

(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 (通巻 42 号)

令和元年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2019—————

(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 (通巻 42 号)

令和元年度

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. 令和元年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 令和元年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	9

II. 研究業績

1. 疾病研究第一部	11
2. 疾病研究第二部	27
3. 疾病研究第三部	37
4. 疾病研究第四部	47
5. 疾病研究第五部	55
6. 疾病研究第六部	63
7. 疾病研究第七部	68
8. 病態生化学研究部	77
9. 微細構造研究部	83
10. 免疫研究部	89
11. 神経薬理研究部	105
12. 遺伝子疾患治療研究部	110
13. モデル動物開発研究部	121
14. 実験動物管理室	127
15. 霊長類管理室	129
16. ラジオアイソトープ管理室	131

III. 委員会	133
----------	-----

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	139
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	141
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	142
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	143
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	144
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	146
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	147
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	148
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	149
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	150
5. 2019年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員一覧	153
6. 2019年度 精神・神経疾患研究開発費課題表	154

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才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月には国立精神・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、精神保健研究所をはじめ、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、その後に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）から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（併任含む）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。空席であった遺伝子疾患治療研究部長には公募、厳正な選考の結果青木吉嗣が選出された。

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、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、ジョンスホプキンス大学、マックスプランク研究所、ピエール・マリー・キューリー大学、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 な雰囲気作りを心がけている。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。令和 2 年度には常勤研究職に対し裁量労働制が導入され、流動研究員はリサーチフェロー（職務内容によりテクニカルフェロー）に名称変更される予定である。

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ン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をめざしてきた。エクソン 53 スキップ薬についてはついに 2020 年 3 月 25 日製造販売承認がなされた。さらに、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。また、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。

2019 年度の代表的成果

代表的成果を図に表した。

＜神経研究所所員が中心となった最近の主な研究業績＞

神経難病「進行型多発性硬化症」病原性リンパ球の生成機序を解明
Zhang *et al.*, Proc Natl Acad Sci, USA 2019

一次体性感覚野が運動事前情報を受け取っていることを発見
Umeda *et al.*, Science Advances 2019

先天性ミオパチーの新たな病因としてCOX6A2遺伝子変異を発見
Inoue *et al.*, Ann Neurol 2019

先天性大脳白質形成不全症の新規遺伝子治療法をモデル動物で開発
Li *et al.*, JCI Insight 2018

視神経脊髄炎の国際共同治験の成果を報告
Yamamura *et al.*, N Engl J Med 2019

触覚・筋感覚を光刺激で選択的に活性化する方法を開発
Kubota *et al.*, J Physiol 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。

2020 年 3 月

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
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）



令和元年度の計		
	職 名	神経研究所
定 員	所 長	1
	部 長	10
	管理室長	3
	室 長	28
	研 究 員	0
	小 計	42
非 常 勤	流動研究員	41
	そ の 他	108
	小 計	149
合 計		191

3. 令和元年度 神経研究所構成員 (表2)

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	センター事務助手	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 悟 林 晋一郎	飯田 有俊 石山 昭彦 大矢 寧 小笠原 真志 南 成祐 石川 桂子 館澤 薫 (1.9.1 ～)	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 由紀子 裏出 良博	井上 道雄 斎藤 良彦 Jantima TANBOON	○加藤 美恵 ○峯 悦子	○今野 由美 (31.4.8 ～)			○小川 恵 ○石崎 律子 ○中島 えりな	Luh Ari INDRAWATI Therawai KUMTONGPANCH 大久保 真理子 吉岡 和香子 中村 寿良 栗野 宏之 山下 由莉 荒畑 幸絵 Yen-Lin CHEN (1.8.1 ～ 2.1.1) 安藝 杏莉 伏見 菜楓 (1.9.10 ～) Hsin-I Chang (1.1.1.1 ～ 2.1.31) Phumit WONGSUWAN (2.2.1 ～ 2.29) 大原 寛明 (2.3.1 ～)
疾病研究第二部 後藤 雄一(併任)	伊藤 雅之 井上 健	綿垣 真澄 加賀 佳美 北村 真吾 小牧 宏文 齋藤 貴志 竹下 絵里 中川 栄二 肥田 昌子 (～ 1.5.31) 杉本 立夏 (1.5.1 ～)	青天目 信 松島 雄一 水口 雅 三牧 正和	阿部 ちひろ 鈴木 禎史	李 珩 ○代 紅梅 ○中村 葉子 ○武井 淳子				○大科 京子	秋山 千枝子 上田 理誉 柳阿 基生 内野 俊平 大島 拓也 北見 欣一 坂井 千香 柳原 崇文 白川 由佳 青木 良則 井上 愛優 赤松 智久 田中 美歩 (1.5.1 ～)
疾病研究第三部 功刀 浩	服部 功太郎(併任) 惣谷 和広 蓬田 幸人	堀 弘明 宮川 友子 (～ 31.4.30) 前田 千織 石原 奈保子	篠山 大明 沼川 忠広 安達 直樹 太田 深秀 佐藤 隆 高橋 琢哉 宮崎 智之 實木 享 川上 裕 相澤 恵美子 吉村 文 千葉 秀一 長谷 都 尾関 祐二	小川 貴太郎 小倉 淳 大橋 一徳 鈴木 仁美	石田 一希 賀恵 章子 土端 小百合 秀瀬 真輔 横田 悠季 松尾 淳子 ○吉田 冬子 ○平石 萌子 ○辰巳 めぐみ ○渡人 真由美 ○譜久里 紀子 ○山田 理沙 ○藤澤 あゆみ ○五十嵐 悠子 ○ Amira Mohammed Ali Ali (1.10.1 ～)			Favour Omileke (～ 1.6.4) 中島 進吾 ○大高 菜子	五味 千帆 中村 安奈 阿部 弘基 Amira Mohammed Ali Ali (～ 1.9.30) 池田 真理子 大草 美咲 森石 千尋 寺石 俊也 小谷 恵子 津曲 拓哉	

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	センター事務助手	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第四部 和田 圭司（併任）	関口 正幸 株田 智弘	向井 洋平 齋藤 勇二 有賀 元 山田 光彦 船田 正彦 山田 美佐 國石 洋 古家 宏樹 三輪 秀樹 小林 桃子 富山 健一 高橋 祐二	永井 義隆 武内 敏秀 鈴木 マリ 相澤 修	皆川 栄子 竹内 総理 酒井 了平	株田 千華 橋本 興人 (1.5.1～) ○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○盆子原 敏子 ○中村 泰子 ○和田 恵津子 ○志鎌 昌子 ○村上 美和子 ○原 佳子 (1.5.1～) ○三田 幸子 (1.5.1～)		○原 佳子 (～31.4.30) ○三田 幸子 (～31.4.30)		藤原 悠紀 Contu Viorica Raluca	中武 優子 大和 滋 博松 文子 上山 盛夫 ボビエルヘレナ明子 長谷 勝徳 松本 千尋 畑中 悠佑 荻島 修平 橋本 興人 (～31.4.30) 山田 大輔 諸國 正敏 高橋 昌幸 宮崎 将行 寺尾 真実 (1.10.16～) ○村松 浩美 ○松谷 真由美 ○石井 香織 ○Clémence DUMAS-CROSET (31.4.2～1.5.11)
疾病研究第五部 荒木 敏之	若月 修二 柳下 聡介		辻野 精一 渡邊 将平 長野 清一 塚越 かおり 宮川 剛	船越 政史 加門 啓子 Siew Soke Lee	加門 正義 近藤 遼平 (2.1.1～) ○高橋 陽子 ○古野 暁子 ○柴田 恵	○深井 幸子	○島崎 由美子		氏家 悠佳 徳永 慎治 (1.6.1～) ○小澤 祐介 (1.11.11～)	細松 有里佳 ○長山 建 ○大野 萌馨
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	井上 由紀子 ○森本 由起 ○浅見 淳子 (1.8.1～)		○浅見 淳子 (～1.7.31)			堀田 真由子
疾病研究第七部 本田 学	花川 隣（併任） 山下 祐一	加藤 孝一	田中 悟志 前川 智雄 宮本 順 八木 玲子 河合 穂枝 仁科 エミ 片桐 祥雅	宮前 光宏 黒瀬 範子 (2.6.1～)	鈴木 香寿恵 (～1.7.31) 山口 博行 (2.2.10～) ○上野 修			赤迫 こずえ	松本 結	菅井 智昭 山口 博行 (～2.2.9) 沼澤 秀美 緒方 洋輔 宿里 充穂 押山 千秋 疋島（笠原）和美 沖村 宰 高橋 雄太 宗田 卓史 田中 智子 (31.4.9～) 橋本 佑樹 (1.7.23～) 鈴木 香寿恵～ (1.8.27～) 栗林 照樹 (2.2.12～)

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	センター事務助手	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
病態生化学研究部 星野 幹雄	田谷 真一郎 林 崇 (～31.4.30) 堀 啓 川内 大輔 (1.12.1～)		菅野 康太 辻村 啓太	江草 早紀 嶋岡 可純 宮下 聡	橋詰 晃一 大輪 智雄 林 崇 (1.5.1～) ○都築 明子 ○坂本 亜沙美 ○飯泉 まどか	○前内 愛 (～1.8.23) ○柴田 陽子 (1.12.1～)	○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 藤山 知之 佐野 輝典 白石 椋 村山 一樹 市川 里穂 霜田 真奈 一條 研太郎 早瀬 研ネ子 植竹 寛倫 ○田澤 右京 ○石橋 佳奈 (2.3.10～) ○岡山 京香 (2.3.10～)
微細構造研究部 一戸 紀孝	鈴木 航 野口 潤	住吉 太幹 松元 まどか 飯島 和樹 (1.6.1～) 飯島 圭哉 (1.11.1～)	谷 利樹 川合 伸幸 肥後 剛康 小松 三佐子 阿部 央 松田 真悟 宮川 尚久 佐々木 哲也 佐柳 友規 中神 明子 齊藤 治美 山口 和彦	渡邊 恵 三嶋 晶 享 黒谷 亨	中垣 慶子 中村 月香 (2.1.1～) ○土屋 明子 ○桑島 靖子 (1.5.1～) ○磯田 李紗 (1.5.1～)		○境 和久 ○桑島 靖子 (～31.4.30)	浅場 明莉 (～31.4.19)	浅場 明莉 (～31.4.19)	安江 みゆき 中村 月香 (～1.12.31) 代田 哲朗 (1.10.29～)
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	佐藤 準一 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 荒木 学	土居 芳充 (～1.6.30) 張 晨阳 El Darawish Yosif Mahmoud 山口 広美 (1.8.1～)	Benjamin L.E. Raveney 山口 広美 (～1.7.31) 土居 芳充 (1.7.1～10.31) ○佐々木 博世 ○古藤 千春 ○竹尾 明子	○荒井 朋子		Shanthappa Manu Mahahalli 佐藤 裕 (1.6.1～) ○古澤 雅子 ○井上 桐 ○高田 佳子 (～1.6.4) ○岡田 知子 (1.7.1～)	池口 亮太郎 松岡 貴子 金澤 智美 竹脇 大貴 渡手 美彩子 小野 敏彦 中村 雅一 土居 芳充 (1.11.1～) 高橋 文緒 (2.1.6～) ○遊佐 涼介 (2.1.6～)	
遺伝子疾患治療研究部 和田 圭司 (併任) (～1.8.31) 青木 吉嗣 (1.9.1～)	今村 道博 鈴木 友子 青木 吉嗣 (～1.8.31)	森 まどか 本橋 裕子 滝澤 歩武 (1.7.1～)	谷端 淳 Joel Nordin 石井 亜紀子 尾方 克久 中村 昭則 越後谷 裕介 齊藤 崇 本橋 紀夫 (～1.7.31)	竹村 英子 原 裕子 (～1.9.30) 有馬 さゆり 佐藤 充人 (2.1.1～)	滝澤 歩武 (～1.6.30) TSOUNPRA MARIA 溝部 吉高 佐藤 充人 (1.5.1～12.31) 本橋 紀夫 (1.8.1～) ○橋本 泰昌	○寺村 葉津子 ○藤本 眞美 (1.5.1～)	○中川 良子 (～1.8.31) ○森 智子 (～1.7.31)	藤本 眞美 (～31.4.30)	渡辺 直樹 戸根 悠一郎 AHMED ELHUSSEIN ALI MOHAMED (～2.2.21) 高田 美生 楠田 安則 本多 優 脇 玲子 轡馬 奏萌	野上 健一郎 大野 泰輔 喜納 裕美 (～1.9.24) 佐藤 充人 (～1.4.30) 木村 公一 まゆろ・エリ・ギジエ 細川 元靖

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	センター事務助手	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
遺伝子疾患治療研究部			桶田 全規 笠原 慶子 岡田 尚巳 倉岡 睦季 水田 哲也 横田 俊文 澤田 泰宏 (1.8.1 ～) 前川 貴弥 (1.8.1 ～) 高嶋 淳 (1.8.1 ～) 堀田 秋津 (1.9.25 ～) 喜納 裕美 (1.9.25 ～)		○寺田 玲子 (1.7.1 ～) ○森 智子 (1.8.1 ～) ○中川 良子 (1.9.1 ～) ○大久保 陽子 (1.11.11 ～)			福井 崇弘 總積 裕幸 (1.10.1 ～) 蒔田 幸正 (1.10.1 ～) ○大久保 陽子 (31.4.22 ～1.6.30)	寺本 奈保美 崎谷 直義 (1.8.1 ～) Saifulah (1.8.19 ～10.31) 原 裕子 (1.10.1 ～) ○丸山 友輔 ○花岡 裕也 (1.7.1 ～8.2) ○竹村 夏実 (1.7.1 ～8.23) ○伊藤 悠馬 (1.7.1 ～8.2)	
神経薬理研究部 村松 里衣子	北條 浩彦 田辺 章梧		福岡 聖之	清水 英雄 石井 智裕 (～1.4.30) 桶田 堯子	○鈴木 恵里 (～2.2.29)	○奈良 陽子 (1.8.1～12.9) ○森田 真理重 (2.2.1～2.28) ○大澤 友香 (2.3.16 ～)	○伊藤 益美 (31.4.9 ～)	門本 雅子	山宮 実和子 (～1.6.30) ○沼尾 湖須生 (1.6.1 ～) ○林 智弥 (1.9.10 ～)	三好 南 樋口 京香 高根澤 祐太 ○マツノ・トキ・マコ ○加藤 大輝 ○丸山 貴志 ○村松 永彬 ○米津 好乃 (1.9.2 ～) ○上仲 みずき (2.2.7 ～) ○杉 聡美 (2.2.7 ～) ○平尾 佳乃 (2.2.11 ～)
モデル動物開発研究部 関 和彦	梅田 達也 大屋 知徹	齊藤 祐子 (1.7.1 ～)	伊藤 翔 井上 謙一 五味 裕章 高田 昌彦 武井 智彦 富岡 郁夫 戸松 彩花 近田 彰治 平島 雅也 原 友紀	PHILIPP Roland 佐々木 千香 小杉 亮人	工藤 もえこ 中谷 師美 YARON Amit 小泉 昌司 桶田 久美子 ○小島 潮子	○大谷 暢子 ○三村 京子		吉田 佳代	窪田 慎治 ○川野邊 哲代	内田 直輝
実験動物管理室	山本 和弘			知 金夢			○伊達 真由美			
霊長類管理室	齋藤 亮一							岡村 幸江		
マウスモデル管理室	橋戸 和夫			八代 龍			○新田 悦子 ○石田 浩子			
神経発生学研究室	藤井 秀太			Mishra, Divya (～2.2.2)						

室長室：石川 真理、菅 和紀 (2.3.1～併任)、(客員研究員) 木村 由佳、荒木 亘

4. 令和元年度 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
R1.6.7 14:00 ~ 15:00	Terence Anthony Partridge 博士 Honorary Professor of University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health in London, UK Principal Investigator of Center for Genetic Medicine Research, Children's National Medical Center in Washington DC, USA	Quantitative analysis of myogenesis during postnatal growth, juvenile growth, and regeneration in different mouse strains, reveal major differences in the roles of stem cells	遺伝子疾患治療研究部 和田 圭司 青木 吉嗣
R1.6.20 17:00 ~ 18:00	Volker Straub 教授 Harold Macmillan Professor of Medicine Director, The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre MRC Centre for Neuromuscular Diseases at Newcastle Institute of Genetic Medicine Newcastle University and Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust Central Parkway, Newcastle upon Tyne, UK	The differential diagnostic approach to limb girdle weakness	疾病研究第一部 西野 一三
R1.7.5 17:30 ~ 18:30	足立 剛也先生 HFSP Scientific Officer, Human Frontier Science Program, Strasbourg, France	国際研究助成を如何に獲得するか。 —家族への支援も含めて—	神経研究所・精神保健研 究所・病院共催
R1.7.29 16:00 ~ 17:30	長井 淳先生 Department of Physiology, David Geffen School of Medicine, UCLA	Astrocyte roles in neural circuit regulation and psychiatric phenotypes	疾病研究第四部
R1.7.30 17:30 ~ 18:30	Kim van Dun 博士 ハッセルト大学 生物医学研究所 ベルギー	損傷を受けた機能的ネットワークを再構築 するための非侵襲的小脳刺激	微細構造研究部 一戸 紀孝
R1.8.26 17:00 ~ 18:00	Tahseen Mozaffar 教授 Department of Neurology, University of California, Irvine	The Evolving Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies	疾病研究第一部 西野 一三
R1.9.20 17:30 ~ 18:30	Prof. Isabelle Aubert Sunnybrook Research Institute, University of Toronto, Ontario, Canada	Image-guided focused ultrasound: From preclinical to clinical applications for neurodegenerative disorders	モデル動物開発研究部 関 和彦
R1.10.2 17:00 ~ 18:00	Alon Chen Director, Department of Stress Neurobiology and Neurogenetics, Max-Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany and Chair, Department of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel	Genetic and optogenetic dissection of the central stress response and stress-linked psychiatric disorders	疾病研究第三部 功刀 浩
R1.10.31 17:00 ~ 18:00	Frédéric RELAIX 教授 Paris Est-Creteil University, FRANCE	Mechanisms regulating muscle stem cells activation	理事 武田 伸一

○国際セミナー 9 件（講師 9 名）

4. 令和元年度 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
R1.7.9 17:00～ 19:00	吉村 玲児先生 産業医科大学医学部精神医学教授 岩田 慈先生 産業医科大学医学部 第一内科学 講座 講師	うつ病と炎症 全身性エリテマトーデス（SLE）、 特に神経精神ループスの病態と今 後の課題について	疾病研究第三部 功刀 浩
R1.9.17 17:00～ 18:00	田山 淳先生 早稲田大学人間科学学術院准教授	機能性消化管障害における脳腸相 関	疾病研究第三部 功刀 浩
R1.10.31 16:00～ 17:00	中森 雅之先生 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学	筋強直性ジストロフィーのトラン スレーショナルリサーチと治療開 発の展望	疾病研究第五部 荒木 敏之
R2.1.31 16:00～ 17:00	中川 崇先生 富山大学 学術研究部医学系 分子医 科薬理学講座	NAD 代謝による組織恒常性維持と 老化制御	疾病研究第五部 荒木 敏之
R2.2.28 17:30～ 18:45	菊水 健史先生 麻布大学獣医学部 介在動物学研究 室 教授	「社会」をなりたせる内分泌学	微細構造研究部 一戸 紀孝

○所内セミナー 5 件（講師 6 名）

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、筋ジストロフィー、ミオパチー、筋炎など各種筋疾患の病因・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。特に遺伝性筋疾患はその殆どに根本的な治療法がないばかりか、依然として病態が不明のものも多い。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マルチオミックスによる遺伝子型から表現型に至る包括的な病態解析するとともに、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。

筋疾患は全て希少疾病であり、専門家が少ない。このような状況を踏まえて、研究に加えて、診断支援・筋レポジトリ発展・専門家育成も我々の重要な使命と考えている。MGC ゲノム診療開発部と共同で、各地（本邦全域および一部海外）の医療機関に向けて筋病理診断・遺伝学的診断を提供することで、筋疾患臨床を後方支援することを目指している。診断後の検体は、被験者の同意を得て「筋レポジトリ」として保管し、神経・筋疾患研究に活用しており、この研究資源の発展の更なる発展を目指している。特にアジア域を中心とする筋疾患医療発展途上域からの若手医師を受け入れて育成し、将来的に当該国での中心的メンバーとなり当該地域での筋疾患学水準向上に寄与することを目指している。

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。また MGC および病院と有機的に連携を行うよう努めている。

2) 研究者の構成

(部	長)	西野一三
(室	長)	野口 悟, 林晋一郎
(併 任 研 究 員)		飯田有俊, 石山昭彦, 大矢 寧, 小笠原真志, Luh Ari Indrawati (8/1 ~), 南 成祐, 館澤 薫, 石川桂子
(客 員 研 究 員)		裏出良博, 大熊 彩, 杉江和馬, 鈴木重明, 高橋正紀, 中森雅之, 林由起子, 原 雄二, 平澤恵理, 村上てるみ
(流 動 研 究 員)		井上道雄, 斎藤良彦, Jantima Tanboon
(科研費研究補助員)		加藤美恵, 峯 悦子
(科研費事務助手)		今野由美
(外来研究補助員)		小川 恵, 石崎律子, 中島えりな
(研 究 生)		大久保真理子, 吉岡和香子, 安藝杏梨, 荒畑幸絵, 栗野宏之, 大原寛明, 山下由莉, 中村寿良, 伏見菜帆 (9/10 ~), Luh Ari Indrawati (~ 7/31), Theerawat Kumutpongpanich, Yen-Lin Chen (8/1 ~ 1/31), Hsin-I Chang (11/1 ~ 1/31), Phumin Wongsuwan (2/1 ~ 2/29), Le Tri Si (2/2 ~ 2/15), Phan Dang Anh Thu (2/2 ~ 2/15),

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遺伝性筋疾患原因遺伝子同定

(a) COX6A2 変異による新たなミトコンドリアミオパチーを発見した (Inoue M et al. *Ann Neurol*, 86: 193-202, 2019). 筋病理学的にミトコンドリアのチトクローム

c 酸化酵素 (COX) 活性を欠損する症例 2 例において、全エクソーム解析によって COX6A2 遺伝子 (COX6A2) に変異を同定した。ブルーネイティブ電気泳動、細胞への遺伝子導入実験によって、COX 活性の低下が呼吸鎖酵素複合体 IV のアセンブリー障害と変異タンパク質の不安定性によるものであることを明らかにした。さらに、COX6A2 ノックアウトマウス骨格筋においても患者と同様の結果を確認した。COX6A2 が骨格筋、心筋特異的に発現することも確認した。これまでによく知られた COX 欠損症は、全身の複数の臓器が障害される。今回、骨格筋、心筋に特異的な症状を来す新たな COX 欠損症の原因遺伝子を明らかにした。

(b) ADSSL1 遺伝子変異ミオパチーについて、マルチオミックスにより複雑な分子病態経路を提唱した (Saito et al. *Neurology*, in press). 遺伝学的未診断患者での全エクソーム解析により日本人 ADSSL1 遺伝子変異ミオパチー 63 例を同定した。全例に共通して、緩徐進行性の四肢筋力低下、嚥下障害、拘束性換気障害、肥大型心筋症を、筋病理で筋線維内にネマリン小体と脂肪滴の蓄積を認めた。患者骨格筋を用いたマルチオミックス解析を行っている。さらに変異マウスを用いて、患者の臨床病理学的特徴や患者に似た分子病態を呈するか、病態解析を進めている。

(c) 眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) の新規原因遺伝子である LRP12 を発見した (Ishiura et al. *Nat Genet*, 51: 1222-1232, 2019) (東京大学・石浦博士との共同研究)。OPDM 患者の全ゲノムシーケンスによって、LRP12 の 5' 非翻訳領域に CGG repeat 配列の異常伸長が存在することを発見した。さらに臨床または筋病理学的に OPDM が疑われた 107 症例に対して、Repeat primed PCR を用いて、LRP12 の CGG repeat の異常伸長を評価した。筋病理学的に rimmed vacuoles を認めた OPDM の 38.2%、筋生検がなされていない臨床診断例の 16.7% で、LRP12 の CGG repeat の異常伸長を認めた。また同様に、GIPC1 遺伝子 5' 非翻訳領域の CGG リピート伸長によっても OPDM を来すことを発見した (Deng et al. *AJHG*, in press) (北京大学・Jianwen Deng 博士との共同研究)。臨床または筋病理学的に OPDM が疑われた中国人家系 17 家系、日本人 194 家系において、repeat primed PCR, fragment 解析を行いそれぞれ 8 家系、7 家系において GIPC1 の CGG repeat 配列の異常伸長を認めた。

(d) 脳 MRI で空胞病変を呈する神経疾患において、IBA57, NDUFAF3 に遺伝子変異を同定し、新たな疾患概念を確立した (Ishiyama et al. *Neurology Genet*, 3: e184, 2017; Ishiyama et al. *Clin Genet*, 95: 1103-1106, 2018)。大脳白質に空胞病変を伴う白質変性所見を呈する 2 家系 3 例で IBA57 変異を、また 1 例で NDUFAF3 変異を同定した。いずれもミトコンドリア機能異常を示す変異で、とくにミトコンドリア呼吸鎖複合体 subunit の assembling に関わり、IBA57 では呼吸鎖複合体 II の低下を、NDUFAF3 では呼吸鎖複合体 I の低下を示していた。これまで原因不明であった空胞病変を伴う白質変性疾患の原因を究明するとともに機能異常を解析し、病態を究明したことで、将来的な治療開発の一助をなすことができた。

2) 筋炎に関する研究

筋レポジトリ内の筋炎症例検体を活用し、特に陽性自己抗体に注目した研究を進めている。皮膚筋炎症例では筋線維内に I 型インターフェロン下流分子である MxA が発現していることを明らかにし、これが診断に有用であることを示してきた。これに基づき、臨床的にしばしば皮膚筋炎と診断される抗合成酵素症候群が皮膚筋炎ではないこと (Inoue et al. Neuropathol Appl Neurobiol, 45: 523-524, 2019), 皮膚症状がない皮膚筋炎 dermatomyositis sine dermatitis が確かに存在し、抗 NXP-2 抗体陽性例が圧倒的に多いこと (Inoue et al. JAMA Neurol, Epub ahead of print), 抗 Mi-2 抗体陽性の皮膚筋炎の筋病理は、筋束周辺部の壊死・再生線維を多く、perimysium の変化が強いこと (Tanboon et al. Neurology, in revision) を明らかにしている。またこれらの研究進展を踏まえて、筋炎の分類および疾患概念が変わりつつあることを報告した (Curr Opin Neurol, 32: 704-714, 2019)。

3) 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) 筋疾患診断後方支援

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 年以降は毎年 1000 検体を上回っている (2017 年 1039 検体, 2018 年 1093 検体, 2019 年 1143 検体 [暦年])。その結果 2020 年 3 月末現在の総検体数は凍結筋 20425, 培養筋 2038 となり、名実ともに世界最大規模の筋レポジトリとなっている。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 2019 年 6 月 27 日～29 日には、昨年に引き続きタイ・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第 2 回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 36 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) の Executive Board, Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の Vice President 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ブラ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 94 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 (山梨大学, マヒドン大学シリラート病院 (タイ), 高雄醫學大學 (台湾), 北京大学 (中国)) や非常勤講師 (京都大学, 徳島大学, 岡山大学) 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) Taminato T, Mori-Yoshimura M, Miki J, Sasaki R, Satoh N, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y: Paramyotonia Congenita with Persistent Distal and Facial Muscle Weakness: A Case Report with Literature Review. J Neuromuscul Dis. 7(2): 193-201, Mar, 2020
- 2) Wesner N, Uruha A, Suzuki S, Mariampillai K, Granger B, Champtiaux N, Rigolet A, Schoindre Y, Lejeune S, Guillaume-Jugnot P, Vautier M, Hervier B, Simon A, Granier F, Gallay L, Nishino I, Benveniste O, Allenbach Y: Anti-RNP antibodies delineate a subgroup of myositis: A systematic retrospective study on 46 patients. Autoimmun Rev. 19(3): 102465, Mar, 2020
- 3) Takeuchi F, Nakamura H, Yonemoto N, Komaki H, Rosales RL, Kornberg AJ, Bretag AH, Dejthevaporn C, Goh KJ, Jong YJ, Kim DS, Khadilkar SV, Shen D, Wong KT, Chai J,

- Chan SH, Khan S, Ohnmar O, Nishino I, Takeda S, Nonaka I: Clinical practice with steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy: An expert survey in Asia and Oceania. *Brain Dev.* 42(3): 277-288, Mar, 2020
- 4) Kawazoe T, Uruha A, Mori-Yoshimura M, Saito Y, Ikeda SI, Saji M, Tanimura A, Amano T, Okamoto T, Oya Y, Murata M, Nishino I, Takahashi Y: A 67-Year-Old Man with Leg Weakness and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Brain Pathol.* 30(2): 427-428, Mar, 2020
 - 5) Kawarai T, Yamazaki H, Yamakami K, Tsukamoto-Miyashiro A, Kodama M, Rumore R, Caltagirone C, Nishino I, Orlacchio A: A novel AIFM1 missense mutation in a Japanese patient with ataxic sensory neuronopathy and hearing impairment. *J Neurol Sci.* 409: 116584, Feb, 2020
 - 6) Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Nakamura H, Komaki H, Matsuo M, Nishino I: Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in DMD gene results in Becker muscular dystrophy. *Hum Genet.* 139(2): 247-255, Feb, 2020
 - 7) Palmio J, Jonson PH, Inoue M, Sarparanta J, Bengoechea R, Savarese M, Vihola A, Jokela M, Nakagawa M, Noguchi S, Olive M, Masingue M, Kerty E, Hackman P, Weihl C, Nishino I, Udd B: Mutations in the J domain of DNAJB6 cause dominant distal myopathy. *Neuromuscul Disord.* 30(1): 38-46, Jan, 2020
 - 8) Hara A, Amano R, Yokote H, Ijima M, Zeniya S, Uchihara T, Yada S, Masumura M, Takei H, Nishino I, Toru S: Secondary cardiac involvement in anti-SRP-antibody-positive myopathy: an 87-year-old woman with heart failure symptoms as the first clinical presentation. *BMC Neurol.* 20(1): 29, Jan, 2020
 - 9) Aoki R, Kokubun N, Komagamine T, Shimizu J, Nishino I, Kurasawa K, Hirata K: Needle electromyography, muscle MRI, and muscle pathology: Correlations in idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin Neurosci.* 8(1): 28-35, Jan, 2020.
 - 10) El Sherif R, Hussein RS, Nishino I: “Boule du biceps” in dysferlinopathy. *Neurology.* 94(2): 83-84, Jan, 2020
 - 11) Okano S, Shimada S, Tanaka R, Okayama A, Kajihama A, Suzuki N, Nakau K, Takahashi S, Matsumoto N, Saito H, Tanboon J, Nishino I, Azuma H: Life-threatening muscle complications of COL4A1-related disorder. *Brain Dev.* 42(1): 93-97, Jan, 2020
 - 12) Shimizu T, Kondo Y, Kanazawa N, Kaneko A, Tominaga N, Nagai M, Iizuka T, Nishino I, Nishiyama K: Anti-HMGCR myopathy following acute Epstein-Barr virus infection. *Muscle Nerve.* 61(1): E5-E8, Jan, 2020
 - 13) Minamiyama S, Ueda S, Nakashima R, Yamakado H, Sakato Y, Yamashita H, Sawamoto N, Fujimoto R, Nishino I, Urushitani M, Mimori T, Takahashi R: Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti-mitochondrial antibody. *Muscle Nerve.* 61(1): 81-87, Jan, 2020
 - 14) Lin TY, Chen AD, Chang CH, Liang WC, Minami N, Nishino I, Lai CS: Severe Ocular Complications After Blepharoptosis Correction in the Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patient: Literature Review and Case Presentation. *Ann Plast Surg.* 84(1S Suppl 1): S84-S88, Jan, 2020

- 15) Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S, Ishihara N, Minami N, Morimoto E, Maruo K, Nonaka I, Komaki H, Nishino I, Sekiguchi M, Sato N, Takeda S, Takahashi Y: Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 29(12): 930-939, Dec, 2019
- 16) Kakiuchi K, Unoda K, Nakajima H, Nishino I, Arawaka S: Paraspinal amyotrophy in DNM-2-related centronuclear myopathy. *J Neurol Sci.* 15; 407: 116537, Dec, 2019
- 17) Ueno T, Suzuki C, Nishino I, Tomiyama M: Dropped Head Syndrome Caused by Immune-mediated Necrotizing Myopathy. *Intern Med.* 58(22): 3343-3344, Nov, 2019
- 18) Takeguchi-Kikuchi S, Hayasaka T, Katayama T, Kano K, Takahashi K, Saito T, Sawada J, Minoshima A, Sakamoto N, Akasaka K, Miyokawa N, Nishino I, Ishibashi-Ueda H, Hasebe N: Anti-signal Recognition Particle Antibody-positive Necrotizing Myopathy with Secondary Cardiomyopathy: The First Myocardial Biopsy-and Multimodal Imaging-proven Case. *Intern Med.* 58(21): 3189-3194, Nov, 2019
- 19) Ishitsuka Y, Inoue S, Furuta JI, Koguchi-Yoshioka H, Nakamura Y, Watanabe R, Okiyama N, Fujisawa Y, Enokizono T, Hiroko F, Suzuki H, Nishino I, Kosaki K, Fujimoto M: Sweat retention anhidrosis associated with tubular aggregate myopathy. *Br J Dermatol.* 181(5): 1104-1106, Nov, 2019
- 20) Nomura E, Ohta Y, Sato K, Kawahara Y, Takemoto M, Takahashi Y, Matsumoto N, Yunoki T, Yamashita T, Hishikawa N, Nishino I, Abe K: A Japanese patient with a VCP mutation c.290G>A(p.G97E) presenting a rapid progressive respiratory failure. *Neurology and Clinical Neuroscience.* 7(6): 361-364, Nov, 2019
- 21) Laforêt P, Inoue M, Goillot E, Lefeuvre C, Cagin U, Streichenberger N, Leonard-Louis S, Brochier G, Madelaine A, Labasse C, Hedberg-Oldfors C, Krag T, Jauze L, Fabregue J, Labrune P, Milisenda J, Nadaj-Pakleza A, Sacconi S, Mingozzi F, Ronzitti G, Petit F, Schoser B, Oldfors A, Vissing J, Romero NB, Nishino I, Malfatti E: Deep morphological analysis of muscle biopsies from type III glycogenesis (GSDIII), debranching enzyme deficiency, revealed stereotyped vacuolar myopathy and autophagy impairment. *Acta Neuropathol Commun.* 7(1): 167. Oct, 2019
- 22) Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, Chinoy H, Aoki M, Machado PM, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleeker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Katsuno M, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, Wu M, de Vera A, Papanicolaou DA, Amato AA, RESILIENT Study Group: Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.* 18(9): 834-844, Sep, 2019
- 23) Donkervoort S, Dowling JJ, Laporte J, MacArthur D, Bönnemann CG, Beggs A, Bonne G, Dubowitz V, Goldberg M, Goldberg M, Herault Y, Karakaya M, Lennox A, Malfatti E, Mathews K, Mora M, Nishino I, Oates E, Rutkowski A, Spring M, Voermans N, Warman

- J, Willer T, Xiong H, Zaharieva I, Zanuteli E: 214th ENMC International Workshop: Establishing an international consortium for gene discovery and clinical research for Congenital Muscle Disease, Heemskerk, the Netherlands, 6-18 October 2015. *Neuromuscul Disord.* 29(8): 644-650, Aug, 2019
- 24) Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiio Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S: Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet.* 51(8): 1222-1232, Aug, 2019
 - 25) Uruha A, Allenbach Y, Charuel JL, Musset L, Aussy A, Boyer O, Mariampillai K, Landon-Cardinal O, Rasmussen C, Bolko L, Maisonneuve T, Leonard-Louis, Suzuki S, Nishino I, Stenzel W, Benveniste O: Diagnostic potential of sarcoplasmic myxovirus resistance protein A expression in subsets of dermatomyositis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 45(5): 513-522, Aug, 2019
 - 26) Inoue M, Tanboon J, Okubo M, Kumutpongpanich T, Saito Y, Ogasawara M, Indrawati LA, Uruha A, Okiyama N, Fujimoto M, Suzuki S, Nishino I: Absence of sarcoplasmic myxovirus resistance protein A (MxA) expression in antisynthetase syndrome in a cohort of 194 cases. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 45(5): 523-524, Aug, 2019
 - 27) Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Takahashi T, Fujii K, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Okada Y, Yoshizawa T, Van Lommel L, Schuit F, Goto YI, Mimaki M, Nishino I: COX6A2 variants cause a muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol.* 86(2): 193-202, Aug, 2019
 - 28) Tanboon J, Sanmaneechai O, Charuvani S, Sangruchi T, Galindo-Feria AS, Lundberg IE, Ohnuki Y, Shiina T, Suzuki S, Nishino I: Concurrent positive anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibody with reducing body myopathy: Possible double trouble. *Neuromuscul Disord.* 29(7): 543-548, Jul, 2019
 - 29) Yu M, Zhu Y, Xie Z, Zheng Y, Xiao J, Zhang W, Nishino I, Yuan Y, Wang Z: Novel TTN mutations and muscle imaging characteristics in congenital titinopathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 6(7): 1311-1318, Jul, 2019
 - 30) Hamanaka K, Miyatake S, Koshimizu E, Tsurusaki Y, Mitsuhashi S, Iwama K, Alkanaq AN, Fujita A, Imagawa E, Uchiyama Y, Tawara N, Ando Y, Mitsumi Y, Okubo M, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Iida A, Nishino I, Matsumoto N: RNA sequencing solved the most common but unrecognized NEB pathogenic variant in Japanese nemaline myopathy. *Genet Med.* 21(7): 1629-1638, Jul, 2019
 - 31) Nakamura K, Shibuya K, Nishino I, Kuwabara S: Dropped Head in Sporadic Late-onset Nemaline Myopathy. *Intern Med.* 58(13): 1967-1968, Jul, 2019
 - 32) Miyazaki M, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Oya Y, Saito Y, Nishino I, Takahashi

