建雄・石崎泰樹), 日本医事新報社, 東京, 254-255, Nov. 2018
- 3) Araki T, Kamon M, Sakurai H, : Disease Modeling and Drug Development with DM1 Patient-Derived iPS Cells: Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development. Myotonic Dystrophy ~ Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development (Editors : Takahashi M, Matsumura T), Springer, Germany, 189-201, Nov, 2018

(3) 総説

- 1) 荒木敏之：神経軸索変性メカニズムの研究と神経保護的疾患治療法の開発. 公益財団法人テルモ生命科学芸術財団 30 周年記念誌 1987-2017, 公益財団法人テルモ生命科学芸術財団, 神奈川, 48-49, Mar, 2019
- 2) 氏家悠佳, 若月修二, 荒木敏之：低酸素応答による末梢神経の髄鞘形成制御. 日本応用酵素協会誌 No.53 2018, 公益財団法人日本応用酵素協会, 大阪, 27-32, Mar, 2019
- 3) Araki T, Yamashita T : Mechanism of neuroaxonal degeneration: from molecular signaling to therapeutic applications. Neurosci Res, 139, 1-2, Feb, 2019
- 4) Araki T, Wakatsuki S : Regulation of neuronal/axonal degeneration by ZNRF1 ubiquitin ligase. Neurosci Res. 139, 21-25, Feb 2019

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之, 若月修二：「ワークショップ：精神・神経疾患の基礎研究～プロテオスタシスの視点から～」細胞内 pH 調節系のシナプス形成への寄与. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28-30, 2018
- 2) 荒木敏之：Promotion of neuroaxonal degeneration mediated by autophagy. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会, 神戸, 9.6-8, 2018

(2) 国際学会

- 1) Araki T, Wakatsuki S : EGFR-dependent activation of NADPH oxidases is responsible for ZNRF1-mediated specification of a single axon in developing neurons. 7th Molecular Mechanisms of Axon Degeneration Meeting, Loch Lomond, Scotland, UK, 3.11-14, 2019
- 2) Araki T, Wakatsuki S : Regulation of neuronal apoptosis and axonal degeneration by ZNRF1 ubiquitin legase. he 8th Asia Pacific International Congress of Anatomists (APICA), Busan, Korea, 10.28-31, 2018
- 3) Wakatsuki S, Araki T : GSK3B-mediated phosphorylation of MCL1 regulates axonal autophagy to promote Wallerian degeneration. 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Nara, Japan, 5.22-25, 2018
- 4) Wakatsuki S : GSK3B-mediated phosphorylation of MCL1 regulates axonal autophagy to promote axonal degeneration. The Cold Spring Harbor Asia conference on Latest Advances in Development & Function of Neuronal Circuits, Awaji, Japan, 9.25-28, 2018

(3) 一般学会

- 1) 氏家悠佳, 若月修二, 荒木敏之: 末梢神経のシュワン細胞分化における低酸素誘導因子の関与. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 3.14-16, 2019
- 2) 加門正義, 若月修二, 荒木敏之: DM1 疾患特異的 iPS 細胞における CTG リピート伸長メカニズムの解明. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28-30, 2018
- 3) 森樹貴, 久保田智哉, 鈴木友子, 加門正義, 櫻井英俊, 荒木敏之, 高橋正紀: 正常人 iPS 由来骨格筋系細胞におけるイオンチャネル遺伝子の発現プロファイル解析. 日本筋学会第 4 回学術集会, 倉敷, 8.10-11 2018,
- 4) 氏家悠佳, 若月修二, 荒木敏之: 低酸素誘導因子は末梢神経髄鞘形成を促進する. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 7.26-29 2018
- 5) 柳下-姜 楠, 原田美海, 上北朋子, 丸山敬, 伊海結貴, 越本知大, 柳下聡介: 社会性に関わるシナプス接着分子に対する性ホルモンの影響. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 3.14-16, 2019

(4) その他

- 1) 若月修二: 髄鞘形成における低酸素誘導因子 HIF の機能解析. 酵素研究助成第 44 回 研究発表会, 大阪, 11.19, 2018
- 2) 柳下聡介: 神経活動依存的なシグナル伝達の変化がもたらすリン酸化タウの増加. 2018 タウ研究ミーティング, 京都, 9.4-5.2018
- 3) 若月修二: 神経回路形成, 維持を担う細胞内シグナル. NCNP-TUAT 若手研究シンポジウム 2018 夏, 東京: 小金井市, 8.7.2018

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: 今後の倫理に関する取組の方針 (論点整理, 倫理ワーキンググループおよび相談窓口の設置について). AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム 脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発「倫理相談窓口の設置と運用」(研究開発分担者: 荒木敏之), 平成 30 年度ワーキンググループ, 東京: 文京区 (東京大学医学部附属病院), 3.16, 2019
- 2) 荒木敏之: 樹立・寄託・アウトリーチ活動・連携 / 支援成果報告「NCNP での成果報告」. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊), 平成 30 年度拠点運営会議, 京都市 (京都大学 iPS 研究所), 2.21-22, 2019
- 3) 加門正義, 荒木敏之: 技術開発研究成果報告「神経筋接合部誘導」. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊), 平成 30 年度拠点運営会議, 京都市 (京都大学 iPS 研究所), 2.21-22, 2019
- 4) 加門正義, 荒木敏之: 病態解析研究成果報告「DM1」. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊), 平成 30 年度拠点運営会議, 京都市 (京都大学 iPS 研究所), 2.21-22, 2019
- 5) 荒木敏之: APP ノックイン, タウノックインマウスを用いた認知症発症機序に関する研究. 平成 30 年度精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班 (主任研究者 水澤英洋) 研究成果報告会, 東京: 小平市 (国立精神・神経医療研究セン

- ター), 11.13, 2018
- 6) 荒木敏之: 腸内細菌による神経細胞の構造・機能の変化の分子機序に関する検討. AMED 革新的先端研究開発支援事業 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と, それに基づく疾患発症のメカニズム解明「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」班(研究代表者 山村隆) キックオフミーティング, 東京:小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.5, 2018
 - 7) 荒木敏之: NCNP での樹立状況・Remudy との連携. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊) 疾患別ミーティング デュシェンヌ型筋ジストロフィー, 東京: 千代田区(京都大学東京オフィス), 10.3, 2018
 - 8) 荒木敏之: In vitro neuromuscular junction with iPS cells. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊) 先天性筋無力症候群(CMS) プロGRESS 会議, 名古屋(名古屋大学医学系研究科), 9.11, 2018
 - 9) 若月修二: 神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発. 平成 30 年度精神・神経疾患研究開発費「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」班(主任研究者 荒木敏之) 班会議, 東京: 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.14, 2018
 - 10) 若月修二: シナプス形成, 維持過程を担う細胞内シグナル. 平成 30 年度精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班(主任研究者 星野幹雄) キックオフミーティング, 東京: 中央区, 6.4, 2018
 - 11) 加門正義: リピート伸長異常病態の解析について. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊) 筋強直性ジストロフィー疾患会議, 名古屋(名古屋大学医学系研究科), 東京: 小平市(国立精神神経医療研究センター), 7.5, 2018

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」 代表研究者: 荒木敏之
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」 分担研究者: 荒木敏之
- 3) AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患モデルによる病態研究と治療法開発」 研究開発代表者: 荒木敏之
- 4) AMED 革新的先端研究開発支援事業 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と, それに基づく疾患発症のメカニズム解明「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」 研究開発分担者: 荒木敏之
- 5) AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム 脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発「倫理相談窓口の設置と運用」 研究開発分担者: 荒木敏之
- 6) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」 分担研究者: 若月修二
- 7) 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「神経筋シナプス保護による筋萎縮抑制」 研究代表者: 若

月修二

- 8) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「タウのリン酸化亢進によって惹起される認知機能障害のメカニズム解明」 研究代表者：柳下聡介
- 9) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「DM1 疾患特異的 iPS 細胞とスプライシングレポーターを用いた治療薬スクリーニング」 研究代表者：加門正義
- 10) 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「末梢神経傷害後の組織酸素ダイナミクスとシュワン細胞機能調節機構の解析」 研究代表者：氏家悠佳

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

第一研究室：

神経変性型認知症などの脳器質疾患の病態機序を解明，及び新しい治療・予防法，早期診断法の開発を目標として，研究を行っている．特に，アルツハイマー型認知症の病態の分子・細胞レベルでの解明と，その知見に基づく新規治療法の開発に向けた研究に注力している．

第二研究室：

脳・神経系は，神経板・管の領域化，神経細胞の誕生と固有形質の獲得・移動，神経突起の伸長と経路探索，シナプス形成とその再構成などを経て創出される．当室は，これら諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムの詳細を遺伝子・分子レベルで明らかにし，それら異常によってもたらされる精神・神経疾患に関する理解を深めることを目的として，先進的ゲノム操作・編集技術の開発と，それら先端技術体系を最大限に活用した基盤研究を推進している．

2) 研究者の構成

平成 31 年 3 月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである．

(部 長) 功刀 浩 (併任)

第一研究室：

(室 長) 荒木 亘

(流動研究員) 谷口 香織

(科研費研究補助員) 荒井 卓也

(研究生) 山本 詞子

第二研究室：

(室 長) 井上 高良

(流動研究員) 平賀 孔

(科研費研究員) 井上 由紀子

(科研費研究補助員) 浅見 淳子，森本 由起

(研究生) 森田 卓宏，堀田 真由子

(客員研究員) 吉川 貴子

II. 研究活動及び研究紹介

第一研究室：

1) アルツハイマー型認知症の分子病態解明，治療法開発に関する研究

アルツハイマー型認知症 (AD) の病態において，アミロイドβタンパク質 (Aβ) の可溶性集合体である Aβオリゴマーが神経・シナプス障害を持ち，発症に重要な因子と考えられている．Aβオリゴマーは極めて重要な治療標的であるという視点から，新しい治療法開発に向けた研究を中心に，研究を継続した．

これまでの研究で特定された Aβオリゴマーの神経毒性を低減する効果を持つ天然物由来物質に関して，ADモデルマウスへの慢性経口投与実験，及び初代培養神経細胞モデル系を用いた作用

機序の解析を実施した。その結果、この化合物は、モデルマウスの海馬におけるシナプス障害だけでなく、酸化ストレス障害に対する改善効果を有することが示された。さらに、細胞系においても、酸化ストレス障害を抑える効果を持つことが示唆された。この化合物は認知症治療薬の候補として、有望なものと考えられる（論文投稿及び特許申請中）。

AD 病態を反映した神経細胞モデルを用いて、A β オリゴマーによるシナプス破綻のメカニズムの解析を進めた。その結果、A β オリゴマーは、細胞表面において、NMDA 受容体の GluN1 サブユニット、代謝型グルタミン酸受容体 1 の両方と結合することが示され、A β オリゴマーとこれらの受容体との結合がシナプス障害の発端となることが示唆された。また、神経細胞においてオートファジーの制御因子である TFEB の過剰発現が、A β の産生プロセスに対して増加及び低下の 2 重の効果を与えることを見出した (Neuroscience 誌に掲載)。

2) その他の研究

NCNP を含む 3 施設の共同臨床研究を継続した。昨年度までの研究を進展させ、脳脊髄液中の可溶性アミロイド前駆体タンパク質 (sAPP α , β) が、軽度認知障害レベルの早期診断に有用なバイオマーカーかについて検討した。その結果、両物質が共に AD を背景とする軽度認知障害患者群では、他の原因による軽度認知障害群に比べて、有意に高値を示すことが示された。この研究は小規模なものではあるが、脳脊髄液中 sAPP α , β が、軽度認知障害の段階における鑑別診断に有益なことが示唆された（論文投稿準備中）。

第二研究室：

- 1) 大脳皮質は哺乳類に特異的な脳領域であり、ヒトでは言語コミュニケーションを含むきわめて高次な脳機能発動の中枢を成すに至っている。大脳皮質の組織学的特徴としては、放射軸方向に神経細胞が層状に積み重なっていること、それら層構造が接線軸方向に機能と密接に相関した様式で多様に変化し、『領野』と呼ばれるユニットに細分化されていること、等が挙げられる。このように特徴的な大脳皮質の組織構築パターンの発生や進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質の発達異常に基づく自閉症スペクトラム障害 (ASD) 等、発達障害の病因解明にもつながる研究課題である。とりわけ哺乳類発生初期の終脳部は互いに細胞が混和しないコンパートメントに区画化されることが知られている一方で、それ以後、機能領野がどのように形成されるのかについては未だ不明な点が多い。我々は、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にする上で、領域特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解析は必須と考え、マウス大脳皮質発生過程で領域特異的に発現する細胞間・シナプス接着分子であるカドヘリン 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 や Tbr1, Tbr2, Btd3 などの転写因子群に注目し、それら発現調節領域を特定すべく細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) 特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス系統作出系を用いて研究している。その結果、これら遺伝子の領野特異性を決めているエンハンサーが多数同定され、遺伝子発現の時期、組織特異性を制御するモジュール構造の全貌が明らかにされつつあるとともに、これらモジュールを足掛かりとしてコンパートメント境界や大脳皮質に特徴的な組織構築様式を産み出す細胞、分子機序に迫る解析が進んでいる (井上高, 平賀, 井上由, 浅見, 森本, 森田, 堀田)
- 2) 基盤研究を支える特殊技術をもとに精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につながる研究はきわめて重要である。この観点から ASD 関連遺伝子であるオキシトシン受容体や AUTS2, SHANK3 遺伝子座から産出されるさまざまなスプライスバリエント、あるいは

ASD 患者間で最も共有されている遺伝的リスク因子 (ie intergenic SNPs) 等の発現特異性の違いについて、BAC を解析単位とした体系的探索が進行中である (井上高, 井上由, 浅見, 森本)。

- 3) ゲノム編集技術は近年の研究体系に必須のツールとなりつつある。我々はマウス受精卵において CRISPR/Cas9 システムに基づく迅速、高効率かつ安価なゲノム編集技術の確立を試み、これまでに数多くのノックアウト、ノックイン動物個体の作出に成功している (井上由, 井上高, 平賀, 吉川, 森本) 現在これら有用技術体系を最新のものに更新しつつ, NCNP 内外で共有できるゲノム編集マウス作出プラットフォームの整備を行っている (井上由, 森本, 井上高) 本年度は同ゲノム編集技術の適用によって初めて作出が可能となった同一染色体上でクラスターをなす細胞間・シナプス接着分子カドヘリンの多重ノックアウトマウスの表現型解析や, 様々なタグノックインによる複数サブクラス蛋白質の発現動態可視化を行った (平成 30 年度研究所発表会で報告: 平賀, 井上由, 浅見, 森本, 堀田, 森田) また同技術の応用により, 新たにヒト由来の BAC を用いて特定のマウス染色体領域を広範囲にわたって完全ヒト化する技術開発が進行中である (井上由, 森本)。

III. 社会的活動

- 1) 荒木は筑波大学大学院生 1 名を受け入れ, 博士の学位取得まで研究指導を行った。
- 2) 荒木は *Current Neuropharmacology* の Editorial advisory board member を務めた。また, 国際学術誌の投稿論文査読に貢献した。
- 3) 荒木は展示会などを通じて研究成果の発信に努めた。
「アミロイド β オリゴマーの神経毒性を低減する天然由来化合物」 BIOtech 2018 (2018.6)
- 4) 井上高は東京医科歯科大学大学院 NCNP 連携講座修士過程の学生 1 名を受け入れ, 研究指導にあたった。
- 5) 井上高は東京農工大学の客員准教授として脳神経科学の講義を担当するとともに大学院修士課程の学生 1 名を受け入れ, 研究指導にあたった。
- 6) 井上高は国際学術誌への投稿論文査読を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Yamamoto F, Taniguchi K, Mamada N, Tamaoka A, Kametani F, Lakashmana MK, Araki W: TFEB-mediated enhancement of the autophagy-lysosomal pathway dually modulates the process of amyloid β -protein generation in neurons. *Neurosci* 402, 11-22, 2019
- 2) Inoue YU, Morimoto Y, Hoshino M, Inoue T: Generation of Pax6-IRES-EGFP knock-in mouse via the cloning-free CRISPR/Cas9 system to reliably visualize neurodevelopmental dynamics. *Neurosci. Res.* 132, 1-7, 2018.

(2) 著書

- 1) 荒木 亘, 荒木由美子: アミロイド β オリゴマー除去によるアルツハイマー病態回復の可能性. アルツハイマー病 発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発 (監修 新井平伊) エヌ・ティー・エス, 東京, 332-338, 2018
- 2) 井上高良: 発生における細胞間のコミュニケーション. 発生生物学 - 基礎から応用への展開 - (編

集：塩尻信義，弥益恭，加藤容子，中尾啓子），培風館，東京，15-28，2019

(3) 総説

- 1) Araki W, Araki YM, Mizusawa H: Potential value of soluble APP- α and APP- β in CSF as biomarkers of dementia disorders: Unresolved issues and perspectives. *Neurol Clin Neurosci* 6, 89-93, 2018

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Inoue T : Cellular and molecular machinery for brain compartment boundary formation. 東北大学加齢医学研究所，仙台，5.26，2018
- 2) 井上高良 : 脳の設計図を読み解く「ゲノム編集やトランスジェニック技術を用いた脳発生研究の最先端」。北里大学，東京，7.13，2018
- 3) 井上 - 上野由紀子 : CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による遺伝子改変マウスの作製. 新学術領域「個性」創発脳 第3回若手研究者の会・技術講習会，東京大学，東京，11.16，2018
- 4) 井上 - 上野由紀子，森本由起，星野幹雄，井上高良 : 「個性」創発研究のための『ゲノム編集マウス』作製と解析. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム，一橋大学，東京，12.13，2018

(2) 国際学会

- 1) Araki W，Yamamoto F，Taniguchi K，Mamada N，Tamaoka A，Kametani F，Lakashmana MK : Enhancement of the autophagy-lysosomal pathway modulates the process of amyloid β -protein generation. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, 7.2, 2018
- 2) Inoue YU，Kaneko R，Morimoto Y，Inoue T : Visualization and humanization of oxytocin receptor expressions in mouse brain. International symposium “Towards understanding INDIVIDUALITY” , Kyoto, 7.24-25, 2018
- 3) Hiraga K，Inoue YU，Hotta M，Asami J，Morimoto Y，Tatsumoto S，Hoshino M，Go Y，Inoue T : Classic cadherins' redundancy provides phenotypic robustness in the mouse cranial neurulation. International symposium “Towards understanding INDIVIDUALITY” , Kyoto, 7.24-25, 2018
- 4) Kikkawa T，Inoue YU，Inoue T，Osumi N : Analyses of cyclin D2 mRNA transportation mechanism in radial glial cells during corticogenesis. International symposium “Towards understanding INDIVIDUALITY” , Kyoto, 7.24-25, 2018
- 5) Imamura M，Inoue YU，Inoue T，Takeda S : Generation and characterization of a WWP1 knock-in mouse model for chicken muscular dystrophy. American Society for Cell Biology/ EMBO meeting, San Diego, USA, 12.8-12, 2018

(3) 一般学会

- 1) Yamamoto F，Taniguchi K，Mamada N，Tamaoka A，Kametani F，Lakashmana MK，Araki W : Enhancement of the autophagy-lysosomal pathway modulates the process of beta-amyloid generation. 第59回日本神経学会学術大会，札幌，5.26，2018

- 2) 井上 - 上野由紀子, 金子涼輔, 森本由紀, 井上高良: Efficient visualization of lowly expressed genes by generating the multiplexed tdTomato cassette knock-in mice. 第3回ゲノム編集学会, 広島, 6.19, 2018
- 3) Inoue YU, Kaneko R, Morimoto Y, Inoue T: Visualization of oxytocin receptor expressions in neonatal mouse brain via Easi-CRISPR. 第41回日本神経科学大会, 神戸, 7.26, 2018
- 4) Kaneko R, Abe M, Takatsuru Y, Inoue YU, Watanabe M, Sakimura K, Yanagawa Y, Yagi K: Visualizing single-neuron identity specified by Pcdh-b cluster. 第41回日本神経科学大会, 神戸, 7.26, 2018
- 5) 原 裕子, 永田哲也, 井上 - 上野由紀子, 溝部吉高, 滝澤歩武, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 核酸医薬のスクリーニングを可能にする EGFP- レポーターアッセイ系の構築. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
- 6) 平賀 孔, 井上 - 上野由紀子, 堀田真由子, 浅見淳子, 森本由紀, 辰本将司, 星野幹雄, 郷康広, 井上高良: マウス頭部神経管およびコンパートメント形成過程はクラシックカドヘリン遺伝子群の余剰な発現様式によって堅持されている. 第41回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28, 2018

3. 班会議発表

- 1) 荒木 亘: 認知症疾患の新規治療法及び早期診断バイオマーカーの開発. 精神・神経疾患研究開発費 30-3 「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班会議, 小平, 11.13, 2018
- 2) 井上 - 上野由紀子, 井上高良: CRISPR/Cas9 および BAC-Tg システムを用いた病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 30-9 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」キックオフミーティング, 東京, 6.4, 2018
- 3) 井上 - 上野由紀子: ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的基盤. 新学術領域「個性」創発脳 第3回領域会議, 京都, 7.23, 2018
- 4) Inoue YU, Morimoto Y, Inoue T: Generation of pCAGGS-mdx23/EGFP transgenic mice via pronuclear injection into fertilized eggs. AMED 難治性疾患実用化研究事業「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新世代ペプチド付加核酸の薬事承認を目指した探索研究」班会議, 東京, 12.14, 2018
- 5) Hara Y, Inoue YU, Nagata T, Inoue T, Aoki Y: Development of highly sensitive pCAGGS-EGFP reporter assays for measuring exon skipping efficiency in vitro and in vivo. AMED 難治性疾患実用化研究事業「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新世代ペプチド付加核酸の薬事承認を目指した探索研究」班会議, 東京, 12.14, 2018
- 6) 井上高良, 井上由紀子: CRISPR/Cas9 および BAC システムを用いた病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 30-9 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」班会議, 東京, 2.14, 2019

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C): アルツハイマー病態における BACE1 発現異常

及びシナプス変性の分子機序（研究代表者 荒木）

- 2) 武田科学振興財団 ビジヨナリーリサーチ助成：大脳皮質機能領野構築原理の究明（研究代表者 井上高良）
- 3) 平成 30 年度 東北大学加齢医学研究所共同研究：2D コンパートメント境界モデルにおける細胞皮質張力の実測とその 3D 化（研究代表者 井上高良）
- 4) AMED 難治性疾患実用化事業：遺伝性筋疾患の統合的ゲノム解析拠点形成（研究分担者 井上高良）
- 5) AMED 難治性疾患実用化事業：デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新世代ペプチド付加核酸の薬事承認を目指した探索研究（研究分担者 井上高良）
- 6) 精神・神経疾患研究開発費 30-9：ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明（研究分担者 井上高良）
- 7) 科学研究費補助金 新学術領域研究 計画研究：個性の多様性を担保する遺伝子の解析（研究分担者 井上高良）
- 8) 科学研究費補助金 基盤研究 (C)：オキシトシン受容体の脳領域特異的エンハンサー探索：自閉症関連 SNP との関係（研究代表者 井上由紀子）
- 9) 科学研究費補助金 新学術領域研究 公募研究：ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的基盤（研究代表者 井上由紀子）

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

疾病研究第七部では、「脳における〈情報〉と〈物質〉の等価性」に着目し、脳の情報処理の側面からさまざまな精神・神経疾患の病態解明と治療法開発に取り組んでいる。同時に、システム神経科学の基礎分野で発展してきたさまざまな特徴をもった複数の非侵襲脳イメージング手法を統合的に用いることにより、精神・神経疾患の新しい診断法の開発にも取り組んでいる。

平成30年度は、脳の情報処理の側面から精神・神経疾患の病態解明と治療法開発に迫る私たちのアプローチを〈情報医学・情報医療〉として体系化・提唱し、それを踏まえて当研究部の英語名称を Department of Information Medicine に改名した。特記すべきこととして、認知症介護の領域で世界的に注目を集めているユマニチュード介護法の開発者であるイブ・ジネスト先生、ならびにユマニチュードの日本における第一人者である国立病院機構 東京医療センターの本田美和子先生と共同研究体制を構築し、2018年11月にフランス情報医学協会の設立を宣言する国際シンポジウムに部長の本田が招聘されて基調講演を行い、情報医学の国際的普及に貢献した。情報医学の治療法開発としては、人間の可聴域上限を超える超高周波成分を含む音が中脳・間脳を活性化するハイパーソニック・エフェクトを応用した新しい治療法である〈情報環境医療〉の概念を確立し、認知症の行動・心理症状、うつ病のアンヘドニア症状、アルコール依存症の渴望感に対する効果を検証する臨床研究を実施した。一方、情報医学の病態解明の側面では、室長の山下を中心に、脳における情報処理プロセスを数理モデルで表現することで精神・神経疾患の病態理解を目指す計算論的精神医学の手法を用いた研究を実施した。山下は、国内においてこの分野の研究を主導する立場にあり、平成31年1月には国内初の計算論的精神医学の入門書を発表した。こうしたヒトを対象とした臨床研究と並行して、基礎研究として、私たちが世界で初めて発見した、豊かな音環境がマウスの寿命を延長する効果を持つことを論文として報告し、プレスリリースを行った。

平成31年3月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである。

(部	長)	本 田 学
(室	長)	山下祐一, 花川 隆 (併任, 本務 IBIC 先進脳画像研究部長)
(併 任 研 究 員)		加藤孝一, 板東杏太
(客 員 研 究 員)		宮本 順, 八木玲子, 河合徳枝, 片桐祥雅, 仁科エミ, 田中悟志, 前川督雄
(流 動 研 究 員)		松本 結, 宮前光宏
(科 研 費 研 究 員)		鈴木香寿恵
(科研費研究補助員)		上野 修
(センター事務助手)		赤迫こずえ
(研 究 生)		宿里充穂, 北 佳保里, 押山千秋, 疋島(笠原)和美, 緒方洋輔, 沼澤秀美, 田中智子, 小俣 圭, 堀 祐樹, 菅井智昭, 山口博行, 橋本侑樹 (7.10 ~), 沖村 幸 (11.13 ~), 高橋雄太 (11.27 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

(1) 脳の情報処理の側面から精神・神経疾患の治療法開発に迫るアプローチ

人の可聴域上限を超える高周波成分を豊富に含む音響情報が、中脳・間脳などの脳深部とそこから前頭前野に拡がる報酬系神経回路を活性化する効果（ハイパーソニック・エフェクト）を応用した、精神・神経疾患に対する新規非薬物療法である〈情報環境医療〉の開発を目標として、動物を対象とした基礎研究から、疾患を対象とした臨床研究まで、多方面からのアプローチを進めている。

(1-a) 音響情報を用いた情報環境医療の開発

NCNP 認知行動療法（CBT）センターとの共同研究により、ハイパーソニック・エフェクトによって治療抵抗性のアンヘドニア症状の強いつ病患者に対する CBT の効果が増強するかどうかについて検討する臨床研究を実施した。平成 30 年度は、これまでに開発したアンヘドニア症状に特化した認知行動療法プロトコルと、可聴域音の音量と非可聴域高周波成分の音量とを独立してコントロールすることが可能な音響呈示システムを用いて、本試験の RCT を開始し、計画通り合計 18 例の症例組み込みを完了した。本研究は AMED の中間評価において、当該領域で最高の評価得点を得た。

並行して、ハイパーソニック・エフェクトが報酬系神経回路を活性化する点に着目し、アルコール依存症に対する新たな非薬物置換療法の開発に向けた研究を、わが国を代表するアルコール依存症に対する治療施設である国立病院機構・久里浜医療センターとの共同研究として実施した。平成 30 年度には、安全性評価を主軸に置いたシングルアームの Feasibility study を 12 例で実施し、副作用や症状悪化が観察されないことを確認するとともに、アルコール渴望感が統計的有意に減少することを示した。令和元年から RCT を開始予定である。

(1-b) 情報環境エンリッチメントがマウスの寿命や行動に及ぼす影響

マウスに自然環境音を聴かせながら飼育することによって、平均寿命が最大 17% 延長することを世界で初めて発見し報告した。動物をとりまく環境が、その生存や健康に大きな影響を及ぼすことは広く知られており、環境問題は現代社会の中でも特に高い関心を集めている。これまで、健康面や安全面から環境を評価する尺度（ものさし）としては、環境の中に存在する有害物質や放射線の量など、〈物質〉と〈エネルギー〉が専ら使われてきた。一方、環境が特に脳神経系に及ぼす影響を評価するためには、〈物質〉と〈エネルギー〉に加えて〈情報〉という尺度を欠くことができない。本研究は、そうした情報環境の中でも生命に常に接し続けている音環境を豊かにすることが、平均寿命の延長という、動物の生存に対して包括的かつポジティブな影響を及ぼすことを世界で初めて示した。今回の発見は、私たち人間をとりまく音環境、ひいては視聴覚情報やコミュニケーション情報などを含む〈情報環境〉の安全性や快適性を考える上で重要な知見を提供すると同時に、情報環境の改善によって精神・神経疾患に迫る新しい治療法〈情報環境医療〉の開発に大きく寄与することが期待される。本研究成果は、共同研究機関である国際科学振興財団との共同プレスリリースとして発表し、複数のインターネットメディアに掲載された。

(2) 脳の情報処理の側面から健常者の脳機能や精神・神経疾患の病態解明に迫るアプローチ

(2-a) 脳の計算理論をもちいた精神・神経疾患の研究（計算論的精神医学）

人の柔軟で多様な認知・行動を可能にする脳の情報処理メカニズムを、予測に基づく制御の計算原理（予測符号化）の観点から神経回路モデルとして具現化し、シミュレーションやロボットを用いた神経ロボティクス実験を通じた検証により、精神・神経疾患の病態に対するシステムレベルの原理的説明を提供することを目指している。本研究部では、特に、予測に基づく制御において「予測精度の推定」が重要な役割を果たしている、との仮説を検証する神経ロボティクス実験を行った。実験の結果、予測精度の推定が、状況に応じた適切な行動の切り替えに重要な役割を果たし、その変調が、自閉スペクトラム症類似の認知・行動の異常を生じうることを明らかにした。本研究の成果を論文として報告した。

