

(国研)国立精神・神経医療研究センター  
神 経 研 究 所 年 報

第 37 号 (通卷 45 号)

令和 4 年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

—————2022—————



(国研) 国立精神・神経医療研究センター  
神 経 研 究 所 年 報

第 37 号 (通卷 45 号)

令和 4 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.	令和四年度神経研究所構成員（表2）	5
4.	令和四年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	8
5.	令和四年度（第44回）神経研究所 研究所発表会	10
II	研究業績	
1.	疾病研究第一部	17
2.	疾病研究第二部	35
3.	疾病研究第三部	43
4.	疾病研究第四部	49
5.	疾病研究第五部	55
6.	疾病研究第六部	64
7.	疾病研究第七部	70
8.	病態生化学研究部	77
9.	微細構造研究部	84
10.	免疫研究部	91
11.	神経薬理研究部	107
12.	遺伝子疾患治療研究部	114
13.	モデル動物開発研究部	125
14.	実験動物管理室	132
15.	霊長類管理室	134
16.	ラジオアイソトープ管理室	136
III	委員会	139
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	145
2-A.	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領	147
2-B.	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 客員研究員に関する内規	148
2-C.	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 外来研究員・外来研究補助員に関する内規	149
2-D.	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規	150
2-E.	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究員に関する内規	151
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	152
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	153
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	154
4.	令和四年度精神・神経疾患研究開発費 評価委員一覧	157
5.	令和四年度精神・神経疾患研究開発費 課題表	158



---

# 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 25 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。

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。2022 年度には新たに信州大学、東京大学との間にも連携大学院制度が発足しました。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・キューリー大学、メルボルン大学、オクスフォード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 130 編にのぼっています。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を目指しています。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** な雰囲気が醸成されています。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し、本年度は対面で実施するなど、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。

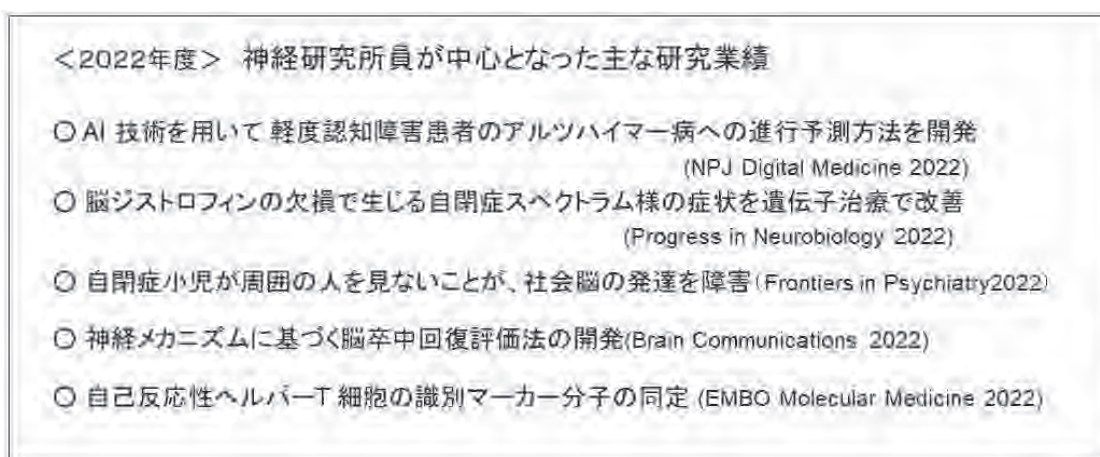
## 基礎から臨床までをカバーする研究

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。最近 NCNP が世界をリードする貴重な霊長類リソースであるマーモセットを用いた自閉スペクトラム症モデルが確立され、治療法確立に向けての今後の応用が期待されています。

## 2022 年度の代表的成果

代表的成果を図示しました。詳細は NCNP サイトよりプレスリリースをご覧ください。



## これからの展望

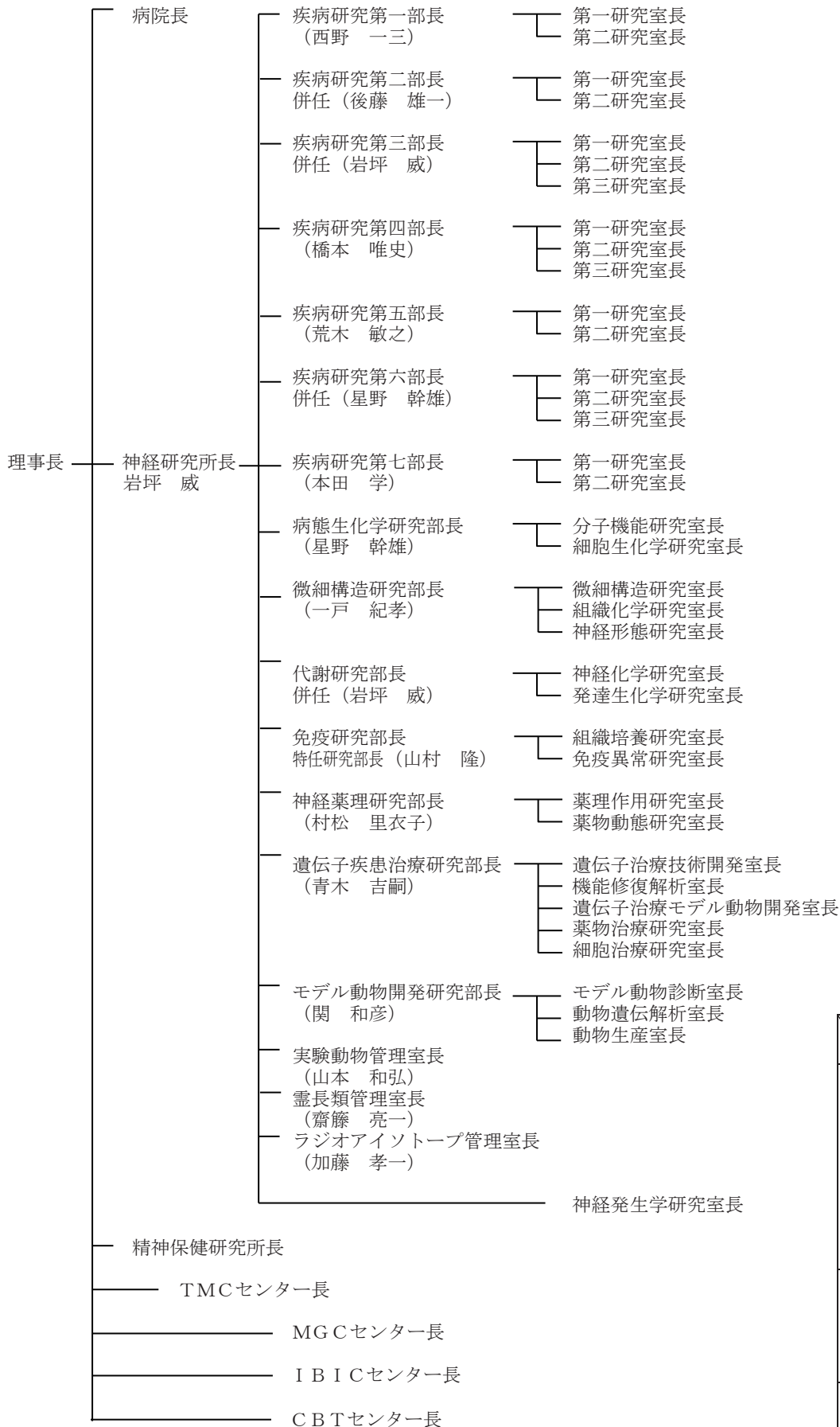
生命科学の分野では、分子生物学の勃興とともに要素還元的な研究、すなわち生体機能や疾患を説明できる(単一)分子の同定を目標とするが発展を遂げてきましたが、「脳」や「心」を理解し、脳の疾患を克服するにはそれだけでは十分でなく、神経ネットワークなどの複雑で巨大なシステムに対するアプローチも必要となります。「人間」や「生命」は脳神経系とともに複雑系の代表例ともいえましょう。今後、情報科学や Artificial Intelligence などの先端的学問を積極的に取り入れ、人間の理解に向けたイノベーションを生み出す必要があります。特筆すべきこととして、2022 年度には、2025 年度に新営される新・研究所 2 号館の 1 階に“脳病態 AI 研究センター”(略称:BAIC)が NCNP の組織として発足することが正式に決定し、神経研究所が中心となって設立準備室(室長・永田企画戦略局長)が設置されました。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、とくに今後のポストコロナ時代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。

2023 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4年度の計  
(R5.3.31現在)

	職名	神経研究所
定員	所長	1
	部長	9
	管理室長	3
	室長	24
	研究員	0
	小計	37
非常勤	リサーチフェロー テクニカルフェロー	31
	その他	82
	小計	130
合計		150

### 3. 令和4年度 神経研究所構成員 (表2)

所長：岩坪 威

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 ○アカカルフエロー	科学研究員 ○科学研究員 ○科学研究員	科学研究員 ○科学研究員 ○科学研究員	センター研究助手 センター研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員 ○研究生
神経研究第一部 西野 一三	山口 敏 林 晋一郎	飯田 有俊 大久 肇 南 成祐 石川 佳子 (~5.1.31) 船澤 薫 西森 祐佳子 (~5.1.31) 斎藤 良彦 吉岡 和香子 (~4.9.30) Francis Victoria A. De Los Reyes (4.10.1~)	大嶋 彩 杉江 重明 鈴木 正紀 中森 雅之 栗屋 智就 菅澤 恵理 村上 てるみ 林 由紀子 竹田 哲也 (4.8.1~) RASHAMAHMOUD EL-SHERIF ABDELRAHMAN MOHAMMED (4.8.1~)	宇根 隼人 島崎 豊 UY GREN VIEVE GUCCI GRACE CAPSIRAN (4.11.1~)	吉岡 和香子 (4.10.1~) ○加藤 美恵 ○伊藤 砂り香 ○基 佑子 ○江口 加心子 (5.2.1~)	○今野 由美				○小川 惠 ○石崎 律子	中村 和哉 山下 由莉 大原 彰明 小笠原 真志 江浦 信之 平向 洋介 大久保 真理子 堤 陽子 Francis Victoria A. De Los Reyes (~4.9.30) Thong Phan Xuan Nguyen (4.7.16~10.15) Choi Byoung Joo (4.8.15~10.7) Nor Azan Ibrahim (4.12.1~5.2.28) 西森 祐佳子 (5.2.1~) Todorov Vanessa Jhmyma (5.3.1~) ○早崎 礼 (5.1.4~3.13) ○玉嶋 武志 (5.1.4~3.13)	
神経研究第二部 後藤 雄一 岩坪 威 (併任)	井上 健	北村 真吾 小牧 宏文 齋藤 真志 竹下 絵里 中川 栄二 杉本 立夏	野天目 信 三枝 正和 内野 俊平 速海 重裕 伊藤 孝	北見 欣一 上田 昌史 (~4.5.31) ZAPPALALESSANDRO (4.8.8~)	李 蔚 阿部 るお 鈴木 穂史 ○代 紅雅 ○中村 葉子 ○池田 真紀子 ○三島 玲子					○大科 京子 ○伊東 文洋	青木 良則 赤松 智久 秋山 千枝子 大島 拓也 神原 崇文 上田 菜穂子 舘岡 正敏 白川 由佳 田畑 健太郎 Nurmi Sari 半田 航 (4.5.24~)	
神経研究第三部 岩坪 威 (併任)	服部 功太郎(併任) 土肥 栄祐	堀 弘明 小川 真太郎 松尾 博子	功刀 浩 大嶋 一徳 秀瀬 真輔 物谷 和広 渡田 幸人 加野 真一 鈴木 仁美	河内 貴弘 (4.10.1~)							石田 一希 石渡 小巨合 古賀 賀恵 土瀬 尊子 吉田 冬子	
神経研究第四部 橋本 唯史	株田 智弘 岡野 達雄	高橋 祐二 向井 洋平 齋藤 勇二 (~4.6.30) 有賀 元 富山 健一	水井 穂奈 武内 敏秀 鈴木 マリ 相澤 修二 齋藤 勇二 (4.7.12~) 鈴木 一詩 (4.7.12~)	株田 千華	○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○村上 美和子 ○原 佳子	○田中 留理子				酒井 了平	大和 滋 博松 文子 松本 千尋 山田 大輔 高橋 昌幸 Oma Veruca Balua 藤原 悠紀 竹内 絵理 内上 霧二 岸野 祐也 田中 麻衣子 沼崎 良次 ○佐藤 帆望 ○小牧 之泰 ○藤原 大 (4.11.15~) ○張 漣祺 (4.12.1~)	



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 ○アケニカルフエロー	科学研究員 ○科学研究補助員	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究生習生
疾病研究第五部 荒木 敏之	若目 修二 柳下 聡介	吉野 隆一 渡邊 緑平 長野 清一 宮川 剛	藤永 慎治 氏家 悠佳 (5.1.1~)	船越 政史 徳永 慎治 氏家 悠佳 (5.1.1~)	○前橋 陽子 ○吉野 勝子 ○栗田 恵 ○山下 萌 (~4.9.30)	○深井 幸子	○脇崎 由美子	氏家 悠佳 (~4.12.31) ○小澤 裕介	福松 有里佳 加間 正義 長山 建 大野 萌輝 加門 啓子 津久井 桃菜 三宅 俊太郎 山下 萌 (4.10.1~) ○林 新 (4.10.24~)	
疾病研究第六部 野野 幹雄 (兼任)	井上 高良 大木 伸司	吉川 貴子	井上 由紀子	黒瀬 穂子 (~4.5.31) ○上野 修	○梶見 穂子 ○小池 絵理子			出井 勇人	菅井 智昭 鈴木 香寿恵 篠本 佑樹 森 圭史 内田 裕輝 遠山 朝子 榎田 頼嗣 飯田 隆太郎 野寺 真里花 小林 般 (4.5.24~) 黒瀬 穂子 (4.10.25~) 福島 亜理子 (4.11.1~) ○栗林 照樹 ○坂ヶ崎 小都	
疾病研究第七部 本田 学	山下 祐一 高橋 雄太	河合 穂枝 宮本 順 前川 智雄 仁科 エミ (4.9.1~)	黒瀬 穂子 (~4.5.31) ○上野 修	黒瀬 穂子 橋詰 昇 足立 透真	○大橋 智雄 (~4.7.31) ○坂本 亜沙美 (~5.1.31) ○肥兒 真紀 ○清田 三夏子 ○安田 直美 (~4.6.30) ○志田 仁美 (~4.5.13) ○杉谷川 生子 (4.4.11~) ○西谷 佳代 (4.7.3~) ○新井 幸美 (4.10.1~)	○柴田 陽子 (~4.7.31) ○山口 希 (4.6.1~)	○岡山 明美	白石 榛 水野ローレンス 隼斗	一條 研太郎 藤本 知之 守尾 真美 早瀬 ヨ不子 王 乃農 紀 元元 岡石 洋 宮下 聡 石橋 佳奈 陶山 京香 山本 健一 岩 智雄 小松 泰子 田部 血央 小林 純子 神宮 真哉 大輪 智雄 (4.8.1~) ○村松 浩美 ○松谷 真由美 ○藤岡 瑠香	
疾病研究研究部 一戸 紀孝	鈴木 航 (~4.4.30) 野口 潤	住吉 太幹 松元 まどか 飯島 和樹	谷 和樹 川合 伸幸 肥後 剛暎 小松 三佐子 阿部 兵 佐々木 哲也 中樺(能印)明子 山口 和夢 黒谷 尊	渡邊 薫 中垣 慶子 中村 月香	長谷川 有美 (4.10.1~) ○上屋 明子 ○磯田 季紗	○渡 和久			安江 みゆき 代田 修朗 三嶋 由 佐藤 知子 佐柳 友規 松田 真吾	
疾病研究部 山村 隆 (兼任研究部長)	佐藤 和壽郎 大木 伸司	林 功徳 勝元 敦子	山口 広美 (~4.7.31) 葉 姿汝 Shanthappa Mamm Mulhballi ○竹尾 明子 (4.8.1~)	山口 広美 竹尾 明子 (~4.7.31) 高橋 文緒 (4.7.1~) 山口 広美	○荒井 朋子			佐藤 裕 西脇 大貴 竹脇 大貴 ○古澤 雅子	松岡 貴子 金澤 翔美 葉手 美彩子 工居 芳允 高橋 文緒 (~4.6.30)	

