

(国研)国立精神・神経医療研究センター  
神 経 研 究 所 年 報

第 35 号 (通巻 43 号)

令和 2 年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

—————2020—————

(国研) 国立精神・神経医療研究センター  
神 経 研 究 所 年 報

第 35 号 (通巻 43 号)

令和 2 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.   | 令和二年度神経研究所構成員（表2）                            | 5   |
| 4.   | 令和二年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）                      | 8   |
| 5.   | 令和元年度（第41回）神経研究所 研究所発表会                      | 9   |
| 6.   | 令和二年度（第42回）神経研究所 研究所発表会                      | 13  |
| II   | 研究業績                                         |     |
| 1.   | 疾病研究第一部                                      | 19  |
| 2.   | 疾病研究第二部                                      | 33  |
| 3.   | 疾病研究第三部                                      | 41  |
| 4.   | 疾病研究第四部                                      | 46  |
| 5.   | 疾病研究第五部                                      | 53  |
| 6.   | 疾病研究第六部                                      | 60  |
| 7.   | 疾病研究第七部                                      | 64  |
| 8.   | 病態生化学研究部                                     | 71  |
| 9.   | 微細構造研究部                                      | 78  |
| 10.  | 免疫研究部                                        | 82  |
| 11.  | 神経薬理研究部                                      | 96  |
| 12.  | 遺伝子疾患治療研究部                                   | 101 |
| 13.  | モデル動物開発研究部                                   | 112 |
| 14.  | 実験動物管理室                                      | 117 |
| 15.  | 霊長類管理室                                       | 118 |
| 16.  | ラジオアイソトープ管理室                                 | 120 |
| 17.  | 神経発生学研究室                                     | 121 |
| III  | 委員会                                          | 123 |
| IV   | 別 項                                          |     |
| 1.   | 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 リサーチフェロー運営要領            | 129 |
| 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               | 131 |
| 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             | 132 |
| 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<br>に関する内規 | 133 |
| 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             | 134 |
| 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             | 136 |
| 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            | 137 |
| 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             | 138 |
| 3.   | 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             | 139 |
| 4.   | 令和二年度精神・神経疾患研究開発費 評価委員一覧                     | 142 |
| 5.   | 令和二年度精神・神経疾患研究開発費 課題表                        | 143 |

---

# 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ことを目的に、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ます。疾患のメカニズムを明らかにすることにとどまらず，病因の追求，予防法・治療法の開発にも挑み続けています。手法論的にも，その時代ごとの最先端技術を率先して取り入れ，多様かつ多角的なアプローチによる研究を展開していることが特徴といえます。生命現象を要素還元的に遺伝子，蛋白質のレベルで理解しようとする分子神経科学にくわえて，脳や神経系がその複雑なネットワークを介して全体としてどのように働いているかを解明しようとするシステム神経科学をも取り入れ，脳神経系の作動・構築原理を明らかにしようとする基礎研究から，究極の目標である疾患研究に至るまで，多彩で才能にあふれた研究者集団が幅広い研究を進めています。

## 神経研究所の歴史

神経研究所の誕生は、「難病」に関する社会的関心の高まりにより，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 1978 年に遡ることができます。当初 8 部 16 室の構成でスタートしましたが，1986 年，国立武蔵療養所が千葉県市川市にあった国立精神衛生研究所と合併し，国立がんセンター，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のを契機に，「神経センター」も神経研究所（National Institute of Neuroscience, NIN）と改称し，組織も 14 部 35 室 2 管理室体制に拡張されるに至りました。

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

神経研究所では設立以来 40 年の歴史のなかで，これまでに様々な世界的成果が生み出されてきました。ジストロフィンの筋細胞膜局在の証明（荒畑ら，Nature, 1988），ミトコンドリア病 MELAS におけるミトコンドリア DNA 変異の発見（後藤ら，Nature, 1990），グルタミン酸輸送体欠損によるてんかんモデルマウスの開発（田中，和田ら，Science, 1997），などがその代表例であり，最近も世界的な業績が陸続と生み出されています。

「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筋バンクとして成長を続けており，後続する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ます。

神経研究所の設備面では，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 号館が建設されました。さらに，2011 年に従来の小型実験動物研究施設を廃止し，新しい小型実験動物研究施設を開所しました。同時に動物研究用の 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が開始されました。このように，1978 年の開設当初と比べると，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へと成長を遂げています。

## 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）となっています。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 管理室体制からなります。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り、総合的な生命科学研究の遂行に理想的な編成が実現しています。現在空席となっている疾病研究第三部、第四部の部長選考が進行中です。

神経研究所は伝統的に非常に開放的な環境で運営されており、常に外部から多くの研究者が集っています。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（現・リサーチフェロー）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ます。加えて、日本学術振興会特別研究員、外部競争的研究資金で雇用されたポストドク（伝統的に「科研費研究員」と呼称）が毎年 30 名以上在籍しています。連携大学院制度もきわめて充実しており、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における研究に従事しています。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 余名に達しています。

神経研究所は海外からの研究者や学生にも研究を通じた教育の機会を提供しており、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ます。また、神経研究所が行う共同研究は、ジョンズホプキンス大学、マックスプランク研究所、ピエール・マリー・キュリー大学、メルボルン大学など多数の海外研究機関に及んでいます。

神経研究所の研究は、多数の英文原著論文と、国際学会、国内学会での発表を通して発信されています。毎年発表される英文原著論文数は 150 編に達しようとしています。センター広報部門と連携したプレスリリースや、ホームページを通じた web 広報にも力を入れており、所外や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ます。高校生を対象にした世界脳週間イベントも 20 年近い歴史をもち、今年度もオンライン開催となりましたが好評を博しました。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の中で神経研究所の名を浸透させる努力を続けています。

神経研究所の研究活動においては originality を最も重視し、常にレベルの高い先端的な成果を挙げることが目指しています。あらゆるレベルの研究者が、日頃から部門の枠を超えて discussion 出来るよう、切磋琢磨しつつも friendly で open-minded な雰囲気醸成されています。運営においては、風通し良く、率直かつ徹底した意見交換が可能な場が実現されています。2018 年度から導入された新しい業績評価の仕組みは、2020 年度からはセンター全体で活用されるに至り、研究所の全体発表会も英語化するなど、常にレベルアップのための前進を続けています。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）に名称が変更されました。

## 基礎から臨床までをカバーする研究

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を意識して研究を行っています。その好例の 1 つとして、多発性硬化症に対する糖脂質 OCH の研究を挙げることができます。2001 年に Nature 誌に報告された基礎研究の成果以来息の長い臨床研究を続け、実用化に向けて、現在臨床第 2 相試験が行われています。Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソスキップ治療も、筋

ジストロフィー犬で有効性を確認して以来 10 年以上の時を経て先駆け審査指定制度の対象品目に選定され、エクソン 53 スキップ薬ビルトラルセンは 2020 年 5 月 20 日ついに発売に至りました。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の「環境情報」を活用した新しい非薬物治療の開発も進んでいます。

## 2020 年度の代表的成果

代表的成果を図示しました。

### <2020年度> 神経研究所所員が中心となった主な研究業績

- 自己免疫性筋炎の病態の解明 (JAMA Neurology, 2020)
- アルギニン投与によるポリグルタミン病モデル動物の治療 (Brain 2020)
- 接着分子DSCAMによる中脳神経系の発達制御 (Science Advances 2020)
- 多発性硬化症における腸内細菌叢の変化 (Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2020)
- アカゲザルにおける前肢運動制御機構の解析 (Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2020)
- OAPJ受容体の活性化による髄鞘修復の活性化 (Nature Aging 2021)

※詳しくはNCNPホームページのプレスリリース等をご覧ください

## これからの展望

生命科学の分野では、分子生物学の勃興とともに要素還元的な研究、すなわち生体機能や疾患を説明できる（単一）分子の同定を目標とするが発展を遂げてきましたが、「脳」や「心」を理解し、脳の疾患を克服するにはそれだけでは十分でなく、神経ネットワークなどの複雑で巨大なシステムに対するアプローチも必要となります。「人間」や「生命」は脳神経系とともに複雑系の代表例ともいえるでしょう。今後は情報科学や Artificial Intelligence などの先端的学問を積極的に取り入れ、人間の理解に向けたイノベーションを生み出す必要があります。最終的な研究の成果を享受されるべき国民の皆さんとの協創も重要な課題となってゆきます。

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ます。神経研究所はその実現に向けて、とくに昨今のコロナ禍における責務を再度見直しつつ、NCNP の一員としてふさわしい研究成果を上げてゆく決意です。忌憚のないご意見とご批判、ご要望を引き続きお聞かせ頂きますようお願いいたします。

2021 年 3 月

国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
所 長 岩坪 威



## 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2年度の計  
(R3.3.31 現在)

|       | 職 名       | 神経研究所 |
|-------|-----------|-------|
| 定 員   | 所 長       | 1     |
|       | 部 長       | 9     |
|       | 管理室長      | 3     |
|       | 室 長       | 27    |
|       | 研 究 員     | 0     |
|       | 小 計       | 40    |
| 非 常 勤 | リサーチフェロー  | 38    |
|       | テクニカルフェロー |       |
|       | そ の 他     | 83    |
|       | 小 計       | 121   |
|       | 合 計       | 161   |



### 3. 令和2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                                                                                                       | 研究員   | リサーチフェロー<br>○テクニカルフェロー                                                                     | 科研費研究員<br>○科研費研究補助員                                                                                                                                                       | 科研費研究助手<br>○科研費事務助手 | ○セキ研究補助員<br>セキ研究助手 | センター事務助手                                    | 外来研究員<br>○補助員                                                                                     | 研究生<br>○研究員 研究生                                                                                                                                          |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 疾病研究第一部<br>西野 一三        | 野口 悟<br>林 晋一郎                | 飯田 有俊<br>石山 昭彦<br>大矢 寧<br>小笠原 真志<br>南 成祐子<br>石川 桂子<br>鮎澤 薫<br>Luh Ari Indrawati<br>(～29.30)<br>林 由紀子<br>西森 裕佳子<br>(2.10.1～) | 大隈 彩<br>杉江 和馬<br>鈴木 重明<br>高橋 正紀<br>中森 雅之<br>原 雄二<br>村上 てるみ<br>平澤 重理<br>林 由紀子<br>裏出 良博<br>栗屋 智就<br>(2.10.1～) |       | 井上 道雄<br>(～2.12.31)<br>齋藤 良彦<br>Janima TANBOON<br>(～2.7.31)<br>尾崎 文美<br>平向 洋介<br>(2.10.1～) | ○加藤 美恵<br>○伊藤 ゆり香<br>○峯 悦子                                                                                                                                                | ○今野 由美              |                    |                                             | ○小川 恵<br>○石崎 律子                                                                                   | 大久保 真理子<br>吉岡 和香子<br>栗野 宏之<br>中村 寿良<br>山下 由莉<br>伏見 菜帆<br>大原 賀明<br>荒畑 幸絵<br>西森 裕佳子<br>(2.8.1～9.30)<br>Janima TANBOON<br>(2.8.1～8.18)<br>井上 道雄<br>(3.1.1～) |
| 疾病研究第二部<br>後藤 雄一(併任)    | 伊藤 雅之<br>井上 健                | 北村 真吾<br>小牧 宏文<br>齋藤 貴志<br>竹下 絵里<br>中川 栄二<br>杉本 立夏                                                                          | 青木 信一<br>松島 雄一<br>水口 雅<br>三牧 正和<br>内野 俊平                                                                    |       | 阿部 ちひろ<br>鈴木 禎史<br>上田 昌史<br>(2.5.1～)                                                       | 李 衍<br>○代 紅梅<br>○中村 葉子<br>○武井 淳子<br>○古田 書郁<br>(2.4.16～)<br>○中村 澄澄<br>(3.2.1～)                                                                                             |                     |                    |                                             | ○大科 京子                                                                                            | 青木 良則<br>赤松 智久<br>秋山 千枝子<br>大島 拓也<br>北見 欣一<br>柳原 崇文<br>堀井 千香<br>上田 菜穂子<br>調園 正敏<br>(3.1.1～)<br>白川 由佳<br>(3.1.1～)                                         |
| 疾病研究第三部<br>岩坪 威(併任)     | 服部 功太郎(併任)<br>惣谷 和広<br>遠田 幸人 | 堀 弘明<br>小川 真太郎                                                                                                              | 尾関 祐二<br>太田 深秀<br>篠山 忠広<br>沼川 直樹<br>安達 文<br>吉村 恵美子<br>相澤 隆一<br>佐藤 秀一<br>千葉 都<br>長谷 浩<br>功刀 一徳<br>大橋 義隆      |       | 鈴木 仁美<br>石渡 小百合<br>秀瀬 真輔                                                                   | 石田 一希<br>古賀 賀恵<br>横田 悠季<br>○松尾 淳子<br>(～2.10.31)<br>○吉田 冬子<br>○五十嵐 悠子<br>○渡人 真由美<br>○譜久里 紀子<br>○山田 理沙<br>○Amira Mohammed Ali Ali                                           |                     |                    |                                             | 中島 進吾                                                                                             | 津曲 拓哉<br>中村 安奈<br>五味 千帆<br>土嶺 章子<br>松尾 淳子<br>(2.11.1～)                                                                                                   |
| 疾病研究第四部<br>岩坪 威<br>(併任) | 株田 智弘                        | 高橋 祐二<br>向井 洋平<br>齋藤 勇二<br>有賀 元<br>山田 光彦<br>國石 洋<br>船石 正彦<br>富山 健一                                                          | 永井 敏秀<br>武内 敏秀<br>鈴木 マリ<br>相澤 修                                                                             | 関口 正幸 | 皆川 栄子<br>竹内 総理<br>藤原 悠紀                                                                    | 株田 千華<br>橋本 興人<br>○藤田 寛美<br>○菊地 寿枝<br>○盆子原 敏子<br>○中村 泰子<br>(～2.11.30)<br>○和田 恵津子<br>(～29.30)<br>○志鎌 昌子<br>○村上 美和子<br>○原 佳子<br>○三田 幸子<br>(～2.12.31)<br>○大宮 日菜利<br>(2.8.1～) | ○田中 留理子<br>(2.8.1～) |                    | Contu Viorica Raluca<br>(～2.11.19)<br>酒井 了平 | 大和 文子<br>博松 盛夫<br>上山 千尋<br>松本 大輔<br>山田 大輔<br>高橋 昌幸<br>宮崎 将行<br>Contu Viorica Raluca<br>(2.11.20～) |                                                                                                                                                          |
| 疾病研究第五部<br>荒木 敏之        | 若月 修二<br>柳下 聡介               |                                                                                                                             | 辻野 精一<br>渡邊 将平<br>長野 清一<br>塚越 かおり<br>宮川 剛                                                                   |       | 船越 政史<br>Siew Sake Lee<br>近藤 遼平<br>(～2.8.3)<br>徳永 慎治<br>(2.10.1～)                          | ○高橋 陽子<br>○古野 睦子<br>○柴田 恵                                                                                                                                                 | ○深井 幸子              | ○岡崎 由美子            |                                             | 氏家 悠佳<br>徳永 航治<br>(～2.9.30)<br>○小澤 裕介                                                             | 相松 有里佳<br>加門 正義<br>長山 建<br>大野 明馨<br>加門 啓子<br>○津久井 桃菜<br>(2.11.16～)                                                                                       |

| 部長                       | 室長                                                    | 併任研究員                                                               | 客員研究員                                                                                                       | 研究員              | リサーチフェロー<br>○テクニカルフェロー            | 科研費研究員<br>○科研費研究補助員                                                                                  | 科研費研究助手<br>○科研費事務助手 | ○セム研究補助員<br>セム研究助手  | センター事務助手 | 外来研究員<br>○補助員 | 研究生<br>○研究見習生                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 疾病研究第六部<br>星野 幹雄<br>(併任) | 井上 高良<br>大木 伸司                                        |                                                                     | 吉川 貴子                                                                                                       |                  | 井上 由紀子                            | 平賀 孔<br>(～2.10.31)<br>○浅見 淳子<br>(2.7.1～)<br>○小池 絵里子<br>(2.8.1～)                                      |                     | ○浅見 淳子<br>(～2.6.30) |          |               | 堀田 真由子<br>(2.1.1～)                                                                                                                                                                                                          |
| 疾病研究第七部<br>本田 孝          | 花川 隆(併任)<br>(～2.11.30)<br>山下 祐一<br>加藤 孝一<br>(2.12.1～) | 加藤 孝一<br>(～2.11.30)<br>花川 隆<br>(2.12.1～)                            | 田中 悟志<br>前川 智雄<br>宮本 順<br>八木 玲子<br>河合 悠枝<br>片桐 祥雅<br>小幡 英章<br>(2.9.15～)<br>須藤 貴史<br>(2.9.15～)               |                  | 宮前 光宏<br>黒瀬 範子<br>○上野 修           | 山口 博行                                                                                                |                     |                     | 赤迫 こすえ   | 松本 結          | 宗田 卓史<br>高橋 雄太<br>押山 千秋<br>宿里 充穂<br>鈴木 春寿恵<br>菅井 智昭<br>沖村 幸<br>橋本 佑樹<br>内田 裕輝<br>(2.6.9～)<br>笠原 和美<br>(2.6.23～)<br>鯛淵 郁也<br>(2.9.15～)<br>森 圭史<br>(2.12.15～)<br>○栗林 熙樹<br>(2.4.28～)<br>○小林 般<br>(2.11.10～)                   |
| 病態生化学研究部<br>星野 幹雄        | 田谷 真一郎<br>堀 啓<br>川内 大輔                                | 佐野 輝典<br>山田 光彦<br>三輪 泰樹<br>古家 宏樹<br>山田 美佐<br>國石 洋<br>小林 桃子<br>中武 優子 | 菅野 康太<br>辻村 啓太                                                                                              | 林 崇<br>(～2.9.30) | 可純 聡<br>奈利子<br>嶋岡 有村              | 橋詰 晃一<br>大輪 智雄<br>出羽 健一<br>(～2.8.31)<br>林 崇<br>(2.10.1～)<br>○都築 明子<br>○坂本 亜沙美<br>○梶見 真紀<br>(2.6.15～) | ○柴田 陽子              | ○高山 明美              |          |               | 足立 透真<br>白石 稜<br>山城 邦比古<br>小方 茂弘<br>一條 研太郎<br>霜田 真奈<br>藤山 知之<br>稲竹 寛偏<br>早瀬 ヨネ子<br>市川 里穂<br>調園 正敏<br>寺尾 真美<br>石井 香織<br>林 えりか<br>(2.6.23～)<br>出羽 健一<br>(2.9.1～)<br>王 万晨<br>(2.9.1～)<br>○村松 浩美<br>○松谷 真由美<br>○石橋 佳奈<br>○岡山 景香 |
| 微細構造研究部<br>一戸 紀孝         | 鈴木 航<br>野口 潤                                          | 住吉 太幹<br>松元 まどか<br>飯島 和樹<br>飯島 圭哉                                   | 谷 利樹<br>川谷 伸幸<br>肥後 剛康<br>小松 三佐子<br>阿部 央<br>松田 真悟<br>宮川 尚久<br>佐々木 哲也<br>佐柳 友規<br>中神(池田)明子<br>齊藤 治美<br>山口 和彦 |                  | 渡邊 恵<br>三嶋 晶<br>(～3.1.31)<br>黒谷 亨 | 中垣 慶子<br>中村 月香<br>○土屋 靖子<br>○桑島 李紗<br>○磯田 李紗                                                         | ○浅井 ひざり<br>(3.1.1～) | ○境 和久               |          |               | 安江 みゆき<br>代田 智朗<br>三嶋 晶<br>(3.2.1～)<br>佐藤 知子<br>(3.3.1～)<br>○小嶋 あかり<br>(3.3.1～)                                                                                                                                             |

| 部長                        | 室長                                               | 併任研究員                   | 客員研究員                                                                                                                                                       | 研究員 | リサーチフェロー<br>○テクニカルフェロー                                                                | 科研費研究員<br>○科研費研究補助員                                                                                                                        | 科研費事務助手<br>○科研費事務助手            | センター事務助手           | 外来研究員<br>○補助員                                                              | 研究生<br>○研究見習生                                                                                                                                                |  |
|---------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 免疫研究部<br>山村 隆<br>(特任研究部長) | 佐藤 和貴郎<br>大木 伸司                                  | 林 幼偉                    | 佐藤 肇一<br>宮本 勝一<br>高橋 和也<br>田川 朗子<br>尾上 祐行<br>佐久間 幸子<br>三宅 大介<br>能登 公俊<br>木村 孝<br>荒木 宇<br>張 晨陽<br>(2.6.1～)<br>門脇 淳<br>(2.6.9～)                               |     | 張 晨陽<br>(～2.5.31)<br>El Danoush Yusef Mahmoud<br>山口 広美<br>○竹尾 明子<br>(2.9.1～)          | Benjamin J. E. Raveney<br>葉 宏文<br>(2.12.1～)<br>○佐々木 博世<br>○古藤 千春<br>○竹尾 明子<br>(～2.8.31)                                                    | ○荒井 朋子                         |                    | Shandappa Maru Malakali<br>佐藤 裕<br>○古澤 雅子<br>○井上 桐子<br>○岡田 知子<br>(～2.8.31) | 池口 亮太郎<br>松岡 貴子<br>金澤 智美<br>竹脇 大貴<br>義手 美彩子<br>小野 敏彦<br>土居 芳充<br>高橋 文緒<br>天野 永一朗<br>○遊佐 涼介<br>(2.9.1～)                                                       |  |
| 遺伝子疾患治療研究部<br>青木 吉嗣       | 今村 道博<br>鈴木 友子<br>本橋 紀夫                          | 森 まどか<br>本橋 裕子<br>滝澤 歩武 | 谷端 淳<br>Joel Nordin<br>石井 重紀子<br>尾方 克久<br>中村 昭則<br>越後谷 裕介<br>齊藤 崇<br>稲田 全規<br>國田 優子<br>倉岡 睦季<br>横田 俊文<br>澤田 泰宏<br>堀田 秋津<br>喜納 裕美<br>上住 悠芳<br>木村 公一<br>福岡 聖之 |     | 竹村 英子<br>佐藤 充人<br>(～2.9.30)<br>峰岸 かつら                                                 | Maria Tsoumpa<br>William Jennings Valentine<br>○寺田 玲子<br>○久保 陽子<br>○橋本 泰昌<br>○森 智子<br>(2.10.1～)                                            | ○寺村 菜津子<br>○藤本 真美<br>(2.10.1～) | 藤本 真美<br>(～2.9.30) | 戸根 悠一郎<br>柳馬 泰南<br>渡辺 直樹<br>本多 優<br>穂積 裕幸<br>蒔田 幸正<br>吉野 九美<br>篠田 昂樹       | 野上 健一郎<br>細川 元靖<br>原 裕子<br>まやう・エリ・ギ・ジ・エド<br>丸山 友輔<br>松延 道生<br>溝部 吉高<br>邦武 克彦<br>(2.4.6～)<br>佐藤 充人<br>(2.10.1～)<br>福島 雄大<br>(2.10.1～)<br>DU Xuan<br>(2.10.1～) |  |
| 神経薬理研究部<br>村松 里衣子         | 北條 浩彦<br>田辺 章悟                                   |                         |                                                                                                                                                             |     | 清水 英雄<br>植田 莞子<br>全 麗麗<br>(3.2.1～)                                                    | ○林 智弥<br>(2.9.1～)                                                                                                                          |                                | 大澤 友香              | ○沼尾 湖須生<br>○林 智弥<br>(～2.8.31)<br>○大高 菜子                                    | 高根澤 祐太<br>樋口 京香・マツ・イ・グ・聡<br>村松 永彬<br>丸山 貴志<br>菅野 彩佳<br>上仲 みずき<br>杉 聡美<br>平尾 佳乃<br>○米津 好乃                                                                     |  |
| モデル動物開発研究部<br>関 和彦        | 大屋 知徹<br>梅田 達也<br>(～2.5.15)<br>窪田 慎治<br>(2.6.1～) |                         | 伊藤 翔一<br>井上 裕章<br>五味 昌彦<br>高田 智彦<br>武井 智彦<br>富岡 郁夫<br>戸松 彩花<br>近田 彰治<br>平島 雅也<br>原 友紀<br>荒木 亘<br>梅田 達也<br>(2.5.16～)                                         |     | 小杉 亮人<br>窪田 慎治<br>(～2.5.31)<br>YARON Amit<br>(2.9.1～)<br>○小倉 淳<br>○工藤 もるこ<br>(2.9.1～) | 工藤 もるこ<br>(～2.8.31)<br>中谷 輝実<br>YARON Amit<br>(～2.8.31)<br>小泉 昌司<br>植田 久美子<br>PHILIPP Roland<br>佐々木 千香<br>(～2.6.30)<br>○中村 泰子<br>(2.12.1～) | ○大谷 暢子<br>○三村 京子               | 吉田 佳代              | ○川野邊 智代<br>○宮本 絵美<br>(2.10.15～)<br>菊田 里美<br>(3.3.15～)                      | 内田 直輝                                                                                                                                                        |  |
| 実験動物管理室                   | 山本 和弘                                            |                         |                                                                                                                                                             |     | 刈 金歩                                                                                  |                                                                                                                                            |                                |                    | ○伊達 真由美                                                                    |                                                                                                                                                              |  |
| 薬理管理室                     | 齋藤 亮一                                            |                         |                                                                                                                                                             |     |                                                                                       |                                                                                                                                            |                                | 岡村 幸江              |                                                                            |                                                                                                                                                              |  |
| 3D オプトブ管理室                | 橋戸 和夫                                            |                         |                                                                                                                                                             |     | 八代 龍                                                                                  |                                                                                                                                            |                                |                    | ○石田 浩子<br>○林 良恵                                                            |                                                                                                                                                              |  |
| 神経発生学研究室                  | 藤井 秀太                                            |                         |                                                                                                                                                             |     |                                                                                       |                                                                                                                                            |                                |                    |                                                                            |                                                                                                                                                              |  |
| 所長室：笹 和紀                  |                                                  |                         |                                                                                                                                                             |     |                                                                                       |                                                                                                                                            |                                |                    |                                                                            |                                                                                                                                                              |  |

#### 4. 令和2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 |
|-----|--------|-----|-----|
|     | 開催実績なし |     |     |

国際セミナー0件（講師0名）

| 年月日 | 講師・所属  | 演 題 | 担 当 |
|-----|--------|-----|-----|
|     | 開催実績なし |     |     |

所内セミナー0件（講師0名）

## 5. 令和元年度(第41回)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会

### The 41th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Thursday, August 6, 2020 10:00 - 17:45

|     |       |       |                       |                                                       |
|-----|-------|-------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| O01 | 10:00 | 10:25 | Mariko Okubo          | Dept. of Neuromuscular Research                       |
| O03 | 10:25 | 10:50 | Kazunori O’Hashi      | Dept. of Mental Disorder Research                     |
| O04 | 10:50 | 11:15 | Eiko N. Minakawa      | Dept. of Degenerative Neurological Disease            |
| P07 | 11:15 | 11:40 | Masabumi Funakoshi    | Dept. of Peripheral Nervous System Research           |
| P21 | 11:40 | 12:05 | Hideta Fujii          | Neurogenesis Laboratory                               |
| P04 | 12:05 | 12:10 | Yukihito Yomogida     | Dept. of Mental Disorder Research                     |
| P06 | 12:10 | 12:15 | Viorica Raluca Contu  | Dept. of Degenerative Neurological Disease            |
|     |       |       |                       |                                                       |
|     | 12:15 | 13:15 | Break                 |                                                       |
|     |       |       |                       |                                                       |
| O02 | 13:15 | 13:40 | Chihiro Abe-Hatano    | Dept. of Mental Retardation and Birth Defect Research |
| O06 | 13:40 | 14:05 | Mayuko Hotta          | Dept. of Demyelinating Disease and Aging              |
| O07 | 14:05 | 14:30 | Yuichi Yamashita      | Dept. of Information Medicine                         |
| P03 | 14:30 | 14:35 | Sadafumi Suzuki       | Dept. of Mental Retardation and Birth Defect Research |
|     | 14:35 | 14:45 | Break                 |                                                       |
| O08 | 14:45 | 15:10 | Shinichiro Taya       | Dept. of Biochemistry and Cellular Biology            |
| O09 | 15:10 | 15:35 | Satoshi Watanabe      | Dept. of Ultrastructural Research                     |
| O10 | 15:35 | 16:00 | Wakiro Sato           | Dept. of Immunology                                   |
| P11 | 16:00 | 16:05 | Satoshi Miyashita     | Dept. of Biochemistry and Cellular Biology            |
| P12 | 16:05 | 16:10 | Ken-ichi Dewa         | Dept. of Biochemistry and Cellular Biology            |
|     | 16:10 | 16:20 | Break                 |                                                       |
| O11 | 16:20 | 16:45 | Shogo Tanabe          | Dept. of Molecular Pharmacology                       |
| P17 | 16:45 | 17:10 | Fusako Sakai-Takemura | Dept. of Molecular Therapy                            |
| O13 | 17:10 | 17:35 | Tatsuya Umeda         | Dept. of Neurophysiology                              |
| P16 | 17:35 | 17:40 | Hideo Shimizu         | Dept. of Molecular Pharmacology                       |
| P18 | 17:40 | 17:45 | Maria K. Tsoumpra     | Dept. of Molecular Therapy                            |

## Online Presentation

Thursday, August 6, 2020 < Zoom 3 >

O01 Mariko Okubo (大久保真理子)

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

New childhood autosomal recessive spinocerebellar ataxia

O02 Chihiro Abe-Hatano (阿部ちひろ)

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

A comprehensive genetic study in Japanese individuals with intellectual disability by whole genome sequencing

P03 Sadafumi Suzuki (鈴木慎史)

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

Modeling and Phenotypic analysis of Pelizaeus-Merzbacher disease using patient-derived iPS cells

O03 Kazunori O'Hashi (大橋一徳)

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

Neural homology of major depressive disorder between human and mouse

P04 Yukihiro Yomogida (蓬田幸人)

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

Neural underpinnings of a ketogenic meal on cognitive function in elderly adults

O04 Eiko N. Minakawa (皆川栄子)

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

Impaired Sleep Quality as a Modifiable Risk Factor for Neurodegenerative Diseases

P06 Viorica Raluca Contu (コンツォー ヴィオリカ ラルカ)

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

SIDT2-mediated RNautophagy degrades pathogenic huntingtin transcript

P07 Masabumi Funakoshi (船越政史)

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

Screening for compounds that protect axonal degeneration

- O06 Mayuko Hotta (堀田真由子)  
Department of Demyelinating Disease and Aging (疾病研究第六部)  
*In vivo* visualization of multiple gene products with lower antigenicity by efficient CRISPR/Cas9-mediated tag insertions in mice
- O07 Yuichi Yamashita (山下祐一)  
Department of Information Medicine (疾病研究第七部)  
Computational psychiatry: psychiatric and developmental disorders as failures in information processing
- O08 Shinichiro Taya (田谷真一郎)  
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)  
DSCAML1 is the candidate gene for human epilepsy.
- P11 Satoshi Miyashita (宮下聡)  
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)  
Introducing A New Platform For NGS Analysis In NCNP
- P12 Ken-ichi Dewa (出羽健一)  
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)  
Functional analysis of Down syndrome cell adhesion molecule (DSCAM) in cerebellar excitatory synapse formation.
- O09 Satoshi Watanabe (渡邊恵)  
Department of Ultrastructural Research (微細構造研究部)  
Early postnatal development of synaptic structure and functions in valproic acid-induced autism model marmosets
- O10 Wakiro Sato (佐藤和貴郎)  
Department of Immunology (免疫研究部)  
Immune dysregulation in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)
- P15 Chenyang Zhang (張晨阳)  
Department of Immunology (免疫研究部)  
Microglia-derived type I interferons promote chronic neuroinflammation by inducing ectopic prolactin production
- O11 Shogo Tanabe (田辺章悟)  
Department of Molecular Pharmacology (神経薬理研究部)  
Circulating TGF- $\beta$  1 promotes spontaneous remyelination in the central nervous system



P16 Hideo Shimizu (清水英雄)

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

RNA binding of FMRP that is related to Fragile X syndrome may play an important role in neurite formation

P17 Fusako Sakai-Takemura (竹村英子)

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

Prostaglandin EP2 receptor downstream of NOTCH signaling inhibits differentiation of human skeletal muscle progenitors in differentiation conditions

P18 Maria K. Tsoumpra

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

Dystrobrevin alpha gene is a direct target of the vitamin D receptor in muscle

O13 Tatsuya Umeda (梅田達也)

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

Primary motor cortex prospectively computes spinal reflex in voluntary reaching movements

P21 Hideta Fujii (藤井秀太)

Neurogenesis Laboratory (神経発生学研究室)

A network motif regulating *CDKN1/p57Kip2* by Notch signalling controls chicken retinal neurogenesis

部門紹介 Liu Jinsha (刘金莎)

Administrative section of Animals Resources (実験動物管理室)

Introduction of Bioresource Deposition/Distribution Services at Administrative section of Laboratory Animal Resources

部門紹介 Ryoichi Saito (斎藤亮一)

Administrative section of Primate Manegement (霊長類管理室)

The work of Administrative section of Primate research facility

部門紹介 Kazuo Hashido (橋戸和夫)

Administrative section of Radiation Protection (RI 管理室)

## 6. 令和2年度(第42回)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会

### The 42nd Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Tuesday, March 16 13:00 - 18:20    Wednesday, March 17 9:00 - 12:25