同様に、予測符号化の観点から統合失調症の Sense of Agency (SoA) 異常の病態仮説検証の研究を行っている。SoA とは「自分の行為は自分の意思に基づいている」という感覚のことであり、我々の自己・他者という意識の基礎をなすものと考えられている。統合失調症の患者は時に、自分の行為が自分の意思ではなく「他の何かによって影響を受けている」と感じることがある。この症状は、“させられ体験” もしくは“被影響体験” とよばれ、SoA の異常に由来すると考えられている。近年、統合失調症の SoA 異常は自己の行為の予測に関する神経伝達時間の遅れに基づくという病態仮説を提案されており、本研究部ではこの仮説を神経回路モデルを用いて SoA 課題をシミュレートした実験で検証した。実験の結果、予測信号の遅延により統合失調症とよく似た SoA 課題の障害パターンが再現された一方、予測信号のランダムな障害では、そのような障害パターンは認められなかった。これらの結果は、統合失調症の SoA 異常が予測に関わる神経伝達の遅延に基づくとの仮説を支持し、統合失調症の病態理解に貢献することが期待される。本研究の成果は、International Consortium on Hallucination Research (ICHR) 2018 において、Best Poster Presentation Award を受賞した。

(2-b) 機械学習・人工知能技術（深層ニューラルネットワーク）を用いた精神疾患の評価法開発

安静時機能的磁気共鳴画像 (rsfMRI) は、安静状態で MRI 撮像を繰り返し、自発的脳活動の時間的変化を捉える脳画像検査法で、個人の脳状態を反映した有益な情報源であると考えられている。また、深層ニューラルネットワークは、急速に進歩を遂げる人工知能 (AI) の基盤技術であり、画像や音声などの大規模データから、標的課題に有用な情報（特徴量）を自動的に抽出するアルゴリズムである。本研究部では、rsfMRI データから深層ニューラルネットワークにより特徴量を抽出する技術を用いて、患者個人々の症状評価・疾患予後・治療反応性予測などを総合的に評価する、精神疾患の新しい評価法開発のための基盤となる技術の確立を目指している。本研究の成果は、日本神経回路学会第 28 回全国大会において大会奨励賞を受賞した。

(2-c) 非言語コミュニケーション「阿吽の呼吸」の神経基盤の解明

日本を含む多くの文化圏では、指揮者やメトロノームのような基準なしに、複数の演奏者同士が「阿吽の呼吸」や「以心伝心」で自律的に表現行動の同期をとり、一糸乱れぬ見事な演奏を実現する表現芸術が多く存在する。こうした演奏を成立させるためには、演奏者の行動を高度に同期させる必要があるが、その背景となる神経基盤はわかっていない。本研究部では、大規模な人間集団の同期現象によって魅力的な芸術表現を実現している典型例として、インドネシア・バリ島の祭祀祝祭芸能をとりあげ、その表現行動を支える脳機能の同期性を明らかにすることにより、「阿吽の呼吸」のコミュニケーションを支える神経基盤に迫る。平成 30 年度は、ケチャ演奏中の複数の被験者から後頭部自発脳波を記録し、異なる被験者間の α 帯域コヒーレンスを検討した。その結果、ケチャ演奏中には非演奏時と比較して、被験者間コヒーレンスが上昇する傾向があることが示唆された。本研究は、自閉症をはじめとする非言語コミュニケーション能力の障害に対する有効な非薬物療法の開発に繋がることを期待される。

III. 社会活動

本田は、日本神経科学学会の産学連携推進委員会委員長を務めるとともに、同学会から派遣される応用脳科学コンソーシアムのサイエンティフィック・アドバイザーを務め、脳科学の社会貢献の道筋を拓くために尽力した。また、NPO 法人脳世紀推進会議の監事に任命され、同 NPO が主催する脳世紀シンポジウムの企画立案や、世界脳週間イベントの実施に協力した。本研究部としては、高校生を対象とした世界脳週間行事のラボツアーに協力した。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kita K, Osu R, Hosoda C, Honda M, Hanakawa T, Izawa J: Neuroanatomical Basis of Individuality in Muscle Tuning Function. *Front. Behav. Neurosci.*: 13-28, Mar, 2019
- 2) Maekawa T, Honda M, Ueno O, Oohashi T: Mortal Organisms Rescue Immortal Organisms from Evolutionary Inertness: Perspective of the Programmed Self-decomposition Model. *Theory and Practice of Natural Computing. TPNC 2018. Lecture Notes in Computer Science*, 11324: 279-291, Nov, 2018
- 3) Hori Y, Ihara N, Sugai C, Ogura J, Honda M, Kato K, Isomura Y, Hanakawa T: Ventral striatum links motivational and motor networks during operant-conditioned movement in rats. *NeuroImage*, 184: 943-953, Oct, 2018
- 4) Oshiyama C, Sutoh C, Miwa H, Okabayashi S, Hamada H, Matsuzawa D, Hirano Y, Takahashi T, Niwa S, Honda M, Sakatsume K, Nishimura T, Shimizu E: Gender-specific associations of depression and anxiety symptoms with mental rotation. *Journal of Affective Disorders*, 235: 277-284, Aug, 2018
- 5) Yamashita Y, Kawai N, Ueno O, Matsumoto Y, Oohashi T, Honda M: Induction of prolonged natural lifespans in mice exposed to acoustic environmental enrichment. *Scientific reports*, 8 (1): 7909, May, 2018
- 6) Idei H, Murata S, Yamashita Y, Tani J and Ogata T: A Neurorobotics Simulation of Autistic Behavior Induced by Unusual Sensory Precision. *Computational Psychiatry*, 2: 164-182, Dec, 2018
- 7) Matsumoto Y K, Okanoya K: Mice modulate ultrasonic calling bouts according to sociosexual context. *Royal Society Open Science*, 5 (6): 180378, Jun, 2018
- 8) Matsumoto Y K, Kasai M, Tomihara K: The enhancement effect of estradiol on contextual fear conditioning in female mice. *PloS one*, 13 (5): e0197441, May, 2018
- 9) 藤里紘子, 山田圭介, 大久保智紗, 宮前光宏, 伊里綾子, 寺島瞳: 感情調整が困難な学生に対する感情予測と問題解決のためのシステムズトレーニングの実施可能性と有効性. *認知療法研究*, 12 (1): 46-57, Feb, 2019
- 10) 宮前光宏, 望月聡: gap 課題 /overlap 課題を用いた, 社交不安における脅威刺激に対する注意解放困難の検討. *応用心理学研究*, 44 (1): 12-20, Jul, 2018

(2) 著 書

- 1) 国里愛彦, 片平健太郎, 沖村宰, 山下祐一: 計算論的精神医学: 情報処理過程から読み解く精神障害, 勁草書房, 東京, 1-315, Jan, 2019

(3) 総 説

- 1) 片平健太郎, 山下祐一: 計算論的アプローチによる精神医学の研究方略および疾病分類の評価. *精神医学*, 60 (11): 1297-1309, Nov, 2018

(4) その他

- 1) 寺島瞳, 藤里紘子, 大久保智紗, 山田圭介, 伊里綾子, 宮前光宏: 境界性パーソナリティ障害に

対する感情予測と問題解決のためのシステムズトレーニング (STEPPS) . 和洋女子大学紀要 , 60: 73-82, Mar, 2019

- 2) パトリシア・A・リーシック, キャンディス・M・マンソン, キャスリーン・M・チャード: 第 3 章 治療開始前に考慮すること. トラウマへの認知処理療法 治療者のための包括手引き, 創元社, 26-42, Feb, 2019 (第 3 章の部分監訳者として宮前光宏が参加)

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Honda M: Introduction À La Médecine Informatique Pour Les Troubles Psychiatriques/ Neurologiques. 11e Colloque Approches Non-Medicamenteuses, Paris, 11.08 -11.09, 2018
- 2) 本田学: 情報環境から脳の健康に迫る新たな健康・医療戦略「情報医療」の可能性. 第 27 回日本臨床環境医学会, 特別講演, 三重県津市, 7.07, 2018
- 3) Yamashita Y: Psychiatric and developmental disorders as failures in hierarchical predictive process: neurorobotics approach. Winter Workshop on Mechanism of Brain and Mind 2019, Rusutsu, Hokkaido, 1.09-1.11, 2019.
- 4) Suzuki K, Wada M, Yamashita Y: Modeling tactile temporal order judgement process using Hierarchical Gaussian Filter. Winter Workshop on Mechanism of Brain and Mind 2019. Rusutsu, Hokkaido, 1.09-1.11, 2019.
- 5) 山下祐一: Computational Psychiatry: understanding psychiatric disorders using computational modeling. 第 40 回日本生物学的精神医学会, 神戸, 9.06, 2018
- 6) 宮前光宏, 成澤知美, 松田陽子, 山口慶子, 横山知加: 認知処理療法実施時の症状評価: SPINET での実践例を通して. 第 17 回日本トラウマティック・ストレス学会, 別府国際コンベンションセンタービーコンプラザ, 6.09 -6.10, 2018
- 7) Suzuki K, Tokunaga T, Fukuchi M, Yamanouchi T: The cloud patterns in the snowfall conditions at Syowa Station, Antarctica. The Ninth Symposium on Polar Science, Tachikawa, Tokyo, 12.04 -12. 07, 2018

(2) 国際学会

- 1) Miyamae M, Ito M, Yamashita Y, Yokoyama C, Komazawa A, Ueno O, Madoka Niwa, Honda M, Horikoshi M: A preliminary evaluation of the feasibility of combined intervention of positive-valence system focused cognitive behavior therapy and inaudible high-frequency sound presentation for anhedonia. 39th Anxiety and Depression Conference, Chicago, U.S.A, 3.28-3.31, 2019
- 2) 鈴木香寿恵, 山下祐一: Hierarchical Gaussian Filter を用いた 時間順序判断シミュレーション実験. 日本発達神経科学学会第 7 回学術集会, 東京大学 先端科学技術研究センター, 11.24 -11.25, 2018
- 3) Suzuki S: Katahira K, Yamashita Y: Reinforcement learning is impaired with obsessive-compulsive and schizotypal traits. 48th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 11.3-7, 2018
- 4) Yamashita Y, Okimura T, Maeda T: Aberrant sense of self induced by delayed prediction signal in schizophrenia: a computational modeling study. International Consortium on

Hallucination Research 2018, Kyoto, 10.18-10.19, 2018

- 5) Idei H, Murata S, Yamashita Y, Ogata T: Altered sense of self induced by functional disconnection in a hierarchical neural network: a neuro-robotics study. International Consortium on Hallucination Research 2018 Kyoto, Kyoto, 10.18 -10.19, 2018
- 6) Suzuki K, Tokunaga T and Yamanouchi T: The Detection of Cloud Pattern in the Antarctic Using Convolution Neural Network for Estimation of the Snowfall Amount. Asia Oceania Geosciences Society (AOGS) 15th Annual Meeting, Honolulu, USA, 6.03 -6.08, 2018

(3) 一般学会

- 1) 松本結, 山下祐一, 上野修, 本田学: 環境音とマウスの行動との関係. 日本動物行動学会第 37 回大会, 京都, 9.28 -9.30, 2018
- 2) Matsumoto Y K, Yamashita Y, Ueno O, Honda M: The effects of acoustic environment on mouse behavioral responses. 日本動物心理学会第 78 回大会, 広島, 8.28 -8.30, 2018
- 3) 村田真悟, 平野加依, 東直人, 熊谷晋一郎, 山下祐一, 尾形哲也: RNN を備えたロボットと定型発達者 / 自閉スペクトラム症者の模倣インタラクションの解析. 日本発達神経科学学会第 7 回学術集会, 東京, 11.24 -11.25, 2018
- 4) 宗近亮弥, 出井勇人, 村田真悟, 山下祐一, 尾形哲也: 神経階層間の機能的断裂がもたらす感覚不確実性の推定異常—再帰型神経回路モデルを用いた精神疾患モデリング—. 日本発達神経科学学会第 7 回学術集会, 東京, 11.24 -11.25, 2018
- 5) Hashimoto Y, Yamashita Y: Convolutional Auto-encoder for Resting-state Functional MRI. The 28th Annual Conference of Japanese Neural Network Society, 沖 縄, 10.25 -10.27, 2018
- 6) 宮前光宏, 横山知加, 伊藤正哉, 駒沢あさみ, 丹羽まどか, 堀越勝: Clinician administered version of Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS-C) 日本語版の作成: 第一報. 第 18 回日本認知療法・認知行動療法学会, 岡山コンベンションセンター, 11.23 -11.25, 2018
- 7) 宮前光宏, 山口慶子, 大江悠樹, 駒沢あさみ, 中山千秋, 伊藤正哉, 堀越勝: 臨床試験における独立評価班の運用: うつ病と不安症への統一プロトコルのランダム化比較試験での実践. 第 18 回日本認知療法・認知行動療法学会, 岡山コンベンションセンター, 11.23 -11.25, 2018
- 8) 山口慶子, 大江悠樹, 宮前光宏, 駒沢あさみ, 中山千秋, 伊藤正哉, 堀越 勝: 臨床試験における独立評価者の訓練プログラムとその事例: うつ病と不安症への統一プロトコルのランダム化比較試験での実践. 第 18 回日本認知療法・認知行動療法学会, 岡山コンベンションセンター, 11.23 -11.25, 2018

(4) その他

- 1) 本田学: 脳と心の新たな健康・医療戦略「情報医学」の確立に向けて. 北東北ナノメディカルクラスタ研究会, 仙北, 秋田, 3.20, 2019
- 2) 本田学: 情報環境から脳と心の病に迫る「情報医療」の可能性. 第 6 回市民公開講座 ユマニチュードがもたらすもの: 環境と情報と変容, 東京, 7.01, 2018
- 3) 本田学: 情報環境から精神・神経疾患に迫る新たな戦略「情報医療」の可能性. 慶応義塾大学医学部精神・神経科精神薬理学研究室研究会, 東京, 6.08, 2018
- 4) 本田学: 「モノ」と「ココロ」をつなぐ脳〜物質世界と情報世界を架橋する新たなアプローチ.

三重大学医学部 医学・看護学教育センター講演会，三重県津市，5.17, 2018

- 5) 本田学: 生存戦略としてのバリ島芸能. 第 63 回屋台大学, 東京, 4.10, 2018
- 6) 山下祐一: 脳の計算理論に基づく発達障害の病態理解の試み. ワークショップ『発達障害の精神病理Ⅱ』, 東京, 2.23 -2.24, 2019
- 7) 山下祐一: 計算論的精神医学: 脳の計算論に基づく精神障害の病態理解. 第 25 回全脳アーキテクチャ勉強会, 東京, 1.24, 2019

3. 班会議発表

- 1) 松本結, 山下祐一, 上野修, 本田学: 音響環境の違いがげっ歯類に与える影響. 第 7 回 多元質感知領域会議, 兵庫, 3.13 -3.15, 2019
- 2) 本田学: 「阿吽の呼吸」の神経基盤. 2018 年度第二回オシロロジー領域班会議, 東京, 12.15, 2018
- 3) 松本結, 山下祐一, 上野修, 河合徳枝, 大橋 力, 本田学: 異なる音響環境下におけるマウスの行動. 第 6 回 多元質感知領域班会議, 札幌, 6.27-6.29, 2018
- 4) 本田学: 「阿吽の呼吸」の神経基盤. 2018 年度第 1 回オシロロジー領域班会議, 函館, 6.10-6.11, 2018
- 5) 山下祐一: Development of computational assay for psychiatric disorders using deep learning. 新学術領域「人工知能と脳科学の対照と融合」合同領域会議, 沖縄, 5.10 -5.11, 2018
- 6) 松本結: マウス USVs の基本特性と個性. 新学術領域「個性」創発脳 第 1 回 USVs 研究会, 鹿児島, 4.28, 2018

V. 競争的研究費獲得状況

- ・ 科学研究費補助金 基盤研究B「ハイパーソニック・エフェクト発現機構への統合的アプローチ」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域研究「オシロロジー」公募研究『「阿吽の呼吸」の神経基盤」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域研究「多元質感知」計画研究「質感認知に伴う情動惹起の神経機構」(研究分担者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「情報環境エンリッチメントによる健康医療開発のための基礎研究」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域研究「人工知能と脳科学の対照と融合」公募研究「深層学習を用いた精神疾患の計算論的検査・評価法の開発」(研究代表者 山下祐一)
- ・ 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「高周波音響の報酬系賦活効果を利用したアルコール・薬物依存の新規置換療法開発」(研究代表者 山下祐一)
- ・ 科学技術振興機構委託研究費 戦略的創造研究推進事業チーム型研究「認知ミラーリング: 認知過程の自己理解と社会的共有による発達障害者支援」(主たる共同研究者 山下祐一)
- ・ 科学研究費補助金 基盤研究B「計算論モデルを用いた動的行動特性の縮約による精神疾患の評価と予測」(研究分担者 山下祐一)
- ・ 科学研究費補助金 基盤研究C「精神疾患の多施設脳画像データと機械学習による脳画像特徴抽出の試み」(研究分担者 山下祐一)
- ・ 科学研究費補助金 若手研究B「生育音響環境がマウスの音声コミュニケーションに与える影響」

(研究代表者 松本結)

- 科学研究費補助金 若手研究B「診断横断的認知行動療法の神経基盤および治療反応性の予測：感情調整の観点から」(研究代表者 宮前光宏)
- 科学研究費補助金 若手研究B「機械学習を用いた南極域周辺における擾乱に伴う雲抽出と降雪量推定に関する研究」(研究代表者 鈴木香寿枝)

8. 病態生化学研究部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

脳・神経系は、神経系の領域化、神経細胞の誕生と固有形質の獲得、移動、神経突起の伸長と経路探索、シナプス形成とその再構成などを経て、作り出される。病態生化学研究部は、これらの諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムを遺伝子・分子レベルで明らかにし、さらにその異常によってもたらされる疾患に関する理解を深めることを目的として、研究を行っている。

2) 研究員の構成

(部長)	星野幹雄
(室長)	田谷真一郎, 堀 啓, 林 崇
(流動研究員)	大輪智雄, 江草早紀, 嶋岡可純
(科研費研究員)	早瀬ヨネ子, 伊藤政之, 宮下聡, 橋詰晃一 (31.1.7 ~)
(外来研究員)	有村奈利子
(科研費研究補助員)	菅野幸江, 坂本亜沙美, 都築明子, 諏訪麗子
(科研費事務助手)	箭内愛
(センター研究補助員)	高山明美
(研究生)	出羽健一, 藤山知之, 山下真梨子, 小方茂弘, 山城邦比古, 足立透真, 白石椋, 岡田茉莉, 白石玲花, 村山一輝
(研究見習生)	武井優佑, 市川里穂, 植竹寛倫, 霜田真奈 (30.4.10 ~) 目黒雄大 (30.9.3 ~ 11.30), 田澤右京 (30.12.14 ~)
(客員研究員)	菅野康太, 辻村啓太

II. 研究活動及び研究紹介

- 1) 自閉症を含む様々な精神疾患との関連性が示唆される *AUTS2* 遺伝子が、細胞骨格系の制御を介して神経突起伸長や神経細胞移動に関与していることを明らかにしてきた (堀, 坂本). 昨年度から引き続き本年度は, *Auts2* の各脳領域特異的なノックアウト (KO) マウスを作成し, 脳の正常発達における *AUTS2* の生理機能と, *AUTS2* 変異による精神疾患病態の解明を目標に以下の解析を進めている. (堀, 坂本, 江草, 嶋岡, 山城, 白石, 市川). 小脳特異的な *Auts2* KO マウスの解析から, 主にプルキンエ細胞の発達不全による小脳の縮小化が起こることを見出した (堀, 山城). さらに, 東京大学医学部 (狩野研) との共同研究として行なった電気生理学的解析から, 小脳皮質神経回路における神経伝達異常も認められた. 一方, 終脳特異的な *Auts2* KO マウスを用いた解析では, 歯状回および大脳皮質において神経細胞の産生能の低下により, これらの脳領域においても縮小化が起こること, またその原因が神経前駆細胞の一種である中間型神経前駆細胞 (Intermediate progenitor) の増殖・分化制御の異常であることも明らかにした. さらに, *Auts2* KO マウスは社会性行動の異常や音声コミュニケーション障害など, ヒト自閉症患者を反映するような表現型を示し, 解剖病理学的な要因として, シナプス形成障害やシナプス恒常性維持の破綻を引き起こしていることを見出した (堀ら, 論文リバイズ中).
- 2) イハラてんかんラット (IER) は, 海馬形成異常を呈した後, てんかん発作を引き起こす, 自然

発症のてんかんモデルラットである。連鎖解析を行うことによって、その原因遺伝子として *DSCAML1* を同定した。さらに、NCNP の発達障害を伴うてんかん患者のゲノム情報のリソースを調べ、*DSCAML1* に複数のミスセンス変異を見出した。患者型 *DSCAML1* タンパク質は局在の異常を示し、機能欠損型であることを見出した。そこで、この異常をマウスゲノムに再現する動物モデルを作成した。その結果、NCNP 患者型遺伝子変異を有するマウスは、IER と非常に近い表現型を示すことが明らかになった。さらに、患者型 *DSCAML1* の局在異常を改善できる薬を用いて治療実験を開始している（田谷，早瀬，橋詰，小方，村山，菅野）。IER の原因遺伝子の family 分子 *DSCAM* の研究も進めている。特に、中脳と小脳での神経発生に関して詳細に解析を進めている。*DSCAM* 欠損マウスは中脳，小脳共に発生に異常が見られた。さらに、タイムラプスを用いて生細胞での神経細胞移動を詳細に検討している（有村，出羽，岡田，植竹，都築）。

- 3) 哺乳類脳において主要な興奮性シナプス伝達を担う AMPA 受容体およびシナプス可塑性の誘導に重要な NMDA 受容体の分子機能を中心とした研究を進めている。今年度は、AMPA 受容体の非パルミトイル化修飾型ノックインマウスを用いたイメージングと電気生理学的解析を継続し、興奮性異常の分子基盤を明らかにした（林，伊藤）。また、同マウスが示す幾つかの精神疾患様症状に関し、疾病研究第四部との共同研究により様々な条件下での行動異常を確認した（林，武井）。NMDA 受容体非パルミトイル化修飾型ノックインマウスに関しては、組織学的解析を行なった（林，諏訪）。その他、大脳皮質培養神経細胞における 1 分子の動態解析を行なった。
- 4) 神経前駆細胞が増殖を停止して神経細胞へと分化するしくみについて、小脳顆粒細胞系をモデルとして研究している。まずは、顆粒細胞の発生段階で発現する転写因子，細胞外シグナル分子，細胞内シグナル分子，神経細胞マーカーなどの発現を詳細に調べた（白石，宮下ら，論文リバイズ中）。さらに、Meis1，Prox1 などの転写因子群，Notch シグナル系，CyclinD1 などの細胞周期調節蛋白質群，ユビキチン蛋白質分解系，などが顆粒細胞の発生に果たす役割の解析を行った（大輪，宮下，山下，足立，白石，霜田）。
- 5) ヒトを含む脊椎動物の脳の性分化機構について、マウスを動物モデルとして解析した。そして、脳の性分化（男性化または女性化）のためには、「臨界期」以前に「性分化準備状態」になる必要があること、そして胎児期の視床下部で発現する *Ptf1a* 遺伝子が脳を「性分化準備状態」へと導き、その後の「臨界期」でのテストステロン刺激・非刺激によって男性化脳・女性化脳へと性分化させるということを明らかにした（藤山，星野）。

III. 社会活動

- 1) 星野は、客員教授として早稲田大学理工学部，東邦大学理学部で，非常勤講師として新潟大学医学部，横浜市立大学医学部，熊本大学医学部で講義を行った。堀は，非常勤講師として東京医科歯科大学で講義を行った。林は，立命館大学薬学部で特別講義を行なった。
- 2) 星野は，早稲田大学の大学生 1 名，大学院生 1 名（同大学の客員教授として），東京医科歯科大学の大学院生 5 名（同大学の連携教授として），山梨大学の大学院生 2 名（同大学の客員教授として），東邦大学の大学院生 1 名（同大学の客員教授として），北里大学の大学生 2 名の研究指導を行った。田谷は，東京医科歯科大学の大学院生 1 名，東邦大学の大学院生 1 名の研究指導を行った。堀は，東京医科歯科大学の大学院生 2 名，北里大学の大学生 1 名の研究指導を行った。林は，東京工業大学の大学生 1 名，東京バイオテクノロジー専門学校のインターンシップ卒業研究生 1 名の研究指導を行なった。

- 3) 星野は, *Frontiers in Cellular Biochemistry* 誌の Reviewing Editor を, *Journal of Biochemistry* の Associate Editor を務めた. 林は, *Frontiers in Molecular Neuroscience* 誌および *Neurotransmitter* 誌の Review Editorial Board を務めた.
- 4) 星野は, *Cell Reports*, *JoVE*, *Frontiers in Neuroscience*, *Molecular Neurobiology*, *Cellular and Molecular Life Sciences*, *Molecular Psychiatry*, *PLoS ONE* 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった. 堀は, 国際学術誌 *Molecular brain* の投稿論文の査読を行った. 林は, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *Experimental Neurology*, *Molecular Brain*, *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *Frontiers in Cellular Neuroscience* 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Fujiyama T, Miyashita S, Tsuneoka Y, Kanemaru K, Kakizaki M, Kanno S, Ishikawa Y, Yamashita M, Owa T, Nagaoka M, Kawaguchi Y, Yanagawa Y, Magnuson MA, Muratani M, Shibuya A, Nabeshima Y, Yanagisawa M, Funato H, Hoshino M: Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain. *Cell reports*. 24 (1): 79-94, Jul 2018
- 2) Itoh M, Yamashita M, Kaneko M, Okuno H, Abe M, Yamazaki M, Natsume R, Yamada D, Kaizuka T, Suwa R, Sakimura K, Sekiguchi M, Wada K, Hoshino M, Mishina M, Hayashi T: Deficiency of AMPAR-palmitoylation aggravates seizure susceptibility. *J Neurosci*, 38 (47): 10220-10235, Nov 2018
- 3) Arimura N, Dewa K, Okada M, Yanagawa Y, Taya S, Hoshino M: Comprehensive and cell-type-based characterization of the dorsal midbrain during development: Genes to cells, 24 (1): 41-59, Jan, 2019
- 4) Ambrozkiwicz MC, Schwark M, Kishimoto MS, Borisova E, Hori K, Salazar AL, Rusanova A, Altas B, Piepkorn L, Bessa P, Schaub T, Zhang X, Rabe T, Ripamonti S, Rosário M, Akiyama H, Jahn O, Kobayashi T, Hoshino M, Tarabykin V, Kawabe H: Polarity acquisition in cortical neurons is driven by synergistic action of Sox9-regulated Wwp1 and Wwp2 E3 ubiquitin ligases and intronic miR-140. *Neuron*, 100 (5): 1097-1115.e15, Dec 2018
- 5) Russo D, Della Ragione F, Rizzo R, Sugiyama E, Scalabri F, Hori K, Capasso S, Sticco L, Fioriniello S, De gregorio R, Granata I, Guarracino MR, Maglione V, Johannes L, Bellenchi GC, Hoshino M, Setou M, D'Esposito M, Luini A, D'Angelo G: Glycosphingolipid metabolic reprogramming drives neural differentiation. *EMBO journal*.7 (7), 2018
- 6) Takizawa H, Hara Y, Mizobe Y, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeshita E, Shimizu YM, Ishiyama A, Hoshino M, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride: *Scientific reports*. 9 (1): 3807, Mar, 2019
- 7) Itoh M, Okuno H, Yamada D, Yamashita M, Abe M, Natsume R, Kaizuka T, Sakimura K, Hoshino M, Mishina M, Wada K, Sekiguchi M, Hayashi T: Perturbed expression pattern of the immediate early gene Arc in the dentate gyrus of GluA1 C-terminal palmitoylation-

deficient mice. Neuropsychopharmacology reports. 39 (1). 61-66, Mar 2019.