部長	室長	併任研究員	専任研究員	研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	科学研究員 ○科学研究補助員	科学研究員 ○科学研究補助員	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
藤田 吉嗣	鈴木 友子 本郷 紀夫 崎岸 かつら	森 まどか 本郷 裕子 瀧澤 祐武 (4.8.1~)	木村 公俊 死木 宇 張 巖田	今村 道博	William Leung Valentine Charles Sahyaparakash 龍成 司 八代 龍 (~4.5.6)	竹村 英子 竹内 総理 Safullah (~4.9.30) 戸田 晋 (4.10.11~) ○寺田 希子 ○ア久保 陽子 ○白鳥 美佳 ○森 智子 ○柳武 克彦	○早村 菜津子 ○藤本 真美			渡辺 直樹 藤田 泰昌 岡田 直樹 松原 拓真 Saifullah (4.10.1~)	天野 永一朗 堀内 碧
神橋薬理研究室 村松 里衣子	北條 浩彦 田辺 朝香	川上 裕 (4.5.1~)	ZHU JUN		稲田 英子 全 麗麗	清水 英雄 ○稲垣 由紀 (4.10.1~)	○宇津木 めぐみ (4.5.24~10.14)	大澤 友香		櫻井 佑介 (4.10.1~) 関部 雄 (4.10.1~) ○大倉 洸矢子 (4.6.16~)	樋口 京香 中野 静香 中野 峻太郎 米津 好乃 (4.10.1~) ○篠田 真有 木村 智也 ○山岸 浩 ○藤辺 晴輝 ○三七 雄大 (4.6.20~)
モデル動物開発研究室 関 和彦	窪田 敏治 岩川 栄子 前田 和孝 (4.9.1~)	原 友紀	伊藤 翔 井上 謙一 五味 裕肇 高田 昌彦 武井 智彦 賀岡 龍夫 賀岡 彩花 戸松 直 死木 蓮也 梅田 祐子 大屋 知徹 小泉 昌司 YARON Amit	小杉 亮人 菊田 里美 ○小倉 淳 ○工藤 もみこ	中谷 輝康 種田 久美子 PHILIPP Roland 江川 克明 (4.5.1~) ○中村 泰子 ○金子原 敏子 ○吉田 純一朗 ○菅井 智昭	○三村 京子 ○大谷 暢子			菅崎 将行 ○川野陽 哲代 ○宮本 綾美	郡 七海 池上 加代子 江川 史明 (~4.4.30) 伊藤 奏々子 (4.7.1~) ○太田 直仁 ○中村 藤 (4.5.16~85)	
実験動物管理室	日本 和弘			○刈 金彦		○伊藤 真由美					
懇話会管理室	齋藤 亮一							岡村 幸江			
ラボフロント管理室	加藤 孝一			樋戸 和夫			○石田 浩子 ○林 良憲				本田 善孝 江藤 太亮 (6.1.1~)

所長室：笹 和弘、齋本 敦子(4.8.22~)、藤井 秀太

#### 4. 令和4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
R4.7.20 17:00～ 18:45	森下 博文 先生 マウントサイナイ医科大学・フ リードマン脳研究所 教授	認知・社会性行動を支 える前頭葉回路の発達 機構	微細構造研究部 一戸 紀孝
R4.9.30 16:00～ 17:00	Amelia Gallitano, MD, PhD Professor, Department of Basic Medical Sciences and Department of Psychiatry, University of Arizona College of Medicine-Phoenix, Phoenix, Arizona, USA	From sleepy mice to schizophrenia: how environment and the immediate early gene Egr3 alter gene expression in the frontal cortex.	疾病研究第五部 荒木 敏之
R4.10.25 15:00～ 16:00	Stefano Schiaffino Professor Emeritus, University of Padova	Skeletal muscle fibers explored by single- fiber proteomics and single-nucleus transcriptomics	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R4.11.10 16:30～ 17:30	加野 真一 先生 アラバマ大学バーミングハム校医 学部 Associate Professor	頭部外傷後の部位特異 的なミクログリアの活 性化が認知機能障害に 与える影響	神経研究所所長室 岩坪 威
R4.12.13 15:00～ 16:00	Masataka Kawai, Ph.D. Professor, Dept of Anatomy and Cell Biology, University of Iowa, USA	Cross-bridge (CB) mechanisms of contraction in skeletal and cardiac muscles - Methods of Approach and significant results	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R5.2.16 14:00～ 15:00	Sangram S. Sisodia, Ph.D. Thomas Reynolds Sr. Family Professor of Neurosciences Director, Center for Molecular Neurobiology Departments of Neurobiology and Neurology The University of Chicago	Molecular Pathogenesis of Alzheimer' s Disease: Role of the Gut Microbiome	疾病研究第四部 橋本 唯史



年月日	講師・所属	演 題	担 当
R5.2.24 15 : 00～ 16 : 00	Professor Shahragim Tajbakhsh Stem Cells & Development Unit, UMR CNRS 3738, Institut Pasteur, Paris	Functional diversity among satellite cell populations: insights into disease	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R5.3.20 13 : 00～ 14 : 00	Francisco J Valero-Cuevas, PhD Professor of Biomedical Engineering, Aerospace and Mechanical Engineering, Electrical and Computer Engineering, Computer Science, and Biokinesiology and Physical Therapy The University of Southern California, Los Angeles, California	Neuromorphic computing to reverse - engineer sensorimotor circuitry in primates	モデル動物開発研究部 関 和彦
R5.3.31 11 : 00～ 12 : 00	Binnaz Yalcin, PhD Tenured Assistant Professor in Neurogenetics, Dijon Centre of Translational and Molecular Medicine, INSERM Unit 1231, University of Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France	Dissecting the autism-associated 16p11.2 locus identifies sex-specific drivers in neuroanatomical phenotypes and unveils a new role for the major vault protein	疾病研究第五部 荒木 敏之

国際セミナー 9件 (講師 9名)

年月日	講師・所属	演 題	担 当
R4.7.21 11 : 30～ 12 : 30	澤田 泰宏 先生 国立障害者リハビリテーション センター 病院臨床研究開発部 部長	運動ってなんだ?: 身体 運動による健康維持・ 増進 (生体恒常性維持) の分子基盤脳機能に対 する運動の効果は脳へ のメカニカルストレス で再現できる…か?	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R4.11.4 16 : 00～ 17 : 00	櫻井 英俊 先生 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) ・ 臨床応用研究部門 准教授	iPS 細胞技術を用いた 筋疾患治療研究	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣

所内セミナー 2件 (講師 2名)

## 5. 令和4年度(第44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 44th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Thursday, March 9 13:00 - 18:30    Friday, March 10 9:00 - 12:00

#### Day 1

	13:00	13:10	<b>Opening Remarks</b>	Kazuyuki Nakagome, <i>President</i>
<b>Oral Session 1</b>				
O01	13:10	13:30	Eisuke Dohi	Dept. of Mental Disorder Research
O02	13:30	13:50	Yeh Tzu-wen	Dept. of Immunology
O03	13:50	14:10	Tatsuo Mano	Dept. of Degenerative Neurological Diseases
	14:10	14:30	<b>Break</b>	
<b>Oral Session 2</b>				
O04	14:30	14:50	Toma Adachi	Dept. of Biochemistry and Cellular Biology
O05	14:50	15:10	Jun Noguchi	Dept. of Ultrastructural Research
O06	15:10	15:30	Akito Kosugi	Dept. of Neurophysiology
	15:30	15:50	<b>Break</b>	
<b>Oral Session 3</b>				
O07	15:50	16:10	Norio Motohashi	Dept. of Molecular Therapy
O08	16:10	16:30	Nobuyuki Eura	Dept. of Neuromuscular Research
O09	16:30	16:50	Hideo Shimizu	Dept. of Molecular Pharmacology
	16:50	17:05	<b>Prize Giving (Best paper)</b>	Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>
<b>Poster Session</b>				
	17:15	18:30	Poster Session	

#### Day 2

<b>Oral Session 4</b>				
O10	9:00	9:20	Yuta Takahashi	Dept. of Information Medicine
O11	9:20	9:40	Shinji Tokunaga	Dept. of Peripheral Nervous System Research
O12	9:40	10:00	Mayuko Hotta	Dept. of Demyelinating Disease and Aging
O13	10:00	10:20	Heng Li	Dept. of Mental Retardation and Birth Defect Research
	10:20	10:40	<b>Break</b>	
	10:40	11:40	<b>Special Lecture</b> Toshihide Yamashita, <i>Professor</i> Department of Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University	
	11:40	12:00	<b>Prize Giving - Closing Remarks</b>	Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>

## Oral Presentation

Day 1: Thursday March 9, 2023

### Oral Session 1

- O01 Eisuke Dohi (Department of Mental Disorder Research)  
Fundamental considerations, required technologies for the patient stratification with neuropsychiatric disorders
- O02 Tzu-wen Yeh (Department of Immunology)  
Pathogenic crosstalk between microglia and neurotoxic helper T cells under neurodegeneration
- O03 Tatsuo Mano (Department of Degenerative Neurological Diseases)  
Epigenetic challenge to the heterogeneity of Alzheimer's disease

### Oral Session 2

- O04 Toma Adachi (Department of Biochemistry and Cellular Biology)  
Functional analysis of the transcription factor MEIS1 in cerebellar astroglial cell development
- O05 Jun Noguchi (Department of Ultrastructural Research)  
Altered projection-specific synaptic remodeling and its modification by oxytocin in an idiopathic autism marmoset model
- O06 Akito Kosugi (Department of Neurophysiology)  
Time course of recovery of different motor functions following a reproducible cortical infarction in non-human primates

### Oral Session 3

- O07 Norio Motohashi (Department of Molecular Therapy)  
Regulation of muscle metabolism by RNA-binding protein
- O08 Nobuyuki Eura (Department of Neuromuscular Research)  
Approaches to understanding the pathogenesis of oculopharyngodistal myopathy
- O09 Hideo Shimizu (Department of Molecular Pharmacology)  
Fragile X related genes and Dlg4 gene are involved in process formation in neuronal cells

Day 2: Friday March 10, 2023

Oral Session 4

- O10 Yuta Takahashi (Department of Information Medicine)  
AI-driven Psychiatry: Integrating Data-driven and Theory-driven Approaches to Elucidate the Mechanisms of Psychiatric Disorders
- O11 Shinji Tokunaga (Department of Peripheral Nervous System Research)  
Axonal integrity evaluation system using SVM-based classifier
- O12 Mayuko Hotta (Department of Demyelinating Disease and Aging)  
Generation of multiple tag knock-in alleles for mouse type II classic cadherins to analyze their protein dynamics during brain development
- O13 Heng Li (Department of Mental Retardation and Birth Defect Research)  
Globally impaired ER-Golgi trafficking via ER calcium depletion as a cellular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher Disease

Special Lecture

**Toshihide Yamashita**

Department of Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University

**Development of therapeutic strategies to repair neuronal network for the central nervous system diseases**

## Poster Presentation

March 9, 2023 at 17:15-18:30

- P01 Hayato Idei (Department of Information Medicine)  
A neurorobotics simulation of sensory attenuation and its alterations
- P02 Takafumi Soda (Department of Information Medicine)  
Hierarchy of Psychiatric Symptoms in the General Population
- P03 Koto Jogasaki (Department of Information Medicine)  
Evaluation Method of Autonomic Nervous System Function by Multimodal Biosensing for Development of Information Medicine
- P04 Masayuki Miyazaki (Department of Neurophysiology)  
Chronic sleep fragmentation accelerates the onset of prodromal symptoms and brain pathology in Parkinson's disease model mice
- P05 Junichiro Yoshida (Department of Neurophysiology)  
Modulation of sensory evoked potentials in the sensory motor cortex during voluntary movement
- P06 Naohito Ohta (Department of Neurophysiology)  
Analysis of muscle activity related to long-term adaptation after tendon-transfer in a macaque monkey
- P07 Eri Takeuchi (Department of Molecular Therapy)  
The role of dystrophin Dp427 in the central nervous system of canines with Duchenne Muscular Dystrophy
- P08 Katsuhiko Kunitake (Department of Molecular Therapy)  
Proteoglycan assists MYOD1 function and enhance myogenesis
- P09 Saifullah (Department of Molecular Therapy)  
Discovery of muscle degenerative factors in *SOD1<sup>G93A</sup>* ALS
- P10 Francia Victoria Abarcar De Los Reyes (Department of Neuromuscular Research)  
A Comparative Transcriptomics Approach to Understanding Autoimmune Myopathies
- P11 Yoshihiko Saito (Department of Neuromuscular Research)  
Centronuclear myopathy - a congenital myasthenic syndrome?

- P12 Yuka Ujiie (Department of Peripheral Nervous System Research)  
Screening for compounds that ameliorate myelin impairment using peripheral myelin protein 22 gene-deficient mice
- P13 Nahoko Katayama Ueda (Department of Mental Retardation and Birth Defect Research)  
A novel variant of the *MT-CO2* gene in five patients with lower extremity muscle weakness
- P14 Sadafumi Suzuki (Department of Mental Retardation and Birth Defect Research)  
Modeling and Phenotypic analysis of Pelizaeus-Merzbacher disease using patient-derived iPS cells
- P15 Kou Hiraga (Department of Demyelinating Disease and Aging)  
Loss of type II classic cadherins causes malformation in the mouse craniofacial skeletons
- P16 Kazumi Shimaoka (Department of Biochemistry and Cellular Biology)  
AUTS2 is a gatekeeper for differentiation from neural progenitors into neurons in the developing cerebral cortex
- P17 Koichi Hashizume (Department of Biochemistry and Cellular Biology)  
Molecular Mechanisms of Epileptogenesis Caused by Deficiency of the Cell Adhesion Molecule, DSCAML1
- P18 Wanchen Wang (Department of Biochemistry and Cellular Biology)  
A novel CRISPR/Cas9-mediated modeling of SHH-type medulloblastoma based on in vivo electroporation to the postnatal cerebellum
- P19 Ben JE Raveney (Department of Immunology)  
Pathogenic T helper cells in neuroinflammation
- P20 Eiichiro Amano (Department of Immunology)  
NRP-1<sup>+</sup> Th cells promote the expansion of autoreactive CD11c<sup>+</sup> B cells and IgG antibody-mediated autoimmune diseases
- P21 Ryohei Sakai (Department of Degenerative Neurological Diseases)  
SVIP induces degradation of neurodegenerative diseases-associated proteins through microautophagy

- P22 Ryota Miyazaki (Department of Degenerative Neurological Diseases)  
TDP-43 regulates autophagy via TG repeats in the mouse *Ulk1* gene
- P23 Kyoka Higuchi (Department of Molecular Pharmacology)  
Synaptotagmin 4 contributes to spontaneous reconstruction of neural networks after spinal cord injury
- P24 Shizuka Nakano (Department of Molecular Pharmacology)  
Evaluation of Oligodendrocyte Precursor Cells proliferation and differentiation in 3D culture system
- P25 Satoshi Watanabe (Department of Ultrastructural Research)  
Cortical transcriptome and PET imaging in autism model marmoset suggest common and distinct autism subtypes in humans
- P26 Takahiro Kochi (Department of Mental Disorder Research)  
Mild chronic restrain stress aggravate pain behavior of mice model of trigeminal neuropathy with a distal infraorbital nerve chronic constriction injury





---

## 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, 斎藤良彦, 大矢 寧, 南 成祐, 館澤 薫,

Francia Victoria De Los Reyes(10.1~), 吉岡和香子(~9.30), 西森裕佳子(~1.31), 石川桂子(~1.31),

(客員研究員) 大熊 彩, 杉江和馬, 鈴木重明, 高橋正紀, 中森雅之,  
林由起子, 平澤恵理, 村上てるみ, 栗屋智就, 竹田哲也(8.1~)

RASHA MAHMOUD ELSHERIF ABDELRAHMAN MOHAMED  
(9.1~)

(リサーチフェロー) 島崎 墨, 宇根隼人, Uy Genevieve Gucci Grace(11.1~)

(科研費研究員) 吉岡和香子 (10.1~)

(科研費研究補助員) 加藤美恵, 伊藤ゆり香, 峯 悦子(~12.31), 江口加代子(2.1~)

(科研費事務助手) 今野由美

(訪問研究員) Altynshash Jaxybayeva(5.16~8.5)

(外来研究補助員) 小川 恵, 石崎律子

(研 究 生) 小笠原真志, 江浦信之, 大原寛明, 山下由莉, 中村寿良, 平向洋介,  
大久保真理子, 堤 陽子, Francia Victoria De Los Reyes (~9.30),  
Truong Phan Xuan Nguyen (7.16-10.15),  
Choi Byeong Joo(8.15~10.7), Nor Aizan Binti Ab Llah (12.1-2.28),  
西森裕佳子 (2.1~), Todorow Vanessa Jimayma (3.1~)

(研 究 見 習 生) 五嶋武志 (1.4~3/13), 早崎 礼 (1.4~3.13),

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) 遺伝性筋疾患研究

(a) *DNAJB4* 顕性変異が筋原線維性ミオパチーの原因となることを発見した. *DNAJB4* 顕性変異のモデルマウスを作製し, 骨格筋タイプ特異的な発症機序を発見するとともに 骨格筋線維蓄積タンパク質を同定した (Inoue M et al. *Acta Neuropathol.* 2023 Feb;145(2):235-255).