#### Day 1

|                       |       |       |                                  |                                                       |
|-----------------------|-------|-------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                       | 13:00 | 13:10 | <b>Opening Remarks</b>           | Hidehiro Mizusawa, <i>President</i>                   |
| <b>Oral Session 1</b> |       |       |                                  |                                                       |
| O01                   | 13:10 | 13:35 | Amit Yaron                       | Dept. of Neurophysiology                              |
| O02                   | 13:35 | 14:00 | Sosuke Yagishita                 | Dept. of Peripheral Nervous System Research           |
| O03                   | 14:00 | 14:25 | Maria K. Tsoumpra                | Dept. of Molecular Therapy                            |
| O04                   | 14:25 | 14:50 | Michio Inoue                     | Dept. of Neuromuscular Research                       |
|                       | 14:50 | 15:00 | <b>Break</b>                     |                                                       |
| <b>Oral Session 2</b> |       |       |                                  |                                                       |
| O05                   | 15:00 | 15:25 | Heng Li                          | Dept. of Mental Retardation and Birth Defect Research |
| O06                   | 15:25 | 15:50 | Kou Hiraga                       | Dept. of Demyelinating Diseases and Aging             |
| O07                   | 15:50 | 16:15 | Hiroshi Kuniishi                 | Dept. of Degenerative Neurological Diseases           |
| O08                   | 16:15 | 16:40 | Mitsuhiro Miyamae                | Dept. of Information Medicine                         |
|                       | 16:40 | 16:55 | <b>Prize Giving (Best paper)</b> | Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>             |
| <b>Poster Session</b> |       |       |                                  |                                                       |
|                       | 17:00 | 18:20 | Poster Presentation              |                                                       |
|                       | 18:30 | 19:30 | <b>Get-together meeting</b>      |                                                       |

#### Day 2

|                       |       |       |                                                                                                         |                                            |
|-----------------------|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Oral Session 3</b> |       |       |                                                                                                         |                                            |
| O09                   | 9:00  | 9:25  | Hitomi Matsuno                                                                                          | Dept. of Mental Disorder Research          |
| O10                   | 9:25  | 9:50  | Nariko Arimura                                                                                          | Dept. of Biochemistry and Cellular Biology |
| O11                   | 9:50  | 10:15 | Hideo Shimizu                                                                                           | Dept. of Molecular Pharmacology            |
| O12                   | 10:15 | 10:40 | Shinji Oki                                                                                              | Dept. of Immunology                        |
| O13                   | 10:40 | 11:05 | Madoka Nakamura                                                                                         | Dept. of Ultrastructural Research          |
|                       | 11:10 | 12:10 | <b>Special Lecture</b><br><b>Takeshi Iwatsubo</b><br>Director of the National Institute of Neuroscience |                                            |
|                       | 12:10 | 12:25 | <b>Prize Giving - Closing Remarks</b>                                                                   | Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>  |

## Oral Presentation

Day 1 Tuesday, March 16, 2021

Zoom

O01 Amit Yaron

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

Forelimb force direction and magnitude independently controlled by spinal modules in the macaque

O02 Sosuke Yagishita, (柳下聡介)

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

Effects of microbiota depletion by vancomycin on neuronal activity-dependent c-fos expression or A $\beta$  accumulation

O03 Maria K. Tsoumpra

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

Evaluation of a novel peptide-conjugated morpholino oligomer (PPMO) as a therapeutic agent for Duchenne muscular dystrophy

O04 Michio Inoue (井上道雄)

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

A dominant variant in *DNAJB4* causes a myofibrillar myopathy

O05 Heng Li (李コウ)

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

Intron retention as the molecular pathogenesis of *POLRIC* variants causing hypomyelinating leukodystrophy

O06 Kou Hiraga (平賀孔)

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

Type II classic cadherins redundantly ensure robustness of the early circuit board for mouse neural network development

O07 Hiroshi Kuniishi (國石洋)

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

Adolescent social isolation induces dissociable effects on synaptic transmissions in medial and lateral OFC-BLA pathways, and altered social and emotional behaviors in mice

O08 Mitsuhiko Miyamae (宮前光宏)

Department of Information Medicine (疾病研究第七部)

Hypersonic-cognitive behavioral therapy for alcohol use disorder:

A randomized controlled trial

## Oral Presentation

Day 2 Wednesday, March 17, 2021

Zoom

O09 Hitomi Matsuno (松野仁美)

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

Sirtuin 6 is a regulator of dendrite morphogenesis in rat hippocampal neurons

O10 Nariko Arimura (有村奈利子)

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

DSCAM Regulates Neuronal Delamination Through Suppression of RapGEF2/Rap1 and N-Cadherin

O11 Hideo Shimizu (清水英雄)

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

FXR1 and PSD95 may play important roles

in neurite formation

O12 Shinji Oki (大木伸司)

Department of Immunology (免疫研究部)

Identification and manipulation of self-reactive helper T cell subsets in association with systemic autoimmunity

O13 Madoka Nakamura (中村月香)

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

Prospective effect of nasal oxytocin administration in a marmoset model of autism

## Special Lecture

Takeshi Iwatsubo (岩坪威)

Director of the National Institute of Neuroscience

Molecular Pathology and disease-modifying therapies of Alzheimer's disease

アルツハイマー病の分子病態と疾患修飾療法

Poster Presentation

Day 1 Tuesday, March 16, 2021

Poster bulletin Tuesday, March 16, 13:00 – Wednesday, March 17, 13:00  
Universal Hall, Library and Conference Center

Poster session Tuesday, March 16, 16:50 – 17:50  
Zoom breakout rooms

P01 Masashi Ogasawara (小笠原真志)

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

Pathological features of oculopharyngodistal myopathy (OPDM) with CGG repeat expansions in three causative genes

P02 Mariko Okubo (大久保真理子)

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

Utility of RNA-seq analysis on Dystrophinopathy

P03 Yoshikazu Kitami (北見欣一)

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

Clinical and genetic distribution of Joubert syndrome-related disorders, a neurodevelopmental disease group of ciliopathy

P04 Sayuri Ishiwata (石渡小百合)

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

Plasma oxytocin concentrations in schizophrenia: focus on high- and low-molecular sizes

P05 Soke Lee Siew

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

Construction of human iPSC-derived neuromuscular junction model

P06 Yuka Ujiie (氏家悠佳)

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

The involvement of hypoxia inducible factor in peripheral nerve remyelination

P07 Yukiko U. Inoue (井上由紀子)

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

An optimized preparation method for long ssDNA donors to facilitate quick knock-in mouse generation

- P08      Hiroyuki Yamaguchi (山口博行)  
Department of Information Medicine (疾病研究第七部)  
Feature extraction from structural brain images using convolutional autoencoder for schizophrenia datasets
- P09      Takafumi Soda (宗田卓史)  
Department of Information Medicine (疾病研究第七部)  
Simulating Development of Hierarchical and Probabilistic Representations: Implication for Neurodevelopmental Disorders
- P10      Tomoo Owa (大輪智雄)  
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)  
Regulation of granule cell differentiation by novel function of the transcription factor Meis1
- P11      Kunihiko Ymashiro (山城邦比古)  
Department of Biochemistry and Cellular Biology (病態生化学研究部)  
The role of AUTS2 in cerebellar purkinje cell development and social communication
- P12      Satoshi Watanabe (渡邊恵)  
Department of Ultrastructural Research (微細構造研究部)  
Replication of broad range of transcription modulations in idiopathic autism by valproic acid-induced model marmoset.
- P13      Yasumasa Hashimoto (橋本泰昌)  
Department of Molecular Therapy (遺伝子疾患治療研究部)  
Restoration of dystrophin Dp140 ameliorates the impaired social behavior and excitatory synaptic function in *mdx52* mice
- P14      Norio Motohashi (本橋紀夫)  
Department of Molecular Therapy (遺伝子疾患治療研究部)  
Macrophage scavenger receptor (Msr) 1-deficiency reduces M2-like macrophages production, leading to the suppression of fibrosis in dystrophic muscles
- P15      Ayaka Sugeno (菅野彩佳)  
Department of Molecular Pharmacology (神経薬理研究部)  
Development of new method for lesion detection and diagnosis of diabetic retinopathy
- P16      Masashi Koizumi (小泉昌司)  
Department of Neurophysiology (モデル動物開発研究部)  
Age dependent motility profile of marmosets revealed by long term in-cage activity measurement

P17 Akito Kosugi (小杉亮人)

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

Characterization of the progressive motor impairment in freely behaving neurological diseases model common marmosets

P18 Hideta Fujii (藤井秀太)

Neurogenesis Laboratory (神経発生学研究室)

A Notch-*CDKN1C* transcription network motif regulates chicken retinal neurogenesis

P19 Yuuki Fujiwara (藤原悠紀)

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

Direct protein uptake mechanism in lysosomes required for neuromuscular homeostasis

P20 Daiki Takewaki (竹脇大貴)

Department of Immunology (免疫研究部)

Elucidation of Gut Microbial Species and Functions Associated with Progression of Multiple Sclerosis

P21 Ben J. E. Raveney

Department of Immunology (免疫研究部)

Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4<sup>+</sup> T cells in secondary progressive multiple sclerosis

---

## 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,<br>南 成祐, 館澤 薫, 石川桂子, Luh Ari Indrawati (~9.30),<br>西森裕佳子(10.1~)                        |
| (客 員 研 究 員) | 裏出良博, 大熊 彩, 杉江和馬, 鈴木重明, 高橋正紀,<br>中森雅之, 林由起子, 原 雄二, 平澤恵理, 村上てるみ, 栗屋智就(10.1~)                                     |
| (リサーチフェロー)  | 斎藤良彦, 尾崎文美, 平向洋介(10.1~),<br>Jantima Tanboon(~7.31), 井上道雄(~12.31)                                                |
| (科研費研究補助員)  | 加藤美恵, 峯 悦子, 伊藤ゆり香                                                                                               |
| (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                                                                                                      |
| (研 究 生)     | 大久保真理子, 吉岡和香子, 荒畑幸絵, 栗野宏之, 大原寛明,<br>山下由莉, 中村寿良, 伏見菜帆, Jantima Tanboon(8.1~8.18),<br>西森裕佳子(8.1~9.30), 井上道雄(1.1~) |

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) 遺伝性筋疾患研究

- (a) 東京大学・石浦博士との共同研究により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（Ishiura et al. *Nat Genet*, 51: 1222-1232, 2019）したことを契機として、LRP12のみならず、GIPC1（Deng et al. *Am J Hum Genet*. 2020 Jun 4;106(6):793-804, 北京大学との共同研究）、NOTCH2NLC（Ogasawara et al. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Nov 25;8(1):204）の5'非翻訳領域CGG repeat配列異常伸長によってもOPDMを発症することを明らかにした。さらに59家系65例のOPDM\_LRP12例を同定し、本邦ではOPDM\_LRP12が最も頻度の高いOPDMであることを明らかにするとともに、その臨床病理学的特徴を明らかにした（Kumutpongpanich et al. *JAMA Neurol*, in press）。
- (b) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）は1) 第4染色体長腕のサブテロメア領域にあるD4Z4リピートの短縮、2) 当該領域の脱メチル化、あるいは3) その両方の効果により、当該領域末端のD4Z4ユニット内にコードされるDUX4遺伝子が異所性に発現することが筋細胞死の原因である。1) によるものはFSHD1、2) あるいは3) を原因とするものはFSHD2と呼ばれる。これまでにFSHD2の原因遺伝子として、DNAメチル化に関わるSMCHD1、DNMT3B が知られていたが、今回、SMCHD1と相互作用をすることが知られているLRIF1遺伝子のホモ接合型バリエーションを有しFSHDを来した家系を世界で初めて見だし、報告した（Hamanaka et al. *Neurology*. 2020 Jun 9;94(23):e2441-e2447）。LRIF1はFSHD2の新たな原因遺伝子であると考えられる。
- (c) 韓国で遠位型ミオパチーの原因遺伝子として報告されたADSSL1遺伝子が、病理学的にはネマリンミオパチーを来すこと、ネマリンミオパチーとしては本邦で最も頻度が高いこと、韓国人患者と日本人患者はバリエーションを共有しており、共通祖先が存在する可能性が高いことを見いだした（Saito et al. *Neurology*. 2020 Sep 15;95(11):e1500-e1511）。
- (d) Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber (CNMDU1)は、全ての筋線維がタイプ1線維であるが、コアやネマリン小体などの細胞質内異常構造を認めない先天性ミオパチーである。これまでに我々のグループはその約40%の例がRYR1遺伝子変異を原因とすることを報告してきた。一方、RYR1遺伝子は、筋線維の中心部にコア構造を伴う、セントラルコア病の原因遺伝子である。興味深いことにCNMDU1とセントラルコア病のRYR1変異は殆どがC端コード領域にあり、全く同一の変異も見いだされている。セントラルコア病のコア部分ではRYR1およびtriadinが蓄積している。興味深いことに、CNMDU1ではコアがないにも関わらず、RYR1およびtriadinが筋線維辺縁部に蓄積していた。さらに経過が長い例であるほど、コアは中心部に多く認められることが明らかとなった。このことは、CNMDU1が本質的にはセントラルコア病と同じ事実上のコア形成ミオパチーであることを示している（Ogasawara et al. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Dec 4;79(12):1370-1375）。
- (e) 共同研究によりUNC-45B遺伝子が新たなコアミオパチーの原因遺伝子であることを見いだした（Donkervoort et al. *Am J Hum Genet*. 2020 Dec 3;107(6):1078-1095）。

### 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、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. 2020 Jul 1;77(7):872-877), 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. 2021 Jan 19;96(3):e448-e459) を明らかにしている。また最近の研究進展を踏まえて、ドイツのグループと共同執筆で、筋炎研究の最新の動向に関する総説を発表した (Tanboon et al. Curr Opin Neurol. 2020 Oct;33(5):590-603)。

### 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 1145検体、2020年 1103検体[暦年])。2020年は、当初コロナ禍により検体数が大幅に減少することが見込まれたが、減少分は海外からの検体であり、国内検体数は寧ろ微増していた。この結果は、本邦筋疾患医療における我々の活動の重要性を表すものと考えている。2021年3月末現在の総検体数は凍結筋21522、培養筋2138となり、名実ともに世界最大規模の筋レポジトリである。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。患者の自由意思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および日本神経病理学会指導医)。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。タイ・バンコクのマヒドン大学シリラート病院で予定していたNCNP・シリラート病院共催による国際筋病理セミナーはコロナ禍により中止せざるを得なかったが、月一回の筋病理カンファレンスをオンライン化することにより、アジア圏を中心とする諸外国の医師への筋病理修得機会を提供している。

### 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プ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106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) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, 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 Bleecker 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, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ; RESILIENT Study Extension Group: Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-Term Extension of RESILIENT. *Neurology*. 96(12):e1595-e1607. Mar, 2021.
- 2) Taira K, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sajima K, Takizawa H, Shinmi J, Oya Y, Nito T, Nishino I, Takahashi Y: More prominent fibrosis of the cricopharyngeal muscle in inclusion



- body myositis. *J Neurol Sci.* 422:117327. Mar, 2021.
- 3) Taira K, Yamamoto T, Mori-Yoshimura M, Sajima K, Takizawa H, Shinmi J, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y: Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy: high specificity for inclusion body myositis. *J Neurol.* 268(3):1016-1024. Mar, 2021.
  - 4) Ono E, Ishii A, Higashi Y, Koita N, Ayaki T, Tanigaki K, Takayanagi S, Kondo N, Sakai K, Endo S, Yokoi H, Matsubara T, Minamiguchi S, Nishino I, Takahashi R, Yanagita M: Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)-related AL amyloidosis complicated by amyloid myopathy: a case report. *BMC Nephrol.* 22(1):74. Feb, 2021.
  - 5) Kano K, Yamanaka G, Muramatsu K, Morichi S, Ishida Y, Takamatsu T, Suzuki S, Miyajima T, Nakagawa E, Nishino I, Kawashima H: Beta-propeller protein-associated neurodegeneration presenting Rett-like features: A case report and literature review. *Am J Med Genet A.* 185(2):579-583. Feb, 2021.
  - 6) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T, Miyahara H, Goto Y, Nishino I, Yoshida M, Shimohata T: Clinicopathological findings of a mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes/Leigh syndrome overlap patient with a novel m.3482A>G mutation in MT-ND1. *Neuropathology.* 41(1):84-90. Feb, 2021.
  - 7) Fukazawa R, Cho M, Hidaka Y, Takezawa H, Ogasawara M, Nishino I, Fujii A: A case of sporadic late - onset nemaline myopathy without monoclonal gammopathy of unknown significance/human immunodeficiency virus successfully treated with intravenous gamma globulin. *Clinical and Experimental Neuroimmunology.* Online. Dec, 2020.
  - 8) Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, Suzuki S, Okiyama N, Fujimoto M, Nishino I: Pathological features of anti-Mi-2 dermatomyositis. *Neurology.* 96(3):e448-e459. Jan, 2021.
  - 9) Toki T, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Mori-Yoshimura M, Sumitomo N, Hirasawa-Inoue A, Nakagawa E, Nishino I, Goto YI, Sasaki M: Hyperglycemic Crisis in Patients With Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes (MELAS). *Pediatr Neurol.* 114:1-4. Jan, 2021.
  - 10) Tanboon J, Nishino I: COVID-19-associated myositis may be dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 63(1):E9-E10. Jan, 2021.
  - 11) Matsukawa T, Eguchi K, Nishino I, Okada K, Oshimi K, Miyagishima T: Light-chain amyloid myopathy isolated to skeletal muscles: A case report. *Clin Case Rep.* 8(12):2869-2873. eCollection. Dec, 2020.
  - 12) Ogasawara M, Ogawa M, Nonaka I, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Evaluation of the Core Formation Process in Congenital Neuromuscular Disease With Uniform Type 1 Fiber and Central Core Disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 79(12):1370-1375. Dec, 2020.
  - 13) Donkervoort S, Kutzner CE, Hu Y, Lornage X, Rendu J, Stojkovic T, Baets J, Neuhaus SB, Tanboon J, Maroofian R, Bolduc V, Mroczek M, Conijn S, Kuntz NL, Töpf A, Monges S, Lubieniecki F, McCarty RM, Chao KR, Governali S, Böhm J, Boonyapisit K, Malfatti E, Sangruchi T, Horkayne-Szakaly I, Hedberg-Oldfors C, Efthymiou S, Noguchi S, Djeddi S, Iida A, di Rosa G, Fiorillo C, Salpietro V, Darin N, Fauré J, Houlden H, Oldfors A, Nishino I, de Ridder W, Straub V, Pokrzywa W, Laporte J, Foley AR, Romero NB, Ottenheijm C,

- Hoppe T, Bönnemann CG: Pathogenic Variants in the Myosin Chaperone UNC-45B Cause Progressive Myopathy with Eccentric Cores. *Am J Hum Genet.* 107(6):1078-1095. Dec, 2020.
- 14) Morimoto N, Morimoto M, Takahashi Y, Takamiya M, Nishino I, Abe K: A case of type 1 facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) with restrictive ventilatory defect and congestive heart failure. *eNeurologicalSci.* 21:100284. eCollection Dec, 2020
  - 15) Ohara M, Saito Y, Watanabe M, Mizutani S, Kobayashi M, Iida A, Nishino I, Fujigasaki H: An adult nemaline myopathy patient with respiratory and heart failure harboring a novel *NEB* variant. *eNeurologicalSci.* 2020 Aug 26;21:100268. eCollection. Dec, 2020.
  - 16) Ogasawara M, Nakagawa E, Takeshita E, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, Sasaki M: Clonazepam as an Effective Treatment for Epilepsy in a Female Patient with NEXMIF Mutation: Case Report. *Mol Syndromol.* 11(4):232-237. Nov, 2020.
  - 17) Ikeda T, Takeuchi H, Takahashi K, Nakamura H, Kunii M, Katsumoto A, Tada M, Higashiyama Y, Hibiya T, Suzuki S, Nishino I, Koyano S, Doi H, Tanaka F: Tonsillectomy Improved Therapeutic Response in Anti-SRP Myopathy With Chronic Tonsillitis. *Front Immunol.* 11:595480. eCollection 2020. Nov, 2020.
  - 18) Ogasawara M, Iida A, Kumutpongpanich T, Ozaki A, Oya Y, Konishi H, Nakamura A, Abe R, Takai H, Hanajima R, Doi H, Tanaka F, Nakamura H, Nonaka I, Wang Z, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. *Acta Neuropathol Commun.* 8(1):204. Nov, 2020.
  - 19) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H: A Case of Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. *Intern Med.* 59(21):2729-2732. Nov, 2020.
  - 20) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R: Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 46(6):579-587. Oct, 2020.
  - 21) Sugihara H, Teramoto N, Nakamura K, Shiga T, Shirakawa T, Matsuo M, Ogasawara M, Nishino I, Matsuwaki T, Nishihara M, Yamanouchi K: Cellular senescence-mediated exacerbation of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep.* 10(1):16385. Oct, 2020.
  - 22) 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. *J Hum Genet.* 65(10):903-909. Oct, 2020.
  - 23) Sanz-Morello B, Pfisterer U, Winther Hansen N, Demharter S, Thakur A, Fujii K, Levitskii SA, Montalant A, Korshunova I, Mammen PP, Kamenski P, Noguchi S, Aldana BI, Hougaard KS, Perrier JF, Khodosevich K: Complex IV subunit isoform COX6A2 protects fast-spiking interneurons from oxidative stress and supports their function. *EMBO J.* 39(18):e105759. Sep, 2020.
  - 24) Matsukawa T, Eguchi K, Nishino I, Okada K, Oshimi K, Miyagishima T: Light-chain amyloid

- myopathy isolated to skeletal muscles: A case report. Clin Case Rep. 2020;00:1–5. Online. Sep, 2020.
- 25) Hamaguchi M, Kokubun N, Inoue M, Komagamine T, Aoki R, Nishino I, Hirata K: A family with adult-onset myofibrillar myopathy with *BAG3* mutation (P470S) presenting with axonal polyneuropathy. Neuromuscul Disord. (9):727-731. Sep, 2020.
  - 26) Kitazawa M, Hayashi S, Imamura M, Takeda S, Oishi Y, Kaneko-Ishino T, Ishino F: Deficiency and overexpression of Rtl1 in the mouse cause distinct muscle abnormalities related to Temple and Kagami-Ogata syndromes. Development. 147(21):dev185918. Sep, 2020.
  - 27) Kinboshi M, Nakaoka H, Morimoto Y, Yoshida T, Kuzume D, Shiraga M, Ishida M, Yamasaki M, Saito Y, Nishino I: Collagen VI - related myopathy with subacute presentation of hypercapnic respiratory failure following pneumonia. Neurology and Clinical Neuroscience. 8(5):320-322. Sep, 2020.
  - 28) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Komaki H, Segawa K, Minami N, Saito Y, Nishino I, Takahashi Y: Respiratory Dysfunction in Becker Muscular Dystrophy Patients: A Case Series and Autopsy Report. J Neuromuscul Dis. 2020;7(4):425-431. Sep, 2020.
  - 29) Saito Y, Nishikawa A, Iida A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Ishiyama A, Komaki H, Nakamura S, Fujikawa S, Kanda T, Yamadera M, Sakiyama H, Hayashi S, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: ADSSL1 Myopathy Is the Most Common Nemaline Myopathy in Japan With Variable Clinical Features. Neurology. 95(11):e1500-e1511. Sep, 2020.
  - 30) Yoshioka W, Miyasaka N, Okubo R, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M: Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan. Orphanet J Rare Dis. 15(1):245. Sep, 2020.
  - 31) Liang WC, Wang CH, Chen WZ, Kuo YT, Lin HF, Suzuki S, Nishino I, Jong YJ: Treatment experience of Taiwanese patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase myopathy. Kaohsiung J Med Sci. 36(8):649-655. Aug, 2020.
  - 32) Indrawati LA, Iida A, Tanaka Y, Honma Y, Mizoguchi K, Yamaguchi T, Ikawa M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Two Japanese LGMDR25 patients with a biallelic recurrent nonsense variant of BVES. Neuromuscul Disord. 30(8):674-679. Aug, 2020.
  - 33) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S: HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. PLoS One. 15(8):e0237890. eCollection 2020. Aug, 2020.
  - 34) Samukawa M, Nakamura N, Hirano M, Morikawa M, Sakata H, Nishino I, Izumi R, Suzuki N, Kuroda H, Shiga K, Saigoh K, Aoki M, Kusunoki S: Neutral Lipid Storage Disease Associated With the PNPLA2 Gene: Case Report and Literature Review. Eur Neurol. 83(3):317-322. Aug, 2020.
  - 35) Sasaki R, Ohta Y, Tadokoro K, Matsumoto N, Nomura E, Omote Y, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Kumutponpanich T, Nishino I, Abe K: TTN missense variants in two siblings with asymmetric facial and limb weakness. J Neurol Sci. 415:116885. Aug, 2020.
  - 36) Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Junior AL, Navarro MM, Menezes MM, Paim JF, Valicek J, Lima MI, Velloso-Filho R, Freire-Lyra MH, Takata RI, Inoue M, Okubo M, Iida A, Nishino

- I: Clinical, imaging, morphologic, and molecular features of X-linked *VMA21*-related myopathy in two unrelated Brazilian families. *J Neurol Sci.* 415:116977. Aug, 2020.
- 37) Moulay G, Lainé J, Lemaître M, Nakamori M, Nishino I, Caillol G, Mamchaoui K, Julien L, Dingli F, Loew D, Bitoun M, Leterrier C, Furling D, Vassilopoulos S: Alternative Splicing of Clathrin Heavy Chain Contributes to the Switch From Coated Pits to Plaques. *J Cell Biol.* 219(9):e201912061. Jul, 2020.
  - 38) Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S, Komaki H, Fukushima T, Awano H, Tajima T, Yamazaki K, Hayashi R, Mori T, Shibuya K, Yamanoi T, Yoshimura H, Ogawa T, Katayama A, Sugai F, Nakayama Y, Yamaguchi S, Hayashi S, Noguchi S, Tachimori H, Okiyama N, Fujimoto M, Nishino I: Association of Dermatomyositis Sine Dermatitis With Anti-Nuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 77(7):872-877. Jul, 2020.
  - 39) Liang WC, Jong YJ, Wang CH, Wang CH, Tian X, Chen WZ, Kan TM, Minami N, Nishino I, Wong LC: Clinical, Pathological, Imaging, and Genetic Characterization in a Taiwanese Cohort With Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 15(1):160. Jun, 2020.
  - 40) Yokota Y, Hara M, Akimoto T, Mizoguchi T, Goto YI, Nishino I, Kamei S, Nakajima H: Late-onset MELAS syndrome with mtDNA 14453G→A mutation masquerading as an acute encephalitis: a case report. *BMC Neurol.* 20(1):247. Jun, 2020.
  - 41) Deng J, Yu J, Li P, Luan X, Cao L, Zhao J, Yu M, Zhang W, Lv H, Xie Z, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Wang Q, Liu J, Zhu M, Guo X, Su Y, Liang Y, Liang F, Hayashi T, Maeda MH, Sato T, Ura S, Oya Y, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Zhou C, Yan C, Yuan Y, Hong D, Wang Z: Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy. *Am J Hum Genet.* 106(6):793-804. Jun, 2020.
  - 42) Hamanaka K, Šikrová D, Mitsuhashi S, Masuda H, Sekiguchi Y, Sugiyama A, Shibuya K, Lemmers RJLF, Goossens R, Ogawa M, Nagao K, Obuse C, Noguchi S, Hayashi YK, Kuwabara S, Balog J, Nishino I, van der Maarel SM: Homozygous nonsense variant in *LRIF1* associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* 9;94(23):e2441-e2447. Jun, 2020.
  - 43) Taira K, Yamamoto T, Mori-Yoshimura M, Fujita S, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y: Obstruction-related dysphagia in inclusion body myositis: Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy indicates risk of aspiration. *J Neurol Sci.* 413:116764. Jun, 2020.
  - 44) Okazaki T, Matsuura K, Kasagi N, Adachi K, Kai M, Okubo M, Nishino I, Nanba E, Maegaki Y: Duchenne muscular dystrophy-like phenotype in an LGMD2I patient with novel *FKRP* gene variants. *Hum Genome Var.* 7(1):12. Apr, 2020.
  - 45) 高嶋浩嗣, 細井泰志, 武内智康, 渡邊一樹, 杉本昌宏, 西野一三, 宮嶋裕明: 長期間のコルヒチンの投与により回復が障害された コルヒチンミオパチーの 1 例. *臨床神経学.* 61(1):47-50. Jan, 2021.
  - 46) 藤井信太郎, 江口克紀, 佐藤智香, 斎藤良彦, Luh Ari Indrawati, 白井慎一, 西野一三, 矢部一郎: 関節拘縮が軽微であり, 2 度の冠動脈塞栓症が診断の契機となった Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの 1 例. *臨床神経学.* 60(8):554-559. Aug, 2020.
  - 47) 青木怜佳, 国分則人, 駒ヶ嶺朋子, 石井悠子, 西野一三, 平田幸一: Hereditary myopathy with early respiratory failure における筋萎縮分布— 一家系の分析. *臨床神経学.* 60(5):334-339. May,



2020.

(2) 著書

- 1) Sugie K, Nishino I: Lysosomal membrane disorders: lysosome-associated membrane protein-2 deficiency (Danon disease). Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. Volume 1, 6th Edition, (Editors: Roger N., Rosenberg, Juan M. Pascual), Academic Press, Massachusetts, USA, pp567-574, July, 2020.
- 2) Liang WC, Nishino I: Limb-girdle muscular dystrophy. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. Volume 2, 6th Edition, (Editors: Roger N., Rosenberg, Juan M. Pascual), Academic Press, Massachusetts, USA, pp437-449, July, 2020.

(3) 総説

- 1) Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I: Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? Curr Opin Neurol. 33(5). 590-603, Oct, 2020.
- 2) Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, Sato S, Nishida Y, Nozawa T, Yamasaki Y, Yamazaki K, Arai S, Nishino I, Mori M: Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. Mod Rheumatol. 30(3):411-423. May, 2020.
- 3) 西野一三: 筋炎の分類と疾患概念－最近の進歩－. 日本内科学会雑誌. 110(3): 481-485, Mar, 2021.
- 4) 斎藤良彦, 西野一三: 筋炎・壊死性ミオパチーの筋病理—筋炎と筋ジストロフィーは病理で鑑別できるか. Brain Nerve. 73(2): 147-159. Feb, 2021.
- 5) 井上道雄, 西野一三: 炎症性筋疾患の新分類. 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患. 9(2): 46-50, Dec, 2020.
- 6) 斎藤良彦, 西野一三: 免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床と筋病理. 日本臨牀. 78(11): 1798-1803, Nov, 2020.
- 7) 漆葉章典, 西野一三: 免疫介在性壊死性ミオパチー: 疾患概念・診断・治療. リウマチ科. 64(4): 502-510, Oct, 2020.
- 8) 井上道雄, 西野一三: 免疫介在性壊死性ミオパチーの新知見. 臨床免疫・アレルギー科. 74(4): 346-351, Oct, 2020.
- 9) 井上道雄, 西野一三: 筋炎の新分類からみえてくる世界. 内科. 126(3): 572-576, Sep, 2020.
- 10) 鈴木重明, 漆葉章典, 西野一三: 筋炎の疾患概念の進歩. 日本内科学会雑誌. 109(8): 1602-1608, Aug, 2020.
- 11) 西野一三: 特集/筋炎の診断と治療の新たな展開 特集にあたって. 神経治療学. 37(2): 113-114, Aug, 2020.
- 12) 井上道雄, 西野一三: 皮膚筋炎と合成酵素症候群. 神経治療学. 37(2): 123-128, Aug, 2020.
- 13) 井上道雄, 西野一三: ミトコンドリア病の筋病理. 遺伝子医学. MOOK35号: 55-61, May, 2020.
- 14) 斎藤良彦, 西野一三: ジストロフィン遺伝子. 内科. 125(4): 589, Apr, 2020.
- 15) 斎藤良彦, 西野一三: 福山型先天性筋ジストロフィー遺伝子. 内科. 125(4): p590, Apr, 2020.
- 16) 漆葉章典, 西野一三: 免疫介在性壊死性ミオパチー: 最近の動向. Annual Review Neurology 2020. 267-274, Apr, 2020.
- 17) 飯田有俊, 西野一三: 遺伝性筋疾患の包括的ゲノム解析. 生体の科学. 71(2): 158-163, Apr, 2020.