- 8) Sakikubo M, Furuyama K, Horiguchi M, Hosokawa S, Aoyama Y, Tsuboi K, Goto T, Hirata K, Masui T, Dor Y, Hujiyama T, Hoshino M, Umemoto S, Kawaguchi Y : Ptf1a inactivation in adult pancreatic acinar cells causes apoptosis through activation of the endoplasmic reticulum stress pathway. Scientific Reports, 8 : 15812, 2018
- 9) Inoue YU, Morimoto Y, Hoshino M, Inoue T: Generation of Pax6-IRES-EGFP knock-in mouse via the cloning-free CRISPR/Cas9 system to reliably visualize neurodevelopmental dynamics. Neuroscience research. 132 : 1-7, Jul 2018
- 10) Kaizuka T, Hayashi T: Comparative analysis of palmitoylation sites serotonin (5-HT) receptors in vertebrates. Neuropsychopharmacology Reports, 38 (2): 75-85, Jun 2018

(2) 著書

(3) 総説

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M, Hori K: AUTS2 gene and psychiatric disorders. 第41回日本神経科学大会, 神戸, 7.28, 2018
- 2) Hori K, Nagai T, Shan W, Yamada M, Shiraishi R, Sakamoto A, Kanno K, Abe M, Yamada K, Sakimura K, Hoshino M: Loss of AutS2 induces the defects of synaptic function and cognitive brain functions. 新学術領域個性創発脳第1回国際シンポジウム, 京都, 7.24, 2018
- 3) 林 崇: 興奮性シナプスにおける神経伝達物質受容体のパルミトイル化による膜局在制御. 第40回日本生物学的精神医学会 第61回日本神経化学会大会合同年会, 神戸, 9.8, 2018
- 4) Hoshino M: AUTS2 gene and psychiatric disorders. 第4回生体調節研究所・内分泌代謝国際シンポジウム, 群馬, 11.8, 2018

(2) 国際学会

- 1) Hayashi T: Evolution of palmitoylation sites of 5-HT (serotonin) receptors in vertebrates. Federation of European Neurosciences Societies, 11th FENS Forum of Neuroscience, Berlin, Germany, 7.10, 2018
- 2) Miyashita S, Seto Y, Owa T, Taya S, Nishioka T, Kawaguchi Y, Hoshino M: Mitosis-dependent histone deacetylation controls the timing of differentiation in cerebellar granule cell precursors. the 3rd Korean-Japan Developmental Biology Meeting, 韓国, 6.9, 2018
- 3) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 後飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Role of Meis1 in the cerebellar development. The 9th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias, 台湾, 5.16, 2018
- 4) Yamashiro K, Aoki R, Sakamoto A, Hori K, Hoshino M: The role of autism susceptibility candidate (AUTS2) in the cerebellar Purkinje cell development. The 9th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias, 台北, 5.17, 2018
- 5) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 星野幹雄: The functional analysis of

Auts2 in the cerebral corticogenesis. 国際神経発生生物学会第 22 回大会, 奈良, 5.24,2018

- 6) Egusa S, Hori K, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Go Y, Hoshino M: The role of Auts2 in the morphogenesis of the dentate gyrus. 国際神経発生生物学会第 22 回大会. 奈良: 20180524

(3) 一般学会

- 1) 堀 啓: The role of Auts2 in synaptic organization and the cognitive functions during postnatal brain development. 第 40 回日本生物学的精神医学会 第 61 回日本神経化学会大会, 神戸, 9.6,2018
- 2) 白石椋, 大輪智雄, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における転写因子 Meis1 によるケモカイン受容体 CXCR4 の細胞膜局在の制御, 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2018, 東京, 12.13,2018.
- 3) Miyashita S, Seto Y, Owa T, Taya S, Kawaguchi Y, Hoshino M: Prox1 regulates the proper timing of cell cycle exit of neural precursors through suppression of a cell cycle-related gene. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2018, 東京, 12.13,2018
- 4) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂面と娘細胞の運命決定メカニズムの解析. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2018, 東京, 12.13,2018
- 5) Itoh M, Okuno H, Yamada D, Yamashita M, Abe M, Natsume R, Kaizuka T, Sakimura K, Hoshino M, Mishina M, Wada K, Sekiguchi M, Hayashi T: Perturbed expression pattern of the immediate early gene Arc in the dentate gyrus of GluA1 C-terminal palmitoylation deficient mice. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2018, 東京, 12.13,2018
- 6) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 星野幹雄: The role of AUTS2 gene in the corticogenesis. 第 40 回日本生物学的精神医学会 第 61 回日本神経化学会大会, 神戸, 9.7,2018
- 7) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 郷康広, 星野幹雄: マウス発生期海馬歯状回における自閉症感受性遺伝子 AUTS2 の役割. 第 40 回日本生物学的精神医学会 第 61 回日本神経化学会大会, 神戸, 7.9,2018
- 8) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 後飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Role of Meis1 in the cerebellar development. 第 40 回日本生物学的精神医学会 第 61 回日本神経化学会大会, 神戸, 9.7,2018
- 9) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 郷康広, 星野幹雄: The role of Auts2 in the dentate gyrus development. 第 12 回神経発生討論会, 浜松, 3.15,2018
- 10) Shiraishi R, Owa T, Hoshino M: Chemokine receptor CXCR4 membrane localization regulated by transcriptional factor Meis1 in cerebellar granule cell. 第 12 回神経発生討論会, 浜松, 3.15,2019
- 11) 橋詰晃一, 上田信太郎: Mammalian-specific regulatory sequences of BRN2 promote astrogenesis in the cerebral cortex. 第 12 回神経発生討論会, 浜松. 3.15,2019
- 12) 白石椋, 大輪智雄, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における転写因子 Meis1 によるケモカイン受容体 CXCR4 の細胞膜局在の制御. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.29,2018
- 13) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂面と娘細胞の運命決定メカニズムの解析. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28,2018

- 14) 霜田真奈, 宮下聡, 足立透真, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における Nhh1/2 の機能解析. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.30,2018
- 15) 伊藤政之, 山下真梨子, 金子雅規, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 山田大輔, 貝塚理恵, 諏訪麗子, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇: パルミトイル化による AMPA 受容体制御の異常は発作感受性を上昇させる. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜 11.28,2018
- 16) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 後飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Role of Meis1 in the cerebellar. 第 70 回日本細胞生物学会, 東京, 6.8,2018
- 17) Miyashita S, Seto Y, Owa T, Taya S, Nishioka T, Kawaguchi Y, Hoshino M: Prox1 controls the timing of cell cycle exit of cerebellar granule cell precursors through the mitosis-dependent suppression of a cell cycle related gene. 第 70 回日本細胞生物学会第 51 回日本発生物学会合同大会, 東京, 6.5,2018
- 18) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 伊原信夫, 天野殖, 星野幹雄: てんかん患者由来の /IER /SNP に対するヒト型 SNP 改変マウスの作製とその表現型解析. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 6.22,2018
- 19) 竹内 絵理, 山田 大輔, 斎藤 顕宜, 伊藤 政之, 林 崇, 山田 光彦, 和田 圭司, 関口 正幸: 高 ω 3 多価不飽和脂肪酸食摂取の抗うつ様効果には側坐核のドパミン神経系が関与する. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 7.28,2018
- 20) 竹内 絵理, 山田 大輔, 斎藤 顕宜, 伊藤 政之, 林 崇, 山田 光彦, 和田 圭司, 関口 正幸: ω 3 多価不飽和脂肪酸高含有餌摂取マウスにおける強制水泳試験無動時間の減少: 腹側被蓋野一側坐核ドパミン神経系の関与. 日本脂質栄養学会第 27 回大会, 島根, 8.31,2018
- 21) 伊藤政之, 金子雅規, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 山田大輔, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 三品昌美, 林崇: パルミトイル化による AMPA 受容体制御の異常は発作感受性を上昇させる. 第 139 回日本薬理学会関東部会, 東京, 10.20,2018
- 22) 有村奈利子: The functional analysis of a down syndrome-associated gene in neuronal migration of midbrain neurons. 第 12 回神経発生討論会, 浜松, 3.16,2019

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 神経発達・精神疾患・ヒトの脳進化と AUTS2 遺伝子. 生命医科学特別講義, 横浜, 11.9,2018

(5) 班会議発表

- 1) 星野幹雄: 小脳神経細胞の発生機構. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」(主任研究者 星野幹雄) 平成 30 年度班キックオフミーティング, 東京, 6.4,2018
- 2) 星野幹雄: てんかんモデル動物を用いた病態解明. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」(主任研究者 中川栄二) 平成 30 年度第 1 回班会議, 小平, 6.10,2018
- 3) 星野幹雄: 個性の多様性を担保する遺伝子の解析. 新学術領域研究第 3 回領域会議, 京都, 7.23,2018
- 4) 林 崇: 脳シナプスにおける膜受容体パルミトイル化の 1 分子動態解析. 日本医療研究開発機構

(AMED) 平成 30 年度革新的先端研究開発支援事業「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」領域会議，福岡，1.29.2018

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) 脳科学研究戦略推進プログラム「細胞接着・細胞骨格制御系，およびメタボライトとして硫化水素 (H₂S) とポリサルファイド (H₂Sn) から見た発達障害・統合失調症の病理解明と診断法・治療法の開発」(研究代表者 星野幹雄)
- 2) 科学研究費助成事業 新学術領域研究 (研究領域提案型)「個性の多様性を担保する遺伝子の解析」(研究代表者 星野幹雄)
- 3) 科学研究費助成事業 新学術領域研究 (研究領域提案型)「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」(研究分担者 星野幹雄)
- 4) 科学研究費助成事業 新学術領域研究 (研究領域提案型)「「個性」創発脳システムの統合的理解を拓く国際的データシェアプラットフォームの構築」(研究分担者 星野幹雄)
- 5) 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)「小脳神経細胞の個性獲得および分化の制御機構」(研究代表者 星野幹雄)
- 6) 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)「小脳各種神経細胞の個性獲得および分化の分子機構の解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 7) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(主任研究者 星野幹雄)
- 8) 精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」中川班 (分担研究者 星野幹雄)
- 9) 公益財団法人 武田科学振興財団 生命科学助成「AUTS2 遺伝子の機能解析による自閉症と限局性皮質異形成症の病態解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 10) 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)「てんかん原生獲得機構の解明と予防薬の探索」(研究代表者 田谷 真一郎)
- 11) 公益財団法人 てんかん治療研究振興財団「ニューロサーキット異常に起因するてんかんモデルラットに対する治療薬のスクリーニングと治療法の開発」(研究代表者 田谷真一郎)
- 12) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業「脳シナプスにおける膜受容体パルミトイル化の 1 分子動態解析」(研究代表者 林 崇)
- 13) 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)「興奮性シナプスの分子修飾異常に伴うてんかん発作の発症機構」(研究代表者 林 崇)
- 14) 科学研究費助成事業 新学術領域研究学術研究支援基盤形成「先端モデル動物支援プラットフォーム」生理機能解析支援 (研究代表者 林 崇)
- 15) 公益財団法人 武田科学振興財団 2015 年度ビジョナリーリサーチ助成「脳機能の 1 分子イメージング」(研究代表者 林 崇)
- 16) 公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成 医学系研究奨励 (精神疾患・脳疾患)「X 連鎖知的障害原因遺伝子 IL1RAPL1 の下流情報伝達分子機構の解析」(研究代表者 林 崇)
- 17) 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)「生後発達期脳における自閉症感受性遺伝子 Aut2 の生理機能の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 18) 内藤記念科学振興財団 2016 年度内藤記念科学 研究助成金「精神疾患病態解明に向けた自閉症感受性遺伝子 Aut2 の生理機能の解明」(研究代表者 堀 啓)

- 19) 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 平成 29 年度助成金「精神疾患モデル Auts2 変異マウスを用いたシナプス病態分子機序の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 20) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「中脳をモデル系とした新規神経細胞発生及び移動様式の解明」(研究代表者 有村奈利子)
- 21) 日本学術振興会 特別研究員 DC1 「Dscam による神経細胞移動制御機構の解析」(研究代表者 有村奈利子)
- 22) 内藤記念科学振興財団 2016 年度内藤記念女性研究者研究助成金「Dscam と神経細胞移動制御」(研究代表者 有村奈利子)
- 23) 日本学術振興会 特別研究員 DC1 「DSCAM を介した小脳三者間シナプス形成機構の研究」(研究代表者 出羽健一)
- 24) 日本学術振興会 特別研究員 DC2 「小脳発生における自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能の解明」(研究代表者 山城邦比古)
- 25) 日本学術振興会 特別研究員 DC1 「小脳顆粒細胞における分裂方向と娘細胞の運命決定メカニズムの解析」(研究代表者 足立透真)

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

微細構造研究部は、脳発達障害のひとつである社会性に障害があるという自閉症にフォーカスを当てた研究を、社会性の豊かな霊長類マーモセットを用いて研究している。そのために、まず正常動物を用いて、神経回路の研究に基づき、その回路がどのようにして社会性に関わる機能を発現しているのか（解剖学的・電気生理学的研究）、またその複雑で精緻な回路がどのような発達経過をとり、どのような分子メカニズムによって形成されていくのか（回路的・分子生物学的研究）、マーモセットの社会的行動はどのような特徴があるのかに重点をおいて研究している。これらの研究と平行して、神経回路の発達異常としてとらえられると考えられる脳発達障害（自閉症等）のモデル動物の研究を通じて、これらの疾患の神経回路の異常の発見、その回路異常と症状との関連、神経回路異常およびその形成異常のメカニズムの検索と治療ターゲットの検索を行っている。

(部長)	一戸紀孝
(室長)	鈴木航, 野口潤
(併任研究員)	住吉太幹, 松元まどか
(客員研究員)	谷利樹, 川合伸幸, 肥後剛康, 阿部央, 黒谷亨, 松田真悟, 小松三佐子, 宮川尚久, 中神明子, 佐々木哲也, 佐柳友規, 齊藤治美
(流動研究員)	渡邊恵, 三嶋晶, 小賀智文
(科研費研究員)	中垣慶子
(研究補助員)	境和久, 土屋明子, 桑島靖子
(外来研究員)	浅場明莉
(研究生)	安江みゆき, 益子宏美, 速水琢, 中村月香

II. 研究活動及び研究紹介

1) 自閉症様マーモセットの作出と高次社会認知機能解明に向けた行動テストの開発と評価

(担当者) 中村月香, 中神明子, 安江みゆき, 中垣慶子, 川合伸幸, 一戸紀孝

抗てんかん薬として知られるバルプロ酸 (VPA) を母親が服用していると、生まれた子どもに自閉症発症のリスクが高まることが報告されている。我々のグループでは、ヒトと同じ霊長類であるコモンマーモセットの母獣に VPA の投与を行い、生まれた仔を非投与群の仔と比較した。その結果、VPA 投与群から生まれた個体には社会性の障害が認められることを示した。また、非投与群から生まれた個体は、第三者における互恵性評価という高次な社会性機能を有するが、VPA 投与母群から生まれた個体ではそれが認められなかった。今年度は自閉症者に見られる生体機能リズムの異常が自閉症モデル動物にも見られるかを検討するため、加速度センサーを用いたマーモセットの活動量計測などを行ったところ、起床時や日中の活動量に両群で差が見られ、夜間の睡眠パターンにも違いがあることが示唆された。今後はホルモン測定などを加えて詳細な日内変動の探索に着手しながら、治療薬の開発につなげていく予定である。

2) 社会性などの高次脳機能が生成される神経メカニズムの解明

(担当者) 鈴木航, 三嶋晶, 渡邊恵, 速水琢, 谷利樹, 阿部央, 境和久, 一戸紀孝

霊長類モデル動物として近年注目されているマーモセットを用いて、自閉症に関係する大脳皮質

領域の機能と構造を調べる研究を行っている。生体内神経結合イメージング法、多電極による多細胞同時記録法、機能イメージング法、トレーサー・ウイルスを用いた神経解剖学的手法等、様々な計測技術を組み合わせ、広範囲につながる神経ネットワークにおける情報処理を明らかにする。

広範囲の大脳皮質領域で脳機能計測を行うため、ECoG 記録実験を導入した。その結果、上側頭溝高次視覚野、前頭連合野で他個体の行動目的をコーディングしていることが分かった。また、機能イメージング法、多細胞同時記録法により、自閉症モデルマーモセットの上側頭溝高次視覚野ではそれが消失していることが分かった。

3) マーモセットの大脳皮質シナプスの発達と自閉症様モデルにおけるその破綻の検証

(担当者) 渡邊恵, 黒谷亨, 小賀智文, 野口潤, 中垣慶子, 一戸紀孝

マーモセットの大脳スライス標本を用いて、シナプス機能発達に関する電気生理学的解析を行っている。出生直後から6ヶ月齢までの自閉症モデル個体と定型発達個体の前頭前皮質錐体細胞から、ホールセルパッチクランプ法を用いてシナプス電流を測定した。その結果、自閉症モデル個体では定型発達個体に比べて、出生直後には興奮性と抑制性の微小シナプス電流 (mEPSC, mIPSC) のいずれも活性が低いが、その後6ヶ月齢までに自閉症モデル個体と定型発達個体の間の差が減少することが明らかになった。しかし、自閉症モデル個体では興奮性シナプスの発達が抑制性シナプスに比べて遅く、興奮/抑制比は定型発達個体に比べて低下していた。このような発達期における興奮/抑制バランスの異常が自閉症の発症に関与している可能性が考えられる。

シナプス機能の発達異常には、シナプス可塑性が関係している可能性がある。そこで現在、シナプス可塑性 (長期増強および長期抑圧) の解析を進めている。さらにマイクロアレイ解析により、自閉症モデル個体の脳では複数のシナプス関連遺伝子の発現に異常がみられることがわかってきた。これらの知見を総合してシナプス機能を改善できる薬物を探索し、自閉症の新しい治療法の開発につなげることを目指している。

4) 発達期自閉症モデルマーモセット樹状突起スパインの2光子顕微鏡観察

(担当者) 野口潤, 渡邊恵, 三嶋晶, 境和久, 中垣慶子, 土屋明子, 一戸紀孝

神経細胞樹状突起スパイン (以下スパイン) はシナプス後部であり、自閉症を含む発達障害やいくつかの精神・神経疾患でスパインの形態の異常や密度の異常が報告されている。自閉症モデル動物においても、微細構造研究部を含む複数のグループがスパインの密度異常を明らかにしている。スパインの密度異常はスパインの生成と消滅 (刈込み) の比率の異常と密接な関連があるので、我々はスパインの生成・消滅の動態、すなわち神経回路の安定性を生きたマーモセットの大脳皮質で2光子顕微鏡を用いて評価を試みている。自閉症モデル動物と定型発達動物の双方で、神経回路の安定性の発達を行動の発達と比較することで自閉症の症候の基盤的知見を得ることを目標としている。2018年度は2光子顕微鏡を用いて成獣の定型発達マーモセットのスパインを数ヶ月以上にわたって断続的に撮影することに成功した。2019年度はこの条件を用いて自閉症モデル動物でシナプス安定性の定量を行い、オキシトシン等の自閉症の中核症状に効果があるとされる試薬のシナプス安定性に対する効果をまず成獣で試験する。一方、マーモセットの社会性の指標として微細構造研究部でこれまで解析されてきたマーモセットのコール (鳴き声) がある。これを利用して2019年度はシナプス安定性と社会性との相関関係を解析することを目指す。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

Frontiers in Neuroanatomy, Frontiers in Physiology の Reviewing Editor として多数の論文を review した。また、同様に Neuroscience, Neuroscience Research, Cerebral Cortex, J. Neurosci. の review を行った。

2) 専門教育への貢献

部長の一戸は、東京農工大学にて特別講義を行った。早稲田大学の客員教授として講義を行った。室長の野口は、早稲田大学スポーツ科学学術院で、「生理学」の講義を担当した。

Ⅳ. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Yasue M, Nakagami A, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N: Inequity aversion is observed in common marmosets but not in marmoset models of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. Behav Brain Res., 343: 36-40, 2018
- 2) Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Taku Hayami, Satoshi Watanabe, Kazuhisa Sakai, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe: Axonal Projections From the Middle Temporal Area in the Common Marmoset. Front. Neuroanat., 12 (89): 1-14, 2018
- 3) Tani T, Abe H, Hayami T, Banno T, Miyakawa N, Kitamura N, Mashiko H, Ichinohe N, Suzuki W: Sound Frequency Representation in the Auditory Cortex of the Common Marmoset Visualized Using Optical Intrinsic Signal Imaging. eNeuro, 5 (2): 1-13, 2018
- 4) Komatsu, M., Kaneko, T., Okano, H., Ichinohe, N.: Chronic Implantation of Whole-cortical Electrographic Array in the Common Marmoset. J. Vis. Exp., 144 : e58980-, 2019
- 5) Yurika Numata-Uematsu, Shuji Wakatsuki, Seiichi Nagano, Megumi Shibata, Kazuhisa Sakai, Noritaka Ichinohe, Katsuhiko Mikoshiba, Toshio Ohshima, Naoya Yamashita, Yoshiro Goshima, Toshiyuki Araki: Inhibition of collapsin response mediator protein-2 phosphorylation ameliorates motor phenotype of ALS model mice expressing SOD1G93A. Neurosci Res., 139: 63-68, 2019
- 6) Akiko Kitamura, Kazuo Ogawa: Three species of Dendromonocotyle Hargis, 1955 (Monogenea: Monocotylidae) collected from Japanese rays. Systematic Parasitology, 96 (2): 233-243, 2019
- 7) Moritoshi Hirono, Satoshi Watanabe, Fuyuki Karube, Fumino Fujiyama, Shigenori Kawahara, Soichi Nagao, Yuchio Yanagawa, Hiroaki Misonou: Perineuronal Nets in the Deep Cerebellar Nuclei Regulate GABAergic Transmission and Delay Eyeblink Conditioning. Journal of Neuroscience, 38 (27): 6130-6144, 2018
- 8) Nomoto K, Ikumi M, Otsuka M, Asaba A, Kato M, Koshida N, Mogi K, Kikusui T: Female mice exhibit both sexual and social partner preferences for vocalizing males. Integr Zool, 13 (6): 735-744, 2018

(2) 著書

- (3) 総説
- (4) 特許・出願
 - 1) 鈴木 航, 一戸 紀孝, 竹市 博臣: 動き検出装置, 動き検出システム, 動き検出方法, および, 動き検出プログラム. 特願 2018-138717. 20180724.
- (5) その他

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Wataru SUZUKI, Noritaka ICHINOHE, Hiroshige TAKEICHI: Method of image feature extraction using motion information in natural movies and its application to optical flow estimation. The 39th Perceptual Frontier Seminar: Motion, Model, and Perception. 福岡, 4.16, 2018

(2) 国際学会

- 1) Satoshi Watanabe, Tohru Kurotani, Tomofumi Oga, Keiko Nakagaki, Jun Noguchi, Noritaka Ichinohe: Abnormalities in synaptic structure and function in valproate-induced autism model marmosets. 9th FAOPS CONGRESS. 神戸, 3.28-3.31, 2019
- 2) Haruo Kasai, Hasan Ucar, Jun Noguchi, Satoshi Watanabe, Sho Yagishita, Noriko Takahashi: Mechanical forces of spine enlargement detected by presynaptic FRET/FLIM imaging. 9th FAOPS CONGRESS. 神戸, 3.28-3.31, 2019

(3) 一般学会

- 1) Wataru Suzuki, Toshiki Tani, Taku Hayami, Taku Banno, Naohisa Miyakawa, Hiroshi Abe, Satoshi Watanabe, Hiromi Mashiko, Noritaka Ichinohe: Cortical processing of others' action in the STS of common marmoset revealed by optical intrinsic signal imaging. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018
- 2) Hitomi Matsuno, Kazunori O'hashi, Suichi Chiba, Shoko Tsuchimine, Aya Yoshimura, Kazuhisa Sakai, Noritaka Ichinohe, Kazuhiro Sohya, Hiroshi Kunugi: Behavioral and neurobiological effects of repeated restraint stress. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018
- 3) Misako Komatsu, Noritaka Ichinohe: Effects of ketamine administrations on frequency and duration mismatch activity in common marmosets. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018
- 4) Tomofumi Oga, Tohru Kurotani, Satoshi Watanabe, Keiko Nakagaki, Jun Noguchi, Noritaka Ichinohe: Enhanced long-term potentiation in non-human primate autism spectrum disorder model. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018
- 5) Satoshi Watanabe, Tohru Kurotani, Tomofumi Oga, Keiko Nakagaki, Jun Noguchi, Masayuki Sekiguchi, Keiji Wada, Noritaka Ichinohe: Analysis of cortical synaptic functions in valproate-induced autism model marmosets. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018
- 6) Tetsuya Sasaki, Tomoko Manabe, Keiko Nakagaki, Yosuke Takei, Noritaka Ichinohe: Ab-

normality of postnatal synapse formation/pruning in cerebral cortex of a primate model of ASD. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018

- 7) Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Kazuhiisa Sakai, Taku Hayami, Satoshi Watanabe, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe: Axonal projection from area MT in the common marmoset. 第41回 日本神経科学大会. 神戸, 7.26-7.29, 2018
- 8) 渡辺恵, 黒谷亨, 小賀智文, 中垣慶子, 野口潤, 一戸紀孝: バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーマモセットの脳皮質におけるシナプス機能の生後発達. 第8回 日本マーマモセット研究会大会. 東京, 2.6-2.7, 2019
- 9) 三嶋晶, 鈴木航, 谷利樹, 速水琢, 境和久, 渡邊恵, 野口潤, 土屋明子, 中垣慶子, 一戸紀孝: コモンマーマモセット脳皮質内因性光イメージング: 側頭皮質における聴覚刺激応答中の光源種別信号の比較検討. 第8回 日本マーマモセット研究会大会. 東京, 2.6-2.7, 2019
- 10) 安江みゆき: 自閉症モデルマーマモセットの社会行動. 日本行動科学学会. 奈良, 2.28, 2019

(4) その他

C. 班会議発表

- 1) 中村 月香, 川合 伸幸: 霊長類の警戒音声は生得的な脅威対象と連合するか. 文科省科学研究費補助金新学術領域研究「共創的コミュニケーションのための言語進化学」の第2回領域全体会議. 滋賀, 8.7-8.8, 2018

V. 競争的研究費獲得状況

日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム「新規逆行性遺伝子操作法によるマカク大脳連合野・基底核回路への機能的介入・記録技術の開発」

(分担: 一戸紀孝)「免疫組織科学染色によるタンパク質発現の検証」

精神・神経疾患研究開発費「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」

(主任研究者: 一戸紀孝)

科学研究費補助金・基盤研究 (A)「意識的な色の知覚を生み出す脳内ネットワークの働き」

(分担: 一戸紀孝)

科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉症モデル動物を用いたシナプス機能の修復の研究」

(代表: 野口 潤)

科学研究費補助金・特別研究員奨励費「一夫一妻霊長類マーマモセットをモデルとしたパートナーとの絆維持を司る神経基盤の解明」

(代表: 浅場明莉)

10. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では神経・精神疾患の背景に存在する免疫性因子の関与を明らかにし、免疫分子・免疫細胞を標的とする治療法を開発することに精力を傾けている。特に多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) や視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の病態解明と治療法開発は、研究部のメインテーマであるが、最近では筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS)、自己免疫性脳症、神経変性疾患の病態究明と治療法開発も推進している。

MSにおける免疫制御機構の異常として、これまでにNKT細胞減少、MAIT細胞の変調、exosomal miRNA—制御性T細胞系異常などを証明し、新たな治療の方向性を明示している。また二次進行型MSの病態については転写因子Eomesを発現するCD4 T細胞の関与 (Raveney et al. Nature Comm 2015) や、CCR9+ CD4 T細胞の関与を明らかにした (Kadowaki et al. BRAIN 2019)。NMO病態ではプラズマブラストや好中球の役割について明らかにし、IL-6シグナルを標的とするNMO新規治療のPOCも獲得している。MSやNMOにおける腸内細菌叢異常についても研究を展開しているが、上述のCCR9+ CD4 T細胞、NKT細胞、MAIT細胞は、腸内細菌叢に依存するリンパ球である。以上の研究に基づくトランスレーショナルリサーチ (TR)・臨床研究 (AMED, AMED-CREST)、神経系慢性炎症の基礎研究 (AMED)、神経—免疫—内分泌ネットワークの基礎研究 (文科基盤A)などを進め、30年度も大きな成果があがった。

当研究部では2001年にMSの新規治療薬候補として糖脂質OCHの同定に成功した (Miyamoto, Miyake, Yamamura. Nature 2001)。厚労科研事業、それに引き続く日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を得てOCHの医師主導First in human試験 (Phase I) を完了し、平成30年度はAMEDの支援を得てphase II試験を実現するための準備作業を進めた。

2010年頃よりNMOにおけるIL-6依存性抗体産生細胞の増加に着目し (Chihara et al. PNAS 2011)、抗IL-6受容体抗体tocilizumabの有効性を推測したが、その後NCNP病院においてtocilizumabによるNMO難治例20例に対する治療 (臨床研究) において同薬剤の有効性を示した。IL-6シグナル阻害によるNMO治療というコンセプトに製薬企業が強い関心を示し、新しい抗IL-6受容体抗体satralizumabのグローバル治験が始まり、当センターは全面的なサポートをしてきた。2018年10月までには日本、台湾、英、米、独などを含む治験の結果がまとまり、satralizumabの有効性が確認された。NCNPで得られた治療コンセプトと臨床研究の成果が、グローバル治験で確認されたことは喜ばしい。なお山村は欧州多発性硬化症学会 (ECTRIMS 2018) (Berlin) において治験結果を報告した。

2006年頃より、日本人MS患者の増加に着目し、その背景因子として腸内細菌叢の偏倚が関与する可能性を提唱してきた。マウスモデルでは2008年に腸内細菌叢偏倚によるEAE病態の修飾効果を示し (Yokote et al. Am J Pathol 2008)、患者糞便を用いた腸内細菌叢ゲノム解析プロジェクトを進めてきた。酪酸発酵に関係するクロストリウム属細菌やバクテロイデス菌の有意な減少が確認された (Miyake et al. PLOS ONE 2015)。100例以上のMS患者からのサンプル収集を進め、AMED委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢—免疫系—神経系相互連関の研究」で研究を発展させた。腸内細菌叢が腸管リンパ球の機能を修飾する可能性については、門脇研究員が検討をすすめ、免疫制御能を有する腸管上皮内リンパ球 (IEL) の発見につながった (Kadowaki et al. Nature Comm 2016)。30年度は大阪に転任した門脇研究員がNCNPと連携を維持しながら研究を発展させ、論文をBrainに発表し高い評価を得た。

(Editorial comment あり).