(b) 筋生検検体の切片を用いた Pompe 病悉皆スクリーニングを実施し, 本邦では極めて希であること, また, 乾燥濾紙血によるスクリーニングが開始されてからは筋生検を実施される患者の中には Pompe 病が存在しなくなっていることを明らかにした (Saito Y et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *in press*).

(c) 皮膚生検での核内封入体は神経核内封入体病の診断的所見であると考えられてきたが, 眼咽頭遠位型ミオパチーでも認められることを明らかにした (Ogasawara et al. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022 Apr;48(3):e12787). また, 眼咽頭遠位型ミオパチーと眼咽頭筋ジストロフィーは筋病理学的に鑑別可能であることを明らかにした (*Acta Neuropathol Commun.* 2022 Dec 7;10(1):176).

(d) 共同研究により *HNRNPA2B1* が早期発症型の眼咽頭筋ジストロフィーの原因遺伝子であることを見いだした (*Nat Commun.* 2022 Apr 28;13(1):2306).

(e) 全ゲノム解析により, デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者 20 名において, エクソン領域のシーケンシングでは解析不能な *DMD* 遺伝子のイントロン変異を同定し, さらにトランスクリプトーム解析によりイントロン変異が引き起こす RNA の構造変化を同定するとともに, *in silico* 解析により変異が引き起こす RNA 変化の機序を明らかにした (Okubo M et al. *Hum Genet.* 2023 Jan;142(1):59-71).

(f) ロングリードシーケンスによる顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 1,2 型における Genetic-Epigenetic の同時診断法を開発した (*J Transl Med.* 2022 Nov 8;20(1):517).

### 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. 皮膚筋炎症例では陽性自己抗体ごとに皮膚筋炎の筋病理所見が異なることを明らかにしてきたが, 抗合成酵素症候群においても同様に陽性自己抗体ごとの筋病理所見の違いがあることを明らかにした (*Brain Pathol.* 2023 Mar 7. Online ahead of print).

### 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 6 年連続で毎年 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，2021 年 1103 検体，2022 年 1119 検体[暦年])。2020 年および 2021 年の検体数減少は，コロナ禍によるものであるが，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られる。2023 年 3 月末現在の総検体数は凍結筋 23749，培養筋 2236 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 検体である。更に日本人でこれまでに 2 家系以上に患者が見いだされている 115 筋疾患原因遺伝子をカバーする HM パネルを作成し，2022 年 1 月より原則として筋病理診断実施例全例を対象とした悉皆スクリーニングを実施している。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 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 131 カ国（2022 年 3 月 31 日現在）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）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，信州大学，奈良県立医科大学，マヒドン大学シリラート病院（タイ），北京大学（中国），高雄醫學大學（台湾），輔仁大學（台湾）や非常勤講師（京都大学，徳島大学）を務め，筋疾患学の裾野拡大に寄与している。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Kainaga M, Sasaki T, Kitamura M, Nakayama T, Masuda K, Kakuta Y, Nishino I, Imafuku I: Inflammatory Myopathy Associated with Anti-mitochondrial Antibody-negative Primary Biliary Cholangitis Diagnosed by a Liver Biopsy: A Case Report. Intern Med. 62(5):797-802. Mar, 2023
- 2) Kurashige T, Morino H, Ueno H, Murao T, Watanabe T, Hinoi T, Nishino I, Torii T, Maruyama H: Gastrointestinal cancer occurs as extramuscular manifestation in FSHD1 patients. J Hum Genet. 68(2):91-95. Feb, 2023
- 3) Taira K, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y: Clinical

- characteristics of dysphagic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord.* 33(2):133-138. Feb, 2023
- 4) Sasaki R, Yunoki T, Nakano Y, Fukui Y, Takemoto M, Morihara R, Katsuyama E, Nishino I, Yamashita T: A young female case of asymptomatic immune-mediated necrotizing myopathy: a potential diagnostic option of antibody testing for rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord.* 33(2):183-186. Feb, 2023
  - 5) Inoue M, Noguchi S, Inoue YU, Iida A, Ogawa M, Bengoechea R, Pittman SK, Hayashi S, Watanabe K, Hosoi Y, Sano T, Takao M, Oya Y, Takahashi Y, Miyajima H, Weihl CC, Inoue T, Nishino I: Distinctive chaperonopathy in skeletal muscle associated with the dominant variant in DNAJB4. *Acta Neuropathol.* 145(2):235-255. Feb, 2022
  - 6) Matsui N, Takahara M, Yamazaki H, Takamatsu N, Osaki Y, Kaji R, Nishino I, Yamashita S, Izumi Y: Case of anti-NT5c1A antibody-seropositive inclusion body myositis associated with severe dysphagia and prominent forearm weakness. *Neurol Clin Neurosci.* 11(1): 46-48. Jan, 2023
  - 7) Okubo M, Noguchi S, Awaya T, Hosokawa M, Tsukui N, Ogawa M, Hayashi S, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Fukuyama T, Funato M, Hosokawa Y, Kinoshita S, Matsumura T, Nakamura S, Oshiro A, Terashima H, Nagasawa T, Sato T, Shimada Y, Tokita Y, Hagiwara M, Ogata K, Nishino I: RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet.* 142(1):59-71. Jan, 2023
  - 8) Yoshioka W, Iida A, Sonehara K, Yamamoto K, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kurashige T, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Hayashi S, Nakamura H, Sekijima M, Okada Y, Noguchi S, Nishino I: Multidimensional analyses of the pathomechanism caused by the non-catalytic GNE variant, c.620A>T, in patients with GNE myopathy. *Sci Rep.* 12(1):21806. Dec, 2022
  - 9) Mori-Yoshimura M, Yajima H, Oya Y, Mizuno K, Noguchi S, Nishino I, Takahashi Y: Long-term evaluation parameters in GNE myopathy: a 5-year observational follow-up natural history study. *BMJ Neurol Open.* 4(2):e000362. Dec, 2022
  - 10) Ogasawara M, Eura N, Iida A, Theerawat K, Minami N, Nonaka I, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Intranuclear inclusions in muscle biopsy can differentiate oculopharyngodistal myopathy and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neuropathol Commun.* 10(1):176. Dec 2022
  - 11) Sakai K, Hayashi K, Saito Y, Kanemoto M, Nishino I, Yamada M, Ono K: Late-onset centronuclear myopathy caused by a heterozygous variant of DNMT2 (c.1852G>C, p.A618P). *Neurol Clin Neurosci.* 10(6):315-317. Nov, 2022
  - 12) Hiramuki Y, Kure Y, Saito Y, Ogawa M, Ishikawa K, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Kim DS, Arai N, Mori C, Matsumura T, Hamano T, Nakamura K, Ikezoe K, Hayashi S, Goto Y, Noguchi S, Nishino I: Simultaneous measurement of the size and methylation of chromosome 4qA-D4Z4 repeats in facioscapulohumeral muscular dystrophy by long-read



- sequencing. *J Transl Med.* 20(1):517. Nov, 2022
- 13) Eura N, Iida A, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: RILPL1-related OPDM is absent in a Japanese cohort. *Am J Hum Genet.* 109(11):2088-2089. Nov, 2022
  - 14) Saito Y, Baba S, Komaki H, Nishino I: A 7-year-old female with hypotonia and scoliosis. *Brain Pathol.* 32(6):e13076. Nov, 2022
  - 15) Tsuboi Y, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Kurebayashi N, Tachibana T, Manome Y, Kikuchi E, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Mori S, Ishida R, Kagechika H, Suzuki M, Fukuda N, Yamazawa T: Mice with R2509C-RYR1 mutation exhibit dysfunctional Ca<sup>2+</sup> dynamics in primary skeletal myocytes. *J Gen Physiol.* 154(11):e202213136. Nov, 2022
  - 16) Ohsawa Y, Ohtsubo H, Saito Y, Nishimatsu SI, Hagiwara H, Murakami T, Nishino I, Sunada Y: Caveolin 3 suppresses phosphorylation-dependent activation of sarcolemmal nNOS. *Biochem Biophys Res Commun.* 628:84-90. Nov, 2022
  - 17) Kakinuma Y, Amano R, Ishida A, Nishino I, Taki K: Muscle magnetic resonance imaging abnormality in neuroleptic malignant syndrome: a case report. *BMC Neurol.* 22(1):396. Oct, 2022
  - 18) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y: A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord.* 32(9):769-773. Sep, 2022
  - 19) Matsumoto A, Tsuda H, Furui S, Kawada-Nagashima M, Anzai T, Seki M, Watanabe K, Muramatsu K, Osaka H, Iwamoto S, Nishino I, Yamagata T: A case of congenital fiber-type disproportion syndrome presenting dilated cardiomyopathy with ACTA1 mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 10(9):e2008. Sep 2022
  - 20) Saito Y, Takeshita E, Komaki H, Nishino I, Sasaki M: Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. *J Neurol Sci.* 440:120340. Sep, 2022
  - 21) Takahashi J, Mori-Yoshimura M, Ariga H, Sato N, Nishino I, Takahashi Y: Diagnostic Yield of Chilaiditi's Sign in Advanced-Phase Late-Onset Pompe Disease. *J Neuromuscul Dis.* 9(5):619-627. Sep, 2022
  - 22) Akaba Y, Takeguchi R, Tanaka R, Makita Y, Kimura T, Yanagi K, Kaname T, Nishino I, Takahashi S: Wide Spectrum of Cardiac Phenotype in Myofibrillar Myopathy Associated With a Bcl-2-Associated Athanogene 3 Mutation: A Case Report and Literature Review. *J Clin Neuromuscul Dis.* 24(1):49-54. Sep, 2022
  - 23) Yamamoto K, Ohashi K, Fujimoto M, Ieda D, Nakamura Y, Hattori A, Kaname T, Ieda K, Nishino I, Saitoh S: Long-term follow-up of a patient with autosomal dominant lower extremity-predominant spinal muscular atrophy-2 due to a BICD2 variant. *Brain Dev.* 44(8):578-582. Sep, 2022
  - 24) Sehara Y, Tsuchiya K, Nishino I, Sato H, Ando Y: Resection of Gastric Cancer Remitted Anti-signal Recognition Particle Myopathy. *Intern Med.* 61(16):2509-2515, Aug, 2022



- 25) Yoshioka N, Kurose M, Yano M, Tran DM, Okuda S, Mori-Ochiai Y, Horie M, Nagai T, Nishino I, Shibata S, Takebayashi H: Isoform-specific mutation in Dystonin-b gene causes late-onset protein aggregate myopathy and cardiomyopathy. *Elife*. 11:e78419. Aug, 2022
- 26) Oyama K, Zeeb V, Yamazawa T, Kurebayashi N, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Oyamada H, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Harada Y, Fukuda N, Ishiwata S, Suzuki M: Heat-hypersensitive mutants of ryanodine receptor type 1 revealed by microscopic heating. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 119(32):e2201286119. Aug, 2022
- 27) Hiramatsu Y, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan JH, Ando M, Higuchi Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Nozaki F, Kumada T, Murayama K, Suzuki M, Yamamoto Y, Matsui N, Miyazaki Y, Yamaguchi M, Suzuki Y, Mitsui J, Ishiura H, Tanaka M, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Takashima H: Complex hereditary peripheral neuropathies caused by novel variants in mitochondrial-related nuclear genes. *J Neurol*. 269(8):4129-4140. Aug, 2022
- 28) Noda Y, Mukaida K, Miyoshi H, Nakamura R, Yasuda T, Saeki N, Nishino I, Tsutsumi YM: The effects of dantrolene in the presence or absence of ryanodine receptor type 1 variants in individuals predisposed to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care*. 50(4):312-319. Jul, 2022
- 29) Nagamori T, Ishibazawa E, Yoshida Y, Izumi K, Sato M, Ichimura Y, Okiyama N, Nishino I, Azuma H: A Continuous Increase in CXC-Motif Chemokine Ligand 10 in a Case of Anti-Nuclear Matrix Protein-2-Positive Juvenile Dermatomyositis. *J Med Cases*. 13(6):290-296. Jun, 2022
- 30) Ito M, Shima S, Nagao R, Nakano S, Esaka K, Ueda A, Maeda S, Moriya R, Kondo M, Imaizumi K, Noda S, Katsuno M, Nishino I, Watanabe H: Nemaline Myopathy Initially Diagnosed as Right Heart Failure with Type 2 Respiratory Failure. *Intern Med*. 61(12):1897-1901. Jun, 2022
- 31) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Shigemoto Y, Ishihara N, Minami N, Nishino I, Yoshida S, Sato N, Takahashi Y: Frontal lobe-dominant cerebral blood flow reduction and atrophy can be progressive in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 32(6):477-485. Jun, 2022
- 32) Hama Y, Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Nakamura H, Inoue M, Iida A, Sato N, Nonaka I, Nishino I, Takahashi Y: Myoglobinopathy affecting facial and oropharyngeal muscles. *Neuromuscul Disord*. 32(6):516-520. Jun, 2022
- 33) Kobayashi T, Nakano T, Ogata H, Sato N, Yamaide F, Yamashita Y, Chikaraishi K, Hino M, Nishino I, Ichimura Y, Okiyama N, Hamada H: A 10-year-old girl with low-grade B cell lymphoma complicated by anti-nuclear matrix protein 2 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 61(6):e143-e145. May, 2022
- 34) Sano Y, Ota S, Oishi M, Honda M, Omoto M, Kawai M, Okubo M, Nishino I, Kanda T: A Japanese Patient with Hereditary Myopathy with Early Respiratory Failure Due to the p.P31732L Mutation of Titin. *Intern Med*. 61(10):1587-1592. May, 2022

- 35) Fujii K, Hirano M, Terayama A, Inada R, Saito Y, Nishino I, Nagai Y: Identification of a novel mutation and genotype-phenotype relationship in MEGF10 myopathy. *Neuromuscul Disord.* 32(5):436-440. May, 2022
- 36) Nishiyori R, Saito K, Ishibashi M, Matsubara E, Okuhiro K, Takano K, Imadome KI, Takaji R, Nishino I, Nishida H, Daa T, Oki R, Shimizu F, Goto-Umeki M, Goto M, Hatano Y: A case of orofacial swelling accompanied by sarcoid-like reaction due to chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol.* 32(2):277-278. Apr, 2022
- 37) Kim HJ, Mohassel P, Donkervoort S, Guo L, O'Donovan K, Coughlin M, Lornage X, Foulds N, Hammans SR, Foley AR, Fare CM, Ford AF, Ogasawara M, Sato A, Iida A, Munot P, Ambegaonkar G, Phadke R, O'Donovan DG, Buchert R, Grimm M, Töpf A, Zaharieva IT, Brady L, Hu Y, Lloyd TE, Klein A, Steinlin M, Kuster A, Mercier S, Marcorelles P, Péréon Y, Fleurence E, Manzur A, Ennis S, Upstill-Goddard R, Bello L, Bertolin C, Pegoraro E, Salviati L, French CE, Shatillo A, Raymond FL, Haack TB, Quijano-Roy S, Böhm J, Nelson I, Stojkovic T, Evangelista T, Straub V, Romero NB, Laporte J, Muntoni F, Nishino I, Tarnopolsky MA, Shorter J, Bönnemann CG, Taylor JP: Heterozygous frameshift variants in HNRNPA2B1 cause early-onset oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Commun.* 13(1):2306. Apr, 2022
- 38) Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y: Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med.* 61(8):1241-1245. Apr, 2022
- 39) Sano T, Kawazoe T, Shioya A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Maruo K, Nishino I, Hoshino M, Murayama S, Saito Y: Unique Lewy pathology in myotonic dystrophy type 1. *Neuropathology.* 42(2):104-116. Apr, 2022
- 40) Ichimura Y, Konishi R, Shobo M, Inoue S, Okune M, Maeda A, Tanaka R, Kubota N, Matsumoto I, Ishii A, Tamaoka A, Shimbo A, Mori M, Morio T, Kishi T, Miyamae T, Tanboon J, Inoue M, Nishino I, Fujimoto M, Nomura T, Okiyama N: Reliability of antinuclear matrix protein 2 antibody assays in idiopathic inflammatory myopathies is dependent on target protein properties. *J Dermatol.* 49(4):441-447. April, 2022
- 41) Ogasawara M, Eura N, Nagaoka U, Sato T, Arahata H, Hayashi T, Okamoto T, Takahashi Y, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nakamura A, Shimazaki R, Sano T, Kumutpongpanich T, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Takao M, Nishino I: Intranuclear inclusions in skin biopsies are not limited to neuronal intranuclear inclusion disease but can also be seen in oculopharyngodistal myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 48(3):e12787. Apr, 2022
- 42) 青原健太, 木村裕子, 武田景敏, 泉家康宏, 西野一三, 伊藤義彰: Four and a half LIM domains 1 (FHL1) 遺伝子変異によるミオパチーのため四肢筋力低下の自覚なく呼吸不全をきたした兄弟例. *臨床神経学.* 62(9):726-731, Sep, 2022
- 43) 勝尾公祐, 八木洋輔, 吉田康幸, 栗井 匠, 高木あかり, 高野誠一郎, 大越忠和, 西野一三,