(4) その他 新聞等

- 1) 森まどか, 吉岡和香子, 西野一三, 青木正志: GNE ミオパチー診療の手引き. (編集: 難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究班)

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Update in autoimmune myositis. Iranian Updates in Neuromuscular Congress (Web), Tehran, Iran. 2.25, 2021.
- 2) Nishino I: Autophagic vacuolar myopathy. Myology Symposium, NIMHANS (Web), Bangalore, India. 2.24, 2021.
- 3) Nishino I: Pathological features of inflammatory myopathies. Peking University Multidisciplinary Forum on Inflammatory Myopathy 2020 (Web), Beijing, China. 12.27, 2020.
- 4) Nishino I: Recent Update on Myositis. 8th Annual Meeting of the Korean Society of Neuromuscular Disorders (Web), Seoul, Korea. 12.5, 2020.
- 5) 野口 悟: Collagen VI ミオパチーの治療法開発. 第 38 回日本神経治療学会 (京王プラザホテル), 新宿区, 10.28, 2020(10.28-10.30)
- 6) 井上道雄, Tanboon J, 西野一三: Frontier in idiopathic inflammatory myopathy (炎症性筋疾患の最前線). 第 62 回日本小児神経学会学術集会 (Web), 8.18, 2020(8.18-8.20)
- 7) 野口 悟: 骨格筋間質細胞の恒常性維持と遺伝性筋疾患との関連. 第 19 回日本再生医療学会総会 (Web), 5.18, 2020 (5.18-5.29)

(2) 国際学会

- 1) Chen Y, Inoue M, Ogasawara M, Saito Y, Indrawati L, Tanboon J, Kumutpongpanich T, Okubo M, Yoshioka W, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Myopathy in scleroderma/systemic sclerosis patients: From a histopathological point of view. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 2) El Sherif R, Gamal M, Nishino I: Immune mediated necrotising myopathy: a treatable condition missed in the Arab and African regions. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 3) Kurashige T, Morino H, Ueno H, Murao T, Watanabe T, Hinoi T, Nishino I, Maruyama H, Torii T: Colorectal cancer occurs as the extramuscular manifestation of elderly FSHD patients. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 4) Sikrova D, Hamanaka K, Mitsuhashi S, Masuda H, Sekiguchi Y, Sugiyama A, Shibuya K, Lemmers R, Goossens R, Ogawa M, Nagao K, Obuse C, Noguchi S, Hayashi Y, Kuwabara S, Balog J, Nishino I, van der Maarel S: A homozygous nonsense variant in LRIF1 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 5) Munot P, McCrea N, Torelli S, Manzur A, Sewry C, Chambers D, Feng L, Ala P, Zaharieva I, Ragge N, Roper H, Marton T, Cox P, Milev M, Sacher M, Liang W, Maruyama S, Nishino I, Phadke R, Muntoni F: TRAPPC11-related muscular dystrophy with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan in skeletal muscle and brain. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster

- 6) Ogasawara M, Ogawa M, Nonaka I, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber due to RYR1 mutation is a de facto core myopathy. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 7) Hayashi S, Inoue Y, Kosako H, Inoue T, Noguchi S, Nishino I: Generation and characterization of Pax7-HA knock-in mice. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 8) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Screening for Pompe disease using muscle section in Japan. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 9) Sugie K, Komaki H, Kurashige T, Kaneda D, Eura N, Shiota T, Nishimori Y, Iguchi N, Nanaura H, Kiriya T, Mori E, Nonaka I, Nishino I: Autophagic vacuolar myopathy with AVSF (AVSF myopathy) including Danon disease and XMEA: A new clinical entity. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Poster
- 10) Kabeya Y, Okubo M, Yonezawa S, Nakano H, Inoue M, Ogasawara M, Saito Y, Tanboon J, Indrawati L, Kumutpongpanich T, Chen Y, Tokumasu R, Iwamori T, Takano A, Nishino I: Deep convolutional-neural-network can differentiate twelve major muscular diseases better than human. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Oral
- 11) Inoue M, Iida A, Watanabe K, Hosoi Y, Miyajima H, Hayashi S, Inoue Y, Inoue T, Noguchi S, Nishino I: A dominant variant in DNAJB4 causes a myofibrillar myopathy. 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 10.1, 2020(9.30-10.2) Oral

### (3) 一般学会

- 1) 吉岡和香子, 宮坂尚幸, 清水玲子, 織田友理子, 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全身合併症, および, 妊娠・出産の実態調査. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 2020 (12.18-12.20) Poster
- 2) 小笠原真志, 小川 恵, 埜中征哉, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: *RYR1* 遺伝子異常による Congenital neuromuscular disease with uniform type1 fiber は事実上のコアミオパチーである. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 2020 (12.18-12.20) Poster
- 3) 斎藤良彦, 中村公俊, 福田冬季子, 杉江秀夫, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: 本邦における骨格筋切片を用いたボンベ病スクリーニング. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 2020 (12.18-12.20) Poster
- 4) 大原寛明, 細川元靖, 栗屋智就, 高橋良輔, 小笠原真志, 野口 悟, 後藤雄一, 西野一三, 萩原正敏: イントロン変異を原因とする筋ジストロフィーの治療. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 2020 (12.18-12.20) Poster
- 5) 松村 剛, 井上貴美子, 井上道雄, 飯田有俊, 西川達哉, 西野一三, 藤村晴俊: 肥大型心筋症とミオパチー, 多発性腫瘍を認めた filaminopathy の 1 例. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 2020 (12.18-12.20) Poster
- 6) Indrawati LA, Mitsuhashi H, Iida A, Mori-Yoshimmura M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Recessive variant of *POPDC3* causes a nuclear envelopathy. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 12.20, 2020 (12.18-12.20) Oral

- 7) 大久保真理子, 野口 悟, 林晋一郎, 小牧宏文, 齋藤伸治, 西野一三: RNA-seq を用いたジストロフィン遺伝子解析. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 12.19, 2020 (12.18-12.20) Oral
- 8) Tanboon J, Inoue M, Nishino I: Dermatomyositis: muscle pathology according to antibody subtypes. 第 6 回日本筋学会学術集会 (Web), 12.18, 2020 (12.18-12.20) Oral
- 9) 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 ミオパチーと精神疾患. 第 117 回日本内科学会講演 (東京国際フォーラム), 千代田区, 2020(8.7-8.9)
- 10) Ogasawara M, Ogawa M, Hayashi S, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Pathogenesis of congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber and central core disease. 第 62 回日本小児神経学会学術集会 (Web) , 9.1, 2020 (9.1-9.30)

(4) その他 (講演等)

(5) その他 (研究成果発表会, 研究所発表会)

- 1) Fujiwara Y, Contu VR, Kabuta C, Ogawa M, Fujita H, Kikuchi H, Sakai R, Hase K, Suzuki M, Koyama-Honda I, Inoue M, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takahashi R, Nishino I, Wada K, Noguchi S, Kabuta T: Direct protein uptake mechanism in lysosomes required for neuromuscular homeostasis. The 42th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (Web), 3.16, 2021 (3.16-3.17)
- 2) Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Komaki H, Oya Y, Nishino I: Utility of RNA-seq analysis on Dystrophinopathy. The 42th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (Web), 3.16, 2021 (3.16-3.17)
- 3) Ogasawara M, Kumutpongpanich T, Sano T, Ozaki A, Nonaka I, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Takao M, Iida A, Nishino I: Pathological features of oculopharyngodistal myopathy (OPDM) with CGG repeat expansions in three causative genes. The 42th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (Web), 3.16, 2021 (3.16-3.17)
- 4) Inoue M, Iida A, Watanabe K, Hosoi Y, Miyajima H, Hayashi S, Inoue YU, Inoue T, Noguchi S, Nishino I: A dominant variant in DNAJB4 causes a myofibrillar myopathy. The 42th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (Web), 3.16, 2021 (3.16-3.17)
- 5) Okubo M, Noguchi S, Inoue YU, Owa T, Miyashita S, Hayashi S, Hoshino M, Inoue T, Nishino I: New childhood autosomal recessive spinocerebellar ataxia. The 41th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (Web) 8.6, 2020.

3. 班会議発表

- 1) 小笠原真志, 飯田有俊, Theerawat Kumutpongpanich, 尾崎文美, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: Oculopharyngodistal myopathy の疫学的特徴. 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(20FC1036)(研究代表者: 青木正志)令和 2 年度班会議(Web), 2.5, 2020.
- 2) 大久保真理子, 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 ~新規脊髄小脳変性症の分子病態解明~. 「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」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（主任研究者：星野幹雄）令和2年度班会議(Web), 12.10, 2020.
- 3) 野口 悟, 小川 恵, 中谷輝実, 小杉亮人, 井上道雄, 西野一三, 関 和彦：ポリグルタミン病モデルマウスの骨格筋分子病態解析. 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「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議（Web), 12.2, 2020 (12.1-12.2)
  - 4) 森まどか, 相澤一貴, 石原奈保子, 佐藤典子, 重本蓉子, 吉田寿美子, 南 成祐, 西野一三, 高橋祐二：Dystrophinopathy の中枢神経障害画像と機能評価. 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「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議（Web), 12.2, 2020 (12.1-12.2)
  - 5) 林晋一郎, 井上由紀子, 小迫秀尊, 井上高良, 野口 悟, 西野一三：ゲノム編集によるエピソードタグノックインマウスの作出と筋幹細胞研究への応用. 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「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議（Web), 12.1, 2020 (12.1-12.2)
  - 6) 飯田有俊, 大久保真理子, 井上道雄, 斎藤良彦, 小笠原真志, 吉岡和香子, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三：統合的ゲノム解析による遺伝性筋疾患原因遺伝子の探索. 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「筋レポジトリーの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の 病態解明と診断・治療法開発」（主任研究者：西野一三）令和2年度班会議（Web), 11.30, 2020.
  - 7) 小笠原真志, 飯田有俊, Theerawat Kumutponpanich, 尾崎文美, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三：Oculopharyngodistal myopathy の遺伝学的・臨床的・病例学的特徴. 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「筋レポジトリーの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の 病態解明と診断・治療法開発」（主任研究者：西野一三）令和2年度班会議（Web), 11.30, 2020.
  - 8) 林晋一郎, Luh Ari Indrawati, 三橋弘明, 飯田有俊, 森まどか, 野口 悟, 西野一三：POPDC3 関連筋ジストロフィーは核膜病である. 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「筋レポジトリーの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の 病態解明と診断・治療法開発」（主任研究者：西野一三）令和2年度班会議（Web), 11.30, 2020.
  - 9) 竹田哲也, 藤瀬賢志郎, 大久保真理子, 竹居孝二, 野口 悟, 西野一三：再構成アプローチで解明する中心核ミオパチーの発症機序と診断応用への試み（再構成アプローチで解明する中心核ミオパチー型膜リモデリング分子の機能異常）. 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「筋レポジトリーの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の 病態解明と診断・治療法開発」（主任研究者：西野一三）令和2年度班会議（Web), 11.30, 2020.
  - 10) 西野一三：Remudy 登録例のキュレーションおよび遺伝学的解析の現状. 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推進、ならびにエビデンス構築を目指した研究」（主任研究者：小牧宏文）令和2年度班会議（Web), 11.27, 2020.

## V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリーの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」主任研究者：西野一三 分担研究者：林晋一郎

- 2) 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発推進, ならびにエビデンス構築を目指した研究」分担研究者: 西野一三 (研究代表者: 小牧宏文)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」分担研究者: 野口 悟, 林晋一郎 (研究代表者: 青木吉嗣)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」分担研究者: 野口 悟 (研究代表者: 星野幹雄)
- 5) 日本医療研究開発機構委託研究開発費 (難治性疾患実用化研究事業)「マルチオミックスによる筋疾患病態の全容解明」研究代表者: 西野一三 研究分担者: 野口 悟, 林晋一郎
- 6) 日本医療研究開発機構委託研究開発費 (難治性疾患実用化研究事業)「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 松田文彦)
- 7) 日本医療研究開発機構委託研究開発費 (難治性疾患実用化研究事業)「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 国土典宏)
- 8) 日本医療研究開発機構委託研究開発費 (免疫アレルギー疾患実用化研究事業)「自己免疫性疾患の臓器病変局所におけるシングルセル RNA シークエンスを用いたマルチオミックス解析による病態解明基盤の構築」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 藤尾圭志)
- 9) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)「希少難治性筋疾患に関する調査研究」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 青木正志)
- 10) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 松村 剛)
- 11) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「筋衛星細胞の未分化性維持メカニズムの解明と筋ジストロフィー治療への応用」研究代表者: 林晋一郎
- 12) 科学研究費助成事業 基盤研究(B)「抗横紋筋抗体の病因論的自己抗体としての意義と PD-1 ミオパチーの疾患概念の確立」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 鈴木重明)
- 13) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「壊死性ミオパチー発症メカニズムに関与する遺伝子の探索」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 大貫優子)
- 14) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「スポーツ医学に於ける全身冷却療法の確立を目指して」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 額田 均)
- 15) 科学研究費助成事業 若手研究「筋原線維性ミオパチーの新規原因遺伝子変異の探索」研究代表者: 井上道雄
- 16) 科学研究費助成事業 若手研究「ADSSL1 ミオパチーの多症例解析と疾患モデルマウス解析による病態の解明」研究代表者: 斎藤良彦
- 17) 科学研究費助成事業 若手研究「ATP1A2 遺伝子変異は管状凝集体ミオパチーを引き起こすか?」研究代表者: 小笠原真志

## ➤ 受賞

- 1) 井上道雄: 優秀論文賞, The 42th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (Web), 3.16, 2021 (3.16-3.17)
- 2) Ogasawara M: Elsevier WMS Membership Award, 25th International Congress of the World Muscle Society (Web), 9.30-10.2, 2020.
- 3) 小笠原真志: 若手優秀 English Session 賞, 第 62 回日本小児神経学会学術集会 (Web), 9.1-9.30, 2020.

## 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つつながら、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、及び病院の関係する診療部と連携し、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、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、竹下絵里（併任）、小牧宏文（併任）、松島雄一（客員）、内野俊平（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、2020年11月より本格的な登録が開始された。

#### 2) レット症候群、MECP2重複症候群、ジュベール症候群関連疾患の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、代紅梅、竹下絵里（併任）、上田昌史、北見欣一

伊藤らは、レット症候群のジストニアや振戦、不安症状に対する治療法開発をめざし、モデルマウス（*mecp2*欠損マウス）へL-dopaとtandspironの投与を行ない、行動解析による評価とRNA-Seq解析による病態関連分子の探究を実施した。レット症候群の責任遺伝子MECP2の下流遺伝子としてinsulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)を発見し、*Igfbp3*欠損マウスを作出し、佐賀大学医学分子医化学教室に提供して共同研究を行っている。また、レット症候群患者データベース登録を開始し 165例に達した。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。ジュベール症候群関連疾患の51例の原因遺伝子探索を行い、10個の新規原因遺伝子を発見した。この病因性を明らかにするためにXenopusを用いたin vivo研究及びHEK293Tを用いたin vivo研究を行なった。

#### 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、POL3関連白質変性症などの先天性大脳白質形成不全症について、培養細胞、モデルマウスなどを用いて、病態解析と治療法開発を目指した研究を行って



いる。既存薬ライブラリーを用いたドラッグ・リポジショニングによる病態標的治療薬の探索、人工マイクロRNA搭載AAVを用いたPelizaeus-Merzbacher病の治療法開発研究、ゲノム編集による変異の修復、iPS細胞を用いた病態解明研究などの研究課題に取り組んでいる。臨床研究として先天性大脳白質形成不全症の国際的患者レジストリに参画し9例の登録を行い、クルクミンを用いたPelizaeus-Merzbacher病治療研究を9例の患者で行った。

#### 4) 遺伝性知的障害の病因解明とリサーチ・リソースの構築

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

知的障害の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝子検査を行うとともに、その試料を将来の研究に活用するための保存システムを当センターに構築し、NCNPバイオバンクとの統合を完了した。

#### 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、大島拓也、斎藤貴志（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成果から発展し、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) の臨床的有用性を検証する研究を伸展させた。AMED研究費を得て、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、東京都立小児総合医療センター、東京都立墨東病院、東邦大学大森医療センター、亀田総合病院、自治医大附属病院、奈良県立医大附属病院など25施設）でsoluble LOX-1(sLOX-1)値による重症度診断と予後予測の検証研究を実施している。

#### 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。令和2年度はコロナ禍で、病院での実習は中止とした。また、遺伝勉強会（毎週月曜）をウェブ開催し、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、NPO法人「こいのぼり」のアドバイザーとして、ミトコンドリア病MELASの治療プロジェクトに関わっている。伊藤は、レット症候群家族会、ジュベール症候群の家族会及びシンポジウム、井上は先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを開催し、患者会活動を支援した。

#### 2) 専門教育面における貢献

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

#### 3) 保健医療行政・政策に関連する研究・調査、委員会への貢献

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

#### 4) センター内における臨床的活動

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

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) 居林興輝, 藤本賢治, 松田晋哉, 伏見清秀, 三牧正和, 後藤雄一, 藤野善久: DPC データを用いたミトコンドリア病の記述的研究. 厚生指標 67(4):30-35, 2020
- 2) 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
- 3) Yokota Y, Hara M, Akimoto T, Mizoguchi T, Goto Y, Nishino I, Kamei S, Nakajima H. Late-onset MELAS syndrome with mtDNA 14453G→A mutation masquerading as an acute encephalitis: a case report. *BMC Neurol* 20:247, 2020
- 4) Miura M, Ishiyama A, Sumitomo N, Takeshita E, Hotohashi Y, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Kurosawa K, Inoue K, Goto Y. 13q13.3 microdeletion associated with apparently balanced translocation of 46,XX,t(7;13) suggests NBEA involvement. *Bran Dev* 42:581-586, 2020
- 5) Tarasaki A, Nakamura M, Urata Y, Hiwatahi H, Yokoyama I, Yasuda T, Onuma T, Wada K, Kaneko S, Kan R, Niwa S, Hashimoto O, Komure O, Goto Y, Yamagishi Y, Nakano M, Furusawa Y, Sano A. DNA analysis of benign adult familial myoclonic epilepsy reveals associations between the pathogenic TTTCA repeat insertion in SAMD12 and the nonpathogenic TTTTA repeat expansion in TNRC6A. *J Hum Genet* 66: 419-429, 2021
- 6) Toki T, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Mori-Yoshimura M, Sumitomo N, Hirasawa-Inoue A, Nakagawa E, Nishino I, Goto Y, Sasaki M. Hyperglycemic crisis in patients with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol* 114: 1-4, 2021
- 7) Kobayashi H, Hatakeyama H, Nishimura H, Yokota M, Suzuki S, Tomabeche Y, Shirouzu M, Osada H, Mimaki M, Goto Y, Yoshida M. Chemical reversal of abnormalities in cells carrying mitochondrial DNA mutations. *Nat Chem Bio* 17: 335-343, 2021
- 8) Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto YI, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S, Hoshino M. Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun.* 30; 8(1): 206, 2020

- 9) Kageyama Y, Deguchi Y, Hattori K, Yoshida S, Goto Y, Inoue K, Kato T: Nervonic acid level in cerebrospinal fluids is a candidate biomarker for depressive and manic symptoms: A pilot study. *Brain Behavior* e02075, 2021
- 10) Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto Y. Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability. *Am J Med Genet Part A* 185A: 1468-1480, 2021
- 11) Nagayoshi Y, Chujo T, Hirata S, Nakatsuka H, Chen C-W, Takakura M, Miyauchi K, Ikeuchi Y, Carlyle BC, Kitchen RR, Suzuki T, Katsuoka F, Yamamoto M, Goto Y, Tanaka M, Natsume K, Nairn AC, Suzuki T, Tomizawa K, Wei F-Y. Loss of Ftsj1 perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability. *Science Advances* 7(13): eabf3072, 26 Mar 2021
- 12) Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 422:117321, 2021.
- 13) Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 42: 705-712, 2020
- 14) 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.
- 15) Kashiki H, Li H, Miyamoto S, Ueno H, Tsurusaki Y, Ikeda C, Kurata H, Okada T, Shimazu T, Imamura H, Enomoto Y, Takanashi JI, Kurosawa K, Saitsu H, Inoue K. *POLRIC* variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy. *Neurol Genet.* 6(6): e524, 2020
- 16) Ikemoto S, Hamano SI, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. *Brain Dev.* 42(8): 603-606, 2020

## (2) 著書

- 1) 要匡, 後藤雄一: 社会実装の問題点とナショナルセンターにおける取り組み. どうなる?! ゲノム医療 2020-2021 (監修: 中谷中), 臨床病理レビュー特集, 臨床病理刊行会, 東京, 165: 2-7, 2021
- 2) 中川栄二: てんかんと発達障害. Epilepsy. 株式会社メディカルレビュー, 東京, 14(2): 19-24, 2020

## (3) 総説

- 1) 後藤雄一: バリエント (variant) と疾患. CLINICAL NEUROSCIENCE 38(3): 288-290, 2020
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝子. 内科 125(4): 591, 2020

- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 新薬と臨床 69(7): 889-892, 2020
- 4) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 生体の科学 71(5): 414-415, 2020
- 5) 中川栄二：新しい抗てんかん薬を用いたてんかん診療. 東京都医師会雑誌. 73(5): 13-20, 2020
- 6) 中川栄二：重症心身障害児のリハビリテーション医療. リハビリテーション医学. 57(7): 617-622, 2020

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 後藤雄一：ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方の見直しとミトコンドリア病. ART Forum 2020, Virtual, 11.2, 2020
- 2) 竹下絵里, 小牧宏文, 杉本立夏, 後藤雄一：小児神経疾患の出生前診断 up-to-date, 神経筋疾患における出生前診断の実際. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, Web 開催, 8.18, 2020
- 3) Nakagawa E: Expert presentations: LGS Japan standard of care & treatment paradigms. First GW CBD Japan Advisory Board Meeting. Tokyo, Japan, 4.19, 2020
- 4) Nakagawa E: Optimal management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. Joint Seminar 1. The 21st Annual Meeting of the ISS, the International Symposium on Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020). Okayama, Japan, 6.20, 2020

### (2) 国際学会

- 1) Li H, Okada H, Suzuki S, Sakai K, Ichinohe N, Goto Y, Okada T, Inoue K. Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using AAV harboring PLP1-targeting artificial miRNA. American Society of Gene & Cell Therapy 23rd Annual Meeting. Virtual, 5,12-15, 2020
- 2) Itoh M. A histopathological study of pontosubicular neuron necrosis: consideration of neuronal cell death in perinatal brain damage. Fetal Neonatal Neurology Congress, Paris, Virtual, March 3-5, 2021.

### (3) 一般学会

- 1) 杉本立夏, 小松有希子, 池上弥生, 竹下絵里, 南成祐, 森まどか, 井上健, 後藤雄一：筋強直性ジストロフィー1型の発症前検査に対する遺伝カウンセリング：初診から約8年後に検査を実施した一例. 日本遺伝カウンセリング学会第44回大会, オンライン開催, 7. 3-5, 2020
- 2) 杉本立夏, 小松有希子, 後藤雄一. ミトコンドリア病の情報ツール（ミトコンドリア病ハンドブック）改訂の取り組み. 日本人類遺伝学会第65回大会, オンライン開催, 11.18-21, 2020
- 3) 李コウ, 後藤雄一, 井上健. Globally impaired ER-Golgi trafficking as a cellular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher Disease. 第43回日本分子生物学会年会, オンライン開催, 12.2, 2020
- 4) 三浦雅樹, 石山昭彦, 住友典子, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行, 黒澤健司, 井上健, 後藤雄一. *NBEA* の関与が示唆される 13q13.3 微細欠失の神経発達症女児. 第62回日本小児神経学会, WEB 開催, 8.18, 2020
- 5) Abe-Hatano C, Iida A, Sasaki M, Takeshita E, Inoue K, Goto Y. A comprehensive genetic study in a cohort of intellectual disability by whole genome sequencing. 第62回日本小児神経



学会, WEB 開催, 8.18, 2020

- 6) 井上健, 本橋裕子, 石山昭彦, 山本晃代, 佐藤典子, 小坂 仁, 佐々木征行. ペリツェウス・メルツバッハ病に対するクルクミンの効果に関する小規模臨床研究. 第 62 回日本小児神経学会, WEB 開催, 8.18, 2020
- 7) Akahoshi K, Minato J, Siiki T, Oono Y, Matsui S, Matsuda M, Wada K, Makino M, Nakagawa E, Inoue K, Goto Y. Case of a 1.2 Mb duplication identified distal to *MECP2* - Clinical similarity with *MECP2* duplication syndrome. 第 65 回人類遺伝学会, WEB 開催, 11.18-12.2, 2020
- 8) 竹下絵里, 小牧宏文, 松村剛, ガイドライン編集委員会. ガイドライン発刊後のデュシェンヌ型筋ジストロフィー診療に関するアンケート調査. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, Web 開催, 11.18-12.2, 2020
- 9) 中川栄二: 発達障害とてんかん併存の検討. 小児期てんかん手術前後の認知機能および行動変化. 第 62 回日本小児神経学会学術集会. WEB 開催 8.18-20, 2020.
- 10) 中川栄二, 荒畑幸絵, 竹下絵里, 岩間一浩, 水口剛, 松本直通. 進行性大脳萎縮と精神運動発達退行を認める UBTF 遺伝子変異例. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. WEB 開催 11.18-12.2, 2020.
- 11) 中川栄二. 神経発達症の睡眠障害に対する少量バルプロ酸の効果. 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会. ハイブリッド開催 12.3-5, 2020.

#### (4) その他

- 1) Inoue K. Developing molecular therapies for Pelizaeus-Merzbacher disease. PMD Virtual Family Symposium, 7.25, 2020

### 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. 厚生労働科学研究費補助金「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) 令和 2 年度班会議, オンライン, 9.5, 2020, 及び 11.23, 2020
- 2) 後藤雄一. NCNP のバンク事業と NCBN の動き. 精神・神経研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」(30-7) (主任研究者: 後藤雄一), 令和 2 年度班会議, オンライン, 12.3, 2020
- 3) 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 2 年度班会議, 11.19, 2020
- 4) 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: 荻島真一) 令和 2 年度全体会議, 6.5, 2020
- 5) 伊藤雅之. 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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)令和2年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター)，7.12, 2020 and 11.29, 2020

- 6) 井上健，阿部ちひろ，竹下絵里，中川栄二，後藤雄一．発達障害を伴う知的障害児の遺伝学的多様性に関する研究．国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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2年度班会議，オンライン，12.7, 2020
- 7) 井上健，榎木仁，上野弘恵，李コウ，鶴崎美德，黒澤健司，高梨潤一，宮本祥子，才津浩智．POLR1C 変異症例から示唆された Pol III 関連白質変性症の新規分子病態：スプラッシング異常仮説．国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「運動症状を主症状とする小児期発症稀少難治性神経疾患研究」(主任研究者：佐々木征行)，令和2年度班会議，オンライン，12.13, 2020
- 8) 井上健，中村葉子，田畑健士郎，竹下絵里，中川栄二，後藤雄一．知的障害バイオバンクの試料を用いたアレイ CGH による網羅的ゲノム構造解析．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「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2年度班会議，オンライン，12.3, 2020
- 9) 井上健，榎木仁，上野弘恵，李コウ，鶴崎美德，黒澤健司，高梨潤一，宮本祥子，才津浩智．診断コンサルテーションから明らかになった POLR1C 変異による Pol-III related leukodystrophy の新規病態．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」令和2年度班会議，オンライン，12.20, 2020

## V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」(研究代表者：砂田芳秀) 分担研究者：後藤雄一
- 2) 日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業）「ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究」(研究代表者：後藤雄一)
- 3) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」(研究代表者：水澤英洋) 分担研究者：後藤雄一
- 4) 日本医療研究開発機構研究費（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
- 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）「精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究」(研究代表者：筈田泰誠) 分担研究者：後藤雄一
- 6) 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
- 7) 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

- 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)「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)
- 9) 日本医療研究開発機構研究費(成育疾患等克服研究事業)「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの臨床応用」(研究代表者：伊藤雅之)
- 10) 日本医療研究開発機構研究費(成育疾患等克服研究事業)「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの臨床応用」(研究代表者：伊藤雅之)
- 11) 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，レット症候群の調査研究」(研究代表者：後藤雄一) 分担研究者：伊藤雅之
- 12) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群，CDKL5 症候群の臨床研究」(研究代表者：伊藤雅之)
- 13) 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
- 14) 科学研究費挑戦的萌芽研究「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)
- 15) 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活用拡大のための基盤研究」(主任研究者：後藤雄一)
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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」(研究代表者：一戸紀孝) 分担研究者：井上健
- 19) てんかん治療研究振興財団「大脳皮質異形成を伴う難治性てんかんのオミックス解析による治療戦略」(研究代表者：伊藤雅之)

### 3. 疾病研究第三部

#### I. 研究部の概要

##### 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)        | 岩坪 威                                                                |
| (室長)        | 服部功太郎（併任）、惣谷和広、蓬田幸人                                                 |
| (流動研究員)     | 鈴木仁美、石渡小百合、秀瀬真輔                                                     |
| (外来研究員)     | 中島進吾                                                                |
| (科研費研究員)    | 石田一希、古賀賀恵、横田悠季                                                      |
| (客員研究員)     | 功刀 浩、尾関祐二、太田深秀、篠山大明、沼川忠広、安達直樹、<br>吉村 文、相澤恵美子、佐藤隆、千葉秀一、長谷 都、大橋一徳     |
| (併任研究員)     | 堀弘 明、小川真太郎                                                          |
| (科研費研究補助員)  | 松尾淳子（～10.31）、吉田冬子、五十嵐愁子、漢人真由美、<br>譜久里紀子、山田理沙、Amira Mohammed Ali Ali |
| (研究生/研究見習生) | 五味千帆、津曲拓哉、中村杏奈、土嶺章子、松尾淳子（11.1～）                                     |

#### II. 研究活動及び研究紹介

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

機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、主に面接によって行われており、生物学的・客観的指標が殆どないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、病院との共同研究を行っている。国立精神・神経医療研究センター病院の吉田寿美子精神リハビリテーション部長、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ブ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。

##### 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。

##### 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.

#### 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.

#### 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.

### 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. (服部).

#### 2) 専門教育への貢献

##### 1. 教育活動

1) 山梨大学連携大学院として大学院生の指導 (功刀)

2) 東京農工大学脳神経科学講義と学生指導 (服部, 惣谷)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H: Cerebrospinal fluid inflammatory cytokine levels in patients with major psychiatric disorders: A multiplex immunoassay study. *Frontiers in Pharmacology*. 11:594394, Feb, 2021
- 2) Matsuno H, Tsuchimine S, Fukuzato N, O'Hashi K, Kunugi H, Sohya K: Sirtuin 6 is a regulator of dendrite morphogenesis in rat hippocampal neurons. *Neurochemistry International*. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.104959>, Jan 2021
- 3) Matsuo J, Hori H, Ishida I, Hiraishi M, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, Kunugi H: Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) in Japanese patients with bipolar and major depressive disorders in euthymic and depressed states. <https://doi.org/10.1111/pcn.13191>, Dec, 2020
- 4) Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Matsuda H, Kunugi H: Structural brain network differences in bipolar disorder using with similarity-based approach. *Acta*

Neuropsychiatr. 22:1-5. doi: 10.1017/neu.2020.45, Dec 2020

- 5) Hidese S, Ota M, Matsuo J, Ishida I, Yokota Y, Hattori K, Yomogida Y, Kunugi H: Association between obesity and white matter microstructure impairments in patients with schizophrenia: A whole-brain magnetic resonance imaging study. Schizophr Res. 5:S0920-9964(20)30395-9, Aug 2020
- 6) Omori W, Hattori K, Kajitani N, Tsuchioka MO, Boku S, Kunugi H, Okamoto Y, Takebayashi M: Increased matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluids of patients with major depressive disorder and schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 16;23(11):713-720, Jul 2020
- 7) Hidese S, Ota M, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Yokota Y, Hattori K, Yomogida Y, Kunugi H: Correlation Between the Wechsler Adult Intelligence Scale- 3 rd Edition Metrics and Brain Structure in Healthy Individuals: A Whole-Brain Magnetic Resonance Imaging Study. Front Hum Neurosci. 3;14:211, Jun 2020
- 8) Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H: Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: a multiplex immunoassay study. Transl Psychiatry. 21;10(1):161, May 2020
- 9) Sasayama D, Hattori K, Yokota Y, Matsumura R, Teraishi T, Yoshida S, Kunugi H: Increased apolipoprotein E and decreased TNF- $\alpha$  in the cerebrospinal fluid of nondemented APOE- $\epsilon$ 4 carriers. Neuropsychopharmacol Rep. 40:201-205, May 2020
- 10) Saito K, Hattori K, Andou T, Satomi Y, Gotou M, Kobayashi H, Hidese S, Kunugi H: Characterization of Postprandial Effects on CSF Metabolomics: A Pilot Study with Parallel Comparison to Plasma. Metabolites. 10(5):185, May 2020

(2) 著書

なし

(3) 総説

- 1) 秀瀬 真輔, 功刀 浩: L-テアニンの多彩な向精神作用について. イルシー 142: 9-16, May 2020

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

なし

(2) 国際学会

なし

(3) 一般学会

- 1) 古賀賀恵, 小松陽子, 木村博士, 篠崎亮, 秀瀬真輔, 清水祐輔, 石丸園子, 功刀浩: 気分障害患者における自律神経系機能の検討. 第17回日本うつ病学会, WEB開催, 1.28, 2021 (1.25-1.31)
- 2) 松尾淳子, 石田一希, 平石萌子, 太田深秀, 秀瀬真輔, 堀弘明, 寺石俊哉, 功刀浩: 双極性障害

と大うつ病性障害患者の認知機能の比較. 第 116 回日本精神神経学会, WEB 開催, 9.29, 2021(9.28-9.30)

- 3) 古賀賀恵, 小松陽子, 木村博士, 篠崎亮, 秀瀬真輔, 清水祐輔, 石丸園子, 功刀浩: ウェアラブルモニタを用いたうつ状態の心拍変動と活動量-活動/睡眠時間帯別の検討. 第 116 回日本精神神経学会, WEB 開催, 9.28, 2021(9.28-9.30)
- 4) 小倉淳, 太田深秀, 功刀浩: 腸内菌組成および予測代謝経路組成と各脳領域体積との相関: 健常被験者における予備的検討. 第 43 回日本神経科学大会, WEB 開催, 7.29 (7.29-8.1)
- 5) 松野仁美, 土嶺章子, 大橋一徳, 惣谷和広, 功刀浩: Molecular roles of Sirt6 in the neuronal dendrite outgrowth and branching of rat hippocampal neurons. 第 43 回日本神経科学大会, WEB 開催, 7.29 (7.29-8.1)
- 6) 松尾淳子, 服部功太郎, 秀瀬真輔, 太田深秀, 蓬田幸人, 石田一希, 平石萌子, 小川真太郎, 功刀浩: Association between sensorimotor gating and cerebrospinal fluid monoamine metabolite and fibrinogen levels: A preliminary study. 第 43 回日本神経科学大会, WEB 開催, 7.30 (7.29-8.1)
- 7) 蓬田幸人, 松尾淳子, 石田一希, 太田 深秀, 中村 健太郎, 芦田欣也, 功刀 浩: Neural underpinnings of a ketogenic meal on cognitive function in elderly adults. 第 43 回日本神経科学大会, WEB 開催, 7.30 (7.29-8.1)

(4) その他

なし

### 3. 班会議発表

なし

## 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 (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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)

- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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、連動性の破綻に関わり、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 ) 岩坪 威
- ( 室 長 ) 株田智弘
- ( 研 究 員 ) 関口正幸
- ( 併 任 研 究 員 ) 有賀元, 國石洋, 齊藤勇二, 高橋祐二, 富山健一, 船田正彦, 向井洋平, 山田光彦
- ( 客 員 研 究 員 ) 相澤修, 鈴木マリ, 武内敏秀, 永井義隆
- ( リサーチフェロー ) 竹内絵理, 藤原悠紀, 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, 大宮日菓利
- ( 科 研 費 事 務 助 手 ) 田中留理子
- ( 外 来 研 究 員 ) コンツォヴィオリカラルカ, 酒井了平
- ( 研 究 生 ) 上山盛夫, 樽松文子, 高橋昌幸, 松本千尋, 宮崎将行, 山田大輔, 大和滋

### 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室長、あるいは研究者複数が申請・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。蛋白質については、 $\alpha$ -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、「ATP 依存的に直接タンパク質がリソソーム内に取り込まれ分解される」という新たな細胞内分解経路を発見した。この経路においても SIDT2 がリソソームへの基質取り込みを仲介することを見だし、SIDT2 を介した分解経路の生理・病態生理学的意義の研究を進めた。疾病研究第一部との共同研究の結果、ニューロパチーおよび縁取り空胞をとともうミオパチーの家系において原因として SIDT2 遺伝子の変異を見いだした。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た。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：