- Y: Chronic sarcoid myopathy mimicking sporadic inclusion body myositis. *Clin Neurol Neurosurg.* 182(2019): 84-86, Jul, 2019
- 33) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Mori M, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Ito H, Higuchi I, Hashiguchi A, Nodera H, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M: The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 14(1): 155, Jun, 2019
 - 34) Der Vartanian A, Quétin M, Michineau S, Auradé F, Hayashi S, Dubois C, Rocancourt D, Drayton-Libotte B, Szegedi A, Buckingham M, Conway SJ, Gervais M, Relaix F: PAX3 Confers Functional Heterogeneity in Skeletal Muscle Stem Cell Responses to Environmental Stress. *Cell Stem Cell.* 24(6): 958-973, Jun, 2019
 - 35) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, Kamada S, Noda T, Onda A, Ohira M, Isami A, Hiramatsu S, Hibino M, Nakane S, Noda S, Yutani S, Hanazono A, Yaguchi H, Takao M, Shiina T, Katsuno M, Nakahara J, Matsubara S, Nishino I, Suzuki S: Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun.* 100: 105-113, Jun, 2019
 - 36) Onda A, Miyagawa S, Takahashi N, Gochi M, Takagi M, Nishino I, Suzuki S, Oishi C, Yaguchi H: Pembrolizumab-induced Ocular Myasthenia Gravis with Anti-titin Antibody and Necrotizing Myopathy. *Intern Med.* 58(11): 1635-1638, Jun, 2019
 - 37) Ozawa K, Mochizuki K, Manabe Y, Yoshikura N, Shimohata T, Nishino I, Goto YI: Reply to: Diagnosing MELAS requires not only an mtDNA variant but also an appropriate phenotype. *Doc Ophthalmol.* 138(3): 257-258, Jun, 2019
 - 38) Pogoryelova O, Urtizberea JA, Argov Z, Nishino I, Lochmüller H, ENMC workshop study group: 237th ENMC International Workshop: GNE myopathy – current and future research Hoofddorp, The Netherlands, 14-16 September 2018. *Neuromuscul Disord.* 29(5): 401-410, May, 2019
 - 39) Nishikawa A, Iida A, Hayashi S, Okubo M, Oya Y, Yamanaka G, Takahashi I, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Three novel MTM1 pathogenic variants identified in Japanese patients with X-linked myotubular myopathy. *Mol Genet Genomic Med.* 7(5): e621, May, 2019
 - 40) Matsumoto C, Mori-Yoshimura M, Noguchi S, Endo Y, Oya Y, Murata M, Nishino I, Takahashi Y: Phenotype of a limb-girdle congenital myasthenic syndrome patient carrying a GFPT1 mutation. *Brain Dev.* 41(5): 470-473, May, 2019
 - 41) Funayama K, Shimizu H, Tanaka H, Kawachi I, Nishino I, Matsui K, Takahashi N, Koyama A, Katsuragi-Go R, Higuchi R, Aoyama T, Watanabe H, Kakita A, Takatsuka H: An autopsy case of peliosis hepatis with X-linked myotubular myopathy. *Leg Med (Tokyo).* 38 (2019): 77-82, May, 2019
 - 42) Shimomura H, Lee T, Tanaka Y, Awano H, Itoh K, Nishino I, Takeshima Y: Two closely spaced mutations in cis result in Ullrich congenital muscular dystrophy. *Hum Genome Var.* 2019 (6): 21, eCollection, Apr, 2019
 - 43) Uchino S, Iida A, Sato A, Ishikawa K, Mimaki M, Nishino I, Goto YI: A novel compound heterozygous variant of *ECHS1* identified in a Japanese patient with Leigh syndrome. *Hum Genome Var.* 2019 (6): 19, eCollection, Apr, 2019

- 44) Ozawa K, Mochizuki K, Manabe Y, Yoshikura N, Shimohata T, Nishino I, Goto YI: Retinal dystrophy associated with a single-base deletion mutation in mitochondrial DNA 3271 in patient with MELAS syndrome. *Doc Ophthalmol.* 138(2): 147-152, Apr, 2019
- 45) 矢田知大, 三輪隆志, 荒木克哉, 木田 亨, 豊岡圭子, 西野一三, 巽 千賀夫: 筋生検から診断に至った全身性 AL アミロイドーシスの 1 例. *臨床神経学.* 60(1): 60-63, Jan, 2020
- 46) 森まどか, 山下 賢, 鈴木直輝, 勝野雅央, 村田顕也, 野寺裕之, 手島梨恵, 稲村達海, 西野一三, 青木正志: 封入体筋炎患者を対象とする BYM338 の後期第 II 相 / 第 III 相試験 (RESILIENT): 日本人部分集団データ. *臨床神経学.* 59(12): 806-813, Dec, 2019
- 47) 原 賢寿, 宮田 元, 西野一三: MYH7 遺伝子変異による Laing 型遠位型ミオパチーの 1 例. *臨床神経学.* 59(12): 823-828, Dec, 2019
- 48) 濱口真衣, 藤田裕明, 鈴木圭輔, 中村利生, 西野一三, 平田幸一: 上肢の筋肥大を呈した成人発症 calpainopathy の孤発男性例. *臨床神経学.* 59(11): 740-745, Nov, 2019
- 49) 中村崇志, 上野達哉, 新井 陽, 鈴木千恵子, 西野一三, 富山誠彦: 腓腹筋の筋肥大をきたさず持続性高 CK 血症を呈した S1 神経根症の 1 例. *臨床神経学.* 59(9): 592-595, Sep, 2019

(2) 著書

- 1) 斎藤良彦, 西野一三: Case 13. 脳神経内科医のための末梢神経・筋疾患 診断トレーニング「電気生理×病理×画像」を読み解く 30 ケース, (編集: 楠 進, 園生雅弘, 清水 潤), 南江堂, 東京, pp187-190, Jun, 2019
- 2) 小笠原真志, 西野一三: ウルリッヒ病 [指定難病 29]. 指定難病ペディア 2019, (監修・編集: 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整), 日本医師会, 東京, pp123-124, Jun, 2019
- 3) 小笠原真志, 西野一三: ベスレムミオパチー [指定難病 31]. 指定難病ペディア 2019, (監修・編集: 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整), 日本医師会, 東京, pp124-125, Jun, 2019

(3) 総説

- 1) Tanboon J, Nishino I: Classification of idiopathic inflammatory myopathies: pathology perspectives. *Curr Opin Neurol.* 32(5): 704-714, Oct, 2019
- 2) 大久保真理子, 西野一三: 筋ジストロフィー. 内科学書. 改訂第 9 版 Vol. 6: 577-583, Aug, 2019
- 3) 井上道雄, 西野一三: 先天性ミオパチー. 内科学書. 改訂第 9 版 Vol. 6: 583-587, Aug, 2019
- 4) 井上道雄, 西野一三: 炎症性筋疾患の抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体. *脳神経内科.* 91(2): 164-171, Aug, 2019

(4) その他 新聞等

- 1) 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, 埜中征哉, 岡田随象, 吉澤拓也, Van Lommel L, Schuit F, 後藤雄一, 三牧正和, 西野一三: 筋肉の難病, 原因遺伝子特定. *日経産業新聞 日刊第 12093 号*, 7.17, 2019
- 2) 大久保真理子: AOCN 2018 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (2018 年 11 月 7 日 ~ 11 日, ソウル) 学会印象記. *BRAIN and NERVE - 人口知能と神経科学.* 71(7): 826-827, Jul, 2019

2. 学会発表

(1) 特別講演、シンポジウム

- 1) Nishino I: Myositis - diagnosis and recent progress. One City One Doctor Conference (Lanzhou Medical University Second Hospital), Lanzhou, China, 11.30, 2019 (28-30)
- 2) Nishino I: Muscle imaging. The Neuromuscular Disorders' Training Course (Fudan University Huashan Hospital), Shanghai, China, 11.28, 2019 (28-30)
- 3) Nishino I: Recent progress on inflammatory myopathies. 13th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association (Melia Yangon), Yangon, Myanmar, 9.20, 2019 (20-22)
- 4) Nishino I: Inflammatory myopathy. One City One Doctor Conference (Second Hospital, Shanxi Medical University), Taiyuan, China, 7.20, 2019 (7.19-7.20)
- 5) Nishino I: GNE myopathy - Where are we? 18th Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center (JW Marriott Mumbai Sahar), Maharashtra, India, 6.2, 2019
- 6) Nishino I: Current status of GNE myopathy therapy development. GNE Myopathy Stakeholder Meeting (Holiday Inn, Mumbai International Airport), Maharashtra, India, 6.2, 2019
- 7) Nishino I: Can myopathies be distal? 18th Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center (JW Marriott Mumbai Sahar), Maharashtra, India, 6.1, 2019 (3.31-6.2)
- 8) Noguchi S: MFM in Japan. 246th ENMC International Workshop (Courtyard Marriot Amsterdam Airport Hotel), Hoofddorp, The Netherlands, 5.24, 2019 (5.24-5.26)
- 9) Nishino I: Update on distal myopathy. 4th Neuromuscular Disorders' Time Symposium Shanghai (Fudan University Huashan Hospital), Shanghai, China, 5.11, 2019
- 10) Nishino I: Update on distal myopathy. 3rd International Taiwanese Congress of Neurology (The Taipei International Convention Center), Taipei, Taiwan, 5.4, 2019 (5.3-5.5)
- 11) 西野一三: 自己免疫性炎症性筋疾患—自己抗体, 筋病理, 治療. 第 37 回日本神経治療学会学術集会 (パシフィコ横浜), 横浜市, 11.6, 2019 (11.5-11.7)
- 12) 西野一三: 免疫介在性壊死性ミオパチーの筋病理と疾患概念. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会 (幕張メッセ国際会議場), 千葉市, 9.26, 2019 (9.26-9.27)
- 13) 林 晋一郎: 筋発生・再生過程における骨格筋細胞の分化制御機構. 第 74 回日本体力医学会大会 (つくば国際会議場), つくば市, 9.19, 2019 (9.19-9.21)
- 14) 林 晋一郎, 真鍋一郎, 西野一三, 大石由美子: 骨格筋の再生・発生過程における筋細胞の分化制御メカニズム. 第 92 回日本生化学会大会 (パシフィコ横浜), 横浜市, 9.18, 2019 (9.18-20)
- 15) 西野一三: 遺伝性筋疾患の統合的ゲノム診断. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)

(2) 国際学会

- 1) Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S, Tachimori H, Okiyama N, Fujimoto M, Nishino I: Dermatomyositis Sine Dermatitis – Association with Anti-NXP-2 Autoantibodies. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen V, Denmark, 10.5, 2019 (10.1-5)
- 2) Noguchi S, Ogawa M, Nishino I: Single cell RNA-seq unravels the molecular pathomechanism for collagen VI-related disorders in murine model. 24th International

- Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.4, 2019 (10.1-5)
- 3) Okubo M, Iida A, Inoue M, Saito Y, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Genetic diagnosis in large Japanese cohort using targeted re-sequencing system. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.4, 2019 (10.1-5)
 - 4) Shimizu-Motohashi Y, Takeshita E, Ishiyama A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nonaka I, Maruo K, Okubo M, Saito Y, Nishino I, Sasaki M, Komaki H: Assessment of longitudinal developmental milestones in Fukuyama congenital muscular dystrophy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.4, 2019 (10.1-5)
 - 5) Ozaki A, Ishiyama A, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Noguchi S, Nishino I, Sasaki M: Phenotype and pathological variability in *RYR1*-related myopathy with compound heterozygous variants in Japan. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.4, 2019 (10.1-5)
 - 6) Kabeya Y, Iwamori T, Yonezawa S, Takeuchi Y, Nakano H, Nagisa Y, Okubo M, Inoue M, Tokumasu R, Ozawa I, Takano A, Nishino I: AI-based muscle histopathologist can differentiate major muscular dystrophies better than human. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.4, 2019 (10.1-5)
 - 7) Ishiguro K, Nakayama T, Yoshioka M, Murakami T, Kajino S, Shichiji M, Sato T, 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. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
 - 8) Sherif El R, Hussein R, Gamal M, Nishino I: Focal muscle contraction of biceps brachii-a clinical sign highly specific to dysferlinopathy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
 - 9) Saito Y, Noguchi S, Nishikawa A, Hayashi S, Iida A, Nishino I: ADSSL1 myopathy is a fatigability disease presenting both nemaline bodies and lipid droplets in skeletal muscles-a study of 57 Japanese cases. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
 - 10) Kumutpongpanich T, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: ETS1 facilitates muscle satellite cell proliferation and stemness perpetuation. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
 - 11) Ogasawara M, Ogawa M, Endo Y, Lee J, Inoue Y, Inoue T, Nishino I, Noguchi S: Two murine models for tubular aggregate myopathy with mutations in *Stim1* and *Orai1*. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
 - 12) Hayashi S, Noguchi S, Kumutpongpanich T, Iida A, Okubo M, Matsuo M, Nishino I: Mutation-specific therapy for X-linked myotubular myopathy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)

- 13) Goh K, Low S, Mun K, Tan C, Shahrizaila N, Nishino I, Wong K: Bcl-2-associated athanogene-3 (BAG3) myopathy in an ethnic-Indian Malaysian patient. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
- 14) Ishiyama A, Oitani Y, Kosuga M, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M: Becker muscular dystrophy with acid α -glucosidase pseudodeficiency. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
- 15) Indrawati LA, Noguchi S, Tanboon J, Ogasawara M, Saito Y, Kumutpongpanich T, Inoue M, Okubo M, Fukuda T, Sugie H, Goto Y, Iida A, Hayashi S, Nishino I: Infantile-onset lipid storage myopathy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
- 16) Sugie K, Komaki H, Kurashige T, Ohkuma A, Eura N, Shiota T, Iguchi N, Nanaura H, Abe T, Nonaka I, Nishino I: Clinical features of X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) in Japan: A nationwide survey. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
- 17) Liang W, Wang C, Chen W, Suzuki S, Nishino I, Jung Y: Treatment experience of Taiwanese patients with anti-HMGCR myopathy. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)
- 18) Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Takahashi T, Fujii K, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Yoshizawa T, Van Lommel L, Schuit F, Goto Y, Mimaki M, Nishino I: Bi-allelic mutations in COX6A2 cause a striated muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency. 24th International Congress of the World Muscle Society (Tivoli Concert Hall), Copenhagen V, Denmark, 10.2, 2019 (10.1-5)

(3) 一般学会

- 1) 杉本 立夏, 清水 玲子, 小平 美奈, 南 久美子, 南 成祐, 後藤 雄一: Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者検査により体細胞モザイクが示唆された症例に対する遺伝カウンセリング. 第 64 回日本人類遺伝学会 (長崎新聞文化ホール), 長崎市, 11.8, 2019 (11.6-11.9)
- 2) 長岡詩子, 安井利夫, 漆葉章典, 辛島 淳, 船井明日香, 菅谷慶三, 宮本和人, 小森隆司, 磯崎英治, 井上道雄, 西野一三: 心筋障害を欠き軽度の表現型を示した Danon 病の一例. 第 64 回日本人類遺伝学会 (長崎新聞文化ホール), 長崎市, 11.7, 2019 (11.6-11.9)
- 3) 岡崎哲也, 松浦香里, 笠城典子, 足立香織, 甲斐政親, 大久保真理子, 西野一三, 難波栄二, 前垣義弘: Duchenne muscular dystrophy like phenotype in a LGMD2I patient with FKRP gene mutation. 第 64 回日本人類遺伝学会 (長崎新聞文化ホール), 長崎市, 11.7, 2019 (11.6-11.9)
- 4) 大久保真理子, 野口 悟, 飯田有俊, 林 晋一郎, 西野一三: 次世代シーケンサーを用いたデュシェンヌ / ベッカー型筋ジストロフィーの遺伝学的解析 (続報). 第 64 回日本人類遺伝学会 (長崎新聞文化ホール), 長崎市, 11.7, 2019 (11.6-11.9)
- 5) 岡部裕真, 鈴木佑弥, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 伊関千書, 小山信吾, 石澤賢一, 南 成祐, 西野一三: Myotonic discharges を認めた眼咽頭型筋ジストロフィーの 1 例. 第 104 回日本神経学会東北地方会 (青森県観光物産館), 青森市, 8.31, 2019

- 6) 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, 埜中征哉, 岡田随象, 吉澤拓也, Van Lommel L, Schuit F, 後藤雄一, 三牧正和, 西野一三: COX6A2 変異は横紋筋特異的なチトクローム c 酸化酵素欠損症を引き起こす. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.3, 2019 (8.2-8.3)
- 7) 吉岡和香子, 飯田有俊, 岡田随象, 大矢 寧, 大久保真理子, 小川 恵, 松田文彦, 日笠幸一郎, 森 まどか, 中村治雅, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野一三: GNE ミオパチー p.D207V 変異は軽症型変異であり, ホモ接合体では極めて稀にしか発症しない. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 8) 小笠原真志, 遠藤ゆかり, Lee JM, 小川 恵, 井上高良, 井上由紀子, 西野一三, 野口 悟: Tubular aggregate myopathy のモデルマウスの作成. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 9) Kumutpongpanich T, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: ETS1 regulates muscle stem cell proliferation and stemness perpetuation. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 10) 斎藤良彦, 西川敦子, 飯田有俊, 野口 悟, 西野一三: ADSSL1 ミオパチーは脂肪滴を伴う易疲労性のネマリンミオパチーである. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 11) Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Nishino I: Perifascicular HLA-DR expression in anti-synthetase syndrome. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 12) Indrawati LA, El Sherif R, Olive M, Saito Y, Ogasawara M, Tanboon J, Kumutpongpanich T, Yoshioka W, Okubo M, Inoue M, Nishino I: Lipodystrophy in Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 13) 川幡由希香, 川原玄理, 井上道雄, 西野一三, 林 由起子: HSPB8 ミオパチーにおけるタンパク質凝集体の解析. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 14) 村山 尚, 山澤徳志子, 小林琢也, 呉林なごみ, 野口 悟, 井上高良, 井上由紀子, 森 修一, 飯沼大翔, 間中紀暁, 湯浅磨里, 影近弘之, 西野一三, 櫻井 隆: 悪性高熱症モデルマウスを用いた新規 1 型リアノジン受容体阻害薬の治療効果の検討. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 15) 小牧遼平, 森 まどか, 橋本泰昌, 大矢 寧, 滝澤歩武, 南 成祐, 西野一三, 青木吉嗣, 高橋祐二: 骨格筋症状に対し, 重度の心筋障害に呈したベッカー型筋ジストロフィーの一例. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 16) 鈴木直輝, 森 まどか, 山下 賢, 木村 円, 豎山真規, 井泉瑠美子, 小野洋也, 高橋俊明, 西野一三, 青木正志: 封入体筋炎の患者アンケート調査. 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2, 2019 (8.2-8.3)
- 17) 井上道雄, Indrawati LA, 小笠原真志, Kumutpongpanich T, 斎藤良彦, Tanboon J, 大久保真理子, 漆葉章典, 鈴木重明, 西野一三: 抗合成酵素症候群と皮膚筋炎は病態が異なる. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 6.1, 2019 (5.31-6.2)
- 18) 石黒久美子, 石垣景子, 中山貴博, 佐藤孝俊, 七字美延, 村上てるみ, 梶野幸子, 村上信行, 大久保真理子, 林 由起子, 西野一三, 永田 智: 小児期発症カベオリン異常症の骨格筋 MRI 画像の特徴的な所見. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 6.1, 2019 (5.31-6.2)

- 19) 西口奈菜子, 森山 薫, 原口康平, 里 龍晴, 森内浩幸, 井上道雄, 大久保真理子, 西野一三: 新生児期に舌の線維束攣縮を認め, 脊髄性筋萎縮症 1 型との鑑別を要した中心核ミオパチー乳児重症型の 1 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 6.1, 2019 (5.31-6.2)
- 20) 横山はるな, 石山昭彦, 本橋裕子, 竹下絵里, 齋藤貴志, 中川栄二, 小牧宏文, 大矢 寧, 西野一三, 大野欽司, 佐々木征行: 発症時期別にみた先天性筋無力症候群の呼吸障害の特徴. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 6.1, 2019 (5.31-6.2)
- 21) 李 知子, 徳永沙知, 牟禮慎子, 三崎真生子, 下村英毅, 西野一三, 伊東恭子, 竹島泰弘: 家族歴のない高 CK 血症女児の臨床背景の検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 6.1, 2019 (5.31-6.2)
- 22) 熊木達郎, 新保裕子, 露崎 悠, 山本亜矢子, 成 健史, 市川和志, 辻 恵, 井合瑞江, 山下純正, 相田典子, 黒澤健司, 村山 圭, 西野一三, 後藤雄一, 後藤知英: MT-ND1 の新規変異 m. 3955G > A を同定した新生児期発症の Leigh 脳症. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 6.1, 2019 (5.31-6.2)
- 23) 中村 和 幸, 安 孫子 貴 洋, 西野一三, 山本洋平, 三井哲夫: Muscular dystrophy-dystroglycanopathy type B3(MDDGB3) に新規 POMGNT1 変異を認めた 1 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 5.31, 2019 (5.31-6.2)
- 24) 尾崎文美, 竹下絵里, 小牧宏文, 立森久照, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 中川栄二, 埜中征哉, 南 成祐, 西野一三, 佐々木征行: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの長期歩行可能例の臨床的特徴に関する検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋国際会議場), 名古屋市, 5.31, 2019 (5.31-6.2)
- 25) 森まどか, 大矢 寧, 小牧宏文, 南 成祐, 西野一三, 瀬川 和彦, 高橋 祐二: Respiratory dysfunction of Becker muscular dystrophy. 第 60 回日本神経学会学術大会 (大阪国際会議場), 大阪市, 5.23, 2019 (5.22-25)
- 26) 首藤篤史, 森まどか, 水野由輝郎, 吉田寿美子, 石原奈保子, 南 成祐, 森本笑子, 丸尾和司, 埜中征哉, 小牧宏文, 西野一三, 関口正幸, 佐藤典子, 武田伸一, 高橋祐二: Reduced brain volume and central nervous system involvement in Becker muscular dystrophy. 第 60 回日本神経学会学術大会 (大阪国際会議場), 大阪市, 5.22, 2019 (5.22-25)
- (4) その他 (講演等)
- 1) 森まどか, 吉岡和香子, 吉田寿美子, 高橋祐二, 西野一三, 中村治雅: GNE ミオパチーのメンタルヘルスについてのアンケート調査. 第 6 回 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会. 港区 (フクラシア浜松町), 12.1, 2019
- 2) 吉岡和香子: 遺伝に関する基礎知識及び GNE ミオパチー軽症型変異の特徴. NPO 法人 PADM 第 6 期定時総会, 品川区 (品川インターシティ), 4.20, 2019

その他 (研究成果発表会、研究所発表会)

3. 班会議発表

- 1) 井上道雄, 米川貴博, 後藤加奈子, 小川 恵, 齋藤良彦, 飯田有俊, 野口 悟, 西野一三: ベスレムミオパチー・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの mutation profile. 厚生労働科

- 学研究費補助金（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）（研究代表者：青木正志）令和元年度班会議，仙台市（東北大学医学部 星陵会館），1.24, 2020
- 2) 杉江和馬，小牧宏文，倉重毅志，大熊 彩，江浦信之，塩田 智，井口直彦，松井 健，阿部達哉，形岡博史，森 英一郎，埜中征哉，西野一三：日本における過剰自己食食を伴う X 連鎖性ミオパチー（XMEA）患者の臨床病理学的特徴。厚生労働科学研究費補助金（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）（研究代表者：青木正志）令和元年度班会議，仙台市（東北大学医学部 星陵会館），1.24, 2020.
 - 3) 石山昭彦，小牧宏文：先天性ミオパチの患者登録 Remudy の現状報告と診療の手引き。厚生労働科学研究費補助金（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）（研究代表者：青木正志）令和元年度班会議，仙台市（東北大学医学部 星陵会館），1.24, 2020
 - 4) 平 賢一郎，山本敏之，藤田 智，大矢 寧，二藤隆春，西野一三，高橋祐二：Cricopharyngeal bar は封入体筋炎における誤嚥性肺炎のリスクである。厚生労働科学研究費補助金（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）（研究代表者：青木正志）令和元年度 IBM 分科会，仙台市（東北大学医学部 星陵会館），1.24, 2020
 - 5) 首藤篤史，森 まどか，水野由輝郎，吉田寿美子，石原奈保子，南 成祐，森本笑子，丸尾和司，埜中征哉，小牧宏文，西野一三，関口正幸，佐藤典子，武田伸一，高橋祐二：Becker 型筋ジストロフィーの中樞神経障害についての画像的検討。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）令和元年度班会議，千代田区（JA 共済ビルカンファレンスホール），11.29, 2019 (11.29-30)
 - 6) 吉岡和香子，宮坂尚幸，織田友理子，清水玲子，高橋祐二，西野一三，中村治雅，森まどか：Remudy 登録 GNE ミオパチー患者における妊娠・出産の実態調査。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）令和元年度班会議，千代田区（JA 共済ビルカンファレンスホール），11.29, 2019 (11.29-30)
 - 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開発—シングルセル RNAseq が解き明かす VI 型コラーゲン関連ミオパチーの分子病態—。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）令和元年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），11.27, 2019 (11.27-11.28)
 - 8) 林 晋一郎：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。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）令和元年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），11.26, 2019 (11.25-11.26)
 - 9) 井上道雄，西野一三：皮疹のない皮膚筋炎の存在—抗 NXP-2 抗体との関連。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）令和元年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），11.25, 2019 (11.25-11.26)

- 10) 斎藤良彦, 西野一三: ADSSL1 ミオパチーは日本で最も多いネマリンミオパチーである一日本人患者 63 例の特徴. 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) 令和元年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.25, 2019 (11.25-11.26)
- 11) 大久保真理子, 林 晋一郎, 野口 悟: ゲノム編集技術を応用した遺伝性筋疾患の診断, 病態解析, 治療法開発～脊髄小脳変性症の新規分子病態メカニズムの解明に向けた, RNA-seq を用いたアプローチ～. 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「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) 令和元年度班会議, 中央区 (AP 東京八重洲通り), 10.30, 2019
- 12) 飯田有俊: 精神・神経筋疾患バイオリソースと臨床ゲノム情報による新規原因遺伝子の探索. 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「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) 令和元年度班会議, 中央区 (AP 東京八重洲通り), 10.30, 2019

➤ 受賞

- 1) Inoue M: Elzevier Prize for Best Oral or Poster Presentation, 24th International Congress of the World Muscle Society, Copenhagen, Denmark, 10.1-10.5, 2019
- 2) Saito Y: Elzevier Runner-up Prize, 24th International Congress of the World Muscle Society, Copenhagen, Denmark, 10.1-10.5, 2019
- 3) Indrawati LA: Elzevier Runner-up Prize, 24th International Congress of the World Muscle Society, Copenhagen, Denmark, 10.1-10.5, 2019
- 4) 大久保真理子: The Journal of Human Genetics Young Scientist Award, 第 64 回日本人類遺伝学会 (長崎新聞文化ホール), 長崎市, 11.6-11.9, 2019
- 5) 井上道雄: Young Investigator's Award, 日本筋学会第 5 回学術集会 (東京大学), 文京区, 8.2-8.3, 2019

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、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、2019 年 11 月より本格的な登録が開始された。

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、北見欣一、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*-欠損マウスが新しい発達障害のモデル動物を提唱している。*mecp2*-欠損マウスとの double mutant は致死である子こと、*mecp2*-欠損マウスに見られるヘテロクロマチンパターンの違いから軽症化因子の探索を進めた。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

Pelizaeus-Merzbacher 病や PCWH などの先天性大脳白質形成不全症について、iPS 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について論文発表した。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の確立、クルクミンを用いた Pelizaeus-Merzbacher 病治療研究を NCNP 病院で継続している。

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学研究を行うとともに，その試料をMGCのNCNPバイオバンク内に登録し，アレイCGHや次世代シーケンサーを用いたゲノム解析等に活用している．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開発研究を継続した．

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，大島拓也，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）の臨床的有用性を確認する新たな多施設共同研究（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開始した．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，日本レット症候群協会，レット症候群支援機構（家族会），MECP2重複症候群の患者・家屋会，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，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，東京都保険医療公社玉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，病院主催の遺伝カウンセリングセミナー「ミトコンドリア病」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，文科省特定胚専門委員会委員，日本医学会連合研究倫理委員会委員の活動を行った．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保険収載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) Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu S-I, Hirakawa A, Kamimura N, Ohtsubo H, Fukai Y, Murakami T, Koga Y, Goto Y, Ohta S, Sunada Y: Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS; a multicenter, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 90: 529-536, 2019
- 2) Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Izumi H, Matsushima Y, Ichinohe N, Goto Y, Okada T, Inoue K: Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA. *JCI Insight.* 2019 May 16; 4(10): e125052
- 3) Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sigai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Sjiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsunashi S, Miyatake S, Tanaka A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi Y, Goto Y, Matsumoto N: Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. *J Med Genet.* 56(6): 396-407, 2019
- 4) Nomura E, Ohta Y, Tadokoro K, Sato K, Sasaki R, Takahashi Y, Yamashita T, Takemoto M, Hishikawa N, Goto Y, Abe K: A unique Japanese CPEO family with a novel homozygous m.14819T>G (p.S25A) substitution. *J Neurol Sci.* 400: 145-147, 2019
- 5) Uchino S, Iida A, Sato A, Ishikawa K, Mimaki M, Nishino I, Goto Y: A novel bi-allelic *ECHS1* mutation identified in a Japanese patient with Leigh syndrome. *Hum Genome Var.* 6: 1-4, 2019
- 6) Iida A, Takano K, Takeshita E, Hirabayashi S, Inaba Y, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Inoue K, Goto Y: A novel *PAK3* pathogenic variant identified in two siblings from a Japanese family with nonsyndromic X-linked intellectual disability. *Mol Case Studies.* 5: a003988, 2019
- 7) Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Takahashi T, Fujii K, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Okada Y, Yoshizawa T, Lommel LV, Schuit F, Goto Y, Mimaki M, Nishino I: *COX6A2* variants cause a muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol.* 86: 193-202, 2019
- 8) Hirasawa-Inoue A, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Inoue K, Goto Y, Sasaki M: Static leukoencephalopathy associated

- with 17p13.3 microdeletion syndrome: A case report. *Neuropediatrics*. 50(06): 387-390, 2019
- 9) Takeshita E, Iida A, Abe-Hatano C, Nakagawa E, Sasaki M, Inoue K, Goto Y: Ten novel insertion/deletion variants in *MECP2* identified in Japanese patients with Rett syndrome. *Hum Genome Var*. 6: 48, 2019
 - 10) Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Saito T, Otsuki T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Itoh M: Altered expression of astrocyte-related receptors/channels correlates with epileptogenesis in hippocampal sclerosis. *Pediatr Dev Pathol*. 22 (6): 532-539, 2019
 - 11) Nagao T, Shintani Y, Hayashi T, Koika H, Kato H, Nishida Y, Yamazaki S, Tsukamoto O, Yashirogi S, Yazawa I, Asano Y, Shinzawa-Itoh K, Imamura H, Suzuki T, Suzuki T, Goto Y, Takashima S: Higd1a improves respiratory function in the modes of mitochondrial disorder. *FASEB J*. 34: 1859-1871, 2020 Jan
 - 12) Sasaki R, Ohta Y, Hatanaka N, Tadokoro K, Nomura E, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Omote Y, Morimoto E, Teshigawara S, Wada J, Goto Y, Abe K: A novel homoplasmic mitochondrial DNA mutation (m.13376T>C, p.I347T) of MELAS presenting characteristic medial temporal lobe atrophy. *J Neurol Sci*. 408: 116460, 2020
 - 13) Tabata K, Iida A, Takeshita E, Nakagawa E, Sato N, Sasaki M, Inoue K, Goto Y: A novel pathogenic *NFIX* variant in a Malan syndrome patient associated with hindbrain overcrowding. *J Neurol Sci*. 412: 116758, 2020
 - 14) Ishiyama M, Tamura S, Ito H, Takei H, Hoshi M, Asano M, Itoh M, Shirakawa T: Early postnatal treatment with valproate induces Gad1 promoter remodeling in the brain and reduces apnea episodes in Mecp2-null mice. *Int J Mol Sci*. 20(20): 5177, 2019.
 - 15) Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M: MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 8(2): e1088, 2020
 - 16) Taniguchi K, Yamamoto F, Arai T, Yang J, Sakai Y, Itoh M, Mamada N, Sekiguchi M, Yamada D, Saitoh A, Kametani F, Tamaoka A, Araki YM, Wada K, Mizusawa H, Araki W: Tyrosol reduces amyloid-oligomer neurotoxicity and alleviates synaptic, oxidative, and cognitive disturbances in Alzheimer's disease model mice. *J Alzheimer's Dis*. 70(3): 937-952, 2019
 - 17) Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H: A case of de novo splice site variant in *SLC35A2* showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med*. Aug; 7(8): e814, 2019
 - 18) Hijazi H, Coelho FS, Gonzaga-Jauregui C, Bernardini L, Mar SS, Manning MA, Hanson-Kahn A, Naidu S, Srivastava S, Lee JA, Jones JR, Friez MJ, Alberico T, Torres B, Fang P, Cheung SW, Song X, Davis-Williams A, Jornlin C, Wight PA, Patyal P, Taube J, Poretti A, Inoue K, Zhang F, Pehlivan D, Carvalho CMB, Hobson GM, Lupski JR: Xq22 deletions and correlation with distinct neurological disease traits in females: further evidence for a contiguous gene syndrome. *Hum Mutat*. 41(1): 150-168, 2020.