市村裕輝, 沖山奈緒子: 筋線維にミクソウイルス耐性蛋白質 A の発現を 確認 した皮膚筋炎の 1 例. 臨床皮膚科. 76(6):409-414, May, 2022

(2) 著書

(3) 総説

- 1) Ogasawara M, Nishino I: A review of major causative genes in congenital myopathies. *J Hum Genet.* 68(3):215-225. Mar, 2023
- 2) 西森裕佳子, 西野一三: 自己免疫性筋炎. *Clin Neurosci.* 41(2):224-227, Feb, 2023
- 3) 西野一三: 筋疾患. わかりやすい内科学. (5)1:632-639, Jan, 2023
- 4) 吉岡和香子, 西野一三: GNE ミオパチー—原因究明の歴史. *Clin Neurosci.* 41(1):112-114, Jan, 2023
- 5) 江浦信之, 西野一三: OPDM—臨床の歴史. *Clin Neurosci.* 41(1):98-100, Jan, 2023
- 6) 斎藤良彦, 西野一三: 巨大ミトコンドリア性先天性筋ジストロフィー臨床・原因究明の歴史. *Clin Neurosci.* 41(1):88-91, Jan, 2023
- 7) 斎藤良彦, 西野一三: 内分泌性ミオパチー. 小児疾患診療のための病態生理 3. 54(6):537-540, Dec, 2022
- 8) 小笠原真志, 西野一三: 細管集合体ミオパチー(tubular aggregate myopathy)とその関連疾患. 医学のあゆみ. 283(10): 994-999, Dec, 2022
- 9) 野口 悟, 小川 恵: VI型コラーゲン関連筋疾患の原因遺伝子変異, 病態と治療法開発. 医学のあゆみ. 283(10): 988-993, Dec, 2022
- 10) 斎藤良彦, 西野一三: ADSSL1 ミオパチー—遠位型ミオパチーなのか? 医学のあゆみ. 283(10): 958-963, Dec, 2022
- 11) 吉岡和香子: GNE ミオパチー—病態解明と治療の最前線. 医学のあゆみ. 283(10): 944-949, Dec, 2022
- 12) 江浦信之, 西野一三: 眼咽頭遠位型ミオパチー—明らかになった原因遺伝子と病態. 医学のあゆみ. 283(10): 934-938, Dec, 2022
- 13) 大久保真理子, 林晋一郎: RNA-seq 技術を用いた遺伝性筋疾患診断. 医学のあゆみ. 283(10): 920-925, Dec, 2022
- 14) 西野一三: はじめに. 医学のあゆみ. 283(10): 917, Dec, 2022
- 15) Yoshioka W, Noguchi S, Mori-Yoshimura M, Nishino I: Advances in understanding of the natural history, mechanism, extra-muscular manifestations and treatment of GNE myopathy. *Neurol Clin Neurosci.* 10(6): 289-297. Nov, 2022
- 16) Yoshioka W, Nishino I, Noguchi S: Recent advances in establishing a cure for GNE myopathy. *Curr Opin Neurol.* 35(5):629-636. Oct, 2022
- 17) Tanboon J, Nishino I: Update on dermatomyositis. *Curr Opin Neurol.* 35(5):611-621. Oct, 2022
- 18) 平向洋介, 吉岡和香子, 西野一三: 分子病態と先端治療開発—顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. 医学と薬学. 79(9):1167-1175. Aug, 2022

- 19) 大久保真理子, 壁谷佳典, 西野一三: 「人工知能 (AI) による筋病理判読アルゴリズム」の開発. *Brain Nerve*. 74(8):1019-1024. Aug, 2022
- 20) 大久保真理子, 野口 悟, 西野一三: デュシェンヌ/ベッカー型筋ジストロフィーの遺伝子変異検出とその病的意義の解釈. *MDfrontier—筋ジストロフィー診療の今を考える—*. 2(2): 12-16. Jul, 2022
- 21) Fujise K, Noguchi S, Takeda T: Centronuclear Myopathy Caused by Defective Membrane Remodelling of Dynamin 2 and BIN1 Variants. *Int J Mol Sci*. 23(11):6274. Jun, 2022
- 22) 宇根隼人, 西野一三: COVID-19 と筋障害. *COVID-19 神経ハンドブック*. 202-213, May, 2022
- 23) 斎藤良彦: 筋病理所見からみた筋ジストロフィーと筋炎との鑑別. *リウマチ科*. 67(5): 616-630, May, 2022

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演、シンポジウム

- 1) Nishino I: Large-scale genome sequencing in myology - current status and future. 日本人類遺伝学会第 67 回大会(パシフィコ横浜), 横浜市, 12.15, 2023 (12.14-12.17)
- 2) Nishino I: Update on inflammatory myopathy. Huashan Neuromuscular Training Conference (Online), Shanghai, China, 11.24, 2022
- 3) Nishino I: Inherited myopathy with abnormal protein aggregation. The 9th Scientific Annual Meeting of Thai Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine Society (Neurological Institute of Thailand), Bangkok, Thailand, 11.17, 2022 (11.17-11.18)
- 4) Nishino I: Oculopharyngeal myopathies. 18th Asian Oceanian Congress of Neurology and 29th Annual Conference of the Indian Academy of Neurology (JW Marriot Hotel Aerocity & Hotel Pullman), New Delhi, India, 11.4, 2022 (11.2-11.6)
- 5) Nishino I: Pathological features of autoimmune myositis. WMS 2022 Pre-Congress Teaching Course (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.10, 2022 (10.9-10.11)
- 6) Nishino I, Tanboon J, Hayashi S, Noguchi S: Pathological features of dermatomyositis and antisynthetase syndrome. 12th Japanese-French Workshop, (Musée des Impressionnismes), Giverny, France, 9.10, 2022 (9.9-9.10)
- 7) Noguchi S: Gene hunting in myofibrillar myopathy. 12th Japanese-French Workshop, (Musée des Impressionnismes), Giverny, France, 9.9, 2022 (9.9-9.10)
- 8) Hayashi S: Understanding DMD transcriptional networks using single-nuclei RNA-seq. 12th Japanese-French Workshop, (Musée des Impressionnismes), Giverny, France, 9.9, 2022 (9.9-9.10)
- 9) Fujise K, Takei K, Okubo M, Nishino I, Noguchi S, Takeda T: Reconstitution approaches to elucidate pathogenesis of congenital myopathy caused by defective membrane remodeling. 12th Japanese-French Workshop, (Musée des Impressionnismes), Giverny, France, 9.9, 2022 (9.9-9.10)
- 10) 西野一三: 筋病理の読み方のいろは. 第 8 回日本筋学会学術集会 (東京大学), 文京区, 8.6,

2022 (8.5-8.6)

- 11) 櫻井英俊, 趙 明明, Harutiun Minas Nalbandian, 竹中(蜷川)菜々, 原田 文, 池谷 真, 堀田秋津, 山本拓也, 上住聡芳, 野口 悟: iPS 細胞技術を活用した筋疾患に対する治療法開発研究. 第 8 回日本筋学会学術集会 (東京大学), 文京区, 8.6, 2022(8.5-8.6)
- 12) 西野一三: 筋疾患診断と出生前診断. Art Forum'22 (京王プラザホテル), 新宿区, 7.28, 2022
- 13) Nishino I: 3 cases of myositis. 4th Global Conference on Myositis 2022, Prague, Czech Republic, 6.6, 2022 (6.6-6.9)
- 14) 西野一三: AI を用いた筋病理診断アルゴリズム. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.20, 2022 (5.18-5.21)
- 15) Mori-Yoshimura M, Yoshioka W, Takahashi Y, Nishino I, Nakamura H: A nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan: 10 years of experience. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.20, 2022 (5.18-5.21)
- 16) Nishino I: Update of inflammatory myopathy. Peking University Pediatric Neurology Forum 2022, Beijing, China (Online), 4.9, 2022

(2) 国際学会

- 1) Dofash L, Haywood J, Rivas E, Wyllie J, Soares da Costa T, Clayton J, Taylor R, Groth D, Paradas C, Fiorillo C, Scala M, Donkervoort S, Bönnemann C, VanNoy G, Mangilog B, Pais L, Nishino I, Laing N, Cabrera-Serrano M, Ravenscroft G: Biallelic variants in HMGCS1 are a novel cause of rare rigid spine syndrome. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.15, 2022 (10.11-10.15)
- 2) Díaz Manera J, Schiava M, Ikenaga C, Stojkovic T, Nishino I, Nair S, Manousakis G, Quinn C, Sahenk Z, Monforte M, Oldfords A, Pal E, Velez Gomez B, De Bleecker J, Farrugia M, Harms M, Ralston S, Sotoca Fernandez J, Bevilacqua J, Weihl C & the VCP M Study Group: Clinical classification of variants in the valosin containing protein gene associated with multisystem proteinopathy. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.14, 2022 (10.11-10.15)
- 3) Eura N, Noguchi S, Ogasawara M, Iida A, Hayashi S, Nishino I: CRISPR/Cas9-targeted single molecule long-read sequencing reveals allelic microheterogeneity of triplet repeat expansion in oculopharyngodistal myopathy. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.14, 2022 (10.11-10.15)
- 4) Yoshioka W, Yamamoto K, Hayashi S, Sekijima M, Nishino I, Noguchi S: Screening of small molecules for activation of GNE protein carrying non-catalytic site mutation based on molecular docking simulation. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.14, 2022 (10.11-10.15)
- 5) Une H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Dermatomyositis-specific autoantibodies and muscle MRI findings. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.12, 2022 (10.11-10.15)

- 6) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Innervation defect: new pathomechanism of centronuclear myopathy? 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.12, 2022 (10.11-10.15)
- 7) Liang W, Wang C, Xiao W, Chen W, Nishino I, Jong Y: Clinical, pathological, imaging, and genetic characterization in a Taiwanese cohort with congenital myopathy. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.12, 2022 (10.11-10.15)
- 8) Yoshioka W, Iida A, Sonehara K, Yamamoto K, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kurashige T, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Hayashi S, Nakamura H, Sekijima M, Okada Y, Nishino I, Noguchi S: Multi-dimensional analyses of the pathomechanism of GNE myopathy with non-catalytic site variant, GNE: c.620A>T. MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022(9.12-9.15)
- 9) Eura N, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Intra-myonuclear inclusions differentiate oculopharyngeal muscular dystrophy from oculopharyngodistal myopathy. MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022(9.12-9.15)
- 10) Nishimori Y, Iida A, Ogasawara M, Okubo M, Yonenobu Y, Kinoshita M, Sugie K, Noguchi S, Nishino I: TNNI1 mutated in autosomal dominant proximal arthrogryposis. MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022(9.12-9.15)
- 11) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Innervation defect: new pathomechanism of centronuclear myopathy? MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022(9.12-9.15)
- 12) Ogasawara M, Nishimori Y, Eura N, Hashizume L, Miyazaki N, Sugie K, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I: Genotype-phenotype correlations in NEB-related myopathies. MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022 (9.12-9.15)
- 13) Ue H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Dermatomyositis-specific autoantibodies and muscle MRI findings. MYOLOGY 2022 (Nice Acropolis Congress Center), Nice, France, 9.14, 2022 (9.12-9.15)

(3) 一般学会

- 1) 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 Pompe 病スクリーニング. 第 40 回日本神経治療学会学術集会 (ホテルハマツ), 郡山市, 11.3, 2022 (11.2-11.4)
- 2) 大矢 寧, 西野一三: GFPT1 変異先天性筋無力症候群の筋病理での esterase 染色の所見. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稻盛記念会館), 京都市, 6.25, 2022 (6.24-6.26)
- 3) 西森裕佳子, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: RYR1 遺伝子バリエーションに関連した Dusty core disease の臨床病理学的検討. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稻盛記念会館), 京都市, 6.25, 2022 (6.24-6.26)
- 4) 坂井健二, 林 幸司, 斎藤良彦, 兼元みずき, 西野一三, 山田正仁, 小野賢二郎: DNM2 に



- バリエント (c.1852G > C/p.A618P) が認められた高齢発症中心核ミオパチーの 1 例. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稲盛記念会館), 京都市, 6.25, 2022 (6.24-6.26)
- 5) 山中 愛, 江浦信之, 塩田 智, 山岡美奈子, 七浦仁紀, 西野一三, 杉江和馬: 筋鞘膜の性質を有する自己食空胞 (AVSF) を伴うミオパチーにおける LAMP-2/VMA21 非関連の新規症例. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稲盛記念会館), 京都市, 6.25, 2022 (6.24-6.26)
  - 6) 江浦信之, 小牧宏文, 西野一三: 心筋症、精神遅滞、視力低下を来した 13 歳男性例. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稲盛記念会館), 京都市, 6.24, 2022 (6.24-6.26)
  - 7) Eura N, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Intra-nuclear inclusions can differentiate between oculopharyngeal muscular dystrophy and oculopharyngodistal myopathy. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稲盛記念会館), 京都市, 6.24, 2022 (6.24-6.26)
  - 8) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Inflammatory features on muscle pathology in laminopathy. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 (京都府立京都学・歴彩館 / 稲盛記念会館), 京都市, 6.24, 2022 (6.24-6.26)
  - 9) 伊東竜也, 梅津英典, 八木弘子, 大瀧 潮, 山本達也, 西野一三, 照井君典: LMNA 遺伝子関連先天性筋ジストロフィーの 1 例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬), 高崎市, 6.4, 2022 (6.2-6.5)
  - 10) 河合泰寛, 池田 梓, 西條晴貴, 田辺仁彦, 露崎 悠, 辻 恵, 井合瑞江, 黒澤健司, 斎藤良彦, 西野一三, 後藤知英: ビガバトリンが有効であった Walker-Warburg 症候群の 2 例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬), 高崎市, 6.4, 2022 (6.2-6.5)
  - 11) 五嶋 嶺, 柳原恵子, 島 盛雅, 西本静香, 中島 健, 木水友一, 池田 妙, 最上友紀子, 鈴木保宏, 富永康仁, 西森裕佳子, 西野一三: 2 種類の筋炎特異的自己抗体が陽性となり、筋病理から診断が確定した自己免疫介在性壊死性ミオパチーの一例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬), 高崎市, 6.3, 2022 (6.2-6.5)
  - 12) 今井 憲, 稲葉雄二, 那須野将, 齊藤真規, 竹内史穂子, 本林光雄, 三澤由佳, 柴 直子, 石山昭彦, 鈴木重明, 西野一三, 中村昭則: 幼児期に発症し 20 歳で診断に至った抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチーの一例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬), 高崎市, 6.3, 2022 (6.2-6.5)
  - 13) 谷口直子, 堀部拓哉, 徳永沙知, 李 知子, 下村英毅, 西野一三, 竹島泰弘: 無症候性高 CK 血症が先行した緩徐進行性抗 HMGCR 抗体陽性壊死性ミオパチーの小児期発症例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬), 高崎市, 6.3, 2022 (6.2-6.5)
  - 14) Ikeda M, Uchino S, Oyazato Y, Nishino I, Mimaki M, Nozu K: Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬), 高崎市, 6.3, 2022 (6.2-6.5)
  - 15) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Neuromuscular junction abnormalities in patients with centronuclear myopathy. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (G メッセ群馬),

高崎市, 6.2, 2022 (6.2-6.5)