■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 脂肪酸を見いだしており、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。また恐怖記憶とは別に、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もオメガ 3 脂肪酸摂取による抑制効果（側坐核が関与）を論文報告してきた。本年度はこの食品成分のさらなる応用について模索的検討が進展した。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論文報告した。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。さらに、アトピー性皮膚炎と幼若期ストレスの関係について新しい動物モデルを用いた研究を展開し論文として報告した。

■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  $\alpha$ -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昨年度に引き続き採択され、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で論文投稿中)。また同モデルマウスに関してはマイクロRNAの筋や中枢への作用についても共同研究が進行しこれに関して論文を発表した。

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、株田は東京農工大学客員准教授、日本神経化学会評議員、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

- ・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 20200619
- ・株田智弘：「細胞内分解メカニズムの解明」東京農工大学大学院講義 20200722
- ・関口正幸：「脳部位『扁桃体』におけるシナプス伝達変化と情動行動変容」東京理科大学薬学部薬学科講義 20201224
- ・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 20201119・20201203・20201210

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Hase K, Contu VR, Kabuta C, Sakai R, Takahashi M, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi S, Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T: Cytosolic domain of SIDT2 carries an arginine-rich motif that binds to RNA/DNA and is important for the direct transport of nucleic acids into Lysosomes. *Autophagy* 16(11)1974-1988 202011
- 2) Nishikawa R, Osaki M, sakaki R, Ishikawa M, Yumioka T, Yamaguchi N, Iwamoto H, Honda M, Kabuta T, Takenaka A, Okada F: Splice variants of Lysosome-associated membrane proteins 2A and 2B are involved in sunitinib resistance in human renal cell carcinoma cells. *Oncology Reports* 44(5)1810-1820 202011
- 3) Fukuoka M, Fujita H, Numao K, Nakamura Y, Shimizu H, Sekiguchi M, Hohjoh H. MiR-199-3p enhances muscle regeneration and ameliorates aged muscle and muscular dystrophy. *Commun Biol* (2021) 4:427. 20210329
- 4) Matsuzaka Y, Tanihata J, Ooshima Y, Yamada D, Sekiguchi M, Miyatake S, Aoki Y, Terumitsu M, Yashiro R, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takeda S, Hashido K: The nSMase2/Smpd3 gene modulates the severity of muscular dystrophy and the emotional stress response in mdx mice. *BMC medicine* 18(1):343. 20201119
- 5) Hashimoto O, Kuniishi H, Nakatake Y, Yamada M, Wada K, Sekiguchi M: Early life stress from allergic dermatitis causes depressive-like behaviors in adolescent male mice through neuroinflammatory priming. *Brain, Behavior, and Immunity*, 59: 31381-31387. 20200917
- 6) Hori K, Yamashiro K, Nagai T, Shan W, Egusa SF, Shimaoka K, Kuniishi H, Sekiguchi M, Go Y, Tatsumoto S, Yamada M, Shiraishi R, Kanno K, Miyashita S, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Sone M, Sohya K, Kunugi H, Wada K, Yamada M, Yamada K, Hoshino M: AUTS2 Regulation of Synapses for Proper Synaptic Inputs and Social Communication. *iScience* 23(6)101183 20200626
- 7) Kuniishi H, Yamada D, Wada K, Yamada M, Sekiguchi M: Stress induces insertion of calcium-permeable AMPA receptors in the OFC-BLA synapse and modulates emotional behaviours in mice. *Translational psychiatry* 10(1)154 20200518
- 8) Minakawa EN, Popiel HA, Tada M, Takahashi T, Yamane H, Saitoh Y, Takahashi Y, Ozawa D, Takeda A, Takeuchi T, Okamoto Y, Yamamoto K, Suzuki M, Fujita H, Ito C, Yagihara H, Saito Y, Watase K, Adachi H, Katsuno M, Mochizuki H, Shiraki K, Sobue G, Toda T, Wada K, Onodera O, Nagai Y: Arginine is a disease modifier for polyQ disease models that stabilizes polyQ protein conformation. *Brain* 143(6) 1811-1825 20200601 (2020 年度神経研究所最優秀論文賞受賞)

###### (2) 著書

- 1) 皆川栄子：Annual Review 神経 2020 (担当:分担執筆, 範囲:睡眠と神経変性疾患), 中外医学社, 202004 (ISBN:9784498328488)

###### (3) 総説

- 1) Klionsky DJ, Contu VR, Fujiwara Y, Kabuta T, Sakai R, and others: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* 17(1)1-382



202101

- 2) 國石洋, 関口正幸, 山田光彦: ストレス関連疾患への眼窩前頭皮質の寄与ーストレスによる眼窩前頭皮質ー扁桃体回路の可塑的变化ー. 日本薬理学雑誌 202003
- 3) Minakawa EN, Nagai Y: Protein Aggregation Inhibitors as Disease-Modifying Therapies for Polyglutamine Diseases. Frontiers in Neuroscience 15:621996 20210212
- 4) 皆川栄子, 和田圭司, 永井義隆: 「睡眠の質の低下」と認知症. Dementia Japan (日本認知症学会誌) 34 : 139-145 202004

(4) その他

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 株田智弘: リソソームによる新しいタンパク質分解機構. 第 93 回日本生化学会大会 シンポジウム, Web 開催, 20200914 – 20200916
- 2) 藤原悠紀, Viorica Raluca Contu, 株田千華, 小川恵, 藤田寛美, 菊池寿枝, 酒井了平, 長谷勝徳, 鈴木マリ, 小山-本田郁子, 井上道雄, 大矢寧, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 高橋良輔, 西野一三, 和田圭司, 野口悟, 株田智弘: リソソームにおける新規タンパク質取り込み・分解経路. 第 43 回日本分子生物学会年会, Web 開催, 20201203
- 3) 関口正幸: Dp427 欠損マウスの行動と脳シナプスの異常: 最近の動向. 令和 2 年度 第 7 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, Web 開催, 20210110
- 4) 橋本興人, 関口正幸: 幼少期の皮膚炎によるストレスは思春期の脳内炎症に対するブライミング効果を介して鬱様症状を誘導する. 令和 2 年度 生理学研究所研究会「生体システム統合機構としての情動」, Web 開催, 20200916
- 5) 皆川栄子: 睡眠からみた認知症研究. 第 43 回日本神経科学大会 シンポジウム 3S05「デジタルアプローチによる認知症の医学・生物学」 20200731

### (2) 国際学会

- 1) Kuniishi H, Yamada D, Wada K, Yamada M, Sekiguchi M: Stress alters postsynaptic properties in the OFC-BLA pathway and modulates emotional behaviors in mice. FENS Forum 2020, Poser 1530, Glasgow (Online) 20200714

### (3) 一般学会

- 1) 國石 洋, 関口 正幸, 山田 光彦: 発達期マウスにおける社会隔離飼育は内側・外側 OFC-BLA 経路のシナプス伝達に異なる影響を与える. 第 94 回日本薬理学会年会 北海道 (Web 開催) 20210309
- 2) 橋本 興人, 國石 洋, 山田 光彦, 和田 圭司, 関口 正幸: 乳幼児期のアレルギー性皮膚炎によるストレスは思春期での全身性炎症による脳内の炎症反応の感受性を亢進させる. 第 43 回日本神経科学大会 神戸 (Web 開催) 20200730
- 3) 國石 洋, 中武 優子, 和田 圭司, 関口 正幸, 山田 光彦: 発達期のマウスにおける隔離飼育ストレスは内側眼窩前頭皮質-扁桃体シナプス伝達と社会行動の異常を引き起こす. 第 43 回日本神経科学大会 神戸 (Web 開催) 20200729
- 4) 橋本 泰昌, 國石 洋, 和田 圭司, 武田 伸一, 関口 正幸, 青木 吉嗣: 脳ジストロフィン・短

アイソフォーム欠損は、マウス扁桃体 E/I バランスの崩れを生じさせる。第 43 回日本神経科学大会 神戸 (Web 開催) 20200729

(4) その他

3. 班会議発表

- 1) 株田智弘: 筋疾患に関わる細胞内分解経路 DUMP のメカニズムの解明. 令和 2 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」, web 開催, 20201130
- 2) 株田智弘: 神経変性疾患関連 RNA・タンパク質の細胞内分解機構. 令和 2 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, zoom 会議, 20201116
- 3) 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 2 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, 20201112
- 4) 藤原悠紀, 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 2 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」, zoom 会議, 東京, 20201210
- 5) 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 2 回新学術「マルチモードオートファジー」班会議, zoom 会議, 20201026 - 20201028
- 6) 株田智弘:  $\alpha$  シヌクレインの新規分解制御機構の解明. 令和 2 年度 AMED 融合脳・認知症チーム分科会 (第 8 回), zoom 会議, 20190616
- 7) 関口正幸: パーキンソン病モデルマウス腸管神経系におけるリン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン蓄積. 令和 2 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, zoom 会議, 20201116
- 8) 関口正幸: Dp427 欠損マウスの行動と脳シナプス異常: 発達依存性について. 令和 2 年度 精神・神経疾患研究開発費「疾患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」班会議, zoom 会議, 20201202
- 9) 関口正幸: 合成カンナビノイドのシナプス伝達と行動に対する作用. 令和 2 年度 精神・神経疾患研究開発費「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」班会議, zoom 会議, 20201216
- 10) 皆川栄子, 永井義隆: 認知症・神経変性疾患におけるライフスタイル環境要因の影響とその予防方法の開発. 令和 2 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, zoom 会議, 20201116

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) 研究課題名「 $\alpha$  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)
- 2) 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)
- 3) 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)

- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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「認知症モデルマウスの産出と評価」(研究分担者 皆川栄子)
- 7) 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)
- 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(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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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「 $\omega$ -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)
- 13) 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)
- 14) 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刺激による効果の解析」(研究代表者 橋本興人)
- 15) 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「オートファジー系新規脂質分解システムの分子メカニズム及び生体機能の解明」(研究代表者 酒井了平)

## 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。

2020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                        |
| (リサーチフェロー)  | 船越政史，Siew Soke Lee，近藤遼平(~R2.8.3)，徳永慎治(R2.10.1~) |
| (外 来 研 究 員) | 氏家悠佳，徳永慎治(~R2.9.30)                             |
| (外来研究補助員)   | 小澤裕介                                            |
| (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, 加門正義, 長山建, 大野萌馨, 加門啓子  
(研 究 見 習 生) 津久井桃菜(R2.11.16~)

## 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。

2020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。
- ③ 蛋白リン酸化酵素である Aurora-A が神経突起構造の改変を制御するメカニズムとして、Major vault protein (MVP) のリン酸化による構造安定性制御を示した。MVP には vault RNA と呼ばれる非コード RNA が結合しているが、MVP の Aurora-A 依存的リン酸化により、vault RNA は MVP から遊離し、MAP kinase 経路を活性化することによりシナプス形成を亢進させることを報告した。(Wakatsuki, et al. J Cell Biol 2021)

### 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。特にヒト疾患の病因・病態との関連についての研究を継続した。ま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継続した。

### 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結果、TDP-43 がリボソーム蛋白をコードする mRNA の軸索輸送を担うことによって、軸索中の蛋白合成全体を制御していること、TDP-43 の凝集化を伴う ALS ではリボソームの神経突起への局在が低下していることなどを報告した。(Nagano, et al. Acta Neuropathol 2020)
- 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引き続き行った。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効果検討を継続した。

#### 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。また、当センターが中心となって行っている筋疾患レジストリの情報との連携を行い、樹立した iPS 細胞に関する臨床情報が前向きに蓄積される体制の構築を進めている。
- 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行い、この技術を用いた製薬企業との共同研究を開始した。

### 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。2020 年度は、東京農工大工学部生命工学科修士 1 年 1 名、学部 3 年 1 名を当研究室にそれぞれ研究生・研究見習生として受け入れて研究の指導を実施した。
- 2) 若月は、東京薬科大学生命科学部客員教員、東京大学農学生命科学研究科非常勤教員、京都大学ウィルス・再生医科学研究所非常勤教員として、学生の指導を行った。
- 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（AMED）の慢性の痛み解明研究事業における「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」の研究代表者、AMED 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。2020 年度には、当該研究事業で収集する MRI 画像データに関する、データシェアリングポリシーの策定を行った。

- 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、日本神経化学会理事、日本生化学会、日本ミトコンドリア学会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。
- 7) 疾病研究第五部は、当センターにおける 2020 年度の世界脳週間イベント担当部門として、高校生を対象としたオープンハウスイベントの企画運営を行った。例年、当センターでは高校生を対象とした講演会とラボツアーからなるイベントを開催しているが、2020 年度は COVID-19 の感染拡大のため例年通りの時期・内容のイベントを開催することができなかった。しかし、その後検討を重ね、オンラインでの講演会と、少人数のグループでの研究紹介・研究者と学生の交流のイベントを 3 月 13 日に開催することとなった。例年とは異なる構成と内容になったが、全国から多くの参加者を得ることができた。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Wakatsuki S, Takahashi Y, Shibata M, Adachi N, Numakawa T, Kunugi H, Araki T : Small non-coding vault RNA modulates synapse formation by amplifying MAPK signaling. J Cell Biol 220(2) e201911078, Feb, 2021
- 2) Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Zhou H, Kurosawa T, Yoshimoto Y, Nakatani M, Hitachi K, Yamaguchi H, Wakatsuki S, Araki T, Morita M, Yamada H, Toyoda M, Kanazawa N, Nakazawa T, Hino J, Fukada S, Tsuchida K : Mesenchymal Bmp3b expression maintains skeletal muscle integrity and decreases in age-related sarcopenia. J Clin Invest 131(1) e139617, Jan, 2021
- 3) Nagano S, Jinno J, R. F. Abdelhamid, Yinshi Jin, Shibata M, Watanabe S, Hirokawa S, Nishizawa M, Sakimura K, Onodera O, Okada H, Okada T, Saito Y, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Wakatsuki S, Mochizuki H, Araki T : TDP-43 transports ribosomal protein mRNA to regulate axonal local translation in neuronal axons. Acta Neuropathol 140(5) 695 - 713 : Aug, 2020
- 4) Sasaki-Honda M, Kagita A, Tatsuya J, Araki T, Hotta A, Sakurai H. : Generation of a transgene-free iPSC line and genetically modified line from a facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2 (FSHD2) patient with SMCHD1 p Lys607Ter mutation. Stem Cell Res. 47 : 101884 - 101884, Jun, 2020

###### (2) 著書

###### (3) 総説

- 1) 荒木敏之 : 特集 : 脳神経疾患の新規治療標的を探る : 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, 日本薬理学雑誌, 156, 2, Mar, 2021

- 2) D J Klionsky, A K Abdel-Aziz, S Abdelfatah, M Abdellatif, Araki T, Wakatsuki S, et al : Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition), Autophagy Vol 17, (1) : 1-382, Feb, 2021
- 3) 荒木敏之 : 新規認知症モデルマウスを用いた生理的刺激の疾患発症・進展に対する影響の評価 2019 年度研究助成業績報告集, 公益財団法人小柳財団, 2020

#### (4) その他

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之 : シンポジウム III: 疾患特異的 iPS 細胞を活用した創薬研究の現状と未来 : 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋強直性ジストロフィー(DM1)における CTG リピート伸長機序の解析研究. 第 6 回日本筋学会学術集会, Online 開催, 12.20, 2020(12.18-20)
- 2) 荒木敏之 : 低酸素応答機構による末梢神経髄鞘化制御. 第 93 回日本生化学会大会, Online 開催, 9.14, 2020(9.14-16)

### (2) 国際学会

- 1) Araki T, Ujiie Y, Wakatsuki S : Hypoxia-inducible factor 1 alpha promotes peripheral nerve myelination. SfN Global Connectome2021, (Virtual), 1.11, 2021(1.11-13)
- 2) Wakatsuki S : NOX dependent ZNRF1 activation mitigates neurite degeneration. Cold Spring Harbor Laboratory, Neurodegenerative Diseases: Biology & Therapeutics, (Virtual), 12.2-4, 2020

### (3) 一般学会

- 1) 氏家悠佳, 若月修二, 荒木敏之 : The positive effect of Hypoxia-induced factor on peripheral nerve remyelination. 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌(札幌コンベンションセンター), 3.10, 2021 (3.8-10)
- 2) 山本理紗, 藤原慧, 久保田智哉, 大曾助, 森樹貴, 鈴木友子, 加門正義, 荒木敏之, 櫻井英俊, 高橋正紀 : ヒト iPS 細胞由来骨格筋系細胞における電気的興奮性について. 第 6 回日本筋学会学術集会, Online 開催, 12.18, 2020(12.18-20)
- 3) 久保田智哉, 藤原慧, 山本理紗, 森樹貴, 大曾助, 鈴木友子, 加門正義, 荒木敏之, 櫻井英俊, 高橋正紀 : Electrical excitability of human iPSCs-derived muscle cells 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山(岡山コンベンションセンター), 8.31, 2020(8.31-9.2)
- 4) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之 : Electrophysiological analysis of NHE5 deficient mice. 第 43 回日本神経科学大会, Online 開催, 7.19, 2020 (7.29-8.1)

#### (4) その他

## 3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之 : これまでの研究の流れ. AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経

- 傷害性疼痛治療法開発研究」(研究代表者：荒木敏之) 2020 年度班会議, Online 開催, 2.15, 2021
- 2) 荒木敏之：「戦略的国際脳科学研究推進プログラムにおけるヒト MRI データシェアリングポリシー」の検討. 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 (研究開発代表者：鍋島淳一) 神経倫理ワーキンググループ第 4 回会議, Online 開催, 2.3, 2021
  - 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 ユニットタイプ「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」班 (主任研究者：山村隆) 2020 年度班会議, Online 開催, 12.24, 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」班 (主任研究者：山村隆) 2020 年度班会議, Online 開催, 12.17, 2020
  - 5) 荒木敏之：ワーキンググループの活動および今後について. AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発 (研究開発代表者：鍋島淳一) 第 2 回国際脳プロジェクト推進会議, Online 開催, 12.9, 2020
  - 6) 荒木敏之：技術開発研究成果報告「神経筋接合部誘導」／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」班 (研究代表者 櫻井英俊) 2020 年度拠点運営会議, Online 開催, 11.19.2020
  - 7) 荒木敏之：論点相談窓口の設置と運用. 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 (研究開発代表者：鍋島淳一) 秋の進捗報告会, Online 開催, 11.18, 2020(11.17-18)
  - 8) 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. 令和 2 年度精神・神経疾患研究開発費 30-3「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班 (主任研究者：水澤英洋) 2020 年度研究成果報告会, Online 開催, 11.16, 2020
  - 9) 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」班 (主任研究者：荒木敏之) 2020 年度班会議, Online 開催, 11.12, 2020
  - 10) 荒木敏之：論点相談窓口の設置と運用. 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 (研究開発代表者：鍋島淳一) 分科会, Online 開催, 6.13, 2020(6.12-13)
  - 11) 若月修二：リボス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」班 (主任研究者：星野幹雄) 2020 年度班会議, Online 開催, 12. 10. 2020
  - 12) 船越政史：ニコチンアミド類縁化合物の評価. AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」(研究代表者：荒木敏之) 2020 年度班会議, Online 開催, 2.15, 2021
  - 13) 徳永慎治：ニコチンアミド類縁化合物の作用機序解析. AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経

軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」班（研究代表者：荒木敏之）2020 年度班会議、  
Online 開催，2.15，2021

## 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」 主任研究者：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) AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」 研究開発代表者：荒木敏之
- 9) 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
- 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 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

ヒトを含む脊椎動物の脳・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)         | 星野 幹雄 (併任)              |
| (室 長)         | 井上 高良                   |
| (リサーチフェロー)    | 井上 由紀子                  |
| (科 研 費 研 究 員) | 平賀 孔 (~R2.10.31)        |
| (科研費研究補助員)    | 浅見 淳子, 小池 絵里子 (R2.8.1~) |
| (研 究 生)       | 堀田 真由子, 平賀 孔 (R2.11.1~) |
| (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相関した様式で多様に変化し、『領野』と呼ばれるユニットに細分化されていること、等が挙げられる。このように特徴的な大脳皮質の組織構築パターンの発生や進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質の発達異常に基づく自閉症スペクトラム障害 (ASD) 等、発達障害の病因解明にもつながる研究課題である。とりわけ哺乳類発生初期の終脳部は互いに細胞が混和しないコンパートメントに区画化されることが知られている一方で、それ以後、機能領野がどのように形成されるのかについては未だ不明な点が多い。我々は、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にする上で、領域特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解析は必須と考え、マウス大脳皮質発生過程で領域特異的に発現する細胞間・シナプス接着分子であるカドヘリン 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 や Tbr1, Tbr2, 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, 小池, 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, 小池)。

- 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, 小池, 吉川)。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, 小池, 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, 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)。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博士課程の学生 1 名を受け入れ, 研究指導にあたった。
- 2) 井上高と井上由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) Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Inoue YU, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto YI, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S, Hoshino M: Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun.* 8(1): 206, Nov, 2020
- 2) Matsuzaka Y, Tanihata J, Ooshima Y, Yamada D, Sekiguchi M, Miyatake S, Aoki Y, Terumitsu M, Yashiro R, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takeda S, Hashido K: The nSMase2/Smpd3 gene modulates the severity of muscular dystrophy and the emotional stress response in mdx mice. *BMC Med.* 18(1): 343, Nov, 2020
- 3) Hiraga K, Inoue YU, Asami J, Hotta M, Morimoto Y, Tatsumoto S, Hoshino M, Go Y, Inoue T: Redundant type II cadherins define neuroepithelial cell stated for cytoarchitectonic robustness. *Commun Biol.* 3(1): 574, Oct, 2020
- 4) Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa KI, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Sci Adv.* 6(36): eaba1693, Sep, 2020



- 5) Hara Y, Mizobe Y, Inoue YU, Hashimoto Y, Motohashi N, Masaki Y, Seio K, Takeda S, Nagata T, Wood MJA, Inoue T, Aoki Y: Novel EGFP reporter cell and mouse models for sensitive imaging and quantification of exon skipping. Sci Rep. 10(1): 10110, Jun, 2020

(2) 著書

- 1) 井上高良, 星野幹雄：動物遺伝子の発現. 動物の事典（総編集：末光隆志），朝倉書店，東京，pp120-126, May, 2020
- 2) 井上高良, 星野幹雄：遺伝子の発現調節. 動物の事典（総編集：末光隆志），朝倉書店，東京，pp127-135, May, 2020

(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：大脳皮質領野固有の細胞構築様式表出に関わる細胞・分子機序. 第 63 回日本神経化学会大会 公募シンポジウム，東京，9.11, 2020
- 2) 井上高良：マウス大脳皮質機能領野形成過程の遺伝的トレーシング. 東京都医学総合研究所，東京，11.20, 2020
- 3) 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，東京，11.27, 2020

(2) 国際学会

- 1) Naher S, Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Osumi N: Identification of motor proteins mediating transport of Cyclin D2 mRNA in radial glial cells during corticogenesis. EMBO Virtual Symposium “The Complex Life of RNA”, 10.7-9. 2020
- 2) Kikkawa T, Yoshio Wakamatsu Y, Inoue YU, Suzuki K, Inoue T, Osumi N: Transport mechanisms of Cyclin D2 mRNA along the basal process of neural stem/progenitor cells of the developing brain. EMBO Virtual Symposium “The Complex Life of RNA”, 10.7-9. 2020

(3) 一般学会

- 1) Naher S, Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Osumi N: Investigation of the molecular mechanism of Cyclin D2 mRNA transport in neural stem/progenitor cells and its impact on corticogenesis. 第 43 回日本神経科学大会 Web 開催，神戸，7.29, 2020
- 2) 金子涼輔，阿部 学，高鶴裕介，井上(上野) 由紀子，渡辺雅彦，崎村建司，柳川右千夫，八木健：神経細胞識別コードの可視化：クラスター型プロトカドヘリンの発現解析. 第 43 回日本神経科学大会 Web 開催，神戸，8.1, 2020
- 3) 大野創平，堀江直人，横森将輝，井上-上野由紀子，井上高良，崎村建司，内野茂夫：自閉スペクトラム症関連分子 SHANK3 のアイソフォームの脳内発現解析. 第 50 回日本神経精神薬理学会 NPBPPP 2020，仙台，8.21, 2020.
- 4) Naher S, Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Osumi N: The molecular mechanism of Cyclin D2

mRNA transport in the radial glial cells during cortical development. 第 50 回日本神経精神薬理学会 NPBPPP 2020, 仙台, 8.21, 2020.

- 5) 佐藤大気, 井上-上野由紀子, 森本由起, 井上高良, 服部聡子, Giovanni S, 宮川剛, 河田雅圭: Vmat 1 ヒト型改変マウスを用いた網羅的行動解析. 第 22 回日本進化学会, オンライン, 9.6, 2020
- 6) 大野創平, 堀江直人, 横森将輝, 井上-上野由紀子, 井上高良, 崎村建司, 内野茂夫: マウスの脳における SHANK3 アイソフォームの発現解析. 第 63 回日本神経化学会大会, 東京, 9.10, 2020
- 7) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Suzuki K, Inoue T, Osumi N: Analysis of mRNA transport mechanism of a cell cycle regulator Cyclin D2 in radial glial cells: a possible mechanism for enlargement of the cortex in placental mammals. 第 126 回 日本解剖学会・第 98 回 日本生理学大会 合同大会, オンライン, 3.28, 2021

### 3. 班会議発表

- 1) 井上高良: 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, オンライン, 12.10, 2020
- 2) 井上由紀子: ゲノム編集技術を駆使した「個性」創発研究のためのマウスモデル作出と解析. 新学術領域「個性」創発脳 第 5 回領域会議, オンライン, 12.18, 2020

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 武田科学振興財団 ビジヨナリーリサーチ助成: 大脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高良)
- 2) 令和 2 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: マルチオミックスによる筋疾患病態の全容解明 (研究分担者 井上高良)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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) 科学研究費補助金 基盤研究 C: オキシトシン受容体を発現する神経細胞の全容を可視化する新規ラベリング系の構築 (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〈物質〉と〈情報〉の等価性」に基づき、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〉のコンセプトを提唱し、その体系化とコンセプトに基づく研究開発に取り組んでいる。ここではまず、〈情報医学・情報医療〉のコンセプトを簡単に紹介する。

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、脳の中では物質現象と情報現象とが表裏一体の関係にある。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、特に治療法開発に関連した部分を〈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時空間パターンを〈情報〉と定義し、情報の処理過程やそれによって得られる効果が、生体内物質現象と対応づけて理解し検証できるものだけを対象とする。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科学的客観性や再現性を、情報医学にも導入可能にすることを目指す。

令和2年度は、以上の〈情報医学・情報医療〉のコンセプトを総説として発表し、社会的な普及に向けた第一歩を踏み出した。また、こ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。また、年度後半には、IBIC 先進脳画像研究部の加藤孝一室長が、当部の第一研究室長として転属になり、精神・神経疾患研究に有用な放射性トレーサーの開発に取り組むこととなった。

令和3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～11.30)、<br>加藤孝一 (12.1～)                                                  |
| (併 任 研 究 員)   |    | 加藤孝一 (～11.30)、花川隆 (12.1～3.31)                                                                      |
| (客 員 研 究 員)   |    | 宮本順、八木玲子、河合徳枝、片桐祥雅、田中悟志、前川督雄、<br>小幡英章 (9.15～)、須藤貴史 (9.15～)                                         |
| (リサーチフェロー)    |    | 宮前光宏、黒瀬範子                                                                                          |
| (テクニカルフェロー)   |    | 上野修                                                                                                |
| (科 研 費 研 究 員) |    | 山口博行                                                                                               |
| (外 来 研 究 員)   |    | 松本結                                                                                                |
| (センター事務助手)    |    | 赤迫こずえ                                                                                              |
| (研 究 生)       |    | 宿里充穂、押山千秋、菅井智昭、橋本侑樹、沖村宰、高橋雄太、宗田卓史、<br>鈴木香寿恵、内田裕輝 (6.9～)、笠原和美 (6.23～)、鯉淵郁也 (9.15～)、<br>森圭史 (12.15～) |
| (研 究 見 習 生)   |    | 栗林熙樹 (4.28～)、小林般 (11.10～)                                                                          |

## 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”に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。令和2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、発達的学習プロセスを通じた認知機能の関係に着目して実験を行った。実験の結果、神経回路内の興奮/抑制性バランスの乱れが、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を引き起こし、一方、階層間の結合性の変化が、感覚への過敏・鈍麻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、原著論文2編として出版した。

#### b. 機械学習・人工知能(AI)技術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ことのできる方法で、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。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。本研究の成果は、プレプリントとして公開済みで、原著論文2編として発表予定である。

#### c. 計算論的精神医学論文データベースの開発

計算論的精神医学は、神経科学、精神医学、数学的モデル化にまたがる様々なバックグラウンドを持つ研究者の参画が必要とされる、非常に学際的な分野である。したがって、計算論的精神医学の研究を加速させるためには、1つ1つの研究を、神経科学、精神医学、計算モデルの観点から整理して、異なる分野から得られた知識と結びつけることが極めて重要である。本研究部では、計算論的精神医学の論文を神経科学、精神医学、数理モデルの観点でタグ付けし、2次元マップ上でタグに沿って研究領域の状況を可視化するデータベース、CPSYMAP (<https://ncnp-cpsy-rmap.web.app/>)を開発した。本研究により、「どの病気のどういう症状に数理モデルがあって、逆にどういうところが欠けているのか」を可視化して、先行研究の分布や今後さらに研究すべき領域を知ることが可能となり、今後の計算論的精神医学の方向性を決める上で重要な基盤が提供される。本研究の成果は、原著論文1編として発表した。

### 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。令和 2 年度は、当初の計画通り研究参加登録を完了した全目標症例数（44 例）の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、第三者の外部生物統計学者による解析を実施した。

また、ハイパーソニック・エフェクトが報酬系神経回路を活性化する点に着目し、アルコール依存症に対する治療法開発を国立病院機構・久里浜医療センターとの共同研究として実施した。令和 2 年度には、それまでに実施した RCT で集まった症例（40 例）の解析を行った。その結果、ハイパーソニック・エフェクトにより、アルコールに対する渴望感が有意に低下することが明らかになった。本研究成果の論文執筆を終え、間もなく投稿予定である。

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、認知症の心理・行動症状（BPSD）に対する新たな治療法開発を目的とした臨床研究については、COVID-19 の影響により、一切の臨床研究を中断せざるを得なかった。今後、ワクチン接種の普及などにより、状況が改善した折りに、円滑に研究が再開できるよう、複数の施設と共同研究に向けた打合せを実施している。

b. 超音波発声とマウスの行動に関する研究（基礎研究）

環境は動物の行動や健康と深く結びついており、その影響は環境エンリッチメント研究などの幅広い分野で議論されている。本研究部では、特に音環境に着目し、高周波成分を豊富に含む音響情報が、マウスに与える影響について検討を進めている。これまでに、音環境に使用した音の種類に応じて、マウスの活動性、探索行動、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ており、令和 2 年度には、これらの効果が飼育環境下の騒音状態によって変化する可能性を突き止めた。本研究部ではすでに、飼育環境下の音環境がマウスの寿命に影響することも報告しており、このような音響情報の効果は個体の性別や状態により異なることもわかっている。今後、自然環境音のような高周波成分を含む音響情報の効果を、飼育環境下の騒音状態との関係も含めて明らかにすることができれば、音響情報が動物の行動や内分泌、寿命などに与える影響のメカニズム解明につながるだろう。これらの成果は、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とともに、音響情報の安全性や快適性を考えるうえで重要な知見を提供すると期待できる。

### 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を務めるとともに、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、脳科学の産学連携およびアウトリーチに貢献した。また各種競争的研究資金の審査委員を務めた。山下は、富士フイルム株式会社、株式会社デロイトアナリティクス社からの受託共同研究を実施し、産学連携活動に努めた。早稲田大学産学連携アドバイザーとして、同学の大学院生の研究活動支援を行った。また競争的研究資金の審査員を務めた。



#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Tanaka T, Isomura Y, Kobayashi K, Hanakawa T, Tanaka S, Honda M: Electrophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Neural Activity in the Rat Motor Cortex. *Frontiers in Neuroscience* 14, Jun, 2020.
- 2) Hosoda C, Tsujimoto S, Tatekawa M, Honda M, Osu R, Hanakawa T: Plastic frontal pole cortex structure related to individual persistence for goal achievement. *Commun Biol* 3: 194, Apr, 2020.
- 3) Kato A, Kunisato Y, Katahira K, Okimura T, Yamashita Y: Computational Psychiatry Research Map (CPSYMAP): a New Database for Visualizing Research Papers. *Front. Psychiatry*. 11:578706, Dec, 2020.
- 4) Idei H, Murata S, Yamashita Y, Ogata T: Homogeneous Intrinsic Neuronal Excitability Induces Overfitting to Sensory Noise: A Robot Model of Neurodevelopmental Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 11:762, Aug, 2020.
- 5) Katahira K, Kunisato Y, Okimura T, Yamashita Y: Retrospective surprise: A computational component for active inference. *Journal of Mathematical Psychology*. 96: 102347, Apr, 2020.
- 6) Shigemoto Y, Sone D, Okita K, Maikusa N, Yamao T, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, Kato K, Sato N, Matsuda H: Gray matter structural networks related to (18)F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients. *eNeurological Sci*. 22: 100309, Jan, 2021.
- 7) Sone D, Shigemoto Y, Ogawa M, Maikusa N, Okita K, Takano H, Kato K, Sato N, Matsuda H: Association between neurite metrics and tau/inflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 12(1): e12125, Nov, 2020.
- 8) Hosogoshi H, Takebayashi Y, Ito M, Fujisato H, Kato N, Nakajima S, Oe Y, Miyamae M, Kanie A, Horikoshi M: Expressive suppression of emotion is a moderator of anxiety in a unified protocol for transdiagnostic treatment of anxiety and depressive disorders: A secondary analysis, *Journal of Affective Disorders*. 277: 1-4, Jul, 2020.
- 9) Keiko Y, Takebayashi Y, Miyamae M, Komazawa A, Yokoyama C, Ito M: Role of focusing on the positive side during COVID-19 outbreak: Mental health perspective from positive psychology. *psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 12(S1): S49-S50, Jun, 2020.