- 19) Fukada M, Yamada K, Eda S, Inoue K, Ohba C, Matsumoto N, Saitsu H, Nakayama A: Identification of novel compound heterozygous mutations in ACO2 in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy. Mol Genet Genomic Med. 7(7): e00698, 2020
- 20) Kouga T, Koizume S, Aoki S, Jimbo E, Yamagata T, Inoue K, Osaka H: Drug screening for Pelizaeus-Merzbacher disease by quantifying the total levels and membrane localization of PLP1. Mol Genet Metab Rep. 20: 100474, 2019
- 21) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T: Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. J Hum Genet. 64(7): 665-671, 2019

(2) 著書

- 1) Inoue K: Pelizaeus-Merzbacher Disease: Molecular and Cellular Pathologies and Associated Phenotypes. In: Sango K., Yamauchi J., Ogata T., Susuki K. (eds) Myelin. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1190. Springer, Singapore. 2019, 201-216.
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー (編集: 五十嵐隆), pp.348-352, 2019
- 3) 伊藤雅之: 乳児期より重度精神運動発達遅滞をきたし, 特徴的な画像を呈した姉妹例. 小児神経疾患の遺伝学的アプローチ. 日本小児神経学会編集, 診断と治療社, 東京, pp184-188, 2019
- 4) 伊藤雅之: ジュベール症候群関連疾患. 生涯教育シリーズ 96. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整 (監修・編集), 日本医師会雑誌 148 (特別号 1), 日本医師会, 東京, pp131, 2019
- 5) 中川栄二: 特殊なてんかん: 反射てんかん. 精神科診療マニュアル, 「精神科」編集委員会編. 科学評論社, 東京, 35 巻 Suppl.1 pp292-298, Jul, 2019

(3) 総説

- 1) 後藤雄一: MELAS. 小児科診療. 82(4): 471-475, 2019
- 2) 竹下絵理, 後藤雄一: ミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. 小児科診療. 82(4): 457-462, 2019
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中発作症候群 (MELAS). 小児科. 60(6): 907-911, 2019
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病 [指定難病 21]. 日本医師会雑誌. 148・特別号 (1): S260-S261, 2019 June
- 5) 後藤雄一: バリエント (variant) と疾患. Clinical Neuroscience. 38: 288-290, 2020 Mar

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Goto Y: The pathological signature for mitochondrial diseases - A case of reversible COX deficiency. The 44th Oxford Muscle Symposium, Oxford, UK, 7.12, 2019
- 2) 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, 大阪, 2020 年 2 月 2 日

- 3) 伊藤雅之: 新生児低酸素性虚血性脳症の治療戦略: ヒト化抗体の臨床応用をめざして. バイオ創薬研究会, 米子, 鳥取, 2019 年 10 月 1 日
- 4) 伊藤雅之: 新生児低酸素性虚血性脳症モデル動物からみつけた低体温反応性分子 LOX-1 の臨床応用. 第 22 回日本脳低温療法・体温管理学会学術集会, 東京, 2019 年 7 月 13 日
- 5) Inoue K: Developing molecular therapies for childhood white matter diseases: Pelizaeus-Merzbacher disease. Symposium 12 “White matter disease” 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, Malaysia, 9.19, 2019
- 6) 井上健: Pelizaeus-Merzbacher 病に対する遺伝子治療. シンポジウム「中枢神経疾患に対する遺伝子治療最前線」. 第 61 回日本小児神経学会, 名古屋, 5.31, 2019
- 7) 竹下絵里: 令和時代の筋ジストロフィー医療～世界のトップランナーを目指す国立病院の役割, デュシェンヌ型筋ジストロフィーのアウトカムメジャー研究と自然歴研究. 第 73 回国立病院機構総合医学会, 名古屋, 11.8, 2019
- 8) 中川栄二: 発達障害とてんかん～小児神経科の立場から～神経発達を考慮した治療. 第 115 回日本精神神経学会学術総会, 新潟, 6.22, 2019
- 9) 中川栄二: 神経発達症における新規薬剤. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 薬事小委員会主催セミナー 2 シンポジウム, 小児神経領域における新規薬剤の効能と注意点, 名古屋, 6.2, 2019

(2) 国際学会

- 1) Ogishima S, Murakami Y, Goto Y, Hirata M, Imoto S, Matsuda K, Miyamoto Y, Morisaki T, Morita M, Nagami F, Nakae H, Nishihara H, Suzuki K, Yokota H, Takagi T: Research and development of biobank network and operational support for promotion of utilization of biobank toward realization of genomic medicine. The Annual Meeting of International Society for Biological and Environmental Repositories, Shanghai, China, 5.7, 2019
- 2) Goto Y, Takeshita E, Hatakeyama H, Nishino I, Nonaka I: NCNP muscle biorepository for research on mitochondrial disease and biology. The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine & the 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Fukuoka, Japan, 10.3-5, 2019
- 3) Itoh M: Genetic distribution of Joubert syndrome related diseases in Japan. CILIA & CENTROSOMES. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES. Suzhou, China, 10.15, 2019
- 4) Itoh M: A histopathological study of pontosubicular neuron necrosis: Consideration of neuronal cell death in perinatal brain damage. The 13th World Congress on Brain Injury. Toronto, Canada, 3.15, 2019
- 5) Itoh M: Expression analysis of astrocyte-related receptors in epilepsy lesions. International Society for Neurochemistry. Montréal, Canada, 8.7, 2019
- 6) Itoh M: Partial loss of pancreas endocrine and exocrine cells of human ARX-null mutation: consideration of pancreas differentiation. the 44th FEBS 2019 Congress, Krakow, Poland, 7.8, 2019
- 7) Itoh M: Altered Expression of Astrocyte-related Receptors and Channels Correlates with Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis. The 33rd International Epilepsy Congress, Bangkok, Thailand, 6.24, 2019

- 8) Inoue K, Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Ichinohe N, Goto Y, Okada T: PLP1 gene suppression therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA (poster), The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2019, Houston, USA, 10.16, 2019
- 9) Nakagawa E: The Efficacy of Anti-epileptic Drugs for Sleep Disturbance and EEG Abnormality in Developmental Disorders. 24th Conference of Asian Federation on Intellectual Disabilities. Kathmandu, Nepal, 12.6, 2019

(3) 一般学会

- 1) 清水玲子, 南成祐, 杉本立夏, 井原千琴, 竹下絵里, 森まどか, 後藤雄一: 当センター病院における DMPK 遺伝子の TP-PCR 法による中断配列の検出. 日本遺伝カウンセリング学会第 43 回大会, 札幌, 8.3, 2019
- 2) 杉本立夏, 清水玲子, 小平美奈, 南久美子, 南成祐, 後藤雄一: Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者検査により体細胞モザイクが示唆された症例に対する遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 11.8, 2019
- 3) 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, 2019
- 4) 宮本祥子, 中島光子, 大橋伯, 平出拓也, 宮崎岳大, 黒沢健司, 山本俊至, 高梨潤一, 小坂仁, 井上健, 和田芳直, 岡本伸彦, 才津浩智: De novo スプライスサイト変異が同定された SLC35A2-CDG の 1 症例. 第 64 回人類遺伝学会, 長崎, 11.7, 2019
- 5) Inoue K, Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Ichinohe N, Goto Y, Okada T: Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA. 第 64 回人類遺伝学会, 長崎, 11.8, 2019
- 6) Iida A, Takano K, Takeshita E, Abe-Hatano C, Hirabayashi S, Inaba Y, Kosugi S, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Nakagawa E, Inoue K, Goto Y: A novel PAK3 pathogenic variant identified in two siblings from a Japanese family with X-linked intellectual disability. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎, 11.6-9, 2019
- 7) 李コウ, 岡田浩典, 鈴木禎史, 境和久, 泉仁美, 松島由紀子, 一戸紀孝, 岡田尚巳, 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. NEURO201, 新潟, 7.25-28, 2019
- 8) 竹下絵里, 立森久照, 本橋裕子, 石山昭彦, 小牧宏文, 埜中征哉, 佐々木征行: デュシェンヌ型筋ジストロフィー兄弟例の診断過程と臨床像の検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 5.31, 2019
- 9) 中川栄二, 荒畑幸絵, 住友典子, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 佐々木征行, 岩間一浩, 水口剛, 松本直道: 精神運動発達退行と進行性大脳萎縮を認める UBTF 遺伝子変異例の臨床経過. 第 42 回日本小児遺伝学会学術集会, 沖縄, 2.28-29, 2020
- 10) 飯島圭哉, 横佐古卓, 高山裕太郎, 村岡範裕, 木村唯子, 金子裕, 住友典子, 齋藤貴志, 中川栄二, 佐々木征行, 木村有喜男, 佐藤典子, 齋藤祐子, 後藤雄一, 岩崎真樹: FGFR1-TKD duplication を認めた低悪性度てんかん原性腫瘍の 2 症例. 第 13 回日本てんかん学会関東甲信越地方会, 東京, 6.29, 2019

(4) その他

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症～最近の話題。第6回筋ジストロフィー医療研究会，青森，10.11, 2019

3. 班会議発表

- 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：小杉眞司），京都，5.12 及び 10.13, 2019
- 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」（主任研究者：後藤雄一）令和元年度班会議，東京（国立精神・神経医療研究センター），11.29, 2019
- 3) 後藤雄一：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）令和元年度第1回班会議，東京（TKP 東京駅日本橋カンファレンスセンター），7.6, 2019
- 4) 後藤雄一：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）令和元年度第2回班会議，東京（東京国際フォーラム），12.28, 2019
- 5) 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）令和元年度班会議，東京（コンgresクエア日本橋），7.1, 2019 及び 2.12, 2020
- 6) 後藤雄一：てんかん患者の DNA 検体，カルテ情報の収集。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：薮田泰誠）令和元年度班会議，東京（東京大学医科学研究所），6.17, 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）令和元年度全体会議，東京（AMED 会議室），6.5, 2019
- 8) 後藤雄一：てんかん原性腫瘍病変の遺伝子解析。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）令和元年班会議，東京（国立精神・神経医療研究センター），6.19, 2019 及び 1.22, 2020
- 9) 後藤雄一：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。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」（研究代表者：砂田芳秀）令和元年班会議，東京（コンファレンススクエア エムプラス），1.29, 2020
- 10) 伊藤雅之：難治性てんかんの分子病理学的病態解明。精神・神経疾患研究開発費「てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発」（主任研究者：中川栄二）2019 年度班会議，小平（国立精神・神経医療研究センター），6.9 & 11.24, 2019
- 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）2019 年度班会議，名古屋，6.2, 2019

- 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）2019 年度班会議，東京，11.12,2019
- 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）2019 年度班会議，大阪，2.2, 2020
- 14) 伊藤雅之：厚生労働省難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の臨床研究」（ジュベール症候群関連疾患担当研究者：伊藤雅之）2019 年度班会議，東京，11.3, 2019
- 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）2019 年度班会議，東京，10.28,2019
- 16) 井上健，李コウ，本橋裕子，石山昭彦，佐々木征行：ペリツェウス・メルツバッハ病に対する治療法開発の試み：基礎および臨床研究．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 31 年度研究班会議，小平（国立精神・神経医療研究センター），12.15, 2019
- 17) 井上健，中村葉子，竹下絵里，中川栄二，黒澤健司，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」（研究代表者：後藤雄一）平成 31 年度研究班会議，小平（国立精神・神経医療研究センター），11.29, 2019
- 18) 井上健：PMD の治療研究：クルクミンを用いた臨床研究と遺伝子治療法の開発．厚生労働省科学研究費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）令和元年度合同班会議，東京（東京女子医科大学先端生命医科学研究所），12.1, 2019
- 19) 井上健：診断困難例のコンサルテーションと自然歴収集に向けた国際共同研究．国立研究開発法人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）令和元年度合同班会議，東京（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所），12.1, 2019

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）「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」（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）「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
- 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）「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
- 4) 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
- 5) 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
- 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）「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：筵田泰誠）分担研究者：後藤雄一

- 7) 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
- 8) 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
- 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）「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）
- 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）
- 11) 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実用化に向けた臨床研究」（研究代表者：伊藤雅之）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」（研究代表者：難波栄二）分担研究者：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) 科学研究費挑戦的萌芽「人工 miRNA 搭載 AAV を用いた CMT1A の革新的遺伝子治療法の開発」（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」（研究代表者：小坂仁）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）
- 27) TaNeDS（第一三共共同研究）・ペリツェウス・メルツバッハ病克服のための AAV を用いたオリゴデンドロサイト特異的遺伝子発現抑制治療法の開発（代表：井上健）
- 28) PMD natural history study（CHOP 国際共同研究）（研究代表者：Adeline Vanderver）分担研究者：井上健
- 29) ToolGen 共同研究・Exploring the potential of genome editing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease（代表：井上健）

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第三部は、統合失調症や気分障害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方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, 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 (～1.6.4), 中島進吾
(外来研究補助員)	大高茉莉
(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, 横田悠季, 松尾淳子
(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
(併任研究員)	堀弘明, 宮川友子 (H31.4.30), 前田千織, 石原奈保子
(科研費研究補助員)	吉田冬子, 平石萌子, 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, Amira Mohammed Ali Ali(10.1～)
(研究生 / 研究見習生)	寺石俊也, 五味千帆, 中村杏奈, 阿部弘基, 津曲拓哉, Amira Mohammed Ali Ali(～9.30), 池田真理子, 大草美咲, 森石千尋, 小谷恵子

II. 研究活動及び研究紹介

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、藤井猛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、末梢血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、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（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、これまでにおよそ1300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AMED創薬基盤研究事業などの資金により多層的オミックス研究を行っている。また、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。また、功刀が気分障害センター長を兼務していることから、同センターとの連携も進んでいる。本年度は、脳脊髄液中のBDNF プロペプチドがうつ病で減少していることを示した論文(J Psychiatr res, 2019)、ストレスホルモンの司令塔であるCRHが陰性症状の強い統合失調症で低下していることを見出した論文(J Psychiatr Res, 2020)、双極性障害患者の血漿中オレキシン濃度の低下の報告(Neuropsychiatr Dis Treat, 2019)などが主な成果であり、脳画像解析では、東日本大震災でのレジリエンスと関連する神経ネットワークを明らかにした論文(Psychol Trauma, 2019)、双極性障害を新しい神経ネットワーク解析法である拡散カーテン法で解析した論文(Schizophr Res, 2019)などが出版された。堀井任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、葉酸代謝において重要な役割を果たすMTHFRの多型が統合失調症と関連することを報告した(Schizophr Res, 2019)。また、他施設研究にサンプルを提供し、統合失調症の新たなリスク遺伝子の発見に貢献した(Schizophr Bull, 2019)。

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いる。6つのナショナルセンターが共同で行っているコホート研究にも参加している(功刀、秀瀬ほか)。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、茶の成分であるテアニンのRCTを行い不安や抑うつのほか認知機能改善作用があることを報告した(Nutrients, 2019)。飽和脂肪酸が肥満動物の不安様行動を誘起することをラットの実験で示した(Int J Obes, 2020)。

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きた。今年度は、マウスの脳内自発活動を検討するための共通機能アトラスの作成(BBRC, 2019)、マウス系統によるストレス応答の差について報告した論文(BBRC, 2020)などが主な成果である。

5) 細胞生物学的研究

新規抗うつ薬の作用メカニズム、栄養素がニューロンやグリアに与える影響などについて解析している。今年度は、第一三共㈱と共同で新しい抗うつ薬候補が神経突起伸長を促すことを見出した(論文準備中)。

Ⅲ. 社会活動

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) 山梨大学連携大学院として大学院生の指導（功刀）
- 3) 東京農工大学脳神経科学講義と学生指導（服部，惣谷）
- 4) 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

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hori H, Itoh M, Yoshida F, Lin M, Niwa M, Hakamata Y, Ino K, Imai R, Ogawa S, Matsui M, Kamo T, Kunugi H, Kim Y: The BDNF Val66Met polymorphism affects negative memory bias in civilian women with PTSD. Sci Rep. 10(1): 3151, Feb 21, 2020
- 2) Tsuchimine S, Matsuno H, O' Hashi K, Chiba S, Yoshimura A, Kunugi H, Sohya K: Comparison of physiological and behavioral responses to chronic restraint stress between C57BL/6J and BALB/c mice. Biochem Biophys Res Commun. Feb 15, 2020
- 3) Ogawa S, Hattori K, Ota M, Hidese S, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Yamazaki Y, Goodenowe D, Kunugi H: Altered ethanolamine plasmalogen and phosphatidylethanolamine levels in blood plasma of patients with bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 74(3): 204-210, Mar, 2020
- 4) Imai R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Ogawa S, Sekiguchi A, Kunugi H, Akechi T, Kamo T, Kim Y: Relationships of blood proinflammatory markers with psychological resilience and quality of life in civilian women with posttraumatic stress disorder. Sci Rep. 29; 9(1): 17905, Nov, 2019
- 5) Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Matsui M, Kamo T, Kunugi H, Kim Y: Proinflammatory status-stratified blood transcriptome profiling of civilian women with PTSD. Psychoneuroendocrinology. 111: 104491, Jan, 2020
- 6) Nakajima S, Fukasawa K, Gotoh M, Murakami-Murofushi K, Kunugi H: Saturated fatty acid is a principal cause of anxiety-like behavior in diet-induced obese rats in relation to serum lysophosphatidyl choline level. Int J Obes (Lond). 44(3): 727-738. Mar, 2020
- 7) Hidese S, Ogawa S, Ota M, Ishida I, Yasukawa Z, Ozeki M, Kunugi H: Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 11(10): pii: E2362, Oct 3, 2019
- 8) Ota M, Nemoto K, Ishida I, Sato S, Asada T, Arai T, Kunugi H: Structural brain network correlated with the resilience to traumatic events in the healthy participants: An MRI

- study on healthy people in a stricken area of the Great East Japan Earthquake. *Psychol Trauma*. 2019 Oct 17.
- 9) Nakajima S, Gotoh M, Fukasawa K, Murakami-Murofushi K, Kunugi H: Oleic acid is a potent inducer for lipid droplet accumulation through its esterification to glycerol by diacylglycerol acyltransferase in primary cortical astrocytes. *Brain Res*. 1725: 146484, Dec 15, 2019
 - 10) Kunugi H, Mohammed Ali A: Royal Jelly and Its Components Promote Healthy Aging and Longevity: From Animal Models to Humans. *Int J Mol Sci*. 20(19): pii: E4662, Sep 20, 2019
 - 11) Ali AM, Kunugi H. Bee honey protects astrocytes against oxidative stress: A preliminary in vitro investigation. *Neuropsychopharmacol Rep*. 39(4): 312-314, Dec, 2019
 - 12) Tsuchimine S, Hattori K, Ota M, Hidese S, Teraishi T, Sasayama D, Hori H, Noda T, Yoshida S, Yoshida F, Kunugi H. Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 6;15: 2221-2230, Aug, 2019
 - 13) Koga N, Ogura J, Yoshida F, Hattori K, Hori H, Aizawa E, Ishida I, Kunugi H: Altered polyunsaturated fatty acid levels in relation to proinflammatory cytokines, fatty acid desaturase genotype, and diet in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 9(1): 208, Aug 27, 2019
 - 14) Sasayama D, Hattori K, Kunugi H. Trait Loci Mapping and CSF Proteome. *Methods Mol Biol*. 2044: 365-376, 2019
 - 15) Sasayama D, Asano S, Nogawa S, Takahashi S, Saito K, Kunugi H. Possible association between photic sneeze syndrome and migraine and psychological distress. *Neuropsychopharmacol Rep*. 39(3): 217-222, Sep, 2019
 - 16) Gotoh L, Yamada M, Hattori K, Sasayama D, Noda T, Yoshida S, Kunugi H, Yamada M. Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder. *Heliyon*. 5(5): e01699, May 16, 2019
 - 17) Ogawa S, Kunugi H. Evidence for reduced homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid of patients with depression. *J Affect Disord*. 255. pii: S0165-0327(18)33267-1, Aug 1, 2019
 - 18) O'Hashi K, Sohya K, Matsuno H, Tsuchimine S, Kunugi H. Construction of the common cortical space by spontaneous activity and its application in the mouse cortex. *Biochem Biophys Res Commun*. 513(4): 869-874, Jun 11, 2019
 - 19) Mizui T, Hattori K, Ishiwata S, Hidese S, Yoshida S, Kunugi H, Kojima M. Cerebrospinal fluid BDNF pro-peptide levels in major depressive disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 113: 190-198, Jun, 2019
 - 20) Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Setoyama S, Matsuda H, Kunugi H: The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 251: 231-234, May 15, 2019
 - 21) Ota M, Sato N, Yoshida F, Hattori K, Hidese S, Teraishi T, Kunugi H. A polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Schizophr Res*, 208: 462-464, Jun, 2019
 - 22) Itagaki K, Takebayashi M, Abe H, Shibasaki C, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Hattori

K, Yoshida S, Kunugi H, Yamawaki S. Reduced Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of Autotaxin in Major Depressive Disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 22(4): 261-269, Apr 1, 2019

23) Wakabayashi C, Kunugi H. Involvement of IL-6 and GSK3 β in impaired sensorimotor gating induced by high-fat diet. Neurosci Res. 147: 33-38, 2019, Oct

24) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, Kikuchi M, Kanahara N, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Hoya S, Aleksic B, Kushima I, Arai H, Takaki M, Hattori K, Kunugi H, Okahisa Y, Ohnuma T, Ozaki N, Someya T, Hashimoto R, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N. Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect. Schizophr Bull. 45(4): 824-834, 2019, Jun 18

(2) 著書

- 1) 功刀浩 (監修)：発達障害 食事・栄養・キレーション療法をご存じですか？ 症例に合った心と身体に優しい療法. 樋田 毅, ウェイツ, 東京, 1-200, 2020
- 2) 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：統合失調症の認知機能障害と介入. 精神科臨床 Legato, 6 (1): 18-21, 2020
- 2) 功刀浩：精神科領域における最近の薬物療法の動向—新薬・適応拡大・投与法の進歩. LISA【リサ】, 27(2): 166-170, 2020
- 3) 功刀浩：栄養・運動を考慮したアプローチ. 週刊医学のあゆみ, 272 (5) : 433-439, 2020
- 4) 石渡小百合, 功刀浩：栄養・運動・その他の治療法. 精神科, 35 (特別増刊号) : 127-132, 2019
- 5) 功刀浩：精神栄養学の体系化を目ざして. New Diet Therapy(ニューダイエットセラピー日本臨床栄養協会誌), 35 (3): 125-130, 2019
- 6) 石渡小百合, 功刀浩：臨床に役立つ基礎薬理学の用語解説：サイトカイン. 臨床精神薬理, 22 (11): 1102-1104, 2019
- 7) 石渡小百合, 功刀浩：臨床に役立つ基礎薬理学の用語解説：ケモカイン. 臨床精神薬理, 22 (11): 1105-1106, 2019
- 8) 功刀浩：気分障害と腸内環境. 臨床精神薬理, 22 (11): 1045-1052, 2019

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩：うつ病の治療効果判定に有望な指標. 「ここの健康とデータサイエンス」(ヤンセンファーマ・東京大学・東京理科大学・Health and Global Policy Institute 共催), 東京, 10.24, 2019
- 2) Po See CHEN, Ya-Mei BAI, Jane Pei-Chen CHANG, Ohgidani M, Kunugi H: Neuroimmune Mechanisms of Mood Disorder: A Translational Perspective. 6th Congress of AsCNP, Fukuoka, 10.13, 2019 (10.11-10.13)
- 3) Kunugi H: Multiple target molecules in the treatment of inflammation-related mood disorders. 6th Congress of AsCNP, Fukuoka, 10.13, 2019 (10.11-10.13)

- 4) 相澤恵美子, 功刀浩: 腸内環境と気分障害. 第 16 回日本うつ病学会総会 シンポジウム 8 栄養と運動と気分障害, 徳島, 7.6, 2019 (7.5-7.6)
- 5) 功刀浩: 栄養と気分障害. 第 16 回日本うつ病学会総会 シンポジウム 8 栄養と運動と気分障害, 徳島, 7.6, 2019 (7.5-7.6)
- 6) 功刀浩, 服部功太郎: 血液・髄液生化学データの収集, 標準化. 第 115 回日本精神神経学会学術総会, 新潟, 6.22, 2019 (6.20-6.22)
- 7) 功刀浩: 食事・栄養学的側面からの女性のメンタルヘルス. 第 48 回日本女性心身医学会学術集会, 東京, 6.30, 2019 (6.29-6.30)
- 8) 功刀浩, 相澤恵美子: うつ病と腸内細菌. 第 23 回腸内細菌学会, 東京, 6.19, 2019 (6.18-6.19)
- 9) 功刀浩: うつ病とアミノ酸. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム「疾病とアミノ酸代謝: 基礎的治験から臨床データまで」, 静岡, 5.18, 2019 (5.17-5.19)

(2) 国際学会

- 1) Hattori K, Yokota Y, Matsumura R, Yoshida S, Goto Y, Kunugi H: National Center of Neurology and Psychiatry Biobank: Infrastructure for Neuropsychiatric Research. 6th Congress of AsCNP, Fukuoka, 10.13, 2019 (10.11-10.13)
- 2) Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Miyakawa T, Tatsumi M, Yoshida S, Kunugi H: Role of cerebrospinal fluid ethanolamine in psychiatric disorders. 6th Congress of AsCNP, Fukuoka, 10.11, 2019 (10.11-10.13)
- 3) Tsuchimine S, Hattori K, Ota M, Hidese S, Teraishi T, Sasayama D, Hori H, Noda T, Yoshida S, Yoshida F, Kunugi H: Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder. 6th Congress of AsCNP, Fukuoka, 10.12, 2019 (10.11-10.13)
- 4) Ishiwata S, Takai H, OMILEKE Favour, Hattori K, Yoshida F, Hidese S, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Kunugi H: No evidence for association between mood stabilizer and plasma FGF21 level in bipolar disorder. 6th Congress of AsCNP, Fukuoka, 10.12, 2019 (10.11-10.13)
- 5) Kunugi H, Hidese S, Ogawa S, Ota M, Yasukawa Z, Ozeki M: Effects of chronic L-theanine administration on stress-related symptom and cognitive function in a non-clinical population: A randomized controlled trial. Nutrition 2019, Baltimore, MA, USA, 20190609 (6.8-6.11)
- 6) Ogawa S, Hattori K, Goodenowe D, Kunugi H: Altered Ethanolamine Plasmalogen and Phosphatidylethanolamine Concentrations in Serum of Patients with Bipolar Disorder. Nutrition 2019, Baltimore, MA, USA, 20190610 (10.11-10.13)
- 7) 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. Nutrition 2019, Baltimore, MA, USA, 20190610 (10.11-10.13)
- 8) Hidese S, Nogawa S, Saito K, Kunugi H: A web-based survey for the association between food allergy and depression/psychological distress in 11,876 Japanese. Nutrition 2019, Baltimore, MA, USA, 20190608 ()
- 9) Hidese S, Ota M, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H: An open-label clinical study of chronic L-theanine supplementation in patients with major depressive disorder. Nutrition 2019, Baltimore, MA, USA, 20190609 (10.11-10.13)

- 10) Ishiwata S, Hattori K, Yoshida F, Hidese S, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Kato N, Arakawa H, Kunugi H: Distinct dynamics of plasma oxytocin concentrations between the molecular sizes in male patients with schizophrenia. 14th world congress for biological psychiatry, Vancouver, 6.5, 2019 (6.2-6.6)
- 11) Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Miyakawa T, Yokota Y, Hidese S, Matsumura R, Kunugi H: Possible correlations of cerebrospinal fluid CRH concentrations with schizophrenia symptoms. 14th world congress for biological psychiatry, Vancouver, 6.5, 2019 (6.2-6.6)
- 12) Koga N, Ogura J, Yoshida F, Hattori K, Hori H, Aizawa E, Ishida I, Kunugi H: Relationships between Polyunsaturated Fatty Acid(PUFA), inflammation, and FADS gene polymorphisms in Bipolar Disorder (BD). 14th World Congress of Biological Psychiatry, Vancouver, 6.3, 2019 (6.2-6.6)

(3) 一般学会

- 1) 松野仁美, 土嶺章子, 大橋一徳, 惣谷和広, 功刀浩: ラット海馬初代培養細胞における Sirt6 の樹状突起伸長及び分岐形成における役割. 第 42 回日本分子生物学会年会. 福岡, 12.3, 2019 (12.3-12.6)
- 2) 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金洵佳江, 李俊錫, 當山奏子, 伊佐睦美, 服部功太郎, 早川朋子, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, Dimitar Dimirov, 高橋智幸, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 強い遺伝要因をもつ双極性障害 iPS モデル細胞の開発の試み. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.5, 2019 (12.3-12.6)
- 3) 堀 啓, 山城邦比古, 永井拓, Shan Wei, 江草早紀, 嶋岡可純, 郷康宏, 辰本将司, 菅野康太, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 惣谷和宏, 功刀浩, 山田清文, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子 Auts2 変異により引き起こるシナプス形成障害およびマウス行動異常の病態解析. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.5, 2019 (12.3-12.6)
- 4) 小川眞太郎, 服部功太郎, Dayan Goodenowe, 功刀浩: 双極 I 型障害患者における血清中エタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミン濃度の低下. 第 38 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 静岡, 11.23, 2019 (11.22-11.23)
- 5) 小川眞太郎, 服部功太郎, Dayan Goodenowe, 功刀浩: 双極性障害患者における血清中エタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミン濃度の変化. 第 49 回日本神経精神薬理学会, 福岡, 10.13, 2019 (10.12-10.13)
- 6) Nakajima S, Gotoh M, Fukasawa K, Murofushi K, Kunugi H: Dietary over intake of lard caused anxiety-like behavior in diet-induced obesity rats. 第 42 回日本神経科学大会 第 62 回日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 7) Tsuchimine S, Matsuno H, Ohashi K, Chiba S, Yoshimura A, Nakajima S, Ishiwata S, Ogawa S, Sohya K, Kunugi H: Comparisons between C57BL6/J and BALB/c mice in behavioral test and physiological change after chronic restraint stress. 第 42 回日本神経科学大会 第 62 回日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 8) Ogura-Aoki J, Ota M, Jitsuki S, Jitsuki A, Takahashi T, Kunugi H: Ex vivo brief imaging of rat and mouse brain using Computed Tomography (CT) with ionic iodinated contrast agent: a pilot study. 第 42 回日本神経科学大会 第 62 回日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)

- 9) Ohashi K, Sohya K, Matsuno H, Tsuchimine S, Kunugi S: The mouse cortical space mapping by spontaneous activity and its application. 第 42 回日本神経科学大会 第 62 回日本神経化学会大会, 新潟, 7.27, 2019 (7.25-7.28)
- 10) 榎田嵩子, 服部功太郎, 秀瀬真輔, 横田悠季, 吉村直紀, 岡崎光俊, 功刀浩: 統合失調症患者脳脊髄液のバイオマーカーと臨床指標との関連. 第 41 回日本生物学的精神医学会, 新潟, 6.23, 2019 (6.22-6.23)
- 11) 横田悠季, 服部功太郎, 秀瀬真輔, 小川真太郎, 橋本雅史, 篠山大明, 宮川友子, 松村亮, 石渡小百合, 蔵下智子, 富澤貴宏, 君塚千恵, 吉田寿美子, 功刀浩: うつ病非治療者における C S F モノアミン代謝物量と抑うつ症状との関連. 第 41 回日本生物学的精神医学会, 新潟, 6.23, 2019 (6.22-6.23)
- 12) 古賀賀恵, 小倉淳, 吉田冬子, 相澤恵美子, 功刀浩: 双極性障害における PUFA と炎症・FADS 遺伝子・食生活との関連. 第 73 回日本栄養・食糧学会, 静岡, 5.19, 2019 (5.17-5.19)
- 13) 中島進吾, 功刀浩: ラウリン酸はアストロサイトを介してシナプス成熟を促進する. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会, 静岡, 5.18, 2019 (5.17-5.19)

(4) その他

- 1) 功刀浩: 精神疾患と栄養学. 大阪精神科診療所協会主催講演会, 大阪, 2.1, 2020
- 2) 功刀浩: こころの健康を保つための生活習慣. 「健康かるいざわ 2 1」健康フォーラム木も れ陽の里保健センター, 1.30, 2020
- 3) 功刀浩: 抗うつ薬・抗精神病薬の使い方, 考え方. 東京理科大学 医療薬学教育研究支援センター主催生涯学習プログラム, 東京, 1.11, 2020
- 4) 功刀浩: 生活習慣におけるうつ病のリスク要因. ナショナルセンター市民健康講演会, 大阪, 12.2, 2019
- 5) 功刀浩: うつ病治療における精神栄養学. 城東カンファランス (城東地区精神科医師講演会), 東京, 11.26, 2019
- 6) 功刀浩: 食事と腸内細菌の精神疾患に与える影響. 日本抗加齢医学会講習会 臨床研究促進委員会主催講習会臨床研究・栄養療法編「口腔内フローラと腸内フローラから全身疾患を考える」, 大阪, 11.24, 2019
- 7) 功刀浩: うつにならないための食事・生活習慣. 日本うつ病センター主催「職場におけるメンタルヘルス対策の推進に関するミニシンポジウム」, 東京, 11.15, 2019
- 8) 功刀浩: うつよけごはん～生活習慣とストレスの深い関係. 宇都宮市健康づくり講座, 栃木, 9.15, 2019
- 9) 功刀浩: 精神疾患 (気分障害, 統合失調症) と肥満・メタボリック症候群・糖尿病. 糖尿病と精神疾患を考える会 (大日本住友後援), 東京, 10.18, 2019
- 10) 功刀浩: 栄養とメンタルヘルス. 早稲田大学メンタルヘルスマネジメント概論講義, 東京, 10.11, 2019
- 11) 功刀浩: 心の健康を保つための最新精神栄養学. 2019 年度第 6 回実務向上研修 C コース, 東京, 7.24, 2019
- 12) 功刀浩: こころを育む栄養学～大学生のための精神栄養学～. 学生健康支援研修会, 山梨, 7.31, 2019
- 13) 功刀浩: 脳とこころに効く! 食生活習慣の知識. 桜美林学園学生相談室外部講師招聘講演会, 神奈川, 5.22, 2019

3. 班会議発表

- 1) 石渡小百合, 高居久義, 服部功太郎, 功刀 浩: 前頭側頭葉型変性症患者の脳脊髄液中多種類元素の変化. 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「認知症疾患の克服を目指す基礎・臨床融合研究」(主任研究者:水澤英洋) 令和1年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 1.27, 2020 (1.27)
- 2) 功刀浩, 小倉淳: 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) 令和元年度班会議, 東京, 12.17, 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) 運 I 研究基盤経費(横断的研究推進)(功刀浩)
- 6) 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)
- 7) 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経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)
- 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(戦略的国際脳科学研究推進プログラム)「気分障害の各機能ドメインにおける治療の作用機序及び反応予測因子の確立」(研究分担者: 功刀浩)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)

- 16) 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P
K - PD - PGxモデルの構築」（研究分担者：土嶺章子）
- 17) 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）
- 18) 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）
- 19) 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）
- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) 科学研究費補助金（基盤研究(c)）「うつ病患者の信念更新におけるネガティブバイアスの神経病
態の脳画像研究による解明」（研究代表者：蓬田幸人）
- 23) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金（若手研究）「プラズマローゲンを新たな軸とした
精神疾患の前臨床研究—治療・病態・バイオマーカー」（研究代表者：小川真太郎）

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、運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、高橋祐二、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)	相澤修、鈴木マリ、武内敏秀、永井義隆
(流 動 研 究 員)	酒井了平、竹内絵理、皆川栄子
(科 研 費 研 究 員)	株田千華、橋本興人
(科研費研究補助員)	菊地寿枝、志鎌昌子、中村泰子、原佳子、藤田寛美、盆子原紘子、 村上美和子、和田恵津子、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)	上山盛夫、請園正敏、萱島修平、樽松文子、高橋昌幸、寺尾真実、 中武優子、長谷勝徳、畑中悠佑、ポビエルヘレナ明子、松本千尋、 宮崎将行、山田大輔、大和滋
(研 究 見 習 生)	石井香織、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（新学術領域研究、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、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）など競争の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 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。核酸輸送機構、輸送制御機構としては、SIDT2 の細胞質領域に核酸が直接結合すること、核酸輸送には結合が必要であることを明らかにした。細胞内基質としてはハンチントン病の原因遺伝子である変異型 *HTT* (*Huntingtin*) mRNA を見だし、RNautophagy の活性化により変異型 *HTT* の mRNA 及び蛋白質の量を低減可能であることを示した。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。また *in silico* のスクリーニングを利用し、筋萎縮性側索硬化症の原因蛋白質、変異型 *SOD1* の異常な蛋白質間結合の阻害剤を新規に同定した。さらに、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、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（プロテオスターシス）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。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の異常をマウスに長期間誘導することのできる装置を導入し、患者特有の睡眠の異常と神経変性疾患の病態との関連について解析を進めている。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の脳脊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。

■ 食やストレスによる負情動修飾メカニズムを探る：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。本年度は恐怖記憶とは別に、抗うつ薬で抑制されることが知られているマウスの行動についてオメガ3 脂肪酸摂取による抑制効果を検討した。その結果、この抑制効果には側座核のドーパミン神経系が関わることを見だし論文報告した。一方ストレスに関しては、眼窩前頭皮質から扁桃体へのシナプス伝達の、光遺伝学及び薬理遺伝学と電気生理学を組み合わせた解析が進み、ストレスによりカルシウム透過性 AMPA 受容体のシナプス後膜挿入が促進され、このシナプス変化は行動変容も引き起こすという興味深い結果が得られた。本成果はストレス性精神神経疾患の発症メカニズム解明や治療法開発の一助となること

が期待される。

- 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、腸管神経叢へのリン酸化 α -シヌクレイン蓄積の特徴などについて検討した。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共同研究提案が採択され（計画共同研究 19-233）、迷走神経刺激による脳内活動変化を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。
- 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脳内シナプス伝達の変容について報告してきたが、さらに新しいモデルマウスにおいて社会性行動の顕著な異常が見いだされ、筋ジストロフィーに併発する自閉症との関係で研究が進行中である（遺伝子疾患治療研究部との共同研究）。

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を形成している。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に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、早稲田大学人間科学学術院非常勤講師、山形大学非常勤講師、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、AMED 課題評価委員、NBRP ニホンザル運営委員、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 20191107・20191114・20191128
- ・ 和田圭司：「神経科学はここがスゴイ！」早稲田大学理工学術院講義 20191001
- ・ 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 20190628

- ・ 和田圭司：「神経・脳の動きと環境因子」東京薬科大学講義 20190617
- ・ 和田圭司：「脳科学から見た薬物療法の未来像」昭和薬科大学特別講義 20190612
- ・ 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 20190619・20191030
- ・ 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 20191121・20191205・20191212

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Takeuchi E, Yamada D, Suzuki S, Saitoh A, Itoh M, Hayashi T, Yamada M, Wada K, Sekiguchi M: Participation of the nucleus accumbens dopaminergic system in the antidepressant-like actions of a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids. PLOS ONE. (2020) 15 (3):e0230647
- 2) Taniguchi K, Yamamoto F, Arai T, Yang J, Sakai Y, Itoh M, Mamada M, Sekiguchi M, Yamada D, Saitoh A, Kametani F, Tamaoka A, Yumiko M, Araki YM, Wada K, Mizusawa H, Araki W: Tyrosol reduces A β oligomer neurotoxicity and alleviates synaptic, oxidative, and cognitive disturbances in Alzheimer's model mice. J Alzheimers Dis. (2019) 70(3):937-952.2019
- 3) Hirayama K, Fujiwara Y, Terada T, Shimizu K, Wada K, Kabuta T: Virtual screening identification of novel chemical inhibitors for aberrant interactions between pathogenic mutant SOD1 and tubulin. Neurochem Int. 126: 19-26, 2019
- 4) Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S, Ishihara N, Minami N, Morimoto E, Maruo K, Nonaka I, Komaki H, Nishino I, Sekiguchi M, Sato N, Takeda S, Takahashi Y. Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. (2019) 29(12):930-939.201912
- 5) Sakai R, Suzuki M, Ueyama M, Takeuchi T, Minakawa EN, Hayakawa H, Baba K, Mochizuki H, Nagai Y. E46K mutant α -synuclein is more degradation resistant and exhibits greater toxic effects than wild-type α -synuclein in Drosophila models of Parkinson's disease. PLoS ONE. 2019 Jun 26;14(6):e0218261

(2) 著書

- 1) 株田智弘：RNautophagy と DNautophagy. 医学のあゆみ「オートファジー - 分子機構・生物学的意義・疾患との関わり -」, 272 (9), 861-865, 医歯薬出版, 東京, 20200229
- 2) 皆川栄子：レビー小体病早期症状としてのREM睡眠行動障害. 医学のあゆみ, 270(8) : 639-640, 医歯薬出版, 東京, 201908

(3) 総説

- 1) 皆川栄子, 齊藤勇二, 和田圭司：神経変性疾患の病態と睡眠にまつわる最近のトピックス. 国立医療学会誌 医療, 73(11): 479-485, 201911
- 2) 関口正幸：不安・記憶・栄養研究での気になる進歩—迷走神経刺激による恐怖記憶消去促進. 月刊『精神科』, 36 (1) : 98-101, 科学評論社, 東京, 202001
- 3) 株田智弘, Contu VR：核酸を標的とする膜透過型オートファジー：RNautophagy と DNautophagy. 生化学, 95 (5): 620-625, 生化学, 東京, 201911

- 4) 皆川栄子:「良質な睡眠」による神経変性疾患の病態制御の可能性. 日本薬理学会誌, 154(6): 306-309, 201912

(4) その他

- 1) 関口正幸: 2000 年, 神経系における情報伝達に関する発見: アービド・カールソン, ポール・グリーンガード, エリック・カンデル. 月刊『精神科』, 35 (5): 406-408, 科学評論社, 東京, 201911