- 16) 土屋智裕, 濱口眞衣, 藤田裕明, 大沼広樹, 国分則人, 西野一三, 鈴木圭輔: 呼吸不全症状のみを呈した抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の一例. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.21, 2022 (5.18-5.21)
- 17) Ota S, Uruha A, Shimazaki R, Mukai M, Kawazoe T, Nakashima D, Nakata Y, Nishino I, Takahashi K: Transversospinalis involvement in inclusion body myositis. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.21, 2022 (5.18-5.21)
- 18) 阿部良奎, 紙谷ひかる, 菊地史織, 鹿野耕平, 齋藤 司, 澤田 潤, 山下 賢, 西野一三: 当院で経験した封入体筋炎 6 症例に関する臨床的検討. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.21, 2022 (5.18-5.21)
- 19) 茂木晴彦, 大山宗徳, 西森裕佳子, 齋藤良彦, 漆葉章典, 西野一三, 鈴木重明: 自己抗体陰性免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床的特徴. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.19, 2022 (5.18-5.21)
- 20) 横井風兒, 吉田眞理, 岩崎 靖, 西野一三, 小池春樹: 遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA1) の姉妹例の筋生検 腓腹神経生検及び神経病理学的検討. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.19, 2022 (5.18-5.21)
- 21) 宗兼麻美, 大澤 裕, 西村広健, 齋藤良彦, 政岡幸樹, 佐竹良太, 大久保浩平, 白河俊一, 久徳弓子, 三原雅史, 西野一三, 砂田芳秀: GMPPB ホモ接合ミスセンス変異による  $\alpha$  ジストログリカノパチー家系. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.19, 2022 (5.18-5.21)
- 22) 宇根隼人, 西野一三: 皮膚筋炎特異的自己抗体と骨格筋画像. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.19, 2022 (5.18-5.21)
- 23) Nishimori Y, Oyama M, Motegi H, Hayashi S, Noguchi S, Suzuki S, Nishino I: Clinicopathological findings of anti-mitochondrial antibody associated myositis. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.18, 2022 (5.18-5.21)
- 24) 大内翔悟, 辻 浩史, 石井亜紀子, 三宅善嗣, 奥根 祥, 相澤哲史, 織田彰子, 鈴木 哲, 高橋華, 宮内博基, 鍛冶田倫英, 山崎 浩, 富所康志, 中馬越清隆, 玉岡 晃, 西野一三, 家田真樹, 石井一弘: 本施設における抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎 4 症例の比較. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.18, 2022 (5.18-5.21)
- 25) 大山宗徳, 齋藤良彦, 西森裕佳子, 漆葉章典, 茂木晴彦, 西野一三, 鈴木重明: Ku 抗体陽性筋炎 50 例における臨床・筋病理特徴. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.18, 2022 (5.18-5.21)
- 26) Eura N, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Frequent intra-myonuclear inclusions is a distinctive finding of oculopharyngeal muscular dystrophy. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.18, 2022 (5.18-5.21)
- 27) Nagai A, Yaguchi H, Tanaka D, Fujioka Y, Oba Y, Watanabe M, Kondo T, Hatakeyama S, Nishino I, Yabe I: A novel STIM1 variant and the significance of the SAM domain in tubular aggregate myopathy. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5.18, 2022 (5.18-5.21)



(4) その他 (研究成果発表会、研究所発表会)

- 1) Katayama-Ueda N, Uchino S, Mimaki M, Nishino I, Goto Y: A novel variant of the MT-CO2 gene in five patients with lower extremity muscle weakness. The 44th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.9, 2023 (3.9-3.10)
- 2) Saito Y, Noguchi S, Hayashi S, Nishino I: Centronuclear myopathy - a congenital myasthenic syndrome? The 44th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.9, 2023 (3.9-3.10)
- 3) De Los Reyes FV, Hayashi S, Une H, Tanboon J, Noguchi S, Nishino I: A Comparative Transcriptomics Approach to Understanding Autoimmune Myopathies. The 44th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.9, 2023 (3.9-3.10)
- 4) Eura N, Noguchi S, Hayashi S, Nishino I: Approaches to understanding the pathogenesis of oculopharyngodistal myopathy. The 44th Annual Scientific Meeting, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira (Universal Hall, Library and Conference Center), 3.9, 2023 (3.9-3.10)

3. 班会議発表

- 1) 江浦信之, 野口 悟, 林晋一郎, 西野一三: 眼咽頭遠位型ミオパチーにおける病期ごとの罹患筋分布の特徴. 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」(20FC1036)(研究代表者: 青木正志)令和4年度班会議, 仙台市(東北大学星陵キャンパス), 2.3, 2023
- 2) 西森裕佳子, 杉江和馬, 山岡美奈子, 山中 愛, 清水宏紀, 塩田 智, 七浦仁紀, 江浦信之, 森英一郎, 西野一三: Danon 病の本邦での実態と病態解明に関する研究. 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」(20FC1036)(研究代表者: 青木正志)令和4年度班会議, 仙台市(東北大学星陵キャンパス), 2.3, 2023
- 3) 松井尚子, 山崎博輝, 高松直子, 山下 賢, 西野一三, 梶 龍児, 和泉唯信: 当院における IBM 患者のまとめ. 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」(20FC1036)(研究代表者: 青木正志)令和4年度 IBM 分科会, 仙台市(東北大学星陵キャンパス), 2.3, 2023
- 4) 平賢一郎, 森まどか, 山本敏之, 大矢 寧, 西野一三, 高橋祐二: 嚙下型の封入体筋炎の臨床的特徴. 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」(20FC1036)(研究代表者: 青木正志)令和4年度 IBM 分科会, 仙台市(東北大学星陵キャンパス), 2.3, 2023
- 5) 森まどか, 大岩宏子, 石原奈保子, 南 成裕, 吉田寿美子, 西野一三, 高橋祐二: 女性 dystrophin 異常症の中樞神経障害. 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4年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.7, 2022

(12.6-12.7)

- 6) 関 和彦, 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 中谷輝実, 川野邊哲代, 中村泰子, 野上尚 武, 尾張健介, 皆川栄子, **Edward J. Wild<sup>2</sup>**, 建部陽嗣, 徳田隆彦, 斎藤良彦, 野口 悟: ポリグルタミン病モデルマウスセットの筋萎縮評価. 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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.7, 2022 (12.6-12.7)
- 7) 林晋一郎: シングル核解析で紐解く DMD 病態発症メカニズム. 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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.6, 2022 (12.6-12.7)
- 8) 野口 悟, 小川 恵, 西野一三: 細管集合体ミオパチーの病態解析とモデルマウスの開発. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.6, 2022 (12.6-12.7)
- 9) 大澤 裕, 砂田芳秀, 藤野雅広, 西松伸一郎, 朱 容仁, 城所研吾, 西野一三: サルコペニアの分子病態解析. 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「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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2022
- 10) 飯田有俊, 斎藤良彦, 西森裕佳子, 島崎 罌, 宇根隼人, 江浦信之, 吉岡和香子, **Francia Victoria DE LOS REYES**, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: 遺伝性・炎症性筋疾患のゲノム解析. 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「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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2022
- 11) 林晋一郎, 加藤美恵, **Francia Victoria DE LOS REYES**, 宇根隼人, 斎藤良彦, 江浦信之, 野口 悟, 西野一三: トランスクリプトーム解析による炎症性筋疾患の病態解明. 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「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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2022
- 12) 竹田哲也, 藤瀬賢志郎, 竹居孝二, 野口 悟, 西野一三: 膜リモデリング異常に起因する先天性ミオパチーの発症機序. 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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2022
- 13) 土田邦博, 常陸圭介, 清藤友梨, 中谷直史, 永岡唯宏, 上田洋司, 山口央輝, 乾 雅史, 宇根隼人, 西野一三: 骨格筋構成蛋白の機能を中心とした筋疾患の病態解明と治療. 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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2022

- 14) 齋藤良彦, 野口 悟, 竹田哲也, 中村寿良, 堤 陽子, 林晋一郎: 中心核ミオパチーは先天性筋無力症候群か? 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 4 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2022
- 15) 齋藤良彦, 平向洋介, 久禮友里子, 小川恵, 石川桂子, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー遺伝子診断へのナノポアロングリードシーケンサーの利用. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発推進、ならびにエビデンス構築を目指した研究」(研究代表者: 小牧 宏文) 令和 4 年度班会議, 千代田区 (ステーションコンファレンス東京), 11.25, 2022

## 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「データサイエンスと計算論研究の融合による病態研究の推進」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 本田 学)
- 4) 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)
- 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)
- 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)「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
- 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: 國土典宏)
- 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 シーケンズ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) 日本医療研究開発機構委託研究開発費 (再生医療実現拠点ネットワークプログラム)「Pompe 病の根治を目指した新規遺伝子治療法の開発研究」研究分担者: 西野一三 (研究代表者: 小林博司)
- 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)「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)
- 11) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)「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)

- 12) 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
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 「オートファジー関連神経筋疾患におけるタンパク質恒常性の破綻機序解明」 研究分担者：西野一三 (研究代表者：杉江和馬)
- 17) 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

➤ 受賞

Yoshioka W: Elsevier Runner-up awards. 27th International Congress of the World Muscle Society (Halifax Convention Centre), Halifax, Canada, 10.11-10.15, 2022

## 2. 疾病研究第二部

### I. 研究部の概要

疾病研究第二部においては、知的障害、周産期障害その他の脳の器質的又は機能的異常に起因する発達障害の研究を、主として神経学的及び生物学的方法を用いて行っている。同じ対象疾患を扱いながら、主として神経生理学的、心理学的に研究をしている精神保健研究所知的発達障害部、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、AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業、AMED 難治性疾患実用化研究事業、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業、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、同時に、国立国際医療研究センター中央バイオバンク・アドバイザーとして(クロスアポイントメント)、産官学連携の大型 AMED 事業の代表研究者を努めている。

### 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、遠海重裕、上田菜穂子、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）

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。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。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し、2023年3月現在で30名に達した。

#### 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）、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 tandspirone の投与を行ない、CREB/BDNF 系を介して脳幹と小脳の GABA 系への影響を確認した。レット症候群患者データベース登録を開始し 180 例に達した。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、12 個の新規原因遺伝子候補を発見した。そのうち 3 遺伝子についてはこの病因性を明らかにし、論文作成を行っている。

#### 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、Zappala Alessandro、田畑健士郎

Pelizaeus-Merzbacher 病や PCWH などの先天性大脳白質形成不全症について、iPS 細胞等の患者由来培養細胞、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。AAVを用いた遺伝子治療法の開発、既存薬ライブラリーを用いたドラッグ・リポジショニングによる病態標的治療薬の探索、ゲノム編集による変異の修復、幹細胞移植治療などの研究課題に取り組んでいる。一部、企業との共同研究として進めている。臨床研究として我が国の疫学調査を実施するとともに、診断と検査に関するコンサルテーションを行った（本年度16件）。

#### 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、田畑健士郎、中村葉子、中川栄二（併任）、竹下絵里（併任）

知的障害の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝学的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。また当センター病院小児神経科からの依頼により12例のアレイ CGH 解析を行い、主治医に検査結果の報告を行なった。陽性所見が得られた Xp28 重複家系について論文報告を行なった。

#### 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）

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行っている。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など25施設、191名）でsoluble LOX-1 (sLOX-1) 値による重症度診断と予後予測の統計解析を継続している。また、この分子の簡易測定装置の開発が進み、次年度には完成予定である。

#### 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、田畑健士郎、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3年度はコロナ禍で、令和2年度と同じく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。また、井上は発症前遺伝学的診断に必要な精神医学的評価を行い、本年度8例であった。

### 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、東京大学医学部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。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、また、令和4年度から文部科学省特定胚等専門委員会委員として、審議会や委員会に出席した。井上は東村山市の介護認定の審査・判定を行い、地域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。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。

## IV. 研究業績

### 1 刊行物

#### (1) 原著

1. Akahoshi K, Nakagawa E, Goto YI, Inoue K. Duplication within two regions distal to *MECP2*: clinical similarity with *MECP2* duplication syndrome. BMC Med Genomics. 16(1):43, Mar 6, 2023. doi: 10.1186/s12920-023-01465-3. PMID: 36879246
2. Hiramuka Y, Kure Y, Saito Y, Ogawa M, Ishikawa K, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Kim D-S, Arai N, Mori C, Matsumura T, Hamano T, Nakamura K, Ikezoe K, Hayashi S, Goto Y, Noguchi S, Nishino I. Simultaneous measurement of the size and methylation of chromosome 4qA-D4Z4 repeats in facioscapulohumeral muscular dystrophy by long-read sequencing. J Transl Med. 20: 517, Nov, 2022, doi.org/10.1186/s12967-022-03743-7
3. Ohmae Y, Goto Y, Tokunaga K. National center biobank network. Hum Genome Var. 9:1-6, Oct, 2022
4. Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Kushima I, Okamoto N, Ohashi K, Nakamura K, Hashimoto R, Hiraki Y, Son S, Kato M, Sakai Y, Osaka H, Deguchi K, Matsuishi T, Takeshita S, Fattal-Valevski A, Ekhilevitch N, Tohyama J, Yap P, Keng WT, Kobayashi H, Takubo K, Okada T, Saitoh S, Yasuda Y, Murai T, Nakamura K, Ohga S, Matsumoto A, Inoue K, Saikusa T, Hershkovitz T, Kobayashi Y, Morikawa M, Ito A, Hara T, Uno Y, Seiwa C, Ishizuka K, Shirahata E, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Takata A, Mizuguchi T, Ozaki N, Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. Eur J Hum Genet. Mar 7, 2023. doi: 10.1038/s41431-023-01335-7. PMID: 36973392
5. Hashimoto K, Baba S, Nakagawa E, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Abe-Hatano C, Inoue K, Iida A, Sasaki M, Goto YI. Long-term changes in electroencephalogram findings in a girl with a nonsense SMC1A variant: A case report. Brain Dev. 44(8):551-557, Sep, 2022. doi: 10.1016/j.braindev.2022.04.011.
6. Aoki Y, Dai H, Furuta F, Oshima T, Akamatsu T, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglial cells through the p38-MAPK/NF- $\kappa$ B pathways under hypoxic-ischemic conditions. Cell Communication Signaling. 21, 2023.

doi: 10.1186/s12964-023-01048-w.

7. Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in *mecp2*-Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 23: 14025, Nov, 2022. doi.org/10.3390/ijms232214025.
8. Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Otani H, Inoue K, Fukuda M, Kurahashi H, Nakamura K, Tominaga K, Matsubayashi T, Itoh M, Tanaka T. CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism. *J Neurol Sci*. 443: 120498, Nov, 2022. doi.org/10.1016/j.jns.2022.120498.
9. Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, Itoh M. Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant. *Neuropediatrics*. Aug, 2022. doi: 10.1055/a-1865-6890.
10. Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, Ueda T, Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R. Long-surviving adult siblings with Joubert syndrome harboring a novel compound heterozygous CPLANE1 mutation. *Neurol Genet*. 8: e200031, Jun, 2022. doi.10.1212/NXG.0000000000200031.
11. Higashihara E, Nutahara K, Itoh M, Okegawa T, Tambo M, Yamaguchi T, Nakamura Y, Taguchi S, Kaname S, Yokoyama K, Yoshioka T, Fukuhara H. Long-term outcomes of longitudinal efficacy study with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Rep*. 7(2): 270-281, Feb, 2022. doi. 10.1016/j.ekir.2021.11.034.