###### (2) 著書

- 1) 宮前光宏: 第2章 診断横断アセスメントと事例概念化. 不安とうつの統一プロトコル 診断を超えた認知行動療法 臨床応用編(編・著: デイビッド H. バローウ, トッド J. ファーキオーニ, 監訳: 伊藤正哉, 堀越 勝), 診断と治療社, 東京, pp11-25, Apr, 2020.

###### (3) 総説

- 1) 本田 学: 情報医学・情報医療の体系化に向けて. *ACADEMIA*. 179:2-17, Dec, 2020.
- 2) 本田 学: 阿吽の呼吸の神経基盤. *BRAIN and NERVE*. 72:1283-1292, Nov, 2020.
- 3) 本田 学: 情報医学の視点から考える治療環境. 病院設備. 62: 54-57, Jul, 2020.
- 4) 本田 学: 超高周波を豊富に含む自然環境音を用いた情報環境医療. 騒音制御. 44:58-62, Apr,

2020.

- 5) Yamashita Y: Psychiatric disorders as failures in the prediction machine. Psychiatry Clin. Neurosci. 75: 1-2., Jan, 2021.
- 6) 山下 祐一: 脳の計算の異常として心の病を探る. ACADEMIA. 179:48-54, Dec, 2020
- 7) 高橋英彦, 山下祐一, 銅谷賢治: AI と脳神経科学—精神神経疾患へのデータ駆動と理論駆動のアプローチ. Clinical Neuroscience. 38:1358-1363, Nov, 2020.
- 8) 伊藤正哉・菊池安希子・宮前光宏・正木智子: 心的外傷後ストレス障害に対する認知処理療法の進め方とポイント. 精神療法増刊第7号: 95-104, Jun, 2020.

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

- 1) プレスリリース 科学技術振興機構, 東京大学, 帝京大学, 国立精神神経医療研究センター合同: 細田千尋, 花川隆, 本田学他: 脳画像から『やり抜く力』を予測する手法を開発 ~目標の細分化が脳を変化させ達成を支援—Apr, 2020, <https://www.ncnp.go.jp/topics/2020/20200430.html>
- 2) プレスリリース 国立精神・神経医療研究センター: 加藤郁佳, 国里愛彦, 沖村宰, 片平健太郎, 山下祐一: 計算論的精神医学のデータベースの構築~精神疾患の理解と治療法の解決に向けて—Dec, 2020, <https://www.ncnp.go.jp/topics/2020/20201204.html>
- 3) プレスリリース 早稲田大学, 国立精神神経医療研究センター合同, 出井勇人, 尾形哲也, 村田真悟, 山下祐一: 神経発達障害の認知行動異常のメカニズムを解明—Aug, 2020, <https://www.ncnp.go.jp/topics/2020/20200812.html>

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学: 脳情報から精神・神経疾患に迫る「情報医学」の可能. 第73回日本自律神経学会総会教育講演, 千葉, 11.20, 2020.
- 2) 本田 学: ハイパーソニックによる報酬系活性化(情報医学の観点から). 第9回日本ポジティブサイコロジイ医学会学術集会教育講演, オンライン, 11.6, 2020.
- 3) 山下祐一: 脳の計算理論を用いて運動主体感異常の病態メカニズムに迫る. 第116回日本精神神経学会学術総会, Web 開催, 9.28-30, 2020.
- 4) 宮前光宏, 伊藤正哉: ポジティブ価値システムに焦点を当てた認知行動療法. 日本ポジティブサイコロジイ医学会第9回大会, 招待講演, Web 開催, 11.7, 2020.
- 5) 宮前光宏: ポジティブ価値システムに焦点を当てた認知行動療法: 近年の動向とその可能性について. 日本認知・行動療学会第46回大会, 大会企画シンポジウム, Web 開催, 9.11-10.11, 2020.
- 6) 内田照久, 林 大輔, 松本 結, 上村卓也, 森勢将雅: “好きな声”ってどんな声?—心理学・神経科学・情報科学が探る“声の嗜好性”—[公募シンポジウム 13 (SS-013)], 日本心理学会第84回大会発表論文集, SS(4), 東洋大学 [Web 開催], 10.10, 2020.

(2) 国際学会

- 1) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Hoshino M, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Understanding

cognitive impairment in neurodevelopmental disorders as an imbalance between stochastic and deterministic dynamics in neural networks. International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science, Online, 10.10-10.12, 2020.

- 2) Yamaguchi H, Hashimoto Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Hanakawa T, Honda M, Yamashita Y: Feature extraction for Schizophrenia brain image using Convolutional neural network. International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science, WEB, 10.10-10.11, 2020.
- 3) Yohsizawa H, Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Honda M, Moriyama M: Reciprocal cortical activation patterns during molar and incisal biting correlated with bite force levels: an fMRI study. 9th International Orthodontic Congress, Yokohama, Japan, 10.4-10.6, 2020.
- 4) Haga Y, Hata J, Kaneko T, Yamada T, Komaki Y, Seki F, Okano H, Okano, JH, Yamamori T, Ichinohe N, Yamashita Y, Furukawa A, and Komatsu M: Resting-State Functional Connectome Analysis of Awake Common Marmoset with Functional MRI and Electrocorticographic. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 8.8-8.14, 2020.

### (3) 一般学会

- 1) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Hoshino M, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Acquisition of hierarchical probabilistic representations using variational recurrent neural network model. 第30回日本神経回路学会全国大会, オンライン, 12.2, 2020 (12.2-12.5).
- 2) 宗田卓史, 片平健太郎, 熊谷晋一郎, 辻田匡葵, 本田 学, 山下祐一: 自閉スペクトラム症者が体験する困りごとと症状特性との関連. 日本発達神経科学会第9回学術集会, オンライン, 11.28, 2020.
- 3) 山口博行, 橋本侑樹, 杉原玄一, 宮田淳, 村井俊哉, 高橋英彦, 本田 学, 山下祐一: 深層学習を使った精神疾患脳構造画像の特徴量抽出. 第116回日本精神神経学会学術総会, WEB, 9.28, 2020.
- 4) 内田裕輝, 山下祐一, 疋田貴俊: 人工的神経回路操作によるマウス食塩欲求の変化を強化学習モデルで再現する. 第39回日本動物行動学会, オンライン, 11.20, 2020.
- 5) 内田裕輝, 疋田貴俊, 山下祐一: 報酬/罰となる食塩;浸透圧維持の強化学習モデル. 第2回脳科学サロン, オンライン, 10.10, 2020.
- 6) Uchida Y, Hikida T, Yamashita Y: Reinforcement learning model for osmoregulation: Is salt reward or punishment? 2020年度日本数理生物学会年会, 名古屋, 9.22, 2020.
- 7) 高橋雄太, 村田真悟, 出井勇人, 富田博秋, 山下 祐一: 予測符号化理論に基づくニューラルネットワークを用いた自閉スペクトラム症における表情認知特性に関する検討. 第42回日本生物学的精神医学会年会, 仙台, 8.21-8.23, 2020.

### (4) その他

- 1) 本田 学: 医療という ART(対面診療の芸術性)に役立つ ICT ツール~感動する脳の仕組み. 日本医師会令和2年度医療情報システム協議会, 文京区(日本医師会館小講堂), 3.6, 2021.
- 2) 本田 学: 脳の情報処理から精神・神経疾患に迫る「情報医療」の可能性. 第59回亀山正芳記念神経懇話会, オンライン開催, 12.12, 2020.
- 3) 本田 学: 「音のビタミン~音環境から健康へのアプローチ~」. シニア自然大学校 地球環境「自然学」講座講演会, 大阪市, 10.24, 2020.

### 3. 班会議発表

なし

## 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)
- ・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機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 新学術領域研究(研究領域提案型)「深層学習を用いた安静時機能的 MRI からの汎用微量抽出」(研究代表者 山下祐一)
- ・科学研究費補助金 基盤研究 A 「人工知能技術と疾患横断的・次元的アプローチに基づく精神障害の計算論的診断学の創出」(研究代表者 山下祐一)
- ・科学研究費補助金 基盤研究 A 「意識変容の現象学——哲学・数学・神経科学・ロボティクスによる学際的アプローチ」(分担研究者 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 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)
- ・受託共同研究「計算論的モデリングを用いた行動データ手法のビジネス応用可能性の研究」(研究担当者 山下祐一)
- ・日本医療研究開発機構「神経変性モデルマーマーモセット研究の中の認知症モデルマーマーモセットの産出と評価」(研究分担者 加藤孝一)
- ・学術研究助成基金助成金 基盤研究 C 「ミクログリアおよびその活動を画像化する PET トレーサーの開発」(研究代表者 加藤孝一)
- ・精神・神経疾患研究開発費「脳神経疾患研究に資する霊長類モデル動物の作出と評価に関する基盤的研究」(研究分担者 加藤孝一)
- ・学術研究助成基金助成金 挑戦的研究(萌芽)「PET による脳脊髄ミクログリアイメージングによって慢性痛を可視化する研究」(研究分担者 加藤孝一)
- ・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「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)
- ・池谷科学技術振興財団研究助成金「ウェアラブル脳磁測定装置の開発を目的としたレーザ誘起ダイヤモンド NV センター作成法の開発」(研究代表者 黒瀬範子)
- ・天田財団研究開発助成金「ウェアラブル脳磁計開発のためのレーザ誘起ダイヤモンド NV センター作成法の開発」(研究代表者 黒瀬範子)



## 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, 川内大輔
- (リサーチフェロー) 有村奈利子, 嶋岡可純, 宮下聡
- (科研費研究員) 大輪智雄, 橋詰晃一, 出羽健一(～2020.8.31)
- (特任研究員) 林 崇
- (科研費研究補助員) 坂本亜沙美, 都築明子, 蛇見真紀(2020.6.15～)
- (科研費事務助手) 柴田陽子
- (センター研究補助員) 高山明美
- (研究生) 小方茂弘, 山城邦比古, 足立透真, 白石棕, 一條研太郎, 霜田真奈, 市川里穂, 植竹寛倫, 藤山知之, 早瀬ヨネ子, 王万晨(2020.9.1～), 出羽健一(2020.9.1～)
- (研究見習生) 石橋佳奈, 陶山京香
- (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、*AUTS2* の各脳領域特異的なノックアウト (KO) マウスを用いて研究を行なっている。まず、終脳特異的 *Auts2* KO マウス的大脑では、興奮性シナプスが過剰に形成され、神経回路内の興奮/抑制性バランスに不均衡が生じること、また、その結果、運動学習や社会性構築などに障害を示すことを明らかにした (堀, 山城, 嶋岡, 江草, 坂本ら, *iScience*, 2020) また、小脳特異的 *Auts2* KO マウスでは、主にプルキンエ細胞の発達障害によって小脳が縮小し、運動学習や音声コミュニケーションに障害をもたらすことを明らかにした (山城, 堀, 嶋岡, 江草, 坂本ら, *iScience*, 2020a)。また、嶋岡, 江草らは、*Auts2* を欠損させることで神経細胞の産生能が低下し、大脳皮質や海馬歯状回が縮小することを見出した (堀, 江草, 嶋岡, 坂本ら, *iScience*, 2020b)。さらに、生理学研究所との共同研究で行なったトランスクリプトーム解析から、*Robo1* や *Sox11* など、終脳形成に関わるこれらの因子が *AUTS2* の下流で働く可能性を見出した (山城, 堀, 嶋岡, 江草, 坂本ら)。
- 2) てんかん自然発症ラットの原因遺伝子として *DSCAML1* を同定した。さらに、NCNP のてんかん症例バイオバンクから、15 種の *DSCAML1* 遺伝子にミスセンス変異を見つけた。その中で *DSCAML1*<sup>A2105T</sup> 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*<sup>A2105T</sup> Knock In (KI) マウスを作製した。 *DSCAML1*<sup>A2105T</sup> KI マ



ウスは、脳波異常が見られた。従って、NCNP の患者型ミスセンス変異はてんかんの発症に関与する可能性が示唆された（早瀬，橋詰，田谷ら，Acta Neuropathol Commun 2020）。さらに，DSCAML1<sup>A2105T</sup> KI マウスに化学シャペロンを投与することで，脳波異常の改善を確認した。現在，この研究成果をまとめている（橋詰，田谷）。また DSCAML1 遺伝子のミスセンス変異が精神疾患の発症に関与する可能性があることを見出した（小方，田谷ら，Gene Cells 2021）。近年，mTOR シグナルの亢進が，精神・神経疾患患者から多数報告されている。我々は DSCAML1 の発現低下が mTOR シグナルの亢進に繋がる可能性をてんかん手術検体とマウスを用いて解析している（田谷，橋詰，小方，陶山）。また，DSCAML1 の family 分子である *DSCAM* 欠損マウスは，歩行の不安定，振戦などの錐体外路障害様行動異常が見られた。さらに，*DSCAM* 欠損マウスは特に中脳と小脳に異常が見られた。中脳では，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，岡田，出羽，植竹，都築ら，Science Adv 2020）。現在，小脳での DSCAM の機能解析を進めている（有村，出羽，都築）。

- 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。そして，顆粒細胞前駆細胞の中で，さらに増殖を続けるものと細胞分化に向かうものがあり，それらが Notch シグナル系で制御されていることを見出した（足立，宮下，下田，川内，星野ら，eNeuro in press）。さらに，Meis1, Prox1 などの転写因子群，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，足立，白石，霜田，一條）。
- 4) ドイツ小児癌センターとの共同研究により，新規の上皮腫特異的な ZFTA 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，その下流で腫瘍形成に関与する遺伝子群を網羅的に解析・同定した（川内，Cancer Discovery 2021）。一方で，髄芽腫の発達時に起こるエピジェネティックな分子機構を ATAC-seq や RNAseq を用いて解析を継続している（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するとともに，脳腫瘍内に低分子を輸送する高分子ミセルの開発に着手した（川内，霜田，白石，足立）。また病態脳で特異的に活性化する分子シグナルが細胞分化を転換する現象についての研究を開始した（川内，足立，王）。

### III. 社会活動

- 1) 星野は，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 4 名（同大学の連携教授として），東邦大学の大学院生 1 名（同大学の客員教授として），北里大学の大学生 2 名の研究指導を行った。
- 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 Nature Communications, eLife, Neuroscience Research, Cell Structure and Function 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，北里大学の学生 1 名の研究指導を行った。
- 8) 堀は，Human Molecular Genetics, Gene などの国際学術誌の投稿論文の論文査読を行なった。

- 9) 川内は第 79 回日本癌学会においてシンポジストとして招待講演を行った。
- 10) 川内は第 19 回国際小児脳腫瘍学会においてシンポジストとして招待講演を行い、四つのセッションで座長を務め、学会進行に貢献した。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Adachi T, Miyashita S, Yamashita M, Shimoda M, Okonechnikov K, Chavez L, Kool M, Pfister SM, Inoue T, Kawauchi D, Hoshino M: Notch Signaling between Cerebellar Granule Cell Progenitors. *eNeuro*. in press.
- 2) Ogata S, Hashizume K, Hayase Y, Kanno Y, Hori K, Balan S, Yoshikawa T, Takahashi H, Taya S, Hoshino M: Potential involvement of DSCAML1 mutations in neurodevelopmental disorders. *Genes Cells*. 26(3): 136-151, Mar, 2021
- 3) Yamashita M, Owa T, Shiraishi R, Adachi T, Ichijo K, Taya S, Miyashita S, Hoshino M: The role of SCF<sup>Skp2</sup> and SCF <sup>$\beta$ -TrCP1/2</sup> in the cerebellar granule cell precursors. *Genes Cells*. 25(12): 796-810, Dec, 2020
- 4) Yamashiro K, Hori K, Lai ESK, Aoki R, Shimaoka K, Arimura N, Egusa SF, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Watanabe T, Uesaka N, Kano M, Hoshino M: AUTS2 Governs Cerebellar Development, Purkinje Cell Maturation, Motor Function and Social Communication. *iScience*. 18; 23(12): 101820, Nov, 2020
- 5) Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto YI, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S, Hoshino M: Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun*. 30, 8(1): 206, Nov, 2020
- 6) Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa KI, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Sci Adv*. 2, 6(36): eaba1693, Sep, 2020
- 7) Kutscher LM, Okonechnikov K, Batora NV, Clark J, Silva PBG, Vouri M, van Rijn S, Sieber L, Statz B, Gearhart MD, Shiraishi R, Mack N, Orr BA, Korshunov A, Gudenas BL, Smith KS, Mercier AL, Ayrault O, Hoshino M, Kool M, von Hoff K, Graf N, Fleischhack G, Bardwell VJ, Pfister SM, Northcott PA, Kawauchi D: Functional loss of a noncanonical BCOR-PRC1.1 complex accelerates SHH-driven medulloblastoma formation. *Genes Dev*. 1; 34(17-18): 1161-1176, Sep, 2020
- 8) Hori K, Yamashiro K, Nagai T, Shan W, Egusa SF, Shimaoka K, Kuniishi H, Sekiguchi M, Go Y, Tatsumoto S, Yamada M, Shiraishi R, Kanno K, Miyashita S, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Sone M, Sohya K, Kunugi H, Wada K, Yamada M, Yamada K, Hoshino M: AUTS2 Regulation of Synapses for Proper Synaptic Inputs and Social Communication. *iScience*. 26;23(6):101183, Jun, 2020

- 9) Haag D, Mack N, Benites Goncalves da Silva P, Statz B, Clark J, Tanabe K, Sharma T, Jäger N, Jones DTW, Kawauchi D, Wernig M, Pfister SM: H3.3-K27M drives neural stem cell-specific gliomagenesis in a human iPSC-derived model. *Cancer Cell* 39(3): 407-422, Mar, 2021
- 10) Szulzewsky F, Arora S, Hoellerbauer P, King C, Nathan E, Chan M, Cimino PJ, Ozawa T, Kawauchi D, Pajtler KW, Gilbertson RJ, Paddison PJ, Vasioukhin V, Gujral TS, Holland EC: Comparison of tumor-associated YAP1 fusions identifies a recurrent set of functions critical for oncogenesis. *Genes Dev.* 1;34(15-16):1051-1064, Aug, 2020

## (2) 著書

- 1) 井上高良, 星野幹雄: 3.4 章「動物遺伝子の発現」動物の事典, 朝倉書店, pp 120-126, Nov, 2020
- 2) 井上高良, 星野幹雄: 3.5 章「遺伝子の発現調節」動物の事典, 朝倉書店, pp 127-135, Nov, 2020

## (3) 総説

- 1) 星野幹雄, 堀啓: AUTS2 症候群と AUTS2 遺伝子. CLINICAL NEUROSCIENCE. 38(12): 1561-1563, Dec, 2020

## (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 (シンポジウムオーガナイザー), 堀啓: 精神疾患関連遺伝子 AUTS2 の神経発生における機能と病理. NPBPPP 合同年会 ONLINE, 8.22, 2020(8.21-8.23)
- 2) Hoshino M, Hori K: Neuronal progenitors and synapses in psychiatric disease mouse model, 第 43 回日本神経科学学会大会, ONLINE, 7.31, 2020(7.29-8.1)
- 3) 星野幹雄, 宮下聡: 小脳顆粒細胞分化の分子機構と発達期曝露による影響評価. 第 47 回日本毒性学会年会, ONLINE, 6.30, 2020(6.29-7.1)
- 4) Kawauchi D: C11orf95 rearrangements dictate oncogenic dependence in supratentorial brain tumors. 第 79 回日本癌学会, 広島, 10.2, 2020(10.1-10.3)
- 5) 有村奈利子 (座長): 幼若神経細胞の脳室面離脱: 接着解除の分子機構. 第 63 回日本神経化学学会大会, ONLINE, 9.11, 2020(9.10-9.12)

### (2) 国際学会

- 1) Kawauchi D: Future prospective in preclinical studies of pediatric brain tumors using mouse molecular genetic technologies. 第 19 回国際小児脳腫瘍シンポジウム, 長野, 12.14, 2020(12.13-12.16)

### (3) 一般学会

- 1) 有村奈利子 (座長): DSCAM が制御する神経細胞の脳室面離脱: RapGEF2 と N-cadherin の機能抑制を介して. 第 43 回日本分子生物学会年会, ONLINE, 12.4, 2020(12.2-12.4)
- 2) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 五飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における Meis1 の新規機能による分化制御機構の解明. 第 43 回日本分子生物学会年会,

ONLINE, 12.1, 2020.(12.2-12.4)

- 3) 足立透真: 小脳顆粒前駆細胞間における Notch シグナルの機能解析. 第 14 回神経発生討論会, ONLINE, 3.19, 2021.(3.19-3.20)
- 4) Shiraishi R, Shimoda M, Maruyama R, Kawauchi D: Analysis of epigenetic alteration required for malignant transformation of pre-neoplastic cells in a brain tumor. 第 79 回日本癌学会学術総会, 広島, リーガロイヤルホテル広島, 10.1, 2020(10.1-10.3)

(4) その他

### 3. 班会議発表

- 1) 有村奈利子, 星野幹雄: 小脳シナプス形成における 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 2 年度班会議, ONLINE, 12.10, 2020
- 2) 田谷真一郎, 橋詰晃一, 小方茂弘, 飯島圭哉, 岩崎真樹, 星野幹雄: てんかん発症関連因子 DSCAML1 による新規 mTOR シグナル制御機構の解明. 精神・神経疾患研究開発費(1-4)「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」中川班(分担研究者 星野幹雄) 令和 2 年度班会議, ONLINE, 7.12, 2020
- 3) 堀啓, 星野幹雄: 精神・神経疾患関連遺伝子 *Auts2* 異常によるシナプス病態の解明. 精神・神経疾患研究開発費(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」中川班(分担研究者 星野幹雄) 令和 2 年度班会議, ONLINE, 11.19, 2020

## 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) 科学研究費助成事業 基盤研究(B) 花川班「学習による小脳構造マクロ可塑性の神経生物学的機構の解明研究」(研究分担者 星野幹雄)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 国立高度専門医療研究センター 医療研究連携推進本部横断的研究推進費「ライフコースのメンタルヘルス課題についての疾病レジストリを活用した 6NC による共同研究プロジェクト」(分担研究者 星野幹雄)
- 8) 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)



- 9) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「てんかん発症関連遺伝子 DSCAML1 による新規 mTOR シグナル活性調節機構の解明」(研究代表者 田谷真一郎)
- 10) 公益信託 康本徳守記念結節性硬化症関連神経難病研究基金 2019 年度研究助成「新規 mTOR シグナル抑制因子 DSCAML1 による結節性硬化症発症機序の解明」(研究代表者 田谷真一郎)
- 11) 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)
- 12) 公益財団法人 母子健康協会 令和 2 年度小児医学研究助成「疾病モデルマウスを用いた小頭症の病態機序の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 13) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「遺伝子変異に応じたがんシグナルの固定を基盤とした小児脳腫瘍の新規治療法に関する研究開発」(研究代表者 川内大輔)
- 14) 日本学術振興会 国際共同研究加速基金 帰国発展研究「神経発生工学とヒト腫瘍ゲノム学を駆使した脳腫瘍発症の新規メカニズム解明」(研究代表者 川内大輔)
- 15) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした遺伝子疾患の新しい治療法開発」青木班 (分担研究者 川内大輔)
- 16) 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 令和 2 年度助成金「マウス発生工学を駆使したエピジェネティックな脳腫瘍形成機構の解明」(研究代表者 川内大輔)
- 17) 公益財団法人 上原記念生命科学財団 2020 年助成金「小児脳腫瘍の epigenetic な発がん機構の解明」(研究代表者 川内大輔)
- 18) 公益財団法人 高松宮妃癌研究基金 令和 2 年度研究助成金「マウス発生工学と腫瘍ゲノム学を駆使したエピジェネティック脳腫瘍形成メカニズムの解明」(研究代表者 川内大輔)
- 19) 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 2020 年度持田記念研究助成金「クロマチン制御因子変異体の小児髄芽腫形成における役割の解析」(研究代表者 川内大輔)
- 20) THE BRAIN TUMOUR CHARITY「Targeting Src as a Driver of CNS Grp 4 Medulloblastoma and Glioma」(研究代表者 川内大輔)
- 21) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 2020 年度共同研究「ヒト ES 細胞由来の人工脳細胞を用いた脳腫瘍モデルの開発」(共同研究者 川内大輔)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 公益財団法人 薬理研究会 2020 年度研究助成「てんかん発症脆弱性因子 DSCAML1 を標的にする抗てんかん治療薬の探索」(研究代表者 有村奈利子)
- 28) 科学研究費助成事業 若手研究「Unipolar brush cells が小脳機能に果たす役割の解明」(研究代表者 宮下聡)



- 29) 科学研究費助成事業 若手研究「細胞間相互作用による mTOR シグナルの新規制御機構の解明」  
(研究代表者 橋詰晃一)
- 30) 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)
- 31) 日本学術振興会 特別研究員 DC 2「小脳顆粒細胞の新規発生制御機構の解明ー小児がんメデュロ  
ブラストーマへの展開ー」(研究代表者 白石棕)

## 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<br>小松三佐子, 宮川尚久, 中神明子, 佐々木哲也,<br>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                                                       |
| (事 務 助 手)     | 浅井ひぢり                                                                       |
| (研 究 生)       | 安江みゆき, 代田惇朗, 佐藤知子                                                           |

### 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, 佐藤知子, 中垣慶子, 川合伸幸, 一戸紀孝

抗てんかん薬であるバルプロ酸(VPA)を妊娠中に服用すると、生まれた子どもの自閉症発症のリスクが高まることが報告されている。我々は、ヒトに近縁な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VPA群として、非曝露群と比較した行動試験評価を実施している。過年度の研究から、VPA群は互惠性などの高次な社会性に障害が認められ、日中の活動量が非曝露群と比べて有意に高いことが示されたため、本モデル動物が自閉症者にみられる社会性の特性や生体機能リズムの異常を再現していることが明らかとなった。また今年度の実験結果から、ヒト臨床治験において自閉症の治療に効果を示すと報告されているオキシトシンが、本モデル動物に対しても社会性障害への有効な治療薬となる可能性が示唆された。次年度はオキシトシンによる治療効果の検討を引き続き実施し、前年度までに明らかにした過活動性の抑制に関する候補治療薬試験にも着手する予定である。

#### 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

霊長類モデル動物であ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、多細胞同時記録法、機能イメージング法、神経解剖学的手法等の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。

自閉症モデルマーモセットのECoG記録実験を行い、広い範囲の大脳皮質領域で脳機能計測をした。定型発達群と自閉症モデル群を比較すると他者行動の視覚認知時の神経反応に変容がみられることが分かった。また、自閉症モデルの視覚系を調べるための刺激開発を行った。

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

(担当者) 渡邊恵, 黒谷亨, 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大脳皮質の発達に関して、遺伝子発現解析と電気生理学的解析を行っている。自閉症モデル個体と定型発達個体の大脳皮質で発現する遺伝子を、出生直後、3ヶ月齢（幼児期、および6ヶ月齢（思春期）においてマイクロアレイを用いて解析した。自閉症モデル個体で発現が変動する遺伝子は、出生直後に発現が低下する遺伝子、3ヶ月齢で発現が低下する遺伝子、および3ヶ月齢で発現が増加する遺伝子の3種類に分類された。電気生理学的解析では、出生直後における微小シナプス電流頻度の低下や、3ヶ月齢における興奮／抑制比および長期抑圧（LTD）の変化がみられた。電気生理学的データの変動と遺伝子発現変動の間には高い相関が示された。また自閉症モデルマーモセットにおける遺伝子発現変動は、ヒトの自閉症における遺伝子発現変動と高い相関を示した。この相関はさまざまな齧歯類モデルとヒトの自閉症の間の相関より高かった。したがってこのマーモセットはヒトの自閉症をよく再現したモデルと考えられる。

### 4) 自閉症モデルマーモセット樹状突起・軸索の2光子顕微鏡観察

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

シナプス後部である樹状突起スパインとシナプス前部である軸索ブトンを、生きたマーモセットの大脳皮質で2光子顕微鏡を用いて観察し、シナプスの状態を評価することを試みている。その結果、シナプス後部である樹状突起スパインやシナプス前部である軸索ブトンは、自閉症モデルマーモセットにおいてより不安定であることがわかった。一方、脳組織のホモジナイズによって得られるシナプトソームの抽出と解析の条件検討を2020年度から開始した。2021年度に自閉症モデル動物のシナプスを不安定化させる分子等について検討する。

## 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) Akira Arafune-Mishima, Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Satoshi Watanabe, Kazuhisa Sakai, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe : Axonal Projections from Middle Temporal Area to the Pulvinar in the Common Marmoset. *Neuroscience*, 446:145-156, 2020 Oct 15
- 2) Haruo Nishijima, Fumiaki Mori, Akira Arai, Gang Zhu, Koichi Wakabayashi, Motohiro Okada, Shinya Ueno, Noritaka Ichinohe, Chieko Suzuki, Tomoya Kon, Masahiko Tomiyama : GABA storage and release in the medial globus pallidus in L-DOPA-induced dyskinesia priming. *Neurobiology of disease*, 143:104979, 2020 Sep
- 3) Alexander Woodward, Rui Gong, Hiroshi Abe, Ken Nakae, Junichi Hata, Henrik Skibbe, Yoko Yamaguchi, Shin Ishii, Hideyuki Okano, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe : The NanoZoomer artificial intelligence connectomics pipeline for tracer injection studies of the marmoset brain. *Brain structure & function*, 225(4):1225-1243, 2020 May
- 4) Suzuki W, Hiyama A, Ichinohe N, Yamashita W, Seno T, Takeichi H: Visualization by P-flow: gradient- and feature-based optical flow and vector fields extracted from image analysis. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision* 37(12), 1958 - 1964, 2020

###### (2) 著書

- 1) 一戸 紀孝 : 側頭連合野の神経解剖学. 連合野ハンドブック 神経科学×神経心理学で理解する大脳機能局在 完全版 2021年2月 医学書院

###### (3) 総説

- 1) Hiroshi Mitoma, Jerome Honnorat, Kazuhiko Yamaguchi, Mario Manto: Cerebellar long-term depression and auto immune target of auto-antibodies: the concept of LTDopathies. *Molecular Biomedicine* 2:2, 2021
- 2) Hiroshi Mitoma, Jerome Honnorat, Kazuhiko Yamaguchi, Mario Manto : Fundamental Mechanisms of Autoantibody-Induced Impairments on Ion Channels and Synapses in Immune-Mediated Cerebellar Ataxias. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(14), 4936, 13 July, 2020

###### (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

###### (3) 一般学会

- 1) 渡邊 恵, 黒谷 亨, 小賀 智文, 佐々木 哲也, 境 和久, 中垣 慶子, 野口 潤, 星野 耕平, 宮

- 脇 出, 南本 敬史, 一戸 紀孝: バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーモセットにおけるシナプス構造と生後初期発達. 第 43 回日本神経科学大会, 7.29, 2020 (7.29-8.1)
- 2) 荒船 - 三嶋 晶, 阿部 央, 谷 利樹, 益子 宏美, 速水 琢, 渡邊 恵, 境 和久, 鈴木 航, 水上 浩明, 渡我部 昭哉, 山森 哲雄, 一戸 紀孝: マーモセットの運動視に関わる MT 野から視床枕への投射. 第 43 回日本神経科学大会, 7.30, 2020 (7.29-8.1)
  - 3) 中村 月香, 中神 明子, 中垣 慶子, 川合 伸幸, 一戸 紀孝: 自閉症モデルマーモセットは過活動性を示す. 第 43 回日本神経科学大会, 7.29, 2020 (7.29-8.1)
  - 4) Henrik Skibbe, Seyedeh Faegheh Yeganli, Muhammad Febrian Rachmadi, Carlos Enrique Gutierrez, Hiromichi Tsukada, Junichi Hata, Nakae Ken, Toshiki Tani, Hiroshi Abe, Rui Gong, Alexander Woodward, Shin Ishii, Tomomi Shimogori, Okano Hideyuki, Noritaka Ichinohe, Kenji Doya, Tetsuo Yamamori, Akiya Watakabe : An image processing pipeline for automated mapping of structural information in the marmoset brain. The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 7.30, 2020(7.29-8.1)
  - 5) 谷 利樹, 阿部 央, 益子 宏美, 境 和久, 渡邊 恵, 鈴木 航, 水上 浩明, 渡我部 昭哉, 山森 哲雄, 一戸 紀孝: コモンマーモセットの高周波知覚に関わるモジュラー神経ネットワーク, 第 43 回日本神経科学大会, 7.31, 2020 (7.29-8.1)
  - 6) Woodward Mark Alexander, Mitchell Rogers, Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Rui Gong, Noritaka Ichinohe, Trevor Gee, Patrice Delmas, Tetsuo Yamamori : Towards Quantitative Brain Architecture Analysis for Delineating the Cortex of the Common Marmoset Brain. The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 7.31, 2020 (7.29-8.1)
  - 7) 郷 康広, 渡邊 恵, 小賀 智文, 辰本 将司, 石川 裕恵, 白井 千夏, 一戸 紀孝: 自閉症モデルマーモセット脳におけるシングルセル遺伝子発現解析, 第 10 回日本マーモセット研究会大会, 1.26, 2021 (1.26-27)
  - 8) 代田 惇朗, 山口 和彦, 一戸 紀孝: 刺激回数によって変わる平行線維-小脳プルキンエ細胞間シナプスの長期増強 LTP/長期抑圧 LTD, 第 11 回日本小脳学会, 3.13, 2021

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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」
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉症モデルマーモットによる臍帯血移植治療法の開発」(代表: 一戸紀孝)
- 6) 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)



# 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。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、令和2年度は、MSの病態解明で重要な PNAS 論文を二編発表することが叶い (Takewaki et al. PNAS 2020; Raveney et al. PNAS 2021)、MSと腸内細菌叢、治療薬開発について NHK World の Medical Frontier で世界に紹介されるという機会に恵まれた。また、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が、ME/CFSの診断技術開発でも大きな成果が得られた。

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り、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オーームは、神経・精神疾患の病態理解や治療法開発に必須である。脳神経疾患を全身病として捉え、脳・腸・免疫のネットワークの乱れに焦点を当てる研究も AMED-CREST、AMED 研究などで推進している。

当部では NMO 研究を進める中で、2011 年には抗アクアポリン4抗体産生性のプラズマブラストを標的とする治療の有効性を推測・提案し (Chihara et al. PNAS 2011)、NCNP 病院で抗 IL-6 受容体抗体治療の有効性を証明した (Araki et al. 2014)。さらに国際共同治験により新規抗 IL-6 受容体抗体 Satralizumab が NMOSD の再発を有意に抑制することを報告した (Yamamura et al. NEJM 2019)。令和2年度には、Satralizumab が日本を含む世界各国で承認され処方できるようになった。NCNP が新薬開発で大きな貢献を果たすことができたのは、実に喜ばしいことである。一方で、抗アクアポリン4抗体測定が治療法選択に重要であることが明確になった。

バイオマーカーを用いた精密医療 (precision medicine) の必要性が実感される中で、当部では MS/NMO の診療に有用なバイオマーカーの研究を進めてきた。抗アクアポリン4抗体やプラズマブラストの測定は治療法選択に有用であるが、神経系慢性炎症を惹起する Eomes 陽性 Th 細胞が SPMS 進行期のマーカーになることが明らかになり (Raveney et al. PNAS 2021)、プレスリリースを行った。

当研究部では 2001 年に MS の新規治療薬候補として糖脂質 OCH を同定し (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2年度には再発性 MS 30 例を対象とする phase II 試験が、あと一步で完了というレベルに到達した。

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、台湾、インドの研究者が活躍している。

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。

## 令和2年度 人事一覧

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (部長)        | 山村 隆                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (室長)        | 大木 伸司, 佐藤 和貴郎                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (リサーチフェロー)  | El Darawish Yosif Mahmoud, 山口 広美, 張 晨陽 (～5/31)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (テクニカルフェロー) | 竹尾 明子 (9/1～)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (科研費研究員)    | Benjamin JE. Raveney, 葉 姿汶 (12/1～)                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (科研費研究補助員)  | 佐々木 博世, 古藤 千春, 竹尾 明子 (～8/31)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (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),<br>高橋 和也(医王病院), 三宅 幸子(順天堂大学),<br>田川 朝子(平塚市民病院), 能登 大介(順天堂大学),<br>尾上 祐行(獨協医科大学埼玉医療センター),<br>佐久間 啓(東京都医学総合研究所),<br>木村 公俊(Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital)<br>荒木 学(河北総合病院)<br>張 晨陽 (6/1～) (東京医科歯科大学)<br>門脇 淳 (6/9～) (Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital) |
| (研究生)       | 池口 亮太郎, 松岡 貴子, 金澤 智美, 竹脇 大貴,<br>蓑手 美彩子, 小野 紘彦, 土居 芳充, 高橋 文緒, 天野 永一郎                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (研究見習生)     | 遊佐 涼介 (9/1～)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (外来研究員)     | Shanthappa Manu Mallahalli, 佐藤 裕                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (外来研究補助員)   | 古澤 雅子, 井上 桐, 岡田 知子 (～8/31)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 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, 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 (Raveney et al. PNAS 2021). また同細胞のリガンド探索の研究も着実に進展した. 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).