精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」では、CIDP および筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群 (ME/CFS) の診断マーカーの研究を展開した。また放射線診療部の佐藤典子部長、MS センターとの積極的な連携により、MRI 画像で異常のみられない MS 様疾患をまとめる” NINJA (Normal-appearing Imaging, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune-mediated encephalomyelitis)” という新しいコンセプトの提案に至ったが、掲載論文 (Takewaki et al. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation 2018) には権威者による好意的なコメントが寄せられ、マスコミなどでも取り上げられた。ME/CFS の免疫学的解析および神経放射線的な解析は、同疾患に関連した異常を明らかにすることに成功し、30年度は放射線診療部と共同で MRI 拡散テンソル画像上の異常を報告した (Kimura et al. 2019)。佐藤室長は ME/CFS の臨床研究の基礎作りに大きく貢献した。

当部の研究活動はセンター内外の数多くの方々に支えられている。また研究者以外の技術員、事務支援スタッフの献身的な貢献なしには現在の研究は考えられない。この場を借りて心より御礼を申し上げます。

(部長)	山村 隆
(室長)	大木伸司, 佐藤和貴郎
(流動研究員)	土居芳充, 木村公俊 (~ 8/31), 任海千春, 張晨陽 (9/1 ~)
(科研費研究員)	Benjamin J.E. Raveney, 山口広美, 張晨陽 (~ 8/31), 佐賀亮子 (~ 1/31), El Darawish Yosif (9/1 ~)
(科研費研究補助員)	佐々木博世, 古藤千春 (12/1 ~)
(併任研究員)	荒木学 (NCNP 病院), 林幼偉 (NCNP 病院)
(客員研究員)	佐藤準一 (明治薬科大学), 宮本勝一 (近畿大学), 高橋和也 (医王病院), 三宅幸子 (順天堂大学), 田川朝子 (平塚市民病院), 尾上祐行 (獨協医科大学埼玉医療センター), 佐久間啓 (東京都医学総合研究所), 能登大介 (順天堂大学), 木村公俊 (京都大学 9/1 ~)
(訪問研究員)	Manu M. S. (11/14 ~ 16), Roland Liblau (12/17 ~ 19)
(研究生)	池口亮太郎, 松岡貴子, 小野紘彦, 金澤智美, 竹脇大貴, 蓑手美彩子, 中村雅一, 佐賀亮子 (2/1 ~)
(研究見習生)	永石妙美
(外来研究補助員)	古澤雅子, 竹尾明子, 古藤千春 (~ 11/30), 曾根知子

II. 研究活動

1) 神経・免疫・内分泌ネットワーク、神経炎症、グリア細胞の免疫機能に関する研究：

大木室長の作製した慢性進行型 EAE モデルにおいて、中枢神経系抗原提示細胞における異所性プロラクチン産生が、慢性炎症を誘導する Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の誘導に決定的な役割を果たすことを確認し、ミクログリア、B 細胞、T 細胞間の相互作用に関する解析を進めている。大木室長、佐藤室長、MS センターの連携により、Eomes 陽性 T ヘルパー細胞が二次進行型 MS の多数例で増加し、重要なバイオマーカーになることを証明した。免疫性神経以外の神経変性疾患における細胞性免疫異常については、ALS における Eomes 陽性 T ヘルパー細胞に着目し (金澤研究員)、大木室長と佐藤室長の連携のもと新たなシーズの確保に向けて研究が進んだ。土居研究員は MS 患者 T 細胞

胞で発現が亢進している分子の一つとして甲状腺受容体に興味をもち、マウス EAE モデル解析を進め、Th17 細胞特異的な TR 分子発現を確認し病態や治療との関連を明らかにした。以上の研究の一部は、文部科学省基盤研究 A の研究費で推進した。

2) NKT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究：

前年度に NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH の医師主導型臨床試験のフェーズ 1 試験が完了した。今年度は企業との連携を進め、AMED プロジェクトとして多発性硬化症に対するフェーズ 2 試験を実施する準備を進めた。

3) MS 病態と exosome 含有 miRNA に関する研究：

神経薬理研究部の北條浩彦室長との共同研究により、MS 患者血清 exosome miRNA レパトア異常を明らかにしたが (Kimura et al. Nature Comm 2018)、京大脳神経内科に帰任した木村との共同研究などを中心にして研究を継続した。

4) NMO および MS 難治例の免疫学的発症機序と治療法開発に関する研究：

病院脳神経内科と共同して視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の発症機序に関する免疫学的解析を進め、抗 IL-6 受容体抗体が NMO に治療効果を発揮する可能性を提案した (PNAS108: 3701-3706, 2011)。抗 IL-6 受容体抗体 Tocilizumab の NMO 難治例に対する有効性を判定する臨床研究では、20 例について最長 6 年の治療経験を積み、薬効に関連する免疫学指標の変化が解明された (投稿準備中)。

5) 新しい疾患概念 NINJA に関する研究

臨床的には MS の古典的診断基準を充たすが、MRI 画像で異常に乏しい 11 症例の特徴をまとめ、その特徴をまとめた。頭部 MRI 画像拡散テンソル解析によって、広範囲の白質障害を認めるとともに、血液プラズマプラスト数の有意な増加を確認した。血液浄化療法の効果を認めることもあわせて、抗体介在性の新たな自己免疫性脳炎・中枢神経系炎症疾患である可能性を提唱したところ、論文は米国脳神経学会誌で採択され、レフェリーとチーフエディターの editorial comment も掲載されるという栄誉を得た。Normal-appearing Imaging, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune-mediated encephalomyelitis(NINJA) の病態に関する基礎研究も進めている。

6) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究

我々は MS では中等度の細菌叢構成異常 (dysbiosis) が存在すること、MS で減少している腸内細菌の多くがクロストリジウム cluster IV と XIVa に属していることを明らかにした (PLOS ONE 2015)。これらの菌の類縁種は短鎖脂肪酸の産生を介して制御性 T 細胞を誘導する。前年度から、AMED の「医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発」プロジェクトで研究を進めているが、Eubacterium rectale の顕著な減少、二次進行型 MS に特徴的な細菌種の変化などについて画期的な成果があがった (論文投稿準備中)。平成 30 年度より、より広い視野から神経変性・神経発達と腸内細菌叢の関連を解析する研究 (AMED-CREST) を開始し、NCNP 内の複数の研究チームと連携した。

7) NR4A2 分子の多発性硬化症病態と二次進行型 MS 研究：

我々はオーファン核内受容体である NR4A2 が、炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子であること (PNAS 105: 8381-8386, 2008)、NR4A2 が EAE の脳内浸潤 Th17 細胞において特異的に発現する転写因子であり、NR4A2 を阻害する siRNA は EAE のエフェクター相に対して強力な治療効果を示すことを明らかにした。大木室長は NR4A2 が全身性自己免疫疾患モデルで抗体依存性炎症の発症に決定的な分子であることを証明したが、AMED 研究費により、詳細な解析を進めた。

8) 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS) の免疫病態に関する研究

慢性疲労症候群 (ME/CFS) の診療ネットワークの構築事業 (AMED) で山村は主任研究者として貢献している。また ME/CFS 病態研究をテーマに、100 例以上の症例について、フローサイトメーターによる B 細胞系および T 細胞系の解析を実施した。また NGS による B 細胞レパトア解析も実施した (佐藤, 小野)。明確な結果が得られたので、佐藤室長は AMED より研究グラントを獲得した。ME/CFS の免疫異常の矯正を目的とする新規治療の開発に向けて順調に準備が進んでいる。

9) CIDP の病態マーカーと治療法開発に関する研究：

CIDP ではフローサイトメーターによる T 細胞ケモカイン受容体解析を継続し、病型とケモカイン受容体発現プロフィルの対応関係を解析した (佐藤)。

10) 血液浄化療法の作用機序と対象疾患に関する研究：

NCNP 病院では神経免疫疾患に対する血液浄化療法が、林幼偉医師を中心として積極的に実施されている。血液浄化療法の有効例と無効例をあらかじめ同定する方法の開発を目指して、木村研究員と林医師が共同研究を進め、新たなバイオマーカーを同定した。荒木学医師は、エーラスダンロス症候群に合併する難治性神経疼痛に対して、血液浄化療法が有効であることを明らかにし、Therapeutic Advances in Neurological Disorders 誌で発表した。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

2) 市民社会への貢献

- ・ MS の概要と進行型 MS の理解第 12 回 MS/NMO 講演会。小平，4. 15, 2018
 - ・ MS の現在と未来全国 MS 友の会 MS 医療講演・相談会，福岡，6. 17, 2018
 - ・ MS/NMO- 病気の理解と日常生活難病相談事業講演会 多発性硬化症・視神経脊髄炎，横浜，9. 13, 2018
 - ・ 第 37 回埼玉県民福祉講座 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群，さいたま市，11. 25, 2018
 - ・ 進行型 MS の克服を目指して第 13 回 MS/NMO 講演会。小平，12. 9, 2018
 - ・ 難病講演会 多発性硬化症最新の治療と日常生活のポイントについて，相模原市 1. 10, 2019
- その他，我が国における MS の医療レベルを向上させるために，執筆，講演，マスコミ取材協力を行った。

3) 専門教育への貢献

京都大学，筑波大学，京都府立医大の医学部大学院生の研究指導にあたった。大木は早稲田大学大学院理工学部で講義を行った。山村は千葉大学医学部客員教授を務めた他，鳥根大学医学部で講義を行った。山村と佐藤は，横浜市立大学医学部リサーチクラークシップの学生を受け入れ，研究指導を行った。

4) その他

マスコミ関係：

(MS 一般・新聞・雑誌)

- 2018 年 4 月 12 日 QLifePro 医療 NEWS
多発性硬化症に類似した免疫介在性神経疾患「NINJA」と同定
- 2018 年 5 月 3 日 読売新聞 朝刊 15 面
医療ルネサンス 多発性硬化症 合う薬探す

- 2018年10月17日 Medscape
Satralizumab slashes relapse in neuromyelitis optica (By Damian McNamara)
- 2018年10月19日 日本経済新聞プレスリリース
中外製薬、サトラリズマブの視神経脊髄炎関連疾患に対する第III相国際共同治験の成績を欧州多発性硬化症学会2018で発表 (コメント：山村隆)
- 2019年1月16日 聖教新聞 診断不明の苦しみと闘う
希望をつくり朗らかに進もう 昨年、新たな神経疾患「NINJA」と認定 (コメント：林幼偉)

(ME/CFS. 新聞・雑誌)

- 2018年5月11日 毎日新聞夕刊 6面
慢性疲労症候群 発信を (コメント：山村隆)
- 2018年10月19日 YAHOO ニュース
社会から理解されず、見過ごされ--「慢性疲労症候群」患者の切実な声 (コメント：山村隆)

(テレビ・ラジオ)

- 2018年10月23日 NHK Eテレ
TV ハートネット TV「忘れられた病～筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の現実～」 (コメント：山村隆)
- 2019年2月18日 フジテレビ
めざましテレビ 多発性硬化症について (コメント：山村隆)
- 2019年2月19日 フジテレビ
ノンストップ 多発性硬化症について (コメント：山村隆)
- 2019年2月27日 NHK Eテレ
TV ハートネット TV「忘れられた病～筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の現実～」 (コメント：山村隆)
- 2019年3月6日 NHK Eテレ
TV ハートネット TV「忘れられた病～筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の現実～」 (コメント：山村隆)

NCNP 全体にまたがる活動：

山村はNCNP 病院神経内科併任医師としてMSの専門外来を担当し、約400名のMSとNMO患者の診療に当たった。またMSセンターの定期的MSカンファレンスに出席し、治療方針などの相談に当たっている他、SA237抗体の臨床治験で治験責任医師を務めた。山村と佐藤は筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の外来診療を行い、バイオマーカー探索研究も進めた。

疾病専門センター「多発性硬化症センター」において、山村はセンター長を務め、NCNP多発性硬化症患者教室・講演会・個別相談会を以下のように開催した。佐藤は同カンファレンスの世話人として企画・運営に貢献した。

佐藤はNCNP 病院神経内科併任医師としてMS新患外来の他、MS Brain Bank 外来を担当した。大木は組替えDNA安全委員会、動物委員会、特殊化学物質管理委員会の各委員をつとめた。佐藤は情報委員会とRI委員会の各委員をつとめた。

4) 厚生労働行政に関する貢献：

- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業
「新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験」
山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費革新的先端研究開発支援事業「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群に対する診療・研究ネットワークの構築」
山村（代表）、佐藤（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢－免疫系－神経系相互関連の研究」
山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）「イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発」
山村（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「自己免疫疾患の画期的な精密医療の実現を目指す研究」
大木（代表）山村（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症における個別化医療実現のための、エクソソームを含めた免疫機構の解明」木村（代表）
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」山村（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費
「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」
山村（代表）、佐藤（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」大木（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費 「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」大木（分担）

5) 学会・学術活動など：

- International Advisory Board member, International Society of Neuroimmunology（山村）
- 日本神経免疫学会理事（山村）
- 日本免疫学会評議員（山村）
- 日本神経学会代議員（山村）
- 日本神経免疫学会国際対応委員会委員長（山村）
- 日本神経免疫学会評議員（大木）
- 日本臨床免疫学会評議員（佐藤）
- 日本臨床免疫学会ガイドライン・ガイダンス委員（佐藤）
- IACFS/ME, Board Nominee（佐藤）

6) 雑誌編集など

- Editorial Board Member, Immunology and Cell Biology (山村)
- Editorial Board Member, Immunotherapy (山村)
- Editorial Board Member, Therapeutic Advances in Neurological Disorders (山村)
- Editorial Board Member, Multiple Sclerosis International (山村)
- Review Editor, Frontiers in Immunological Tolerance (山村)

7) その他：

山村は IFMS の学術アドバイザー，日本多発性硬化症理事をつとめた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Araki M, Lin Y, Ono H, Sato W, & Yamamura T: Application of immunotherapy for neurological manifestations in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 11:1-5, 2018
- 2) Takewaki D, Lin Y, Sato W, Ono H, Nakamura M, Araki M, Okamoto T, Takahashi Y, Kimura Y, Ota M Sato N, Yamamura T: Normal brain imaging accompanies neuroimmunologically justified, autoimmune encephalomyelitis. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation, 5, e456, 2018
- 3) Nakazawa K, Noda T, Ichikura K, Okamoto T, Takahashi Y, Yamamura T, and Nakagome K: Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis and related disorders, 25: 309-315, 2018
- 4) Yamamura T, Fukazawa T, Tanaka M, Ohashi T, Tanaka S, Yoshida M, and Houzen H: Long-term, single-arm, open-label, multicenter phase 2/4 study of glatiramer acetate by subcutaneous injection in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol, 10(1):49-56, 2018
- 5) Kimura Y, Sato N, Ota M, Shigemoto Y, Morimoto E, Enokizono M, Matsuda H, Shin I, Amano K, Ono H, Sato W, Yamamura T: Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. Journal of magnetic resonance imaging: JMIRI, 49(3): 818-824, 2019
- 6) Kadowaki A, Saga R, Lin Y, Sato W, and Yamamura T: Gut microbiota-dependent CCR9+CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis. Brain, 142(4):916-931, 2019
- 7) Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, Tsuji S: PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia. Journal of human genetics, 64: 55-59, 2018

(2) 著書

- 1) 山村 隆：多発性硬化症の性差．別冊医学のあゆみ．性差医学・医療の進歩と臨床展開．医歯薬出

版株式会社 . 94-96, 2018

- 2) 山村 隆, 佐藤和貴郎: 腸内細菌叢と多発性硬化症 . Annual Review 神経 2019, 中外医学社 . 237-241, 2019

(3) 総説

- 1) Miyake S, Yamamura T: Gut environmental factors and multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology, 329: 20-23, 2018
- 2) Kimura K, and Yamamura T: Circulating exosomes cause loss of immunological balance in multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimm. 9 (4): 209-210, 2018
- 3) 木村公俊, 北條浩彦, 山村 隆: Current Topics 多発性硬化症において, 血中のエクソソームが制御性 T 細胞の分化を抑制する . 実験医学 . 36 (9): 1497-1500, 2018
- 4) 木村公俊, 北條浩彦, 山村 隆: 多発性硬化症において循環血中のエクソソームは let-7i を介して制御性 T 細胞の分化を抑制する . 臨床免疫・アレルギー科 . 70 (2): 129-135, 2018
- 5) 荒木 学, 山村 隆: 特集 IL-6 阻害療法の基礎と臨床 視神経脊髄炎スペクトラム疾患 (NMOSD) におけるトシリズマブの有効性と臨床的問題点 . リウマチ科 . 60(2): 161-168, 2018
- 6) 荒木 学, 山村 隆: 特集 IL-6 の発見と薬剤開発の歴史 神経疾患と IL-6 のかわり: 神経免疫疾患を中心に . Keynote R・A. 6(1): 23-26, 2018
- 7) 山村 隆: 特集 内科疾患における生物学的製剤の使い分け: 神経疾患—多発性硬化症・視神経脊髄炎 (MS・NMO) と生物製剤 . Modern Physician. 38(9): 933-934, 2018
- 8) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 特集 II 腸内細菌と神経疾患 腸内細菌と多発性硬化症 . 神経内科 . 89(2):186-191, 2018
- 9) 勝元敦子, 田中章景, 山村 隆: Glymphatic system 一脳のごみ処理とその異常 免疫と glymphatic system. Clinical Neuroscience. 37 (1), 2019
- 10) 大木伸司: 自己免疫疾患に対する新しい精密医療の探索 . 臨床免疫・アレルギー科 . 69 (6): 631-636, 2018
- 11) Oki S: Eomes-expressing T-helper cells as potential target of therapy in chronic neuroinflammation. Neurochem Int. S0197-0186 (18): 30302-4, 2018

(4) その他

- 1) 山村 隆: 山村ラボ紹介: NHK スペシャル 人体 神秘の巨大ネットワーク 3. 東京書籍, pp70-76. 2018
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症の現在と未来. 第 47 回全国多発性硬化症友の会医療講演. MSニュース. No. 179, 8-13, 2019

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Gut microbiota and ways to cure of MS. 14th ISNI. Brisbane, 9.1, 2018
- 2) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai C-P, Saiz A, Terada Y, Kawata Y, Wright P and De Seze J: A double-blind placebo-controlled study of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, as add-on therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Late breaking ses-

sion.ECTRIMS 2018, Berlin, Germany, 10.12,2018

- 3) Yamamura T: The switch from acute to chronic neuroinflammation: Role of Eomes-expressing Th cells. Symposium 7. Neuroimmunology and effector T cells. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12.11, 2018
- 4) 山村 隆: 異所性プロラクチンと脳内慢性炎症. シンポジウム 4 「サイトカインの神経疾患への関与」. 第 83 回日本インターフェロン・サイトカイン学会. 東京, 7.27, 2018
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌. シンポジウム 7 「腸内微生物を用いた治療戦略の新展開. 第 39 回日本炎症・再生医学会. 東京, 7.12, 2018
- 6) 山村 隆: 二次進行型多発性硬化症の病態と Eomes 陽性 Th 細胞. シンポジウム 1. 多発性硬化症と視神経脊髄炎の病態と治療 Update. 第 36 回日本神経治療学会学術集会. 東京, 11.23, 2018
- 7) 大木伸司: 新規動物モデルを用いた慢性進行型多発性硬化症の創薬研究. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
- 8) 佐藤和貴郎: 神経免疫学の進歩ー腸内細菌から筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群まで. ビギナーズセミナー. 第 46 回日本臨床免疫学会総会. 軽井沢, 11.8-11.10, 2018
- 9) 木村公俊: マイクロ RNA を介したエクソソームによる多発性硬化症の病態. 第 3 回 Liquid Biopsy 研究会, 招待口演, 東京, 1.19, 2019

(2) 国際学会

- 1) Takewaki D, Lin Y, Sato W, Ono H, Nakamura M, Araki M, Okamoto T, Takahashi Y, Kimura Y, Ota M, Sato N, Yamamura T: NINJA; Normal-appearing Imaging- associated, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune Encephalomyelitis. AAN2018. Los Angeles, USA. 4.25, 2018
- 2) Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, Sato W, Takahashi R, Yamamura T: Exosomal let-7i inhibits the differentiation of regulatory T cells in multiple sclerosis. FOCIS2018. San Francisco. 6.20, 2018
- 3) Ono H, Sato W, Yamamura T: Dysregulation of peripheral lymphocytes in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. FOCIS2018. San Francisco. 6.20-6.23, 2018
- 4) Matsuoka T, Araki M, Yamaguchi H, Sato W, Miyamoto K, Kusunoki S, Yamamura T: Immunological Dysregulation in Neuromyelitis Optica and its Recovery Following Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab Treatment. FOCIS2018. San Francisco. 6.20-6.23, 2018
- 5) Raveney B, Sato W, Takewaki D, Lin Y, Okamoto T, Araki M, Oki S, Yamamura T: Increases in Eomes-expressing Th cells in secondary progressive multiple sclerosis reveal patients at risk of Increased disability. FOCIS2018. San Francisco. 6.20-6.23, 2018
- 6) Kanazawa T, Sato W, Takewaki D, Yokoi Y, Takahashi Y, Tamaoka A, Oki S, Yamamura T: The role of Eomesodermin-expressing T - helper cells in neurodegenerative diseases. 14th ISNI. Brisbane. 8.27-8.31, 2018
- 7) Matsuoka T, Araki M, Yamaguchi H, Sato W, Miyamoto K, Kusunoki S, Yamamura T: Tocilizumab, an Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody, Suppresses Relapse and Affects both Innate and Acquired Immune Systems in Neuromyelitis Optica. 14th ISNI. Brisbane.

8.27-8.31, 2018

- 8) Noto D, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Murata M, Saga R, Hirakawa Y, Yamaguchi H, Miyake S, Yamamura T: Anti-inflammatory immune responses by oral administration of iNKT cell ligand OCH in healthy human subjects and multiple sclerosis: Results of investigator-initiated, first-in-human phase 1 study. 14th ISNI. Brisbane. 8.27-8.31, 2018
 - 9) Kimura K, Lin Y, Sato W, Takahashi R, Yamamura T: Successful response to plasmapheresis is mediated by phenotypic change of Th1 cells in multiple sclerosis. 14th ISNI. Brisbane. 8.28, 2018
 - 10) Raveney B, Sato W, Takewaki D, Lin Y, Okamoto T, Araki M, Oki S, and Yamamura T: Increases in Eomes-expressing Th cells in secondary progressive multiple sclerosis reveal patients at risk of increased disability. 14th ISNI. Brisbane. 8.27-8.31, 2018
 - 11) Lin Y, Yamamura T: Harnessing autoimmunity with superior dominant peptide to enhance the binding stability manipulate antigen-specific Tregs that restrict the disease-related antigens and promote tissue repair capacity. 14th ISNI. Brisbane. 8.27-8.31, 2018
 - 12) Sato W, Noto D, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Murata M, Saga R, Hirakawa Y, Yamaguchi H, Miyake S, Yamamura T: Anti-inflammatory responses by oral administration of iNKT cell ligand OCH in healthy human and multiple sclerosis: Results of investigator-initiated, first-in-human phase 1 study. ECTRIMS2018. Berlin, Germany. 10.10-10.12, 2018
 - 13) Takewaki D, Lin Y, Sato W, Ono H, Nakamura M, Araki M, Okamoto T, Takahashi Y, Kimura Y, Ota M, Sato N, Yamamura T: MS mimics; MRI-negative relapsing-remitting autoimmune encephalomyelitis, hidden in the psychogenic disorders population. ECTRIMS2018. Berlin, Germany. 10.10, 2018
 - 14) Matsuoka T, Araki M, Yamaguchi H, Sato W, Miyamoto K, Kusunoki S, Gold R, Yamamura T: How does anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab treatment ameliorate neuromyelitis optica? ECTRIMS2018. Berlin, Germany. 10.10-10.12, 2018
 - 15) Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T: Gut Microbiota Dysbiosis Leads to the Development and Progression of Multiple Sclerosis. 13th Annual Salk/Fondation Ipsen/Science Symposium on Biological Complexity: MICROBES WITHIN THE HOST IN HEALTH AND DISEASE. San Diego, USA. 1.22-1.24, 2019
- (3) 一般学会
- 1) 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 荒木 学, 岡本智子, 山村 隆, 高橋祐二: Combined immunotherapy for progressive MS: correlation with disease and immunological activity. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
 - 2) 荒木 学, 林 幼偉, 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 高橋祐二, 山村 隆: Benefit of immunotherapy for neurological manifestations in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
 - 3) 木村公俊, 北條浩彦, 福岡聖之, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村 隆: Circulating exosomes inhibit differentiation of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23, 2018

- 4) 木村公俊, 北條浩彦, 福岡聖之, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村 隆: Circulating exosomes inhibit differentiation of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23, 2018
- 5) 岡本智子, 竹脇大貴, 齊藤勇二, 塚本 忠, 佐藤和貴郎, 金澤恭子, 川添僚也, 宮崎将行, 齊藤祐子, 高橋祐二: Peripheral neuropathy in neuronal intranuclear inclusion disease. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
- 6) 高 紀信, 一瀬佑太, 石浦浩之, 三井 純, 高橋純哉, 佐藤和貴郎, 伊藤義彰, 星野恭子, JAS-PAC8, 辻 省次, 瀧山嘉久: PLA2G6 遺伝子変異は遺伝性痙性対麻痺を引き起こす. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
- 7) Lin Y, Sato W, Araki M, Okamoto T, Yamamura T, Takahashi Y: Combined immunotherapy for progressive MS-correlation with immunological and disease activity. 第 59 回日本神経学会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
- 8) 山村 隆: 今改めて考えるフィンゴリモドのリスクベネフィットバランス～症例からの考察～. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5.23-5.26, 2018
- 9) 大木伸司, レイバニー ベン, 任海千春, 山村 隆: 自己反応性ヘルパー T 細胞の制御因子としての NR4A2 の機能解析. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 10) Raveny Ben, 佐藤和貴郎, 竹脇大貴, 林 幼偉, 岡本智子, 荒木 学, 大木伸司, 山村 隆: Level of Eomes+ Th cells predicts worsening disease in secondary progressive multiple sclerosis. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 11) 竹脇大貴, 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 荒木 学, 岡本智子, 高橋祐二, 木村有喜男, 佐藤典子, 山村 隆: MRI 正常・再発寛解型自己免疫性脳脊髄炎の臨床的, 画像的, 免疫学的特徴. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20, 2018
- 12) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群の末梢血リンパ球解析 -B 細胞受容体レパトアの偏倚の同定-. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 13) 岡本智子, 林 幼偉, 荒木 学, 佐藤和貴郎, 高橋祐二, 山村 隆: 多発性硬化症患者におけるグラチラマー酢酸塩治療に関する検討 (第二報). 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 14) 木村公俊, 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村 隆: 多発性硬化症への免疫吸着療法における, T 細胞解析に基づいた個別化医療実現と作用機序解明. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.21, 2018
- 15) 池口亮太郎, 清水優子, 佐藤和貴郎, 山村 隆, 北川一夫: 中枢神経脱髄性疾患における MCAM 発現 T 細胞に関する研究. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 16) 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 三須建郎, 中島一郎, 藤原一男, 青木正志, 山村 隆: 多発性硬化症におけるグラチラマー酢酸塩レスポンドー, ノンレスポンドーの末梢血 T・B 細胞の解析. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 17) 山村 隆, 小野紘彦, 佐藤和貴郎: 神経免疫疾患としての筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME/CFS). 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 18) 林 幼偉, 山田陽子, 荒木 学, 岡本智子, 安田聖一, 山村 隆, 高橋祐二: 多発性硬化症・視神経脊髄炎における難治性の慢性疼痛に対する血液浄化療法. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 郡山, 9.20-9.21, 2018
- 19) 林 幼偉, 山田 陽子, 荒木 学, 岡本智子, 安田聖一, 山村 隆, 高橋祐二: 神経免疫疾患における

難治性慢性疼痛に対する血液浄化療法．第 39 回日本アフェレーシス学会．岡山，10.25-10.27, 2018

- 20) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 三宅幸子, 服部正平, 山村 隆: 日本人多発性硬化症患者の腸内細菌叢解析. 第 46 回日本臨床免疫学会総会. 軽井沢, 11.8, 2018
- 21) 土居芳充, 山村 隆: 甲状腺ホルモン-甲状腺ホルモン受容体シグナルを介した Th17 細胞におけるサイトカイン産生制御. 第 46 回日本臨床免疫学会総会. 軽井沢: 20181109
- 22) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 大木伸司: 二次進行型多発性硬化症の病態と Eomes 陽性 Th 細胞. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-11.25, 2018
- 23) Oki S, Zhang C, Yamamura T, Raveney B: NR4A2 controls the development of self-reactive Th responses in vivo. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12.10-12.12, 2018
- 24) Raveney B, Sato W, Takewaki D, Oki S, Yamamura T: Eomes+ Th cells in patients with secondary progressive multiple sclerosis are associated with actively progressing disease. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12.10-12.12, 2018
- 25) Zhang C, Raveney B, Oki S, and Yamamura T: Extrapituitary prolactin promotes the generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12.10-12.12, 2018
- 26) Doi Y, Yamamura T: The modulation of IL-17 and IL-10 balance in Th17 cells through thyroid hormone signaling. 第 47 回日本免疫学会学術総会. 福岡, 12.12, 2018
- 27) Lin Y, Yamamura T: Manipulating the stability of antigen-specific Treg by enhancing the functional avidity of the superior dominant peptide via its flanking residues harnesses autoimmunity with restricting the reactivity to disease-related antigens and promoting tissue repair capacity. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12.10-12.12, 2018

(4) その他

- 1) 山村 隆: MS の概要と進行型 MS の理解. 多発性硬化症センター市民公開講座. 第 1 2 回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演・個別医療相談会. 小平, 4.15, 2018
- 2) 大木伸司: 動物モデルを用いた中枢神経系の自己免疫疾患の病態解明. 東京農工大学一国立精神・神経医療研究センター第 4 回合同シンポジウム. 東京, 5.30, 2018
- 3) 木村公俊: 多発性硬化症における miRNA を介したエクソソームの関与. 東京農工大学一国立精神・神経医療研究センター 第 4 回合同シンポジウム. 東京, 5.30, 2018
- 4) 林 幼偉: MS 治療におけるリスク・ベネフィットー最適な使用のために. MS シンポジウム 2018. 東京, 6.2, 2018
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症の病態. 早稲田大学大学院理工学研究科電気・情報生命専攻「神経科学の最前線」, 東京, 6.5, 2018
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の現在と未来. 平成 30 年度 多発性硬化症講演会・相談会. 主催: 全国多発性硬化症友の会. 福岡県難病相談支援センター/福岡市難病相談支援センター. 九州大学医学部 百年講堂. 6.17, 2018
- 7) 竹脇大貴, 岡本智子, 佐藤典子, 山村 隆: 側頭葉腫瘍性病変を認めた Tumefactive MS の 1 例. 第 2 回 MS Young Academy, 東京, 6.30, 2018
- 8) Yamamura T: Newly identified players in the pathogenesis of multiple sclerosis. Lecture 1. Scientific Exchange in Multiple Sclerosis. 東京. 7.12, 2018