## (2) 著書

1. 後藤雄一：ミトコンドリア病，小児科診療ガイドライン—最新の治療—(編集：加藤元博)，総合医学社，東京，pp.385-389，1月，2023年
2. 小坂仁、井上健：大脳白質変性症。小児疾患診療のための病態生理 3-改訂第6版（「小児内科」「小児外科」編集委員会 編集），小児内科 54 巻増刊号，東京医学社，東京，pp348-352，12月，2022年
3. 伊藤雅之：有馬症候群（脳-眼-肝-腎症候群）。腎臓症候群-第3版(柏原直樹編集)，日本臨床社，東京，pp258-263，9月，2022年
4. 伊藤雅之：Rett 症候群。小児疾患診療のための病態生理 3-改訂第6版（「小児内科」「小児外科」編集委員会 編集），小児内科 54 巻増刊号，東京医学社，東京，pp385-390，12月，2022年
5. 北見欣一：脳梗塞、静脈洞血栓症。小児疾患診療のための病態生理 3-改訂第6版（「小児内科」「小児外科」編集委員会 編集）。小児内科 54 巻増刊号，東京医学社，東京，pp330-334，12月，2022年
6. 竹下絵里：染色体検査，遺伝子検査。国立精神・神経医療研究センター脳神経小児科診断・治療マニュアル改訂第4版。診断と治療社，東京，pp203-219，5月20日，2022年

## (3) 総説



1. 伊藤雅之:細胞のメカニズムと神経疾患—我が国での神経系繊維毛症候群の現状 (ジュベール症候群). CLINICAL NEUROSCIENCE. 40(5) : 553-556, 5月, 2022年
2. 三牧正和:ミトコンドリア病の診断フローから外れたときの考え方(生化学～遺伝子診断), 小児内科. 54(4):550-553, 4月, 2022年

(4) その他

2 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

1. Goto Y : Present status and perspective for cooperation of national biobanks, and its influence on genomic medicine in Japan. Taiwan Ministry of Health and Welfare International Seminar, WEB, 10.7, 2022
2. 後藤雄一. 稀少疾患バイオバンクの利活用と課題, シンポジウム 3 「バイオリソースのきめ細かい活用にむけたバイオバンクのあり方」. 第7回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム, 岡山 (ラヴィール岡山), 2022.7.8 (7.8-7.10)

(2) 国際学会

(3) 一般学会

1. 上田菜穂子, 内野俊平, 楠木理子, 三牧正和, 西野一三, 後藤雄一 : *MT-CO2* 遺伝子の新規バリエーションが同定された下肢筋力低下の5例. 第21回日本ミトコンドリア学会年米, 東京 (帝京大学板橋キャンパス), 2023.3.17 (3.16-3.18)
2. 野入英世, 大前陽輔, 河合洋介, 北島浩二, 島貫秀之, 後藤雄一, 徳永勝士: ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) におけるゲノム情報取得の取り組み. 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜 (パシフィコ横浜), 2022.12.15 (12.14-12.17)
3. 植松有里佳, 植松貢, 山本俊至, 才津浩智, 堅田有宇, 及川善嗣, 西條直哉, 乾健彦, 村山圭, 大竹明, 小坂仁, 高梨潤一, 呉繁夫, 井上健 : HPDL 遺伝子異常症の多様な大脳白質病変とケトン食の有効性. 第64回日本小児神経学会, 高崎 (Gメッセ群馬), 2022.6.2 (6.2-6.5)
4. 日高欣哉, 岩永竜一郎, 森岡一朗, 西田佳史, 井上健, 出口貴美子 : 早産児および神経発達症児の視覚的認知・興味の特徴. 第64回日本小児神経学会, 高崎 (Gメッセ群馬), 2022.6.4 (6.2-6.5)
5. 出口貴美子, 井上健, 中村晃子, 松崎敦子 : 生後4ヶ月健診で見られる筋緊張亢進と自閉スペクトラム症の関連についての前向き研究—第1報. 第40回日本小児心身医学会, WEB開催, 2022.9.23 (9.23-9.25)
6. 安井利夫, 仁木啓史, 雪野満, 安富大祐, 井上健 : 30代で脱髄性末梢神経障害が顕在化した脱髄性末梢神経障害・中枢性髄鞘形成不全症・ワーデンバーグ症候群・ヒルシュスプルング病 (PCWH) の軽症例の37歳男性例. 第241回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京 (砂防会館), 2022.6.4.
7. 堀内恵美子, 岡部慎吾, 尾花和子, 井上健, 橋田秀司 長期フォローされた PCWH 症例にお

ける神経症状. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜 (パシフィコ横浜), 2022.12.15 (12.14-12.17),

8. Li H, Mishima R, Goto Y, Inoue K. Globally impaired ER-Golgi trafficking via ER calcium depletion as a cellular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher Disease. (ポスター) 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉 (幕張メッセ), 2022.11.30 (11.30-12.2)
9. 北見欣一, 伊藤雅之. ジュベール症候群関連疾患の分子遺伝学的解析. 第 12 回繊毛研究会.名古屋 (名古屋市立大学). 2022.11.1.

#### (4) その他

### 3 班会議発表

- 1) 後藤雄一: 厚生労働科学研究費補助金倫理的法的社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」(主任研究者: 小杉真司) 班会議, オンライン, 2022.7.30, 2023.1.14.
- 2) 後藤雄一: AMED 産学連携共同臨床情報利活用創薬プロジェクト (GAPFREE4) 「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) 全体会議, 2022.4.14, 2022.7.21, 2022.10.13, 2023.1.26.
- 3) 後藤雄一: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究」(主任研究者: 後藤雄一) 班会議, オンライン, 2022.6.15, 2022.12.8.
- 4) 後藤雄一: 精神・神経疾患におけるバイオバンクの効率的運用の研究 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「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 4 年度班会議, オンライン, 2022.12.20.
- 5) 井上健: 人工 miRNA を用いた PMD 遺伝子発現抑制治療法開発の現状. AMED 難治性疾患実用化研究事業「人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発」(研究代表者: 井上健) 第 3 回班会議, オンライン, 2023 年 2 月 28 日
- 6) 井上健, 田畑健士郎, 佐々木征行, 鈴木禎史: イントロンリテンションに焦点を当てた POLR3 関連白質変性症の分子病態解明. 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「小児期発症不随意運動症の克服に向けた研究」(主任研究者: 佐々木征行) 令和 4 年度班会議, 国立精神・神経医療研究センター, 2022 年 12 月 25 日
- 7) 井上健, 鈴木禎史, 田畑健士郎, 佐々木征行: 疾患特異的 iPS 細胞を用いた小児期に発症する不随意運動症の病態解明研究. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「小児期発症不随意運動症の克服に向けた研究」(主任研究者: 佐々木征行) 令和 4 年度班会議, 国立精神・神経医療研究センター, 2022 年 12 月 25 日
- 8) 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「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4年度班会議, オンライン, 2022年12月8日

- 9) 井上健, 田畑健士郎, 出口貴美子, 山本俊至, 植松有里佳, 黒澤健司, 高梨潤一, 才津浩智, 小坂仁: 先天性大脳白質形成不全症の診断コンサルテーションと国際共同研究. 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」(主任研究者:小坂仁) 令和4年度第2回班会議, オンライン, 2022年12月11日
- 10) 阿部ちひろ, 井上健, 中村葉子, 竹下絵里, 中川栄二, 後藤雄一: 知的能力障害バイオバンクの試料を用いたゲノム解析による疾患原因変異の同定. 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4年度班会議, オンライン, 2022年12月20日
- 11) 井上健: 人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発. 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」(主任研究者:小坂仁) 令和4年度第1回班会議・トランスレーショナルリサーチ (TR) 会議, オンライン, 2022年7月31日
- 12) 伊藤雅之: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明: ジュベール症候群関連疾患のてんかん. 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(4-5)「持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究」(主任研究者:中川栄二) 令和4年度第1回班会議, オンライン, 2022年7月2日
- 13) 伊藤雅之: AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業「ゲノム編集技術によるレット症候群治療法の検証」(研究代表者:伊藤雅之) 令和4年度研究班会議, オンライン, 2022年8月10日
- 14) 北見欣一, 伊藤雅之: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明: ジュベール症候群関連疾患のてんかん. 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(4-5)「持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究」(主任研究者:中川栄二) 令和4年度第2回班会議, オンライン, 2022年11月20日
- 15) 伊藤雅之: MECP2 重複症候群の臨床調査研究. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」(主任研究者:伊藤雅之) 令和4年度研究班会議, オンライン, 2022年11月30日
- 16) 伊藤雅之: AMED 成育疾患克服等総合研究事業「新生児低酸素性虚血性脳症の早期重症度診断法の開発」(研究代表者:伊藤雅之) 令和4年度研究班会議, オンライン, 2023年1月24日
- 17) 伊藤雅之: レット症候群の調査研究. レット症候群、MECP2 重複症候群合同シンポジウム 2023, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究」(主任研究者:後藤雄一), オンライン, 2023年2月26日

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) AMED 創薬基盤推進研究事業・産学官共同臨床情報利活用創薬プロジェクト(GAPFREE), 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, 後藤雄一(研究代表者), 伊藤雅之(分担研究者)

- 2) AMED ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム (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・ネットワーク構築とバイオバンク利活用促進に関する研究開発, 後藤雄一 (分担研究者)
- 3) 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, 後藤雄一 (主任研究者)
- 4) 厚生労働科学研究費補助金倫理的法的社会的課題研究事業, 国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備, 後藤雄一 (分担研究者)
- 5) AMED 難治性疾患実用化研究事業, 人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発, 井上健 (研究代表者)
- 6) 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, 井上健 (分担研究者)
- 7) AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業, ゲノム編集技術によるレット症候群治療法の検証, 伊藤雅之 (研究代表者)
- 8) AMED 成育疾患克服等総合研究事業, 新生児低酸素性虚血性脳症の早期重症度診断法の開発, 伊藤雅之 (研究代表者)
- 9) 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 症候群の臨床調査研究, 伊藤雅之 (主任研究者)

### 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 (併任)
- (室長) 土肥栄祐, 服部功太郎 (併任)
- (リサーチフェロー) 河内貴弘 (10.1～)
- (外来研究員) —
- (科研費研究員) —
- (客員研究員) 功刀 浩, 篠山大明, 大橋一徳, 秀瀬真輔, 惣谷和広,  
蓬田幸人, 加野真一, 鈴木仁美
- (併任研究員) 堀弘明, 小川真太郎, 松尾淳子
- (科研費研究補助員) —
- (研究生/研究見習生) 石田一希, 石渡小百合, 古賀賀恵, 土嶺章子, 吉田冬子

#### 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

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、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。また服部室長(メディカルゲノムセンター・バイオリソース部長と併任)が中心となり脳脊髄液検体を収集し、これらバイオサンプルに加え、臨床心理士による心理検査、脳 MRI の構造・機能画像、ウェアラブルデバイスを用いた研究を行なっている。

##### ・血液・髄液中バイオマーカー研究

統合失調症、双極性障害、単一エピソードの大うつ病にて血液・髄液中の神経ペプチドのアレイを用いた網羅的解析にて髄液では検出ができず血液では疾患や症状と相関しないことを見出した(秀瀬ら)。また産業医科大学の藤田先生との共同研究では、全身性エリテマトーデス患者の精神・神経症状と髄液マーカーを計測・解析し、潜在的なうつが存在すること、MADRS(包括的精神病理学評価尺度)がその検出に有用なこと、また髄液中のHVA, SDF-1, SCGF-18の減少が代替バイオマーカーになり得る可能性を示した(秀瀬, 石渡, 服部, 功刀ら)。



- ・心理検査の妥当性の検証

国際共同研究にて、CODIV-19 発生による社会イベント時に用いられる心理スケールの IES-R アラビア語版を用い、サウジアラビアでの隔離施設入所者、精神疾患患者、一般市民を対象に評価・検証し、アラビア語版の IES-R の妥当性を示した（功刀ら）。

- ・構造的・機能的な脳 MRI 研究

3,382 人の日本人男女に対し、Body Mass Index (BMI) と成人の知能指数及び脳画像を測定し、BMI と知能・脳構造の相関を解析し、過体重及び低体重が複数の脳部位の灰白質の容量と相関することを見出した（秀瀬ら）。また国際共同研究により、統合失調症患者では、内側前頭皮質、背外側前頭前野、視床におけるグルタミン酸系代謝物の個人間での変動が大きいことを見出した（功刀ら）。

- ・ウェアラブルデバイスを用いた研究

大うつ病患者での睡眠中の活動及び心拍変動を計測し、うつ病患者では睡眠中の活動および心拍変動が有意に低いことが示唆された（古賀，石田，功刀ら）。

## 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。琉球大学の高松先生らとの共同研究により、約 3000 人の症例に対し連鎖解析を行い、双極性障害と反復性うつ病を呈する一家系を同定し、1p36-35 ハプロタイプに気分障害と優位な連鎖を見出した。またこの部位において、有力な疾患関連遺伝子の候補として SPOCD1 を見出した（吉田，服部，功刀ら）。また、心理的トラウマや心的外傷ストレス (PTSD) の重症度と視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸やレニンアンジオテンシン系の調節遺伝子との関連を解析し、DHEA-S の値が低いほど PTSD の重症度が高く、ここに CACNA1C 遺伝子多型が関わり得ることを見出した（堀，吉田，功刀ら）。

## 3) 動物モデルを用いた研究

精神疾患では、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が、そのメカニズムは不明な点が多い。これまで大うつ病患者の髄液中でフィブリノゲンが上昇し、血液脳関門の透過性が低下することを見出していたが（服部ら）、そのメカニズムや病的意義は不明であった。今回新たに大うつ病患者血液・髄液中にて血管新生因子 VEGFA が上昇することを見出し、ストレス負荷を加えたマウスを用い病態メカニズムの解明を行った。慢性ストレスマウスでは脳脊髄液中・血液中にて VEGF が上昇し、血液脳関門 (BBB) の破綻を伴うことを見出した。さらに慢性ストレスマウスへの VEGF 受容体 2 への中和抗体の投与にて BBB と行動異常は改善し、病態メカニズムの一端を解明し新たな治療ターゲットを示した（鈴木（松野）が中心）。

## 4) 細胞外小胞研究

細胞外小胞 (Extracellular Vesicles : EVs) は細胞から分泌される脂質二重膜であり、大きさは 30~1000nm と広く幅を持ち脂質・核酸・蛋白を内包している。近年、細胞間での情報伝達を行うことが生体内で観察され、疾患の診断や病状進展のバイオマーカーとしての可能性が

拡がり注目を集めている。しかし現時点では、EVsの代表的マーカーが無いこと、同じ細胞から分泌されたEVsでもサイズ・内容物が多様であることなどから、EVの産生細胞と受け手細胞の関係など未解明な点が多く残されている。我々はこれまでの研究から、末梢循環中のEVsと脳機能・行動の関係を明らかにしつつあるが、更なるEVsの生物学的意義を理解するためにEVsの一粒子解析の技術開発を行っている。EVsの一粒子解析技術は、生検が困難な精神・神経疾患に対する中枢神経由来EVsの検出や、EVsの多様性など、新たなデータ創出を可能とし、新たなバイオマーカー候補を数多く産み出すことが期待される。また同時に、生体内での細胞特異的なEVsの細胞間移行を同定できる遺伝子改変マウス開発も行っている(河内, 土肥ら)。

#### 5) 症状アノテーションに関する研究

精神・神経疾患では、臨床的な診断基準に則った場合であっても症例間での多様性が存在することはよく知られた事実である。患者に直結する症状や診察所見は、精神・神経疾患では非常に重要な因子であるが、その多様性や時系列解析はこれまで技術的に十分達成されて来なかった。これらの臨床データを十分に利活用するために、我々はデータ収集・入力 of 簡便化、機械可読性の高い構造化データの構築、アノテーションのため辞書、自動アノテーション技術の開発、大規模言語モデルの利活用、これらに取り組んでいる。また国際的に用いられる Human Phenotype Ontology (HPO) では精神・神経症状の語彙は十分でなく、またモデル動物を活用するための Mammalian Phenotype Ontology (MPO) とのマッピングにも多層的な問題があるのが現状である。MPOによるフェノタイピングは Mouse Genome Informatics (MGI) にて推進されているが、これらの課題に対し、データベース研究者と共同研究を行っている(土肥ら)。

### III. 社会活動

#### 2) 専門教育への貢献

##### 1. 教育活動

- 1) 東京農工大学脳神経科学講義と学生指導 (服部)

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Matoba K, Dohi E, Choi YE, Kano S. Glutathione S-transferase control astrocyte activation and neuronal health during neuroinflammation. *Front Mol Biosci.* 9:10800140. Jan 2023.
- 2) Banno M, Tsujimoto Y, Kohmura K, Dohi E, Taito S, Someko H, Kataoka Y. Unclear insomnia concept in randomized controlled trials and systematic reviews: A meta-epidemiological study. *Int J Environ Res Public Health.* 27;19(19):12261. Sep 2022.
- 3) Dohi E, Matsui H. The utility of small fishes for the genetic study of human age-related disorders. *Front Genet.* 15;13:928597. Jun 2022.