### 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 II 試験で, コロナ感染拡大のなかでの遅れはみられたが, 目標 30 症例のうち 25 例のエントリーを果たした. 共同研究のパートナーである慶應大学では, クローン病を対象とした OCH 医師主導試験の準備が進んだ. OCH は腸内細菌産生する糖脂質の改変体であるが, コロナウイルスなど感染症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。医科歯科大学から天野医師（大学院生）が研究に参加し、NMOSD の発症に関連する B 細胞についての新たなプロジェクトを開始した。

4) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究

これまでに服部研（東大-早稲田-理研）との共同研究により、MS 糞便試料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 に属していることなどを明らかにしてきた（PLOS ONE 2015）。令和 2 年度には、メタゲノム解析や代謝産物解析の結果がまとまり、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報告した（Takewaki et al. PNAS 2020）。さらに二次進行型 MS の重症度と関連する腸内細菌を複数同定し、一部の菌の患者糞便からの分離・培養にも成功した。

平成 30 年度より、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）を推進している。CREST の支援により、NCNP 内で無菌マウスやノトビオートマウスを用いた EAE 研究を実施できる環境を整備した。永年の準備期間を経て、令和 2 年度には SPMS 患者から分離した腸内細菌のノトビオートマウスの作製に成功した。

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（ME/CFS）は、疲労症状とともに高次脳機能障害、睡眠障害、自律神経障害、光・音過敏、ブレインフォグ、痛みの症状などを伴う難治性疾患であり、感染症を契機として発症することが多い。最近では COVID-19 感染のあとに ME/CFS を発症する症例が内外で増え、注目される領域である。当部では佐藤和貴郎室長と山村が、6 年前から本疾患の病態解明に力を注いできた。外来診療を 200 名以上の患者で実施した経験、および MRI 拡散テンソル解析、免疫解析によって、ME/CFS が神経免疫性疾患であることを明らかにした。佐藤室長が主任を務める AMED 研究班では、BCR レパトア解析によって ME/CFS を客観的に診断できることを明らかにした（令和 3 年度業績）。

6) NR4A2 分子の多発性硬化症病態と二次進行型 MS 研究：

当研究部で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てきた。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、詳細な解析結果をまとめた（論文投稿中）。

7) 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（論文 revise 中）。

### 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：

##### ■視神経脊髄炎に関する紹介記事

- ・YAHOO!ニュース JAPAN. Medical Note. 診断誤れば両眼失明も 難病「視神経脊髄炎」を正しく治療するために知っておくべきこと.(2020.6.16)
- ・タ刊フジ.ここまで進んだ最新治療. 新薬「サトラリズマブ」.難病「NMOSD」の再発を予防. 他の薬と異なり再利用が可能 (2021.3.16)
- ・健活手帖 ZAKZAK by タ刊フジ. [ここまで進んだ最新治療] 難病「NMOSD」の再発を予防. 他の抗体薬と異なり再利用が可能. 新薬「サトラリズマブ」 (2021.3.16)

##### ■筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群（ME/CFS）の紹介

- ・QLifePro 医療ニュース. 筋痛性脳脊髄炎の自律神経受容体自己抗体に関連した脳内構造ネットワーク異常を発見—NCNP ほか (2020.7.14)
- ・Medical Tribune 医療ニュース. 筋痛性脳脊髄炎に自律神経自己抗体が関与.診断や治療につながる可能性 (2020.7.14)
- ・北海道新聞. 神経性疾患. 自己抗体が関与国立精神・神経医療研究センター. 原因解明や治療に期待 (2020.7.22)
- ・日刊ゲンダイ. ヘルスケア. コロナ後遺症「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」を疑う症状. (2021.3.9)

##### ■多発性硬化症の腸内細菌叢異常に関する紹介記事

- ・QLifePro 医療ニュース. 多発性硬化症の進行や増悪に関連する, 腸内細菌叢・腸内環境の変化を解明—NCNP ほか. (2020.8.26)
- ・RareS. 難病・稀少疾患ニュース. 多発性硬化症（MS）の病型と腸内環境の変化の関連性を解明 (2020.8.26)
- ・朝日新聞 DIGITAL. 腸内細菌が脳の炎症に関与 「多発性硬化症」の解明に光 （後藤一也） (2020.9.1)
- ・Medical Tribune. 多発性硬化症の増悪に腸内環境が関連. 細菌叢のゲノムメタ解析で解明（須藤陽子） (2020.9.2)
- ・Multiple Sclerosis News Today. Altered gut microbiome, metabolism found in Japanese RRMS,



SPMS patients, study reveals (By Steve Bryson) (2020.9.2)

- ・朝日新聞 23 面 (科学). 多発性硬化症, 腸内細菌と関係か 中枢神経の炎症, 治療につながる可能性 (後藤一也) (2020.10.22)

#### ■二次進行型MSのバイオマーカー

医療ニュース. 二次進行型多発性硬化症, 血液診断マーカー候補を発見—NCNP(2021.3.11)

#### ■コロナ後遺症関連記事

- ・週刊朝日. 本当に怖い“コロナ後遺症”のリアル (西岡千史) (2020 年 9 月 18 日号)
- ・福祉新聞. 厚労省コロナ後遺症を調査. 呼吸機能など 2000 人対象に (福田敏克)
- ・日経メディカル. リポート. 軽症でも侮れない COVID-19. その倦怠感, COVID-19 の後遺症かも (山崎大作) (2021.1.14)
- ・AERA dot. 40 代男性の告白「自殺を考えた」“コロナ後遺症”に悩む患者の深刻な現実. (板垣聡旨) (2021.1.28)
- ・朝日新聞デジタル. 医療サイト朝日新聞アピタル. 脱毛に呼吸困難・・・「ずっと後遺症」大学院生, 貯金も尽き (増山祐史, 熊井洋美, 三上元) (2021.2.12)
- ・朝日新聞夕刊. コロナ後遺症, 外来に続々 強いだるさやせき「出口見えぬ苦しさ」, 検査受けられなかった人も (2021.3.2)
- ・毎日新聞デジタル. 特集新型コロナウイルス. コロナ後遺症か 倦怠感や痛み招く神経免疫系疾患 ME・CFS (2021.3.9)
- ・日経新聞オンライン. コロナ後遺症「脳に霧が・・・」慢性疲労症候群関係か. (スレヴィン大浜華) (2021.3.20)
- ・日経新聞. コロナ後遺症「脳に霧が・・・」慢性疲労症候群関係か. (スレヴィン大浜華) (2021.3.22)

#### ■テレビ出演

- ・日本テレビ. ザ！世界仰天ニュース. エーラスダンロス症候群についてコメントと監修 (山村) (2020.9.1)
- ・TBS NEWS 23 [新型コロナ] コロナ後遺症 記憶障害も・・・脳内で何が・・・ (2021.2.22)
- ・NHK World. Medical Frontiers. Gut Microbiota: Defeating Intractable Diseases (2021.3.23)

#### 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, 特殊科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政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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)
- ・日本神経免疫学会評議員 (山村, 大木, 佐藤)
- ・日本神経免疫学会国際対応委員長 (山村)
- ・日本神経免疫学会 Award 選考委員会委員 (山村)
- ・日本神経免疫学会 MS/NMOSD 委員会委員 (山村)
- ・日本神経学会代議員 (山村)
- ・日本神経学会国際対応委員会委員 (山村)
- ・日本神経学会 MS/NMO ガイドライン作成委員会委員 (山村)
- ・日本免疫学会評議員 (山村)
- ・日本臨床免疫学会代議員 (山村, 佐藤)
- ・日本臨床免疫学会倫理委員会委員 (山村)
- ・日本臨床免疫学会学術・認定医委員 (佐藤)
- ・日本臨床免疫学会認定医・ガイドライン小委員会委員 (佐藤)
- ・日本臨床免疫学会 MWS セミナーチューター (佐藤)
- ・日本神経化学会評議員 (大木)
- ・IACFS/ME member (佐藤)

#### 7) 雑誌編集など

- ・Editorial board member  
Therapeutic Advances in Neurological Disorders (山村)  
Frontiers in Immunology (山村)
- ・実験医学特集号の企画 (山村)

#### 8) その他

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

1. Traboulsee A, Greenberg BM, Benett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, and Weinshenker B G: Satrlizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 19:402-412, 2020
2. Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Kumar N, Kimura K, Kaga N, Mizuno T, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T: Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *PNAS* 117: 22402-22412, 2020
3. Fujii H, Sato W, Kimura Y, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Suzuki F, Amano K, Shin I, Yamamura T, Mori H, and Sato N: Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging*

30: 822-827, 2020

4. Raveney BJE, Sato W, Takewaki D, Zhang C, Lin Y, Okamoto T, Araki M, Kimura Y, Sato N, Sano T, Saito Y, Oki S, and Yamamura T : Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4+ T cells in secondary progressive multiple sclerosis. *PNAS* March 16, 2021 118 (11) e2021818118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2021818118>

## (2) 著書

- 1) 山村 隆 : 多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎 (NMO). 日本医師会雑誌 149 巻特別号 (2) 免疫・炎症疾患のすべて. 監修 竹内勤. 編集 渥美達也, 岡田浩一, 金子祐子, 熊ノ郷淳, 黒川峰夫, 藤尾圭志. 日本医師会. A261-S268, 2020
- 2) 佐藤和貴郎, 山村 隆 : ヒトマイクロバイオーム Vol.2 第3編第4章. 腸内細菌叢と多発性硬化症. P259-267, NTS 出版 (東京) 2020
- 3) 竹脇大貴, 山村 隆 : 多発性硬化症と腸内微生物叢. 腸内微生物叢最前線. 健康・疾病の制御システムを理解する. Pp97-100. (編集内藤裕二). 診断と治療社 (東京) 2020

## (3) 総説

- 1) Fujihara K, Bennett JL, De Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, Kang D., Mughal T. and Yamamura T : Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 7: e841, 2020
- 2) Takewaki D, Yamamura T : Gut microbiome dysbiosis shapes disease course in the different stages of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 12:87-88, 2021
- 3) 山村 隆 : 多発性硬化症病態の新たな知見. 特集 多発性硬化症と視神経脊髄炎. *Medical Science Digest* 46:602-605, 2020
- 4) 大木伸司, 山村 隆 : 中枢神経系の慢性炎症と病原性ヘルパーT 細胞の機能的スイッチング. 臨床免疫・アレルギー科. 74: 412-418, 2020
- 5) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 山村 隆 : 免疫性神経疾患と腸内細菌叢. 特集 免疫性神経疾患 update. 日本臨床 78: 1832-1836, 2020
- 6) 山村 隆 : 腸内細菌と脳・神経系疾患. -多発性硬化症研究の現況. 特集 腸内細菌と疾患. 日医雑誌 149: 1589-1592, 2020

## (4) その他

- 1) 山村 隆 : INTERVIEW シロクロつかない世界で患者さんを救うために. *NEURO LOGICA* No.01 pp 2-5, 2021

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T : Pathogenesis and therapy of neuromyelitis optica (NMO): towards precision medicine. Lecture for Neurology Ground Rounds at Yale School of Medicine. New Haven, USA. 12.4, 2020
- 2) Sato W. Immune dysregulation with deviated B cell receptor repertoire in ME/CFS. IACFS/ME. 1st Virtual Scientific Conference, 8. 21, 2020

- 3) 大木伸司：千葉大学薬学部大学院 Web 講義.免疫微生物学特論. 10.22, 2020
- 4) 山村 隆：免疫性神経疾患としての筋痛性脳脊髄炎. シンポジウム 27. 自己免疫性脳炎の最前線. 第 61 回日本神経学会. 岡山. 9.1, 2020
- 5) 岡本智子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 清水玲子, 朝比奈泰子, 中村治雅, 高橋祐二, 山村 隆：再発性多発性硬化症患者を対象とした NKT 細胞標的糖脂質 OCH-NCNP1 の第 II 相医師主導治験」の現状と課題. 第 38 回日本神経治療学会学術集会. 東京. 10.29, 2020
- 6) 山村 隆：多発性硬化症：生活習慣病仮説と腸内細菌叢. シンポジウム 9. 免疫介在性中枢神経疾患の病態と動物モデルを用いた治療法開発-1. 第 38 回日本神経治療学会. 東京. 12.29, 2020
- 7) 山村 隆, 大木伸司, Ben Raveney：進行型多発性硬化症の動物モデルとその応用. シンポジウム 12. 免疫介在性神経・筋疾患の動物モデルの実験的治療-1. 第 38 回日本神経治療学会. 東京. 12.29, 2020
- 8) Sato W：筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) の脳画像と免疫系の統合解析シンポジウム 03「自己免疫性脳炎」International Joint Meeting 2020 in Kansai, 2. 25-27. 2021
- 9) 佐藤和貴郎：神経免疫疾患のエビデンスレビュー 第 48 回日本臨床免疫学会総会. アニュアルエビデンスレビュー. 10.17, 2020
- 10) 佐藤和貴郎：神経免疫疾患のエビデンスレビュー. アニュアルエビデンスレビュー2021 (AER2021) 大阪大会. 3.7, 2021
- 11) 林 幼偉：血液浄化療法の有効な病態と神経疾患. 第 61 回日本神経学会. 岡山, 2020.8/31~9/2
- 12) 竹脇大貴. NINJA の本態解明, 治療法開発を目指した腸内細菌叢マルチオミクス解析. 研究創生賞セッション. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, VIRTUAL. 10. 1. 2020

## (2) 国際学会

- 1) Haskova Z, de Seze J, Weinshenker B, Terada Y, Kawata Y, Gianella-Borradori A, Klingelschmitt G, Traboulsee A, Yamamura T: Efficacy and safety of satralizumab from two phase 3 trials in neuromyelitis optica spectrum disorder. Sonoma Eye 2020, Sonoma, CA, USA, 4. 3-5, 2020
- 2) Greenberg B, de Seze J, Edward F, Saiz A, Yamamura T, Marcukkat C, Xiujing K, Weber K, Weinshenker BG: Safety of satralizumab based on pooled data from phase 3 studies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). AAN 2020, Tronto, Canada, 4. 28, 2020
- 3) Greenberg BM, de Seze J, Fox E, Saiz A, Yamamura T, Yeaman MR, Marcillat C, Kou X, Weber K, Blondeau K, Weinshenker BG: Safety of satralizumab based on pooled data from phase 3 studies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). European Academy of Neurology (EAN) . Paris, France, 5.18-5.19, 2020
- 4) Greenberg BM, de Seze J, Fox E, Saiz A, Yamamura T, Yeaman MR, Marcillat C, Kou X, Weber K, Blondeau K, Weinshenker BG: Safety of satralizumab based on pooled data from phase 3 studies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) . 8.3, 2020, Virtual
- 5) Takewaki D, Suda W, Sato W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T: Alterations of the ecology and function of the gut microbiomes in different stages of multiple sclerosis. 2<sup>nd</sup> Meeting on Microbiome of Cold Spring Harbor Laboratory. 10.20, 2020; Virtual

- 6) Sato W, Ono H, Amano K, Shin I, Yamamura T: Deviated B cell receptor repertoire associated with infection-related episodes at onset in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) 20th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2020). 10. 28-31, 2020
  - 7) Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of Multiple Sclerosis. FOCIS 2020. 10.30, 2020; Virtual
  - 8) Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Ecological and functional alterations of the gut microbiome in different stages of multiple sclerosis. MS Virtual 2020; 8<sup>th</sup> Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 9.11, 2020; Virtual
  - 9) Minote M, Sato W, Okamoto T, Takahashi R, Yamamura T: The immunological features of peripheral blood findings from multiple sclerosis patients sustaining NEDA-3 MS Virtual 2020; 8<sup>th</sup> Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 9.11, 2020; Virtual
  - 10) Benjamin Greenberg, Jeffrey L. Bennett, Jérôme de Seze, Ingo Kleiter, Lech Szczechowski, Takashi Yamamura, Edward Fox, Brian G. Weinshenker, H.-Christian von Büdingen, Daniela Stokmaier, Gaëlle Klingelschmitt, Kristina Weber, Cristina Costantino, Anthony Traboulsee: Efficacy of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the open-label extension periods of SAKuraSky and SAKuraStar. ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual 2020). 9.11-9.13, 2020
  - 11) Jacqueline Palace, Ingo Kleiter, Anthony Traboulsee, Takashi Yamamura, Francesco Patti, Daniela Stokmaier, Gaëlle Klingelschmitt, Thomas Kuenzel, H.-Christian von Büdingen, Jeffrey L. Bennett: Effect of satralizumab on relapse severity in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the phase 3 SAKura studies. ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual 2020). 9.11-9.13, 2020
  - 12) Benjamin M. Greenberg, Jerome de Seze, Edward Fox, Albert Saiz, Takashi Yamamura, Michael R. Yeaman, Carole Marcillat, Xiuqing Kou, Kristina Weber, Kathleen Blondeau, Brian G. Weinshenker: Safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the open-label extension periods of SAKuraSky and SAKuraStar. ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual 2020). 9.11-9.13, 2020
  - 13) Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T: Elucidation of Gut Microbial Species and Functions Associated with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. ACTRIMS FORUM 2021. 2.26, 2021; Virtual
- (3) 一般学会
- 1) 竹脇大貴, 須田互, 佐藤和貴郎, 服部正平, 山村隆. 多発性硬化症患者の腸内細菌研究. 無菌生物ノトバイオロジー学会第 54 回総会, VIRTUAL. 1. 21. 2020
  - 2) 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. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of MS. 第 61 回日本神経学会学術大会. 2020 年 9 月 2 日. 岡山
  - 3) 蓑手美彩子, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 高橋良輔, 山村隆: The immunological features in peripheral blood from multiple sclerosis patients sustaining NEDA-3. 第 61 回日本神経学会学術大会,

岡山, 2020.8.31-9.2

- 4) Okamoto T, Ishihara T, Saitoh Y, Yamamoto T, Tsukamoto T, Sato W, Saito Y, Sato N, Yamamura T, Takahashi Y: Diversity in clinical phenotype of patients with neuronal intranuclear inclusion disease 第 61 回日本神経学会学術大会 (ハイブリッド形式) 2020.09.01 岡山
- 5) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村 隆 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) 患者末梢血の B 細胞受容体レパトア解析の有用性 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. 岡山. 2020.9.23
- 6) 石原 資, 岡本智子, 佐藤和貴郎, 山村 隆, 高橋祐二: 両側視神経炎で発症し, 再発性の脳皮質病変を認めた抗 flotillin-1/2 抗体陽性脳炎の一例 第 32 回日本神経免疫学会. 2020.10.01-10.02
- 7) Raveney B, Sato W, Takewaki D, Lin Y, Okamoto T, Araki M, Oki S, Yamamura T: Eomes+ Th cells: a key target for SPMS diagnosis & treatment. 第 32 回日本神経免疫学会 (WEB 形式) 2020.10. 02
- 8) 竹脇大貴, 須田互, 佐藤和貴郎, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the gut microenvironment in different stages of multiple sclerosis. 第 48 回日本臨床免疫学会. 2020 年 10 月 15 日. Virtual
- 9) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of MS. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. 2020 年 10 月 1 日. Virtual
- 10) 蓑手美彩子, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 高橋良輔, 山村 隆: NEDA-3 を長期維持している MS 患者における免疫学的特徴の検討. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. 金沢, 2020 年 10 月 1 日 -2 日
- 11) 林 幼偉, 山村 隆: 組織抗原特異的制御性 T 細胞の安定性を規定する自己抗原ペプチドによる自己免疫と腫瘍免疫の統制. 第 32 回日本神経免疫学会, 金沢, 2020.10/1~10/2
- 12) 大木伸司, 張 晨阳, 山村 隆: 神経変性病態における免疫依存性神経細胞障害機序の解明. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会 (Web 開催) 2020.10.2
- 13) 大木伸司, 張 晨阳, 山村 隆: 神経変性病態に伴う慢性炎症環境の分子機序の解明. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会 (Web 開催) 2020.10.2
- 14) Sano T, Lin Y, Sato W, Raveney B, Oda S, Okamoto T, Suzuki F, Mizutani M, Tanei Z, M Shibuya M, N Sato, Y Takahashi, T Yamamura, Y Saito. An autopsied case of secondary progressive multiple sclerosis with a 20- years disease duration 第 61 回神経病理学会. 2020.10.12-14 (Web 開催)
- 15) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) における B 細胞受容体レパトアの偏倚. 第 48 回日本臨床免疫学会総会. 2020.10.16
- 16) 林 幼偉, 山田陽子, 坪田佳代子, 安田聖一, 高橋祐二, 山村 隆: 定期的血液浄化療法による神経免疫疾患の活動性制御 Maintenance Therapy for Neuroimmunological diseases by regular plasmapheresis; 第 38 回日本アフェレーシス学会, 浦安, 2020.10/22~10/24
- 17) 岡本智子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 清水玲子, 朝比奈泰子, 中村治雅, 高橋祐二, 山村 隆: 再発性多発性硬化症患者を対象とした NKT 細胞標的糖脂質 OCH-NCNP1 の第 II 相医師主導治験」の現状と課題. 第 38 回日本神経治療学会学術集会 (シンポジウム) 2020.10.29



#### (4) その他

- 1) 山村 隆：多発性硬化症と視神経脊髄炎.第 16 回脳神経内科短期臨床研修セミナー. NCNP. 9.22, 2020
- 2) 山村 隆：視神経脊髄炎の免疫病態とアンメットニーズ. ランチョンセミナー2. 第 3 2 回日本神経免疫学会. 金沢. 10.1, 2020
- 3) 山村 隆：視神経脊髄炎スペクトラム障害の病態における最新の知見. TAMA NMOSD Web SEMINAR. 三鷹. 11. 11, 2020
- 4) 山村 隆：Opening remarks. Neuro Immunology と IL-6 研究会. 東京. 11.28, 2020
- 5) 山村 隆：NMOSD の病態における最新の知見. NMOSD Web Conference. 1.19, 2021
- 6) 山村 隆：免疫の基礎から考える多発性硬化症病態. Novartis Web Symposium. TKP 東京駅大手町カンファレンスセンター. 1.28, 2021
- 7) 山村 隆：多発性硬化症：病態研究から臨床へ. 第 59 回摩耶神経カンファレンス. Web 開催. 2.5, 2021
- 8) 山村 隆：二次性進行型多発性硬化症の早期発見・早期診断・早期治療. 多発性硬化症治療を考える会. TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター. 2.24, 2021
- 9) 山村 隆：神経・精神疾患のパラダイムシフト-神経免疫学の視点. 2021 年早稲田大学—NCNP 合同シンポジウム. 3.2, 2021
- 10) 山村 隆：多発性硬化症の病態と治療 最新の知見. Multiple Sclerosis Clinical Meeting 2021. 東京. 3.12, 2021
- 11) 山村 隆：Opening remarks. 関東 NMOSD スプリングセミナー. 東京. 3.13, 2021
- 12) 山村 隆：特別講演「視神経脊髄炎の免疫病態」. 第 35 回自己免疫研究会. 東京. 3.13, 2021
- 13) 山村 隆：二次進行型多発性硬化症の早期発見・早期診断・早期治療. 第 72 回静岡神経疾患懇話会. Teams. 3.19, 2021
- 14) 山村 隆：NMOSD の病態における最新の知見. 城南エリアの NMOSD の明日を考える会. 東京. 3.30, 2021
- 15) 佐藤和貴郎：多発性硬化症・視神経脊髄炎の研究と診療～歴史的現在に立つ～. 埼玉県障害難病団体協議会主催オンライン多発性硬化症・視神経脊髄炎医療講演会. 11.21, 2020
- 16) 佐藤和貴郎：筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) の脳画像と免疫系の統合解析 第 3 回 起立不耐症研究会. 11.29, 2020
- 17) 佐藤和貴郎：多発性硬化症診療の未来を拓くー研究の心を胸にー. Novartis Web Symposium. 12.8, 2020
- 18) 佐藤和貴郎：NMOSD の病態における最新の知見. NMOSD 講演会 in 八王子 2.26, 2021
- 19) 佐藤和貴郎：多発性硬化症診療の未来像を考えるー腸内細菌叢研究を中心にー Neurology Web Seminar. 3.24, 2021

#### 3. 班会議発表

- 1) 岡本智子, 石原 資, 佐藤和貴郎, 水谷真志, 佐野輝典, 高尾昌樹, 高橋祐二, 山村 隆：視神経脊髄炎関連疾患 剖検 2 例における臨床・病理学的検討. 「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」班会議. 東京. 12.1, 2020
- 2) 林幼偉, 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 高橋祐二, 山村隆：NINJA 患者における T 細胞サブセットの解析. 「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」班会議. 東京.

12.1, 2020

- 3) 佐藤和貴郎, Ben J.E. Raveney, 金澤智美, 岡本智子, 大木伸司, 山村 隆: 免疫性ニューロパチーにおける Eomes 陽性 CD4 陽性 T 細胞の検討. 「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」班班会議. 東京. 12.17, 2020
- 4) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura : Possible association between miRNAs and gut microbiota in pathogenesis of Multiple Sclerosis 「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」班会議. 東京. 12.17,2020
- 5) Ben.J.E.Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Tomomi Kanazawa, Shinji Oki, Terunori Sano, Yuko Saito, and Takashi Yamamura: Flow cytometric analysis of immune cells infiltrating human CNS 「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」班班会議. 東京. 12.17, 2020
- 6) 木村有喜男, 佐藤典子, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 自由水拡散 MRI 解析を用いた ME/CFS の脳画像解析 「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」班班会議. 東京. 12.17, 2020
- 7) 佐藤和貴郎: 二次進行型多発性硬化症の病原性リンパ球 Eomes 陽性ヘルパーT 細胞に関する剖検組織を用いた解析. 「新規多発性硬化症治療薬 OCH の第 II 相臨床治験」班会議. 東京. 1.26, 2020
- 8) 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」班会議. 東京. 12.24, 2020
- 9) 佐藤和貴郎: 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「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」「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」合同オンライン班会議. 12.12, 2020
- 10) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 木村有喜男, 藤井裕之, 天野恵子, 申偉秀, 佐藤典子, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) の免疫系と脳画像の統合解析. 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班会議. 東京. 1.15, 2021
- 11) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田 互, 三宅幸子, 服部正平, 山村 隆: 難治性多発性硬化症に関連する腸内細菌種, 細菌代謝機能の解明 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班会議. 東京. 1.15, 2021

#### 4. 特許・出願・権利化

発明の名称: Eomes 陽性 CD4 陽性 T 細胞の増加に起因する進行型疾患治療剤

出願番号: PCT/JP2020/041603

出願日: 2020 年 11 月 6 日

発明者: 山村 隆, 大木伸司, ベンレイバニー, 佐藤和貴郎, 岡本智子

発明の名称: 自己免疫疾患阻害剤

出願人: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

発明者: 大木 伸司, ベン・レイバニー, 山村 隆

出願番号: 特願 2021-015868

出願日：令和3年2月3日

権利化

発明の名称：再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者の治療予後予測方法、  
及び新規治療適応判断方法

登録国：欧州（移行国：イギリス、フランス、ドイツ）

特許登録番号：3009518

登録日：2020/8/20

発明の名称：再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者の治療予後予測方法、及び新規治療適応判断  
方法

登録国：米国

特許登録番号：10,782,290 号

登録日：2020年9月22日

## 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「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）
- 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)
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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（一般）「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)
- 科研費基盤 C（一般）「中枢神経系の自己免疫疾患における非下垂体性プロラクチンの意義」大木（代表）
- 科研費基盤 C（一般）「Investigation of Eomes+ Th cells : a pathogenic population controlling neuroinflammation during secondary progressive multiple sclerosis」 Ben Raveney（代表）
- 科学研究費助成事業 基盤研究 B（一般）「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)
- 喫煙科学研究財団 2020 年度研究助成「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）における  
脳腸相関の解明と喫煙の作用」佐藤（代表）
- 日本多発性硬化症協会令和 2 年度研究助成「NEDA-3 を維持している多発性硬化症患者におけ  
る免疫学的特徴」蓑手美彩子(代表)
- MS International Federation 2018 MSIF-ARSEP McDonald Fellowship Manu M.S.（代表）  
2 年目

[受賞]

- ・ 蓑手美彩子：日本多発性硬化症協会令和 2 年度第 28 回医学研究助成 :NEDA-3 を維持している  
多発性硬化症患者における免疫学的特徴. 蓑手美彩子
- ・ 竹脇大貴：WLB 支援センターみやこ，2020 年度 若手研究者賞
- ・ 竹脇大貴：京都府立医科大学，2020 年度 青蓮賞
- ・ 竹脇大貴：京都府立医科大学，2020 年度 医学研究国際化推進事業 論文賞 優秀賞



# 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                                                              |
| (リサーチフェロー)  | 植田堯子, 全麗麗 (2.1-), 清水英雄                                                  |
| (センター研究補助員) | 伊藤益美                                                                    |
| (外来研究補助員)   | 沼尾湖須生, 林智弥, 大高茉莉                                                        |
| (客員研究員)     | 福岡聖之                                                                    |
| (事務助手)      | 大澤友香                                                                    |
| (研究生)       | 菅野彩佳, 樋口京香, 高根澤祐太, マンスフィールド スティーブ 聡, 村松永彬, 丸山貴志, 米津好乃, 杉聡美, 上仲みずき, 平尾佳乃 |

## 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, 発達期における脳内炎症が脳発達障害の発症に繋がることを示してきた. 今年度は, 発達期の脳内炎症に伴う脳発達障害の発症に関わる神経回路を同定し, その原因となる細胞と候補遺伝子を抽出した. また, 免疫系細胞における自閉症スペクトラム障害の原因遺伝子が白質の形成に関わることを明らかにした. 今後, 同定した候補遺伝子が神経回路の異常形成に関わるのかを検証するとともに, ヒトの脳発達障害との関連にも着目していく (村松, 田辺, 植田).

### 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, 脱髄疾患を対象に, 老化で再髄鞘化の機能が衰える分子メカニズムを解明した (Ito et al., *Nat. Aging*, 2021). また, CRISPR-Cas9 システムを用いたスクリーニング系を構築し, 血中因子の中で血管周囲細胞の増殖に関与する遺伝子を特定した. さらに, *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, 炎症性サイトカインの分泌が促進され, 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 (村松, 田辺, 植田, 全).