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 國石洋, 山田光彦, 関口正幸: 異なる 2 つの前頭前皮質 - 扁桃体経路におけるストレス応答性のシナプス伝達変化. 令和元年度生理学研究研究会「情動の生起と変容の多面的理解に向けて」, 岡崎, 20190911 - 20190912
- 2) 関口正幸: 不飽和脂肪酸による恐怖記憶修飾の分子・シナプス機構. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会, 静岡, 20190518
- 3) 株田智弘: 新しい膜透過型オートファジーの分子機構. 第 92 回日本生化学会大会, 横浜, 20190918 - 20190920
- 4) Minakawa EN: Identification of proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's Disease that are associated with impaired sleep quality. Takeda Expert Conference on Parkinson's Disease, Tokyo, 20200202
- 5) Minakawa EN: Methods to Study Sleep in Parkinson's Disease. Movement Disorders Society -Asia Oceania Section SYNERGIES, Bangkok, Thailand, 20191207 - 20191208
- 6) 皆川栄子: 認知症病態と「睡眠の質」の双方向的関係性. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 20191107 - 20191109
- 7) 皆川栄子: プロテオスタシスと睡眠 - 「良い眠り」による神経変性疾患の疾患修飾治療の可能性 -. 第 11 回日本臨床睡眠医学会学術集会, 愛知, 20191011 - 20191012
- 8) 皆川栄子: アルツハイマー病におけるアミロイド β およびタウの蓄積と睡眠 - 覚醒. 日本睡眠学会第 44 回定期学術集会, 名古屋, 20190627 - 20190628
- 9) Takahashi M: Mechanism of the uptake of naked single-stranded oligonucleotides into living cells. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics in Tsukuba, Tsukuba, 20191209 - 20191212

(2) 国際学会

- 1) Takeuchi E, Yamada D, Suzuki S, Saitoh A, Itoh M, Hayashi T, Yamada M, Wada K, Sekiguchi M: The nucleus accumbens dopaminergic systems involve in anti-depressant-like actions of a diet rich in ω -3 polyunsaturated fatty acid in mice. 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, Fukuoka, Japan, 20191011 - 20191013 (Outstanding Research Award for AsCNP2019)
- 2) Kuniishi H, Yamada D, Wada K, Yamada M, Sekiguchi M: Stress-induced synaptic change in the orbitofrontal-amygdala synapse and its contribution to stress-related behavior. Neuro2019, Niigata Japan, 20190725 - 20190728
- 3) Minakawa EN, Yagihara H, Saito Y, Miyazaki M, Tsuru A, Suzuki M, Kamei Y, Ueda K, Wada K, Nagai Y: Identification of proteins associated with impairment of sleep quality

in the cerebrospinal fluids of Parkinson's Disease patients. Neuro2019, Niigata, Japan, 20190725 - 20190728

- 4) Takeuchi E, Yamada D, Saitoh A, Itoh M, Hayashi T, Yamada M, Wada K, Sekiguchi M: Involvement of the ventral tegmental area-nucleus accumbens dopaminergic systems in antidepressant-like action of omega-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets. Neuro2019, Niigata, Japan, 20190725 - 20190728
- 5) Ueyama M, Ishiguro T, Konno T, Koyama A, Ishikawa K, Wada K, Onodera O, Nagai Y: Pathological roles of expanded repeat RNA and dipeptide repeat proteins in C9-ALS/FTD model fly. Neuro2019, Niigata, Japan, 20190725 - 20190728
- 6) Minakawa EN, Yagihara H, Saitoh Y, Tsuru A, Suzuki M, Kamei Y, Ueda K, Wada K, Nagai Y: Identification of cerebrospinal fluid proteins associated with impaired sleep quality in Parkinson's Disease. The 5th World Parkinson Congress, Kyoto, Japan, 20190604 - 20190607
- 7) Contu VR, Kabuta T: RNautophagy: mediators and mechanisms at the cellular level. The 9th International Symposium on Autophagy. Taipei, Taiwan, 20191103 - 20191107 (BEST POSTER AWARD)

(3) 一般学会

- 1) 株田千華, Contu VR, 藤原悠紀, 伯野史彦, 片岡直行, 高橋伸一郎, 和田圭司, 株田智弘: mRNA の G-rich 領域を介した RNautophagy による細胞内 RNA 分解. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 20191203 - 20191206
- 2) 藤原悠紀, 株田智弘: リソソームによる新規細胞内タンパク質分解経路. 第 12 回オートファジー研究会, 静岡, 20191025 - 20191026
- 3) 株田千華, 株田智弘: mRNA の G-rich 領域を介した RNautophagy による細胞内 RNA 分解. 第 12 回オートファジー研究会, 静岡, 20191025 - 20191026
- 4) 藤原悠紀, 株田智弘: リソソームによる新規細胞内タンパク質分解経路. 第 12 回オートファジー研究会 若手の会, 静岡, 20191024 - 20191024
- 5) Contu VR, Kabuta T: Effect of Lysosomal acidification on RNA translocation across the lysosomal membrane during RNautophagy. 第 92 回日本生化学会大会, 横浜, 20190918 - 20190920

(4) その他

- 1) 皆川栄子: 認知症の克服をめざして－「良い眠り」を通じたアプローチ－. 世界脳週間 2019, 東京, 20190713

3. 班会議発表

- 1) 和田圭司: 記憶に関する病態生理学研究. 令和元年度 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, 20191119
- 2) 和田圭司: 脳科学研究に最適な実験動物としてのコモンマーモセット: 繁殖・飼育・供給方法に関する研究. 2019 年度 AMED 革新脳中核拠点・マーモセット研究課題 秋の分科会, 埼玉, 20191005
- 3) 関口正幸: 自律神経による求心性情報と神経変性疾患. 令和元年度 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, 20191119

- 4) 株田智弘：新規タンパク質分解経路の発見：新規経路の破綻は緑取り空胞を伴うミオパチーを引き起こす。令和元年度 筋ジストロフィー研究班合同班会議，東京，20200110
- 5) 株田智弘： α シヌクレインの新規分解制御機構の解明。令和元年度 AMED 融合脳・認知症チーム分科会（第7回），東京，20191129
- 6) 株田智弘：新規タンパク質分解経路の発見：新規経路の破綻は緑取り空胞を伴うミオパチーを引き起こす。令和元年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「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」，東京，20191125 - 20191126
- 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。令和元年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「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」，東京，20191122
- 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。令和元年度 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」，東京，20191030
- 9) 株田智弘：膜透過型オートファジーの分子機構・制御機構。第1回新学術「マルチモードオートファジー」班会議，静岡，20191025 - 20191026
- 10) 株田智弘： α シヌクレインの新規分解制御機構の解明。令和元年度 AMED 融合脳・認知症チーム分科会（第6回），東京，20190705
- 11) 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。令和元年度 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，東京，20191119

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）（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）研究課題名「脳科学研究に最適な実験動物としてのコモンマーマウス：繁殖・飼育・供給方法に関する研究」（研究代表者 和田圭司）
- 2) 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」（研究分担者 和田圭司）
- 3) 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）
- 4) 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」（研究分担者 関口正幸）
- 5) 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」（研究分担者 関口正幸）
- 6) 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）
- 7) 日本学術振興会 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）新学術領域研究 研究課題名「膜透過型オートファジーの制御機構」（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（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）

- 9) 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）
- 10) 武田科学振興財団 特定研究助成 研究課題名「新規膜透過型オートファジーに基づく神経・筋疾患の病態解明と治療法開発基盤」（研究代表者 株田智弘）
- 11) 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）研究課題名「認知症モデルマーマーモセットの作出と評価」（研究分担者 皆川栄子）
- 12) 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」（研究分担者 皆川栄子）
- 13) 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（A）研究課題名「発達期ダイオキシンと老年期の高次認知機能低下の関係性解明」（研究分担者 皆川栄子）
- 14) 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」（研究分担者 皆川栄子）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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「 ω -3 多価不飽和脂肪酸摂取による抑うつ・情動行動制御機構の解明」（研究代表者 竹内絵理）
- 18) 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「乳児期の慢性的ストレスにより影響を受けた脳腸相関への迷走神経刺激による効果の解析」（研究代表者 橋本興人）
- 19) 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）
- 20) 武田科学振興財団 医学系研究助成 研究課題名「核酸を標的とした新規膜透過型オートファジーの制御機構およびその病態生理的意義の解明」（研究代表者 藤原悠紀）

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、自閉症類縁疾患をはじめとする発達障害の発症機序、また、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）技術を用いた神経疾患・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、このような研究を発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。

近年、神経疾患の多くの発症機序やリスク因子として、炎症や免疫的機序の関与が注目されている。免疫的機序による神経細胞突起構造の変化は神経変性過程として起こるのみならず、発達過程の神経回路形成においても不可欠なプロセスであり、そのメカニズムを明らかにすることは神経疾患の理解に不可欠である。我々は、無菌動物施設を用いたモデル動物のフェノタイプ解析体制の構築などを通して、腸内細菌叢をはじめとする微生物叢の影響評価体制を当センターにおいても確立することにより、神経疾患・発達障害発症機序の新たなパラダイム構築に寄与したいと考えている。

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。

2019 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
(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
(流 動 研 究 員)		船越政史, 加門啓子, Siew Soke Lee
(科 研 費 研 究 員)		加門正義, 近藤遼平 (R2.1.1 ~)
(外 来 研 究 員)		氏家悠佳, 徳永慎治 (R1.6.1 ~), 小澤裕介 (R1.11.11 ~)
(科研費研究補助員)		古野暁子, 高橋陽子, 柴田恵

(科 研 費 事 務 助 手) 深井幸子
(センター研究補助員) 島崎由美子
(研 究 生) 植松有里佳
(研 究 見 習 生) 長山建, 大野萌馨

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、従来治療法の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。

2019 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・病理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、東京薬科大学ならびに企業との共同研究を継続した。

2) 発達障害の発症機序

上記 1 の研究から派生し、神経細胞における蛋白分解反応系による神経回路形成制御機序、ならびにその異常としての自閉症類縁疾患発症機序に関する検討を行った。発達障害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) 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継続した。

4) 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。また、Charcot Marie Tooth 病 1 型モデルマウスを用い、疾患フェノタイプ改善化合物のスクリーニングを実施した。

5) iPS 細胞技術を用いた研究

- ① 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、研究を継続した。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。これまでに、筋強直性ジストロフィー疾患特異的 iPS 細胞における CTG リピート伸長機序に関連する遺伝子を同定した。また 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い、定量的再現性のある神経筋接合部形成モデル作出に成功した。

- ② ヒト iPS 細胞から分化させた末梢神経系細胞による、末梢神経髄鞘化培養モデルの作出を開始した。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 荒木は、東京農工大工学部生命工学科、早稲田大学理工学部との連携大学院制度に基づき、それぞれ客員教授、非常勤講師としてそれぞれの大学で講義を行った。2019 年度は、東京農工大工学部生命工学科 4 年 2 名を当研究室に研究生として受け入れて卒業研究の指導を実施し、両名が学士号を取得した。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（2019 年 10 月 23 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。また、International Brain Initiative と関連して開催される Global Neuroethics Summit 2019 に参加し、本邦におけるブレインバンク事業の成立経緯、運用と倫理的課題について発表した。
- 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た。
- 6) 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) Huang K, Masuda A, Chen G, Bushra S, Kamon M, Araki T, Kinoshita M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K: Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbnl1 transcription in myogenic cells. Sci Rep. 10: 2558(2020), Feb, 2020
- 2) Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, Riepsamen AH, Goss DM, Richani D, Jin XL, Mahbub S, Campbell JM, Habibalahi A, Loh WN, Youngson NA, Maniam J, Wong ASA, Selesniemi K, Bustamante S, Li C, Zhao Y, Marinova MB, Kim LJ, Lau L, Wu RM, Mikolaizak AS, Araki T, Le Couteur DG, Turner N, Morris MJ, Walters KA, Goldys E, O'Neill C, Gilchrist RB, Sinclair DA, Homer HA, Wu LE: NAD⁺ repletion rescues female fertility during reproductive aging. Cell Rep. 30(6): 1670-1681, Feb, 2020
- 3) Nagashima S, Takeda K, Shiiba I, Higashi M, Fukuda T, Tokuyama T, Matsushima N, Nagano S, Araki T, Kaneko M, Shioi G, Inatome R, Yanagi S: Critical role of CRAG, a splicing variant of centaurin- γ 3/AGAP3, in ELK1-dependent SRF activation at PML bodies. Sci Rep. 9: 20107(2019), Dec, 2019
- 4) Tsubota M, Fukuda R, Hayashi Y, Miyazaki T, Ueda S, Yamashita R, Koike N, Sekiguchi F, Wake H, Wakatsuki S, Ujiie Y, Araki T, Nishibori M, Kawabata A: Role of non-macrophage cell-derived HMGB1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and its prevention by the thrombin/thrombomodulin system in rodents: negative impact of anticoagulants. J Neuroinflammation. 16: 199 (2019), Oct, 2019
- 5) Takahashi Y, Uchino A, Shioya A, Sano T, Matsumoto C, Numata-Uematsu Y, Nagano S, Araki T, Murata M, Murayama S, Saito Y: Altered immunoreactivity of ErbB4, a causative gene product for ALS19. Neuropathology. 39(4): 268-278, Aug, 2019
- 6) Kinoshita Y, Kondo S, Takahashi K, Nagai J, Wakatsuki S, Araki T, Goshima Y, Ohshima T: Genetic inhibition of CRMP2 phosphorylation delays Wallerian degeneration after optic nerve injury. Biochem. Biophys. Res. Commun. 514(4): 1037-1039, Jul, 2019
- 7) Kondo S, Takahashi K, Kinoshita Y, Nagai J, Wakatsuki S, Araki T, Goshima Y, Ohshima T: Genetic inhibition of CRMP2 phosphorylation at serine 522 promotes axonal regeneration after optic nerve injury. Sci Rep. 9: 7188 (2019), May, 2019

(2) 著書

- 1) Araki T: Regulatory Mechanism of Peripheral Nerve Myelination by Glutamate-Induced Signaling. Myelin. Advances in Experimental Medicine and Biology. vol 1190. (Editors : Sango K, Yamauchi J, Ogata T, Susuki K), Springer, Singapore, Nov, 2019

(3) 総説

- 1) 柳下聡介: 閉塞性睡眠時無呼吸とアルツハイマー病との関係. オベリスク, Vol. 25, 1, Jan, 2020
- 2) 柳下聡介: 閉塞性睡眠時無呼吸と認知機能低下. THE LUNG perspectives, Vol. 28, 1, 2020 年冬

(4) その他

- 1) 荒木敏之, 柳下聡介: 神経変性・神経発達障害発症メカニズムにおける腸内細菌叢の寄与に関する研究. ヤクルト・バイオサイエンス研究財団年報第 27 号, pp33-37, 10.31, 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: 神経軸索変性メカニズムの解明と神経保護的疾患治療法の開発への展開. 第 93 回日本薬理学会年会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 3.16, 2020 (3.16-18)
- 2) 荒木敏之: シュワン細胞による髄鞘化とそのモデル化マウス末梢神経における膜骨格蛋白複合体の役割. 第五回日本ミエリン研究会大会, 横浜市 (TKP ガーデンシティ PREMIUM 横浜ランドマーク), 2.22, 2020
- 3) 若月修二, 荒木敏之: ワークショップ「精神疾患の神経生物学」イオン恒常性の破綻による精神疾患発病機構の解明. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡市 (福岡国際会議場・マリンメッセ福岡・福岡サンパレスホテル&ホール), 12.3, 2019 (12.3-6)
- 4) 柳下 - 姜 楠, 上北朋子, 伊海結貴, 篠原明男, 越本知大, 柳下聡介, 丸山敬: 高度な社会性を有する齧歯類 *O. degus* の遺伝情報を用いた新たな自閉症スペクトラム障害発症メカニズムの解明. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡市 (福岡国際会議場・マリンメッセ福岡・福岡サンパレスホテル&ホール), 12.3, 2019 (12.3-6)
- 5) Arie F, Araki T: Hot Topic Panel 3 “Human Tissue Donation”: Brain Tissue Donation. Global neuroethics summit 2019, Daegu, South Korea (Interburgo Exco), 9.27, 2019 (9.24-27)

(2) 国際学会

- 1) Numata-Uematsu Y, Wakatsuki S, Nagano S, Shibata M, Sakai K, Ichinohe N, Mikoshiha 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. Neuroscience 2019, Chicago, USA (McCormick Place Convention Center), 10.6, 2019 (10.19-23)
- 2) Ujiie-Kobayashi Y, Wakatsuki S, Araki T: Hypoxia-inducible factor 1 alpha promotes peripheral nerve myelination, XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto. Portugal (Centro de Congressos da Alfândega do Porto), 7.10, 2019 (7.10-13)
- 3) Wakatsuki S, Araki T: NOX-dependent ZNRF1 activation controls neuronal polarity and axon specification, 2019 Keystone Symposia Conference, Z2: Neurodegenerative Diseases: New Insights and Therapeutic Opportunities. Keystone, Colorado, USA (Keystone Resort), 6.19, 2019 (6.16-20)
- 4) Hagihara H, Shoji H, Kohno T, Hayata A, Tamada K, Hori K, Tatsukawa T, Shibutani M, Wakatsuki S, Hagino Y, Kasahara T, Numakawa T, Ohtabi H, Nobuhisa I, Hoshiba Y, Nakamura H, Katori S, Yamanishi K, Takamiya Y, Tanaka M, Yalcin I, Matsushita M, Hattori M, Hashimoto H, Takumi T, Hoshino M, Tabuchi K, Yamakawa K, Hatada I, Ikeda K, Kato T, Kunugi H, Toyoda A, Taga T, Hayashi-Takagi A, Goshima Y, Iwasato T, Okabe S, Herbert Y Meltzer, Miyakawa T, Araki T: Systematic analysis of brain pH and

lactate levels in animal models: relationships and implications for behavioral outcomes. Genes, Brain and Behavior 2019, Edinburgh, Scotland, UK, 5.10, 2019 (5.10-14)

(3) 一般学会

- 1) 加門正義, 若月修二, 蕭淑麗, 荒木敏之: ヒト iPS 細胞由来の細胞を用いた神経筋接合部モデルの構築. 第 19 回日本再生医療学会総会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 3.13, 2020 (3-12-14)
- 2) 若月修二, 氏家悠佳, 荒木敏之: 低酸素応答によるミエリン形成制御. 第五回日本ミエリン研究会大会, 横浜市 (TKP ガーデンシティ PREMIUM 横浜ランドマーク), 2.22, 2020
- 3) 若月修二, 氏家悠佳, 荒木敏之: Hypoxia induced factor 1 α regulates Schwann cell differentiation in peripheral nerves. 第 24 回グリア研究会, 東京中央区 (日本橋ライフサイエンスビルディング), 11.30, 2019
- 4) 柳下聡介: 間欠的低酸素負荷モデルを用いたリン酸化タウの増加・蓄積のメカニズム解明. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京新宿区 (京王プラザホテル・新宿 NS ビル), 11.8, 2019 (11.7-9)
- 5) 柳下聡介, 橋本翔子, 斉藤貴志, 西道隆臣, 荒木敏之: 神経活動に伴うリン酸化タウの変動およびタウ蓄積のメカニズム解明. 第 92 回日本生化学会大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.19, 2019 (9.18-20)
- 6) 柳下 - 姜楠, 蜜澤千春, 小杉山捷, 上北朋子, 丸山敬, 伊海結貴, 篠原明男, 越本知大, 柳下聡介: 遺伝子改変によらないアルツハイマー病モデル・デグー. 第 92 回日本生化学会大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.19, 2019 (9.18-20)

(4) その他

- 1) 荒木敏之: 末梢神経障害に対する神経軸索保護剤の開発. 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2020 「アカデミアからのイノベーションの発信」, 東京文京区 (東京大学), 1.21, 2020
- 2) 柳下聡介: 「神経活動依存的なリン酸化タウの変動」から考えるタウ蓄積のメカニズム. 2019 タウ研究ミーティング, 東京豊島区 (学習院大学), 8.31, 2019
- 3) 若月修二: イオン恒常性の破綻による精神・神経疾患発病機構の解明. 東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻第 4 回応用動物科学セミナー, 東京文京区 (東京大学), 5.29, 2019

3. 班会議発表

- 1) 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) 2019 年度拠点運営会議, 京都市 (京都大学 iPS 研究所), 1.16, 2020 (1.16-17)
- 2) 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) 2019 年度拠点運営会議, 京都市 (京都大学 iPS 研究所), 1.16, 2020 (1.16-17)

- 3) 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 ユニッタイプ「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」研究開発領域：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（研究代表者：山村隆）2019 年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），1.9, 2020
- 4) 荒木敏之：自己免疫性脳炎・神経炎における抗原同定による発症機序の解析。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 1-5「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」（主任研究者：山村隆）班 2019 年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），12.19, 2019
- 5) 若月修二，荒木敏之：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。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 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」（主任研究者：荒木敏之）班 2019 年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），11.22, 2019
- 6) 柳下聡介，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。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 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」（主任研究者：水澤英洋）班 2019 年度研究成果報告会，小平市（国立精神・神経医療研究センター），11.19, 2019
- 7) 若月修二：リボヌクレオ蛋白質複合体 Vault によるシナプス形成制御。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 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」（主任研究者：星野幹雄）班 2019 年度班会議，東京中央区（AP 東京八重洲通り），10.30, 2019
- 8) 加門正義，荒木敏之：DM1・CTG リピート伸長異常病態の解析。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：DM1, CMS, NMJ 形成，生理学的解析，京都市（京都大学 iPS 研究所），7.30, 2019
- 9) 加門正義，荒木敏之：iPS 細胞を用いた NMJ 形成①。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：DM1, CMS, NMJ 形成，生理学的解析，京都市（京都大学 iPS 研究所），7.30, 2019
- 10) 森田健太郎，笠井清登，岡田知久，丸山めぐみ，定藤規弘，有江文江，福田美也子，清水玲子，玉浦明美，荒木敏之：国際脳事業における倫理的な諸問題に対する取組 - 倫理相談窓口の業務体制と倫理に関する課題と今後の取り組み -。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）2019 年度研究進捗報告会，東京千代田区（日本医療研究開発機構），7.5, 2019（7.4-5）

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) 精神・神経疾患研究開発費「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」分担研究者：荒木敏之
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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）A142：化学療法誘発性末梢神経障害に対する神経軸索保護剤の開発 研究開発代表者：荒木敏之
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 科学研究費補助金 基盤研究（C）「加齢およびアルツハイマー病の発症過程における神経原線維変化の形成メカニズムの解明」研究代表者：柳下聡介
- 11) 科学研究費補助金 基盤研究（C）「I 型筋強直性ジストロフィー疾患 iPS 細胞を用いたリピート伸長メカニズムの解明」研究代表者：加門正義
- 12) 科学研究費補助金 特別研究員奨励費「末梢神経髄鞘化における新規シュワン細胞分化制御因子の探索」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

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。当部は、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

令和2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)
(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)	堀田 真由子
(客員研究員)	吉川 貴子

II. 研究活動および研究紹介

- 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関連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, Btbd3 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, 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げ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 (i.e., 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 (平賀, 井上由, 浅見, 森本, 堀田)。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)。さらには Base editor を用いてゲノム編集 (治療) を行う基盤構築を開始した (井上, 浅見)。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 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。
- 2) 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) 井上 (上野) 由紀子, 森本由起, 井上高良: クローニングフリー CRISPR/Cas9 法によるノックインマウス作製術. 生体の科学, 30: 350-356, 2019

(2) 著書

なし

(3) 総説

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 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, 7.11, 2019
- 2) 井上高良: 脳内コンパートメント形成の細胞・分子機序. 第 5 回 東京農工大-NCNP 合同シンポジウム, NCNP, 東京, 10.23, 2019

- 3) 井上（上野）由紀子：ゲノム編集技術を駆使したマウス脳でのオキシトシン受容体遺伝子発現の可視化・ヒト化。玉川大学脳科学研究所 若手の会，東京，10.4, 2019
- 4) 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作製支援。新学術領域「個性」創発脳 第4回若手の会・技術講習会，自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター，愛知，11.15, 2019

(2) 国際学会

- 1) Ogasawara M, Ogawa M, Endo Y, Lee J, Inoue YU, Inoue T, Nishino I, Noguchi S: Two murine models for tubular aggregate myopathy with mutations in Stim1 and Orai1. 24th International Annual Congress of the World Muscle Society, Copenhagen, Denmark, 10.1-5, 2019
- 2) Inoue YU, Kaneko R, Morimoto Y, Inoue T: Useful tools for oxytocin studies: a new reporter and a new Cre recombinase driver to precisely recapitulate oxytocin receptor expression profiles in mouse brains. Society for Neuroscience 49th annual meeting, Chicago, USA, 10.19-23, 2019
- 3) Imamura M, Inoue YU, Inoue T, Arima S, Takeda S: Disruption of inhibitory system for autoubiquitination by an R441Q missense mutation in the WWP1 gene in chicken muscular dystrophy. 2019 ASCB/EMBO meeting, Washington DC, USA, 12.7-11, 2019

(3) 一般学会

- 1) Hiraga K, Inoue YU, Asami J, Hotta M, Morimoto Y, Tatsumoto S, Hoshino M, Go Y, Inoue T: Redundant expression of type II classic cadherins supports cytoarchitectonic robustness during mouse cranial compartmentalization and neurulation. 第52回日本発生生物学会大会，大阪，5.15, 2019
- 2) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Suzuki K, Inoue T, Osumi N: Acquiring a zip-code sequence for basal transport of Ccnd2 mRNA contributes to the cerebral basal progenitor proliferation in placental mammals. 第52回日本発生生物学会大会，大阪，5.15, 2019
- 3) 井上（上野）由紀子, 森本由起, 井上高良：迅速なノックインマウス作製のための長鎖一本鎖DNAドナー調製法の最適化。日本ゲノム編集学会 第4回大会，東京，6.4, 2019
- 4) Inoue T, Asami J, Morita T, Morimoto Y, Inoue YU: In vivo visualization of gene products with lower antigenicity by means of efficient CRISPR/Cas9-mediated epitope tag insertion in mice. 第42回日本神経科学大会，新潟，7.25, 2019
- 5) Inoue YU, Kaneko R, Morimoto Y, Inoue T: Useful tools for oxytocin studies: a new reporter and a new Cre recombinase driver to precisely recapitulate oxytocin receptor expression profiles in mouse brains. 第42回日本神経科学大会，新潟，7.25, 2019
- 6) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Tsunekawa Y, Matsuzaki F, Suzuki K, Inoue T, Osumi N: mRNA transport mechanism of a cell cycle regulator Cyclin D2 in neural stem/progenitor cells during corticogenesis. 第42回日本神経科学大会，新潟，7.26, 2019

- 7) Kaneko R, Abe M, Takatsuru Y, Inoue YU, Watanabe M, Sakimura K, Yanagawa Y, Yagi T: Visualizing single-neuron identity specified by Pcdh-b cluster. 第42回日本神経科学大会, 新潟, 7.26, 2019
- 8) 小笠原真志, 遠藤ゆかり, Lee Jongmok, 小川恵, 井上高良, 井上由紀子, 西野一三, 野口悟: Tubular aggregate myopathy のモデルマウスの作成. 日本筋学会 第5回学術集会, 東京, 8.2-3, 2019
- 9) Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa K, Uetake H, Nishioka T, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: DSCAM-mediated suppression of RapGEF2/Rap1 and N-cadherin regulates neuronal delamination and migration. 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.4, 2019
- 10) 大野創平, 堀江直人, 和賀央子, 井上由紀子, 井上高良, 内野茂夫: 自閉スペクトラム症関連遺伝子 Shank3 のマウス発達脳における発現調節. 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.4, 2019

3. 班会議発表

- 1) Inoue YU, Kaneko R, Morimoto Y, Inoue T: Useful tools for oxytocin studies: a new reporter and a new Cre recombinase driver to precisely recapitulate oxytocin receptor expression profiles in mouse brains. 新学術領域「個性」創発脳 第4回領域会議, 香川, 8.1, 2019
- 2) 井上由紀子: ゲノム編集技術を駆使したオキシトシン受容体発現の可視化とヒト化. 新学術領域「個性」創発脳 第4回領域会議, 香川, 8.2, 2019
- 3) 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, 10.30, 2019
- 4) 井上(上野)由紀子, 浅見淳子, 堀啓, 井上高良, 星野幹雄: BAC を用いた「エンハンサー・トラップ法」による AUTS2 遺伝子発現制御機構の解析. 新学術領域「個性」創発脳 第4回若手の会・技術講習会, 自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター, 愛知, 11.14, 2019 (ベストポスター賞受賞)

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 武田科学振興財団 ビジョ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)
- 2) 令和元年度 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)

- 7) 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 (Department of Information Medicine) 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アプローチする〈情報医学・情報医療〉の体系化とそれに基づく研究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。

脳における情報処理の素過程を担っているのは化学反応、すなわち物質現象に他ならず、五感を介して脳に入力される情報は、究極的には脳の特定の部位に特定の化学物質を投与したのと同じ反応を引き起こす。このことを、「脳における〈物質〉と〈情報〉の等価性」と呼ぶ。一方、精神・神経疾患に対するアプローチは、大きく2つのグループに整理することが可能である。一つは、化学反応で駆動される臓器としての脳の特性に着目し、物質次元から病態解明と治療法開発にアプローチする手法である。これを仮に〈物質医学〉と呼ぶことにすると、現代医学の多くは物質医学に属する。もう一つは、体内外の環境情報を捉えて処理し、環境に働きかける情報処理装置としての脳の特性に着目し、情報次元から様々な精神・神経疾患の病態解明と治療法開発にアプローチする手法である。こうしたアプローチを総称して〈情報医学〉と呼び、特に治療に関連した部分を〈情報医療〉と呼ぶ。情報医学・情報医療においては、何らかの生体内化学反応に対応づける可能性をもったパターンを〈情報〉と定義する。ここで言う生体内化学反応とは、①遺伝子制御を含む代謝調節系の活動、②化学的メッセンジャー系（分子通信系）の活動、③シナプス伝達系の活動、のいずれか、またはそれらの組合せに限定する。そして、情報の処理過程やそれによって得られる効果が、上記の生体内化学反応によって導かれる生物学的反応と対応づけて理解し検証できるものだけを情報医学・情報医療の対象とする、という制約条件を課す。このようにして情報現象を物質現象に翻訳することにより、現代医学が物質医学において確立してきた堅牢な客観性や再現性を、情報医学にも導入可能にする。

令和元年度は、以上の〈情報医学・情報医療〉のコンセプトに基づいて、病態解明と治療法開発の両面から次項以降に述べるさまざまな研究を実施した。〈情報医学・情報医療〉のコンセプトは、特に認知行動療法を初めとするカウンセリングなどの心理学的アプローチや、認知症行動・心理症状に対する劇的な緩和効果で注目を集めているユマニチュード看護に代表される行動学的アプローチに対して脳科学的基盤を与える枠組として国際的にも非常に注目を集めている。こうした動きを反映して、2019年11月にフランスのユマニチュード看護の開発・普及に当たっているグループが中心となって Société Internationale de Médecine Informative (国際情報医学学会) が設立され、本田はその Vice-president に就任した。

令和2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 (本務 IBIC 先進脳画像研究部長)
(併 任 研 究 員)		加藤孝一
(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)		宮前光宏, 黒瀬範子 (6.1 ~)

(科 研 費 研 究 員) 鈴木香寿恵 (～ 7.31), 山口博行 (2.10 ～)
 (外 来 研 究 員) 松本結
 (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, 押山千秋, 疋島(笠原)和美, 緒方洋輔, 沼澤秀美, 田中智子
 (4.9 ～),
 菅井智昭, 山口博行 (～ 2.9), 橋本侑樹 (7.23 ～), 沖村幸, 高橋雄太,
 宗田卓史, 鈴木香寿恵 (8.27 ～)

Ⅱ. 研究活動及び研究紹介

1. 情報医学に基づく精神・神経疾患の病態解明

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)

計算論的精神医学とは、知覚や認知・判断という脳の機能を、ある種の“計算”ととらえ数理モデルで表現することで、精神障害の病態理解・治療法の開発を試みる新しい研究領域である。本研究部では特に、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、予測と予測誤差最小化に基づく計算原理 (予測情報処理) の観点からニューラルネットワーク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。今年度の研究では、予測誤差最小化において重要な役割を担う“予測精度の推定”と、神経回路内の興奮/抑制性バランスとの関係に着目して実験を行った。実験の結果、興奮/抑制性バランスの乱れが、発達の学習プロセスにおいて、予測精度の推定の変調を介して特定の感覚刺激に対する過学習傾向、柔軟な認知の切り替えの失調といった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。本研究の成果は国際会議で報告し、原著論文として出版予定である。

b. 機械学習・人工知能技術 (AI) を用いた精神疾患の評価法開発

機械学習とは、画像や音声などの大量のデータに対して計算を繰り返すことによってそこに潜むパターンを見つけ、役に立つ情報 (“特徴量”) を自動的に取り出す方法で、人工知能 (AI) を支える重要な技術である。本研究部では、脳画像データ (MRI) や認知行動実験データ、精神障害の症状データなどに機械学習・AI 技術をもちいることで、個人の認知・行動特性、精神障害の評価・治療に役立つ特徴量を抽出するための技術の開発を目指している。構造・機能的 MRI データを用いた研究では、機械学習手法の一つである深層ニューラルネットワークにより、脳活動の個人特性、統合失調症の症状・診断を含む臨床情報の予測に有用な特徴量の抽出に成功した。本研究の成果は、Organization for Human Brain Mapping (OHBM) の年次集会で報告し、原著論文として出版予定である。また、スマートフォンから得られる情報を用いた研究では、センサーやアプリの利用履歴情報に機械学習手法を適用することで、不安状態を予測することに成功した。本研究の成果は、Journal of Biomedical Informatics 誌において原著論文として発表した。これらの技術を用いることで、精神障害の症状評価・疾患予後・治療反応性予測などを患者さん一人一人に応じて総合的に評価する“オーダーメイド精神医療”の実現に貢献することが期待される。

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、一条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。令和元年度は、ケチャ演奏中の複数の被験者から同時計測した自発脳波を用いて、演奏がアンサンブル全体の脳波の同期性に及ぼす影響を Total Interdependence を用いて評価した。その結果、ケチャ演奏中は演奏していない安静時と比較して、グループ全体の脳波の同期性が増大し、この増大傾向はケチャ演奏後の安静時まで遷延することが示された。このことは、高度な同期性が必須のケチャの演奏が、脳活動の個体間同期性に遷延する影響を及ぼす可能性があることを示唆する。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が期待される。

2. 情報医学に基づく精神・神経疾患の治療法開発

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。

a. 音響情報を用いた情報環境医療の開発（臨床研究）

NCNP 認知行動療法（CBT）センターとの共同研究である、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うつ病患者に対する CBT の効果が増強するかどうかについて検討するランダム化比較試験（RCT）を継続した。なお、本研究は、平成 29 年度から 3 年間の AMED の研究課題として採択されており、平成 31/ 令和元年度が最終年度であった。平成 31/ 令和元年度は、平成 30 年度に開始した RCT を着実に進め、当初の計画通り全目標症例数（44 例）の研究参加登録を完了した。すでに研究対象期間を終えた症例のデータについては、試験の進行と並行してデータクリーニングおよび e-CRF へのデータ入力をすでに実施しており、全症例の研究対象期間が終了したところで速やかに解析・論文執筆・投稿・公表へと移行する予定である。なお、本研究のプロトコル論文は JAMA Network Open 誌に掲載された。

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・薬物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、アルコール依存症に対する治療施設としてはわが国を代表する国立病院機構・久里浜医療センターとの共同研究として実施した。平成 31/ 令和元年度には、超高周波音響呈示と集団認知行動療法の併用治療の有効性を検証する RCT を実施し、目標症例数（40 例）の研究登録を達成した。本研究の成果については、現在論文文化の準備を進めている。

また、ハイパーソニック・エフェクトが持つ不安状態を低減する効果に着目し、認知症の行動・心理症状（BPSD）に対する新たな治療法開発を目的として、東京医科大学および京都認知症総合センタークリニックと新たな共同研究を開始した。令和 2 年度以降に臨床研究を開始する予定である。

b. 超音波発声とマウスの行動に関する研究（基礎研究）

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、環境エンリッチメント研究等、幅広い分野で議論されてきた。しかしながら、環境中のどのような刺激がどのように影響するのかについては明確に理解されていない。本研究部では、特に音環境が与える影響について検討を進めている。平成 31/ 令和元年度は、音環境の違いに応じて、マウスの探索行

動やストレスレベルの指標である血中のコルチコステロン濃度が変化することを発見した。この成果は、動物の行動や内分泌の変化に、環境中の音情報（音響特徴や音の変化）が関与することを示している。本研究部では既に、自然環境音を聞かせながら飼育することでマウスの平均寿命が延長することも発見し、報告している。したがって、これらの成果は、音環境が平均寿命の延長や内分泌、行動に至るまで、動物の生存に対して包括的かつ迅速な影響を及ぼすことを示しており、音情報の重要性を示唆している。今回の発見は、問題視されている捕獲動物の飼育環境の向上に繋がるだけでなく、私たち人間をとりまく音環境、ひいては視聴覚統合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。さらに、本研究における音環境の影響に関するメカニズム解明は、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。

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 法人脳の世紀推進会議の監事として、同 NPO が主催する脳の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、神経研究所が実施した高校生を対象とした世界脳週間行事を主催した。