- 9) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 服部正平, 山村 隆: Gut microbiota dysbiosis in various MS clinical phenotypes and NMOSD. Sendai Conference 2018, 仙台, 7. 14, 2018
- 10) Lin Y, Yamamura T: Inverse vaccination for multiple sclerosis in control of the disease activity-superior dominant peptide restricts the reactivity to disease-associated antigens and promotes tissue-repair capacity by sequentially induction of stabilized antigen-specific hybrid regulatory T cells. 第5回MSサマースクール. 東京, 8.4-8.5, 2018
- 11) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 宮崎神経免疫セミナー. 宮崎. 9.11, 2018
- 12) 山村 隆: 多発性硬化症・視神経脊髄炎 - 病気の理解と日常生活の過ごし方 -. 横浜市南区特定疾患・講演会. 横浜, 9.13, 2018
- 13) 大木伸司: 多発性硬化症の多様性とヘルパー T 細胞. 千葉大学薬学部「免疫微生物学特論」講義. 東京, 10.25, 2018
- 14) 林 幼偉: 神経免疫疾患における血液浄化療法の意義と効果—MS/NMO を中心に—. 都立神経病院講演会. 東京, 11.1, 2018
- 15) Yamamura T: Newly identified players in the pathogenesis of multiple sclerosis. Japan MS Academy, Tokyo, 11.10, 2018
- 16) 林 幼偉: MS のバイオマーカー up to date. MS フォーラム. 東京, 11.18, 2018
- 17) 大木伸司: 中枢神経系の自己免疫病態 - 細胞性免疫を中心に -. 早稲田大学理工学部「神経科学の最前線」講義. 東京, 11.27, 2018
- 18) 大木伸司: 中枢神経系の自己免疫病態 - 液性免疫との関係 -. 早稲田大学理工学部「神経科学の最前線」講義. 東京, 12.4, 2018
- 19) 山村 隆: ME/CFS 研究の現状と課題. 第37回埼玉県民福祉講座. 埼玉, 11.25, 2018
- 20) 山村 隆: MS・NMO: 最近の話題. 第13回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会. 小平, 12.9, 2018
- 21) 林 幼偉: MS/NMO 治療における血液浄化療法. 第13回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会. 東京, 12.9, 2018
- 22) 山村 隆: 多発性硬化症. 平成30年度相模原市 難病講演会. 相模原, 1.10, 2019
- 23) 山村 隆: パネルディスカッション. パネリスト. 第8回市民公開講演会と相談会. 多発性硬化症(MS)って何?ソラシティカンファレンスセンター. 認定NPO 法人日本多発性硬化症協会. 東京, 3.9, 2019
- 24) 山村 隆: 多発性硬化症 2019 Update. Neurology Forum 2019, 東京, 3.9, 2019

3. 班会議発表

- 1) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村 隆: 慢性疲労症候群 (ME/CFS) における末梢血 T・B リンパ球の検討. AMED 障害者対策総合研究開発事業「筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群に対する診療・研究ネットワークの構築」第一回班会議. 東京, 6.10, 2018
- 2) 佐藤和貴郎, 蓑手美彩子, 岡本智子, 大木伸司, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー (CIDP) における NR4A2 陽性 T 細胞の検討. 精神神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究班 (主任: 山村 隆)」班会議. 東京, 11.29, 2018
- 3) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME/CFS) における B 細胞受容体レパトア解析. 精神神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発

- に関する研究班（主任：山村 隆）」班会議．東京，11.29, 2018
- 4) 木村有喜男，太田深秀，佐藤和貴郎，山村 隆，佐藤典子：拡散尖度画像（diffusional kurtosis imaging：DKI）およびNODDI(neurite orientation dispersion and density imaging)解析を用いた慢性疲労症候群の脳画像解析：preliminary study．精神神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究班（主任：山村 隆）」班会議．東京，11.29, 2018
 - 5) 大木伸司，ベン・レイバニー，佐藤和貴郎，竹脇大貴，林 幼偉，岡本智子，荒木 学，山村 隆：二次進行型 MS の病態予測因子としての Eomes 陽性ヘルパー T 細胞の意義．厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 MS/NMO 関連班会議（松井班）．東京，11.7, 2019
 - 6) 金澤智美，佐藤和貴郎，Raveney B，竹脇大貴，横井優磨，高橋祐二，玉岡晃，大木伸司，山村 隆：神経変性疾患における Eomesodermin 陽性 Th 細胞の検討．厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 MS/NMO 関連班会議（松井班）．東京，1.17, 2019
 - 7) 岡本智子，森まどか，佐藤和貴郎，高橋祐二，山村 隆：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーにおける抗 neurofascin 抗体陽性症例の臨床経過．精神神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究班（主任：山村 隆）」班会議．東京，11.29, 2018
 - 8) 佐藤和貴郎，竹脇大貴，須田互，高安伶奈，Naveen Kumar，三宅幸子，服部正平，山村 隆：日本人多発性硬化症における腸内細菌叢：16s RNA 解析およびメタゲノム解析．厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 MS/NMO 関連班会議（松井班）．東京，1.17, 2019
 - 9) 木村公俊，林 幼偉，佐藤和貴郎，山村 隆：多発性硬化症における免疫吸着療法の治療反応性を予測する末梢血 T 細胞サブセット．厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 MS/NMO 関連班会議（松井班）．東京，1.17, 2019
 - 10) 大木伸司，張 晨陽，蓑手美彩子，佐藤和貴郎，北條浩彦，山村 隆：自己免疫疾患の画期的な精密医療の実現を目指す研究．AMED 合同成果報告会 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業．東京，2.8, 2019
 - 11) 山村 隆，三宅幸子，佐藤和貴郎，大木伸司，北條浩彦，中島一郎：多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢－免疫系－神経系相互連関の研究．AMED 合同成果報告会 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業．東京，2.8, 2019
 - 12) 大木伸司：中枢神経系の自己免疫疾患に関わる病原性 T 細胞の性状解析．精神・神経疾患研究開発費（30-9）「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」キックオフミーティング．東京，6.4, 2018
 - 13) 大木伸司：腸内細菌叢と自己免疫性中枢神経病態の関連解析．AMED-CREST「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」研究班 キックオフミーティング．東京，11.5, 2018
 - 14) 大木伸司：神経変性病態の形成過程における免疫細胞の動態研究．精神・神経疾患研究開発費（30-5）「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」第一回班会議．東京，11.14, 2018
 - 15) 大木伸司：多発性硬化症の病態形成に関わる病原性 T 細胞の性状解析．精神・神経疾患研究開発費（30-9）「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」班 平成 30 年度班会議．東京，2.14, 2019

V. 競争的研究資金獲得状況／受賞

平成 30 年度研究費

- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業
「多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢－免疫系－神経系相互連関の研究」
山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験」
山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）
「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群に対する診療・研究ネットワークの構築」
山村（代表）、佐藤（分担）
- AMED 委託費長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）
「イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発」
山村（分担）
- AMED 委託費革新的先端研究開発支援事業「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「自己免疫疾患の画期的な精密医療の実現を目指す研究」大木（代表）山村、（分担）、佐藤（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症における個別化医療実現のための、エクソソームを含めた免疫機構の解明」木村（代表）
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」 山村（分担）
- 科研費研究助成事業基盤研究 A
「免疫性神経疾患を修飾する新たな内分泌性制御因子と環境因子のクロストーク」
山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）、林（分担）、土居（分担）
- 科学研究費助成事業基盤研究 C
「多発性硬化症を統制する多能的特異的制御性 T 細胞による自己免疫ワクチンと慢性期治療」
林（代表）
- 科学研究費助成事業若手研究 B
「Role of NR4A2 in pathogenic Th cells in autoimmune diseases」
Raveney Benjamin(代表)
- 科学研究費助成事業若手研究
「多発性硬化症における、新規治療法開発と個別化医療実現のためのバイオマーカー確立」
木村（代表）
- 精神・神経疾患研究開発費
「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」山村（代表）、佐藤（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」大木（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費 「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」大木（分担）
- 専門疾病センター事業費 多発性硬化症センター 山村（代表）

受賞（学会賞など）

木村公俊

日本免疫学会 平成 30 年度 Tadimitsu Kishimoto International Travel Award (FOCIS 2018 参加)

特許・出願

- 1) 山村 隆, 荒木 学, 松岡貴子: IL-6 及び好中球の関連する疾患の治療効果の予測及び判定方法. PCT/JP2018/017374. 20180501.
- 2) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 小野紘彦他 3 名: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) のバイオマーカー. 特願 2018-155380. 20180822.
- 3) 山村 隆, 林 幼偉, 木村公俊: 血液浄化療法の臨床的有効性を予測するためのデータを収集する方法. 特願 2018-155801. 20180822.
- 4) 大木伸司, 山村 隆, 佐藤和貴郎, ベン・レイバニー: 多発性硬化症抑制剤. 特願 2018-239181. 20181221.

1 1. 神経薬理研究部

I. 研究部の概要

1. 研究目的

本研究部は神経変性疾患や中枢神経損傷を研究対象として、疾患に罹患し傷ついた神経回路の修復を促すメカニズムについて研究している。従来は、傷ついた脳の神経回路が自然に修復することはないと信じられていたが、最近の研究により、疾患の種類や個人差こそあるものの傷ついた神経回路も自然に修復することが示された。しかし、いかにして神経回路が自然に修復するかについては不明な点が多く残されており、本研究部では神経回路の自然修復のメカニズムについて、分子・細胞・臓器レベルでのクロストークという視点から探索研究を実施している。

2. 研究者の構成

今年度に村松が部長として赴任し、新しい体制になった。村松・田辺は神経回路や神経免疫の研究を推進しており、北條は機能性 RNA 研究を行っている。

(部 長)	村松里衣子
(室 長)	田辺章悟 (8.1 ~), 北條浩彦
(流動研究員)	清水英雄, 石井智裕 (7.1 ~)
(科研費研究員)	福岡聖之
(科研費研究補助員)	鈴木恵里
(センター事務助手)	門本雅子 (5.8 ~)
(研究見習生)	樋口京香 (1.16 ~), 高根澤佑太 (2.1 ~), 三好萌 (6.1 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

1. 血液由来成分による再髄鞘化に関する研究

神経伝達が迅速に行われるためには、髄鞘が形成されている必要がある。神経回路が損傷を受けると髄鞘も障害されるため、髄鞘を再び形成する再髄鞘化は神経回路修復にとって重要なプロセスである。以前の村松の研究から、血中由来成分である Fibroblastgrowthfactor21(FGF21)が中枢神経系の再髄鞘化に重要であることを示している。そこで今年度は、末梢神経の再髄鞘化に対する FGF21 の役割について解析した。末梢神経の髄鞘はシュワン細胞によって構成され、シュワン細胞の増殖や遊走が再髄鞘化に重要と認識されているが、FGF21 はシュワン細胞の増殖も制御する働きがあることが示唆された。今後は FGF21 によるシュワン細胞の増殖制御機構について、より詳細な検証を行う(村松, 石井)。

2. 脳の発達過程における脳内免疫システムに関する基礎研究

脳内の免疫システムは神経新生, グリア新生など脳の発達過程に関与すると指摘されている。今後、脳内に免疫システムと脳の発達の連関を解析するため、今年度は脳内に存在する免疫系細胞の動態の解析する基礎的な知見を獲得した。また、脳内の免疫系細胞であるミクログリアの働きについての研究も行った。発達期において、ミクログリアは脳室周囲に集積し、神経系の細胞の発生を制御する作用を持つと考えられている。発達期の脳室周囲では、リン酸化糖タンパク質の一種であるオステオポンチンを一過的に発現する特殊なミクログリアが発生することが報告されているが、ミク

ログリア由来のオステオポンチンが神経発生に与える作用は不明であった。今年度は、ミクログリアが分泌するオステオポンチンの神経前駆細胞の発達に対する作用を解析し、オステオポンチンによって神経前駆細胞の増殖が促進されることを見出した。またこの作用には、神経前駆細胞が発現するインテグリン $\alpha v \beta 3$ が重要であった(田辺)。

3. 哺乳動物機能性 RNA に関する基礎と応用研究

様々な生命機能や生命反応に関わる機能性 RNA 分子を解析し、その知見を基に、有望な機能性 RNA 分子を疾患の治療や予防に利用・応用するための研究開発を行っている。本年度は、日本医療研究開発機構 (AMED) の研究課題に関連して、筋分化・筋再生に関わる機能性 RNA、マイクロ RNA (miRNA) の作用機序の解明と、神経変性疾患に対する新しい治療アプローチとなる miRNA 補充療法に関する研究を実施した。さらに、近年注目されている血液中の Cell-free 核酸 (cf-核酸) そしてそれを包含する小胞、エクソソームについての研究も推進し、神経免疫疾患と関連する cf-核酸や老化に伴って変化する cf-核酸の解析も行った(北條)。

III. 社会活動

- 1) 日本医療研究開発機構国際事業部課題評価委員会委員長 (村松里衣子)
- 2) 科学技術専門家ネットワーク専門調査官 (村松里衣子)
- 3) Neurochemistry International, Editorial Advisory Board Member (村松里衣子)
- 4) WCP2018 : Janssen Evening Seminar パネリスト (村松里衣子)
- 5) 日本神経化学会理事・評議員 (村松里衣子)
- 6) 日本薬理学会学術評議員 (村松里衣子)
- 7) 日本神経精神薬理学会評議員 (村松里衣子)
- 8) 東京都立戸山高校 The 5th Symposium for Women Researchers 審査員 (村松里衣子)
- 9) J Biol Chem, Sci Rep などの科学雑誌の論文査読 (村松里衣子)
- 10) 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
- 11) 東京大学非常勤講師 (北條浩彦)
- 12) 日本医科大学非常勤講師 (北條浩彦)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Fukuoka M., Yoshioka K., and Hohjoh H.: NF- κ B activation is an early event of changes in gene regulation for acquiring drug resistance in human adenocarcinoma PC-9 cells. PLoS ONE, 13(8): e0201796, 2018.
- 2) Kimura K., Hohjoh H., and Yamamura T: The role for exosomal microRNAs in disruption of regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. J Exp Neurosci, 12: 1179069518764892, 2018.
- 3) Fukuoka M., Takahashi M., Fujita H., Chiyo T., Popiel A., Watanabe S., Furuya H., Murata M., Wada K., Okada T., Nagai Y., and Hohjoh H.: Supplemental treatment for Huntington's disease with miR-132 that is deficient in Huntington's disease brain. Mol Ther Nucleic Acids, 11: 79-90, 2018.

(2) 著書

- 1) 田辺章悟, 村松里衣子: ミクログリアのサブタイプと脳機能. 日本薬理学雑誌 153: 199, 2019

(3) 総説

- 1) 村松里衣子: 脳神経回路の修復における臓器の連関の役割, 領域融合レビュー, 8, e001, 2019
- 2) 村松里衣子, 山下俊英: 中枢神経系における多臓器連関の意義, 生化学, 90: 499-501, 2018
- 3) 北條浩彦: PCR を用いた遺伝子の定量法. ぶんせき 524:308-314, 2018.
- 4) 木村公俊, 北條浩彦, 山村隆: 多発性硬化症において, 血中エクソソームが制御性 T 細胞の分化を抑制する. 実験医学 36: 1497-1500, 2018.

(4) その他

- 1) 村松里衣子: 日本薬理学会第 34 回学術奨励賞, 3.15, 2019
- 2) 村松里衣子: 公益財団法人健康加齢医学振興財団岡本研究奨励賞, 12.8, 2018

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 村松里衣子: 脳の神経回路の傷害と修復を制御する生体システム, 第 9 回認知症の早期発見, 予防・治療研究会, 東京, 3.24, 2019
- 2) 村松里衣子: 脳機能の恒常性維持における血管系の役割, 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 3.21, 2019
- 3) 村松里衣子: 脳神経回路の傷害と修復を司る生体システムの解明, 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 3.15, 2019
- 4) 村松里衣子: 脱髄を修復させるメカニズムの解明, 日本多発性硬化症協会主催第 8 回市民公開講演会, 東京, 3.9, 2019
- 5) 村松里衣子: 脳神経回路の修復を制御するメカニズム, 第 12 回大阪大学若手研究フォーラム, 大阪, 2.12, 2019
- 6) 村松里衣子: 脳の神経回路の修復における血管由来分子の役割, Neurovascular Unit 研究会 2019, 東京, 1.26, 2019
- 7) Rieko Muramatsu: Systemic environment regulates central nervous system regeneration, RIKEN PDFa seminar, 埼玉, 11.30, 2018
- 8) 村松里衣子: 脳の神経回路の修復を制御する生体システム, 金沢医科大学医学研究セミナー, 石川, 10.12, 2018
- 9) 村松里衣子: 脳の神経回路の傷害と修復のメカニズム, 第 14 回鈴鹿病態薬学研究会, 三重, 9.21, 2018
- 10) Rieko Muramatsu: Neurovascular interaction is required for central nervous system regeneration, 第 61 回日本神経化学会, 兵庫, 9.8, 2018
- 11) 村松里衣子: 脳の修復を担う生体システム, 第三回疾患神経科学研究会, 神奈川, 9.2, 2018
- 12) 村松里衣子: 脳の神経回路の傷害と修復のメカニズム, 第 2 回和光一精神神経懇話会, 神奈川, 8.25, 2018
- 13) 村松里衣子: 脳神経回路の修復における臓器間連関の意義, 群馬大学生体調節研究所セミナー, 群馬, 7.30, 2018

- 14) 村松里衣子：中枢神経回路の修復機構における多臓器円環の意義，第 41 回日本神経科学大会，兵庫，7.29, 2018
- 15) 村松里衣子：脳神経回路の修復における臓器間ネットワークの意義，第 42 回白金セミナー，東京，7.20, 2018
- 16) Rieko Muramatsu: Peripheral environment regulates central nervous system regeneration. WCP2018, Young scientist mixture, 京都，7.7, 2018
- 17) 村松里衣子：脳神経回路の傷害と修復を制御する細胞メカニズム，東京薬科大学セミナー，東京，5.10, 2018

(2) 国際学会

- 1) Shimizu H, Suzuki E, Fukuoka M, Hohjoh H: Screening of drugs conferring an increase in miRNA that is deficient in Huntington's disease. 68th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, USA, Oct.19, 2018
- 2) Fukuoka M, Ito N, Takeda S, Hohjoh H: Effects of miRNAs that are predominantly present in young mouse plasma on myogenic differentiation and muscle regeneration. 68th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, USA, Oct.17, 2018

(3) 一般学会

- 1) 村松里衣子, 石井智裕: The role of Fibroblast growth factor 21 in the development of schwann cell line. 第 92 回日本薬理学会年会，大阪，3.15, 2019
- 2) 田辺章悟, 山宮美和子, 村松里衣子：ミクログリアによる神経前駆細胞の増殖促進効果のメカニズム．第 92 回日本薬理学会，大阪，3.14, 2019
- 3) 清水英雄, 鈴木恵里, 福岡聖之, 北條浩彦：ハンチントン病脳内で減少する miRNA の発現を増加させる薬剤の探索；Screening of drugs conferring an increase in miRNA that is deficient in Huntington's disease. 第 41 回日本分子生物学会年会，横浜，11.29, 2018
- 4) 福岡聖之, 北條浩彦：若齢マウス血漿で高発現する miRNA の筋細胞分化および筋再生における効果．第 41 回日本分子生物学会年会，横浜，11.28, 2018
- 5) 三好萌, 福岡聖之, 今門泰久, 大谷りら, 北條浩彦, 賈 慧娟, 加藤久典：胎児期低タンパク質食暴露が腎臓内アンジオテンシン 2 型受容体遺伝子発現へ与える影響のデジタル PCR 解析．第 14 回日本アミノ酸学会，東京，10.20, 2018

(4) その他

- 1) 村松里衣子：ワーキングマザー兼イクボスの場合，第 92 回日本薬理学会年会，大阪，3.15, 2019
- 2) 村松里衣子：脳の神経回路の傷害と修復を制御するメカニズム，日本医学会連合 Rising Star リトリート，千葉，3.5, 2019
- 3) 村松里衣子：傷ついた脳の修復を目指して，世界脳週間，東京，7.14, 2018
- 4) 村松里衣子：脳神経回路の修復を制御する生体システム，自治医科大学大学院特別講義，栃木，5.25, 2018
- 5) 田辺章悟：多発性硬化症の進行を制御する生体システム．第 3 回 Neuro-Vascular 研究会，浜松，

1.16, 2019

- 6) 大木伸司, 張農陽, 蓑手美彩子, 佐藤和貴朗, 北條浩彦, 山村隆: 自己免疫疾患の画期的な精密医療の実現を目指す研究. 2018年度AMED6事業合同成果報告会, 東京, 2.8, 2019
- 7) 山村隆, 三宅幸子, 佐藤和貴朗, 大木伸司, 脇淳, 北條浩彦, 中島一郎: 多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢-免疫-神経系相互関連の研究. 2018年度AMED6事業合同成果報告会, 東京, 2.8, 2019
- 8) 山村隆, 北條浩彦, 三宅幸子, 佐藤和貴朗, 大木伸司, 佐藤典子, 岡本智子, 中村治雅, 石橋量見, 案浦洋一: 新規多発性硬化症治療薬OCHの二相臨床治験. 2018年度AMED6事業合同成果報告会, 東京, 2.8, 2019
- 9) 北條浩彦, 関口正幸, 岡田尚巳: 筋分化・筋再生誘導能を持ったマイクロRNAを基盤とする筋疾患治療用新規RNA医薬の開発. 2018年度AMED6事業合同成果報告会, 東京, 2.8, 2019

(5) 班会議発表

- 1) 村松里衣子: 脳神経回路の修復メカニズムの解明. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 平成30年度班会議, 東京, 6.4, 2018
- 2) 田辺章悟, 村松里衣子: 脳の発達過程における免疫システムの役割. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 平成30年度班会議, 東京, 2.14, 2019
- 3) 北條浩彦, 福岡聖之: 筋分化を促進させる機能性RNAの解析. 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成30年度班会議, 東京, 12.4, 2018
- 4) 北條浩彦: 新規エクソソーム追跡システムの開発. 精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者: 山村隆) 平成30年度班会議, 東京, 11.29, 2018

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B)(一般)「中枢神経系の組織修復を促す因子の探索」村松里衣子(研究代表)
- 2) 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究(B)(特設分野研究)「臓器連関に基づく脳血管傷害の予測と医療応用」村松里衣子(研究代表)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「神経回路の修復に関わる分子機構の解明」村松里衣子(分担研究者)
- 4) 公益財団法人先進医薬研究振興財団 血液医学分野若手研究者助成金「血液含有因子による脳神経系の修復機構の解析」村松里衣子(研究代表)
- 5) 公益財団法人内藤記念科学振興財団 内藤記念女性研究者研究助成金「脳白質の修復を促す分子メカニズムの解明」村松里衣子(研究代表)
- 6) 公益財団法人武田科学振興財団 医学系研究奨励「中枢神経組織の修復力を増強させる分子メカニズムの解明」村松里衣子(研究代表)
- 7) 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 研究助成金「脳脊髄の組織修復を維持する分子メカニズムの解明」村松里衣子(研究代表)
- 8) 公益財団法人上原記念生命科学財団 特定研究助成金「中枢神経回路の修復を促す脳-末梢連

- 関の解明」村松里衣子（研究代表）
- 9) 公益財団法人小野医学研究財団 研究奨励助成「中枢神経系の脂質代謝異常による神経症状の改善メカニズムの探求」村松里衣子（研究代表）
 - 10) 公益信託成茂神経科学研究助成基金シンポジウム開催助成「多臓器円環を俯瞰する」村松里衣子（代表）
 - 11) 公益財団法人三菱財団 自然科学助成「脳白質障害を修復させるメカニズムの新展開」村松里衣子（研究代表）
 - 12) 公益財団法人神経研究所 調査研究助成「脳神経回路の修復を促す低分子化合物のスクリーニング」村松里衣子（研究代表）
 - 13) 公益財団法人三井住友海上福祉財団 研究助成「加齢による脳白質病変の発症メカニズムの解明」村松里衣子（研究代表）
 - 14) 認定NPO法人日本多発性硬化症協会 調査研究助成「脱髄を修復させるメカニズムの解明」村松里衣子（研究代表）
 - 15) 公益財団法人難病医学研究財団 医学研究奨励助成「神経変性疾患の早期診断のためのバイオマーカーの探索」村松里衣子（研究代表）
 - 16) 公益財団法人先進医薬研究振興財団 精神薬療分野若手研究者助成金「脳白質の発生異常の分子メカニズムの解明」村松里衣子（研究代表）
 - 17) 公益財団法人小柳財団 研究助成金「脳の健康の維持を担う分子メカニズム」村松里衣子（研究代表）
 - 18) 公益財団法人興和生命科学振興財団 研究助成「脳組織修復に寄与する新規細胞種の同定」村松里衣子（研究代表）
 - 19) 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 研究開発助成「加齢に伴う神経機能の低下を改善させるメカニズムの解明」村松里衣子（研究代表）
 - 20) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 「進行型多発性硬化症におけるミクログリアの細胞浸潤制御機構の解明」田辺章悟（研究代表）
 - 21) 公益財団法人上原記念生命科学財団 研究奨励金「髄膜炎による異常な神経回路形成のメカニズム」田辺章悟（研究代表）
 - 22) 公益財団法人かなえ医薬振興財団「脳発達障害の白質障害を回復させる免疫システムの解明」田辺章悟（研究代表）
 - 23) 公益信託成茂神経科学研究助成基金「幼若期の髄膜炎による異所性神経回路の形成機構の解明」田辺章悟（研究代表）
 - 24) 研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業「筋分化・筋再生誘導能を持ったマイクロRNAを基盤とする筋疾患治療用新規RNA医薬の開発」北條浩彦（研究代表）
 - 25) 公益財団法人三井住友海上福祉財団「老化に伴う筋肉量低下を遅延・阻止させる機能性RNAを用いた新25」規治療薬の開発」北條浩彦（研究代表）
 - 26) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究（B）「老化がもたらす骨格筋特異的miRNAの血中分泌量減少の生理的意義の解明」福岡聖之（研究代表）

1 2. 遺伝子疾患治療研究部

I. 研究部の概要

遺伝子疾患治療研究部は、モデル動物を用いた筋ジストロフィーの病態研究で得られた知見を出発点として Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) をはじめとする難治性筋疾患の根治的治療法の確立を目指している。アンチセンス・モルフォリノ核酸を用いたエクソン・スキップについては、日本新薬 (株) と DMD に対するエクソン 53 スキップ治療薬 (NS-065/NCNP-01) の共同開発を進めてきたが、平成 25 年夏からセンター病院で医師主導試験として開始した早期探索型臨床試験 (26 年春終了, 27 年 3 月最終報告書提出) では、有望な結果を得た (Komaki et al., Sci Transl Med. 2018)。この成果を受けて国内においては、NS-065/NCNP-01 は厚生労働省より先駆け審査指定制度の指定を受け、平成 28 年 1 月から第 I / II 相臨床試験を日本新薬 (株) が開始し、平成 30 年度末時点で薬事申請の準備を進めている。一方、米国では、日本新薬 (株) の海外子会社である NS Pharma, Inc. が、同薬の Fast track, 及び Orphan drug 指定を背景として平成 28 年 3 月より米国で第 II 相臨床試験を開始し、平成 30 年 2 月に段階的申請を開始した。

また、基礎的な研究としても骨格筋および心筋での効果を増強した次世代のアンチセンス核酸の開発や疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究など、意欲的な取り組みが引き続き継続されている。東京医科歯科大学、東京農工大学、山梨大学大学院、九州大学医学部との連携により、大学院博士課程 3 名および修士課程 1 名を研究室に受け入れた。また 1 か月と短期間ではあるが 3 名の信州大学医学部生および北陸先端大学修士課程学生 1 名の自主研究の指導を行った。さらに長年の共同研究先である日本新薬 (株) から研究員 1 名を常駐で受け入れ、DMD 由来細胞を用いたマルチエクソン・スキップの研究を共同で推進した。青木室長は、Matthew Wood 教授らとともにオックスフォード大学で日英合同セミナーを主催し (2018 年 4 月 20 日, 9 月 26 日)、当センターに Matthew Wood 教授 (2018 年 12 月 12 日)、George Paliouras 教授 (2019 年 2 月 13 日) を迎え国際セミナーを開催した (2017 年 9 月 14 日)。これらのことは、国際的ラボとしての遺伝子疾患治療研究部の特徴を良く表している。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。

(部長)	和田圭司 (併任)
(室長)	今村道博, 鈴木友子, 青木吉嗣
(併任研究員)	森まどか, 木村円, 本橋裕子
(客員研究員)	石井亜紀子, 尾方克久, 亀谷修平, 中村昭則, 深田宗一郎, 横田俊文, 越後谷裕介, 岡田尚巳, 永田哲也, 齊藤崇, 鈴木喜晴, 谷端淳, 本橋紀夫, 稲田全規, 笠原優子, 倉岡睦季, Joel Nordin (H30.8.28 ~),
(流動研究員)	竹村英子, 原裕子, 有馬さゆり
(科研費研究員)	滝澤歩武, Maria Tsoumpra, 宮武正太 (~ H30.7.31), 湯野栄子 (~ H30.5.31), Matthias Blanc (~ H30.6.15)
(科研費研究補助員)	溝部吉高, 清水基子 (~ H31.1.31), 瀬戸美也子 (~ H30.6.30)
(外来研究員)	渡辺直樹, 戸根悠一郎, 伊藤歩, 高田美生, 権田安則, 本多優, Ahmed Elhussieny Ali Mohamed
(センター研究補助員)	中川良子, 森智子
(科研費事務助手)	藤本眞美, 寺村菜津子 (H30.10.23 ~)