### 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, 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 RNA199 (miR-199) の作用機序の解明と疾患モデル動物を用いた治療効果の検討を行った. また, 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研究も推進させた. さらに, 近年注目されている血液中の細胞外核酸 (Cell-free 核酸; cf-核酸) とそれを包含する小胞, エクソソームについての研究も進めた (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) 千葉大学医学部・北里大学薬学部 非常勤講師 (村松里衣子)
- 3) 日本神経化学会 会計担当理事 (村松里衣子)
- 4) 第 63・64 回日本神経化学会大会プログラム委員 (村松里衣子)
- 5) 日本神経化学会倫理委員会委員 (村松里衣子)
- 6) 日本神経化学会シンポジウム企画委員会委員 (村松里衣子)
- 7) 日本神経科学会神経科学ニュース編集委員 (村松里衣子)
- 8) 第 44 回日本神経科学会プログラム委員 (村松里衣子)
- 9) Neuro2022 プログラム副委員長 (村松里衣子)
- 10) Neuroscience Research 誌, Associate editor (村松里衣子)
- 11) Neurochemistry International 誌, Editorial advisory board member (村松里衣子)
- 12) AMED Interstellar Initiative 課題評価委員会委員長 (村松里衣子)
- 13) AMED 脳とこころの研究推進プログラム課題評価委員会委員 (村松里衣子)
- 14) 科学研究費補助金審査委員 (村松里衣子)
- 15) 東京都立戸山高等学校第七回 Symposium for Women Researchers 審査員 (村松里衣子)
- 16) 羊土社「実験医学」のアドバイザー (村松里衣子, 北條浩彦)
- 17) 科学技術専門家ネットワーク専門調査官 (田辺章悟)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Ito M, Muramatsu R, Kato Y, Sharma B, Uyeda A, Tanabe S, Fujimura H, Kidoya H, Takakura N, Kawahara Y, Takao M, Mochizuki H, Fukamizu A, Yamashita T. Age-dependent decline in remyelination capacity is mediated by apelin-APJ signaling. *Nat Aging*, 1: 284-294, 2021.
- 2) Fukuoka M, Fujita H, Numao K, Nakamura Y, Shimizu H, Sekiguchi M, Hohjoh H. MiR-199-3p enhances muscle regeneration and ameliorates aged muscle and muscular dystrophy. *Communications Biol*, 4: 427, 2021.
- 3) Miyoshi M, Imakado Y, Otani L, Kaji M, Aanzai Y, Sugimoto N, Murakami T, Fukuoka M, Hohjoh H, Jia H, Kato H. Maternal protein restriction induces renal AT2R promoter hypomethylation in salt-sensitive, hypertensive rats. *Food Sci Nutr*, 9: 1452-1459, 2021.

##### (2) 著書

該当なし

##### (3) 総説

- 1) Akiko Uyeda, Rieko Muramatsu: Molecular Mechanism of central nervous system axonal regeneration and remyelination. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 8116, 2020.
- 2) 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への応用, 日本薬理学雑誌, 156: 81-84, 2021.
- 3) 米津好乃, 三澤日出巳, 村松里衣子: 脂質代謝調節による神経再生への寄与, 日本薬理学雑誌,

155, 354, 2020.

- 4) 菅野彩佳, 大島登志男, 村松里衣子: 中枢神経回路の修復メカニズム, Precision Medicine, 3, 1012-1014, 2020.
- 5) 北條浩彦: リアルタイム・デジタル PCR って?, PHARMSTAGE. 20: 49-56, 2020.

(4) その他

- 1) 村松里衣子: 老化衰えたマウスの脳, 薬で修復力回復…アルツハイマー病治療につながる可能性, 読売新聞, 3.16, 2021

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム等

- 1) 村松里衣子: 脳神経組織のホメオスタシス維持を担う生体システム, 第 41 回日本炎症・再生医学会, 7.8.2020
- 2) Rieko Muramatsu: Systemic environment regulates central nervous system homeostasis. 第 43 回日本分子生物学会ワークショップ, 講演 (オンライン), 12.2.2020.
- 3) Rieko Muramatsu: Circulating factors regulate central nervous system regeneration. 8<sup>th</sup> Symposium of the Smart-Aging Research Center, Tohoku University, 講演(オンライン), 12.3.2020.
- 4) 北條浩彦: miRNA 研究の最新動向とその応用展開. 情報機構主催セミナー, 東京, 9.16.2020.
- 5) 北條浩彦: 加齢に伴って減少する血中マイクロ RNA は, 筋肉の再生や筋疾患治療に効果がある. 第 7 回脳神経内科教育講演, 高知, 2.26.2021.

(2) 国際学会

該当なし

(3) 一般学会

- 1) 村松永彬, 植田亮子, 田辺章悟, 鈴木立紀, 村松里衣子: DDAH1 はオリゴデンドロサイトの分化を促進し, 中枢神経系の再髄鞘化を促進する, 第 63 回日本神経化学会, 口演 (オンライン), 9.12.2020.
- 2) マンスフィールド スティーブ 聡, 田辺章悟, 村松里衣子: 迷走神経による脳脊髄炎の病態制御機構, 第 141 回日本薬学会年会, 口演 (オンライン), 3.28.2021.
- 3) 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 RGG ドメインは神経突起形成において重要である: RGG domain of FMRP that is related to Fragile X syndrome may play an important role in neurite formation. 第 43 回日本分子生物学会年会, (オンライン), 12.03.2020.

(4) 班会議

- 1) 村松里衣子: 劣化した神経組織修復システムの復旧, AMED 適応・修復領域, 領域会議, 講演 (オンライン), 11.17.2020
- 2) 村松里衣子: 神経機能の劣化に関わる分子メカニズム, 疾患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, 班会議, 講演 (オンライン), 12.1.2020.

- 3) 村松里衣子：神経回路の修復メカニズム，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，講演（オンライン），12.10.2020.
- 4) 村松里衣子：神経学的アプローチによる神経筋疾患の病態解明研究，筋ジストロフィー研究班，講演（オンライン），1.8.2021.
- 5) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura. Possible association between 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2年度班会議，東京，12.17.2020.

(5) その他

- 1) 村松里衣子：抗てんかん薬とパーキンソン病治療薬，千葉大学医学部薬理学講義，オンライン，5.15.2020.
- 2) 村松里衣子：脳の神経回路の再生機構の基礎，北里大学大学院修士課程特論，オンライン，6.3.2020.
- 3) 村松里衣子：脳の神経回路の修復メカニズム，東京農工大学大学院生命フロンティア特論，オンライン，7.15.2020.
- 4) 村松里衣子：臓器間ネットワークによる脳機能制御，東京農工大学脳神経科学講義，オンライン，7.29.2020.
- 5) 村松里衣子：神経回路の修復を担う生体システム，早稲田大学-NCNP 合同セミナー，口演（オンライン），3.2.2021.
- 6) 村松里衣子：脳神経回路の修復を担う生体システム，第4回 Neurovascular meeting，口演（オンライン），3.19.2021.

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(B)（一般）「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) 日本学術振興会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) AMED 革新的先端研究開発支援事業 PRIME「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) 令和2年度 JH 横断的研究推進費「組織1細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築」村松里衣子（研究分担者）
- 5) 公益財団法人上原記念生命科学財団特定研究助成「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）
- 6) 公益財団法人先進医薬研究振興財団 研究助成「血液による中枢神経障害後の瘢痕形成機構の解明」村松里衣子（研究代表者）
- 7) 公益財団法人薬理研究会 研究助成「神経回路の再生を制御する全身性因子の探索」村松里衣子（研究代表者）
- 8) 公益財団法人日本脳神経財団 研究助成「脳神経回路の修復を制御するメカニズムの解明」村松里衣子（研究代表者）
- 9) 公益財団法人中富健康科学振興財団 研究助成「神経筋接合部の破綻を導くメカニズムの解明」

村松里衣子（研究代表者）

- 10) 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)
- 11) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 「脳内免疫システムの破綻がもたらす脳発達障害の病態機序の解明」 田辺章悟（研究代表者）
- 12) 公益財団法人上原記念生命科学振興財団 研究奨励金「脳内免疫システムの異常による脳発達障害の病態機構」 田辺章悟（研究代表者）
- 13) 公益財団法人テルモ生命科学振興財団「中枢神経系の再生を阻害する生理活性物質の探索」 田辺章悟（研究代表者）
- 14) 公益財団法人持田記念医薬薬学振興財団「血中由来因子を標的とした中枢神経系の再生療法の開発」 田辺章悟（研究代表者）
- 15) 日本学術振興会科学研究費助成事業 研究活動スタート支援「自閉症における臓器連関を介した病態制御機構の解明」 植田堯子（研究代表者）
- 16) 公益財団法人神経研究所精神神経科学センター研究助成「自閉症スペクトラム障害における血液由来因子による病態制御機構の解明」 植田堯子（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、疾患モデルを駆使して、筋ジストロフィーを中心に遺伝性神経・筋難病の発症や病態の分子メカニズムの解明に基づく、画期的遺伝子・細胞・薬物治療法の研究開発に取り組んでいる。AMED 等からの複数の大型競争的資金獲得を原資に、年度内に英文原著 14 報、著書 5 報（4 報は英文）、和文総説 14 報を出版するなど、活発な研究活動を展開した。筋ジストロフィー犬飼育施設は、改修工事に伴い一時閉鎖したが、令和 2 年 11 月以降は再開している。

エクソン・スキップ研究については、日本新薬（株）および NCNP 病院、トランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）と連携して、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）に対するエクソン 53 スキップ薬（NS-065/NCNP-01:ビルトラルセン）の共同開発を進めてきた。NS-065/NCNP-01 は、令和 2 年に厚生労働省から国産初の核酸医薬品として早期条件付き承認を受けた。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り画期的である。令和 2 年度は、TMC と連携し、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った。

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、尿由来細胞や 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、東京理科大学、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 2 名を研究室に受け入れた。また北陸先端大学博士課程学生 1 名の論文審査を担当した。さらに長年の共同研究先である日本新薬（株）から研究員 1 名を常駐で受け入れ、DMD 由来細胞を用いたマルチエクソン・スキップの研究を共同で推進し、さらには、筋ジストロフィー由来の不活化筋芽細胞を対象に、次世代ペプチド付加核酸医薬の効果を検証し、成果を論文化できた。

研究部の産官学連携推進の取り組みとして、精神・神経疾患研究開発費の活動に加えて、複数の国内製薬企業関係者と希少疾患カンファレンスの枠組みを創設し（事務局は遺伝子疾患治療研究部内）、12 月 1 日の年会の参加登録数は 250 名を超えた。その後も、定期的な勉強会を開催した。

研究部の国際的共同研究推進の取り組みとして、アルバータ大学の横田俊文教授とは毎月ウェブ研究会議を行い、鋭意共同研究を推進した。EU の DMD 脳研究コンソーシアムに域外から唯一参加し、ロンドン大学の Francesco Muntoni 教授、パリ大学の Cyrille Vaillend 教授、ベルサイユ大学の Aurélie GOYENVALLE 教授らとは定期的にウェブで議論を重ねた。オックスフォード大学の Thomas Roberts 博士と共同で進めた筋ジストロフィー骨格筋のプロテオーム解析結果について論文化できた。MDUK 神経筋疾患センターとの覚書に関する契約を無期限で延長した。希少疾患カンファレンスの際には、同大の Matthew JA Wood 教授を講師として迎えて国際セミナーを開催するなど、新型ウイルス禍により制限がある中、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 | 青木吉嗣                                                                |
| （室         | 長 | 今村道博，鈴木友子，本橋紀夫                                                      |
| （併 任 研 究 員 |   | 森まどか，本橋裕子，滝澤歩武                                                      |
| （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，齊藤崇，谷端淳，稲田全規，笠原優子，倉岡睦季，Joel Nordin， |



堀田秋津, 澤田泰宏, 喜納裕美, 上住聡芳, 木村公一  
 (流動研究員) 竹村英子, 佐藤充人(～R2.9.30), 峰岸かつら  
 (科研費研究員) Maria Tsoumpra, William Jennings Valentine  
 (科研費研究補助員) 橋本泰昌, 寺田玲子, 大久保陽子, 森智子(R2.10.1～)  
 (外来研究員) 渡辺直樹, 戸根悠一郎, 本多優, 穂積裕幸, 蒔田幸正, 鞭馬奏萌,  
 吉野九美, 篠田昂樹  
 (センター研究補助員) 森智子(～R2.9.30)  
 (センター事務助手) 藤本真美(～R2.9.30)  
 (科研費事務助手) 藤本真美(R2.10.1～), 寺村菜津子  
 (研究生) 野上健一郎, 佐藤充人(R2.10.1～), 細川元靖, 丸山友輔, 原裕子,  
 ポサダス・エレラ・ギジェルモ, 松延道生, 溝部吉高,  
 邦武克彦(R2.4.6～), 福島雄大(R2.10.1～), DU Xuan(R2.10.1～)

## 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) 筋ジストロフィーの病態研究と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：

筋ジストロフィーをはじめとした筋疾患を対象に、病態研究および遺伝子治療研究を鋭意推進している。病態研究として、オックスフォード大学のRobert Thomas博士と共同で筋ジストロフィーおよび加齢骨格筋を用いたタンパク質間相互作用のインタラクトミクス解析を実施した。解析結果から、筋ジストロフィーとサルコペニア（加齢性筋萎縮）に共通する代謝・炎症・筋肉成長経路間のクロストークを報告し（Mol Cell Proteomics, 2020）、病態における本質的な骨格筋機能解明研究を展開してきた。またWilliam J. Valentine研究員らは、国立国際医療研究センターの進藤英雄先生と共同で筋ジストロフィー骨格筋のリピドミクス解析を実施し、筋ジストロフィーに特徴的な細胞膜脂質組成を明らかにした。

一方で橋本泰昌研究生らは、疾病研究第4部の関口室長と共同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研究を推進し、その治療可能性を示した。特に扁桃体におけるジストロフィンの短いアイソフォームであるDp140の欠損は社会性行動に異常をきたし、その発現を回復させる事で自閉症様の病態を改善できる可能性を示した。本研究から脳機能におけるジストロフィン・タンパク質の重要性を示した（In submission）。

戸根悠一郎研究員, Maria Tsoumpra研究員らは、筋ジストロフィー由来筋芽細胞を単離・培養し、フランスINSERMのVincent Mouly博士と共同して不死化細胞株を樹立させた。さらにその細胞に対してペプチド付加モルフォリノ核酸を用い、エクソン・スキップを誘導させる事に成功し、この細胞株はIn vitroにおけるモルフォリノ核酸によるエクソン・スキップ誘導効率を確認する上で重要なツールとなることを報告した（Nucleic Acid Ther, 2021）。

滝澤歩武研究員, 佐藤充人研究員, 邦武克彦研究生らは、ヒト由来尿中細胞を用いる事で筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療効果を簡便に検証できる実験系をこれまで確立し、本年度はその実験プロトコルを作成・発表を行なった（J Vis Exp., 2020）。また筋ジストロフィー患者由来尿中細胞がエクソン・スキップ効率の検証において有効性が高いことも証明できた（J Neurol Sci., 2021）。加えて、NCNP病院神経内科との連携により筋強直性ジストロフィーや球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症などの患者由来尿中細胞を採取・培養に成功し、病態評

価系の構築に努めた。一方で、東京大学の鈴木穰先生と共同して尿中細胞の網羅的一細胞解析を行い、尿中細胞の遺伝学的な特徴付けを行なった。

峰岸かつら研究員らを中心として、筋ジストロフィーモデルマウスの作出、および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トランスジェニックマウスの作成に努めた。Dmd 遺伝子を完全欠損させた DMD null マウスやヒト型エクソン 52 を欠損した DMD マウスを作出し、世界の研究グループに提供してきた。また EGFP レポーターマウスを用いた新たなモルフォリノ核酸化合物の評価系確立 (Sci Rep., 2020) に加え、様々なエクソンを標的とした Luciferase レポーターマウスの作成を行なった。

#### 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) は、令和2年3月25日に厚生労働省から早期条件付き承認を受けた。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8月に米国 FDA から迅速承認を受けた。

さらに、遺伝子疾患治療研究部では AMED から4年間で約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1年11月からは、NCNP で同薬の医師主導治験パート1 (ファースト・イン・ヒューマン試験) を開始し、令和2年度中にパート1を完了し医師主導治験パート2を開始した。

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

鈴木室長らのグループは、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。竹村研究員はプロスタグランジン E2 の受容体の一つ、EP2 が NOTCH シグナルによって発現誘導され、ヒト骨格筋前駆細胞の自己複製を促進することを報告した (Sakai-Takemura *et al.*, *Communications Biology*, 3:182, 2020)。丸山研究生は、骨格筋組織幹細胞である筋衛星細胞における EP2 の機能を、コンディショナル・ノックアウトマウスを用いて解析中である。エジプト人留学生の Elhussieny 研究員は、ヒト iPS 細胞から誘導した間葉系幹細胞 (iMSCs) がヒト筋前駆細胞の DMD モデルマウスへの移植効率を上げる因子を分泌することを明らかにし、本国で学位を取得し、現在論文を執筆中である。また研究グループは、AMED の疾患特異的 iPS 細胞を活用した「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」に参加し、DMD 患者細胞のカルシウムホメオスターシスを正常化する薬剤の開発を進めている。野上研究生は筋小胞体のカルシウムポンプである SERCA に注目し、SERCA の活性化剤が DMD モデルマウスの筋変性・壊死を抑制し、筋力を回復することを見出し、*Human Molecular Genetics* にその成果を発表し、学位を取得した。

#### (3) 筋ジストロフィー犬 (筋ジス犬) を用いた病態研究

令和2年度は飼育施設の改修工事に伴い、4月1日から10月末までの7ヶ月間施設が閉鎖されていたため、その間、筋ジス犬コロニーは外部組織で飼育されることとなった。コロニーの移動に

際して、飼育規模を約半分まで縮小したため、施設再開後は速やかに研究用筋ジス犬の作出に着手した。ゴールデンレトリバー種を起源とする実験犬コロニーのビーグル化を進めるため、第10世代以降の保因犬を純系ビーグルと交配させることとし、年度内に1分娩が行われ第11世代の筋ジス犬1頭と、繁殖に必要な保因犬2頭を得ることができた。

また、本年度は筋ジス犬の機能評価を行うための新たな機器を開発し導入した。筋ジス犬はヒトDMDと酷似した臨床症状を示すため治療研究に最も有用なモデル動物であり、様々な実験手法を用いて研究が行われている。しかしながら、これまで、筋収縮力を簡便且つ客観的に定量評価する方法がなかった。そこで我々はこれを可能にするため、トルク測定装置を用いた筋収縮力測定機器の開発を試みた。この機器では電気刺激により後肢の筋収縮を誘起し、生じた足先の運動を、くるぶしを回転軸としたトルクとして数値化する。これにより、筋ジス犬の筋収縮力を生体のまま経時的に測定することが可能となるため、病態研究の推進に威力を発揮するだけでなく、治療研究においても機能改善を客観的に評価する重要な解析機器になるものと期待された。

### Ⅲ. 社会的活動

#### 1) 行政等への貢献

1. 青木吉嗣: 総務省・厚生労働省 NC 評価。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。NCNP (小平市), 8.12.2020
2. 青木吉嗣: 日本医療研究開発機構理事長視察。デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬。NCNP (小平市), 10.1.2020
3. 青木吉嗣, 今村道博: 厚生労働省医政局査察。筋ジストロフィーモデルイヌを用いたエクソン・スキップ研究について。NCNP (小平市), 10.29.2020
4. 青木吉嗣, 今村道博: 厚生労働省医政局査察。筋ジストロフィーモデルイヌを用いたエクソン・スキップ研究について。NCNP (小平市), 1.5.2021
5. 青木吉嗣: 内閣府主催第5回国立研究開発法人イノベーション戦略会議。精神・神経・筋難病の克服を目指した研究開発。WEB 配信, 2.4.2021
6. 青木吉嗣, 武田伸一: NCNP・AMED 厚生労働省合同記者会見。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。東京, 3.25.2021

#### 2) 市民社会への貢献

1. 青木吉嗣: 日本新薬プレスオンラインセミナー。ビルトラルセンの作用機序。WEB 配信, 6.30.2020
2. 青木吉嗣: 週刊ポスト「医心伝身」誌上で掲載。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの拡散医薬の効果について。7.17.2020
3. 青木吉嗣: 産経新聞社発行夕刊フジ健康面で掲載。筋ジストロフィーの新薬(ビルトラルセン)。8.3.2020
4. 青木吉嗣: 希少疾患カンファランス。疾患治療研究の新しい潮流。WEB 開催, 12.1.2020
5. 青木吉嗣: 希少疾患カンファランスセミナー。WEB 開催, 3.30.2021

#### 3) 専門教育への貢献

1. 青木吉嗣: 北陸先端科学技術大学院大学博士学位論文審査。WEB 開催, 6.1.2020
2. 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, 7.22.2020

3. 青木吉嗣: 北陸先端科学技術大学院大学博士学位論文審査. WEB 開催, 8.7.2020
4. 青木吉嗣: バイオジェン・ジャパン株式会社 SMA BU 社内研修会. 核酸医薬品と遺伝子治療の overview. 東京都, 8.26.2020
5. 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, 10.31.2020, 11.14.2020
6. 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, 11.13.2020
7. 青木吉嗣: 早稲田・NCNP シンポジウム. デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ研究. WEB 開催, 3.2.2021

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著(Original Article)

- 1) Tsoumpra 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*. 2020 Apr;64(3):195-208.
- 2) 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. *Communications Biology*. 2020 Apr 20;3(1):182.
- 3) Morioka S, Sakaguchi H, Mohri H, Taniguchi-Ikeda M, Kanagawa M, Suzuki T, Miyagoe-Suzuki Y, Toda T, Saito N, Ueyama T: Congenital hearing impairment associated with peripheral cochlear nerve dysmyelination in glycosylation-deficient muscular dystrophy. *PLoS Genetics*. 2020 May 26;16(5):e1008826.
- 4) Hara Y, Mizobe Y, Inoue YU, Hashimoto Y, Motohashi N, Masaki Y, Seio K, Takeda S, Nagata T, Wood MJA, Inoue T, Aoki Y: Novel EGFP reporter cell and mouse models for sensitive imaging and quantification of exon skipping. *Sci Rep*. 2020 Jun 22;10(1):10110.
- 5) Nogami K, Maruyama Y, Elhussieny A, Sakai-Takemura F, Tanihata J, Kira J, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: iNOS is not responsible for RyR1 S-nitrosylation in mdx mice with truncated dystrophin. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020 Jul 21;21(1):479.
- 6) Kitazawa M, Hayashi S, Imamura M, Takeda S, Oishi Y, Kaneko-Ishino T, Ishino F: Deficiency and overexpression of Rtl1 in the mouse cause distinct muscle abnormalities related to Temple and Kagami-Ogata syndromes. *Development*. 2020 Sep 2;147(21)
- 7) 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. *J Hum Genet*. 2020 Oct;65(10):903-909.
- 8) van Westering TLE, Johansson HJ, Hanson B, Coenen-Stass AML, Lomonosova Y, Tanihata J, Motohashi N, Yokota T, Takeda S, Lehtiö J, Wood MJA, El Andaloussi S, Aoki Y, Roberts



- TC: Mutation-independent Proteomic Signatures of Pathological Progression in Murine Models of Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Cell Proteomics*. 2020 Dec;19(12):2047-2068.
- 9) Nakada S, Yamashita Y, Machida S, Miyagoe-Suzuki Y, Arikawa-Hirasawa E: Perlecan facilitates neuronal nitric oxide synthase delocalization in denervation-induced muscle atrophy. *Cells*. 2020 Nov 23;9(11):2524.
  - 10) Matsuzaka Y, Tanihata J, Ooshima Y, Yamada D, Sekiguchi M, Miyatake S, Aoki Y, Terumitsu M, Yashiro R, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takeda S, Hashido K: The nSMase2/Smpd3 gene modulates the severity of muscular dystrophy and the emotional stress response in mdx mice. *BMC Med*. 2020 Nov 19;18(1):343.
  - 11) Sugihara H, Kimura K, Yamanouchi K, Teramoto N, Okano T, Daimon M, Morita H, Takenaka K, Shiga T, Tanihata J, Aoki Y, Inoue-Nagamura T, Yotsuyanagi H, Komuro I: Age-Dependent Echocardiographic and Pathologic Findings in a Rat Model with Duchenne Muscular Dystrophy Generated by CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Int Heart J*. 2020 Nov 28;61(6):1279-1284.
  - 12) Tone Y, Mamchaoui K, Tsoumpa MK, Hashimoto Y, Terada R, Maruyama R, Gait MJ, Arzumanov AA, McClorey G, Imamura M, Takeda S, Yokota T, Wood MJA, Mouly V, Aoki Y: Immortalized Canine Dystrophic Myoblast Cell Lines for Development of Peptide-Conjugated Splice-Switching Oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther*. 2021 Feb 9.
  - 13) Takizawa H, Takeshita E, Sato M, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Mori-Yoshimura M, Takahashi Y, Komaki H, Aoki Y: Highly sensitive screening of antisense sequences for different types of DMD mutations in patients' urine-derived cells. *J Neurol Sci*. 2021 Feb 15;423:117337.
  - 14) Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Kudo A: Periostin is required for the maintenance of muscle fibers during muscle regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 31;22(7):3627.

## (2) 著書(Books)

- 1) Sathyaprakash C, Manzano R, Varela MA, Hashimoto Y, Wood MJA, Talbot K, Aoki Y: Development of LNA Gapmer Oligonucleotide-Based Therapy for ALS/FTD Caused by the C9orf72 Repeat Expansion. *Methods Mol Biol*. 2020;2176:185-208.
- 2) Elhussieny A, Nogami K, Sakai-Takemura F, Maruyama Y, Abdelraouf Omar Abdelbakey, Wael Abou El-kheir, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Mesenchymal stem cells for regenerative medicine for Duchenne muscular dystrophy. InTech Open eBook, Chapter 5 .p63-79 Published: July 17th 2020
- 3) Yanagida K, Valentine WJ: Druggable lysophospholipid pathway. In *Druggable Lipid Signaling Pathways*, Springer's book series, Advances in Experimental Medicine and Biology (AEMB). 2020;1274:137-176.
- 4) 佐藤充人, 青木吉嗣: ダイレトリプログラミングによる MYOD1 変換尿中細胞作製と筋ジストロフィー治療薬スクリーニング. *ダイレトリプログラミング最前線*
- 5) Valentine WJ, Hashidate-Yoshida T, Yamamoto S, Shindou H. Biosynthetic enzymes of membrane glycerophospholipid diversity as therapeutic targets for drug development. In: *Druggable Lipid Signaling Pathways*, Springer's book series, Advances in Experimental



(3) 総説(Review Article)

- 1) Takizawa H, Sato M, Aoki Y: Exon Skipping in Directly Reprogrammed Myotubes Obtained from Human Urine-Derived Cells. J Vis Exp. 2020 May 7;(159).
- 2) Nordin JZ, Mizobe Y, Nakamura H, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Characterizing Exon Skipping Efficiency in DMD Patient Samples in Clinical Trials of Antisense Oligonucleotides. J Vis Exp. 2020 May 7;(159).
- 3) 本橋紀夫, 青木吉嗣: 筋疾患に対する治療法開発, サルコペニア治療へ向けての新たな展望と課題. 実験医学, 38(16), 2699-2704.
- 4) 本橋紀夫, 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの DMD 遺伝子変異とビルトラルセンの作用機序. MD Frontier, 1(1), 11-15
- 5) 橋本泰昌, 青木吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィー. Clinical Neuroscience
- 6) 邦武克彦, 青木吉嗣: これからの DMD 治療薬開発の展望. Prog.Med.40, 1067-72
- 7) 峰岸かつら, 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの核酸医薬を用いたエクソン・スキップ治療. Annual review 神経
- 8) 木村公一, 青木吉嗣: 遺伝子治療時代の筋ジストロフィー心筋症. 医学のあゆみ
- 9) 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー. 生体の科学 特集「難病研究の進歩」
- 10) 青木吉嗣: 核酸医薬を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーの新規治療法. 神経治療学会誌 レター
- 11) 木村公一, 青木吉嗣: 核酸治療薬の普及とベッカー型筋ジストロフィー心筋症. 月刊心臓
- 12) 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. (4 月 1 日 発行)
- 13) 武田伸一, 鈴木友子: 筋ジストロフィーの治療研究の歴史 (1). MD Frontier Vol.1 No.1 p 52-55, 2021
- 14) 武田伸一, 鈴木友子: 筋ジストロフィーの治療研究の歴史 (2). MD Frontier Vol.1 No.2, 52-57, 2021

2. 学会発表 (Presentations)

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

- 1) 鈴木友子: 加齢や病的変化がもたらす筋幹細胞と幹細胞ニッチの質的・量的変化に注目した筋疾患の新しい再生医療. 第 19 回日本再生医療学会 シンポジウム. WEB 開催, 5.18-29.2020
- 2) 青木吉嗣: 宮城神経・筋疾患学術講演会. 筋疾患における遺伝子治療とプレシジョンメディシン. WEB 開催, 10.8.2020
- 3) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療. 第 38 回日本神経治療学会学術集会. 東京都新宿区, 10.28.2020
- 4) 青木吉嗣: 神経・筋難病の疾患特異的細胞モデル作出と治療法開発の試み. 第 38 回日本神経治療学会学術集会. 東京都新宿区, 10.30.2020
- 5) 青木吉嗣: 2020 ファーマラボ EXPO. 筋ジストロフィーに対する国産初の核酸医薬品創出. 千葉市, 11.25.2020

- 6) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法. 第 39 回日本認知症学会学術集会. WEB 開催, 11.26-28.2020
- 7) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療. 第 6 回日本筋学会シンポジウム. EWB 開催, 12.20.2020
- 8) 青木吉嗣: 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 2021. 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. WEB 開催, 2.10.2021
- 9) 青木吉嗣: 希少疾患連絡会. 筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療. WEB 開催, 2.23.2021
- 10) 青木吉嗣: 小児難病治療の最先端-本格的な臨床応用を目指して. 第 20 回日本再生医療学会総会. WEB 開催, 3.12.2021
- 11) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する創薬開発とアンチセンス核酸医薬. 第 20 回日本再生医療学会総会. WEB 開催, 3.12.2021

## (2) 国際シンポジウム (International symposia)

- 1) Aoki Y: Development of exon skipping therapy using PMO for Duchenne muscular dystrophy. Duchenne UK. WEB 開催. 9.1.2020
- 2) Aoki Y: Exon 51 skipping in the mdx52 model and associated challenges. EU BIND セミナー. WEB 開催. 10.29.2020

## (3) 国際学会 (International conferences)

- 1) Sakai-Takemura F, Nogami K, Ahmed Elhussieny, Maruyama Y, Aoki Y, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: NOTCH REGULATES THE FATE OF HUMAN SKELETAL MUSCLE PROGENITORS VIA PROSTAGLANDIN EP2 RECEPTOR. ISSCR2020. WEB, June.23-27.2020

## 3. 一般学会 (Conferences in Japan)

- 1) 竹村英子, 丸山友輔, 野上健一郎, エルフセイニー アフメド, 川端康太, 武田伸一, 鈴木友子: ヒト人工多能性幹細胞から誘導した骨格筋前駆細胞の成熟メカニズムの解析. 第 19 回日本再生医療学会総会. WEB 開催, 5.18-29.2020
- 2) 橋本泰昌, 國石洋, 深谷昌弘, 阪上洋行, 和田圭司, 武田伸一, 関口正幸, 青木吉嗣: A deficit of short isoform of brain dystrophin impairs excitatory-inhibitory balance in the amygdala. 第 43 回日本神経科学学会. WEB 開催, 7.29-8.1.2020
- 3) Hashimoto Y, Kuniishi H, Wada K, Takeda S, Sekiguchi M, Aoki Y: A deficit of short isoform of brain dystrophin impairs excitatory-inhibitory (E/I) balance in the murine amygdala. 第 61 回日本神経学会総会. 岡山市 WEB ハイブリッド開催, 8.31-9.2.2020
- 4) Nogami K, Maruyama Y, Sakai-Takemura F, Motohashi N, Ahmed Elhussieny, Imamura M, Miyashita S, Ogawa M, Noguchi S, Tamura Y, Miyake K, Kira J, Aoki Y, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: 筋小胞体カルシウムポンプ SERCA の活性化による Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスにおけるミトコンドリア呼吸能の改善. 第 43 回分子生物学会. WEB 開催, 12.2-4.2020
- 5) 竹村英子, 斉藤史明, 野上健一郎, 丸山友輔, 武田伸一, 鈴木友子, 青木吉嗣: マウス作製による筋疾患の病態・治療研究. 第 6 回日本筋学会. WEB 開催, 12.18.2020

- 6) 橋本泰昌, 國石洋, 関口正幸, 本橋紀夫, 青木吉嗣: Mdx52 マウスにおける自閉症様の表現型が, アンチセンス核酸医薬で改善した. 第 6 回日本筋学会, WEB 開催, 12.19-20.2020
- 7) 松延道生, 本橋紀夫, 稲田全規, 宮浦千里, 青木吉嗣: Caveolin-3 発現が骨格筋細胞に与える影響. 第 6 回日本筋学会, WEB 開催, 12.19-20.2020
- 8) 佐藤充人, 邦武克彦, 本橋紀夫, 森まどか, 大矢寧, 高橋祐二, 青木吉嗣: 尿中細胞を用いた筋強直性ジストロフィー 1 型骨格筋細胞モデルの構築. 第 6 回日本筋学会, WEB 開催, 12.19-20.2020
- 9) 野上健一郎, 丸山友輔, 竹村英子, 本橋紀夫, Ahmed Elhussieny, 今村道博, 宮下聡, 小川恵, 野口悟, 三宅克也, 田村優樹, 吉良潤一, 青木吉嗣, 武田伸一, 鈴木友子: 筋小胞体カルシウムポンプ SERCA の活性化による, Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの病態改善. 第 6 回日本筋学会, WEB 開催, 12.19-20.2020
- 10) Valentine WJ, Sherif A. Mostafa, Tokuoka SM, Hamano F, Inagaki N, Kita Y, Aoki Y, Shimizu T, Shindou H: Lipidomic analysis reveals the specific alterations of phosphatidylcholine in dystrophic mdx muscle. 第 6 回日本筋学会, WEB 開催, 12.19-20.2020
- 11) 鈴木友子, Ahmed Elhussieny: ヒト iPS 細胞から誘導した間葉系幹細胞はヒト筋前駆細胞の移植効率を上げる. 第 20 回日本再生医療学会総会, WEB 開催, 3.11-13.2021