Ⅳ．研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kurashige H, Kaneko J, Yamashita Y, Osu R, Otaka Y, Hanakawa T, Honda M, Kawabata H: Revealing Relationships Among Cognitive Functions Using Functional Connectivity and a Large-Scale Meta-Analysis Database. *Front Hum Neurosci*. 13: 457, Jan, 2020
- 2) Ito M, Miyamae M, Yokoyama C, Yamashita Y, Ueno O, Maruo K, Komazawa A, Niwa M, Honda M, Horikoshi M: Augmentation of Positive Valence System Focused Cognitive Behavioral Therapy by Inaudible High-Frequency Sounds for Anhedonia. A Trial Protocol for a Pilot Study. *JAMANETWORK OPEN*. 2: (11): e1915819, Nov, 2019
- 3) Doi H, Sulpizio S, Esposito G, Katou M, Nishina E, Iriguchi M, Honda M, Oohashi T, Bornstein MH, Shinohara K: Inaudible components of the human infant cry influence haemodynamic responses in the breast region of mothers. *J Physiol Sci*. 69(6): 1085–1096, Nov, 2019
- 4) Yoshizawa H, Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Honda M, Moriyama K: Reciprocal cortical activation patterns during incisal and molar biting correlated with bite force levels: an fMRI study. *Scientific Report*. 9 (1): 8419, Jun, 2019
- 5) Fukazawa Y, Ito T, Okimura T, Yamashita Y, Maeda T, Ota J: Predicting anxiety state using smartphone-based passive sensing. *Journal of Biomedical Informatics*. 93: 103151, May, 2019
- 6) 大久保智紗, 寺島瞳, 山田圭介, 伊里綾子, 藤里紘子, 宮前光宏: 感情調整が困難な青年に対する「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)」短縮版の予備的検討. *臨床心理学*, 19 (4): 471-476, Jul, 2019

(2) 著書

- 1) 山下祐一：脳の計算理論に基づく発達障害の病態理解．発達障害の精神病理 II，（編集：内海健，清水光恵，鈴木國文），星和書店，東京，pp.125-148, Feb, 2020
- 2) 宗田卓史，国里愛彦，片平健太郎，沖村宰，山下祐一：計算神経科学と精神医学，精神医学の科学的基盤（編集：加藤忠史），学樹書院，東京，pp.107-117, Jan, 2020

(3) 総説

- 1) 本田学：音のビタミン～ハイパーソニック・エフェクト～．ACADEMIA, 173: 41-57, Oct, 2019
- 2) 出井勇人，村田真悟，尾形哲也，山下祐一：不確実性の推定と自閉スペクトラム症—神経ロボティクス実験による症状シミュレーション—．精神医学，62: 219-229, Feb, 2020
- 3) 山下祐一：計算論的精神医学：脳の数理モデルを用いて精神疾患の病態に迫る．生物学的精神医学誌，30: 114-116, Dec, 2019
- 4) 国里愛彦，片平健太郎，沖村宰，山下祐一：うつに対する計算論的アプローチ—強化学習モデルの観点から—．Japanese Psychological Review, 62: 88-103, Nov, 2019
- 5) Lanillos P, Oliva D, Philippsen A, Yamashita Y, Nagai Y, Cheng G: A Review on Neural Network Models of Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder. Neural Networks. 122: 338-363, Oct, 2019
- 6) 沖村宰，片平健太郎，国里愛彦，山下祐一：統合失調症のコンピュータシミュレーション．BRAIN and NERVE, 71 (7): 771-783, Jul, 2019
- 7) 伊藤正哉，片柳章子，宮前光宏，高岸百合子，蟹江絢子，今村扶美，堀越勝：認知処理療法（CPT）：包括手引きを踏まえて．トラウマティック・ストレス，17(1): 30-37, Jul, 2019

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

- 1) Katahira K, Kunisato Y, Yamashita Y, Suzuki S: Commentary: A robust data-driven approach identifies four personality types across four large data sets. Front. Big Data. 8, Feb, 2020
- 2) プレスリリース 東京医科歯科大学，国立精神・神経医療研究センター合同
森山啓司，宮本順，吉澤英之，本田学，花川隆，設楽仁：「物を噛む運動は，脳内の異なる二つの司令塔によって制御されていた！」—咀嚼機能を司る新たな運動制御機構の解明に道筋—．Jun, 2019, <https://www.ncnp.go.jp/topics/2019/20190613.html>

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田学：超高密度メディア情報を用いた情報環境医療の開発．日本機械学会 2019 年度年次大会，秋田，9.10, 2019 (9.8 – 9.11)
- 2) 山下祐一：脳の計算理論を用いて精神疾患の病態に迫る：神経ロボティクスのアプローチ．「次世代脳」冬のシンポジウム—脳型計算アーキテクチャー—，東京，12.20, 2019
- 3) 山下祐一：階層的予測情報処理プロセスの失調としての精神障害・神経ロボティクスのアプローチ．生理学研究所研究会，岡崎，11.28, 2019 (11.28-11.29)
- 4) 山下祐一：計算論的精神医学：脳の計算モデルを用いて精神疾患の病態にせまる．蛋白研セミナー「精神疾患の分子・回路病態研究の最前線」，大阪，11.6, 2019 (11.5 – 11.06)

- 5) 山下祐一: 計算論的精神医学の基づく精神障害の病態理解. 日本オミックス医学会シンポジウム, 東京, 6.28, 2019
- 6) 山下祐一: 予測符号化理論に基づく統合失調症の病態理解: 精神病理学の橋渡しとしての計算論的精神医学. 第 115 回日本精神神経学会学術大会, 新潟, 6.22, 2019 (6.19 – 6.22)

(2) 国際学会

- 1) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Hoshino M, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Simulating altered inference of uncertainty in autism spectrum disorders using a variational recurrent neural network model. The winter workshop 2020 in Mechanism of brain and mind, Hokkaido, Japan, 1.8, 2020 (1.8-1.10)
- 2) Kurashige H, Yamashita Y, Osui R, Otaka Y, Hanakawa T, Honda M, Kawabata H: Revealing hierarchical relationships among cognitive functions as a concept lattice using formal concept analysis. 49th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, USA, 10.20, 2019 (10.19-10.23)
- 3) Matsumoto YK, Yamashita Y, Ueno O, Honda M: Acoustic environment affects hormonal level and behavior in C57BL/6J mice. ASAB2019 Summer Conference, Konstanz, Germany, 8.27, 2019 (8.26-8.28)
- 4) Yoshizawa H, Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Honda M, Moriyama K: Correlations between brain and masticatory-muscle activities during molar- and incisal-biting. 97th General Session & Exhibition of the IADR, Vancouver, Canada, 6.22, 2019 (6.18-6.20)
- 5) Yamaguchi H, Hashimoto Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H, Honda M, Yamashita Y: Extracting feature from structural brain image using convolutional auto-encoder. 2019OHBM, Rome, Italy, 6.13, 2019 (6.9-6.13)
- 6) Komatsu M, Yamada T, Kaneko T, Okano H, Yamamori T, Ichinohe N, Yamashita Y: Resting state networks on electrocorticograms reveal global and local cortical functional structures. 49th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, USA, 10.19, 2019 (10.19-10.23)
- 7) Murata S, Yanagida H, Katahira K, Suzuki S, Ogata T, Yamashita Y: Large-scale Data Collection for Goal-directed Drawing Task with Self-report Psychiatric Symptom Questionnaires via Crowdsourcing. 2019 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), Bari, Italy, 10.9, 2019 (10.6-10.9)
- 8) Murata S, Hirano K, Higashi N, Kumagaya S, Yamashita Y, Ogata T: Analysis of Imitative Interactions between Typically Developed or Autistic Participants and a Robot with a Recurrent Neural Network. The 9th joint IEEE International Conference on Development and Learning (ICDL) and the international Conference on Epigenetic Robotics (EpiRob), Oslo, Norway, 8.20, 2019 (8.19-8.22)
- 9) Hashimoto Y, Ogata Y, Aizawa K, Yamashita Y: New Approach for Analysis of Resting-state Functional MRI: Convolutional Auto-Encoder. 2019OHBM, Rome, Italy, 6.10, 2019, (6.9- 6.13)
- 10) Kato N, Ito M, Fujisato H, Miyamae M, Shigeeda Y, Horikoshi M: Current status of research on the Unified Protocol for the transdiagnostic treatment of emotional disorders in Japan.

53rd Annual Convention of Association for Behavioral and Cognitive Therapies, Atlanta, U.S.A, 11.22, 2019 (11.21-11.24)

- 11) Kato N, Ito M, Nakagawa A, Toyota A, Nishimura T, Miyamae M, Takebayashi Y, Horikoshi M: Feasibility study of unified protocol of transdiagnostic group treatment for emotional disorders among Japanese population with depressive and anxiety disorders. 9th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, Berlin, Germany, 7.20, 2019 (7.17-7.20)

(3) 一般学会

- 1) 宗田卓史, Ahmadreza Ahmadi, 谷淳, 星野幹雄, 本田学, 花川隆, 山下祐一: 規則の推論過程における予測の確信度と汎化性能との関連. 日本発達神経科学学会第8回学術集会, 京都, 11.24, 2019 (11.23-11.24)
- 2) 倉重宏樹, 金子順, 山下祐一, 大須理英子, 大高洋平, 花川隆, 本田学, 川畑秀明: Exploratory network analyses for relationships among cognitive functions using fMRI meta-analysis database. 第3回ヒト脳イメージング研究会, 9.7, 2019 (9.6-9.7)
- 3) Yamaguchi H, Hashimoto Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H, Honda M, Yamashita Y: Extracting features from structural brain image using convolutional autoencoder. 第3回ヒト脳イメージング研究会, 東京, 9.6, 2019 (9.6-9.7)
- 4) Kurashige H, Yamashita Y, Osu R, Otaka Y, Hanakawa T, Honda M, Kawabata H: Revealing relationships among cognitive functions based on functional connectivity and large-scale meta-analysis database. 第42回日本神経科学学会全国大会, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 5) 出井勇人, 村田真悟, 山下祐一, 尾形哲也: 神経興奮性の変調による過学習と行動切り替えの困難さ—RNNとロボットを用いた発達障害の知見の橋渡し—. 日本発達神経科学学会第8回学術集会, 京都, 11.24, 2019 (11.23-11.24)
- 6) 村田真悟, 柳田耀, 片平健太郎, 鈴木真介, 尾形哲也, 山下祐一: クラウドソーシングによる目標指向描画タスクと多尺度発達障害・精神障害精神疾患傾向の大規模データ収集. 日本発達神経科学学会第8回学術集会, 京都, 11.23, 2019 (11.23-11.24)

(4) その他

- 1) 本田学: 脳と情報環境～ハイパーソニック・エフェクト～. 慶應義塾大学眼科学教室セミナー. 東京, 2.13, 2020
- 2) 本田学: 音のビタミン～ハイパーソニック・エフェクト～. 住友グループ東京一水会 令和2年2月度例会基調講演, 東京, 2.12, 2020
- 3) 本田学: 音のビタミン～ハイパーソニック・エフェクト～. 帝京大学ちば総合医療センター講演会, 市原, 2.10, 2020
- 4) 本田学: 音のビタミン～ハイパーソニック・エフェクト～. 住友林業研究所講演会, 東京, 1.23, 2020
- 5) 本田学: 脳情報から精神・神経疾患に迫る「情報医学」の可能性. 生存科学研究所自主研究事業第4回研究会, 東京, 12.12, 2019
- 6) 本田学: 脳情報から精神・神経疾患に迫る「情報医学」の可能性. 第43回ひと・健康・未来研究財団研究会, 京都, 12.2, 2019

- 7) 本田学: 音のビタミン～ハイパーソニック・エフェクト～. 2019 年度第 38 回やまなみ大学, 長野県上水内郡信濃町, 8.8, 2019
- 8) 本田学: 人間の”健康に生きる力”を引き出す「情報医学」の体系化に向けて. 東京医科歯科大学大学院特別講義, 東京, 7.5, 2019
- 9) 松本結, 山下祐一, 上野修, 本田学: 環境中の音響情報はマウスにどう影響するか. 六月度聴覚研究会, 東京, 6.28, 2019 (6.28-6.29)
- 10) 本田学: 情報医学・情報医療の可能性. 筑波大学社会精神保健学分野 2019 年度精神保健セミナー, 東京, 6.25, 2019
- 11) 山下祐一: 計算論的精神医学: 脳の計算モデルに基づく精神障害の病態理解. 第 24 回情動・社会行動と精神医学研究会, 京都, 12.13, 2019
- 12) 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 10 回脳型人工知能とその応用ミニワークショップにおける講演, 京都, 7.22, 2019

3. 班会議発表

- 1) 本田学: 「阿吽の呼吸」の神経基盤. オシロロジー 2019 年度第 2 回領域班会議, 東京, 12.20-12.21, 2019
- 2) Yamaguchi H, Hashimoto Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H, Honda M, Yamashita Y: Feature learning using convolutional neural networks for psychiatric brain imaging. 新学術領域研究「人工知能と脳科学」第 7 回領域会議, 東京, 12.20, 2019 (12.20-12.21)
- 3) 宗田卓史, Ahmadreza Ahmadi, 谷淳, 星野幹雄, 本田学, 花川隆, 山下祐一: 脳の計算理論に基づく精神疾患の病態解明: 神経ロボティクスアプローチ. 東京農工大学－国立精神・神経医療研究センター第 5 回合同シンポジウム, 東京, 10.23, 2019 (10.23)
- 4) 本田学: 質感認知に伴う情動惹起の神経機構. 第 8 回多元質感領域班会議, 浜松, 9.1 – 9.3, 2019
- 5) 山下祐一: Extraction of versatile features from resting state fMRI using deep neural networks. 新学術領域研究「人工知能と脳科学」第 6 回領域班会議, 東京, 5.15, 2019 (5.14 - 5.15)

V. 競争的研究費獲得状況

- ・ 科学研究費補助金 基盤研究 A 「情報環境エンリッチメントによる新たな健康・医療戦略「情報医療」の開発」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域 「「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 「質感認知に伴う情動惹起の神経機構」(分担研究者 本田学)
- ・ 学術研究助成基金助成金 基盤研究 C 「手術室の音環境改善が医療従事者の健康や認知行動能に及ぼす効果に関する実証的研究」(分担研究者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域 「深層学習を用いた安静時機能的 MRI からの汎用特徴量抽出」(研究代表者 山下祐一)
- ・ 学術研究助成基金助成金 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」(分担研究者 山下祐一)
- ・ 学術研究助成基金助成金 挑戦的萌芽研究 「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)

- ・ 学術研究助成基金助成金 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」(分担研究者 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：認識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)
- ・ 受託・共同研究「データ利活用を高度化する AI アルゴリズムの開発と精緻化—画像データを利用した認知症予測モデルの検証」(研究担当者 山下祐一)
- ・ 学術研究助成基金助成金 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 鈴木香寿恵)
- ・ 学術研究助成基金助成金 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)
- ・ 日本学術振興会特別研究員奨励費 「マウスの音声コミュニケーションにおける行動理解と自他比較」(研究代表者 松本結)
- ・ 学術研究助成基金助成金 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)
- ・ 学術研究助成基金助成金 若手研究 B「次元的アプローチによる精神疾患脳画像への深層学習の応用」(研究代表者 山口博行)

8. 病態生化学研究部

I. 研究部の概要

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。

研究員の構成

(部 長)	星野幹雄
(室 長)	田谷真一郎, 堀 啓, 林 崇 (～2019.4.30), 川内大輔 (2019.12.1～)
(流動研究員)	江草早紀, 嶋岡可純, 宮下聡
(科研費研究員)	大輪智雄, 橋詰晃一
(特任研究員)	林 崇 (2019.5.1～)
(外来研究員)	有村奈利子
(科研費研究補助員)	坂本亜沙美, 都築明子, 飯泉まどか
(科研費事務助手)	箭内愛 (～2019.8.23), 柴田陽子 (2019.12.1～)
(センター研究補助員)	高山明美
(研 究 生)	出羽健一, 山下真梨子, 小方茂弘, 山城邦比古, 足立透真, 白石椋, 一條研太郎, 村山一輝, 霜田真奈, 市川里穂, 植竹寛倫, 藤山知之, 早瀬ヨネ子
(研 究 見 習 生)	田澤右京, 石橋佳奈 (2020.3.10～), 陶山京香 (2020.3.10～)
(客 員 研 究 員)	菅野康太, 辻村啓太

II. 研究活動および研究紹介

- 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 遺伝子の脳発達に果たす役割について研究している。本年度は、AUTS2 の各脳領域特異的なノックアウト (KO) マウスを用いて、各脳領域における AUTS2 の役割について調べた (堀, 坂本, 江草, 嶋岡, 山城)。小脳特異的 KO マウスでは、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し、運動学習や社会性構築などに障害を示すことを見出した (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電気生理学的解析も行なった。終脳特異的 *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を見出した (堀, 江草, 嶋岡)。また、生理学研究所との共同研究でトランスクリプトーム解析を行い、転写制御因子として働く AUTS2 の機能解析を行なった。

また、生後脳では AUTS2 がシナプス形成やシナプス恒常性維持に関わることを新たに明らかにした (堀, 坂本, 江草, 嶋岡, 山城, *iScience* 2020)。

- 2) てんかん自然発症ラットの原因遺伝子として一回膜貫通分子 DSCAML1 を同定した。さらに、NCNP の“発達障害を伴うてんかん患者とその家族のデポジトリ”を用いて、DSCAML1 の遺伝子変異を調べた。その結果、15 名のてんかん患者の DSCAML1 遺伝子上に、ミスセンス

変異を見つけた。ミスセンス変異のうち DSCAML1^{A2105T} 変異体は細胞内に蓄積して機能欠損型であることを見出した。次に、疾病研究第 6 部との共同研究で DSCAML1^{A2105T} Knock In (KI) マウスを作製した。DSCAML1^{A2105T} KI マウスにおいて、IER と同様の神経細胞異常が認められ、脳波異常も確認できた。さらに、ケミカル シャペロンが DSCAML1^{A2105T} 変異体の局在を正常化することで、神経細胞異常、脳波異常を改善した。現在、この研究成果を投稿中である。近年、mTOR シグナル関連遺伝子の異常が、精神・神経疾患患者から多数報告されている。DSCAML1 欠損マウスと mTOR シグナル抑制因子欠損マウスは組織の肥大化とてんかん発作発症という点で非常に似ていることから解析を始めている（田谷，橋詰，小方，村山）DSCAML1 の family 分子である DSCAM 欠損マウスは、歩行の不安定、身体の震え、激しい全身の硬直・痙攣などの錐体外路障害様行動異常が見られた。さらに、DSCAM 欠損マウスは中脳が異常に肥大化し、小脳が押されて萎縮していた。さらに、細胞移動の異常や軸索・樹状突起の過伸長・過分岐といった現象も確認できている。また、DSCAM/Rap1/N-カドヘリンのシステムが中脳神経細胞の移動・局在を制御することを明らかにした（有村，出羽，植竹，都築，Science Advances, in press）。

- 3) 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，Gene Exp Pat 2019）。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）。
- 4) テント上衣腫に特異的な融合遺伝子 YAP1-MAMLD1 の発がん性とその分子機構を解明し、治療標的となる遺伝子を明らかにした（川内，Nat Commun 2019）。また、ドイツ小児癌センターとの共同研究により、新奇の上衣腫特異的な融合遺伝子を同定し、その発がん性についてもマウスを用いた動物実験で検証に成功し、その下流で機能する遺伝子群を網羅的に解析している（川内，霜田）。一方で、小脳髄芽腫に高頻度で観察される BCOR 変異がいかに腫瘍形成に寄与するかについて、腫瘍モデルや RNAseq, ChIPseq などを用いて解析し、Igf2 を BCOR 標的遺伝子として同定した。現在、髄芽腫の発達時に起こる Igf2 活性の分子機構を ATAC-seq や RNAseq を用いて解析している（川内，白石）。さらに、国際的な共同研究により、これらの標的分子を抑制するための核酸治療やペプチド治療法の探索も開始している（川内，霜田，白石）。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 星野は、客員教授として東邦大学理学部で、非常勤講師として新潟大学医学部で講義を行った。
- 2) 星野は、早稲田大学の大学院生 2 名，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 1 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）の研究指導を行った。
- 3) 星野は、Frontiers in Cellular Biochemistry 誌の Reviewing Editor を，Journal of Biochemistry の Associate Editor を務めた。
- 4) 星野は Molecular Psychiatry, JoVE, PLoS ONE 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。
- 5) 田谷は山梨大学の大学院生 1 名，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，北里大学の学生 1 名の研究指導を行った。
- 6) 堀は、非常勤講師として東京医科歯科大学大学院で講義を行った。

- 7) 堀は、東京医科歯科大学の大学院生2名の研究指導を行なった。
- 8) 川内は Nature Communications, Acta Neuropathologica などの国際学術誌の投稿論文の査読を行った。
- 9) 川内は金沢大学がん進展制御研究センターにて招待講演を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) 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: Publisher Correction: Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride. Sci Rep. 10(1): 2462, Feb, 2020
- 2) Shiraishi RD, Miyashita S, Yamashita M, Adachi T, Shimoda MM, Owa T, Hoshino M: Expression of transcription factors and signaling molecules in the cerebellar granule cell development. Gene Expr Patterns. 34: 119068, Dec, 2019
- 3) Pajtler KW, Wei Y, Okonechnikov K, Silva PBG, Vouri M, Zhang L, Brabetz S, Sieber L, Gulley M, Mauermann M, Wedig T, Mack N, Imamura Kawasawa Y, Sharma T, Zuckermann M, Andreiuolo F, Holland E, Maass K, Körkel-Qu H, Liu HK, Sahm F, Capper D, Bunt J, Richards LJ, Jones DTW, Korshunov A, Chavez L, Lichter P, Hoshino M, Pfister SM, Kool M, Li W, Kawauchi D: YAP1 subgroup supratentorial ependymoma requires TEAD and nuclear factor I-mediated transcriptional programmes for tumorigenesis. Nat Commun. 10(1): 3914, Sep, 2019
- 4) Takeuchi E, Yamada D, Suzuki S, Saitoh A, Itoh M, Hayashi T, Yamada M, Wada K, Sekiguchi M: Participation of the nucleus accumbens dopaminergic system in antidepressant-like actions of a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids. PLoS One. 2020 Mar 25; 15(3): e0230647.

(2) 著書

(3) 総説

- 1) 林 崇: AMPA 受容体の分子修飾変化とてんかん. Clinical Neuroscience, 第 37 巻, 第 10 号 1268-1270 頁, 中外医学社, 2019 年 9 月 30 日

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 星野幹雄: 脳の性分化のための新たな分子機構. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島 (アスティとくしま), 6.28, 2019 (6.26-6.28)
- 2) 尾藤晴彦, 石井雄一郎, 藤井哉, 林 崇, 岡村理子, 近藤弥生, 阿部学, 崎村建司, 奥野浩行: 活動依存的 Arc 発現による AMPA 型グルタミン酸受容体動態制御 Arc/Arg3.1-driven

regulation of activity-dependent AMPA receptor dynamics at active and inactive synapses. Neuro2019 (第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学会大会) シンポジウム発表, 新潟, 2019 年 7 月

(2) 国際学会

- 1) Adachi T, Miyashita S, Yamashita M, Shiraishi R, Shimoda M, Owa T, Hoshino M: Notch signaling in the cerebellar granule cell development. Society for Neuroscience 2019. Chicago, 10.22, 2019 (10.19-10.23)

(3) 一般学会

- 1) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村建司, 星野幹雄: Aut2 is required for neurogenesis in cerebral cortex. NEURO2019, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 2) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 崎村健司, 阿部学, 郷康広, 星野幹雄: Deletion of Aut2 gene induces the impairment of dentate gyrus development. NEURO2019, 新潟, 7.26, 2019(7.25-7.28)
- 3) 山城邦比古, 青木瞭, 坂本亜沙美, 堀啓, 星野幹雄: 小脳プルキンエ細胞における自閉症感受性遺伝子 AUTS2 の役割. NEURO2019, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 4) 霜田真奈, 宮下聡, 足立透真, 星野幹雄: Functional analysis of Nhlh1/2 in cerebellum development. NEURO2019, 新潟, 7.25, 2019 (7.25-7.28)
- 5) 白石棕, 大輪智雄, 星野幹雄: Functional analysis of transcriptional factor, Meis1, in development of cerebellar granule cell. NEURO2019, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 6) 宮下聡, 大輪智雄, 瀬戸祐介, 田谷真一郎, 川口義弥, 星野幹雄: 転写因子の翻訳後修飾を介した小脳顆粒細胞の分化決定機構の解析. NEURO2019, 新潟, 7.26, 2019 (7.25-7.28)
- 7) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村建司, 星野幹雄: マウス大脳皮質発生過程における自閉症感受性遺伝子 Aut2 の機能解析. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.06, 2019 (12.03-12.06)
- 8) 堀啓, 山城邦比古, 永井拓, Shan Wei, 江草早紀, 嶋岡可純, 郷康宏, 辰本将司, 菅野康太, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 惣谷和宏, 功刀浩, 山田清文, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子 Aut2 変異により引き起こるシナプス形成障害およびマウス行動異常の病態解析. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.05, 2019 (12.03-12.06)
- 9) 宮下聡, 星野幹雄: CyclinD1 による翻訳後修飾を介したタンパク安定化機構が神経前駆細胞の増殖維持に果たす役割. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2019, 東京, 12.19, 2019(12.18-12.20)
- 10) 大輪智雄, 田谷真一郎, 白石棕, 宮下聡, 西岡朋生, 星野幹雄: Homeobox 型転写因子 Meis1 の新規機能と細胞増殖への寄与. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2019, 東京, 12.19, 2019 (12.18-12.20)
- 11) 霜田真奈, 白石棕, 大輪智雄, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における *Bhlhe22* の機能解析. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 2019, 東京, 12.19, 2019 (12.18-12.20)
- 12) 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 多価不飽和脂肪酸摂取による抑うつ様行動の減少には腹側被蓋野-側坐核のドパミン神経系が関与する Involvement of the ventral tegmental area-nucleus accumbens dopaminergic systems

in antidepressant-like action of omega-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets. Neuro2019
(第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学会大会), 新潟, 2019 年 7 月

(4) その他

3. 班会議発表

- 1) 田谷真一郎, 堀 啓, 早瀬ヨネ子, 星野幹雄: てんかんモデル動物を用いた病態解明と治療法の開発. 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) 令和元年度班会議, 小平市, 6.09, 2019
- 2) 有村奈利子, 星野幹雄: 幼若神経細胞の脳室面離脱における Dscam の機能解析. 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(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」(主任研究者: 星野幹雄) 令和元年度班会議, 東京, 10.30, 2019
- 3) 林 崇: 興奮性シナプスの制御異常がもたらすヒトてんかん及び PTSD に関する研究開発. 日本医療研究開発機構 (AMED) 令和元年度革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE) 第 1 回代表者会合, 東京, 2019 年 7 月
- 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) 令和元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」第 2 回 PRIME 会議, 仙台, 2019 年 7 月
- 5) 林 崇: 興奮性シナプスの制御異常がもたらすヒトてんかん及び PTSD に関する研究開発. 日本医療研究開発機構 (AMED) 令和元年度革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE) 第 2 回代表者会合 口頭発表, 東京, 2019 年 12 月

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 (H_2S) とポリサルファイド (H_2Sn) 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 (計画研究代表者 星野幹雄)
- 3) 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)
- 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疾患の病態解明」(主任研究者 星野幹雄)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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 *Auts2* の生理機能の解明」(研究代表者 堀 啓)

- 8) 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 AMED-FORCE「興奮性シナプスの制御異常がもたらすヒトてんかん及び PTSD に関する研究開発」(研究代表者 林 崇)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 日本学術振興会 特別研究員 RPD「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)
- 13) 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)
- 14) 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 Aut2 の分子機能の解明」(研究代表者 山城邦比古)
- 15) 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)
- 16) 日本学術振興会 特別研究員 DC 1「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, 飯島和樹, 飯島圭哉
(客 員 研 究 員)	谷利樹, 川合伸幸, 肥後剛康, 阿部央, 松田慎吾 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, 山口和彦
(流 動 研 究 員)	渡邊恵, 三嶋晶, 黒谷亨
(科 研 費 研 究 員)	中垣慶子, 中村月香
(研 究 補 助 員)	境和久, 土屋明子, 桑島靖子, 磯田李紗
(研 究 生)	安江みゆき, 代田惇朗

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する行動実験を行った。その結果、VPA投与母群から生まれた個体では、互恵性などの高次な社会性において障害が認められた。また、加速度センサーを用いて活動量の計測を行ったところ、VPA群では日中の活動量が有意に高いことが示された。これらの結果から、自閉症者に見られる社会性の特性や過活動性を含めた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ことが明らかとなった。今後は治療薬開発に向けて、今年度より着手したオキシトシンを用いた社会行動実験を遂行する予定である。

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, 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。

広範囲の脳皮質領域で脳機能計測を行うため、ECoG 記録実験を行った。聴覚応答、鳴き交わしにおける神経反応、他者行動の視覚認知時の神経反応を脳皮質外側面全体で記録した。

3) マーモセットの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, 山口和彦, 野口潤, 中垣慶子, 一戸紀孝

自閉症モデルマーモセットの脳皮質の神経回路発達に関して、電気生理学的解析および遺伝子発現解析を行っている。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を用いて、前頭前皮質錐体細胞からホールセルパッチクランプ法により、シナプス電流を測定した。その結果、3ヶ月齢前後において、自閉症モデル個体では定型発達個体に比べてシナプスの興奮/抑制比が低下していること、およびシナプス反復刺激による長期抑圧 (LTD) が亢進していることが明らかになった。出生直後や6ヶ月齢では、興奮/抑制比やLTDに差はみられなかった。さらにマイクロアレイを用いて自閉症モデル個体で発現が変化する遺伝子を解析した結果、3ヶ月齢において発現量の変動する遺伝子群が存在することがわかった。マーモセットの3ヶ月齢はヒトの3歳程度に相当し、自閉症の症状が顕著になる時期と考えられる。この時期におけるシナプス機能異常の解明は、自閉症の新たな治療法の開発につながる可能性がある。

4) 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, 磯田李紗, 渡邊恵, 三嶋晶, 境和久, 中垣慶子, 土屋明子, 一戸紀孝

我々は、シナプス後部である樹状突起スパインの生成・消滅を、生きたマーモセットの脳皮質で2光子顕微鏡を用いて評価し、自閉症の治療法探索を試みている。2019年度は自閉症モデル個体及び定型発達個体のスパインを3日おきに断続的に撮影し、まとまったデータを得た。現在解析中であるが、自閉症モデル動物で体積の小さいスパインの安定性がとくに低下していることを支持する結果などが得られている。自閉症の中核症状に一定の効果があるオキシトシンのシナプス安定性に対する効果も現在解析中であり、2020年度中に取りまとめて論文投稿を目指す。マーモセット音声のデータ解析も並行して実施中である。2020年度はシナプトゾームからのRNA精製による解析を立ち上げ、総合棟回復次第、マーモセット自閉症モデルに適用することを目指す。

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

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mimura K, Oga T, Sasaki T, Nakagaki K, Sato C, Sumida K, Hoshino K, Saito K, Miyawaki I, Suhara T, Aoki S, Minamimoto T, Ichinohe N: Abnormal axon guidance signals and reduced interhemispheric connection via anterior commissure in neonates of marmoset ASD model. *Neuroimage*. 195: 243-251, Jul, 2019
- 2) Tomomi Sanagi, Tetsuya Sasaki, Keiko Nakagaki, Takafumi Minamimoto, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe: Segmented Iba1-Positive Processes of Microglia in Autism Model Marmosets. *Front Cell Neurosci*. 13: 344-, Jul, 2019
- 3) Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Izumi H, Matsushima Y, Ichinohe N, Goto YI, Okada T, Inoue K: Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial microRNA. *JCI Insight*. 4 (10): e125052-, May, 2019
- 4) Kawai N, Nakagami A, Yasue M, Koda H, Ichinohe N: Common marmosets (*Callithrix jacchus*) evaluate third-party social interactions of human actors but Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) do not. *J Comp Psychol*. 133(4):488-495, Nov, 2019
- 5) Fukuda H, Ma N, Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, Ichinohe N, Haruno M, Cheng K, Nakahara H: Computing Social Value Conversion in the Human Brain. *J Neurosci*. 39 (26): 5153-5172, Jun, 2019
- 6) Noguchi J, Nagaoka A, Hayama T, Ucar H, Yagishita S, Takahashi N, Kasai H: Bidirectional in vivo structural dendritic spine plasticity revealed by two-photon glutamate uncaging in the mouse neocortex. *Scientific Reports*. 9 (1): 13922-, Sep, 2019
- 7) Suzuki W, Seno T, Yamashita W, Ichinohe N, Takeichi H, Palmisano S: Vection induced by low-level motion extracted from complex animation films. *Exp Brain Res*. 237(12): 3321-3332, Dec, 2019.