(研 究 生) 柴崎浩之, 野上健一郎, 木村公一, 林地のぞみ, 弓削田直子, 喜納裕美, 岡田浩典, 細川元靖, 寺本奈保美, 橋本泰昌, 大野泰輔, Kenji Rowel Q. Lim, (以上, 研究生), 川端康太 (H30.6.20 ~ H30.8.9), 戸松孝徳 (H30.6.20 ~ H30.8.5), 森下ふう菜 (H30.6.20 ~ H30.7.20), 田中龍太 (H30.5.28 ~ H30.6.29) (以上, 研究見習生)

II. 研究活動及び研究紹介

遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

(1) アンチセンス核酸を用いた遺伝子治療研究

基礎研究成果：

平成 25 年夏から NCNP 病院で医師主導試験として開始した早期探索型臨床試験成果を論文報告した (Sci Transl Med. 2018). 前述の論文は 2018 年度神経研究所発表会で優秀論文賞を受賞した。さらに, 医師主導試験で用いたモルフォリノ核酸化合物のデリバリー能向上を目指し, モルフォリノ核酸分子が筋細胞に取り込まれる分子機序を明らかにした (Mol Ther Nucleic Acids. 2019 Mar 1;14:520-535.). さらに, NCNP 病院小児神経科との連携により, 筋ジストロフィーの治療効果を検証する新たなダイレクト・リプログラミング法を確立して論文発表し (Sci Rep. 2019;9:3807.), 成果を NCNP と AMED からプレスリリースした。こうした成果は NCNP ANNUAL REPORT 2017-2018 で取り挙げられた。

トランスレーショナル研究成果：

国内においては, NS-065/NCNP-01 は厚生労働省より先駆け審査指定制度の指定を受け, 平成 28 年 1 月から第 I / II 相臨床試験を日本新薬 (株) が開始し, 平成 30 年度末時点で薬事申請の準備を進めている。一方, 米国では, 日本新薬 (株) の海外子会社である NS Pharma, Inc. が, 同薬の Fast track, 及び Orphan drug 指定を背景として平成 28 年 3 月より米国で第 II 相臨床試験を開始し, 平成 30 年 2 月に段階的申請を開始した。

(2) ヒト induced Pluripotent Stem (iPS) 細胞を活用した再生医療と創薬研究

鈴木室長らはヒト iPS 細胞から誘導した骨格筋前駆細胞を DMD 患者の骨格筋に移植する細胞移植治療の開発を進めている。この過程で, 竹村研究員は iPS 細胞を浮遊培養により大量増殖させ, 移植可能な筋前駆細胞に分化させる手法を確立した (Sci Rep. 2018). また平成 24 年度からは AMED 「疾病特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」に分担機関として参加, 難治性筋疾患の患者から疾患特異的 iPS 細胞を樹立し, in vitro での disease modeling と創薬研究を行っている。研究生の野上は, 骨格筋の Ca²⁺ イオンのホメオスターシスと筋ジストロフィーの筋変性の関係の解析を意欲的に進めている。エジプト Minia 大学からの留学生 Ahmed Elhussieny は, ヒト iPS 細胞から誘導した間葉系幹細胞を筋ジストロフィーの再生医療に用いるための基盤的研究を開始した。

(3) 筋ジストロフィー犬 (筋ジス犬) を用いた病態研究

アルバータ大学横田研究室と共同で, 新生児期の筋ジストロフィー犬を対象にモルフォリノ核酸による経静脈全身投与により筋ジストロフィー犬の骨格筋および心筋障害が改善し得ることを実証し, 成果を論文報告した (Mol Ther. 2019;27:76-86.). 倉岡研究員は, 筋ジス犬を対象に加速度計を用いた運動機能評価に関する研究を実施し論文報告した (PLoS One. 2018;13:e0208415.) 研究生

の柴崎は筋ジストロフィーの発症時期に血清で上昇するマイクロRNAを発見し、これが筋再生の制御因子として機能する可能性を示して論文報告した (PLoS One. 2019;14(1):e0211597.).

(4) 遺伝子改変マウスの作出による筋ジストロフィーの病態解析

谷端客員研究員らは、遺伝子改変技術を用いて新たな筋ジストロフィーのモデルマウスを作出し、新しい知見を得た (Biochem Biophys Res Commun. 2018;505:51-59.). また疾病研究第六部の井上室長グループの協力を得て、青木室長や今村室長らは、in vivo イメージング解析用のEGFPレポーター Tg マウスや CRISPR/Cas9 を用いた新たな病態モデルマウスの作出を進めた。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

無し

2) 市民社会への貢献

- ・ 鈴木友子：28-6 ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発 日本筋ジストロフィー協会第55回全国大会 5.1, 2018
- ・ 青木吉嗣：講義6. 難病治療開発への期待と現状. 第5回NCNPメディア塾, 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 8.24, 2018

3) 専門教育への貢献

- 1) 青木吉嗣：筋収縮機構と遺伝性筋疾患. 東京農工大学脳神経科学講義シリーズ (3限), 東京都小金井市, 東京農工大学, 6.27, 2018
- 2) 青木吉嗣：筋収縮機構と遺伝性筋疾患. 東京農工大学脳神経科学講義シリーズ (4限), 東京都小金井市, 東京農工大学, 6.27, 2018
- 3) 青木吉嗣：Introduction to Medical Science, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. Part I, 早稲田大学理工学術院国際クラス 集中講義, 東京都新宿区, 早稲田大学, 10.14, 2018
- 4) 青木吉嗣：Introduction to Medical Science, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. Part II, 早稲田大学理工学術院国際クラス 集中講義, 東京都新宿区, 早稲田大学, 10.20, 2018
- 5) 青木吉嗣：Introduction to Medical Science, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. Part III, 早稲田大学理工学術院国際クラス 集中講義, 東京都新宿区, 早稲田大学, 10.27, 2018

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Miyatake S, Mizobe Y, Tsumpra MK, Lim KRQ, Hara Y, Shabanpoor F, Yokota T, Takeda S, Aoki Y: Scavenger Receptor Class A1 Mediates Uptake of Morpholino Antisense Oligonucleotide into Dystrophic Skeletal Muscle. Mol Ther. Nucleic acids. 14: 520-535, Mar, 2019
- 2) Takizawa H, Hara Y, Mizobe Y, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Hoshino M, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A

- hydrochloride. *Sci Rep.* 9(1): 3807, Mar, 2019
- 3) Hosokawa M, Takeuchi A, Tanihata J, Iida K, Takeda S, Hagiwara M: Loss of RNA-Binding Protein Sfpq Causes Long-Gene Transcriptopathy in Skeletal Muscle and Severe Muscle Mass Reduction with Metabolic Myopathy. *iScience.* 13: 229-242, Mar, 2019
 - 4) Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, Minokoshi Y, Imamura M, Takeda S, Hosooka T, Ogawa W: Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1-KLF15 axis. *JCI Insight.* 4(4), eCollection 2019 Feb 21, 2019
 - 5) Lim KRQ, Echigoya Y, Nagata T, Kuraoka M, Kobayashi M, Aoki Y, Partridge T, Maruyama R, Takeda S, Yokota T: Efficacy of Multi-exon Skipping Treatment in Duchenne Muscular Dystrophy Dog Model Neonates. *Mol Ther.* 27(1): 76-86, Jan, 2019
 - 6) Shibasaki H, Imamura M, Arima S, Tanihata J, Kuraoka M, Matsuzaka Y, Uchiumi F, Tanuma SI, Takeda S: Characterization of a novel microRNA, miR-188, elevated in serum of muscular dystrophy dog model. *PLoS One.* 14(1): e0211597, Jan, 2019
 - 7) Masaki Y, Yamamoto K, Inde T, Yoshida K, Maruyama A, Nagata T, Tanihata J, Takeda S, Sekine M, Seio K: Synthesis of 2'-O-(N-methylcarbamoyl) 5-methyl-2-thiouridine and its application to splice-switching oligonucleotides. *Bioorg Med Chem Lett.* 29(2): 160-163, Jan, 2019
 - 8) Watanabe N, Nagata T, Satou Y, Masuda S, Saito T, Kitagawa H, Komaki H, Takagaki K, Takeda S: NS-065/NCNP-01: An Antisense Oligonucleotide for Potential Treatment of Exon 53 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 13: 442-449, Dec, 2018
 - 9) Kuraoka M, Nitahara-Kasahara Y, Tachimori H, Kato N, Shibasaki H, Shin A, Aoki Y, Kimura E, Takeda S: Accelerometric outcomes of motor function related to clinical evaluations and muscle involvement in dystrophic dogs. *PLoS One.* 13(12): e0208415 Dec, 2018
 - 10) Kameyama T, Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Nishino I, Nakamura S, Shimazawa M, Saito T, Takeda S, Kaneko H, Hara H: Efficacy of Prednisolone in Generated Myotubes Derived From Fibroblasts of Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Front Pharmacol.* 9: 1402, eCollection 2018 Dec 3, 2018
 - 11) Tanihata J, Nagata T, Ito N, Saito T, Nakamura A, Minamisawa S, Aoki Y, Ruegg UT, Takeda S: Truncated dystrophin ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mice by reducing sarcolipin-mediated SERCA inhibition. *Biochem Biophys Res Commun.* 505(1): 51-59, Oct, 2018
 - 12) Ito N, Ruegg UT, Takeda S: ATP-Induced Increase in Intracellular Calcium Levels and Subsequent Activation of mTOR as Regulators of Skeletal Muscle Hypertrophy. *Int J Mol Sci.* 19(9), Sep, 2018
 - 13) Lee J, Echigoya Y, Duddy W, Saito T, Aoki Y, Takeda S, Yokota T: Antisense PMO cocktails effectively skip dystrophin exons 45-55 in myotubes transdifferentiated from DMD patient fibroblasts. *PLoS One.* 13(5): e0197084, May, 2019
 - 14) Sakai-Takemura F, Narita A, Masuda S, Wakamatsu T, Watanabe N, Nishiyama T, Nogami K, Blanc M, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Premyogenic progenitors derived from human pluripotent stem cells expand in floating culture and differentiate into transplantable myo-

genic progenitors. *Sci Rep.* 8(1): 6555, Apr, 2018

- 15) Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, Tachimori H, Nakamura H, Aoki Y, Takeda S: Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med.* 10(437), Apr, 2018

(2) 著書

- 1) Mizobe Y, Miyatake S, Takizawa H, Hara Y, Yokota T, Nakamura A, Takeda S, Aoki Y: In Vivo Evaluation of Single-Exon and Multiexon Skipping in mdx52 Mice. *Exon Skipping and Inclusion Therapies, Methods Mol Biol.* Humana Press, New York, 275-292, 2018
- 2) Maruyama R, Aoki Y, Takeda S, Yokota T: In Vivo Evaluation of Multiple Exon Skipping with Peptide-PMOs in Cardiac and Skeletal Muscles in Dystrophic Dogs. *Methods Mol Biol.* Humana Press, New York, 1828: 365-379, 2018
- 3) Hara Y, Mizobe Y, Miyatake S, Takizawa H, Nagata T, Yokota T, Takeda S, Aoki Y: Exon Skipping Using Antisense Oligonucleotides for Laminin-Alpha2-Deficient Muscular Dystrophy. *Exon Skipping and Inclusion Therapies, Methods Mol Biol.* Humana Press, New York, 1828: 553-564, 2018
- 4) Nakamura A, Aoki Y, Tsoumpra M, Yokota T, Takeda S: In Vitro Multiexon Skipping by Antisense PMOs in Dystrophic Dog and Exon 7-Deleted DMD Patient. *Methods Mol Biol.* 1828: 151-163, 2018
- 5) 青木吉嗣, 岡田尚巳, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療. *Precision Medicine*, 北隆館, 東京, Dec, 2018
- 6) 青木吉嗣: 難治性筋疾患の治療法開発. *実験医学増刊*, 羊土社, 東京, 164-165, Apr. 2018
- 7) 青木吉嗣, 野口悟: 遺伝性筋疾患に対する治療薬開発の最先端. *実験医学増刊*, 羊土社, 東京, 175-181, Apr, 2018
- 8) Nogami K, Blanc M, Takemura F, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Making skeletal muscle from human pluripotent stem cells. *Muscle Cell and Tissue*, IntechOpen, London, 117-132, 2018

(3) 総説

- 1) Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Motohashi N, Takeda S, Yokota T, Aoki Y: Restoring Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Status of Therapeutic Approaches. *J Pers. Med.* 9(1), Jan, 2019.
- 2) 青木吉嗣, 滝澤歩武, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療法. *神経内科*, 科学評論社, 東京, Vol.89 No.5, pp525-530, Nov.25, 2018

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 鈴木友子: ヒト骨格筋前駆細胞の増殖と分化の制御機構の解析. 第18回日本再生医療学会, 神戸, 3.23, 2019
- 2) 青木吉嗣: Development of LNA Gapmer Oligonucleotide-Based Therapy for ALS/FTD

Caused by the C9ORF72 Repeat Expansion. Australasian Neuroscience Society, ブリスベン, 12.6, 2018

- 3) 青木吉嗣: 神経・筋疾患の中核神経症状に対する核酸医薬開発. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌市, 10.14, 2018
- 4) 青木吉嗣: Significance of animal experimentation to drug development for muscular dystrophy. UCL London lecture, UCL London, 9.24, 2018
- 5) 竹村英子, 野上健一郎, Matthias Blanc, Ahmed Elhussieny, 川端康太, 武田伸一, 鈴木友子: ヒト人工多能性幹細胞から誘導される骨格筋前駆細胞の増殖と分化制御機構の解析. 日本筋学会第 4 回学術集会, 岡山, 8.11, 2018
- 6) 青木吉嗣: 難治性神経・筋疾患を対象にした核酸医薬の DDS 開発. 第 34 回日本 DDS 学会学術集会, 長崎, 6.22, 2018
- 7) 青木吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. 11th Japanese-French Workshop. 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 6.15, 2018
- 8) 青木吉嗣: Targeting RNA to treat Duchenne muscular dystrophy. University of Oxford, DPAG, 4.18, 2018

(2) 国際学会

- 1) Tsoumpra MK, McCloy B, Kuraoka M, Mizobe Y, Hara Y, Arzumanov AA, Imamura M, Gait MJ, Takeda S, Yokota T, Wood MA, Aoki Y: Novel peptide-conjugated morpholino oligomer (PPMO) combinations induce multi-exon skipping and dystrophin restoration in the beagle-based canine X-linked muscular dystrophy (CXMDJ) dog model. 6th international congress of myology, Bordeaux, France, 3.25-28, 2019
- 2) Imamura M, Inoue YU, Inoue T, Takeda S: Generation and characterization of a WWP1 knock-in mouse model for chicken muscular dystrophy. SCB / EMBO 2018 Meeting, San Diego, CA, USA, 12.8-12, 2018
- 3) Miyatake S, Takeda S, Aoki Y: Scavenger receptor class A1 mediates physiological uptake of morpholino oligomer with negative zeta potential into dystrophic skeletal muscles. The 13th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, Bordeaux, France, 9.24, 2018
- 4) Sakai-Takemura F, Nogami K, Blanc M, Elhussieny A, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Stable induction of myogenic progenitors from human iPS cells using modified EZ sphere method. FASEB science Research Conference: Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration, SPRINGBOAT, Colorado, 7.8-13, 2018
- 5) Miyatake S, Mizobe Y, Fazel Shabanpoor, Takeda S and Aoki Y: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. Scavenger receptor class A1 mediates uptake of morpholino anti-sense into dystrophic skeletal muscles. 11th Japanese-French Workshop, Kodaira, Tokyo, 6.15, 2018
- 6) Sakai-Takemura F, Nogami K, Blanc M, Elhussieny A, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Stable induction of myogenic progenitors from human iPS cells using modified EZ sphere method. 11th Japanese-French Workshop, Kodaira, Tokyo, 6.15, 2018
- 7) Takizawa H, Hara Y, Miyatake S, Tsoumpra MK, Mizobe Y, Seto M, Ohno T, Suzuki S,

- Inoue K, Takeda S, Aoki Y: Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system for exon skipping therapy. 11th Japanese-French Workshop, Kodaira, Tokyo, 6.15, 2018
- 8) Mizobe Y, Miyatake S, Hashimoto Y, Ohno T, Seto M, Hara Y, Takizawa H, Tsoumpra M, Takeda S, Aoki Y: Development of Macrophage Scavenger receptor A1 and Dystrophin double knock-out mice. 11th Japanese-French Workshop, Kodaira, Tokyo, 6.15, 2018
- 9) Nirasawa K, Katagiri F, Sasaki E, Hamano N, Naraki Y, Endo-Takahashi Y, Kikkawa Y, Miyatake S, Aoki Y, Takeda S, Nomizu M, Negishi Y: Development of laminin- α 2 chain-derived peptide-gene nanoparticles for target delivery to muscle derived cells. 11th Japanese-French Workshop, Kodaira, Tokyo, 6.15, 2018
- 10) Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Imamura M, Takeda S, Okada Y, Burden SJ, Hosooka T, Ogawa W: Hyperglycemia Promotes Muscle Atrophy Through the WWP1/KLF15 Pathway. 78th American Diabetes Association Scientific Sessions, Orland, FL, USA, 6.22-26, 2018
- 11) Takizawa H, Hara Y, Miyatake S, Tsoumpra MK, Mizobe Y, Seto M, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeda S, Aoki Y: Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system for exon skipping therapy. ASGCT, Chicago, IL, USA, 5.18, 2018
- (3) 一般学会
- 1) 橋本泰昌, 関口正幸, 照光 - 辻田実加, 大野 泰輔, 溝部吉高, 滝澤歩武, Maria K. Tsoumpra, 原裕子, Joel Nordin, 深谷昌弘, 阪上洋行, 武田伸一, 青木 吉嗣: DMD モデルマウス脳を対象にしたジストロフィン・アイソフォームの局在解析. 第 13 回筋ジストロフィー CNS 障害研究会, 大阪, 12.22, 2018
- 2) 柴崎浩之, 今村道博, 谷端淳, 有馬さゆり, 倉岡陸奇, 松坂恭成, 内海文彰, 田沼靖一, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬の血清で見出された新規 microRNA の筋分化における解析. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28, 2018
- 3) Tsoumpra MK, Takizawa H, Mizobe Y, Takeda S, Fukumoto S, Aoki Y, Mattsumoto T: The vitamin D/VDR axis regulates expression of selected DAPC genes and fiber type specificity in healthy and dystrophic myotubes. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.28, 2018
- 4) 溝部吉高, 宮武正太, 原裕子, 滝澤歩武, Maria Tsoumpra, 瀬戸美也子, 大野泰輔, 橋本泰昌, 武田伸一, 青木吉嗣: 新規作出したスカベンジャー受容体クラス A1/ ジストロフィン二重欠損マウスの表現型解析. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.30, 2018
- 5) 竹村英子, Ahmed Elhussieny, 野上健一郎, 武田伸一, 鈴木友子: ヒト iPS 細胞由来骨格筋前駆細胞の増殖・分化制御機構の解析. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 11.30, 2018
- 6) 平田悠, 野村和弘, 千賀陽子, 今村道博, 武田伸一, 岡田裕子, 細岡哲也, 小川渉: 骨格筋量制御における KLF15 の機能の解析. 第 39 回日本肥満学会, 神戸, 10.8, 2018
- 7) 原裕子, 永田哲也, 井上 - 上野 由紀子, 溝部吉高, 滝澤歩武, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: エクソン・スキップの効果を高感度に測定可能な pCAGGS-EGFP レポーターアッセイ系の構築. 第 91 回日本生化学会大会, 京都, 9.25, 2018
- 8) Tsoumpra MK: The vitamin D/VDR axis regulates the expression of selected components of dystrophin associated protein complex. Vitamin D Workshop, Tokyo, 8.24-25, 2018
- 9) Mizobe Y, Miyatake S, Hashimoto Y, Ohno T, Seto M, Hara Y, Takizawa H, Maria Tsoum-

- pra, Takeda S, Aoki Y: Development of Macrophage Scavenger Receptor A1 and Dystrophin double knock-out mice. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
- 10) 宮崎大吾, 佐藤充人, 柴直子, 柴祐司, 青木吉嗣, 武田伸一, 中村昭則: DMD 患者 iPS 細胞由来の心筋細胞における分化・再生関連遺伝子の発現低下と心筋障害の発症機序に関する研究. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
 - 11) 原裕子, 永田哲也, 井上 - 上野由紀子, 溝部吉高, 滝澤歩武, Maria Tsoumpra, 大野泰輔, 瀬戸美也子, 橋本泰昌, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 核酸医薬のスクリーニングを可能にする pCAGGS-EGFP レポーターアッセイ系の構築. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
 - 12) 大野泰輔, 滝澤歩武, 宮武正太, 溝部吉高, 原裕子, 瀬戸美也子, Maria Tsoumpra, 橋本泰昌, 富成司, 稲田全規, 宮浦千里, 武田伸一, 青木吉嗣: ジストロフィン欠損筋膜における Cav3 を介した PMO 取り込み機序の解明. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
 - 13) 渡邊健太, 平田美智子, 宮武正太, 滝澤歩武, 武田伸一, 青木吉嗣, 宮浦千里, 稲田全規: モルフォリノ人工核酸の筋細胞における輸送経路の解析. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
 - 14) Takizawa H, Hara Y, Miyatake S, Maria K. Tsoumpra, Mizobe Y, Seto M, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system for exon skipping therapy. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
 - 15) Tsoumpra MK, Kuraoka M, Takizawa H, Mizobe Y, Hara Y, Miyatake S, Ohno T, Seto M, Imamura M, Graham McClorey, Caroline Godfrey, Yokota T, Matthew A. Wood, Takeda S, Aoki Y: A novel peptide-conjugated morpholino induces multi-exon skipping and restores dystrophin in CXMDJ. 第4回日本筋学会学術集会, 岡山, 8.10, 2018
 - 16) Takizawa H, Hara Y, Miyatake S, Mizobe Y, Takeda S, Aoki Y: Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system for exon skipping therapy. 第59回日本神経学会, 札幌, 5.24, 2018
 - 17) 平田悠, 野村和弘, 千賀陽子, 今村道博, 武田伸一, 岡田裕子, 細岡哲也, 小川渉: 高血糖は WWP1/KLF15 経路を介して筋萎縮を促進する. 第91回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 4.27, 2018
 - 18) 平田悠, 野村和弘, 千賀陽子, 今村道博, 武田伸一, 岡田裕子, 細岡哲也, 小川渉: ユビキチンリガーゼ WWP1 は KLF15 の発現調節を通じ糖尿病性筋萎縮を制御する. 第55回日本臨床分子医学会学術集会, 京都, 4.13, 2018
- (4) その他
- 1) Mizobe Y, Miyatake S, Hara Y, Tsoumpra M, Takizawa H, Hashimoto Y, Ohno T, Takeda S, Aoki Y: Fibrosis in injured skeletal muscle is regulated by macrophages in Msr1 and dystrophin double knock-out mouse. 第13回筋ジストロフィー治療研究会, 熊本, 11.3, 2018
 - 2) 今村道博, 井上 - 上野由紀子, 有馬さゆり, 井上高良, 武田伸一: ゲノム編集による筋ジストロフィーニワトリのマウスモデル化の試み. 第13回筋ジストロフィー治療研究会, 熊本, 11.3, 2018
 - 3) 竹村英子, 野上健一郎, Ahmed Elhussieny, 武田伸一, 鈴木友子: ヒト iPS 細胞由来骨格筋前駆細胞の増殖と分化制御機構の解析. 第13回筋ジストロフィー治療研究会, 熊本, 11.3, 2018

- 4) 橋本泰昌, 照光実加, 溝部吉高, 滝澤歩武, 大野泰輔, Tsoumpra Maria, 原裕子, Joel Nordin, 武田伸一, 青木吉嗣: マウス脳を対象にしたジストロフィン・アイソフォームの局在解析. 第 13 回筋ジストロフィー治療研究会, 熊本, 11.3, 2018
- 5) 宮崎大吾, 佐藤充人, 柴直子, 柴祐司, 越後谷裕介, 横田俊文, 青木吉嗣, 武田伸一, 中村昭則: DMD 患者 iPS 細胞由来の心筋細胞における分化・再生関連遺伝子の発現低下とエクソン・スキップ治療後の変化に関する研究. 第 13 回筋ジストロフィー治療研究会, 熊本, 11.3, 2018
- 6) Takizawa H, Hara Y, Tsoumpra MK, Mizobe Y, Ohno T, Nordin J, Suzuki S, Inoue K, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: A new non-invasive and efficient evaluation of exon-skipping on patients' urine-derived cells. 第 13 回筋ジストロフィー治療研究会, 熊本, 11.3, 2018
- 7) Takizawa H, Hara Y, Mizobe Y, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Hoshino M, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride. 第 40 回国立精神・神経医療研究センター神経研究所研究所発表会, 東京都小平市, 3.7, 2019

3. 班会議発表

- 1) 野上健一郎, 鈴木友子: 細胞内 Ca²⁺ 調整機構の制御に着目した DMD 治療薬創出を目指した研究. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I 「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」平成 30 年度拠点運営会議, 京都大学, 2.21, 2019
- 2) 鈴木友子: ヒト骨格筋前駆細胞の分化制御機構. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 30-9 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」平成 30 年度班会議, 東京, 2.14, 2019
- 3) 今村道博: 骨格筋において HECT 型 E3 ユビキチンリガーゼが果たす機能の解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 29-4 「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者: 西野一三) 平成 30 年度班会議, 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2018
- 4) 青木吉嗣, 滝澤歩武, 原裕子, ツォウムプラ マリア, 溝部吉高, 大野泰輔, ノルディン ジョエル, 鈴木禎史, 井上健, 竹下絵里, 本橋(清水) 裕子, 石山昭彦, 小牧宏文, 武田伸一: Modelling of Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-Deazaneplanocin A Hydrochloride. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」平成 30 年度班会議, 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.04, 2018
- 5) 武田伸一, 鈴木友子, 竹村英子, 野上健一郎, Ahmed Elhussieny Ali Mohamed: ジストロフィン欠損の病態を標的とした治療法の開発—多能性幹細胞からの骨格筋前駆細胞の誘導とその分化制御機構の解明—. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」平成 30 年度班会議, 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.03-04, 2018
- 6) Tsoumpra MK: Novel generation peptide-conjugated morpholino oligomers (PPMO) induce multi-exon skipping and dystrophin restoration in the beagle-based canine X-linked mus-

cular dystrophy (CXMDJ) model. 平成 30 年度日本医療研究開発機構, Kumamoto: 11.03 – 04, 2018

- 7) 野上健一郎, 武田伸一, 鈴木友子: 細胞内 Ca²⁺ 調整機構の制御に着目した DMD 創薬スクリーニング. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I 「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」疾患別ミーティング: デュシェンヌ型筋ジストロフィー 東京 10.3, 2018
- 8) 鈴木友子: 多能性幹細胞からの骨格筋前駆細胞の誘導. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 30-9 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」キックオフミーティング, 東京, 6.04, 2018

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) AMED・革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ C 「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」研究代表者 青木吉嗣
- 2) AMED・難治性疾患実用化研究事業・ステップ 0 「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新世代ペプチド付加核酸の薬事承認を目指した探索研究」研究代表者 青木吉嗣
- 3) AMED・革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ B AAV 中空粒子を活用した DMD に対する人工核酸医薬の創出を目指した研究 分担研究者 青木吉嗣
- 4) AMED・革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業「骨格筋指向性のあるペプチド付加モリフォルノ核酸 DDS 技術の臨床応用に向けた開発」分担研究者 青木吉嗣
- 5) AMED・臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの効果的活用に基づく筋ジストロフィーの医師主導治験, ならびに医薬品開発に資する臨床研究の実施」分担研究者 青木吉嗣
- 6) AMED 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究 (研究代表者: 櫻井 英俊) 分担研究者: 鈴木友子
- 7) 科研費・基盤研究 C 「超高感度定量プロテオミクスによる筋ジスマウス骨格筋の老化機構解明と治療法開発」研究代表者 青木吉嗣
- 8) 科研費・基盤研究 C 「誘導間葉系幹・前駆細胞の筋ジストロフィー治療への応用」研究代表者 鈴木友子
- 9) 科研費・若手研究 「Vitamin D-receptor axis affects muscle differentiation and improves muscle regeneration」研究代表者 Maria Tsoumpra
- 10) 科研費・基盤研究 B 「iPS 細胞を用いた DMD 遺伝子エクソン 3-9 スキップ治療の開発」分担研究者 青木吉嗣
- 11) 科研費・基盤研究 C 「筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺ 動態の解明と新たな治療法の開発」分担研究者 青木吉嗣
- 12) 精神・神経疾患研究開発費・武田伸一班 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」分担研究者 青木吉嗣
- 13) 精神・神経疾患研究開発費・星野幹雄班 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」分担研究者 青木吉嗣, 鈴木友子
- 14) Jesse's Journey (Foundation for Gene and Cell Therapy, Canada 「CRISPR/Cas9-mediated gene editing therapy in DMD dogs」 分担研究者 青木吉嗣

- 15) International Exchanges award for overseas travel between collaborators in the UK and Japan (The Royal Society) 「Advanced oligonucleotide therapies to treat neuromuscular disease」 分担研究者 青木吉嗣
- 16) UK-Japan Collaboration in Medicine and Health (The Great Britain Sasakawa Foundation) 「Development of multiexon skipping therapy using a novel dual peptide-oligonucleotides conjugates for Duchenne muscular dystrophy」 研究代表者 青木吉嗣