- 4) Fukuchi K, Osawa I, Satake S, Ito H, Shibata J, Dohi E, Kasugai D, Miyamoto Y, Ohbe H, Tamoto M, Yamada N, Yoshikawa K, Goto T. The contribution of chest-x-ray to predict extubation failure in mechanically ventilated patients using machine-learning-based algorithms. *Crit Care Explor.* 10;4(6):e0718. Jun 2022.
- 5) Matsuno H, Tsuchimine S, O'Hashi K, Sakai K, Hattori K, Hidese S, Nakajima S, Chiba S, Yoshimura A, Fukuzato N, Kando M, Tatsumi M, Ogawa S, Ichinohe N, Kunugi H, Sohya K: Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression. *Mol Psychiatry.* 27(9):3822-3832. Sep 2022.
- 6) Takamatsu G, Yanagi K, Koganebuchi K , Yoshida F, Jun-Seok Lee , Toyama K , Hattori K , Katagiri C, Kondo T, Kunugi H, Kimura R , Kaname T , Matsushita M : Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of SPOCD1 gene in the 1p36-35 susceptibility locus. *J Affect Disord.* 1;310:96-105. Aug 2022.
- 7) Hidese S, Ota M , Matsuo J, Ishida I, Yokota Y, Hattori K, Yomogida Y, Kunugi H: Association of body mass index and its classifications with gray matter volume in individuals with a wide range of body mass index group: A whole-brain magnetic resonance imaging study. *Front Hum Neurosci.* 8;16:926804. Sep 2022.
- 8) Nakatsu D , Kunishige R , Taguchi Y , Shinozaki-Narikawa N, Osaka K , Yokomizo K , Ishida M , Takei S , Yamasaki S, Hagiya K , Hattori K , Tsukamoto T , Murata M , Kano F : BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. *Stem Cell Reports.* 14;18(3):688-705. Mar 2023.
- 9) Fujita Y , Iwata S , Hidese S , Ishiwata S , Ide S , Tanaka H , Sonomoto K , Miyazaki Y , Nakayamada S , Ikenouchi A , Hattori K , Kunugi H , Yoshimura R , Tanaka Y : Reduced homovanillic acid, SDF-1 $\alpha$ , and SCGF- $\beta$  levels in cerebrospinal fluid are related to depressive states in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 28:kead091. Feb 2023.
- 10) Hidese S, Yoshida F, Ishida I, Matsuo J, Hattori K, Kunugi H: Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study. *Neuropsychopharmacol Rep.* 43(1):57-68. Mar 2023.
- 11) Merritt K, McCutcheon RA, Aleman A, Ashley S, Beck K, Block W, Bloemen OJN, Borgan F, Boules C, Bustillo JR, Capizzano AA, Coughlin JM, David A, de la Fuente-Sandoval C, Demjaha A, Dempster K, Do KQ, Du F, Falkai P, Galińska-Skok B, Gallinat J, Gasparovic C, Ginestet CE, Goto N, Graff-Guerrero A, Ho BC, Howes O, Jauhar S, Jeon P, Kato T, Kaufmann CA, Kegeles LS, Keshavan MS, Kim SY, King B, Kunugi H, Lauriello J, León-Ortiz P, Liemburg E, Mcilwain ME, Modinos G, Mouchlianitis E, Nakamura J, Nenadic I, Öngür D, Ota M, Palaniyappan L, Pantelis C, Patel T, Plitman E, Posporelis S, Purdon SE, Reichenbach JR, Renshaw PF, Reyes-Madrigal F, Russell BR, Sawa A, Schaefer M, Shungu DC, Smesny S, Stanley JA, Stone J, Szulc A, Taylor R, Thakkar KN,



Théberge J, Tibbo PG, van Amelsvoort T, Walecki J, Williamson PC, Wood SJ, Xin L, Yamasue H, McGuire P, Egerton A; 1H-MRS in Schizophrenia Investigators. Variability and magnitude of brain glutamate levels in schizophrenia: a meta and mega-analysis. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-023-01991-7. Epub ahead of print. PMID: 36806762. Feb 17 2023.

- 12) Kakehi R, Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Narita M, Ino K, Imai R, Sasayama D, Kamo T, Kunugi H, Kim Y. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system in adulthood PTSD and childhood maltreatment history. *Front Psychiatry*. 9;13:967779. doi: 10.3389/fpsy.2022.967779. PMID: 36699501; PMCID: PMC9869036. Jan 2023.
- 13) Koga N, Komatsu Y, Shinozaki R, Ishida I, Shimizu Y, Ishimaru S, Kunugi H. Simultaneous monitoring of activity and heart rate variability in depressed patients: A pilot study using a wearable monitor for 3 consecutive days. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022 Dec;42(4):457-467. doi: 10.1002/npr2.12285. Epub. PMID: 35906793; PMCID: PMC9773773. Jul 29 2022.
- 14) Ali AM, Al-Amer R, Kunugi H, Stănculescu E, Taha SM, Saleh MY, Alkhamees AA, Hendawy AO. The Arabic Version of the Impact of Event Scale-Revised: Psychometric Evaluation among Psychiatric Patients and the General Public within the Context of COVID-19 Outbreak and Quarantine as Collective Traumatic Events. *J Pers Med*. 24;12(5):681. doi: 10.3390/jpm12050681. PMID: 35629104; PMCID: PMC9144426. Apr 2022.

## (2) 著書

- 1) 瀬戸川拓, 鬼頭知宏, 土肥栄祐. 滑って転んで1・2・3! 総合診療 32巻9号 2022.9.

## (3) 総説

- 1) 「精神科領域における脳脊髄液検査の意義」 服部功太郎, 臨床精神医学 第51巻5号(2022年5月号) 査読無

## (4) 特許・出願

なし

## (5) その他

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 土肥栄祐, 飯村傑, 原瀬翔平, 鳥越恵治郎, 花谷行雄. シンポジウム Future of Diagnosis. 第26回 病院総合診療医学会学術総会 2023.2.18-19.
- 2) 土肥栄祐, 建石由佳, 申在紋, 藤原豊史, 山本泰智. Best of Best Abstracts. アレキサンダー

病事例報告からの、症状多様性の可視化. 第 26 回 病院総合診療医学会学術総会  
2023.2.18-19.

(2) 国際学会

- 1) Terue Takatsuki, Tatsuya Kushida, Eisuke Dohi, Hiroshi Masuya. The Japanese translation of the Mammalian phenotype ontology. 36th International Mammalian Genome Conference (IMGC) . 3.28-31. 2023.

(3) 一般学会

- 1) 土肥栄祐, 建石由佳, 山本泰智, 藤原豊史. PubCaseFinder を使用した難病診断戦略と、みんなで症例登録システムを活用して症例コーパスを育てよう. プレゼン大会(わたしのオリジナル診断戦略). 第 26 回 病院総合診療医学会学術総会 2023.2.18-19.
- 2) 土肥栄祐. ローテーションこそ学ぶ時, Review of System を使った研修生存戦略と, 学び方を学んだ神経内科後期研修. プレゼン大会 (わたしのオリジナル診断戦略). 第 26 回 病院総合診療医学会学術総会 2023.2.18-19.
- 3) 土肥栄祐, 建石由佳, 藤原豊史, 山本泰智. 難病・希少疾患の症例報告を用いたコーパス作成への道のり. ライトニングトーク. 言語処理学会第 29 回年次大会 併設ワークショップ 2023.3.17
- 4) 松尾淳子, 松田勇紀, 山崎龍一, 繁田雅弘, 鬼頭伸輔: 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法への心的準備性を高める心理教育プログラムの開発の背景と概要. 第 118 回日本精神神経学会, 福岡, 2022.6.17.

3. 班会議発表

- 1) 土肥栄祐: 精神・神経疾患研究開発費 3-9. 「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, 11.8, 2022.

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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)
- 2) 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: 小川眞太郎)
- 3) 科学研究費補助金(基盤研究(C))「Sensorimotor gating 障害の分子基盤と脳基盤の解明」(研究代表者: 松尾淳子)
- 4) 科学研究費補助金(若手研究)「うつ・不安患者に生じやすい歯科治療誘発難治性疼痛の発症機構解明とその予防法確立」(研究代表者: 河内貴弘)
- 5) 6NC-EHRs 利活用研究助成課題 「6NC-EHRs データを用いた、難病・希少疾患の診療実態調査、および難病指定による診療への影響の解析」(研究代表者: 土肥栄祐)
- 6) 精神・神経疾患研究開発費 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」(研究分担者: 土肥栄祐)

## 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。神経変性疾患の解明には神経細胞死だけでなく神経機能不全の全体像の理解が重要である。神経細胞だけでなく脳を構成する重要なエレメントであるグリア細胞や血管系との協調性、運動性の破綻が関わり、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ため、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。

#### 研究者の構成

(部長)	橋本唯史
(室長)	株田智弘, 間野達雄 (4.1~)
(併任研究員)	有賀元, 齊藤勇二 (4.1~7.11), 高橋祐二, 富山健一, 向井洋平
(客員研究員)	相澤修, 鈴木マリ, 武内敏秀, 永井義隆, 齊藤勇二 (7.12~), 鈴木一詩 (4.1~)
(リサーチフェロー)	株田千華
(科研費研究補助員)	菊地寿枝, 原佳子, 藤田寛美, 村上美和子
(科研費事務助手)	田中留理子
(外来研究員)	酒井了平
(研究生)	大和滋, 樽松文字, 高橋昌幸, 松本千尋, 山田大輔, コンツォヴィオリカラルカ, 藤原悠紀, 竹内絵理, 内上寛一, 岸野祐也, 宮崎良太, 田中麻衣子
(研究見習生)	小牧之泰, 佐藤帆望, 藤原大 (11.15~), 張潤棋 (12.1~)

### 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），日本医療研究開発機構（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）など競争的原理に基づく外部研究資金を部長，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に関する研究：

神経細胞が進行性に変性して発症に至る神経変性疾患において，病因タンパク質の異常性獲得は疾患発症のトリガーとなると考えられる。これまでにアルツハイマー病（AD）脳老人斑の構成タンパク質 amyloid  $\beta$  peptide (A $\beta$ ) の脳内代謝機序を研究し，AD脳では可溶性高分子量 A $\beta$  分子種 (peak1 A $\beta$ ) が出現し，老人斑形成に関与することを明らかにした。さらにAD患者脳血

管にpeak1 A $\beta$ が豊富に存在することを明らかにした。またAD発症最大の遺伝的危険因子apoEがpeak1 A $\beta$ と相互作用し、その老人斑形成に抑制的に働くことを見出した。これらは日本ブレインバンクネット、及びMassachusetts ADRCとの国際共同研究よりご供与頂いた剖検脳を用いた研究結果である。

筋萎縮性側索硬化症の病因タンパク質TDP-43やFUSについて、CK1 $\delta/\epsilon$ によるリン酸化がFUSの神経毒性を軽減することを明らかにし、成果を論文化した。FUSのカルボキシ末端領域のアルギニンのメチル化がFUSの神経細胞間伝播に関与することを明らかにした。また、TDP-43はマウス *ULK1* mRNAと相互作用し、その発現調節を行うことを見出した。

剖検脳を用いたゲノミクス、エピゲノミクスを含む機能的ゲノミクス解析を行い、アルツハイマー病およびパーキンソン病の病態解明に関する研究を展開している。アルツハイマー病の病態理解を多層的ゲノミクス解析により推進するため、新潟大学および大阪大学との共同研究を開始した。

## 2) 細胞内分解系機序解明と神経変性疾患発症への寄与に関する研究：

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、リソソーム膜タンパク質SIDT2による核酸輸送機構、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など病因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。これまでに、ニューロパチーおよび縁取り空胞をともなうミオパチーの家系において原因としてSIDT2遺伝子の変異を見だし、この変異を有するSIDT2ノックインマウスを作出し解析を進めた。これらの解析は国内共同研究として行っている。SIDT2以外の関連分子も新たに見だし、分解機構における機能解析を開始した。

## 3) 神経変性疾患の予防・治療法開発に関する研究：

予防・治療法開発について、疾患モデルマウスを用いた有効性の実証及び作用機序研究を製薬企業との共同研究として行っており、さらに新規予防・治療薬開発の開拓を視野に入れ研究を続けている。

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、国内外との共同研究も多方面にわたり、国際的貢献も大きい。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り、神経変性疾患の病態解明と予防・治療法開発に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申し上げ

げる.

### Ⅲ. 社会的活動

ホームページなどを通し NCNP や我々の研究活動の紹介に努め、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。

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、派遣大学院生の教育を行った。また、2022年度「世界脳週間@NCNP」の運営ラボとして、高校生を対象に脳研究の魅力や重要性を伝える活動を行った。「第一回 The ApoE」を主催して情報交換・研究者交流を行った。

科学コミュニティへの貢献として、橋本は東京大学医学部客員研究員、東京医科歯科大学連携教授、信州大学特任教授、日本認知症学会代議員、株田は東京農工大学客員准教授、日本神経化学会評議員を務め、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 20220706
- ・ 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 20220713

### Ⅳ. 研究業績

#### A. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Kishino Y, Matsukawa K, Matsumoto T, Miyazaki R, Wakabayashi T, Nonaka T, Kametani F, Hasegawa M, Hashimoto T, Iwatsubo T: Casein kinase 1d/e phosphorylates fused in sarcoma (FUS) and ameliorates FUS-mediated neurodegeneration. J Biol Chem, 298(8):102191, 2022
- 2) Contu VR, Sakai R, Fujiwara Y, Kabuta C, Wada K, Kabuta T: Nucleic acid uptake occurs independent of lysosomal acidification but dependent on ATP consumption during RNautophagy/DNautophagy. Biochem Biophys Res Commun, 644:105-111, 2023
- 3) Kurihara M, Mano T, Eto F, Yao I, Sato K, Ohtomo G, Bannai T, Shibata S, Ishiura H, Ikemura M, Matsubara T, Morishima M, Saito Y, Murayama S, Toda T, Setou M, Iwata A: Proteomic profile of nuclei containing p62-positive inclusions in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease. Neurobiology of Disease, 2023:177:105989, 2023
- 4) Sato K, Niimi Y, Mano T, Iwata A, Iwatsubo T: Time to onset of drug-induced parkinsonism: Analysis using a large Japanese adverse event self-reporting database. Bioscience Trends, 16(2):151-157, 2022
- 5) Sato K, Niimi Y, Mano T, Iwata A, Iwatsubo T: Automated Evaluation of Conventional Clock-Drawing Test Using Deep Neural Network: Potential as a Mass Screening Tool to Detect Individuals With Cognitive Decline. Frontiers in Neurology, 13:896403, 2022
- 6) Hara R, Mano T, Yano S, Toda T: Isolated Abducens Nerve Palsy Caused by Anterior Inferior Cerebellar Artery Compression. Internal Medicine. 2022:61(19):2991-2992

## (2) 著書

該当なし

## (3) 総説

- 1) 山田薫, 橋本唯史, 岩坪威:アルツハイマー病の神経生物学:細胞外タウの恒常性維持機構と病態形成に対する役割, 医学書院, 生体の科学, 2022年10月, 73(5), 490-491
- 2) 藤原悠紀, 株田智弘:リソソームによる高分子の新たな取り込み機構, 医学書院, 生体の科学, 2022年6月, 73(3): 212-215
- 3) 間野 達雄, 岩田 淳:Exosome と疾患 アルツハイマー病, Clinical Neuroscience, 2022年7月, 40(7):862-864
- 4) 間野 達雄, 岩田 淳:加齢脳とエピジェネティクス異常, 2022年7月, 老年精神医学雑誌, 33(7):715-720
- 5) Tatsuo Mano, Atsushi Iwata, Academic press, Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease and dementia, 2022年8月, pp245-259

## (4) その他

該当なし

## B. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 橋本唯史: アミロイド蓄積を誘発する A $\beta$ オリゴマーとアルツハイマー病脳老人斑の進展. 第63回日本神経病理学会学術集会, シンポジウム, 京都, 20220626
- 2) 株田智弘: 哺乳類ミクロリポファジーの分子機構. 第74回日本細胞生物学会大会, シンポジウム, 東京, 20220628 - 20220630
- 3) Tomohiro Kabuta: ATP-dependent uptake of proteins by lysosomes. The 10<sup>th</sup> International Symposium on Autophagy, Oral 28-S, Sapporo, 20221023 - 20221027

### (2) 国際学会

- 1) Tadafumi Hashimoto, Hirokazu Uchigami, Mayu Kashiwagi-Hakozaki, Tomoyasu Matsubara, Shigeo Murayama, Yuko Saito, Tatsushi Toda, Takeshi Iwatsubo: Detection of seed-competent, high-molecular-weight A $\beta$  oligomers in the cerebrovasculature in Alzheimer's disease. Neuroscience2022, Poster P701.19, San Diego, 20221116
- 2) Yuuki Fujiwara, Viorica Raluca Contu, Chihana Kabuta, Ryohei Sakai, Tomohiro Kabuta: ATP-dependent uptake of proteins by lysosomes. The 10<sup>th</sup> International Symposium on Autophagy, Poster 094, Sapporo, 20221023 - 20221027
- 3) Ryohei Sakai, Shu Aizawa, Ikuko Koyama-Honda, Hyeon-Cheol Lee-Okada, Chihana Kabuta, Tomohiro Kabuta: The lysosomal membrane protein LAMP2B regulates microlipophagy. The 10<sup>th</sup> International Symposium on Autophagy, Poster 089, Sapporo, 20221023 - 20221027