(2) 著書

(3) 総説

(4) 特許・出願

- 1) 鈴木航, 一戸紀孝, 竹市博臣: 自然動画における運動情報を用いた新たな特徴点抽出方法とトラッキングへの応用 RK19182PCT 2019 年 7 月 24 日

(5) その他

- 1) 中神明子: トランスレーショナル (種間比較) 研究. *Pharma Medica*. 37 (8): 51-56, 2019
- 2) 野口潤: 2 光子顕微鏡. 脳科学辞典, 2019. DOI: 10.14931/bsd.8019
- 3) 野口潤: 樹状突起スパイン. 脳科学辞典, 2020. DOI: 10.14931/bsd.8025

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) Madoka Nakamura, A. Nakagami, M. Yasue, K. Nakagaki, N. Kawai, N. Ichinohe: Hyperactivity in the valproic acid marmoset model of autism. S4SN 2019 Annual Meeting, シカゴ, 10.18, 2019 (10.17 - 10.18)

- 2) S. WATANABE, T. KUROTANI, T. OGA, K.NAKAGAKI, J. NOGUCHI, N. ICHINOHE: Abnormal postnatal development of synaptic structure and function in valproate-induced autism model marmosets. SFN 2019, シカゴ, 10.20, 2019 (10.19 - 10.23)
- 3) M.KOMATSU, T. YAMADA, T. KANEKO, H. OKANO, T. YAMAMORI, N. ICHINOHE, Y. YAMASHITA : Resting state networks on electrocorticograms reveal global and local cortical functional structures. SFN 2020, シカゴ, 10.19, 2019 (10.19 - 10.23)
- 4) T. KANEKO, M. KOMATSU, N. ICHINOHE, H. OKANO: Cerebral information dynamics from visual input to motor output with a whole-hemisphere electrocorticography (ECoG). SFN 2020, シカゴ, 10.20, 2019 (10.19 - 10.23)
- 5) Y. NUMATA-UEMATSU, S. WATATUSKI, S.NAGANO, M. SHIBATA, K. SAKAI, N. ICHINOHE, K.MIKOSHIBA, T.OHSHIMA, N. YAMASHITA, Y.GOSHIMA, T. ARAKI: Inhibition of collapsin response mediator protein2 phosphorylation ameliorates motor phenotype of ALS model mice expressing SOD1G93A. SFN 2020, シカゴ, 10.21, 2019 (10.19 - 10.23)
- 6) N. MA, N. HARASAWA, K. UENO, N. ICHINOHE, M. HARUNO, K. CHENG, H.NAKAHARA: Neuro-computational process for deciding with predicting others' decision. SFN 2020, シカゴ, 10.22, 2019 (10.19 - 10.23)
- 7) H. ABE, W. SONG, N. JU, N. ICHINOHE, S. TANG: Cellular level functional structures in the monkey prefrontal cortex during working memory. SFN 2020, シカゴ, 10.23, 2019 (10.19 - 10.23)

(3) 一般学会

- 1) Jun Noguchi, Satoshi Watanabe, Akira Mishima, Keiko Nakagaki, Kazuhisa Sakai, Eriko Sugano, Hiroshi Tomita, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Hiroaki Mizukami, Noritaka Ichinohe: Time-lapse in vivo two-photon imaging of cortical dendrites of autism model marmosets. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25 - 7.28)
- 2) Toshiki Tani, Hiroshi Abe, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamuara, Kazuhisa Sakai, Taku Hayami, Satoshi Watanabe, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe: Auditory connection map and preferred sound frequency map in the common marmoset. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25 - 7.28)
- 3) Masatoshi Yoshida, Takaaki Kaneko, Misako Komatsu, Hideyuki Okano, Noritaka Ichinohe: Visual mismatch negativity measured from whole-cortical electrocorticographic arrays in common marmosets. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25 - 7.28)
- 4) Wataru Suzuki, Misako Komatsu, Takaaki Kaneko, Yuri Shinomoto, Hideyuki Okano, Noritaka Ichinohe: Information processing of other's action in the STS of common marmoset revealed by whole-cortical recordings. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.25, 2019 (7.25 - 7.28)

- 5) Madoka Nakamura, Akiko Nakagami, Keiko Nakagaki, Nobuyuki Kawai, Noritaka Ichinohe: Elucidation of biological rhythms in a non-human primate model of autism using a collar-worn accelerometer. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.25, 2019 (7.25 - 7.28)
- 6) Satoshi Watanabe, Tohru Kurotani, Tomofumi Oga, Keiko Nakagaki, Jun Noguchi, Noritaka Ichinohe: Synaptic structure and function in valproate-induced autism model marmosets during postnatal development. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.25, 2019 (7.25 - 7.28)
- 7) Keitaro Obara, Teppei Ebina, Yoshito Masamizu, Shin-Ichiro Terada, Takanori Uka, Misako Komatsu, Noritaka Ichinohe, Akiya Watakabe, Hiroaki Mizukami, Tetsuo Yamamori, Kiyoto Kasai, Masanori Matsuzak: Calcium imaging of the auditory mismatch negativity (aMMN) responses in common marmosets. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.27, 2019 (7.25 - 7.28)
- 8) Takaaki Kaneko, Misako Komatsu, Noritaka Ichinohe, Hideyuki Okano: Information dynamics of natural vision investigated by electrocorticographic (ECoG) signal covering the entire hemisphere of a none-human primate. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.27, 2019 (7.25 - 7.28)
- 9) Heng Li, Hironori Okada, Sadafumi Suzuki, Kazuhisa Sakai, Hitomi Izumi, Yukiko Matsushima, Noritaka Ichinohe, Takashi Okada, Yu-ichi Goto, Ken Inoue: Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using artificial miRNA. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25 - 7.28)
- 10) Woodward Mark Alexander, Rui Gong, Hiroshi Abe, Masahide Maeda, Noritaka Ichinohe, Yoko Yamaguchi: Large-Scale Automatic Tracer Segmentation in Brain Section Fluorescence Images Using Artificial Intelligence. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25 - 7.28)
- 11) Hiroshi Abe, Weibin Song, Niansheng Ju, Noritaka Ichinohe, Shiming Tang: Cellular level functional structures in the prefrontal cortex of monkeys during working memory. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.27, 2019 (7.25 - 7.28)
- 12) Yuki Nakagami, Akiya Watakabe, Misako Komatsu, Masafumi Takaji, Hiroaki Mizukami, Junichi Hata, Hideyuki Okano, Ken Nakae, Shin Ishii, Noritaka Ichinohe, Tetsuo Yamamori: Local knockdown of CRTCL1 gene expression in marmoset V1 triggers epilepsy-like neural activities. 第42回 日本神経科学大会 第62回 日本神経化学学会大会, 新潟, 7.26, 2019 (7.25 - 7.28)
- 13) 中神明子, 安江みゆき, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモン・マーモセットの第三者互惠性認識の再現性について. 日本心理学会第83回大会, 大阪, 9.12, 2019 (9.11 - 9.13)
- 14) 野口潤, 渡邊恵, 三嶋晶, 中垣慶子, 磯田莉紗, 境和久, 菅野江里子, 富田浩史, 渡我部昭哉, 山森哲雄, 水上浩明, 一戸紀孝: マーモセット自閉症モデル大脳皮質樹状突起スパインの in vivo 2光子顕微鏡観察. 第42回 日本分子生物学会年会, 福岡, 12.3, 2019 (12.3 - 12.6)
- 15) 鈴木航: 人の視点を持つ機械～自然動画からの動き抽出アルゴリズムの提案. 日本心理学会第83回大会, 大阪, 9.12, 2019 (9.11 - 9.13)

- 16) Hasan Ucar, Satoshi Watanabe, Jun Noguchi, Sho Yagishita, Yuichi Morimoto, Noriko Takahashi, Haruo Kasai: Mechanosensing of the enlargement of dendritic spines by presynaptic terminals in rat hippocampus. 第 97 回日本生理学会大会, 大分, 3.18, 2020 (3.17 – 3.19)
- 17) 鈴木航, 檜山敦, 山下和香代, 一戸紀孝, 妹尾武治, 竹市博臣: オプティカルフローにもとづく流動体の粘度知覚. パターン認識・メディア理解研究会 (PRMU), 2019-10-18
- 18) 三嶋 - 荒船晶, 阿部央, 谷利樹, 速水琢, 境和久, 渡邊恵, 渡我部昭哉, 山森哲雄, 鈴木航, 一戸紀孝: 運動視に関わるマーモセット MT 野から視床枕への投射様式. 第 9 回日本マーモセット研究会, 神戸, 2.14-15, 2020 (2.14-2.15)
- 19) 境和久, 渡邊恵, 小賀智文, 佐々木哲也, 南本敬史, 中垣慶子, 黒谷享, 住田佳代, 斎藤幸一, 一戸紀孝: 自閉症モデルマーモセットの遺伝子発現とシナプス形態の発達変動ダイナミクス. 第 9 回日本マーモセット研究会, 神戸, 2.14-15, 2020 (2.14-2.15)

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)「免疫組織化学染色によるタンパク質発現の検証」

日本医療研究開発機構 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

「脳科学研究に最適な実験動物としてのコモンマーモセット：繁殖・飼育・供給方法に関する研究」

(分担：一戸紀孝)

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)

科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「運動学習獲得ストラテジーにおける 2 種の小脳シナプス可塑性の役割の解明」(代表：山口和彦)

ノバルティスファーマ株式会社 2019 年度 ノバルティス研究助成 「自閉スペクトラム症モデルマーモセットにおけるシナプス可塑性の研究」(代表：渡邊 恵)

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きた。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、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。しかし最近では、脳神経疾患を全身病として捉え、そのなかでも脳・腸・免疫のネットワークの乱れに焦点を当てる研究に徐々に移行している。腸内常在細菌叢は免疫系と切り離せない密接な関係があるが、腸管内容物に含まれる細菌、ウイルス、真菌などのゲノムや代謝産物などを含んだマイクロバイームは、神経・精神疾患の病態理解や治療法開発に必須であり、AMED-CREST 研究などで、現在発展させているところである。

令和元年度には、当研究部で提案した“NMO に対する IL-6 受容体抗体療法”が、いよいよ標準的な治療薬として利用される目処がついた。当該抗体サトラリズマブのグローバル治験の情報は、もっとも権威ある医学・科学雑誌 New England Journal of Medicine に掲載され、大きな反響を呼んでいる。当部では 2008 年頃から NMO の免疫学的研究を開始したが、2011 年には抗アクアポリン 4 抗体産生性のプラズマプラストを標的とする抗 IL-6 受容体抗体の有効性を推測・提案し（Chihara et al. PNAS 2011）、臨床研究によって抗 IL-6 受容体抗体アクテムラの NMO における有効性を報告した（Araki et al. 2014）。その後は企業が中心となるグローバル治験が続いたが、多くの関係者のこれまでの苦勞が実り喜ばしいことである。一連の研究が評価されて、山村は日本免疫学会から第六回ヒト免疫研究賞を授与された。

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 を同定し（Miyamoto, Miyake, Yamamura. Nature 2001）、日本医療研究開発機構（AMED）の支援などを得て OCH の医師主導 First in human 試験（Phase I）を 2018 年に完了した。令和元年には OCH のグローバルな開発権を企業に譲渡する契約が完了し（プレスリリースあり）、再発性 MS 30 例を対象とする phase II 試験も始まった。年度末の時点で 15 例のエントリーがあったが、治験完遂へ向けて病院岡本医長が中心になってさまざまな活動を展開しているところである。

研究のレベルを維持するためには、優秀な若手研究者が充実した研究生生活を行えるような体制を維持し、活発な情報交換を進めることが重要である。当部で研究生生活を送った研究者 2 名が現在 Harvard 大学に留学しているが、当部では留学生の受け入れも進めており、英国、ブルガリア、中国、インドの研究者が活躍している。インド人 Manu Mallahalli 博士は、国際多発性硬化症連盟の名誉ある McDonald fellowship を獲得して来日された。

2019 年 12 月 2 日には、当研究部が中心になって NCNP Neuroimmunology International symposium を開催したが、坂口志文教授によるキーノート講演の他、フランス、ドイツ、シンガポールからの一流研究者の講演があり盛会であった。講演者は以下の通りである：山村隆（NCNP）、Ben Ravaney（NCNP）、Roland Liblau（Toulouse）、Abdel Saoudi（Toulouse）、吉村昭彦（慶応）、土居芳充（NCNP）、林幼偉（NCNP）、千原典夫（神戸大）、Ari Waisman（Mainz）、坂口志文（大阪）、佐久間啓（都医学総合研）、三宅幸子（順天堂）、Florent Ginhoux（Singapore）、山本一彦（理研）、河上裕（慶応）。

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。

平成 31 年度（令和元年度）人事一覧

（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（～ 6/30），張晨阳，El Darawish Yosif， 山口広美（8/1 ～）
（科研費研究員）	Benjamin JE. Raveney，山口広美（～ 7/31）， 土居芳充（7/1 ～ 10/31）
（科研費研究補助員）	佐々木博世，古藤千春，竹尾明子
（科研費事務助手）	荒井朋子
（併任研究員）	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），能登大介（順天堂大学）， 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）， 木村公俊（京大医学部附属病院～ 10/14，10/15 ～ Harvard Medical School，Brigham and Women's Hospital） 荒木学（河北総合病院）
（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，土居芳充（11/1 ～）， 高橋文緒（1/6 ～）
（研究見習生）	遊佐涼介（1/6 ～）
（外来研究員）	Shanthappa Manu Mallahalli，佐藤裕（6/1 ～）
（外来研究補助員）	古澤雅子，井上桐，高田佳子（～ 6/4）， 岡田知子（7/1 ～）

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関わる，ミクログリア，B 細胞，T 細胞間の相互作用に関する解析結果をまとめて，米国科学アカデミー紀要で報告した（Zhang et al. PNAS 2019）。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（投稿中）。また Raveney は Eomes の遺伝子多型について研究を進め，興味ある事実を示した。神経変性疾患における Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の変化に着目した研究も継続した（金澤研究員）。土居研究員は MS 患者 T 細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，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：

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 試験を開始した。OCH は腸内細菌産生する糖脂質の改変体であるが、コロナウイルス感染などのアウトブレイクが問題になるなかで、腸内細菌に由来する薬剤の安全性と有効性に期待がたかまっている。

3) 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 Tocilizumab の NMO 難治例に対する有効性を判定する臨床研究を継続している。20 例について最長 7 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。

4) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究：

我々は服部正平教授との共同で 16S 解析を実施し、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短鎖脂肪酸を産生するクロストリジウム cluster IV と IVXa に属していることを明らかにした (PLOS ONE 2015)。ドイツでは短鎖脂肪酸プロピオン酸に制御性 T 細胞を誘導して MS を予防する活性があることが証明され、この領域の研究へ関心が高まっている。当部では引き続き AMED のプロジェクトで研究を進めているが、メタゲノム解析や代謝産物解析の結果がまとまり、さらに興味ある結果が得られている。Eubacterium rectale の顕著な減少、二次進行型 MS に特徴的な分子ネットワーク pathway の変化などについて画期的な成果があがった (論文投稿中)。また患者唾液サンプルの解析も並行して進めている (論文執筆中)。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ている。

5) 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：

筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS) は、疲労症状とともに高次脳機能障害、脳血流障害などを伴う神経疾患であり、post-infectious fatigue syndrome の主な部分を占める。最近では COVID-19 感染のあとに ME/CFS を発症する症例が海外で増えており、注目される領域である。当部では 5 年前から、本疾患の解明に力を注いでいる。現在山村は ME/CFS の診療ネットワークの構築事業 (AMED) の主任研究者、佐藤は診断技術の開発に関する AMED 事業の主任研究者である。外来診療を 150 名以上の患者で実施した経験から、ME/CFS は一定の多様性を保持しつつも、神経免疫性疾患であることを確信している。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 (佐藤、小野)、論文投稿の準備を進めている。

6) 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 (論文執筆中)。

7) 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）。

8) 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。林幼偉医師は，第 12 回国際アフエレーシス学会・第 40 回日本アフエレーシス学会において，Honorable Mentioned Award を受賞した。

Ⅲ. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

スタッフは筑波大学，東北大学，京都府立医大，東京工業大学の大学院生の研究指導にあたった。また佐藤は東京大学医学部学生（研究見習い生）の指導を行った。山村は千葉大学医学部客員教授を務めた。

2) 医療および社会への貢献：

- ・ 国際多発性硬化症連合（IFMS）医学顧問（山村）
- ・ 認定 NPO 法人日本多発性硬化症協会 理事（山村）
- ・ 認定 NPO 法人日本多発性硬化症協会医学顧問団 代表（山村）
- ・ 認定 NPO 法人日本多発性硬化症協会医学顧問（佐藤）

3) マスコミ関係：

■ 米国神経学会（AAN）のハイライト（NMO の新規治療薬）の紹介記事

- ・ Nature Reviews Neurology. In the news: Breakthrough neuroimmunology trials impress at AAN meeting. By Ian Fyfe (5.21, 2019)
- ・ NeurologyToday. Three new therapeutic options for neuromyelitis optica spectrum disorder ‘What a difference a few years make’. By Susan Fitzgerald (6.6, 2019)
https://journals.lww.com/neurotodayonline/Fulltext/2019/06060/Three_New_Treatment_Options_for_Neuromyelitis.5.aspx

■ 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群の紹介

- ・ 八重山毎日新聞. 6 ヶ月以上の激しい倦怠感. 免疫異常による脳神経疾患. (8.12, 2019)
- ・ 北國新聞（夕刊）. 慢性疲労症候群（筋痛性脳脊髄炎）. 免疫異常による脳神経疾患. (8.16, 2019)
- ・ 釧路新聞. 6 ヶ月以上の激しい倦怠感 慢性疲労症候群. 免疫異常による脳神経疾患. (9.2, 2019)
- ・ 十勝毎日新聞. 半年以上続く倦怠感. 慢性疲労症候群 免疫異常の脳神経疾患. (9.16, 2019)

■ OCH 開発に関する紹介記事

- ・ QLifePro 医療ニュース. 新規 MS 治療薬候補 OCH-NCNP1. グローバルライセンス契約締結. NCNP と EA ファーマ (9.3, 2019)
- ・ 化学工業日報. EA ファーマ, NCNP から自己免疫疾患の新薬候補導入 (9.5, 2019)
- ・ 日本経済新聞電子版. 国立精神・神経医療研究センターと EA ファーマ, OCH-NCNP1 のグローバルライセンス契約を締結 (9.6, 2019)
- ・ 日刊薬業ウェブサイト. EA ファーマ, NCNP とライセンス契約締結. 開発中の OCH-NCNP1 で. (9.6, 2019)
- ・ 日刊薬業 第 15225 号. EA ファーマ, NCNP とライセンス契約締結 開発中の OCH-NCNP1 で.
- ・ 医薬経済社 (RISFAX). EA ファーマ 慢性炎症性疾患に対する化合物, NCNP から導入 (9.9, 2019)
- ・ 薬事日報. 免疫調節薬の独占権獲得 - 精神・神経センターから. EA ファーマ (9.9, 2019)
- ・ AnswersNews. 製薬業界 きょうのニュースまとめ読み (9.9, 2019)
- ・ ミクス Online. EA ファーマ 国立精神神経センターから「OCH-NCNP 1」を導入 多発性硬化症などで - ニュース (9.9, 2019)
- ・ 日経バイオテック ONLINE. EA ファーマ, NCNP から炎症性腸疾患などに向け α -Gal-Cer 誘導体を導入 (9.10, 2019)

■ 免疫細胞の産生するプロラクチン

医療ニュース. 進行型 MS の病原性リンパ球生成にプロラクチンが重要と判明—NCNP. (10.3, 2019)

■ ME/CFS 関係の TV 放映

- ・ NHK総合「プロフェッショナル仕事の流儀」神様じゃない・だから、あきらめない～内科医・天野恵子～ (8.27, 2019) 佐藤, 山村が番組製作に協力
- ・ Abema Prime-Abema TV. Abema News 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群の実情 寝たきりで“怠け”の誤解も. 叶うなら, 孫と手を繋いで歩いてみたい 「筋痛性脳脊髄炎」の苦しみ (11.18, 2019) 山村コメンテーターとして出演

4) NCNP 全体にまたがる活動

- ・ 山村は MS センター長として, translational research の推進を図った.
- ・ 山村は NCNP 病院神経内科併任医師として MS および ME/CFS 外来を担当した.
- ・ 佐藤は NCNP 病院神経内科併任医師として神経内科外来および MS 新患外来を担当した.
- ・ 佐藤は情報委員会と RI 委員会の各委員をつとめた.
- ・ 大木は動物委員会, 特殊化学物質管理委員会の委員をつとめた.

5) 厚生労働行政に関する貢献

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」班員 (山村)

6) 学会・学術活動など

- ・ 国際神経免疫学会 (ISNI) International Advisory Board member (山村)
- ・ 日本神経免疫学会理事 (山村)
- ・ 日本神経免疫学会国際対応委員長 (山村)
- ・ 日本神経学会代議員 (山村)
- ・ 日本神経免疫学会評議員 (大木, 佐藤, 荒木)
- ・ 日本免疫学会評議員 (山村)
- ・ 日本臨床免疫学会評議員 (山村, 佐藤)
- ・ 日本臨床免疫学会学術・認定医委員 (佐藤)
- ・ 日本臨床免疫学会 MWS セミナーチューター (佐藤)
- ・ IACFS/ME member (佐藤)

7) 雑誌編集など

- ・ 雑誌 Neurochemistry International Special Issue (Emerging focus areas in Neuroimmunology) Volume 130, November 2019 で, 山村と佐藤は Guest Editor
- ・ 雑誌 Bio Clinica 2019 年 5 月号の企画・編集 (山村)
- ・ Editorial board member
Therapeutic Advances in Neurological Disorders (山村)
Frontiers in Immunology (山村)

8) その他

佐藤は以下の国際雑誌で ad hoc reviewer をつとめた。Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Journal of Neuroimmunology, Journal of Neuroimmunology, Clinical and Experimental Neuroimmunology, Multiple Sclerosis Journal, Frontier in Immunology, PLOS ONE, Internal Medicine

山村は以下の国際雑誌で ad hoc reviewer をつとめた。Neurobiology of Disease. Annals of Clinical and Translational Neurology

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kadowaki A, Saga R, Lin Y, Sato W, Yamamura T: Gut microbiota-dependent CCR9⁺CD4⁺ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 142: 916-931, 2019
- 2) Zhang C, Raveney BJE, Hohjoh H, Tomi C, Oki S, Yamamura T: Extrapituitary prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating neuroinflammation. PNAS. 116: 21131-21139, 2019
- 3) Hoshino, H., Y. Shirai, H. Konishi, T. Yamamura, and N. Shimizu. Efficacy of tocilizumab for fulminant multiple sclerosis with a tumefactive cervical lesion: A 12-year-old boy. Mult Scler Relat Disord. 37: 101460, Oct 19, 2019
- 4) Yamamura, T., I. Kleiter, K. Fujihara, J. Palace, B. Greenberg, B. Zakrzewska-Pniewska, F. Patti, C.-P. Tsai, A. Saiz, H. Yamazaki, Y. Kawata, P. Wright, and J. De Seze: Trial of Satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. New Engl J Med. 381: 2114-2124, 2019

(2) 著書

- 1) 山村隆：自己免疫性脳炎。今日の診断指針 第8版，医学書院，総編集，永井良三，pp603-604，2020
- 2) 山村隆：多発性硬化症（MS）。私の治療 [2019年－20年度版]。pp600-602。（監修）猿田享男，北村惣一郎。日本医事新報社。東京。2019

(3) 総説

- 1) Chihara N, Matsumoto R, Yamamura T: Plasmablasts and neuroimmunological disorders. 381: 2114-2124, 2019 Immunol Med. DOI: 10.1080/25785826.2019.1659476, 2019
- 2) Sato W, Yamamura T: Multiple sclerosis: Possibility of a gut environment-induced disease. Neurochem Int. 2019 Nov; 130: 104475
- 3) Yamamura T: Editorial: Neuroimmunology. Neurochem Int. 130: 104517, 2019
- 4) 竹脇大貴，山村隆：神経変性疾患と腸内細菌。特集 腸内細菌が関与する諸疾患。Current Therapy. 37: 58-63, 2019
- 5) 山村隆，木村公俊：多発性硬化症と制御性T細胞。特集 制御性T細胞-研究の現在。医学のあゆみ。268: 1229-1233, 2019
- 6) 山村隆：総論。免疫性神経疾患の治療学。（特集編輯 山村隆），BIO Clinica. 460: 4-5, 2019
- 7) 佐藤和貴郎：特集「免疫性神経疾患の治療学」「新規治療薬の開発」。BIO Clinica. 34: 470-474, 2019
- 8) 千原典夫，松本理器，山村隆：Plasmablasts と免疫性神経疾患。Clin Neurosci. 37: 744-746, 2019
- 9) 山村隆：多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態とサイトカイン。医学のあゆみ。271(5): 547-550, 2019

(4) その他

- 1) 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) 山村隆：総論。免疫性神経疾患の治療学。現在と未来。BIO Clinica 2019年5月号。免疫性神経疾患の治療学。

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. Update 2019. 2nd China Neuroimmunology Congress/The 5th international neuroimmunology, neuroinfection and cerebrovascular diseases summit, Beijin, China, 8.10, 2019
- 2) Yamamura T: Neuromyelitis optica spectrum disorders: Treatment paradigms in 2020 and beyond. Symposium-3 Current and emerging therapeutic approaches. 12th PACTRIMS, Singapore, 11.15, 2019
- 3) 山村隆：多発性硬化症・視神経脊髄炎：臨床と基礎研究の進歩。ランチョンセミナー24，第60回日本神経学会，大阪，5.24, 2019

- 4) 山村隆: Introduction for the symposium. 国際シンポジウム 神経変性疾患治療のパラダイムシフト. NEURO2019, 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会, 新潟, 7.27, 2019
- 5) 山村隆: Gut microbiota and the pathogenesis of multiple sclerosis. エルゼビア/NSR シンポジウム: 脳腸相関研究の最前線. NEURO2019, 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会, 新潟, 7.27, 2019
- 6) 山村隆: 新しい自己免疫性脳炎2: NINJA とその病態. シンポジウム. 自己免疫性脳炎の診療update. 第37回日本神経治療学会, 横浜, 11.7, 2019
- 7) Yamamura T: New players in the pathogenesis of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. NCNP Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 2019.12.2
- 8) Oki S: Immunological aspects of a possible biomarker and therapeutic target for secondary progressive multiple sclerosis. Neuro2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同学会), Niigata, 7.25-28, 2019
- 9) Oki S: Extrapituitary prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating neuroinflammation. MS-NMO-Other Neuroimmunology International Symposium sponsored by Japanese Society of Multiple Sclerosis, Tokyo, 12.3, 2019
- 10) 佐藤和貴郎: 神経疾患における免疫療法—歴史的現在のスケッチ—. 第47回日本臨床免疫学会総会, シンポジウム, 札幌, 10.17, 2019
- 11) 佐藤和貴郎: 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解析と抗自律神経受容体抗体. 第31回日本神経免疫学会, 千葉, 9.26, 2019
- 12) Sato W: Immune dysregulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. MS-NMO-Other Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 12.3, 2019
- 13) Raveney B: Eomes-expressing Th cells in secondary progressive multiple sclerosis. NCNP Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 12.2, 2019
- 14) Lin Y: The role of flanking residues of encephalitogenic peptides for induction of Treg. NCNP Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 12.2, 2019
- 15) Doi Y: New insights of the role of thyroid hormone receptor beta and methimazole, an anti-thyroid hormone drug, in CNS autoimmunity. NCNP Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 12.2, 2019
- 16) Kanazawa T: Eomesodermin-expressing T-helper cells in neurodegenerative diseases. MS-NMO-Other Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 12.3, 2019
- 17) Matsuoka T: The role of IL-6 in neuromyelitis optica. MS-NMO-Other Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, 12.3, 2019
- 18) Takewaki D, Lin Y, Sato W, Ono H, Araki M, Okamoto T, Takahashi Y, Kimura Y, Sato N, Yamamura T. NINJA; Normal-appearing Imaging-associated, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune encephalomyelitis, hidden in the psychiatry disorder's population. MS-NMO-Other Neuroimmunology International Symposium sponsored by Japanese Society of Multiple Sclerosis, Tokyo, 12. 3, 2019
- 19) 山村隆: 二次進行型多発性硬化症の病態とバイオマーカー. シンポジウム. 第31回日本神経免疫学会学術集会. 千葉, 9.26, 2019

(2) 国際学会

- 1) Lin Y, Massilamany C, Reddy J, Yamamura T: Harnessing autoimmunity with superior dominant peptide as inverse vaccination via manipulating antigen-specific hybrid Tregs that restrict the disease-related antigens and promote tissue repair capacity. 13th World Immune Regulation Meeting, Davos, Switzerland, 4.6-9, 2019
- 2) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai C-P, Saiz A, Hamamura M, Terada Y, Kawata Y, De Seze J: Efficacy of satralizumab (SA237) in subgroups of patients in SAKuraSky: a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). AAN (2019) American Academy of Neurology- 2019 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 5.4-10, 2019
- 3) Ikeguchi R, Shimizu Y, Sato W, Yamamura T, Kitagawa K: Melanoma cell adhesion molecule-expressing memory helper T cells in CNS-demyelinating diseases. AAN (2019) American Academy of Neurology - 2019 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 5.10, 2019
- 4) Raveney B, Sato W, Takewaki D, Lin Y, Okamoto T, Araki M, Oki S, Yamamura T: Eomes⁺ Th cells: A crucial biomarker for secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) disease status. 19th Annual Conference of FOCIS (FOCIS2019), Boston, 6.18-21, 2019
- 5) Kimura K, Lin Y, Sato W, Takahashi R, Yamamura T: Response to plasmapheresis is predicted by the Th1 cell frequency in the blood in multiple sclerosis. 19th Annual Conference of FOCIS (FOCIS2019), Boston, 6.18-21, 2019
- 6) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg G, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai C.P., Saiz A, Haramura M, Terada Y, Kawata Y, De Seze J: Efficacy of satralizumab (SA237) as add-on therapy in pre-specified additional analyses of SAKuraSky, a double-blind placebo-controlled Phase 3 study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). EAN (2019) European Academy of Neurology - 5th Congress, Oslo, Norway, 6.29-7.2, 2019
- 7) Traboulsee A, Greenberg B, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, von Büdingen H-C, Klingelschmitt G, Gianella-Borradori A, Weinshenker BG: Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: Results from a Phase 3 clinical study.ECTRIMS (2019) European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis - 35th Congress, Stockholm, Sweden, 9.11 - 13, 2019
- 8) Bennett, J.L., A. Traboulsee, B. Greenberg, L. Szczechowski, E. Fox, S. Shkrobot, Yamamura T, Y. Terada, Y. Kawata, C. von Buedingen, G. Klingelschmitt, A. Gianella-Borradori, and B.G. Weinshenker: Efficacy of satralizumab as monotherapy in pre-specified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled Phase 3 study in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD).ECTRIMS (2019) European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis - 35th Congress, Stockholm, Sweden, 9.11 - 13, 2019
- 9) De Seze J, Weinshenker GB, Terada Y, Kawata Y, Gianella-Borradori A, von Buedingen C, Klingelschmitt G, Traboulsee A, Yamamura T: Efficacy and Safety of satralizumab for

- relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pooled analysis from two Phase 3 clinical trials.ECTRIMS (2019) European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis - 35th Congress, Stockholm, Sweden, 9.11 - 13, 2019
- 10) Traboulsee A, Greenberg B, Bennett JL, Kleiter I, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Weinshenker BG: Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: Results from a Phase 3 clinical study. DGN (2019) Deutschen Gesellschaft fur Neurologie - 92nd Jahreskongress, Stuttgart, Germany, 9.25-28, 2019
 - 11) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Saiz A, Haramura M, Terada Y, Kawata Y, De Seze J: Efficacy of satralizumab in subgroups of patients in SAKuraSky: a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). DGN (2019) Deutschen Gesellschaft fur Neurologie - 92nd Jahreskongress, Stuttgart, Germany, 9.25-28, 2019
 - 12) Lin Y, Kimura K, Tsubota K, Sato W, Araki M, Okamoto T, Tosaka K, Yasuda S, Yamamura T, Takahashi Y: The efficacy of plasmapheresis for multiple sclerosis and neuromyelitis optica unresponsive to steroid-pulse therapy and its immunological prognostic markers. The joint Meeting of the 12th World Congress of International Society for Apheresis (ISFA2019) and the 40th Annual Meeting of Japanese Society for Apheresis (JSFA2019), Kyoto, Japan, 2019.10/17-20
 - 13) Lin Y, Narita T, Oji S, Miyamoto K, Takashima H, Utsugisawa K, Niino M, Yokoyama K, Suwazono S, Watanabe O, Mori M, Yoshikawa H, Nakatsuji Y, Takahashi Y, Nomura K, Kusunoki S, Komatsu M, Matsuo H: Japan-Plasmapheresis Outcome and Practice Patterns Study (J-POPPS) for Neurological diseases: A multi-center real world survey. The joint Meeting of the 12th World Congress of International Society for Apheresis (ISFA2019) and the 40th Annual Meeting of Japanese Society for Apheresis (JSFA2019), Kyoto, Japan, 2019.10/17-20
 - 14) Raveney BJE, 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. 17th International Congress of Immunology, Beijing China, 10.19-23, 2019
 - 15) Zhang C, Raveney B, Oki S, Yamamura T: Extrapituitary prolactin promotes the generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation. 17th International Congress of Immunology (IUIS2019), Beijing, China, 10.19-23, 2019
 - 16) Lin Y, Massilamany C, Reddy J, Yamamura T: Harnessing immunity by controlling the stability of antigen-specific regulatory T cells via manipulation of the functional avidity of self-dominant peptide. 15th International congress of Immunology, Beijing, China, 10. 19-23, 2019
 - 17) Bennett JL, Greenberg B, Traboulsee A, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, von Buedingen C, Klingelschmitt G, Gianella-Borradori A, Weinshenker BG: Efficacy of satralizumab as monotherapy in pre-specified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled Phase 3 study in patients with neuromyelitis

- optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD). WCN (2019) World Congress of Neurology - 24th, Dubai, UAE, 10.27–31, 2019
- 18) Traboulsee A, Greenberg B, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, von Büdingen H-C, Klingelschmitt G, Gianella-Borradori A, Weinshenker BG: DV-SAT68825 ENCORE: Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: Results from a Phase 3 clinical study. WCN (2019) World Congress of Neurology - 24th, Dubai, UAE, 10.27–31, 2019
 - 19) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai C-P, Saiz A, Haramura M, Terada Y, Kawata Y, De Seze J: Efficacy of satralizumab in subgroups of patients in SAKuraSky: a Phase III double-blind, placebo-controlled, add-on study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). WCN (2019) World Congress of Neurology - 24th, Dubai, UAE, 10.27–31, 2019
 - 20) Yamamura T, de Seze J, Weinshenker BG, Terada Y, Kawata Y, Gianella-Borradori A, von Büdingen C, Klingelschmitt G, Traboulsee A: Efficacy and safety of satralizumab for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pooled analysis from two Phase 3 clinical trials. PACTRIMS (2019) Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 2019 Congress, Singapore, 11.13-15. 2019
 - 21) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai C-P, Saiz A, Haramura M, Terada Y, Kawata Y, and De Seze J: Efficacy of Satralizumab (SA237) in Subgroups of Patients in SAKuraSky: A Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). PACTRIMS (2019) Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 2019 Congress, Singapore, 11.13-15, 2019
 - 22) De Sèze J, Weinshenker BG, Terada Y, Kawata Y, Gianella-Borradori A, von Büdingen C, Klingelschmitt G, Traboulsee A, Yamamura T: Efficacy and safety of satralizumab for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pooled analysis from two Phase 3 clinical trials. MENACTRIMS (2019) Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 5th Congress, Dubai, UAE, 12.6-7, 2019
 - 23) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Saiz A, Haramura M, Terada Y, Kawata Y, von Büdingen C, de Seze J: Efficacy of satralizumab (SA237) as add-on therapy in pre-specified additional analyses of SAKuraSky, a double-blind placebo-controlled Phase 3 study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). MENACTRIMS (2019) Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 5th Congress, Dubai, UAE, 12.6-7, 2019
 - 24) Bennett J, Greenberg B, Traboulsee A, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, von Büdingen HC, Klingelschmitt G, Gianella-Borradori A, Weinshenker B: Efficacy of satralizumab as monotherapy in pre-specified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled Phase 3 clinical study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). MENACTRIMS (2019) Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 5th Congress, Dubai, UAE, 12.6-7, 2019

- 25) Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Mizuno T, Miyake S, Hattori M, Yamamura T: Alteration of gut microenvironment in different stages of multiple sclerosis. The 8th Global Network Forum on Infection and Immunity, Chiba, 1.10, 2020

(3) 一般学会

- 1) Yamamura T: efficacy and safety of satralizumab (SA237) as add-on therapy of NMOSD: Results from Phase 3 study. 第 60 回 日本神経学会・学術集会, 大阪, 5.24, 2019
- 2) Araki M, Fujihara K, Tsai C-P, Haramura M, Terada Y, Kawata Y, and Yamamura T: Efficacy and safety of satralizumab in subgroup of Asian-region patients with NMOSD in Sakura Sky study. 第 60 回 日本神経学会・学術集会, 大阪, 5.24, 2019
- 3) 金澤智美, 佐藤和貴郎, Ben Raveney, 竹脇大貴, 横井優磨, 高橋悠二, 玉岡晃, 大木伸司, 山村隆: The role of Eomesodermin-expressing T-helper cells in neurodegenerative diseases. 第 60 回 日本神経学会・学術集会, 大阪, 5.22-25, 2019
- 4) 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: Gut microbiota dysbiosis leading to the development and progression of multiple sclerosis. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22, 2019
- 5) 岡本智子, 林幼偉, 荒木学, 佐藤和貴郎, 高橋祐二, 山村隆: Clinical course oin Japanese multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate (2nd report). 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.25, 2019
- 6) 木村公俊, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村隆: Th1 cell frequency is an accurate predictor of responders to plasmapheresis in multiple sclerosis. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.23, 2019
- 7) 土居芳充, 山村隆: The modulation of IL-17 and IL-10 balance in CD4 T cells through thyroid hormone signaling. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.24, 2019
- 8) 林幼偉, 木村公俊, 山田陽子, 佐藤和貴郎, 荒木学, 岡本智子, 安田聖一, 山村隆, 高橋祐二: ステロイドパルス治療抵抗性 MS・NMO における血液浄化療法の有効性と免疫学的指標. 第 60 回日本神経学会, 大阪, 5/22-5/25, 2019
- 9) 大木伸司, Ben Raveney, 山村隆: MS/EAE の病態に関わるヘルパー T 細胞の病原性を規定する因子の探索. 第 31 回 日本神経免疫学会・学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019
- 10) Ben Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Manabu Araki, Shinji Oki, Takashi Yamamura: Characterization of pathogenic Eomes+ Th cells in SPMS. 第 31 回 日本神経免疫学会・学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019
- 11) 金澤智美, 佐藤和貴郎, レイバニー・ベン, 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. 第 31 回 日本神経免疫学会・学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019
- 12) 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: 多発性硬化症の発症, 病態悪化に関わる腸内細菌種. 細菌遺伝子機能の探索. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.27, 2019
- 13) 林幼偉, 木村公俊, 坪田佳代子, 佐藤和貴郎, 荒木学, 岡本智子, 登坂一眞, 安田聖一, 山村隆, 高橋祐二: ステロイドパルスで寛解不十分な MS・NMO における血液浄化療法の有効性と免疫学的指標. 第 31 回日本神経免疫学会, 千葉, 9.26-27, 2019

- 14) 大木伸司：膠原病マウスにおける自己反応性ヘルパー T 細胞の機能と制御. 第 47 回 日本臨床免疫学会・学術集会, 札幌, 10.17-19, 2019
 - 15) 越智博文, 横山和正, 佐藤竜介, 牧岡大器, 佐藤弥生, 鬼塚康弘, 松田尚人, 鳥居慎一, 山村隆：本邦実臨床下での多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチルの安全性ならびに有効性の検討. 第 37 回日本神経治療学会, 横浜, 11.6, 2019
 - 16) Zhang Chenyang, Ben JE Raveney, Takashi Yamamura, Shinji Oki: Microglia-derived type I interferons promote chronic neuroinflammation by inducing ectopic prolactin production. 第 47 回 日本免疫学会・学術集会, 浜松, 12.11-13, 2019
 - 17) Ben JE Raveney, Wakiro Sato, Takashi Yamamura, Shinji Oki: GM-CSF-receptor expression on T helper cells defines authentic pathogenic T cells in CNS autoimmune disease. 第 47 回 日本免疫学会・学術集会, 浜松, 12.11-13, 2019
 - 18) Lin Y, Massilamany C, Reddy J, Yamamura T: Harnessing immunity by controlling the stability of antigen-specific regulatory T cells via manipulation of the functional avidity of self-dominant peptide that regulates the kinetics of TCR signaling. 第 48 回日本免疫学会学術集会, 浜松, 12.11-13, 2019
 - 19) 松岡貴子：視神経脊髄炎と IL-6. 第 61 回小児神経学会学術集会, 名古屋, 6.1, 2019
- (4) その他
- 1) 山村隆：多発性硬化症の臨床と基礎. 2019 Update. 神経難病セミナー IN 北陸, 金沢, 4.13, 2019
 - 2) 山村隆：多発性硬化症の病態研究から治療法開発へ. 第 19 回千葉神経内科フォーラム, 千葉, 7.11, 2019
 - 3) 山村隆：MS/NMO. NCNP サマーカレッジ, 小平, 2019. 7.16
 - 4) 山村隆：筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS) - なにが問題になっているか? 第 6 回 NCNP メディア塾, 小平, 2019.8.23
 - 5) 山村隆：医療講演会. 多発性硬化症. 病気の理解と治療について. 横浜市神奈川区役所, 横浜, 10.4, 2019
 - 6) 山村隆：多発性硬化症の unmet needs と新規薬剤 OCH の特徴. 多発性硬化症に対する医師主導治験 OCH の開始にあたって. 横浜, 11.6, 2019
 - 7) 山村隆：多発性硬化症の病態機序に関する考察. 多発性硬化症セミナー in 千葉, 幕張, 11.21, 2019
 - 8) 山村隆：脳内炎症—その発症機序と臨床的な問題. 精神科・脳神経内科フォーラム, 東京, 2019.11.26
 - 9) 山村隆：NMO/MS の新規治療. 第 15 回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演・個別相談会, 小平, 12.8, 2019
 - 10) 山村隆：多発性硬化症の unmet needs と新規薬剤 OCH の特徴. 多発性硬化症に対する医師主導治験 OCH に関する講演会, 東京, 1.17, 2020
 - 11) 山村隆：多発性硬化症と視神経脊髄炎：診断と治療のトピック. 東京都病院薬剤師会臨床薬学研究会, 1.21, 2020
 - 12) 山村隆：Closing remarks. 多発性硬化症学術講演会. - 「いま」考える MS 治療のゴール -, 立川, 2.1, 2020