13. モデル動物開発研究部

I. 研究部の概要

モデル動物開発研究部では、感覚運動系の制御機構とその病態の解明と精神神経疾患モデル霊長類の開発の2本柱で研究活動を推進してきた。

前者では主となる神経生理学的手法を用いて、多様な脳神経系部位を対象に研究が進展している。後者については、疾患モデル動物確立に向けて、着実に成果が上げられている。

(部長)	関 和彦
(室長)	梅田達也, 大屋知徹
(流動研究員)	Roland Philipp, 小泉昌司, 戸松彩花 (~ 30.8.31), 佐々木千香 (30.9.1 ~)
(科研費研究員)	工藤もゑこ, 野上尚武 (~ 31.2.28), 中谷輝実, Amit Yaron, 佐々木千香 (~ 30.8.31)
(科研費研究補助員)	小島潮子, 種田久美子
(科研費事務助手)	三村京子, 大谷暢子
(センター事務助手)	吉田佳代
(外来研究員)	窪田慎治
(外来研究補助員)	川野邊哲代
(客員研究員)	伊藤 翔, 井上謙一, 五味裕章, 高田昌彦, 武井智彦, 富岡郁夫, 東 隆, 高木 周, 山村直人, 丸山一雄, 鈴木 亮, 戸松彩花 (30.9.1 ~), 近田彰治 (30.11.1 ~), 平島雅也 (30.11.1 ~), 原友紀 (30.12.1 ~)
(研究生)	松崎玄伸, 高原大輔
(研究見習生)	内田直輝 (30.6.12 ~)

II. 研究活動および研究紹介

1) 脳損傷モデルマーモセットの作出解析

脳血管疾患は、死因の4位に位置し、死亡数の9.3%を占める。また、片麻痺や失語など日常生活を送るのに大切な機能に後遺症を残すことも多く、このことは、患者が遭遇する生活の質低下、患者をサポートする家族の苦勞を生じさせ、治療、介護のための費用や経済的な損失など社会の負担も大きい。これを減らすため治療法の開発が急がれており、リハビリ手法の向上への期待も大きい。しかし、脳血管疾患の一つである脳梗塞は、脳の灌流障害に始まる、虚血による脳組織の障害過程が複雑であり、損傷も多様であることから、神経保護薬など治療薬の開発は難航している。過去には齧歯類で認められた薬理活性が、臨床研究では有効性を見いだせなかった例などもあり、創薬には霊長類による評価が期待されている。当部では、小型の霊長類マーモセットによる脳梗塞モデルを開発し、感覚運動野と筋活動の信号解析を行っている。本年度は、脳梗塞前に検出されていた皮質—筋活動間のオシレーションが、脳梗塞後に減少していることを3頭のマーモセットで共通して検出された。これらの皮質—筋活動間の関係性の変化は、脳梗塞によって引き起こされた大脳皮質と筋を含む大規模ネットワークの変化を表しており、脳梗塞のバイオマーカーになる可能性がある。(梅田)

2) ポリグルタミン病モデルマーモセットの作出・解析・バイオマーカー検索

神経疾患の研究にとって、疾患モデル動物は病気のメカニズムの解明や創薬過程に不可欠である。従来、モデル動物には主にマウスなどのげっ歯類が使われてきたが、脳の構造や代謝経路がよりヒトに近似している霊長類でのモデル動物の開発が望まれている。小型霊長類のコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は性成熟まで1年と短く、季節を問わず繁殖可能、多産であるなど、遺伝学に有利な性質を持つ。さらにレンチウイルスによるゲノムへの遺伝子導入の方法も確立されており、トランスジェニック霊長類の作製には最適な動物種である。当研究室ではポリグルタミン病の一種である神経変性疾患 SCA3 について、トランスジェニックマーモセット個体の作出に成功している。変性ヒト SCA3 遺伝子をレンチウイルスによりゲノムに導入した F0 世代 7 個体中 3 頭は、著しい運動機能障害を示し、病理解析によって神経変性が確認された。これらの個体では表現型のばらつきがあり、その原因の1つとしてトランスジーン挿入箇所がゲノム中に複数あることが考えられた。そこで、表現型の安定のためトランスジーンの挿入箇所を単一にすべく発症した個体について次世代個体の作出が継続的に進められている。これまで、F0 世代の発症個体 1 個体より F1 世代個体を 5 個体作出し、そのうち 3 個体は親世代と同様の著しい運動機能障害と神経変性が確認された。さらに発症した F1 世代 1 個体より次世代 (F2 世代) 個体作出を進め、現在は得られた F2 世代個体について遺伝子解析とともに継続的な行動評価を通し表現型の解析を行っている。また、ヒトの複数の神経変性疾患で神経変性のバイオマーカーとして注目されている、NfL (Neurofilament Light Chain) タンパク質濃度の測定を上記モデルマーモセットに対して行ったところ、発症した F1 世代個体の血清中の NfL 濃度は WT 個体よりも明らかに高い値を示すことが明らかになり、NfL は新たな表現型の評価軸として検討されている。加えて、発症 F1 世代個体の血清について発症前・発症後を比較したプロテオーム解析も疾病四部、大阪大学と共同して進めており、神経変性疾患特異的なバイオマーカーの発見につながると期待される。(中谷)

3) 随意運動の制御における末梢感覚入力役割

自発運動中には体性感覚信号がゲイン調節される (Azim and Seki, *Current Opinion in Physiology* 2019) が、その調節を説明する神経機構は未だ未解明である。われわれのこれまでの研究から、一次体性感覚野が末梢から体性感覚信号を受ける前に、運動中枢からこれから生じるであろう運動についての情報を受けとっていることを明らかにした (Umeda et al., *Science Advances* in press). そこで次に、この予測信号が末梢からの感覚情報にどう作用し、どういう感覚情報が選択されているかが重要な問いとなる。現在、光遺伝学を用いた回路選択的な機能制御で因果性を示す実験を計画し、マカクサルでは技術的に難しいため小型サルのマーモセットで研究を進めている。まず、マーモセットはオペラント条件付けが困難であるが、マカクサルと同様の実験が行えるよう、動物に負荷をかけずに上肢運動が可能な新規チェアを開発し、トレーニング手法を確立した。次に、一次体性感覚野、運動野、及び前肢筋から同時記録する方法を確立した。(梅田)

4) 随意運動時に下行路入力は脊髄神経回路をどのように制御するか

随意運動の制御において、大脳皮質や皮質下領域から脊髄に下行する複数の経路間の機能分担様式の理解は脳損傷後の機能代償機構解明につながる重要な課題である。我々は、マカクサルをモデル動物として、覚醒行動下の動物から筋活動を生み出す運動ニューロンに投射する運動駆動細胞群の活動を記録し、皮質、赤核、網様体などの各下行路が複数の関節、筋を協調的に動かすための機構を明らかにすることを目指している。

これまで脊髄の運動駆動細胞が協調的な筋活動を担うことを示してきたが、本年度は精密把持課

題を遂行中のマカクサル脊髄と大脳皮質一次運動野から記録した局所細胞外電位 (Local Field Potential: LFP) と筋活動とのコヒーレンス解析を行い、把握の動的な局面と保持する局面とで脊髄を介した再帰性回路と大脳皮質を介した再帰性回路が明瞭に別れて活動する大域的構造を明らかにした。また、脊髄運動ニューロンプールの活動を反映する LFP 活動を発見し、各プールの時空間的動を推定し脊髄内での機能的構造を明らかにした。さらに、赤核脊髄路細胞の起始核である赤核巨大細胞群および大脳皮質一次運動野の運動駆動細胞の活動を記録し、大まかな運動を交代性の運動パターンを作り出す大細胞性赤核と手を精緻に制御するために機能的に共通の筋のみに限定して筋活動を作り出す大脳皮質という、機能的分担を明らかにした。また赤核の活動パターンが筋からの求心性信号を介した再帰性回路に組み込まれていることを明らかにし、現在は上記の結果を確認する実験を継続して行っている。(大屋)

5) 末梢感覚情報の人為的制御技術の開発

身体運動に伴い励起される体性感覚情報は、我々が意図したとおりに身体を動かすためには欠かすことができない要素である。実際、体性感覚機能が障害を受けることで手指の巧緻運動機能が低下することが知られている。しかしながら、身体を制御するにあたり、体性感覚情報がどのように中枢神経系に取り込まれ、また運動出力の調節に関与しているかについては未だ明らかにされていない。本研究では、光遺伝学を用いて末梢感覚器からの情報を人為的に操作する手法の開発を行い、体性感覚が随意運動の制御に果たす役割を明らかにすることを目指している。具体的には、ラットの脊髄後根神経節細胞 (DRG 細胞) に光感受性タンパク質分子をアデノ随伴ウイルスベクター (AAV ベクター) を用いて発現させた後、DRG 細胞に光刺激を加えることで末梢からの感覚シグナルを制御する手法の開発を行っている。これまでに AAV セロタイプの細胞種指向性に関して、AAV6 が小型の DRG 細胞に指向性を持ち、AAV9 が大型の DRG 細胞に指向性を持つことが確認できている。さらに、AAV9 ベクターを用いて ChR2 を導入した DRG 細胞を光刺激し、その活動を脊髄後根で記録したところ、光刺激の強度に依存して脊髄後根で記録される活動電位の振幅が変化すること、誘発される後根電位の神経伝導速度は固有感覚、触覚などの太い神経線維の伝導速度に相当すること、またその大きさは脊髄反射回路を介して運動神経細胞を発火させるのに十分であることが確認できている。今後は、本手法を覚醒行動下の動物に適応することで、感覚シグナルの操作に伴う運動の変容について明らかにしていく予定である。(窪田・工藤)

6) 随意運動の制御における皮質一次感覚領域の機能

ヒトの神経機構には感覚入力を適切に峻別し、適切な運動のため再び利用する機能が備わっており、随意運動において重要な役割を果たしている。そのような感覚情報処理機構についての理解は感覚の失調に関わる病態理解だけでなく、運動失調の理解にも不可欠である。これまで我々は脊髄の反射回路において運動の動作時に皮膚感覚の入力は抑制し、固有受容感覚は促進する機構を明らかにしてきたが、随意運動時に大脳皮質一次感覚野において感覚モダリティの峻別が行われているかは明らかになっていない。また、自己の運動と他者の運動観察どちらに際しても活動する「ミラーニューロン」機構は、感覚—運動統合過程において体性感覚野をも包含することが推察されるものの、実証の試みはなされていない。こうした問題に取り組むために、把握遂行、把握観察課題を遂行中のマカクサルの大脳皮質第一次体性感覚野 (Broadman の 3a, 3b, 1, 2 野) から電気生理学的記録を行い、皮膚感覚、固有受容感覚の末梢神経の電気刺激により惹起された局所細胞外電位、細胞の反応を検討した。結果、把握運動時には脊髄と同様固有受容感覚の入力先である 3a 野の局所電位は促

通、皮膚感覚が入力する 3b 野, 1 野の局所電位が抑制されることを示した。また、運動観察時には 3a 野における局所細胞外電位や細胞の応答が促進されることが明らかになった。これに対応して運動観察時には 3a, 2 野など自己受容感覚を司る領域の神経細胞の発火も増加することを明らかにした。(大屋)

7) Neural adaptation in response to change in the musculoskeletal system

The musculoskeletal system changes over time (e.g. development, aging or by injury). Somatosensory and motor cortical areas, as well as subcortical areas are subject to substantial reorganization after limb amputation or injury. However, only little information is available about the central nervous system's adaptations to this physically modified body and its underlying mechanisms. We conducted experiments in monkeys to establish an animal model that allows us to examine these mechanisms.

We established a tendon-transfer model using forearm muscles of macaques and evaluated the adaptations of their neural control by means of behaviour and EMG (electromyographic) measurements. In our previous report we described the methods and preliminary results. Shortly, monkeys were trained to perform a precision grip. In experiment 1 the tendon of one extrinsic finger flexor (Flexor digitorum profundus, FDP) and one wrist-elbow flexor (Brachioradialis, BRD) was cut and the distal end of BRD was joined with the FDP tendon. In experiment 2 an actual tendon cross-union was performed between EDC (Extensor digitorum Communis) & FDS (Flexor digitorum superficialis).

All monkeys fully recovered, fed themselves at day 1 post-surgery and performed the task with their modified arms. Recorded EMG's revealed modulations in activity profiles, continuously changing over time and eventually reaching a new equilibrium. Furthermore, evidence was found for an early and late adaptation period in showing that the muscle activity first changed rather drastically but eventually adopts a new equilibrium lying between the initial 'extreme state' after surgery and its original activity pattern. Recently we could confirm these observations in another monkey and complemented the results with additional electrophysiological recordings from the primary motor (M1) and sensory (S1) cortex using ECoG techniques. Preliminary results show activity changes over time at specific electrode locations rostral to the central sulcus (M1). More specifically, we observed a drop in beta activity during the hold period while high-gamma activity gradually increased over time after tendon surgery. (Roland Philipp)

8) サル楔状束核への入力線維の網羅的解析

動物は、自分を取り巻く外部環境に関する必要な情報を得るために運動を行う。運動中、周囲の状況は絶えず変化しており、これに対応するために外界や身体内部から多くの感覚情報が中枢へと入力されている。このとき、中枢神経系においては不必要な情報は抑制され、必要な情報が選択、抽出される。このような動物の動的な感覚抽出において最も重要な神経機構の1つは、感覚神経系と運動神経系の相互作用である。さらに末梢感覚受容器からの情報と運動指令に関わる情報は、中枢神経系の様々なレベルで合流している事が知られている。我々は以前、霊長類マカクサルの手および手首の動きにおける感覚求心性シグナルが、感覚運動皮質において柔軟かつ動的に制御される

ことを明らかにした (Seki & Fetz 2012). さらに, マカクサル¹の筋神経由来固有受容信号が, 随意運動中に限って中枢神経系に伝達しやすくなることを, 随意運動中の脊髄への微小電気刺激に対する逆行性応答を記録することによって示した. これは皮膚由来信号とは逆の運動依存変化であり, 随意運動中の末梢感覚信号はその役割に応じて異なる修飾を受けることを意味する (Confais et al. 2017). これらの結果より, 脊髄における末梢感覚信号は, 上位からの修飾を受けつつ反射回路を利用して, 随意運動を効率的に成立させると言える. さらにこの性質が延髄での感覚情報伝達においても同様か検討するために, 延髄楔状束核と大脳皮質・脊髄・末梢神経の解剖学的な結合を明らかにするためのトレーサー注入実験を行った. 深麻酔下で露出したマカクサル¹の楔状束核において, 手指の皮膚及び筋の感覚神経への電気刺激に対する反応を記録したのち逆行性トレーサーを注入し, それらの領域に直接投射する神経細胞を標識した. 現在は別のマカクサル¹を用いて追試を行い, 結果の確認と詳細な解析を進めている. (工藤)

9) 筋シナジーを用いた脳卒中患者の新規診断方法開発

柔軟な協調運動を構成する神経基盤に関して, 我々は統計的に推定された筋の協調構造である筋シナジーの神経表現を明らかにしてきた. 筋シナジーは非侵襲的に筋電活動から神経系の協調構造を推定できることから, 臨床に際して運動疾患の行動評価をより精度よく分類, 推定できる可能性をもっている. こうした臨床的応用性を探索するため, 脳梗塞患者に対して Fugl-Meyer score と筋シナジーの評価を行い新規診断方法の開発を行っている. (大屋, 関)

III. 社会活動

1) 専門教育面における貢献

- ・ 関は, Motor Control 研究会の事務局長として, 若手・中堅を中心とした運動制御研究コミュニティの形成に貢献した
- ・ 関は, 早稲田大学理工学術院の客員教授として講義を行った. 梅田は, 横浜私立大学の非常勤講師として, 講義・実習を行った.

2) 市民社会への貢献

メディア報道: 日本経済新聞 2019年2月23日 夕刊7面 親子スクール「どうして手足は動くの？」
(関)

IV 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kobayashi Y, Azuma T, Shimizu K, Koizumi M, Oya T, Suzuki R, Maruyama K, Seki K, Takagi S : Development of focus controlling method with tFUS aided by numerical simulation for non-invasive brain therapy, Jpn. J. Appl. Phys, 57, No.7S1, June, 2018
- 2) Tomioka I, Nagai Y, Seki K : Developing biomarkers for neurodegenerative diseases using genetically-modified common marmoset models. Neural Regen Res, 13(7):1189-1190, July, 2018

(2) 著書

- 1) 関和彦: 身体性システムとリハビリテーションの科学 1 運動制御 pp43-56, 一般財団法人

東京大学出版会, 11.15,2018

(3) 総説

- 1) Azim E, Seki K : Gain control in the sensorimotor system. Current Opinion in Physiology, March 2019

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Seki K : Sensory gating - origins, mechanisms, functions. Neural Control of Movement 2018. Hilton Buffalo Santa Fe, USA, 4.30,2018
- 2) Seki K : What are the neural bases of modularity in the motor system? Modularity and compositionality in motor control: Issues and perspectives--A workshop to acknowledge the career of Emilio Bizzi. Hilton Buffalo Santa Fe, USA, 5.5,2018
- 3) Seki K : Testing Bror's hypothesis: a role of ascending proprioceptive signal for motor execution. Motor control - from neural circuits to behavior: Honoring the work of Bror Alstermark. Hotell Forsen, Sweden, 5.31,2018
- 4) Seki K : Neural correlates of hand muscle synergy and its plasticity(slow dynamics). EmboSS 2018. 千里ライフサイエンスセンター, 大阪, 12.6,2018
- 5) Seki K : Sensory and motor gating at the primate spinal cord during voluntary movement: a neural correlate of muscle synergy and active inference. Common Lecture Series organized by the Werner Reichardt Centre for Integrative Neuroscience and other institutes/centres of the University of Tuebingen, Germany, 12.20,2018
- 6) Seki K: Transgenic marmoset model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms. 2019 Salk Institute Adler Symposium on Alzheimer's disease. Salk Institute, USA, 2.12,2019
- 7) 石川享宏, 松下敦子, 大屋知徹 : Working behind the scenes ; 皮質下領域の担う感覚-運動制御への貢献. 第12回 Motor Control 研究会. 上智大学, 8.19,2018

(2) 国際学会

- 1) Philipp R, Oya T, Seki K: Neural adaptation in response to change in the musculoskeletal system, A new primate model. Neural Control of Movement 2018. Santa Fe, USA, 5.3,2018
- 2) Yaron A, Oya T, Confais J, Seki K: Neuronal activity during action observation and execution in macaque somatosensory cortex. Neural Control of Movement 2018. Santa Fe, USA, 5.1,2018
- 3) Kubota S, Sidikejiang W, Kudo M, Inoue K, Umeda T, Takada M, Seki K : Optogenetic activation of cutaneous and proprioceptive afferent in the rat sciatic nerve. Neuroscience

2018. The San Diego Convention Center, USA, 11.4, 2018

- 4) Umeda T, Koizumi M, Katakai Y, Saito R, Saki K : Decoding of muscle activity from the sensorimotor cortex in freely behaving marmosets. EmboSS 2018. 大阪, 12.5, 2018
- 5) Oya T, Takei T, Seki K : Dedicated spinomuscular and corticomuscular loops for dynamic vs. static phases of precision grip. EmboSS 2018. 大阪, 12.5, 2018
- 6) Tomatsu S, Kim G, Kubota S, Seki K : Presynaptic inhibition of muscle afferent in awake, behaving monkeys: task-and modality-dependent modulation. EmboSS 2018. 大阪, 12.5, 2018
- 7) Philipp R, Oya T, Uchida N, Funato T, Ishitsubo M, Yano S, Kondo T, Tsuchiya K, Seki K : Neural adaptation to uni- and cross tendon transfer in the macaque forearm: An EMG and ECoG study. EmboSS 2018. 大阪, 2018/12/5
- 8) Umeda T, Seki K: Compensatory activity in the sensorimotor cortex of marmosets after a cortical ischemic stroke. 革新脳国際シンポジウム ISBM2019. 東京, 2019/1/29

(3) 一般学会

- 1) 小泉昌司, 野上尚武, 中谷輝実, 川野邊哲代, 佐賀洋介, 関和彦 : 長期間にわたるホームゲージでのマーモセット運動量の計測. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸, 7.28, 2018
- 2) Yaron A, Oya T, Confais J, Seki K: Neuronal activity of macaque somatosensory cortex during action observation and execution. 第 41 回日本神経科学大会. 神戸, 7.27, 2018
- 3) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦 : Spatiotemporal organization estimated by motor nuclei Field Potentials. 第 12 回 Motor Control 研究会. 上智大学, 8.20, 2018
- 4) 関和彦 : 手の運動の神経制御: 筋シナジー仮説の検証. 第 36 回日本ロボット学会学術講演会. 中部大学春日井キャンパス, 9.5, 2018
- 5) 梅田達也, 小泉昌司, 片貝祐子, 斎藤亮一, 関和彦 : 脳梗塞マーモセットに生じる代償的な皮質脳活動. 第 8 回日本マーモセット研究会大会. 東京, 2.6 - 2.7, 2019
- 6) 小泉昌司, 野上尚武, 佐賀洋介, 川野邊哲代, 小島潮子, 中谷輝実, 尾張健介, 関和彦 : 遺伝子改変ポリグルタミン病モデルマーモセットの疾患進行による行動変化の探索. 第 8 回日本マーモセット研究会大会. 東京, 2.6 - 2.7, 2019
- 7) 野上尚武, 小泉昌司, 佐賀洋介, 小島潮子, 尾張健介, 中谷輝実, 川野邊哲代, 富岡郁夫, 関和彦 : ポリグルタミン病モデルマーモセットにおける簡易レーティング法の開発. 第 8 回日本マーモセット研究会大会. 東京, 2.6 - 2.7, 2019
- 8) 川野邊哲代, 佐賀洋介, 小泉昌司, 野上尚武, 関和彦 : マーモセット運動失調モデルのバランス歩行解析. 第 8 回日本マーモセット研究会大会. 東京, 2.6 - 2.7, 2019
- 9) 梅田達也 : 脳梗塞サルの大脳皮質 - 筋活動間の情報解析. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会, 横浜, 3.22, 2019

(4) その他

- 1) 関和彦 : 皮質脊髄系による随意運動制御の神経機構: マカクサルを対象にした神経生理学研究. 第 46 回関東機能的脳外科カンファレンス. 東京, 9.1, 2018
- 2) 関和彦 : 脊髄神経回路における能動的推論仮説の検証. 平成 30 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会, 京都大学霊長類研究所, 3.15, 2019

- 3) 梅田達也：一次体性感覚野は運動出力コピーを受け取っている．生理研研究会 2018「行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて」．生理学研究所，11.30,2018

3. 班会議発表

- 1) 梅田達也，関和彦：マーモセットの感覚運動皮質一筋間の信号解析．第1回革新脳臨床研究グループ分科会．東京，5.13,2018
- 2) 関和彦，梅田達也：脳血管障害モデルマーモセットの運動機能回復に寄与する神経回路の解析．第2回革新脳臨床研究グループ分科会．東京，11.23,2018
- 3) 大屋知徹：運動制御における多重感覚運動ループの意義 一皮質 - 筋，脊髄 - 筋間のコヒーレンスを例に一．ABC 合同班会議．大阪，12.7,2018
- 4) 関和彦：霊長類疾患モデルを用いた運動失調症の病態解明と治療法開発．AMED 6 事業合同成果報告会．東京国際フォーラム，2.8,2019
- 5) 大屋知徹，武井智彦，関和彦：Emergence of spinomuscular and corticomuscular loops in dynamic vs. static phases of precision grip. 第7回身体性システム領域全体会議．岩手，2.28 - 3.2,2019
- 6) Philipp R，Oya T，Umeda T，Uchida N，Funato T，Ishitsubo M，Yano S，Kondo T，Tsuchiya K，Seki K：Neural adaptation to uni- and cross tendon transfer in the macaque forearm: An EMG and ECoG study. 第7回身体性システム領域全体会議．岩手，2.28 - 3.2,2019

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 ポリグルタミン病モデルマーモセット系統を用いた病態理解と治療法開発 研究代表者 関和彦
- 2) 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業 霊長類疾患モデルを用いた運動失調症の病態解明と治療法開発 研究代表者 関和彦
- 3) 新学術領域研究 (研究領域提案型) 計画研究 身体変化への脳適応機構の解明 研究代表者 関和彦
- 4) 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト 脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発 (脳梗塞マーモセットモデルの作製と解析) 研究分担者 関和彦 梅田達也
- 5) 学術研究助成基金助成金 (国際共同研究加速基金 (国際活動支援班)) 脳内身体表現の変容機構の理解と制御 研究分担者 関和彦
- 6) H30 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 脳神経への非侵襲的・選択的な刺激を可能にする新たなニューロモジュレーション装置の開発 -動物実験による安全性の検討- 研究代表者 関和彦
- 7) H30 上原記念生命科学財団 経頭蓋集束超音波による非侵襲的な脳深部刺激法の確立 研究代表者 関和彦
- 8) 学術研究助成基金助成金 (基盤研究 (C)) 赤核を中心とした複数の運動モジュールの適応的制御機構 研究代表者 大屋知徹
- 9) 科学研究費補助金 (特別研究員奨励費) 随意運動制御のための体性感覚情報処理を行なう神経基盤の解明 研究代表者 窪田慎治

1 4. 実験動物管理室

I. 管理室の概要

実験動物管理室は、小型実験動物を使用する実験データの信頼性確保と動物愛護・福祉に配慮した適切な動物の飼育・保管を行うため、動物実験倫理問題検討委員会（以下、倫理委員会）と小型実験動物研究施設管理委員会（以下、小型動物委員会）で策定された運営方針に基づき小型実験動物棟、総合実験動物棟3階エリア、および動物画像解析施設（以下、小型実験動物研究施設と総称する）の管理・運用実務に従事している。また小型実験動物研究施設の管理・運用実務に関連し、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の使用及び保管に関する基準、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律などの小型実験動物に関わる法規・法令等への対応、ならびに厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針等のガイドラインに基づき、所内規則等の改訂等について倫理委員会及び小型動物委員会と協働した活動を行っている。

平成30年度の人員構成は以下の通り。

（管理室長）	山本 和弘
（流動研究員）	刘 金莎
（センター研究補助員）	伊達 真由美

II. 管理業務および研究活動

今年度においても定常的な管理業務を遂行し、加えて以下に記す業務に従事した。

- 1) 管理業務：神経研究所における動物実験データの信頼性確保、動物愛護に配慮した適切な動物の飼育、及び、遺伝子組換え動物の適切な管理を行うために、小型動物飼育施設の適正な運用に必要な管理業務を行い、神経研究所における円滑な実験動物飼育及び動物実験の飼育に貢献した。

平成30年度に実施された総合実験動物棟老朽配管改修工事に関して、飼育動物への影響を最小とする為の措置を行った。また令和2年度の本工事に向けて、霊長類研究施設・中型実験動物研究施設と連携して準備を進めた。

- 2) 胚操作委託業務：刘研究員は、動物実験を行なうにあたって必要となる胚操作業務を、各研究部より委託を受け実施した。加えて、外部研究機関より譲渡された凍結胚・凍結精子からの個体再生作業を、各研究部より委託を受け実施した。また、貴重な系統マウスの維持や飼育匹数の軽減を目的とした凍結胚・凍結精子作製作業の委託も請け負った。

III. 社会的活動

- 1) 平成30年度：山本室長は、厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会の会員として、協議会の運営に携わった。

IV. 研究業績

研究業績に関しては、特記事項なし。

15. 霊長類管理室

I. 霊長類管理室の概要

霊長類管理室は実験用霊長類のなかでも、小型霊長類であるコモンマーモセット (Common marmoset) 学名: *Callithrix jacchus* を維持・管理し、各研究部への動物の配分と実験の補助ならびに実験中の動物の健康管理を含めた飼育管理全般を行っている。それと同時に霊長類施設内において、センターで使用する動物の自家繁殖による生産を行っており、実験者の要望に応えた動物の供給を賄っている。動物実験の実施および実施施設の運用については、厚生労働省動物実験基本指針に基づきこれに則った運用を行っている。また動物愛護法に遵守した飼育管理を行っている。

【平成 30 年度の人員構成】

管理室長 : 齋藤 亮一

事務助手 : 岡村 幸江

II. 管理室業務及び研究紹介

霊長類研究施設内で維持しているコモンマーモセットの維持・管理を 365 日間休みなく実施している。研究者に配分・供給した個体の飼育管理・健康管理も行い、実験者の要望によっては実験の補助や実験処置後の術後管理を行っている。また、霊長類管理室としてコモンマーモセットの計画繁殖を行い、ユーザーである研究者の求める個体を配分・供給できるよう、繁殖成績を基に繁殖ペア動物の交配管理を行っている。

霊長類管理室で行われる研究活動は、維持動物の健康管理業務から発生する様々な症例とそれに対して施した処置や治療の治験から、新しい治療方法や診断方法の確立を目指すものである。

III. 社会活動

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

(2) 著書

(3) 総説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) 片貝祐子：第 11 回アジア保全医学学会，インドネシア，28.10.2018

(3) 一般学会

- 1) 齋藤亮一：第 27 回サル類の疾病と病理研究会，愛知，5.7.2018
- 2) 片貝祐子：第 27 回サル類の疾病と病理研究会，愛知，5.7.2018

(4) その他

V. 競争的研究費獲得状況

16. ラジオアイソトープ管理室

I. 管理室の概要

ラジオアイソトープ管理室は、本研究所 RI 施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事配置に関しては、照光実加が引き続き流動研究員として在籍し、筋疾患における microRNA の機能およびバイオマーカーに関する研究を行っていたが 2019 年 1 月より慶應義塾大学へ転出した。科研費研究補助員として大島淑子が勤務し、研究補助業務にあっていたが、4 月末で退職した。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・有機廃液処理・RI 汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸とセンター研究補助員の石田悦子が担当し、委託業者、財務経理部財務経理課と協力して行っている。一方、センター研究補助員の石田浩子がラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっている。

II. 管理、研究活動

通常の業務として管理状況報告書の提出、使用前教育および取扱実習、再教育、年 2 回の自主点検（サイクロトロン中性子漏洩試験を含む）を行った。廃棄物の引渡しに関しては、研究所本館分として可燃物ドラム缶 1 本、難燃物ドラム缶 8 本を、動物画像解析施設分として難燃物ドラム缶 1 本、通常型 HEPA フィルター 4 枚を平成 31 年 1 月 29 日に日本アイソトープ協会へ引き渡しを行った。3 年ごとの定期検査・定期確認および原子力安全委員会放射線規制室による立ち入り検査は行われなかった。

研究の面では、microRNA の解析を行うための基礎技術を確立し、リアルタイム PCR 等による発現解析、放出されたエクソソームの生理的な役割の解明、新たなバイオマーカーの同定等を目指して基礎研究を行っている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(3) 総説

- 1) 橋戸和夫:「エクソソーム最前線」神経筋疾患 筋ジストロフィーとエクソソーム, 炎症と免疫 Vol.26 No.4, 2018.