#### 4. 班会議発表 (Hankaigi-meeting)

- 1) 青木吉嗣, 橋本泰昌: 神経・筋疾患の中枢神経障害に対する 遺伝子治療開発. 精神・神経疾患研究開発費「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」班 (主任研究者: 荒木敏之) 令和 2 年度班会議. WEB 開催, 11.12.2020
- 2) 今村道博, 井上由紀子, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 遺伝性筋疾患における E3 ユビキチンリガーゼの機能と病態の解明. 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 2 年度班会議. WEB 開催, 11.30.2020
- 3) 本橋紀夫, 津元裕樹, 三浦ゆり, 峰岸かつら, 青木吉嗣: 部位特異的な筋幹細胞に着目した骨格筋維持機構の解明. 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 2 年度班会議. WEB 開催, 11.30.2020
- 4) 青木吉嗣, 佐藤充人, 邦武克彦, 本橋紀夫, 森まどか, 大矢寧, 高橋祐二: 尿中細胞を用いた筋強直性ジストロフィー 1 型骨格筋細胞モデルの構築. 精神・神経疾患研究開発費「疾患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: 青木吉嗣) 令和 2 年度班会議. WEB 開催, 12.1-2.2020
- 5) 青木吉嗣, 峰岸かつら, 中谷輝実, 川野邊哲代, 本橋紀夫, 関和彦: ポリグルタミン病モデルマウスの線維芽細胞を用いた骨格筋ダイレクトリプログラミング. 精神・神経疾患研究開発費「疾患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: 青木吉嗣) 令和 2 年度班会議. WEB 開催, 12.1-2.2020
- 6) 青木吉嗣, 今村道博: DMD 治療研究の基盤としての筋ジストロフィー犬コロニーの形成. 精神・神経疾患研究開発費「疾患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: 青木吉嗣) 令和 2 年度班会議. WEB 開催, 12.1-2.2020
- 7) 青木吉嗣, Maria K. Tsoumpra, 本橋紀夫, 武田伸一, 松本俊夫, 福本誠二: Regulation of biglycan

in muscle. 精神・神経疾患研究開発費「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議。WEB開催，12.1-2.2020

- 8) 山田崇史，芦田雪，玉井勝是，木村伊織，本橋紀夫，青木吉嗣：ジストロフィン欠損モデル動物における伸張性収縮に対する表現型解析。精神・神経疾患研究開発費「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議。WEB開催，12.1-2.2020
- 9) 橋本泰昌，國石洋，関口正幸，青木吉嗣：Behaviors and brain synaptic functions in mdx52 mice: Lack of Dp140 isoform. 精神・神経疾患研究開発費「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議。WEB開催，12.1-2.2020
- 10) 本橋紀夫，青木吉嗣，溝部吉高，宮武正太，木村公一，原裕子，Maria K Tsoumpra，滝澤歩武：マクロファージスカベンジャー受容体（SR-A1）欠損による骨格筋・心筋への影響。精神・神経疾患研究開発費「疾患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：青木吉嗣）令和2年度班会議。WEB開催，12.1-2.2020
- 11) 青木吉嗣，峰岸かつら：レポーター・トランスジェニック。精神・神経疾患研究開発費（主任研究者：星野幹雄）令和2年度班会議。WEB開催，12.10.2020
- 12) 鈴木友子：ヒト iPS 細胞を用いた筋疾患の細胞移植治療法の開発。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2年班会議。WEB開催，12.10.2020
- 13) 青木吉嗣，佐藤充人：尿中細胞を用いた筋ジストロフィーの病態・治療研究。精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィー研究班合同班会議。WEB開催，1.8.2021
- 14) 本橋紀夫，津元裕樹，三浦ゆり，峰岸かつら，青木吉嗣：部位特異的な筋幹細胞に着目した骨格筋維持機構の解明。精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィー研究班合同班会議。WEB開催，1.8.2021

## 5. 特許関連

特開 2018-183178

発明の名称：アンチセンス核酸

2020 年度登録国：アメリカ，南アフリカ，欧州（移行国：38 か国）

出願人：NCNP（青木吉嗣 他），日本新薬株

NCNP 管理番号：2019-3

出願番号：特願 2020-033483

発明の名称：アンチセンス核酸

出願人：NCNP（青木吉嗣 他），日本新薬株

## V. 競争的研究費獲得状況（Grants）

- 1) AMED・革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ C「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」研究代表者 青木吉嗣
- 2) AMED・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【ACT-M】「DMDに対す



- るナノ DDS を用いたゲノム編集治療法の開発」研究代表者 青木吉嗣
- 3) AMED・創薬基盤推進研究事業「筋組織への核酸医薬デリバリーに向けたポリマー型リガンドの開発」分担研究者 青木吉嗣
  - 4) 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・プレ B「筋指向性 AAV 変異型中空粒子とペプチド付加核酸医薬の複合体による筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療」分担研究者 青木吉嗣, 本橋紀夫
  - 5) 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
  - 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, 若手研究, 「SynNotch EV cells-flexible“CAR T”-cells」研究代表者 Joel Nordin
  - 8) CDMRP Duchenne Muscular Dystrophy Research Program (DMDRP) Idea Development Award, “Muscle targeted Cell-Penetrating Peptides for delivery of Cas9-RNPs and modified mRNA to dystrophic muscle.Co-PI 青木吉嗣, Co-I 本橋紀夫
  - 9) Jesse's Journey (Foundation for Gene and Cell Therapy, Canada 「CRISPR/Cas9-mediated gene editing therapy in DMD dogs」 Co-I 青木吉嗣
  - 10) EUROPEAN COMMISSION, Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programm, 「Brain Involvement iN Dystrophinopathies」 Co-I 青木吉嗣
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 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



# 13. 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)       | 大屋知徹, 梅田達也(～2.5.15), 窪田慎治(2.6.1～)                                                 |
| (流動研究員)    | Amit Yaron, 小杉亮人, 小倉淳, 工藤もゑこ,                                                     |
| (科研費研究員)   | 中谷輝実, Roland Philipp, 小泉昌司, 種田久美子, 佐々木千香(～2.6.30)                                 |
| (科研費研究補助員) | 中村泰子(2.12.1～)                                                                     |
| (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)    | 菊田里美(3.3.15～3.31)                                                                 |
| (外来研究補助員)  | 川野邊哲代, 宮本絵美 (2.10.15～)                                                            |
| (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,<br>戸松彩花, 近田彰治, 平島雅也, 原友紀, 荒木 亘, 梅田達也(2.5.16～) |
| (研究生)      | 内田直輝                                                                              |

## 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)

ポリグルタミン病モデル Tg マーモセットを対象に、経時的な行動解析を実施した。結果、日内活動量低下や筋力低下といった運動失調が、行動表現型として世代間で継承されていることが示された。また、運動失調の症状だけでなく発症する時期についても世代間で同様の傾向が認められた。

### 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)

神経変性の血清バイオマーカーである Neurofilament light chain(NfL)濃度を、運動機能障害を呈した SCA3 Tg マーモセットの F1 世代個体3個体の血清について測定したところ、症状が進行するに従い濃度が上昇することが明らかになり、運動機能障害の原因が神経変性である可能性が示された。

### 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の活動量を長期間連続計測するためのシステムを開発している。多数の動物よりデータを取得することで、齢による変化など評価で必要となる基礎データの解析を行った。

5) 随意運動の制御における末梢感覚入力の役割 (窪田)

覚醒行動下のマカクサル大脳皮質感覚運動野及び延髄楔状束核の神経活動を同時記録する方法を確立し、随意運動中の体性感覚情報処理に関わる皮質―脳幹の機能連関について評価を進めている。

6) 末梢感覚情報的人為的制御技術の開発 (工藤)

AAV セロタイプの細胞種指向性に関して、ラットとマーモセットの DRG を用いて比較を行った。ラットでは 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。一方マーモセットでは、AAV6 と AAV9 とで明確な指向性の違いは見られなかった。

7) 随意運動の制御における皮質一次感覚領域の機能 (窪田)

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、体性感覚野において運動観察時にも前腕から手指領域に受容野を持つ神経細胞群が活動することを見出した。

8) サル身体改変に伴う中枢神経系の適応機構 (Roland Philipp)

During this fiscal year we continued and finished our analysis of the tendon-cross-transfer project including EMG and muscle synergy cross-correlation analysis as well as the comparison of changes in EMG, synergy and behavioural data over time and with respect to each other. We found a decrease in the correlation coefficients in EMG and muscle synergies of the re-located as well as the non-relocated muscles which became largest at the same time as the behaviour recovered. However, the cross-correlation coefficients of EMG activity and synergy of the repositioned muscles later increased again about 60 days after surgery and returned to their pre-operative values. The results are currently prepared for publication.

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、そ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)

末梢感覚の一次中継核である延髄楔状束核において、皮膚感覚神経刺激によって誘発される神経応答が随意運動中に抑制されることを見出した。また、楔状束核は皮質感覚野に比べて広い受容野を持つなど体性感覚の階層的な情報処理の可能性を示している。

11) 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)

経頭蓋的に広域に非集束超音波を照射することにより、静注したウィルスベクターを脳に移行できるか検討している。本年度はマーモセットを使い、超音波照射によってウィルスベクターによる蛍光タンパクの発現が脳で観察されるのか検討した。

12) アルツハイマー型認知症モデルマーモセットの開発 (関)

アルツハイマー型認知症モデルマーモセットの作出を行っている。前年度設計した遺伝子コンストラクトを用いて生殖工学実験を開始した。また、げっ歯類モデルを用いて、バイオマーカー候補の選定を行っている。

### Ⅲ. 社会活動

部長の関は、国際学会である Neural Control of Movement 学会において、Board Member（理事）として、運動制御や運動疾患研究の普及に努めた。また、日本 Motor Control 研究会理事代表として、日本国内における運動制御研究や運動疾患研究の進展に尽力した。NCNP 内に設置している事務局運営の管理も行っており、今年度は年大会の開催の代わりに、オンライン講演会を4回にわたって開催したほか、初学者を対象とした冬期講習会についてもオンラインで開催した。

さらに生理学研究所・研究会「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」の提案代表者として、研究会をオーガナイズした。

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Yaron A, Kowalski D, Yaguchi H, Takei T, Seki K : Forelimb force direction and magnitude independently controlled by spinal modules in the macaque. PNAS 117(44): 27655 - 27666, Oct, 2020
- 2) Omata D, Hagiwara F, Munakata L, Shima T, Kageyama S, Suzuki Y, Azuma T, Takagi S, Seki K, Maruyama K, Suzuki R : Characterization of Brain-targeted Drug Delivery Enhanced by a Combination of Lipid-based Microbubbles and Non-focused Ultrasound. Journal of Pharmaceutical Sciences 109 (9) : 2827–2835, Sep, 2020
- 3) Oya T, Takei T, Seki K: Distinct sensorimotor feedback loops for dynamic and static control of primate precision grip. Communications Biology 3(156), Apr, 2020

##### (2) 総説

- 1) Cheung VCK, Seki K : Approaches to Revealing the Neural Basis of Muscle Synergies: A Review and A Critique. Journal of Neurophysiology, Mar, 2021
- 2) Tomioka I, Nagai Y, Seki K : Generation of common marmoset model lines of spinocerebellar ataxia type 3. Frontiers in Neuroscience, Sep, 2020

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦, 高木周, 東隆, 丸山和雄, 鈴木亮 : シンポジウム「2. 1S06a 神経・精神疾患のリアルタイム制御に向けて：閉ループ制御技術と非侵襲的脳活動介入法の最前線」, 生物の感覚運動機能を左右する閉ループ神経回路とその非侵襲的制御. 第 43 回日本神経科学大会, オンライン, 7.29, 2020 (7.29-8.1)
- 2) 関和彦: 自由行動下における皮質脳波から筋活動情報を解読する —野生型及び脳梗塞モデルサルにおける検討例—. 第 22 回日本ヒト脳機能マッピング学会 シンポジウム「ニューロイメージング研究の基礎から臨床への展開」, オンライン, 8.29, 2020

##### (2) 国際学会

- 1) Yaron A, Kowalski D, Yaguchi H, Takei T, Seki K : Are primates just big frogs? Forelimb force direction and amplitude are independently controlled by spinal motor modules.

(3) 一般学会

- 1) 関 和彦: 霊長類モデル動物を用いた運動失調症の病態解明とバイオマーカー開発. 第12回日本安全性薬理研究会学術年会,オンライン, 2.26,2021
- 2) 関 和彦: 霊長類は単なる巨大化したカエルか? 神経プリミティブ仮説の再検討. Motor Control 研究会第1回オンライン講演会, 7.9, 2020
- 2) 小泉昌司, 小杉亮人, 川野邊哲代, 中谷輝実, 関 和彦: 長期間のホームケージ活動量計測によるマーモセット運動性の齢による変化の検討. 第10回日本マーモセット研究会大会, オンライン,1.27,2021
- 3) 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 川野邊哲代, 中谷輝実, 関 和彦: 自由行動課題を用いた神経筋疾患モデルマーモセットの進行性運動機能障害評価. 第10回日本マーモセット研究会大会, オンライン,1.27,2021
- 4) 内田直輝, Roland Philipp, 大屋知徹, 原 友紀, 船戸徹郎, 関 和彦, 筋シナジー解析による身体変化に対する神経適応機能の解明, 計測自動制御学会 システム・情報部門 学術講演会 2020, オンライン, 11.17,2020

(4) その他

- 1) 小泉昌司: 受動型赤外線センサーを用いたマーモセットのホームケージでの活動量計測. 第24回一般社団法人予防衛生協会セミナー, つくば,11.18,2020
- 2) Yaron A: Are primates just big frogs? Forelimb force direction and amplitude are independently controlled by spinal motor modules. 生理学研究所研究会 2020「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」,12.11, 2020

3. 班会議発表

- 1) 関和彦: 認知症モデルマーモセットの産出と評価. AMED 2020 年度 革新脳合同分科会 7.6,2020
- 2) 関和彦: 認知症モデルマーモセットの産出と評価. 2020 年度革新脳中核拠点・マーモセット研究課題 秋の分科会, 11.6,2020
- 3) 関和彦: 筋再配置動物モデルによる運動学習機構の探索. 超適応 A 班領域会議, 11.13-11.14,2020
- 4) 関和彦: 認知症モデルマーモセットの産出と評価.革新脳研究進捗報告会(合同分科会) 11.22-11.24,2020
- 5) 関 和彦: Sensory gain modulation during movement: Cortical and subcortical neuronal mechanisms.日米脳研究成果報告会, 12.7,2020
- 6) 関和彦: 身体変容への超適応の神経機構の解明. 新学術領域「身体-脳の機能不全を克服する潜在的適応力のシステム論的理解」(超適応) 第2回(2020 年度)全体会議, 3.5-6, 2021
- 7) 内田直輝, Roland Philipp, 大屋知徹, 原友紀, 船戸徹郎, 関和彦: 筋シナジー解析による身体変化に対する神経適応機能の解明. 新学術領域「身体-脳の機能不全を克服する潜在的適応力のシステム論的理解」(超適応) 第2回(2020 年度)全体会議, 3.5-6, 2021
- 8) 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疾患モデルマーモセット下肢の進行性運動機能障害評価. 2020 年度疾患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 研究班会議 12.2,2020



## 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) 精神・神経疾患研究開発費 疾患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 研究分担者 関和彦
- 3) 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
- 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) 学術研究助成基金助成金(挑戦的研究(開拓)) 超音波刺激による神経細胞活動誘発と運動誘発メカニズムの解明 研究分担者 関和彦
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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、動物実験倫理委員会）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・法令等のへの対応、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動物実験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2年度の人員構成は以下の通り。

|             |        |
|-------------|--------|
| （管理室長）      | 山本 和弘  |
| （リサーチフェロー）  | 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2年度に実施された総合実験動物棟老朽配管改修工事に関して、霊長類研究施設・中型実験動物研究施設と連携し、飼育動物への影響を最小とする為の措置を行った。
- 2) 胚操作委託業務：刘リサーチフェローは、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。
- 3) 委員会事務業務：山本室長・伊達研究補助員は、動物実験倫理委員会事務局員として活動し、動物実験計画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。
- 4) 動物施設外部認証取得：ヒューマンサイエンス振興財団による動物施設の外部認証取得のため、霊長類研究施設・中型実験動物研究施設と連携し、財団による実地調査等の対応を行なった。

### III. 社会的活動

- 1) 令和2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会員として、同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。

#### 【2020 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，鈴木優介，高橋淳志，阿久戸美咲，部日向子

### II. 管理室業務及び研究紹介

霊長類研究施設内で維持しているコモンマーモセットの維持・管理を 365 日間休みなく実施している。

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

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

### III. 社会活動

### IV. 研究業績（別紙記載例参照）

#### 1. 刊行物

##### （1）原著

##### （2）著書

- 1) 齋藤亮一：実験動物の技術と応用 入門編 IXサル類IX-2 マーモセット類 増補改訂版。  
Advanced Laboratory Animal Science and Technology. (編集：八神健一，堤 秀樹，畔上二郎，久和茂，國田智，久原孝俊，庫本高志，瀧澤芳夫，横山峯介). (株)アドスリー，東京，pp166－171，Apr，2021
- 2) 齋藤亮一：実験動物の技術と応用 実践編 IXサル類IX-2 マーモセット類 増補改訂版。  
Advanced Laboratory Animal Science and Technology. (編集：八神健一，堤 秀樹，畔上二

郎, 久和茂, 國田智, 久原孝俊, 庫本高志, 瀧澤芳夫, 横山峯介). (株)アドスリー, 東京, pp348  
-357, Apr, 2021

(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

(3) 一般学会

(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（2019 年 9 月より放射性同位元素等規制法へ改称）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、引き続き八代龍がリサーチフェローとして在籍し、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 廃水处理・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 4 月より新たにセンター研究補助員として採用された林良憲が担当し、委託業者、財務経理部財務経理課と協力して行っている。一方、引き続き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。

2003 年 4 月より管理室長として橋戸が任に当たっていたが、3 月末日をもって定年退職した。

### 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ترون中性子漏洩試験を含む）を行った。本年度は新型コロナウイルスの影響により、使用前教育及び再教育はリモートにより行っている。廃棄物の引渡しに関しては、研究所本館分として可燃物ドラム缶 1 本、難燃物ドラム缶 9 本、不燃物ドラム缶 1 本および焼却型プレフィルター・焼却型 HEPA フィルターそれぞれ 6 枚ずつを、令和 3 年 1 月 7 日に日本アイソトープ協会へ引き渡しを行った。

3 年ごとの法令に基づく定期検査・定期確認が 1 月 18 日に行われ、特段の指摘事項なく合格した。

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。

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Yasunari Matsuzaka, Jun Tanihata, Yoshiko Ooshima, Daisuke Yamada, Masayuki Sekiguchi, Shouta Miyatake, Yoshitsugu Aoki, Mika Terumitsu, Ryu Yashiro, Hirofumi Komaki, Akihiko Ishiyama, Yasushi Oya, Yukiko U. Inoue, Takayoshi Inoue, Shin'ichi Takeda & Kazuo Hashido: The *nSMase2/Smpd3* gene modulates the severity of muscular dystrophy and the emotional stress response in *mdx* mice, *BMC Med* 18, 343 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01805-5>

### V. 競争的研究費獲得状況

- ・精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」班 研究代表者 西野一三、分担研究者 橋戸 和夫  
(管理室長 橋戸和夫)

# 17. 神経発生学研究室

## I. 研究部の概要

神経発生学研究室では「中枢神経系発生過程において、増殖する未分化な神経幹細胞がいかに多種多様な神経細胞に分化するか」という疑問を中心に、発生生物学的手法によりその分子機序を調べています。

(室長) 藤井 秀太

## II. 研究活動及び研究紹介

「中枢神経系発生過程において、増殖する未分化な神経幹細胞がその分化能を変遷させつつ、いかに整然と多種多様な神経細胞に分化するか」という疑問は神経科学の中心課題です。細胞分裂停止（神経細胞誕生）と細胞分化が連鎖する事実がその一翼を担うと考えられますが、その機序は未だ不明です。当研究室では、ニワトリ網膜発生過程で神経細胞運命決定・分化への関与が知られる Notch 情報伝達経路が、細胞周期調節因子 CDKN1C (KIP2: Cip/Kip family cyclin-dependent kinase inhibitor) 遺伝子を直接的活性化と間接的不活性化により二重発現制御することを発見しました。

この二重制御は生物進化過程で保存されたネットワークモチーフ：フィードフォワードループ (feed-forward loop, FFL) を構成します。ニワトリ発生過程で Notch 経路が 120 分周期の Oscillation (周期的 ON/OFF) を繰り返すことが知られていますが、このタイプの FFL は数学的にパルス産生、反応時間短縮などの役割を持つことが証明されています。その為、この分子機構が神経細胞運命決定：幹細胞分化能 (competence)、細胞運命決定及び分化不可逆性 (commitment) に、少なくとも一部、関与する可能性が高いと考え、数理モデル構築とそれに基づき演繹される発生分化現象の実験系構築を目指しています。

## III. 社会活動

- ・東京農工大学工学府連携大学院教員 (藤井 秀太)。生命工学フロンティア大学院講義：「Lateral inhibition (Notch signalling)」(2020.7.22 オンライン)、並びに学生レポート課題評価。
- ・共通機器運用システム (藤井 秀太)。世界基準の共通機器運用理念・具体案を周知。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

該当なし。

### 2. 学会発表

#### (3) 一般学会

- ・藤井 秀太：ニワトリ網膜神経発生を制御する Notch-CDKN1C 転写ネットワークモチーフ。第 43 回日本分子生物学会年会、オンライン、12.3, 2020 (12.2-4)。

## V. 競争的研究費獲得状況

該当なし。



---

# 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 2 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(筋ジス犬)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 2 年度は老朽配管改修工事による施設閉鎖のため 4 月 1 日より 10 月末までの 7 ヶ月の間、筋ジス犬コロニーの規模を縮小し、外部組織に飼育を委託した。令和 3 年 3 月 23 日の委員会では、委託飼育期間中及び施設再開後の飼育・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 2 年度中に実施された研究課題は 3 題であった。令和 2 年度の委員は青木吉嗣、山本和弘、齋藤亮一、橋戸和夫、関口正幸、井上健、若月修二、野口潤、有村奈利子、林晋一郎、田辺章悟と今村である。非常に重要な施設であり、施設再開後も視察等が行われた。

(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、8 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、行動観察エリア SOP の改定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(一戸微細構造研究部長、大屋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、皆川疾病研究第四部研究員、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)

## RI 委員会

登 録 人 数：76 人（昨年度：79 人）。

使 用 RI 量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約 13%減少している。これは動物画像解析施設における  $^{18}\text{F}$  の製造・使用量が減少したことによるものであり、新型コロナウイルス対策のため自粛期間等におけるサイクロトロン・PET-CT を使用した分子イメージングの実験量が減少した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・定期確認が 1 月 18 日に実施され、合格した。

変 更 申 請 等：変更申請等は行われなかった。

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。

### 年度毎使用量推移表

神経研究所 RI 年間使用量

(単位MBq)

| 核種               | R1 年度<br>(2019) | R2 年度<br>(2020) | 増減         |
|------------------|-----------------|-----------------|------------|
| $^{32}\text{P}$  | 9.3             | 0.0             | -9.3       |
| $^3\text{H}$     | 112.5           | 203.3           | 90.8       |
| $^{35}\text{S}$  | 0.0             | 0.0             | 0.0        |
| $^{14}\text{C}$  | 0.0             | 0.0             | 0.0        |
| $^{51}\text{Cr}$ | 0.0             | 0.0             | 0.0        |
| $^{125}\text{I}$ | 0.0             | 0.0             | 0.0        |
| $^{45}\text{Ca}$ | 0.0             | 0.0             | 0.0        |
| $^{33}\text{P}$  | 0.0             | 0.0             | 0.0        |
| $^{11}\text{C}$  | 412,910.0       | 619,790.0       | 206,880.0  |
| $^{18}\text{F}$  | 411,364.0       | 99,040.0        | -312,324.0 |
| 年間総使用量           | 824,395.8       | 719,033.3       | -105,362.5 |

### 放射線業務従事者数

|                 |      |         |
|-----------------|------|---------|
| R1 年度<br>(2019) | 79 人 | (年度末人数) |
| R2 年度<br>(2020) | 76 人 | (年度末人数) |

(RI 委員会委員長 青木吉嗣・RI 管理室長 橋戸 和夫)

## 電顕委員会

電顕委員会は、神経研究所 2 号館にある電子顕微鏡施設の利用に関わる決定をする委員会である。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 R2 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。今年度は真空ポンプやその結合部の劣化のために、電子顕微鏡内の電圧が上がらず使用できなくなった。所長裁量費をもって修理をおこない、現在順調に稼働している。

(電顕委員会委員長 一戸 紀孝)

## 感染実験安全委員会

令和 2 年度に申請のあった病原体は、EB ウィルスおよび弱毒性狂犬病ウィルスであり、申請が承認された (3 件)。また、令和 3 年度の申請された課題は 3 (うち継続 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 2 年度については、令和 2 年 9 月 29 日に「組換え DNA 実験安全講習会 (Zoom を用いた Web 講習会)」を開催した。令和 3 年度申請され承認を受けた課題は 32 (うち継続 31, 新規 1) 件である。令和 3 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、大屋知徹、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。特に、COVID-19 対策による在宅勤務やオンライン会議に対応すべく、リモートアクセス環境の整備や Web 会議システムの環境整備に力を注いだ。また、MS365 導入に向けた情報周知ならびに試験運用などを実施した。

(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、特殊化学物質を使用する各研究部・室 1 名以上の委員と、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。今年度も特殊化学物質の使用に関する教育訓練を実施した。また委員の要望を受け、屋内貯蔵庫の使用方法について検討するとともに点検作業を行った。

(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、「小動物用 PET 保守点検業務」の契約が満期を迎えるため、令和 3 年度から 1 年間の保守契約更新手続きを行い、承認された。供給中止となった部品が出てきており、フルメンテナンス契約を結ぶことができず、複数年契約も来年度以降はできなくなってしまった。

撮像実績に関しては新型コロナウイルス感染拡大に伴い実験実施が困難な期間があり、期待よりも実験数は少なかった。今年度、最も撮像回数の多い動物種はマウスとなっているが、手技的に困難なこともありこれまでほとんどやられていなかった。しかし、今年度後半以降はその問題が解決し、安定したマウス PET 撮像が可能となった。

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、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）。前年度末で委員長であった功刀浩が退職したため、令和 2 年度 4 月より関和彦が新委員長に就任し業務が引き継がれた。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利用して疾病研究第七部、モデル動物開発研究部等が研究を行った。2016 年より PET 撮像を行った動物種はマウス、ラットおよびマーモセットであり、使用核種は $^{18}\text{F}$ および $^{11}\text{C}$ であった。

### 最近 5 年間の PET (エミッション) 撮像実績

(PET トランスミッションスキャン・合成実験のみ・CT 撮像件数は含まず)

| 年度 (西暦) | 撮像件数 |
|---------|------|
| 2016    | 34   |
| 2017    | 67   |
| 2018    | 123  |
| 2019    | 64   |
| 2020    | 42   |

(←9 月～翌年 3 月までの 7 ヶ月間の実績)

(動物画像研究推進委員会委員長 関 和彦)

## 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28件、変更申請38件、継続申請（変更を含む）35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2年10月22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3年3月現在、委員は荒木敏之（副委員長）、本田学、村松里衣子、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、富澤一郎、石橋英俊（外部委員）、小林正典（外部委員）と関である。

（動物実験倫理問題検討委員会委員長 関 和彦）

---

# IV 別 項

---

## 1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 リサーチフェロー・テクニカルフェロー運営要領

### (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リサーチフェロー・テクニカルフェロー制度について必要な事項を定めることを目的とする。

### (リサーチフェロー・テクニカルフェローの種類と方針)

第2条 本制度は、研究系のリサーチフェロー及び技術系のテクニカルフェローに分類して運用する。

2 リサーチフェロー制度は、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 テクニカルフェロー制度は、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 リサーチフェローは、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、テクニカルフェローにあつては、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 リサーチフェロー・テクニカルフェローの募集は、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 リサーチフェロー・テクニカルフェロー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 リサーチフェロー・テクニカルフェローは、別に定める定数の範囲内で理事長が採用する。

- 2 リサーチフェロー・テクニカルフェローの任用期間は、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 リサーチフェロー・テクニカルフェローの任用は、通算して5年度以内とする。ただし、当該リサーチフェローの研究成果（テクニカルフェローにあつては技術支援実績）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、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が認める年限まで任用することができる。

(身分)

第7条 リサーチフェロー・テクニカルフェローは、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 リサーチフェロー・テクニカルフェローの勤務は、一週間当たり31時間以内とする。

(給与)

第9条 リサーチフェロー・テクニカルフェローの給与は、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、令和2年4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。

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2



2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。

## 令和2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<br>教授     | 精神医学                 |
| 専門委員  | 楠 進   | 独立行政法人地域医療機能推進機構<br>理事   | 神経分野                 |
| 専門委員  | 高橋 孝雄 | 慶應義塾大学医学部<br>教授          | 発達障害                 |
| 専門委員  | 高橋 良輔 | 京都大学大学院医学研究科神経内科<br>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<br>教授 | 神経内科学分野<br>(分子脳科学分野) |
| 専門委員  | 小枝 達也 | 国立成育医療研究センター<br>副院長      | 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<br>教授    | 精神分野<br>(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            |                      |

## 令和 2 年度 精神・神経疾患研究開発費課題表

|                  | 課題<br>番号 | 研究課題名                                          | 所属・役職                             | 主任研究者  | 研究事業額<br>(円) | 終了予定<br>年月 | 研究者数<br>(人) |
|------------------|----------|------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|--------------|------------|-------------|
| 3<br>年<br>度<br>班 | 30-1     | 精神疾患の NVS (negative valence system) に対する治療法の開発 | 病院<br>院長                          | 中込 和幸  | 56,320,000   | 令和 3 年 3 月 | 6           |
|                  | 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)<br>センター長          | 堀越 勝   | 9,768,000    | 〃          | 5           |
|                  | 30-3     | 認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発                    | 理事長                               | 水澤 英洋  | 19,712,000   | 〃          | 10          |
|                  | 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<br>診療部<br>医長             | 坂本 崇   | 17,336,000   | 〃          | 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<br>研究第五部<br>部長           | 荒木 敏之  | 8,800,000    | 〃          | 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<br>療部<br>特命副院長           | 佐々木 征行 | 10,032,000   | 〃          | 10          |
|                  | 30-7     | 精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究    | メディカル・ゲノ<br>ムセンター(MGC)<br>センター長   | 後藤 雄一  | 17,600,000   | 〃          | 8           |
|                  | 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<br>臨床検査部<br>部長                 | 高尾 昌樹  | 17,600,000   | 〃          | 8           |
|                  | 30-9     | ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明              | 神経研究所<br>病態生化学研究部<br>部長           | 星野 幹雄  | 26,840,000   | 〃          | 16          |
|                  | 30-10    | 精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化に関する研究                | 病院<br>放射線診療部<br>部長                | 佐藤 典子  | 16,720,000   | 〃          | 6           |
| 2<br>年<br>度<br>班 | 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<br>薬物依存研究部<br>室長          | 船田 正彦  | 5,104,000    | 令和 4 年 3 月 | 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<br>薬物依存研究部<br>部長          | 松本 俊彦  | 5,104,000    | 〃          | 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<br>地域・司法精神医<br>療研究部<br>部長 | 藤井 千代  | 12,232,000   | 〃          | 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<br>小児神経診療部<br>外来部長             | 中川 栄二  | 11,240,000   | 〃          | 12          |
|                  | 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<br>特任研究部長                   | 山村 隆   | 8,888,000    | 〃          | 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<br>公共精神健康医療<br>研究部<br>研究員 | 白田 謙太郎 | 11,024,000   | 〃          | 3           |

|                  | 課題<br>番号 | 研究課題名                                                   | 所属・役職                                              | 主任研究者         | 研究事業額<br>(円) | 終了予定<br>年月 | 研究者数<br>(人) |
|------------------|----------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|--------------|------------|-------------|
| 初<br>年<br>度<br>班 | 2-1      | 睡眠障害・睡眠ポリグラフ<br>データバンク構築研究                              | 精神保健研究所<br>睡眠・覚醒障害研<br>究部<br>部長                    | 栗山 健一         | 11,176,000   | 令和5年3月     | 5           |
|                  | 2-2      | ストレス関連疾患の認知行<br>動療法の治療反応性と遺伝<br>子・バイオマーカーの探索            | 精神保健研究所<br>所長                                      | 金 吉晴          | 8,800,000    | 〃          | 8           |
|                  | 2-3      | 双方向性のニューロモデ<br>レーション機構の解明と臨<br>床応用の基盤整備                 | 病院<br>身体リハビリテ<br>ーション部<br>部長                       | 水野 勝広         | 8,800,000    | 〃          | 6           |
|                  | 2-4      | 筋ジストロフィーの臨床開<br>発推進、ならびにエビデ<br>ンス構築を目指した研究              | トランスレーシ<br>ョナル・メディカル<br>センター(TMC)<br>センター長         | 小牧 宏文         | 44,176,000   | 〃          | 23          |
|                  | 2-5      | 筋レポジトリの拡充とそ<br>れを活用した筋ジストロ<br>フィー関連疾患の病態解明と<br>診断・治療法開発 | 神経研究所<br>疾病研究第一部<br>部長                             | 西野 一三         | 35,376,000   | 〃          | 20          |
|                  | 2-6      | 疾患モデル動物を基盤とし<br>た筋ジストロフィーの新しい<br>治療法開発                  | 神経研究所<br>遺伝子疾患治療研<br>究部<br>部長                      | 青木 吉嗣         | 29,040,000   | 〃          | 22          |
|                  | 2-7      | 発達障害の治療法の確立を<br>めざすトランスレーショ<br>ナルリサーチ                   | 神経研究所<br>微細構造研究部<br>部長                             | 一戸 紀孝         | 31,680,000   | 〃          | 10          |
|                  | 2-8      | 脳神経疾患研究に資する霊<br>長類モデル動物の作出と評<br>価に関する基盤的研究              | 神経研究所<br>モデル動物開発研<br>究部<br>部長                      | 関 和彦          | 15,400,000   | 〃          | 7           |
|                  | 2-9      | 神経系難病の臨床開発促進<br>におけるナショナルセンタ<br>ーの果たすべき研究基盤整<br>備の検討    | トランスレーシ<br>ョナル・メディカル<br>センター(TMC)<br>臨床研究支援部<br>部長 | 中村 治雅         | 8,800,000    | 〃          | 11          |
| 25 研究課題          |          |                                                         |                                                    | 447,568,000 円 |              |            |             |

---

(国研)国立<sup>精神</sup><sub>神経</sub>医療研究センター神経研究所年報  
第35号(通巻43号) 令和2年度

発 行 令和3年3月31日  
発行者 岩 坪 威  
編集者 荒 木 敏 之  
印 刷 有限会社太平印刷

---

(国研)国立<sup>精神</sup><sub>神経</sub>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

---