- 13) Oki S: Extrapituitary prolactin promote the generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation. NCNP・東京農工大学合同シンポジウム, 東京, 10.23, 2019
- 14) 大木伸司: 二次進行型 MS の基礎. 第 15 回多発性硬化症・視神経脊髄炎 講演・個別相談会, 小平, 12.8, 2019
- 15) 佐藤和貴郎: 治験・臨床研究に関する情報提供. 第 14 回多発性硬化症・視神経脊髄炎 講演・個別相談会, 小平, 6.15, 2019
- 16) 佐藤和貴郎: 自閉スペクトラム症と腸内細菌. NCNP 市民公開講座 てんかんセンター「てんかんと発達障害 最新の知見」, 小平, 7.6, 2019
- 17) 佐藤和貴郎: 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群 (ME/CFS) 医療講演会「指定難病に向けた研究はどこまで進んでいるのか」. 2019 年度埼玉県難病相談支援センター ピアカウンセリング事業, 埼玉, 9.15, 2019
- 18) 佐藤和貴郎: 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の最新の研究について. 筋痛性脳脊髄炎の映画の上映＋講演 in 三鷹, 東京, 11.10, 2019
- 19) 佐藤和貴郎: MS の病態について～最新の知見～. 第 15 回多発性硬化症・視神経脊髄炎 講演・個別相談会, 小平, 12.8, 2019
- 20) 林幼偉: 神経免疫疾患 (特に MS/NMOsd) における難治性の慢性疼痛に対する血液浄化療法の有用性. 第 12 回多摩神経免疫研究会, 東京, 2.14, 2019
- 21) 林幼偉: 多発性硬化症 (MS) と関連疾患の病態研究～基礎と臨床の接点から～. 多摩神経難病懇話会, 東京, 11.28, 2019
- 22) 林幼偉: 難治性 MS・非典型的 MS の治療. 第 14 回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会, 東京, 12.8, 2019

3. 班会議発表

- 1) 佐藤和貴郎: ME/CFS および自閉スペクトラム症 (ASD) の口腔および腸内細菌叢解析. 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」班 2019 年度班会議, 東京, 6.5, 2019
- 2) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村隆: NCNP における筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME/CFS) 受診患者の末梢血を用いた免疫解析. 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」合同班会議, 東京, 6.27, 2019
- 3) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村隆: 筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群の B 細胞受容体レパトア解析に基づく血液診断法の開発. AMED 障害者対策総合研究開発事業「筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群の血液診断法の開発」合同班会議, 東京, 6.27, 2019
- 4) 佐藤和貴郎, 蓑手美彩子, 金澤智美, 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) における病原性リンパ球の検討. 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 (山村班)」班会議, 東京, 12.19, 2019
- 5) 大木伸司, 張 晨阳, 山村隆: 中枢神経疾患の病態形成に関わる慢性炎症の分子機序の解明. 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 (山村班)」班会議, 東京, 12.19, 2019
- 6) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki, Takashi Yamamura: Possible association between cell-free miRNAs and gut microbiota in pathogenesis of multiple scler-

rosis. 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（山村班）」班会議，東京，12.19, 2019

- 7) 藤井裕之，木村有喜男，佐藤和貴郎，山村隆，松田博史，佐藤典子：慢性疲労症候群における脳内構造ネットワーク異常と抗自律神経受容体抗体価の相関解析。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（山村班）」班会議，東京，12.19, 2019
- 8) 林幼偉，木村 公俊，坪田佳代子，佐藤和貴郎，荒木 学，岡本智子，登坂一真，安田 聖一，山村隆，高橋 祐二：ステロイドパルス療法で寛解不十分な MS・NMO における血液浄化療法の有効性とその免疫学的な予測指標に関する研究。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（山村班）」班会議，東京，12.19, 2019
- 9) Ben J. Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Chenyang Zhang, Tomomi Kanazawa, Shinji Oki, Terunori Sano, Yuko Saito, Takashi Yamamura: Flow cytometry on immune cells in human CNS tissue. 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（山村班）」班会議，東京，12.19, 2019
- 10) 佐藤和貴郎：筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群（ME/CFS）および自閉スペクトラム症（ASD）の口腔および腸内細菌叢解析。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」班 2019 年度第 2 回班会議，東京，1.9, 2020
- 11) 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 rRNA 解析およびメタゲノム解析。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 の検証研究班合同班会議，東京，1.16, 2020
- 12) 佐藤和貴郎：糖脂質医薬 OCH の医師主導治験におけるバイオマーカー解析。AMED「新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験」班会議，東京，1.30, 2020
- 13) 大木伸司：多発性硬化症の診断に有用な病態判別法の確立に関する研究。AMED「新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験」班会議，東京，1.30, 2020

4. 特許・出願・権利化

- ・ 再発寛解型多発性硬化症，二次進行型多発性硬化症，非典型多発性硬化症及び視神経脊髄炎類縁疾患の診断方法，並びに診断用バイオマーカー
特願 2019-155910 出願日 2019 年 8 月 28 日
- ・ 自己免疫疾患の診断方法，自己免疫疾患の診断用バイオマーカー，及び自己免疫疾患の予防又は治療剤（WO2017/034031）

V. 競争的研究資金獲得状況 / 受賞

- 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）、山村（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（ME/CFS）の血液診断法の開発」 佐藤（代表）、山村（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「難治性多発性硬化症に関連する腸内細菌の同定と機能的意義の解明」 山村（代表）、佐藤（分担）、大木（分担）
- 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）
- 科学研究費助成事業 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 B「自己免疫性自律神経節障害の「多様性」に関する多角的研究」 佐藤（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」 山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）、林（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）
- 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）
- 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）
- （公財）神経研究所 2019 年度研修集会等助成「NCNP 国際シンポジウム：神経免疫学研究の進歩」 山村（代表）
- （公財）神経研究所 2019 年度調査研究助成「Characterization of pathogenic cell populations in neuroinflammation during secondary progressive multiple sclerosis」 Benjamin J.E. Raveney（代表）
- 日本多発性硬化症協会平成元年度研究助成「Analysis on detrimental interplay between pathogenic helper T cells, inflammatory antigen-presenting cells and disease-associated microglia in chronic pathogenesis of multiple sclerosis」 張 晨阳（代表）
- MS International Federation 2018 MSIF-ARSEP McDonald Fellowship. Manu M.S.（代表）

[受賞]

- ・ 山村隆 第六回日本免疫学会ヒト免疫研究賞
課題名：視神経脊髄炎の病態解析に基づく IL-6 シグナル阻害療法の提唱と実現
- ・ 林幼偉 Honorable Mentioned Award. 第 12 回国際アフエレーシス学会・第 40 回日本アフエレーシス学会. 受賞演題 the efficacy of plasmapheresis for multiple sclerosis and neuromyelitis optica unresponsiveto steroid-pulse therapy and its immunological prognostic markers.
- ・ 竹脇大貴 2019 年度日本神経免疫学会, 研究創世賞優秀賞
- ・ 竹脇大貴 The 8th Global Network Forum on Infection and Immunity, Best Poster Award

1 1. 神経薬理研究部

I. 研究部の概要

(部 長)	村松里衣子
(室 長)	北條浩彦, 田辺章悟
(流動研究員)	清水英雄, 植田堯子, 石井智裕 (-4.30)
(科研費研究補助員)	鈴木恵里 (-2.28), 伊藤益美
(外来研究補助員)	沼尾湖須生 (6.1-), 林智弥 (9.10-), 山宮実和子 (-6.30)
(事務助手)	門本雅子, 大澤友香 (3.16-)
(客員研究員)	福岡聖之
(研究見習生)	三好萌, 樋口京香, 高根澤祐太, マンスフィールド スティープ 聡, 村松永彬, 丸山貴志, 米津好乃 (9.1-), 杉聡美 (2.1-), 上仲みずき (2.1-), 平尾佳乃 (2.1-), 加藤大輝 (-2.28)

II. 研究活動及び研究紹介

1. 脳の発達過程における脳内免疫システムの基礎的研究と病態への応用

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ことを示してきた。発達期における脳内免疫システムの破綻が脳発達障害の発症に繋がるのかを解明するため, 発達期の脳内炎症モデルを確立した。同モデルマウスでは, 成体期において脳発達障害に類似した行動学的な異常を示すこと, 特定の神経回路の発達に異常が生じることを見出した。今後, 神経回路の異常形成に関与する細胞や分子を特定し, 脳内免疫システムの破綻を起点とした脳発達障害の分子メカニズムを解明する (村松, 田辺, 植田, 高根澤, 杉, 上仲, 加藤)。

2. 生体ネットワークを基軸とした脳神経疾患の病態解明

脳神経疾患の病態は, 血中因子や神経伝達による全身性の生体ネットワークを通して制御されている。我々は, 多発性硬化症, 筋萎縮性側索硬化症, 脊髄損傷を対象に, 病態を修飾する生体ネットワークの分子機構の解明に取り組んでいる。今年度は, 血中因子の中でグリア細胞の活性化や軸索の伸長に関与するスクリーニング系を構築したとともに, グリア細胞の活性化に寄与する候補分子群を特定した。また, *in vivo* で生体ネットワークの形成に寄与する神経の伝達を遮断することで, 多発性硬化症モデル動物の病態が抑制されることを見出した。今後, その作用メカニズムをより詳細に解析していく (村松, 田辺, 樋口, マンスフィールド, 丸山, 村松永, 米津, 平尾)。

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, 神経変性疾患に関わる遺伝子の機能解析と神経突起形成に関する新しい研究を開始した。また, 近年注目されている血液中の Cell-free 核酸 (cf-核酸) と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た。そして, 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-核酸の解析を行った (北條)。

Ⅲ. 社会活動

1. 東京農工大学, 早稲田大学 客員教授 (村松里衣子)
2. 慶応義塾大学, 長崎大学, 北里大学 非常勤講師 (村松里衣子)
3. Neuroscience Research 誌, Neurochemistry International 誌 Editorial board member (村松里衣子)
4. 日本神経化学会理事 (村松里衣子)
5. 日本神経科学会神経科学ニュース編集委員 (村松里衣子)
6. AMED 国際事業部 Interstellar Initiative 課題評価委員会委員長 (村松里衣子)
7. 東京都立戸山高等学校第六回 Symposium for Women Researchers 審査員 (村松里衣子)
8. Neuroscience Research など論文の査読 (村松里衣子, 田辺章悟)
9. 科学技術専門家ネットワーク専門調査官 (村松里衣子, 田辺章悟)
10. 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
11. 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) Hamaguchi M, Muramatsu R, Fujimura H, Mochizuki H, Kataoka H, Yamashita T. (2019) Circulating transforming growth factor-beta1 facilitates remyelination in the adult central nervous system. *eLife*, 8:41869
- 2) Ozaki T, Muramatsu R, Nakamura H, Kinoshita M, Kishima H, Yamashita T. (2020) Proteomic analysis of protein changes in plasma by balloon test occlusion. *J. Clin. Neurosci.*, 72:397-401
- 3) Yamamiya M, Tanabe S, Muramatsu R. (2019) Microglia promote the proliferation of neural precursor cells by secreting osteopontin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 513:841-845.
- 4) Boldbaatar J, Gunarta IK, Suzuki R, Erdenebaatar P, Davaakhuu G, Hohjoh H, and Yoshioka K. (2019) Protective role of c-Jun NH2-terminal kinase-associated leucine zipper protein (JLP) in curcumin-induced cancer cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 522:697-703.
- 5) Zhang C, Raveney B, Hohjoh H, Tomi C, Oki S, and Yamamura T. (2019) Extrapituitary prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116(42):21131-21139.

(2) 著書

該当なし

(3) 総説

- 1) Takarada-Iemata M, Westenskow P, Muramatsu R. (2019) Neurovascular Interaction *Neurochemistry International* 129 104506
- 2) 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 (4), 199
- 3) 石井智裕, 村松里衣子: 脊髄損傷後の神経回路再生におけるペリサイトの役割, 日本薬理学雑誌, 153(5), 249

- 4) 村松里衣子：血管系と中枢神経回路修復の関係，実験医学，13, 2117-2121
- 5) 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，日本薬理学雑誌，154(6), 340-344
- 6) 田辺章悟：リンパ球が脳の発達を促すメカニズム．Clinical Neuroscience, 38: 254-255, 2019.

(4) その他
該当なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム等

- 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．東京都医学総合研究所セミナー，東京，4.1.2019
- 2) 村松里衣子：Glial heterogeneity for the neuronal network regeneration, Neuro2019, 新潟，7.25.2019
- 3) 村松里衣子：Systemic environment regulates central nervous system regeneration, Neuro2019, 新潟，7.26.2019
- 4) 村松里衣子：血管系を介した脳神経回路の再生制御．次世代薬理学セミナー，東京，7.6.2019
- 5) 村松里衣子：脳の傷害と修復を制御する生体システム．第140回日本薬理学会関東部会，東京，7.6.2019
- 6) 村松里衣子：脳神経回路の自発的な修復メカニズムの解明．生体機能と創薬シンポジウム2019，東京，8.30.2019
- 7) 村松里衣子：脳細胞社会の恒常性維持機構．第92回日本生化学会大会，横浜，9.18.2019
- 8) 村松里衣子：Systemic milieu regulates central nervous system regeneration, ONO Neurology Symposium, 滋賀，11.22.2019
- 9) 村松里衣子：Circulating hormones promote tissue repair in the central nervous system, 第42回日本分子生物学会年会，福岡，12.6.2019
- 10) 村松里衣子：脳神経疾患の克服を目指した基礎研究．東京薬科大学セミナー，東京，12.12.2019
- 11) 村松里衣子：炎症性脳疾患における組織修復の制御機構．第93回日本薬理学会，誌上開催，3.17.2020
- 12) 田辺章悟：脳内免疫システムによる脳発達の制御機構．東京都医学総合研究所セミナー，東京，4.1.2019
- 13) 田辺章悟：脳内免疫システムによる脳発達制御機構とその破綻．Neuro2019，新潟，7.25.2019
- 14) 田辺章悟，村松里衣子：脳内免疫システムによる脳発達の制御機構と病態研究への応用．日本薬理学会年会，誌上開催，3.16.2020
- 15) 北條浩彦：リアルタイムPCRの原理と基礎．情報機構主催セミナー，東京，3.12.2020.
- 16) 北條浩彦：血液循環系を巡る細胞外マイクロRNAの意義と医療応用第5回能神経内科教育講演，高知，2.28.2020
- 17) 北條浩彦：遺伝子発現を制御する機能性RNA- その特徴と医療応用の可能性．第66回Toxin Symposium，熊本，9.12.2019
- 18) Hohjoh H.: Allele expression vectors for assessment of disease-causing gene specific RNAi. The 25th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. Tokyo, 7.23.2019

(2) 国際学会

- 1) Shimizu H, Suzuki E, Hohjoh H.: RNA binding of FMRP that is related to Fragile X syndrome may play an important role in neurite formation. 69th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Houston, TX, USA, Oct.17.2019

(3) 一般学会

- 1) 清水英雄, 鈴木恵里, 北條浩彦: 脆弱 X 症候群関連タンパク質である FMRP の RNA 結合は神経突起形成において重要である; RNA binding of FMRP that is related to Fragile X syndrome may play an important role in neurite formation. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.03, 2019

(4) 班会議

- 1) 村松里衣子: 脳神経回路の修復機構. 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 班会議, 10.30.2019
- 2) 村松里衣子: 劣化した神経組織修復機構の復旧. 2019 年度 AMED 適応・修復領域キックオフ・領域会議, 11.26.2019
- 3) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura: Possible association between cell-free miRNAs and gut microbiota in pathogenesis of Multiple Sclerosis. 精神・神経疾患研究開発費「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」(主任研究者: 山村 隆) 令和 1 年度班会議, 東京, 12.19.2019
- 4) 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) 令和元年度班会議, (東京), 11.28.2019

(5) その他

- 1) 村松里衣子: 脳の神経回路の再生機構の基礎. 北里大学大学院講義, 東京, 5.15.2019
- 2) 村松里衣子: 脳の神経回路の傷害と修復を制御する生体システム. 慶應義塾大学大学院講義, 東京, 5.16.2019
- 3) 村松里衣子: 脳の組織修復を担う生体システム. 長崎大学大学院医歯薬総合研究科大学院セミナー, 10.1.2019
- 4) 村松里衣子: 脳神経回路の修復を司る生体システム. 東京農工大学 NCNP 合同シンポジウム, 10.23.2019
- 5) 村松里衣子: 脳の神経回路修復における全身環境の役割. 横浜市立大学生命医科学研究科, 神奈川, 11.15.2019
- 6) 村松里衣子: Systemic environment is crucial for central nervous system regeneration. AMED-CREST 恒常性領域&適応・修復領域 合同国際シンポジウム, 宮崎, 1.31-2.1.2020
- 7) 田辺章悟: 脳内免疫システムによる脳発達制御機構とその破綻. PHILOSOPHY, 東京, 10.13.2019
- 8) 田辺章悟: Neuroimmune system is involved in brain development and pathogenesis of neurodevelopmental disorders. 武田薬科学シンポジウム, 大阪, 1.24.2020
- 9) 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. 2019 年度 AMED 合同成果報告会, 東京, 2.7.2020

- 10) 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. 2019 年度 AMED 合同成果報告会, 東京, 2.7.2020
- 11) 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. 2019 年度 AMED 合同成果報告会, 東京, 2.7.2020

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 科学研究費補助金 基盤研究 B (一般)「脳神経回路の修復機構の統合的理解」村松里衣子 (研究代表者)
- 2) 科学研究費補助金 基盤研究 B (特設分野)「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 (研究代表者)
- 3) 研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業「劣化した神経組織修復システムの復旧」村松里衣子 (研究代表者)
- 4) 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)
- 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 (研究代表者)
- 6) 公益財団法人上原記念生命科学財団 特定研究助成金「脳 - 末梢連関による生体恒常性の維持とその破綻」村松里衣子 (研究代表者)
- 7) 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 (研究代表者)
- 8) 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 研究助成金「脳外部環境による脳機能の制御機構の解明」村松里衣子 (研究代表者)
- 9) 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)
- 10) 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 を用いた新規治療薬の開発」北條浩彦 (研究代表)
- 11) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 「進行形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 (研究代表者)
- 12) 公益財団法人武田科学振興財団 医学系研究奨励 「脳内免疫システムによる自閉症の異常な神経回路形成機序の解明」田辺章悟 (研究代表者)
- 13) 公益財団法人内藤記念科学振興財団 研究助成 「脳神経疾患の炎症を制御する臓器感覚情報の解明」田辺章悟 (研究代表者)
- 14) 公益財団法人難病医学研究剤団 医学研究奨励助成 「筋萎縮性側索硬化症の神経筋接合部の変性をもたらす血中由来成分の探索」田辺章悟 (研究代表者)
- 15) 公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団 「血中由来成分を基軸とした筋萎縮性側索硬化症の病態解明」田辺章悟 (研究代表者)
- 16) 公益財団法人先進医薬振興財団 精神薬療分野若手研究者助成 「脳内免疫システムによるシナプス形成の制御とその破綻」田辺章悟 (研究代表者)
- 17) 特定認定非営利活動法人日本多発性硬化症協会 医学研究助成 「生体ネットワークを基軸とした多発性硬化症の病態解明」田辺章悟 (研究代表者)

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、9月1日より青木吉嗣部長が着任し新体制をスタートさせた。疾患モデルである犬、マウス、ラット、ニワトリ等を対象に、筋疾患の基盤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神経・筋疾患の根治的治療法の確立を目指している。治療研究の柱は、遺伝子治療、細胞移植治療、薬物治療の3つである。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)およびNCNP 病院小児神経科と連携して、DMD に対するエクソン 53 スキップ治療薬 (NS-065/NCNP-01: ビルトラルセン) の共同開発を進めてきたが、令和2年3月25日に厚生労働省から国産初の核酸医薬品として製造販売の承認を受けた。これまで治療困難であった DMD に対する国内初の筋ジストロフィー治療薬、国産初の核酸医薬品である。今回の承認は、条件付き早期承認制度の適用を受けたものであり、製造販売後に実施される DMD 患者を対象にした第Ⅲ相試験およびレジストリーを用いた製造販売後調査により、更なる有効性および安全性の検証を行う方針である。

一方、基礎的な研究として DMD の病態解明研究を初め、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を、意欲的に継続している。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。またサマープログラムとして3名の信州大学医学部生を研究部に受け入れ研究指導を行ったほか、北陸先端大学修士課程学生1名の自主研究指導を行い、成果を論文としてまとめた。さらに長年の共同研究先である日本新薬(株)から研究員2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。

研究部の国際的共同研究推進の取り組みとして、オックスフォード大学の MDUK 神経筋疾患センター (Matthew JA Wood 教授が主催) との覚書を締結した。さらに、Terence Anthony Partridge 教授 (University College London: 令和元年6月7日)、Frédéric Relaix 教授 (Paris Est-Cretail University: 令和元年10月31日) を講師として迎えてセミナーを開催するなど、積極的な国際交流を図った。

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 (～ R1.8.31) 青木吉嗣 (R1.9.1 ～)
(室 長)	今村道博, 鈴木友子
(併 任 研 究 員)	森まどか, 本橋裕子, 滝澤歩武 (R1.7.1 ～)
(客 員 研 究 員)	石井亜紀子, 尾方克久, 中村昭則, 横田俊文, 越後谷裕介, 岡田尚巳, 永田哲也, 齊藤崇, 谷端淳, 稲田全規, 笠原優子, 倉岡睦季, Joel Nordin, 前川貴郊 (R1.8.1 ～), 高嶋淳 (R1.8.1 ～), 堀田秋津 (R1.9.25 ～), 澤田泰宏 (R1.8.1 ～), 喜納裕美 (R1.9.25 ～), 本橋紀夫 (～ R1.7.31)
(流 動 研 究 員)	竹村英子, 原裕子 (～ R1.9.30), 有馬さゆり (～ R1.11.30), 佐藤充人 (R2.1.1 ～)
(科 研 費 研 究 員)	Maria Tsoumpra, 溝部吉高, 佐藤充人 (R1.5.1 ～ R1.12.31), 本橋紀夫 (R1.8.1 ～), 滝澤歩武 (～ R1.6.30)
(科研費研究補助員)	橋本泰昌, 寺田玲子 (R1.7.1 ～), 大久保陽子 (R1.11.11 ～), 森智子 (R1.8.1 ～), 中川良子 (R1.9.1 ～)

- (外 来 研 究 員) 渡辺直樹, 戸根悠一郎, 高田美生, 権田安則, 本多優, Elhussieny A Ali Mohamed(～R2.2.21), 穂積裕幸(R1.10.1～), 蒔田幸正(R1.10.1～), 大久保陽子(H31.4.22～R1.6.30)
- (センター研究補助員) 中川良子(～R1.8.31), 森智子(～R1.7.31)
- (センター事務助手) 藤本眞美(～H31.4.30)
- (科 研 費 事 務 助 手) 藤本眞美(R1.5.1～), 寺村菜津子
- (研 究 生) 野上健一郎, 木村公一, 喜納裕美(～R1.9.24), 佐藤充人(H31.4.1～H31.4.30), 細川元靖, 寺本奈保美, 大野泰輔(～R2.3.31), 丸山友輔(H31.4.1～), Saifullah(R1.8.19～R1.10.31), 崎谷直義(R1.8.1～), 原裕子(R1.10.1～), ポサダス・エレラ・ギジェルモ(以上, 研究生)
- 花岡裕也(R1.7.1～R1.8.2), 竹村夏実(R1.7.1～R1.8.23), 伊藤悠馬(R1.7.1～R1.8.2)(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：

本橋紀夫研究員(現室長)が参加し, 筋疾患を対象にした遺伝子治療研究を鋭意推進している。

溝部吉高研究員らは, スカベンジャー受容体クラス A1/2 はデュシェンヌ型筋ジストロフィーで M2 マクロファージの極性を抑制し TGF- β 1/Smad シグナルとアルギナーゼ活性を介して線維化を抑制することを見出した(論文投稿中)。Joel Nordin 研究員は, モルフォリノ核酸を用いたエクソン・スキップにより誘導されるジストロフィンに対して免疫応答がおこるメカニズムに関するコメントリーを公表し(The Journal of pathology, 2019), ミュンヘン大学と進めた次世代核酸医薬品の開発では, in vitro でのエクソン・スキップ誘導効率をモルフォリノ核酸の 5000 倍程度に高めた新規リボペプチド修飾モルフォリノ核酸の開発に成功した(Advanced Functional Material, 2019)。

原裕子研究員らは, 疾病研究第六部の井上室長グループの協力を得て, 生体内の全身組織におけるエクソン・スキップ効率を非侵襲的にイメージング解析できる EGFP レポーター Tg マウスを作出し, そのマウスを用いて新たなモルフォリノ核酸化合物の評価できる事を証明した(Hara et al., minor revision)。加えて, Luciferase レポーターを導入した Tg マウスや Dmd 遺伝子を完全欠損させた DMD null マウス, 更にヒト型エクソン 52 を欠損した DMD マウス(Δ E52 DMD)と交配した Δ E52 DMD/DMD null マウスの新規作出に成功し, 新たな治療法開発へ向けた重要な研究ツールを世界に提供する事が出来た。Maria Tsoumpra 研究員らは, DMD マウスおよび筋ジストロフィーを対象に, 次世代ペプチド付加モルフォリノ核酸の開発を進め(EBioMedicine, 2019), さらに, 活性型ビタミン D3 およびビタミン D 受容体によりジストロフィン関連タンパク質の Dystrobrevin の発現が制御される事を見出し報告した(J Mol Endocrinol.2020)。

佐藤研究員らは, DMD 患者由来の尿細胞を用い, 無侵襲・効率的にエクソン・スキップ治療の効果を検証するダイレクト・リプログラミング方法をこれまで確立してきた(Takizawa et al., Sci Rep. 9:3807, 2019)が, 更に NCNP 病院小児神経科および神経内科との連携により, DMD に加えて, 筋強直性ジストロフィー, 球脊髄性筋萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症などの患者由来尿細胞を採取し, 機能解析・病態評価研究を進めている(Frontiers in molecular neuroscience, 2019)。

橋本研究員らは、疾病研究第4部の関口室長との共同研究としてジストロフィン欠損症で認める自閉症スペクトラムの病態および治療研究を推進した。当該研究と関連して、EUの巨大プロジェクトであるHORIZONに採択された（主任 Francesco Muntoni, 分担 青木吉嗣）。さらに、脳神経内科やメディカル・ゲノムセンターとの連携により Becker 型筋ジストロフィー患者から採取した心筋・骨格筋を用い、機能解析・病態評価を報告した (Journal of Human Genetics, 2020)。

トランスレーショナル研究成果：

厚生労働省の先駆け審査指定制度の対象品目である NS-065/NCNP-01（ビルトラルセン，VILTEPSO®）は、令和元年8月に希少疾病用医薬品の指定制度、令和元年10月に条件付き早期承認制度の対象品目になり、令和2年3月25日に厚生労働省から製造販売の承認を受けた。NS-065/NCNP-01は、NCNPが開発初期から製造販売承認まで関与した世界初の医薬品であり、国内製薬企業と共同で開発した国産初の核酸医薬品であり筋ジストロフィー治療薬である。審査報告書では、NS-065/NCNP-01はエクソン53スキップの誘導により筋ジストロフィーの進行を抑制し、運動機能に対する有効性があると一定の評価を得ている。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 および 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、令和2年2月に米国FDAに新薬承認申請を行った。

さらに、遺伝子疾患治療研究部ではAMEDから4年間で4億円の支援を受けて、日本新薬からGMP原薬の供給を受けて、エクソン44スキップ薬である NS-089/NCNP-02の開発を進めている。令和元年11月からは、NCNPで同薬の医師主導治験（ファースト・イン・ヒューマン試験）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

鈴木室長のリーダーシップの下に、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。竹村研究員はNOTCHシグナルの下流でプロスタグランジンE2の受容体の一つ、EP2が活性化され、筋前駆細胞の自己複製を促進することを明らかにした (Sakai-Takemura *et al.*, *Communications Biology*, 3:182, 2020)。丸山研究員はEP2のコンディショナル・ノックアウトマウスの系を用いて、骨格筋再生におけるEP2の機能の解析を進めている。Elhussieny A 研究員は、ヒトiPS細胞から誘導した間葉系幹細胞がヒト筋前駆細胞の免疫不全DMD型筋ジストロフィーモデルマウス (NSG-*mdx* 4cv) への移植効率を上げることを明らかにし、関与する可溶性因子の解析を進めている。また研究グループは、AMED「疾病特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究」に参加し、DMD患者細胞から誘導したiPS細胞を骨格筋に分化させる系を用いて創薬研究を進めている。その過程で、野上研究員は筋小胞体のカルシウムポンプを活性化するとDMDモデルマウスであるmdxマウスの筋変性・壊死が抑制され、筋力が回復することを見出し、さらに詳細な解析を進めている。

(3) 筋ジストロフィー犬（筋ジス犬）を用いた病態研究

今村室長の尽力により、実験犬コロニーで産出される雌正常犬の外部教育機関への譲渡を初めて実現した。令和元年度中に実施された研究課題は7題に及ぶ。オックスフォード大学と共同で、若齢の筋ジス犬を対象にペプチド結合モルフォリノを全身投与し、エクソン・スキップ法によるジストロフィンの回復と臨床症状への効果について検討した。また、アルバータ大学横田俊文研究室とは、アデノ随伴ウイルスベクターを用いたCRISPR/Cas9システムの全身導入により、エクソンス

スキップ治療法の有用性に関する基盤的研究を行った。さらに、京都大学 iPS 研究所の堀田研究室との共同研究により、NanoMEDIC を用いたゲノム編集システムによるエクソン・スキップ効果に関する基礎データの収集を行った。国内有力製薬会社とは受託共同研究として次世代遺伝子治療研究を推進した。有馬研究員は、筋ジストロフィーの発症時に筋細胞で発現が上昇する microRNA クラスターを見出し、これが筋再生に及ぼす機能について研究を進めた。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

1. 青木吉嗣，武田伸一：AMED 合同記者会見。デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬。核酸医薬ビルトラルセンの実用化について。厚生労働省 厚生労働記者会，中央合同庁舎第 5 号館，3.27.2020

2) 市民社会への貢献

1. 鈴木友子，野上健一郎，Elhussieny A，丸山友輔，竹村夏実：世界脳週間 2019 ラボツアー。iPS 細胞を用いた筋ジストロフィーの治療研究 － ラボで細胞を観察してみよう。東京都小平市，7.13.2020
2. 青木吉嗣：講義 7. 難病の遺伝子治療は魔法の杖か。第 6 回 NCNP メディア塾。東京都小平市，8.23.2019
3. 青木吉嗣：筋ジストロフィーの遺伝子治療。ゲノム編集による遺伝子治療。市民公開講座。JA 共済ビル 1F カンファレンス・ホール，東京都，1.10.2020
4. 今村道博，有馬さゆり：筋ジストロフィー犬研究施設見学ツアー。第 16 回 筋ジストロフィー市民公開講座。東京都小平市，6.8.2019

3) 専門教育への貢献

1. 青木吉嗣：学部 3 年生講義。神経・筋難病の遺伝子治療(3・4 限)。東京農工大学。東京都小金井市，6.12.2019
2. 青木吉嗣：生命フロンティア特論大学院講義。神経・筋難病の遺伝子を標的にした治療法開発。東京農工大学脳神経科学講義シリーズ (4 限)。東京農工大学。東京都小金井市，11.13.2019
3. 青木吉嗣：Introduction to Medical Science, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. Part I-III. 早稲田大学理工学術院国際クラス 集中講義。早稲田大学。東京都新宿区，10.19 ～ 10.26.2019
4. 本橋紀夫：兼任講師 (生物科学 301, 302：通年 6 限)。専修大学。東京都千代田区，4.1.2019 ～ 3.31.2020

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S: Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 (11418-11427), 2019

- 2) Motohashi N, Uezumi A, Asakura A, Ikemoto-Uezumi M, Mori S, Mizunoe Y, Takashima R, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Shigemoto K: Tbx1 regulates inherited metabolic and myogenic abilities of progenitor cells derived from slow- and fast-type muscle. *Cell Death Differ.* 26(6):1024-1036, 2019
 - 3) Kuhn J, Klein PM, Danaf N Al, Nordin JZ, Reinhard S, Loy DM, Höhn M, Andaloussi S El, Lamb DC, Wagner E, Aoki Y, Lehto T, Lächelt U: Supramolecular Assembly of Aminoethylene-Lipopeptide PMO Conjugates into RNA Splice-Switching Nanomicelles. *Advanced Functional Materials.* 2019
 - 4) Sato M, Shiba N, Miyazaki D, Shiba Y, Echigoya Y, Yokota T, Takizawa H, Aoki Y, Takeda S, Nakamura A: Amelioration of intracellular Ca²⁺ regulation by exon-45 skipping in Duchenne muscular dystrophy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 26;520(1):179-185, Nov, 2019
 - 5) Echigoya Y, Lim KRQ, Melo D, Bao B, Trieu N, Mizobe Y, Maruyama R, Mamchaoui K, Tanihata J, Aoki Y, Takeda S, Mouly V, Duddy W, Yokota T: Exons 45-55 Skipping Using Mutation-Tailored Cocktails of Antisense Morpholinos in the DMD Gene. *Mol Ther.* 6;27(11):2005-2017, 2019
 - 6) Tsoumpira MK, Sawatsubashi S, Imamura M, Fukumoto S, Takeda S, Matsumoto T, Aoki Y: Dystrobrevin alpha gene is a direct target of the vitamin D receptor in muscle. *J Mol Endocrinol.* 64(3):195-208, Apr, 2020
 - 7) Sakai-Takemura F, Nogami K, Elhussieny A, Kawabata K, Maruyama Y, Hashimoto N, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Prostaglandin EP2 receptor downstream of NOTCH signaling inhibits differentiation of human skeletal muscle progenitors in differentiation conditions. *Commun Biol.* 3(1):182, 2020
 - 8) Komaki R, Hashimoto Y, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takizawa H, Minami N, Nishino I, Aoki Y, Takahashi Y: Severe Cardiac Involvement With Preserved Truncated Dystrophin Expression in Becker Muscular Dystrophy by +1G>A DMD Splice-Site Mutation: A Case Report. *Journal of Human Genetics.* 2020
- (2) 著書
- 1) 青木吉嗣, 武田伸一: アンチセンス・モルフォリノ核酸医薬の特徴と研究動向. 「PHARM TECH JAPAN」 連載. 「核酸医薬品の創出に向けた産官学の取り組み」 第4回, 2019
 - 2) 橋本泰昌, 武田伸一, 青木吉嗣: アンチセンス医薬開発の最前線. (2) 神経・筋疾患に対するアンチセンス医薬品. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団. 50 巻, 2019 年 3 月号, 142-149, 2019.
 - 3) 橋本泰昌, 青木吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィー. CLINICAL NEUROSCIENCE. 中外医学社. 東京, 38 巻, no.3, 332-335, 2020
- (3) 総説
- 1) Tsoumpira MK, Fukumoto S, Matsumoto T, Takeda S, Wood MJA, Aoki Y: Peptide-conjugate antisense based splice-correction for Duchenne muscular dystrophy and other neuromuscular diseases. *EBioMedicine.* 45:630-645, Jul, 2019

- 2) Motohashi N, Shimizu-Motohashi Y, Roberts TC, Aoki Y: Potential Therapies Using Myogenic Stem Cells Combined with Bio-Engineering Approaches for Treatment of Muscular Dystrophies. *Cells*. 11;8(9), Sep, 2019
- 3) Nordin JZ, Aoki Y: Autoimmune response and its long-term consequences after exon-skipping therapy in a Duchenne muscular dystrophy mouse model. *J Pathol*. 249(3):271-273, Nov, 2019
- 4) Sato M, Takizawa H, Nakamura A, Turner BJ, Shabanpoor F, Aoki Y: Application of Urine-Derived Stem Cells to Cellular Modeling in Neuromuscular and Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Neurosci*. 5;12:297, Dec, 2019
- 5) Fukumoto S, Takashi Y, Tsoumpra MK, Sawatsubashi S, Matsumoto T : How do we sense phosphate to regulate serum phosphate level? *J Bone Miner Metab*. 38(1):1-6. Jan, 2020
- 6) 鈴木友子, 武田伸一: A - 遺伝子の基礎「遺伝子とは」特集「よくわかる遺伝子治療 - 実用化の現状と展望」 *Clinical Neuroscience*. 中外医学社. Vol.38, No.3, 284-287, 2020
- 7) 鈴木友子, 武田伸一: 「Duchenne 型筋ジストロフィーの治療研究の UPDATES」 *遺伝子医学. メディカルドゥ*. 通巻 32 号 (7), 特集「遺伝性疾患治療の最前線」, 32(7) 48-54. 2020

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム (Lectures or symposia)

- 1) 本橋紀夫: 筋線維タイプから見る筋衛星細胞の機能. 第 74 回日本体力医学会大会シンポジウム「骨格筋の修復・再生システムの分子細胞基盤」. 茨城県筑波市, 9.19.2019
- 2) 青木吉嗣: ジストロフィン欠損と加齢による骨格筋萎縮発症の分子機序解明. 東京農工大学—NCNP 第 5 回合同シンポジウム. 東京都小平市 10.23.2019
- 3) 青木吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィーの治療法開発. 第 37 回日本神経治療学会シンポジウム「遺伝性筋疾患におけるトランスレーショナル・リサーチ」. 神奈川県横浜市, 11.7.2019
- 4) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬品開発の最新知見. 特定非営利活動法人情報計算化学生物学会, 第 415 回講演会. 東京都, 2.21.2020

(2) 国際シンポジウム

- 1) Aoki Y: Targeting RNA to treat Duchenne muscular dystrophy. CNMC International Conference 2019, Center for Genetic Medicine Research. Children's Research Institute. Washington D.C. May, 2019
- 2) Aoki Y: Advanced PPMO combinations drive multi-exon skipping and dystrophin expression in dystrophic dogs. 48th European Muscle Conference. Canterbury, UK, September. 2019
- 3) Aoki Y: Dystrophin networks in the brain of mdx and mdx52 mice. 249th European Neuromuscular Centre International Workshop. Hoofddorp, Amsterdam, Netherlands, Nov. 2019