3. 班会議発表

- 1) 橋戸 和夫, 照光 実加: 血清中のエクソソームを介した骨格筋特異的 microRNA による筋再生および脳神経保護作用に着目した筋ジストロフィー新規治療法の開発ー TNF α 阻害剤による DMD 治療の可能性ー 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」班(主任研究者: 武田伸一)平成 30 年度研究班会議. 東京, 12.4, 2018

V. 競争的研究費獲得状況

精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班 研究代表者 武田伸一, 分担研究者 橋戸 和夫

(管理室長 橋戸和夫)

Ⅲ 委 員 会

小型実験動物研究施設管理委員会

当委員会は国立精神・神経センター神経研究所実験動物研究施設管理運営規則(平成元年4月発効)並びに小型実験動物研究施設の運営に関する規則(平成元年9月発効)に則って小型実験動物研究施設の円滑な管理運営を審議する委員会として発足した。平成30年度は各月に定例委員会が開催され、小型実験動物棟、総合実験動物棟3階における小型実験動物の飼育管理上の諸問題に関する協議を行い、また施設内の実験室・研究設備使用に関する研究部間の調整を行うことによって、小型実験動物研究施設における実験・研究の円滑な進展に寄与した。

(小型実験動物研究施設管理委員会委員長 井上高良)

中型実験動物研究施設管理委員会

中型実験動物研究施設管理委員会は中型実験動物研究施設の竣工ならびに中型実験動物倫理問題検討委員会の発足を受け、平成13年度に設けられた。同年8月1日より施行された中型実験動物研究施設管理運営規則ならびに中型実験動物研究施設利用細則を基に施設利用がなされてきた。平成17年4月から総合実験動物棟の1階部分を中型実験動物研究施設として運用を開始し、筋ジストロフィー犬を主たる対象とする飼育・研究を管理する委員会として運営を継続している。平成31年3月12日の委員会では、筋ジストロフィー犬の飼育・繁殖状況および狂犬病予防接種免除の届出について報告された。またFACSの運用状況・管理方法について検討された。旧中型実験動物倫理問題検討委員会で審査され平成30年度中に実施された研究課題は6題であった。平成31年3月現在、委員は和田圭司、山本和弘、齋藤亮一、橋戸和夫、関口正幸、井上健、若月修二、三島晶、山下真梨子、林晋一郎、田辺章悟、有馬さゆりと今村である。非常に重要な施設であり、本年度も国内外からの視察や訪問を数多く受け入れることができた。

(中型実験動物研究施設管理委員会委員長 今村道博)

霊長類管理委員会

霊長類管理委員会は、神経研究所「霊長類研究施設管理運営規約」「霊長類施設利用細則」および「霊長類の飼育・管理および使用に関するガイドライン」等に基づき、霊長類研究施設における円滑な管理運営を審議する委員会である。今年度は、12回の委員会を開催した。備品購入を含めた必要物品の調達、動物の外部機関への搬出に関するルールなどについて決議を行った。本年度の委員は、霊長類研究施設利用研究部代表者(関口疾病研究第四室長、一戸微細構造研究部長、梅田モデル動物開発研究部室長、荒木疾病研究第五部部長、惣谷疾病研究第三部室長、片貝霊長類管理室管理獣医師)、管理室代表者(齋藤霊長類管理室長)、委員長(関モデル動物開発研究部部長)であった。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

R I 委員会

登 録 人 数：80人(昨年度：99人)

使 用 R I 量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約57%増加している。これは本館R I管理区域内における ^{32}P ・ ^3H の使用量は減少したが、 ^{18}F ・ ^{11}C の製造・使用量が大幅に増加したことによるものであり、動物画像解析施設においてサイクロトロン・PET-CTが順調に運用されていることを反映している(別表参照)。

定 期 検 査 等：本年度は法令に基づく3年ごとの施設の定期検査・定期確認および原子力規制庁放射線規制室による立ち入り検査は行われなかった。

変更申請等：測定費用の低減化を目的として RI 使用室数を減少するための軽微変更届を提出し、承認された。これに伴い、平成 31 年 4 月 1 日より RI の使用が可能な実験室は限定された実験室（トレーサー実験室 1，電気泳動室 1，RIA 用遠心機室，細胞培養室）のみとなる。

施設の運用等について：引き続き通常は空調を停止し RI 実験の申請があるときのみ空調機を運転することとした。

年度毎使用量・従事者数推移表

神経研究所 RI 年間使用量

(単位 MBq)

核種	平成 29 年度	平成 30 年度	増減
^{32}P	68.0	18.5	-49.5
^3H	65.6	110.4	44.8
^{35}S	0.0	0.0	0.0
^{14}C	2.5	0.0	-2.5
^{51}Cr	0.0	0.0	0.0
^{125}I	0.1	0.0	-0.1
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	0.0	0.0	0.0
^{11}C	929,050.0	1,073,920.0	144,870.0
^{18}F	59,722.0	480,900.0	421,178.0
年間総使用量	988,908.2	1,554,948.9	566,040.7

放射線業務従事者数 (年度末人数)

平成 29 年度	99 人
平成 30 年度	80 人

(RI 委員会委員長 功刀 浩・RI 管理室長 橋戸 和夫)

電顕委員会

電顕委員会は、神経研究所 2 号館にある電子顕微鏡施設の利用に関わる決定をする委員会である。H30 年度も、神経研究所の研究員の教育、アドバイス、トレーニングを効率よく行っていけるように、基礎的な脳科学の素養があり PhD をもつ境がこの任に当たった。また、境は電顕のメンテナンスの担当も行った。病態生化学研究部等の自分で全て行う技術を持つユーザーには、境が 3 回にわたって電顕の扱いをチェックし、認定ユーザーとして、自分で予約を入れて電顕を扱えることにしている。また、技術のないラボからの依頼は、一戸と境が目的と手法等を聞いて議論の後に研究に携わった。本年度の研究実績としては、疾病研究第 5 部との共同研究が Neuroscience Research 紙に発表された。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

平成30年度に申請のあった病原体は、EBウイルスおよび弱毒性狂犬病ウイルスであり、申請が承認された（5件）。また、平成31年度の申請された課題は（ともに継続）5件であり、承認された。

（感染実験安全委員会委員長 星野幹雄）

組換えDNA実験安全委員会

「遺伝子組換え生物等の使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」、神経研究所組換えDNA実験安全規定および組換えDNA実験内部規則を根拠に運営を行っている。平成30年度については、平成30年9月26日に「組換えDNA実験安全講習会」を開催した。平成31年度申請され承認を受けた課題は37（うち継続37）件である。平成31年3月時点での委員は、星野幹雄、井上高良、大木伸司、株田智弘、若月修二、梅田達也、水谷哲也（東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター）である。

（組換えDNA実験安全委員会委員長 星野幹雄）

図書委員会

年々高騰する雑誌購読料に対応するべく契約雑誌の絞り込みを行った。不定期にスタッフミーティングが開催され、各施設の図書委員長、図書館スタッフとの間で情報交換が行われた。神経研究所としては、将来的な全面的オンライン化を目指しつつ、公共性の高い雑誌を優先的に購入することを基本的な考え方として対応してきており、本年度も論文ダウンロード実績の高い雑誌を優先的に購読するようにした。オンラインでの購読ができない雑誌に関しては、昨年度に引き続いてReprints Deskの併用を行った。

（図書委員長 西野一三）

情報委員会

企画戦略室長を委員長とするNCNP情報委員会が定めるセンター全体の情報セキュリティ計画に沿って、神経研究所情報委員会の活動を実施した。NCNPネットワークのセキュリティレベルの向上に対応すべく、情報管理室と緊密に連絡をとりながら、接続端末のセキュリティを維持するための管理業務を行った。また、情報セキュリティに関する調査に適宜対応した。今後も一段と厳しい情報セキュリティ対策を求められることが想定されているので、適宜対応していく。

（情報委員会委員長 本田 学）

特殊化学物質管理委員会

毒物、劇物、適正管理化学物質などの安全管理を円滑に行うことを目的として、平成14年度に発足した委員会である。委員会は、各研究部・室1名の委員と、危険物保安監督者の林晋一郎（疾病研究第一部室長）、委員長から構成されており、委員長は平成30年9月に荒木敏之（疾病研究第五部）から村松里衣子（神経薬理研究部）へ引き継がれた。

特殊化学物質の適正な利用のため、年二回の環境測定および取扱者を対象とした特殊健康診断を行っている。また四半期ごとに、各研究部・室で保有する特殊化学物質量の報告を受け、適正な保管・使用実態であることを確認している。今年度は二号館脇に設置されている屋内少量貯蔵庫に対して小平市消防署による立ち入り調査があった。当該貯蔵庫は使用実績がなかったことから、貯蔵庫としての登録を抹消することになり、部長会の承認を得た。

（特殊特殊化学物質管理委員会委員長 村松 里衣子）

動物画像研究推進委員会

動物画像解析施設はサイクロトロンが多目的利用、各部局では取扱い困難なサイクロトロン生成短寿命RIを用いたPET (Positron Emission Computed Tomography) による、遺伝子情報の最終的な表現形である生体内関連反応のin vivoでの画像化などを行うために、動物画像研究推進委員会で策定された運営方針に基づき動物画像解析施設の管理・運用実務に従事している。

今年度においても、通常業務として動物画像解析施設への入館申請の受付や入館時に必要な麻疹抗体価の管理業務、動物PET装置およびX線CT装置の定期点検、作成した放射性物質の管理、放射化物の保管管理、PET実験の全raw dataのバックアップ作成に加えて動物PET装置安全教育講習などを行った。今年度は、動物PET装置およびX線CT装置の保守契約が満期を迎えるため、翌平成31年度から2年間（令和2年度まで）の保守契約更新手続きを行い、承認された（ただし、X線CT装置は部品供給停止のため、PET装置のみのフルメンテナンス随意契約を締結した）。

本年度の動物画像研究推進委員会メンバーは、PET担当委員として荒木敏之、加藤孝一、功刀浩、関和彦、花川隆、MRI担当委員として今村道博、大屋知徹、本田学が担当した（敬称略）。動物画像解析施設では2名の機械オペレーターが専属で配置されており、前年度に引き続きサイクロトロンオペレーターとして舟坂誠、動物PET装置およびX線CT装置オペレーターとして小倉淳が担当した。

本年度には動物画像解析施設を使用して疾病研究第三部、IBIC、横浜市立大学等が研究を行った。2015年よりPET撮像を行った動物種はラットおよびマーモセットであり、使用核種は ^{18}F および ^{11}C であった。

最近4年間のPET撮像実績（合成実験のみおよびCT撮像件数は含まず）

年度（西暦）	撮像件数
2015	44
2016	34
2017	67
2018	123

（動物画像研究推進委員会委員長 功刀 浩）

IV 別 項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領

(目的)

第1条 この要領は、国立精神・神経医療研究センター神経研究所において国内及び国外からの研究者を受入れ研究等に従事させる流動研究員制度について必要な事項を定めることを目的とする。

(流動研究員の種類と方針)

第2条 流動研究員制度は、研究系及び技術系に分類して運用する。

2 研究系流動研究員制度は、次の各号に掲げる運営方針によるものとする。

(1) プロジェクト研究を中心に従事させる。

(2) 神経研究所と共通する研究に取り組む大学その他の医療機関との連携促進に資するよう門戸を開き人的交流を図る。

(3) 神経研究所における施設、組織及び研究委託費等と合わせて全国的な研究プロジェクト推進のための機能を担う制度となるよう努める。

3 技術系流動研究員制度は、次の各号に掲げる運営方針によるものとする。

(1) 高度な専門性を有する技術により神経研究所各研究部の研究プロジェクトの支援に従事させる。

(2) 高度な専門性を有する技術により神経研究所内横断的な研究プロジェクトの支援に従事させる。

(採用要件)

第3条 流動研究員は、修士以上の学位（医学部医学科等6年制終了は、修士の学位とみなす。）を取得した者であることを要件とする。ただし、技術系流動研究員にあっては、それと同等と認められる高度な専門性を有する技術をもって要件とすることができる。

(募集方法)

第4条 流動研究員の募集は、公募として予め作成した募集要項を関連する大学及び試験研究機関等に通知することによるものとする。

(採用方法)

第5条 流動研究員を採用する場合には、神経研究所部長会で応募者の研究実績その他の書類審査により選考を行い、その結果をもって理事長の承認を得て採用を決定するものとする。

(定数、任命及び任用期間)

第6条 流動研究員は、別に定める定数の範囲内で理事長が採用する。

2 流動研究員の任用期間は、1年以内の期間とする。ただし、一年度期間を超えることができない。

3 流動研究員の任用は、通算して3年度以内とする。ただし、当該流動研究員の研究成果（技術系流動研究員にあっては技術支援実績）に基づく神経研究所部長会における審査の上、理事長が承認した場合には、通算5年度を限度として任用することができる。

(身分)

第7条 流動研究員は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター非常勤職員就業規則（平成

22年規程第4号)に基づく非常勤職員とする。

(勤務時間)

第8条 流動研究員の勤務は、一周間当たり31時間とする。

(給与)

第9条 流動研究員の給与は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター非常勤医師及び研究員給与規程(平成22年規程第15号)の定めるところにより支給する。

附 則

(施行期間)

この要領は、平成28年1月1日から施行する。

2-A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領

1 目 的

神経研究所の次の研究体制の方針のもとに併任研究員制度を設け、センター理念でもある研究所と病院が一体となって疾患克服のための研究と診療を推進させるため、共通の目的をもった病院及び精神保健研究所職員と密接な連携を保ち、門戸を広く開放し、施設の共同利用、人的交流を図り、病院及び精神保健研究所職員の研究者を受け入れることを目的に以下のとおり運営要領を定める。

- (1) 研究所の研究施設、機能、組織、研究委託費を総合的に活用し、両者の連携を図る。
- (2) 精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害に関する研究を医療を通して、これらの疾患・障害の克服を目指すとともに、高度医療の確立、新しい診断と治療法の開発、医療の均てん化を図る。

2 受け入れ手続き

- (1) 併任研究員を受け入れようとする部長（以下「当該部長」という。）は、神経研究所併任研究員申請書を神経研究所部長会議に提出し、承認を得なければならない。

3 任命及び併任期間

- (1) 毎年度毎及び随時、各部より申請し、部長会の承認後、理事長が任命する。
- (2) 期間は1年以内とし、3月31日に終了する。ただし、再任を希望する場合は、申請書を4月1日までに提出する。

4 責任と義務

- (1) 併任研究員は、神経研究所職員に準じ、職員就業規則、非常勤就業規則等諸規定を遵守すること。
- (2) (1)の他、各部における取り決め事項を遵守すること。
- (3) 併任研究員が神経研究所における研究業績を発表しようとするときは、当該部長の許可を得るものとする。

附 則

この運営要領は、平成22年4月1日から適用する。

附 則

この運営要領は、平成27年4月1日から適用する。

2-B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
- 2 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 客員研究員は、大学に所属する者は教授、准教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属する者は部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
- 5 客員研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所客員研究員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、理事長がこれを行う。
- 7 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から適用する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から適用する。

2-C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
外来研究員・外来研究補助員に関する内規

- 1 神経研究所に外来研究員・外来研究補助員を置くことができる。
- 2 外来研究員・外来研究補助員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 外来研究員・外来研究補助員は、研究業務の一環として派遣された者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 外来研究員・外来研究補助員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員・外来研究補助員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき承認しようとする者の所属先の同意を得た後、理事長がこれを行う。
- 7 外来研究員・外来研究補助員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する。

2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1 目 的

神経研究所の研究対象疾病に関する原因の解明，治療法の開発，予防法の確立について，研究及び技術修得のための研修を希望する者を，この内規の定めるところにより研究生または研究見習生として受け入れるものとする。

2 資 格

研究生は，大学卒業者または国立精神・神経医療研究センター理事長（以下「理事長」という。）が同等以上の力を有すると認めた者で，所属する機関長等の推薦するもの。

研究見習生は，高等学校以上の学校を卒業した者または理事長が同等以上の学力を有するものと認めた者で，所属する機関長の推薦するもの。

3 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，理事長にその結果を報告する。

(2) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は，神経研究所研究生・研究見習生申請書を指導を受けようとする部長（以下「指導部長」という。）を経て神経研究所部長会議に提出する。

4 定数，承認及び承認期間

(1) 研究生及び研究見習生の定数は各部若干名とし，理事長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

5 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6 給 与

研究生及び研究見習生には，センターから一切の給与を支給しない。

7 責任と義務

(1) 研究生及び研究見習生の服務規律及び特許権については，神経研究所に準ずるものとする。

(2) 研究生及び研究見習生は，指導部長の指示または許可を得て，研究・研修及び研究業績の発表を行うものとする。

8 辞 退

研究生及び研究見習生は，研究及び研修を辞退したい場合には，辞退届けを指導部長を経て理事長に提出するものとする。

9 承認の取消

理事長は，研究生及び研究見習生がこの内規に違背し，または研究生及び研究見習生としてふさわしくない言動があった場合においては，神経研究所部長会議で承認を取り消すことができる。

10 弁 済

研究生および研究見習生は、本人の故意または重大な過失によりセンターに損害を与えたときは、その弁済の責を負わなければならない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する。

2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことが出来る。
- 2 特任研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 特任研究員は、独立行政法人等からの委託研究契約において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 特任研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所特任研究員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、理事長がこれを行う。
- 7 特任研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日より施行する。

2 - F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
科研費研究員に関する内規

- 1 神経研究所に科研費研究員を置くことができる。
- 2 科研費研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 科研費研究員は、科学研究費補助金等において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 科研費研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所科研費研究員申請書及び履歴書を理事長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、理事長がこれを行う。
- 7 科研費研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する

2-G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
訪問研究員に関する内規

- 1 神経研究所に訪問研究員を置くことが出来る。
- 2 訪問研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 訪問研究員は、神経研究所に短期間滞在する国外研究機関所属の研究者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は6ヶ月以内とする。
- 5 訪問研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所訪問研究員申請書を神経研究所部長会議に提出し、承認を得た後、理事長が任命する。
- 6 訪問研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日より施行する。

3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 勤務心得

- 1 神経研究所の勤務者（以下「勤務者」という。）は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に勤めなければならない。
- 2 勤務者はそれぞれの所属部（室）の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
- 3 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休憩の際、自己の研究体制に落度のないよう心掛ける。
- 4 勤務者の出勤および退勤は、所定位置の名札の表裏によって明瞭にしなければならない。
- 5 勤務者は勤務時間中、自己の所定位置を明瞭にしなければならない。
- 6 庁外に対し、個人的意見の発表は良識に従って、慎重を期さなければならない。
- 7 神経研究所の研究において得られた技術が、特許権・実用新案権または意匠権の対象となるときは、その権利を取得するための手続きをとるとともに、神経研究所長および理事長に届出するものとする。
- 8 官物と私物の区別は慎重にし、つねに公私の混同を戒めなければならない。

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費取扱規程

(目的)

第1条 この規程は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（以下「研究開発費」という。）の適正な運用・管理を行い、もって国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター中長期目標及び中長期計画並びに年度計画（以下「中長期目標・計画等」という。）に定める精神疾患、神経疾患、筋疾患及び知的障害その他の発達の障害（以下「精神・神経疾患等」という。）に関する研究・開発の推進に資することを目的とする。

(研究の対象範囲等)

第2条 研究開発費により行う研究の対象範囲は、主として次の各号に掲げるとおりとする。

- 一 精神疾患、心身症に関する研究
- 二 神経・筋疾患に関する研究
- 三 発達障害に関する研究

(精神・神経疾患研究開発費評価委員会)

第3条 研究開発費による研究・開発の質の向上と着実な成果の達成を確保するため国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（以下「センター」という。）に、研究課題の評価を行う精神・神経疾患研究開発費評価委員会（以下「評価委員会」という。）を置く。

2 評価委員会の組織、運営等に関し必要な事項は理事長が別に定める。

(研究班)

第4条 研究開発費による研究課題は研究班を単位として行う。

- 2 研究班は、研究開発費による研究課題を総括する主任研究者、研究を分担する分担研究者並びに主任研究者に協力して研究を行う研究協力者で編成する。
- 3 主任研究者は、センターの常時勤務を要する職員又は役員とする。
- 4 分担研究者は、必要と認められる場合には、センターの常時勤務を要する職員又は役員以外の研究者（以下「外部の研究者」という。）の参加を得ることができるものとする。
- 5 主任研究者又は分担研究者でない者は研究開発費を受給することはできない。
- 6 研究班を編成する者、理事長が別に定める「精神・神経疾患研究開発費による研究事業への参加条件」を満たすものとする。

(研究課題の決定)

第5条 理事長は、中長期目標・計画等に基づき精神・神経疾患等に関する関係学会等の研究動向及び社会的要請を考慮し、研究開発費で行う研究課題、研究者及び研究開発費の配分に係る原案を作成し、評価委員会の意見を聴取した上でこれを決定する。

2 理事長は、前項の決定に当たり、前年度に類似の研究課題や同一の研究者による研究課題を実施している場合には、当該研究における前年度の評価委員会の評価を考慮した上で研究開発費の配分を決

定する。

(委託契約の締結)

第6条 理事長は、前条の決定において、外部の研究者を分担研究者とする場合には、委託契約を締結する。

(助言・指導)

第7条 理事長は、主任研究者に、又は主任研究者を通じて分担研究者に研究計画（研究開発費の運営・管理に係る体制を含む。）に関する助言、指導を行うことができる。

(報告及び立入調査)

第8条 理事長は、主任研究者を通じて、外部の研究者である分担研究者に、研究開発費の運営・管理の状況について報告を求めることができる。

2 理事長は、必要に応じて、外部の研究者である分担研究者又は当該分担研究者が所属する研究機関に対して、研究開発費の運用・管理に係る立入調査を行うことができる。

(研究成果及び特許権等の取扱い)

第9条 この研究事業における特許権等の取扱いについては、次の各号に掲げるとおりとする。

一 センターに所属する主任研究者又は分担研究者の場合

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター職務発明規程（平成22年規程第79号）の定めるところとする。

二 外部の研究者である分担研究者の場合

この研究事業を行った結果、発明等（発明、考案、意匠）の創作が得られ、かつ特許権等の知的財産権を得た場合には、理事長に報告しなければならない。なお、取得した特許権等の権利の行使は、第6条の規定に基づく委託契約の定めるところとする。

(研究成果の公表)

第9条の2 この研究事業の成果を発表又は公開若しくは公表（以下「公表等」という。）する場合は、遅滞なく理事長に通知しなければならない。ただし、公表等をする場合には、第6条の規定に基づく委託契約の定めるところとし、当該研究成果がこの研究開発費による成果である旨を明記しなければならない。

(研究期間)

第10条 この研究開発費による研究事業の期間は、原則として3年以内で計画するものとする。ただし、研究課題に応じて、必要とされる場合には、理事長が定める期間とすることができる。

(研究開発費において執行可能な経費の範囲)

第11条 研究開発費において執行可能な経費は、次の各号に掲げるものとする。

一 研究課題の遂行に必要な研究費

二 研究開発を推進するために必要な経費

(準用)

第11条の2 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター競争的研究資金取扱規程（平成22年規程第48号、以下「競争的研究資金取扱規程」という。）第3条から第15条までの規定は、この規程に準用する。この場合において、競争的資金取扱規程中「公的研究費」とあるのは「研究開発費」と読み替えるものとする。

(取扱細則等)

第12条 研究開発費の事務取扱については、この取扱規程のほか別に定める取扱細則等によるものとする。

附 則

(施行期日)

第1条 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。

(経過措置)

第2条 この取扱規程施行前からの継続課題において、引き続きセンターの役職員以外の者が主任研究者である場合には、第4条第3号の規定は適用しない。また、第6条に規定する「分担研究者」を「主任研究者」に読みかえるものとする。

附 則（平成24年規程第8号）

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則（平成26年規程第21号）

(施行期日)

この規程は、平成26年8月5日から施行する。

附 則（平成27年規程第2号、第13号）

(施行期日)

この規程は、平成27年4月1日から施行する。

平成30年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員一覧

専門／行政	委員名	所属及び役職	対象分野
専門委員	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科教授	精神医学
専門委員	楠 進	近畿大学医学部医学科神経内科教授	神経分野
専門委員	高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部 医学部長補佐（教授）	発達障害
専門委員	高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科神経内科教授	神経分野
専門委員	戸田 達史	東京大学大学院医学系研究科神経内科学教授	神経内科学分野 (分子脳科学分野)
専門委員	橋本 俊顕	徳島赤十字ひのみね総合療育センター 顧問	発達障害
専門委員	水野 雅文	東邦大学医学部精神神経医学講座教授	精神分野 (心理社会学的研究)
行政委員		厚生労働省医療経営支援課	行政
行政委員		厚生労働省難病対策課	行政
行政委員		厚生労働省精神・障害保健課	行政

平成30年度 精神・神経疾患研究開発費課題表

課題番号	研究課題名	所属・役職	主任研究者	研究終了 予定年月	研究事業額	研究者数 (人)
28-1	危険ドラッグの有害作用発現機序の解明と評価技術開発に関する研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 室長	船田 正彦	2019年3月	5,900,000	5
28-2	薬物使用障害の病因・病態・治療反応性に関する多面的研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 部長	松本 俊彦	"	5,900,000	5
28-3	疾病構造変化と地域移行に伴うニーズの多様化に対応する精神医療福祉体制構築に関する研究	精神保健研究所 地域・司法精神医療研究部 部長	藤井 千代	"	28,900,000	4
28-4	てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究	病院 小児神経診療部 外来部長	中川 栄二	"	10,500,000	10
28-5	神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究	神経研究所 特任研究部長	山村 隆	"	10,100,000	14
28-6	ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発	神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長	武田 伸一	"	39,500,000	20
29-1	社会機能/QOL改善と出口戦略を見据えた睡眠障害のクリニカルパスの開発	精神保健研究所睡眠・覚醒障害研究部 部長 精神保健研究所児童・予防精神医学研究部 部長 精神保健研究所睡眠・覚醒障害研究部 部長	三島 和夫 (4/1～8/31) 住吉太幹 (9/1～1/20) 栗山 健一 (1/21～)	2020年3月	12,800,000	9
29-2	心身症・摂食障害の治療プログラムと臨床マーカーの検証	精神保健研究所 行動医学研究部 室長	安藤 哲也	"	8,800,000	7
29-3	筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究	TMCセンター センター長	小牧 宏文	"	50,000,000	22
29-4	筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発	神経研究所 疾病研究第一部 部長	西野 一三	"	40,000,000	20
29-5	ポリグルタミン病モデルマウスセットシステムを用いた病態理解と治療法開発	神経研究所 モデル動物開発研究部 部長	関 和彦	"	17,500,000	7
29-6	発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ	神経研究所 微細構造研究部 部長	一戸 紀孝	"	36,000,000	14
30-1	精神疾患のNVS(negative valence system)に対する治療法の開発	病院 院長	中込 和幸	2021年3月	64,000,000	5
30-2	認知行動療法を国民の生活に近づける研究	CBT センター長	堀越 勝	"	11,200,000	5
30-3	認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発	理事長	水澤 英洋	"	22,300,000	13

課題番号	研究課題名	所属・役職	主任研究者	研究終了 予定年月	研究事業額	研究者数 (人)
30-4	運動障害疾患における疾患進展予測に基づく先制的包括医療モデル構築	病院 院長 病院脳神経内科診療部 医長	村田 美穂 (4/1 ~ 9/9) 坂本 崇 (9/10 ~)	”	19,800,000	9
30-5	神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究	神経研究所 疾病研究第五部 部長	荒木 敏之	”	10,000,000	4
30-6	運動症状を主症状とする小児期発症稀少難治性神経疾患研究	病院 小児神経診療部 部長	佐々木 征行	”	11,400,000	10
30-7	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	MGC センター長	後藤 雄一	”	20,000,000	9
30-8	NCNP ブレインバンクの運営および生前登録システムの推進	病院 臨床検査部 医長	齊藤 祐子	”	20,000,000	8
30-9	ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明	神経研究所 病態生化学研究部 部長	星野 幹雄	”	30,400,000	16
30-10	精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化に関する研究	IBIC センター長	松田 博史	”	18,900,000	7
(22) 研究課題					493,900,000	

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第34号 (通号42号) 平成31年度

発行 令和2年3月31日
発行者 和田 圭 司
編集者 本 田 学
印刷 有限会社新星社

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所

〒187 - 8502 東京都小平市小川東町4 - 1 - 1

電 話 042 (341) 2711