(3) 国際学会

- 1) Mizobe Y, Miyatake S, Hara Y, Takizawa H, Tsoumpra MK, Nordin JZ, Hashimoto Y, Ohno T, Takeda S, Aoki Y: Msr class A1/2 regulates fibrosis in dystrophic skeletal, diaphragm and cardiac muscles. 2019 ASGCT Annual Meeting. Washington, DC, April, 2019

- 2) Tsoumpra MK, Graham McClorey, Mutsuki Kuraoka, Mizobe Y, Hara Y, Andrey A. Arzumanov, Imamura M, Michael J. Gait, Takeda S, Toshifumi Yokota, Matthew A. Wood, Aoki Y: The Vitamin D- Vitamin D Receptor Axis Positively Regulates the Expression of Dystrobrevin Alpha During Murine Myogenic Differentiation. American Society Bone Mineral Research Annual Meeting. Orlando, Florida, USA, Sep 2019
 - 3) Elhussieny A, Nogami K, Sakai-Takemura F, Maruyama Y, Takemura N, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Improvement of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs)-based therapy of Duchenne Muscular dystrophy by using Mesenchymal stem cells (MSCs). 24th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS). Copenhagen Denmark, 1st-5th Oct 2019
 - 4) Imamura M, Inoue YU, Inoue T, Arima S, Takeda S: Disruption of Inhibitory System for Autoubiquitination by an R441Q Missense Mutation in the *Wwp1* Gene in Chicken Muscular Dystrophy. American Society for Cell Biology/European Molecular Biology Organization Annual Meeting. Washington DC, USA, December 8, 2019
- (3) 一般学会
- 1) Hashimoto Y, Hiroshi Kuniishi, Takizawa H, Hara Y, Tsoumpra MK, Mizobe Y, Nordin JZ, Sato M, Ono T, Wada K, Takeda S, Sekiguchi M, Aoki Y: A deficit of brain dystrophin may impair amygdala GABAergic and glutamatergic transmission in dystrophic mouse models. 第 60 回日本神経学会学術大会. 大阪府, 5.22.2019
 - 2) 溝部吉高, 宮武正太, 原裕子, 滝澤歩武, Tsoumpra MK, Nordin JZ, 橋本泰昌, 大野泰輔, 武田伸一, 青木吉嗣: Msr class A1/2 regulates fibrosis in dystrophic skeletal, diaphragm and cardiac muscles. 第 61 回日本小児神経学会学術集会. 愛知県, 5.31.2019
 - 3) 溝部吉高, 宮武正太, 原裕子, 滝澤歩武, Tsoumpra MK, Nordin JZ, 橋本泰昌, 大野泰輔, 武田伸一, 青木吉嗣: Msr class A1/2 regulates fibrosis in dystrophic skeletal, diaphragm and cardiac muscles. 第 5 回日本筋学会. 東京都, 8.2.2019
 - 4) 佐藤 充人, 宮崎 大吾, 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 遺伝子 exon 46-55 欠失変異を持つ DMD 患者 iPSC 由来心筋細胞に対する exon 45 skip 治療に関する研究. 第 5 回日本筋学会. 東京都, 8.2.2019
 - 5) 有馬さゆり, 柴崎浩之, 今村道博, 谷端 淳, 倉岡睦季, 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増加する miR-188 の筋分化に関する機能的解析. 第 5 回日本筋学会. 東京都, 8.2.2019
 - 6) 本橋 紀夫: 筋線維タイプで異なる筋衛星細胞の機能特性. 第 5 回日本筋学会. 東京都, 8.3.2019
 - 7) Hashimoto Y, Hiroshi Kuniishi, Takizawa H, Hara Y, Tsoumpra MK, Mizobe Y, Nordin JZ, Sato M, Ono T, Wada K, Takeda S, Sekiguchi M, Aoki Y: A deficit of brain dystrophin may impair amygdala GABAergic and glutamatergic transmission in dystrophic mouse models. 第 5 回日本筋学会. 東京都, 8.3.2019
 - 8) Tsoumpra MK, Loic Roux, Graham McClorey, Mutsuki Kuraoka, Arima S, Mizobe Y, Hara Y, Andrey A. Arzumanov, Michael J. Gait, Koichi Kimura, Imamura M, Takeda S, Toshifumi Yokota, Caroline Godfrey, Matthew A. Wood, Aoki Y: Dual PPMO combinations drive multi-exon skipping and dystrophin expression in CXMDJ. 第 5 回日本筋学会. 東京都, 8.3.2019

- 9) Elhussieny A, Nogami K, Sakai-Takemura F, Maruyama Y, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Improvement of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs)-based therapy of Duchenne Muscular dystrophy by using Mesenchymal stem cells. 第5回日本筋学会. 東京都, 8.3.2019
- 10) 本橋 紀夫: 筋線維タイプで異なる筋衛星細胞の機能特性. 第7回若手による骨格筋細胞研究会. 京都府, 10.23.2019
- 11) Tsoumpra MK, Imamura M, Mizobe Y, Takeda S, Seiji Fukumoto, Matsumoto T, Aoki Y: The member of dystrophin associated protein complex, Dystrobrevin alpha, is a direct target of the vitamin D receptor. Annual Molecular Biology Meeting (MBSJ). Fukuoka, December 2019
- 12) 竹村英子, 野上健一郎, 丸山友輔, エルフセイニー アフメド, 橋本有弘, 武田伸一, 鈴木友子: プロスタグランジン E2 を介したヒト骨格筋前駆細胞の分化制御機構の解明 (Prostaglandin E2 regulates differentiation of human skeletal muscle progenitors). 第42回日本分子生物学会年会. 福岡県, 12.5.2019

(4-1) その他

- 1) Tsoumpra MK, Imamura M, Mizobe Y, Takeda S, Seiji Fukumoto, Toshio Matsumoto, Aoki Y: The vitamin D/vitamin D receptor axis positively regulates the expression of dystrobrevin alpha during murine myogenic differentiation. Vitamin D workshop. Tokyo, August 2019, Japan
- 2) 橋本 泰昌, 國石 洋, 青木 吉嗣, 関口 正幸: 筋ジストロフィーの中枢神経障害 モデルマウスでの検討. 第4回医療心理談話会. 東京都, 10.2.2019
- 3) 野上 健一郎, 丸山 友輔, Elhussieny A, 竹村 英子, 小川 恵, 野口 悟, 村山 尚, 谷端 淳, 鈴木 友子, 武田 伸一: 筋ジストロフィーにおける細胞内 Ca²⁺ 制御機構の解析. 第14回筋ジストロフィー研究会. 群馬県草津町, 11.2.2019
- 4) 有馬さゆり, 今村 道博, 柴崎 浩之, 上住 聡芳, 上住 円, 武田 伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーイヌモデル血清で上昇する miRNA 群の骨格筋における発現. 第14回筋ジストロフィー研究会. 群馬県草津町, 11.2.2019
- 5) 橋本 泰昌, 國石 洋, 関口 正幸, 青木 吉嗣: ジストロフィン欠損モデルマウスにおける扁桃体の GABA 作動性およびグルタミン酸 作動性ニューロンへの影響. 第14回筋ジストロフィー研究会. 群馬県草津町, 11.2.2019
- 6) 佐藤 充人, 滝澤 歩武, 橋本 泰昌, 大野 泰輔, 溝部 吉高, Tsoumpra MK, 本橋 紀夫, 原 裕子, 青木 吉嗣: 尿由来細胞のダイレクト・リプログラミングによる神経・筋疾患細胞モデル化の試み. 第14回筋ジストロフィー研究会. 群馬県草津町, 11.2.2019
- 7) Elhussieny A, 野上 健一郎, 竹村 英子, 武田 伸一, 鈴木 友子: Improvement of differentiation and transplantation efficiency of human myogenic cells by co-culture and co-transplantation with mesenchymal stem cells. 第14回筋ジストロフィー研究会. 群馬県草津町, 11.2.2019
- 8) 本橋 紀夫: 細胞移植治療を目指した筋幹細胞の基盤研究 - 筋線維タイプに着目して -. 第14回筋ジストロフィー研究会. 群馬県草津町, 11.2.2019
- 9) 橋本 泰昌, 國石 洋, 和田 圭司, 武田 伸一, 関口 正幸, 青木 吉嗣: ジストロフィン欠損モデルマウスにおける扁桃体の GABA 作動性およびグルタミン酸作動性ニューロンへの影響. 第6回筋ジストロフィー CNS 障害研究会. 東京都, 12.1.2019

(4-2) 特許関連

- 1) 出願番号：特願 2020-033483
発明の名称：エクソン 51 のスキッピングを誘導するアンチセンス核酸
出願人：NCNP(青木吉嗣，武田伸一)，日本新薬株
- 2) 出願番号：特願 2020-000000
発明の名称：エクソン 50 のスキッピングを誘導するアンチセンス核酸
出願人：NCNP(青木吉嗣，武田伸一)，日本新薬株
- 3) 特許登録番号：36434，登録日：2020 年 1 月 8 日
発明の名称：アンチセンス核酸（エクソン 45），登録国：コロンビア
出願人：NCNP(青木吉嗣，武田伸一)，日本新薬株

3. 班会議発表

- 1) 鈴木友子，青木吉嗣：ゲノム編集班 第 8 回サイエンスミーティング，東京都小平市，5.10.2019
- 2) 野上健一郎，鈴木友子：DMD 病態再現研究，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」「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，東京都，8.2.2019
- 3) 青木吉嗣：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，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の解明」班（主任研究者：星野幹雄）令和元年度班会議，東京都千代田区，10.30.2019
- 4) 青木吉嗣：神経筋疾患の中枢神経障害に対する遺伝子^⑩調発，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」班（主任研究者：荒木敏之）令和元年度班会議，東京都小平市，11.22.2019
- 5) 今村道博，井上 - 上野由紀子，井上高良，有馬さゆり，武田伸一：HECT 型 E3 ユビキチンリガーゼへの変異導入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，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」班（主任研究者：西野一三）令和元年度班会議，東京都小平市，11.26.2019
- 6) 本橋紀夫，上住 聡芳，上住 円，津元 裕樹，大野泰輔，鈴木友子，武田伸一，青木吉嗣：遺伝子治療開発を目的とした骨格筋部位特異的な筋衛星細胞の基盤研究，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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議，東京都小平市，11.27.2019
- 7) 稲田全規，富成司，市丸亮太，青木吉嗣，武田伸一，宮浦千里：廃用性筋萎縮における筋分解関連因子の発現解析，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」班（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議，東京都小平市，11.27.2019
- 8) 武田伸一，鈴木友子，竹村英子，野上健一郎，丸山友輔，エルフセイニー アフメド：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，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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議，東京都小平市，11.27.2019
- 9) 青木吉嗣，溝部吉高，宮武正太，Tsoumpra MK，原裕子，滝澤歩武，Nordin JZ，武田伸一：マクロファージスカベンジャーレセプタークラス A1/2 は TGF- β 1/Smad シグナリングを介して mdx52 マウスの心筋線維化を制御する，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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議。東京都小平市，11.28.2019
- 10) 青木吉嗣：加齢に伴う骨格筋のプロテオーム変動と筋形成制御因子の探索。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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議。東京都小平市，11.28.2019
 - 11) 横田俊文，丸山理香，Tsoumpra MK，武田伸一，青木吉嗣：ゲノム編集技術を用いた筋ジストロフィーにおけるジストロフィン発現回復。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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議。東京都小平市，11.28.2019
 - 12) 武田伸一，今村道博，柴崎浩之，有馬さゆり，上住聡芳，上住円：筋ジストロフィーイヌモデルで見出した miRNA クラスターの機能の検討。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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議。東京都小平市，11.28.2019
 - 13) 青木吉嗣，滝澤歩武，佐藤充人：尿由来細胞を用いた神経・筋疾患のモデル化と治療法開発。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（主任研究者：武田伸一）令和元年度班会議。東京都小平市，11.28.2019
 - 14) 今村道博，武田伸一：ジストロフィン結合タンパク質複合体の代謝回転に関する研究。新潟大学脳研究所共同利用・共同研究 笹岡班合同班会議。新潟県，1.8.2020
 - 15) 青木吉嗣：ゲノム編集による遺伝子治療。精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー研究」班 令和元年度合同班会議市民公開講座。東京都小平市，1.10.2020
 - 16) 鈴木友子，野上健一郎：DMD 研究の進捗。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創出を目指した研究」2019 年度 拠点運営会議。京都大学 iPS 細胞研究所。京都府，1.17.2020
 - 17) 青木吉嗣：AMED シーズ C の研究計画と実施体制。国立研究開発法人日本医療研究開発機構橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズン 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」班（主任研究者：青木吉嗣）令和元年度班会議。東京都小平市，2.7.2020
 - 18) 佐藤充人，滝澤歩武，青木吉嗣：DMD 患児由来尿中細胞を用いたエクソン 44 スキップ効果の検証。国立研究開発法人日本医療研究開発機構橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズン 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」班（主任研究者：青木吉嗣）令和元年度班会議。東京都小平市，2.7.2020

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・シーズン 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・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

- 4) AMED・産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム【A C T—M】「DMD に対するナノ DDS を用いたゲノム編集治療法の開発」 分担研究者 青木吉嗣
- 5) 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
- 6) 文科省科研費，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
- 7) 文科省科研費，基盤研究 (B)，「骨格筋の代謝の可塑性に基づくサルコペニアの病態解明と応用」 分担研究者 本橋紀夫
- 8) 文科省科研費，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
- 9) 文科省科研費，基盤研究 (C)，「Notch シグナルによるヒト骨格筋前駆細胞の増殖・分化制御機構の解明」 研究代表者 鈴木友子
- 10) 文科省科研費，基盤研究 (C)，「加齢性筋萎縮のメカニズム解明及び予防・治療法開発」 研究代表者 本橋紀夫
- 11) 文科省科研費，若手研究，「Vitamin D - vitamin D receptor axis affects muscle differentiation and improves muscle regeneration」 研究代表者 Tsoumpra MK
- 12) 文科省科研費，若手研究，「エクソン・スキップ治療による DMD 患者 iPS 細胞由来心筋の機能の検討」 研究代表者 佐藤充人
- 13) 文科省科研費，若手研究，「SynNotch EV cells-flexible “CAR T” -cells」 研究代表者 Joel Nordin
- 14) 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 鈴木友子
- 15) 平成 31 年度新潟大学脳研究所共同利用・共同研究（連携資源利用型）「ジストロフィン結合タンパク質複合体の代謝回転に関する研究」 研究代表者 今村道博
- 16) 武田科学振興財団，医学系研究奨励（基礎），「骨格筋代謝メカニズムの解明および新規筋萎縮治療法の開発」 研究代表者 本橋紀夫
- 17) 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
- 18) 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
- 19) EUROPEAN COMMISSION, Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programm, 「Brain Involvement in Dystrophinopathies」 分担研究者 青木吉嗣

1 3. モデル動物開発研究部

I. 研究部の概要

当研究部では、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, 佐々木千香, 小杉亮人
(科研費研究員)	工藤もゑこ, 中谷輝実, Amit Yaron, 小泉昌司, 種田久美子
(科研費研究補助員)	小島潮子
(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, 戸松彩花, 近田彰治, 平島雅也, 原友紀
(研究生)	内田直輝
(併任研究員)	齊藤祐子

II. 研究活動および研究紹介

1) サル脊髄における神経プリミティブ仮説の証明 (Amit Yaron)

We reproduced the experimental paradigm used before in frogs and rodents in the cervical spinal of anesthetized monkeys, testing the effect of electrically stimulating pairs of intraspinal sites both individually and simultaneously by comparing the evoked force fields measured at the wrist joint as well as the activity of several forelimb muscles.

2) ポリグルタミン病モデルマーモセットの行動解析 (小杉)

マーモセットの樹上性に着目し、垂直な梯子を用いた垂直登行課題からマーモセットの下肢随意筋力を経時的かつ定量的に評価するための実験系を確立し、次世代 (F2 世代) Tg マーモセットを実測評価した結果、下肢の接地場所の間隔が、生後 13 ヶ月で有意に減少した。マーモセット垂直登行時における下肢接地場所を指標とすることで、下肢随意筋力を定量評価できることが示された。

3) ポリグルタミン病モデルマーモセットの生化学バイオマーカー検索 (中谷)

SCA3 Tg マーモセット 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を示し、病理学的解析により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、作出した F2 世代個体 2 頭について継続的に表現型の評価を行っていたところ、このうち 1 頭が親世代と同様の運動機能障害を示し始めたことが確認された。

4) マーモセットの簡便な日内活動量計測方法の開発 (小泉)

霊長類を使った進行性疾患モデルにおいて、多数の動物を秒単位で同期記録できるシステムを開発し、動物間や環境との相互作用による変化を検出できるか解析を行った。

5) 随意運動の制御における末梢感覚入力役割の役割 (梅田)

運動感覚野の皮質脳活動、及び前肢筋から同時記録する方法を確立した (Umeda et al., Neuro-Image 2019). 次に、マーモセットが上肢運動中に末梢神経刺激に対する一次体性感覚野応答 (体性感覚誘発電位) を記録し、運動中の体性感覚誘発電位が静止中と比べて一次体性感覚野において減少することを見つけた。

6) 末梢感覚情報の人為的制御技術の開発 (窪田・工藤)

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わかった。また同方法によって末梢神経を対象にした光遺伝学的実験が可能なることを証明した。

7) 随意運動の制御における皮質一次感覚領域の機能 (大屋)

把握遂行、把握観察課題を遂行中のマカクサル 2 頭の一次体性感覚野 (Broadman の 3a, 3b, 1, 2 野) から電気生理学的記録を行い、皮質 2 野, 3a 野 3b 野, 1 野にそれぞれ特徴的な活動と末梢感覚刺激応答を認めた。

8) サル身体変化に伴う中枢神経系の適応機構 (Roland Philipp)

This year we refine and improve our tendon-cross-transfer surgery as well as ECOG recording technique by collaborating with new members. From ECOG recordings, we observed a decrease in beta activity during the hold period while high-gamma activity gradually increased over time after tendon surgery.

9) サル楔状束核の構造解析 (工藤)

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 2 頭の楔状束核に逆行性トレーサーを注入し、これらの領域に直接投射する神経細胞を標識した。皮膚感覚神経へ投射する神経細胞については、大脳皮質において、一次体性感覚野 (Broadman の 3a, 3b, 1, 2 野) に約半数の標識が見られた。

10) サル楔状束核の機能解析 (窪田)

本研究では、覚醒行動下における霊長類の楔状束核細胞の活動を記録し、その機能的意義の解明を目指している。楔状束核細胞は、行動の各局面において様々なパターンの活動を示すことから、楔状束核は単に末梢感覚情報を中継するのではなく、運動の文脈に応じて能動的に感覚情報の処理を行っている可能性を見出した。

11) 筋シナジーを用いた癲癇発作の定量的評価 (大屋・関)

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、てんかん発作時の筋活動のパターンと焦点の領野との関係を探り、新規診断方法の開発を行っている。

12) 経頭蓋的超音波照射技術を用いた遺伝子導入法の開発 (小泉)

経頭蓋的に超音波を照射し広範囲にBBB 不全を起こし、血中よりウィルスベクターを移行させる技術の開発を進めている。本年度は、マーモセットで経頭蓋照射した非集束超音波が、BBB 開放を起こすことを色素マーカーで検討した。

13) アルツハイマー型認知症モデルマーモセットの開発 (関)

アルツハイマー型 (AD) 認知症モデルの作出を目指す五年間プロジェクトの初年度である今年度は、倫理申請・齧歯類を対象としたバイオマーカー検索の準備、また次年度以降用いる遺伝子コンストラクトの設計や開発などを共同研究と連携して行なった。

14) 随意運動時に下行路入力脊髄神経回路をどのように制御するか (大屋)

精密把持課題を遂行中のマカクサルの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、原著論文として発表した。

Ⅲ. 社会活動

部長の関は、Motor Control 研究会の代表理事として、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ている。その他、大学における講師を務める等、専門教育面で貢献した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1)原著

- 1) Kubota S, Sidikejiang W, Kudo M, Inoue KI, Umeda T, Takada M, Seki K: Optogenetic recruitment of spinal reflex pathways from large-diameter primary afferents in non-transgenic rats transduced with AAV9/Channelrhodopsin 2. J Physiol. 597(19):5025-5040, Aug, 2019
- 2) Umeda T, Koizumi M, Katakai Y, Saito R, Seki K: Decoding of muscle activity from the sensorimotor cortex in freely behaving monkeys. NeuroImage. 197: 512-526, Aug, 2019
- 3) Umeda T, Isa T, Nishimura Y: The somatosensory cortex receives information about motor output, Sci Adv. 5(7), eaaw5388, Jul, 2019

2. 学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

- 1) Seki K, E. Azim: Mini-symposium “Gain Control in the Sensorimotor System: From Neural Circuit Organization to Behavioral Function” . Neuroscience 2019. Chicago, USA(McCormick Place) , 10.19, 2019(10.19-10.23)
- 2) Seki K : Gain control of spinal proprioceptive reflex in awake, behaving monkeys. Neuroscience 2019. Chicago, USA(McCormick Place) , 10.19, 2019(10.19-10.23)
- 3) 関和彦: 協調運動の神経制御メカニズムとその可塑性. 新学術領域 身体性システム 第3回公開シンポジウム. 東京大学 (本郷キャンパス武田ホール), 9.17, 2019
- 4) 五味裕章, 森本淳, 関和彦: シンポジウム「運動制御システムにおける階層性」. 第13回Motor Control研究会. 東京大学 (農学部弥生講堂), 8.23, 2019
- 5) 西村幸男, 関和彦 (座長): 人工神経接続による脳機能再建. 第42回日本神経科学大会, 新潟 (朱鷺メッセ), 7.27, 2019(7.25-7.28)
- 6) Seki K : Spinal and cortical neural mechanism for active inference in volitional movement. The Satellite Meeting/29th NCM Annual Meeting, Toyama(Toyama Conference Center), 4.23, 2019(4.22-4.27)
- 7) Seki K : Neural adaptation to surgical relocation of primate hand muscles. Tokyo Hand Meeting(NCM Ancillary Meeting), 東京大学 (本郷キャンパス) , 4.21, 2019
- 8) Seki K : Modular control of limb movement: from neural correlates to clinical relevance. WORKSHOP on NEUROBOTICS, Sala Lepschy, DEI-UniPd, Padova, Italy, 4.11, 2019
- 9) 戸松彩花, 平野雅人, 梅田達也: シンポジウム「感覚情報と運動制御」 第13回Motor Control研究会, 東京大学 (農学部弥生講堂), 8.23, 2019

- 10) Umeda T: The somatosensory cortex encodes anticipatory signal during voluntary movement. The Satellite Meeting/29th NCM Annual Meeting, Toyama(Toyama Conference Center), 4.23, 2019(4.22-4.27)

(2) 国際学会

- 1) Tomatsu S, Kim G, Kubota S, Seki K : Presynaptic inhibition acts as a spatiotemporal dynamic filter of proprioceptive afferent input during voluntary movement. Neuroscience 2019. Chicago, USA(McCormick Place), 10.19-10.23, 2019
- 2) Oya T, Takei T, Seki K : Emergence of spinomuscular and corticomuscular loops in dynamic vs. static phases of precision grip. 29th NCM Annual Meeting, Toyama(Toyama Conference Center), 4.26-4.27, 2019(4.22-4.27)
- 3) Yaron A, Yaguchi H, Kowalski D, Takei T, Seki K : Linear summation of spinally-induced forearm force field in macaque monkeys. 29th NCM Annual Meeting, Toyama(Toyama Conference Center), 4.26-4.27, 2019(4.22-4.27)
- 4) Umeda T: Forward prediction of the movement in the primary somatosensory cortex of monkeys. International Symposium : The Role of Pain in Bodily Defense and Autonomy, 1.21, 2020 CiNet
- 5) Umeda T, Koizumi M, Katakai Y, Saito R, Seki K: Decoding muscle activity using electrocorticographic signals in freely behaving marmosets. 29th NCM Annual Meeting, Toyama(Toyama Conference Center), 4.24-4.25, 2019(4.22-4.27)

(3) 一般学会

- 1) 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 川野邊哲代, 関和彦: 自由行動課題を用いたマーモセット下肢筋力評価. 第9回日本マーモセット研究会大会, 神戸市 (シーサイドホテル舞子ビラ神戸), 2.14, 2019
- 2) 中谷輝実, 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 川野邊哲代, 野上尚武, 尾張健介, 沼澤秀美, 皆川栄子, 武内敏秀, 富岡郁夫, 齊藤祐子, 花川隆, 永井義隆, 和田圭司, 関和彦: 国立精神・神経医療研究センターにおけるトランスジェニックマーモセット研究の現状. 第9回日本マーモセット研究会大会, 神戸市 (シーサイドホテル舞子ビラ神戸), 2.14, 2019
- 3) 関和彦: 協調的筋活動を作り出す神経機構. 第58回日本運動障害研究会, 東京 (大日本住友製薬株式会社東京本社), 7.20, 2019
- 4) 内田直輝, Roland Philipp, 大屋知徹, 船戸徹郎, 関和彦: 筋電解析による身体変化に対する神経適応メカニズムの解明. 第13回 Motor Control 研究会, 東京 (東京大学), 8.23, 2019
- 5) 梅田達也, 小泉昌司, 片貝祐子, 齋藤亮一, 関和彦: 自由行動下における皮質脳波から筋活動のデコーディング. 第42回日本神経科学大会, 新潟 (朱鷺メッセ), 7.27, 2019(7.25-7.28)
- 6) 工藤もゑこ, Wupuer Sidikejiang, 井上謙一, 高田昌彦, 関和彦: 後根神経節 (DRG) 細胞への細胞種特異的遺伝子導入法: 齧歯類と霊長類における比較. 第42回日本神経科学大会, 新潟 (朱鷺メッセ), 7.25, 2019(7.25-7.28)
- 7) 梅田達也, 伊佐正, 西村幸男: 随意運動時の筋活動生成の起源. 第13回 Motor Control 研究会, 東京 (東京大学), 8.24, 2019

- 8) 小杉 亮人, Elisa Castagnola, Stefano Carli, Davide Ricci, Luiciano Fadiga, 田岡三希, 入来篤史, 牛場潤一: 体性感覚刺激によるラット運動地図の即応的变化. 第13回Motor Control研究会, 東京 (東京大学), 8.23, 2019

3. 班会議発表

- 1) 関和彦, 小杉亮人, 中谷輝実, 小泉昌司, 花川隆, 加藤孝一, 沼澤秀美, 和田圭司, 皆川栄子, 永井義隆, 武内敏秀, 高橋祐二, 齊藤勇二, 齊藤祐子: 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. 2019年度AMED 難治性疾患実用化研究事業成果報告会, 東京, 2.7, 2020
- 2) 関和彦: Neural adaptation to surgical relocation of primate hand muscles. 第4回脳情報の解説と制御研究会 (さががけ終了領域研究会), 山梨, 11.23, 2019
- 3) 関和彦: 運動制御系における能動的推論仮説の実験的検証 Neural mechanisms of predictive movement control. 新学術領域研究「人工知能と脳科学」第6回領域会議, 町田市 (玉川大学), 5.15, 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) 認知症モデルマーモセットの産出と評価 研究代表者 関和彦
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 科学研究費補助金 (基盤研究 (A)) 手指を用いた巧緻運動の神経基盤とその機能再建 研究代表者 関和彦
- 6) 日本医療研究開発機構(AMED) 脳科学研究に最適な実験動物としての野生型コモンマーモセット: 繁殖・飼育・供給方法に関する研究 研究分担者 関和彦 大屋知徹
- 7) 日本医療研究開発機構(AMED) 新規ウイルスベクターシステムを用いた霊長類脳への遺伝子導入技術に関する研究開発 研究分担者 関和彦
- 8) 学術研究助成基金助成金 (挑戦的研究 (萌芽)) 実験動物の運動主体感を計測する 研究代表者 関和彦
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 学術研究助成基金助成金 (基盤研究 (C)) 脳梗塞サルにおけるBMI を用いたリハビリテーションの回復メカニズムの解明 研究代表者 梅田達也

- 13) 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
- 14) 学術研究助成基金助成金（若手研究） 脳損傷後における手指の巧緻運動機能の回復に体性感覚が果たす役割 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。

令和元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に貢献した。
令和元年度から実施されている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マウス胚操作業務を、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を請け負った。加えて、京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設の協力によりラット胚操作技術を習得し、小型実験動物研究施設での実施に向けて準備を行った。
- 3) 委員会事務業務：山本室長・伊達研究補助員は、倫理委員会事務局員として活動し、動物実験倫理審査の円滑な実施に貢献した。また、小型動物委員会の事務業務を担当し、同委員会の運営に協力した。

III. 社会的活動

- 1) 令和元年度：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

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。

【2019 年度の人員構成】

管理室長 : 齋藤 亮一

事務助手 : 岡村 幸江

管理獣医師 : 片貝 祐子 (業務委託: (一社) 予防衛生協会)

飼育スタッフ (業務委託): (一社) 予防衛生協会

山口孝雄, 江本康憲, 森田俊介, 浜野正章, 鈴木優介, 高橋敦史

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

V. 研究業績 (別紙記載例参照)

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) Yuko Katakai, Yasunori Emoto, Atsushi Takahashi, Takao Yamaguchi, Syunsuke Morita, Yusuke Suzuki, Masaaki Hamano and Ryoichi Saito : Supplemental rearing in Common Marmosets. The 12th meeting of Asian Society of Conservation Medicine. 25-27 Oct 2019 Phnom Penh Cambodia

(3) 一般学会

- 1) 片貝祐子, 江本康則, 森田俊介, 山口孝雄, 浜野正章, 高橋享志, 鈴木優介, 齋藤亮一 : コモンマーモセットの三仔哺育の試み. 第 28 回サル類の疾病と病理研究会, 茨城県つくば市 (文科省研究交流センター), 5.7. 2019

(4) その他

V. 競争的研究費獲得状況

(研究費種目名)

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

(研究課題名)

脳科学研究に最適な実験動物としての野生型コモンマーモセット
「繁殖・飼育・供給方法に関する研究」

研究代表者 : 和田 圭司

研究分担者 : 関 和彦, 一戸紀孝, 齋藤亮一, 大屋知徹

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、4 月より八代龍が新たに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る。

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新田悦子が担当し、委託業者、財務経理部財務経理課と協力して行っているが、新田悦子は 3 月 31 日をもって定年退職した。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向き液体ドラム缶 1 本、難燃物ドラム缶 5 本および焼却型プレフィルタ・焼却型 HEPA フィルタそれぞれ 6 枚ずつを、動物画像解析施設分として不燃物ドラム缶 1 本を令和元年 12 月 16 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、細胞死経路に着目した新たな筋ジストロフィーの病態解明を目指して基礎研究を行っている。

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。令和元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。令和元年7月18日の委員会では、実験犬コロニーで産出される雌正常犬の外部機関への譲渡と委員会運営規約及び施設利用細則の改訂が承認され、また、令和2年3月25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。令和元年度中に実施された研究課題は7題であった。令和元年度の委員は和田圭司（9月まで）、青木吉嗣（10月から）、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（11月まで）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（関口疾病研究第四部室長、一戸微細構造研究部部長、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：79 人（昨年度：80 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 47% 減少している。これは本館 RI 管理区域内における ^{32}P ・ ^3H の使用量はほぼ同一であったが、動物画像解析施設における ^{11}C の製造・使用量が大幅に減少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 を使用した分子イメージングの実験量が一昨年度と同等に戻っ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が承認されたことに伴い、令和元年 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）のみとなった。

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 30 年度 (2018)	令和元年度 (2019)	増減
^{32}P	18.5	9.3	-9.2
^3H	110.4	112.5	2.1
^{35}S	0.0	0.0	0.0
^{14}C	0.0	0.0	0.0
^{51}Cr	0.0	0.0	0.0
^{125}I	0.0	0.0	0.0
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	0.0	0.0	0.0
^{11}C	1,073,920.0	412,910.0	-661,010.0
^{18}F	480,900.0	411,364.0	-69,536.0
年間総使用量	1,554,948.9	824,395.8	-730,553.1

放射線業務従事者数

平成 30 年度 (2018)	80 人	（年度末人数）
令和元年度 (2019)	79 人	（年度末人数）

（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、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。また神経研究所の研究者の電子顕微鏡を用いた研究の教育、アドバイス、トレーニング、および共同研究を行う。この業務の任にはR1年度も電子顕微鏡の扱いに習熟しており脳科学に精通した境博士、および微細構造研究部の一戸が当たった。また、境は電顕のメンテナンスの担当も行った。神経薬理のメンバーに、境が3回にわたって電顕の扱いをチェックし、自分で予約を入れて電顕を扱える認定ユーザーとした。共同研究は疾病研究第2部、疾病研究第3部、神経薬理研究部と行い、事前に一戸と境が研究目的と実験手法等を聞いて、議論の後に研究を遂行した。本年度の研究実績は、疾病研究第2部との共同研究がJCI insite紙への発表がある。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

令和元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(4件)。また、令和2年度の申請された課題は(ともに継続)3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。令和元年度については、令和元年9月12日に「組換えDNA実験安全講習会」を開催した。令和2年度申請され承認を受けた課題は34(うち継続34)件である。令和2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。特に年度末には、COVID-19対策による在宅勤務の導入に対応すべく、リモートアクセス環境の整備に力を注いだ。加えて、NCNP全体および研究所のHPの改訂作業に取り組んだ。

(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。委員長は平成30年9月から村松里衣子（神経薬理研究部長）が務めており、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）から委員会が構成されている。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。今年度は関東信越厚生局麻薬取締部による立ち入り検査があり、和田所長、村松委員長、林危険物保安監督者、松下研究所事務室長が対応した。

（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の多目的利用、各部局では取扱い困難なサイクロトン生成短寿命 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 装置およびサイクロトンシステムの定期点検、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、解析に関する相談支援などを行った。今年度は、「サイクロトン運転および日常保守管理業務委託」の契約が満期を迎えるため、令和2年度から3年間（令和4年度まで）の保守契約更新手続きを行い、承認された。また、総合動物棟改修工事に伴い、一部のマーマセットの飼育を PET 棟で行うことになり、その準備を行った。年度末には搬入・飼育が開始された。

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 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マセットであり、使用核種は [18F] および [11C] であった。

最近 5 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
2019	64

（動物画像研究推進委員会委員長 功刀 浩）

動物実験倫理問題検討委員会

本委員会は小型実験動物倫理問題検討委員会、中型実験動物倫理問題検討委員会、霊長類倫理委員会の3委員会を統合し、新たな体制として平成30年4月に発足した。本委員会は実験動物を扱う実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物愛護・福祉・倫理の観点、環境保全の観点、並びに動物実験実施者の安全確保の観点から適正に施行されているかを検討している。「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」、「厚生労働省の所管する実施機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」、及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」等に基づいて、動物実験責任者から提出された個々の実験計画書を詳細に審議した。本年度は、延数で新規申請35件、変更申請81件、継続申請11件について審議を行った。慎重に審査を行った結果、修正を要するものがあったが、適正と判断された課題に関して、実施機関の長である神経研究所長へ具申し承認を受けた。また、自己点検及び評価を実施し、神経研究所長から評価結果の承認を受けた。令和元年10月17日に実験に供された全ての実験動物に対する動物慰霊祭が行われ、理事長から慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、事務部門から集まった多数の参列者によって献花が心を込めて行われた。令和2年3月現在、委員は荒木敏之（副委員長）、本田学、村松里子、野口悟、伊藤雅之、蓬田幸人、株田智弘、井上高良、堀啓、野口潤、大木伸司、北條浩彦、今村道博、鈴木友子、山本和弘、齋藤亮一、橋戸和夫、船田正彦、三輪秀樹、饒波正平、石橋英俊（外部委員）、小林正典（外部委員）と関である。

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出来る。
- 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。

2019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脳神経内科（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小児科学教室 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臨床神経学 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		厚生労働省研究開発振興課	
行政委員		厚生労働省難病対策課	
行政委員		厚生労働省精神・障害保健課	

2019年度 精神・神経疾患研究開発費課題一覧

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 (千円)	研究者数 (人)
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	理事	武田 伸一	令和2年3月	34,848	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	栗山 健一	〃	11,176	10
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	〃	7,656	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	トランスレーショナル・メディカルセンター (TMC) センター長	小牧 宏文	〃	44,176	23
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	〃	35,376	21
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	〃	15,400	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	〃	31,680	12
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	令和3年3月	56,320	5
30-2	認知行動療法を国民の生活につなげる研究	認知行動療法センター (CBT) センター長	堀越 勝	〃	9,768	6
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	〃	19,624	12
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 脳神経内科診療部 医長	坂本 崇	〃	17,336	8
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	〃	8,800	5
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	〃	10,032	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	メディカル・ゲノムセンター (MGC) センター長	後藤 雄一	〃	17,600	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	〃	17,600	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	〃	26,840	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	脳病態統合イメージングセンター (IBIC) センター長	松田 博史	〃	16,632	7

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 (千円)	研究者数 (人)
1-1	危険ドラッグによる有害作用の 新規評価法開発に関する研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 部長	船田 正彦	令和4年3月	5,280	6
1-2	薬物使用障害に対する多様な治 療法の開発	精神保健研究所 薬物依存研究部 部長	松本 俊彦	〃	5,280	8
1-3	重症精神障害者とその家族の効 果的な地域生活支援体制に関す る基盤的研究	精神保健研究所 地域・司法精神医療研究部 部長	藤井 千代	〃	12,320	4
1-4	てんかんの病態解明と併存症を 含めた先駆的・包括的診断と治 療方法の開発	病院 小児神経診療部 外来部長	中川 栄二	〃	9,240	11
1-5	難治性神経疾患における免疫病 態の解明と診断・治療法開発	神経研究所 特任研究部長	山村 隆	〃	8,888	14
1-6	精神医療政策への萌芽的取組と 行政効果検証に関する研究	精神保健研究所 精神医療政策研究部 部長	山之内 芳雄	〃	13,112	3
(23) 研究課題					434,984	

(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) 令和元年度

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