### (3) 一般学会

- 1) 箱崎眞結, 牛久哲男, 橋本唯史, 岩坪威: アルツハイマー病患者脳由来 A $\beta$ オリゴマーの in vivo における A $\beta$ 蓄積誘発効果の検討. 第 111 回日本病理学会総会 ポスター, 神戸, 20220414-20220416
- 2) Hirokazu Uchigami, Mayu Kashiwagi-Hakozaki, Tomoyasu Matsubara, Shigeo Murayama, Yuko Saito, Tatsushi Toda, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo: Soluble high-molecular-weight A $\beta$  species inducing cerebral  $\beta$ -amyloidosis are abundant in Alzheimer brains with prominent cerebral amyloid angiopathy. Neuro2022, Okinawa, 20220630-20220703
- 3) 岸野祐也, 松川浩二, 松本大成, 宮崎良太, 若林朋子, 野中隆, 亀谷富由樹, 長谷川成人, 橋本唯史, 岩坪威: Casein kinase 1 $\delta/\epsilon$ が FUS の神経毒性に与える影響に関する検討. 第 41 回日本認知症学会学術集会 ポスター, 東京, 20221125-20221127
- 4) 内上寛一, 箱崎眞結, 松原知康, 村山繁雄, 齊藤祐子, 戸田達史, 橋本唯史, 岩坪威:  $\beta$ アミロイド蓄積を誘発する可溶性高分子量 A $\beta$ オリゴマーは AD 脳血管に豊富に存在する. 第 41 回日本認知症学会学術集会 ポスター, 東京, 20221125-20221127
- 5) 酒井了平, 相澤修, 小山・本田 郁子, 李 賢哲, 株田千華, 株田智弘: The lysosomal membrane protein LAMP2B regulates mammalian macrolipophagy. 第 95 回日本生化学会大会 口頭・ポスター発表, 名古屋, 20221109
- 6) 間野達雄, 橋本唯史: Cell-type specific histone modification in the brain. 第 45 回分子生物学会 ポスター, 千葉, 20221201

### (4) その他

- 1) 橋本唯史: 神経変性疾患病因タンパク質の「凝集」「蓄積」「伝播」モデル開発. 精神・神経マルチ連携ワークショップ, オンライン, 20220513
- 2) 橋本唯史: 不溶学を以て神経変性に挑む. 第 12 回神経研究所交流セミナー, 20220727

### C. 班会議発表

- 1) 橋本唯史: アルツハイマー病における A $\beta$ 誘導性タウ凝集病態伝播・神経回路変容機構の解明. 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明 (革新脳) 2022 年度ヒト疾患研究グループ分科会, web 開催, 20220911
- 2) 株田智弘: RNautophagy に関与する RNA helicase. 第 4 回新学術「マルチモードオートファジー」班会議, 東京, 20221209 - 20221210
- 3) 株田智弘: 筋疾患に関わる細胞内分解経路の分子機構. 令和 4 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「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」, 東京, 20221205
- 4) 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. 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 令和 4 年度 班会議, web 開催, 20221121
- 5) 株田智弘: リソソーム分解系の分子機構と疾患との関連. 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」班 令和 4 年度班会議, web 開催, 20221108

- 6) 間野達雄：日本医療研究開発機構 認知症開発事業「疾患特異的構造多型に基づくシヌクレイノパチー病態メカニズム解明」令和 4 年度班会議, 東京, 20220628
- 7) 間野達雄：精神・神経疾患研究開発費「データサイエンスと計算理論研究の融合による脳病態研究の推進」班 令和 4 年度 班会議, web 開催, 20220510

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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」研究課題名「アルツハイマー病における  $A\beta$  誘導性タウ凝集病態伝播・神経回路変容機構の解明」(研究分担者 橋本唯史)
- 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) 基盤研究(C) 研究課題名「ALS 病因タンパク質 FUS の多量体化機構及び病態形成に与える役割の解明」(研究代表者 橋本唯史)
- 3) 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(C) 研究課題名「小胞輸送障害の定量的・網羅的解析法の確立によるアルツハイマー病治療薬の探索」(研究分担者 橋本唯史)
- 4) 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)
- 5) 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「ミクロオートファジーの分子機構と病態との関連性の解明」(研究代表者 株田智弘)
- 6) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金) 基盤研究(C) 研究課題名「パーキンソン病における慢性脳低灌流のエピジェネティック制御を介した神経保護効果」(研究代表者 間野達雄)
- 7) 日本医療研究開発機構 認知症開発事業 研究課題名「疾患特異的構造多型に基づくシヌクレイノパチー病態メカニズム解明」(研究分担者 間野達雄)
- 8) 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、このような研究を進展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深め、また疾患の治療法開発につなげたいと考えている。

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。

2022 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, 宮川剛

- (リサーチフェロー) 船越政史, 徳永慎治, 氏家悠佳(R5.1.1~)
- (外 来 研 究 員) 氏家悠佳(~R4.12.31)
- (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, 山下萌(~R4.9.30)
- (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, 津久井桃菜,  
三宅俊太郎, 山下萌(R4.10.1~)
- (研 究 見 習 生) 林新(R4.10.24~)

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) 神経軸索の変性機構の解明とその疾患治療への応用

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

2022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、傷害後軸索変性モデルにおける細胞内シグナルメディエーターとして作用する酸化ストレスの産生調節機序に関して前年度に発表した論文に関連する総説を発表した。この研究に関連して、実験に使用する後根神経節神経細胞など培養神経細胞の軸索突起の変性モデルにおける変性の進行を自動で評価するためのプログラム開発を行った。
- 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。さらに、このコンセプトによる神経保護的疾患治療法の実用化・化合物の知財取得に向けた準備を行った。

### 2) 発達障害の発症機序

上記 1 の研究から派生し、神経細胞における蛋白分解反応系による神経回路形成制御機序、ならびにその異常としての自閉症類縁疾患発症機序に関する検討を行った。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 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への導出を行うものである。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、結合蛋白同定などによる機能解析を実施した。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、神経筋接合部の成熟化が観察できることを示した。さらに、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を構築した。本研究に関連して、国内の多数の研究機関との間での共同研究を行い、成果論文を発表した。
- ② ヒト iPS 細胞から分化させた末梢神経系細胞による、末梢神経髄鞘化培養モデルの作出を行い、この技術を用いた製薬企業との共同研究を継続した。
- ③ 神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症患者由来 iPS 細胞を用い、神経細胞ゲノムにおけるレトロウイルス由来エレメントの活性化による自律的な細胞死機序の存在を示す研究を開始した。

これらの研究に加え、これまでに発表した研究に関連した総説・書籍の出版を行った。

### Ⅲ. 社会活動

- 1) 荒木は、東京農工大学工学部生命工学科、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、ゲストスピーカーとしてそれぞれの大学で講義を行った。2022 年度は、東京農工大学大学院工学府生命工学専攻博士 1 年 2 名、修士 1 年 1 名、工学部生命工学科 3 年 1 名を当研究室に研究生・研究見習生として受け入れ、それぞれの学位取得のための研究指導を実施した。

- 2) 荒木は、当センターと東京農工大学との連携の窓口担当者として、COVID-19 感染拡大下における講義の進め方に関し、東京農工大学工学部生命工学科長ら担当者とのやり取りを行い、担当科目講義シリーズの円滑な実施に寄与した。さらに、NCNP における研究の紹介を学生に対して行い、生命科学研究の面白さを伝えるとともに NCNP への学生のリクルートに寄与した。また、東京農工大学生命工学科の卒業研究・大学院セミナー・修士論文発表会の審査を行った。
- 3) 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、京都大学ウイルス・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。
- 4) 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)、「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」(研究代表者 青木吉嗣)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。AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおけるアウトリーチ活動として、2023 年 3 月 17 日に京都大学 iPS 細胞研究所において患者・市民向け講演会を実施し、最近の研究成果について紹介した。
- 5) 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。2022 年度には、本事業として策定したデータシェアリングポリシーに基づき、個々の参画研究機関への助言を実施した。また、この活動に関連して設立された「脳神経倫理研究会」に参加し、本邦における神経研究分野の倫理的課題についてまとめた総説論文を共同で発表した。
- 6) 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。若月は日本学術振興会特別研究員等審査専門委員、卓越研究員候補者選考委員会書面審査員および国際事業委員会書面審査員・書面評価員を、柳下は日本医療研究開発機構課題評価委員をつとめた。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。

- 7) 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、また NEURO2022(第 45 回日本神経科学大会／第 65 回日本神経化学会大会／第 32 回日本神経回路学会大会)のプログラム委員として、また、若月は日本神経科学学会評議員として、学会活動・大会開催等運営への協力をおこなった。
- 8) NCNP が開催する 2022 年度世界脳週間イベント(2023 年 2 月 18 日)に氏家、荒木が参加し、パネリストとしての研究生活紹介、また研究内容紹介と学生との交流を行った。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Das J, Forlini C, Porcello DM, Rommelfanger KS, Salles A, Global Neuroethics Summit Delegates: Neuroscience is ready for neuroethics engagement. *Front. Commun.* 7 : 909964, 12, 2022
- 2) Nakazawa E, Fukushi T, Tachibana K, Uehara R, Arie F, Akter N, Maruyama M, Morita K, Araki T, Sadato N: The way forward for neuroethics in Japan: A review of five topics surrounding present challenges. *Neurosci Res.* 183:7-16, 10, 2022
- 3) Nakamori M, Shimizu H, Ogawa K, Hasuike Y, Nakajima T, Sakurai H, Araki T, Okada Y, Kakita A, Mochizuki H: Cell type-specific abnormalities of central nervous system in myotonic dystrophy type 1. *Brain Commun.* 4(3):fcac154, 6, 2022
- 4) Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Du X, Yamashiro K, Hori K, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Muntoni F, Sekiguchi M, Aoki Y: Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in the mdx52 mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Prog Neurobiol.* 216:102288, 5, 2022

###### (2) 総説

- 1) 若月修二, 荒木敏之: 細胞のメカニズムと神経疾患: 神経系における MAPK シグナルの新しい制御機構と神経発達障害との関連. *Clin Neurosci*, 41(1): 10-11, 2023

##### 2. 学会発表

###### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒木敏之: 神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発. 中部 Neuropathic pain Symposium, Online, 12.17, 2022
- 2) Araki T: Regulation of morphological integrity of neurons by ubiquitin ligase-elicited signaling. OIST Workshop on Axonal Degeneration and Regeneration, 沖縄(沖縄科学技術大学院大学), 10.5 (10.3-7, 2022)
- 3) Araki T: Axonal degeneration mechanism as a therapeutic target for neurological



diseases. "Inspiring the Future through Neuroscience" The 25th Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Sciences, Incheon (Songdo Convensia), 5.19 (5.19-21, 2022)

(2) 国際学会

- 1) Kamon M, Lee S, Yamashita M, Wakatsuki S, Araki T: Quantitatively reproducible neuromuscular junction formation using human iPS cell-derived motor neurons and skeletal muscle cells. Society for Neuroscience meeting 2022, San Diego (The San Diego Convention Center), 11.16 (11.12-16, 2022)
- 2) Yagishita S, Tsukui M, Ozawa Y, Wakatsuki S, Araki T: The mechanisms of formation of social novelty by gut microbiota. 9th Congress for International Human Microbiome Consortium, Kobe (神戸ポートピアホテル), 11.8 (11.8-11, 2022)
- 3) Wakatsuki S, Araki T: Small non-coding vault RNA functions as a riboregulator of MEK1 to modulate synaptogenesis. MOLECULAR MECHANISMS OF NEURONAL CONNECTIVITY, Cold Spring Harbor (Cold Spring Harbor Laboratory), 9.15 (9.13-17, 2022)
- 4) Farshadyeganeh P, Ohkawara B, Kamon M, Araki T, Komaki H, Ohno K: Functional analysis of mutations in a glycosylation enzyme gene, GFPT1, underlying limb-girdle congenital myasthenic syndromes (CMS). 54th European Human Genetics Conference, Vienna (Austria Center Vienna), 6.11 (6.11-14, 2022)

(3) 一般学会

- 1) 氏家悠佳, 平木啓子, 若月修二, 荒木敏之: 脱髄性末梢神経障害に対する化合物スクリーニング解析. 日本ミエリン研究会, 横浜(TKP ガーデンシティ PREMIUM), 2.11, 2023
- 2) 荒木敏之: ラウンドテーブル発表. 脳神経倫理研究会(生理研研究会), 岡崎(生理学研究所), 1.27, 2023
- 3) 若月修二, 氏家悠佳, 荒木敏之: 低酸素応答による末梢神経ミエリン化制御. 痛み研究会 2022, 岡崎(生理学研究所), 1.19 (1.19-20, 2023)
- 4) 若月修二, 大野萌馨, 高雄啓三, 荒木敏之: イオン恒常性の破綻による精神疾患発病機構の解明. 第 45 回日本分子生物学会大会, 幕張(幕張メッセ), 11.30 (11.30-12.2, 2022)
- 5) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之: ユビキチン・プロテアソームシステム依存的タンパク質分解の破綻による行動変化の機序の解明. 第 45 回日本分子生物学会大会, 幕張(幕張メッセ), 11.30 (11.30-12.2, 2022)
- 6) 柳下聡介: Neuronal activity-dependent alteration of tau phosphorylation. タウ研究会 2022, 奄美(奄美市民交流センター), 8.19 (8.19-20, 2022)
- 7) 柳下聡介, 古野暁子, 柴田恵, 橋本翔子, 斎藤貴志, 西道隆臣, 荒木敏之: 神経活動に依存したタウのリン酸化変動. NEURO2022, 沖縄(沖縄コンベンションセンター), 6.30 (6.30-7.3, 2022)

- 8) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之: オートファジー機能低下を伴う ASD モデル動物の電気整理学的解析. *NEURO2022*, 沖縄(沖縄コンベンションセンター), 6.30 (6.30-7.3, 2022)
- 9) 津久井桃菜, 柳下聡介, 若月修二, 荒木敏之: 腸内細菌が行動に与える影響の評価. 日本生化学会 2022 年関東支部例会, 千葉(千葉大学), 6.18, 2022

(4) その他

- 1) 荒木敏之: 筋強直性ジストロフィー: iPS 細胞を使った最近の研究のご紹介. 市民公開講座「iPS 細胞を活用した骨格筋・骨・軟骨疾患への創薬研究 現状と未来」, 京都(京都大学), 3.17, 2023

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: NMJ 形成誘導. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I 「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究開発代表者: 櫻井英俊), 2022 年度拠点運営会議, Online, 2.7 (2.6-7, 2023)
- 2) 荒木敏之: NCNP 成果報告. 筋強直性ジストロフィー. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I 「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究開発代表者: 櫻井英俊), 2022 年度拠点運営会議, Online, 2.6 (2.6-7, 2023)
- 3) 山村隆, 荒木敏之, 佐藤和貴郎, 須田互, 大木伸司, 北條浩彦: 腸内細菌叢を介した神経炎症・変性発達障害の修復機序に関する研究. 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(研究開発代表者: 山村隆), 2022 年度微生物叢領域会議, Online, 2.3, 2023
- 4) 荒木敏之: 神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 3-5 「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」班(主任研究者: 荒木敏之)2022 年度班会議, Online, 1.19, 2023
- 5) 荒木敏之, 柳下聡介, 津久井桃菜, 若月修二: 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(研究開発代表者: 山村隆), 2022 年度班会議, Online, 1.18, 2023
- 6) 荒木敏之: 本事業研究の概要説明. 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) 2022 年度班会議, Online, 12.9, 2022
- 7) 若月修二, 加門正義, 荒木敏之: 筋強直性ジストロフィー疾患特異的 iPS 細胞を用いた新規リピート伸長関連遺伝子 ZNF850 の同定. 令和 4 年度精神・神経疾患研究開発費 2-6 「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),

- 2022年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター)，12.7(12.6-7, 2022)
- 8) 鍋島淳一，荒木敏之：脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発。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)，2022年度秋の進捗報告会，Online，11.21, 2022
  - 9) 若月修二，荒木敏之：神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究。国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費3-5「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」班(主任研究者：荒木敏之)，2022年度班会議，Online，11.15, 2022
  - 10) 若月修二，荒木敏之：リボ核蛋白質複合体ヴォールトによるシナプス形成制御2.0。令和4年度精神・神経疾患研究開発費3-9「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)，2022年度班会議，Online，11.8, 2022
  - 11) 荒木敏之，柳下聡介，津久井桃菜，若月修二：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(研究開発代表者：山村隆)2022年度班会議，Online，8.23, 2022
  - 12) 荒木敏之：DM1の病態解明。AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究開発代表者：櫻井英俊)，2022年度疾患別ミーティング後半<DM1・FSHD・先天性ミオパチー・ゲノム編集>，Online，7.12, 2022
  - 13) 荒木敏之：筋強直性ジストロフィー。AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究開発代表者：櫻井英俊)，2022年度疾患別ミーティング前半<DMD・先天性筋無力症・3D筋線維・NMJ形成・生理学的解析>，Online，7.6, 2022
  - 14) 荒木敏之：NMJ形成誘導。AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究開発代表者：櫻井英俊)，2022年度疾患別ミーティング前半<DMD・先天性筋無力症・3D筋線維・NMJ形成・生理学的解析>，Online，7.5, 2022
  - 15) 荒木敏之，有江文栄：IFQC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)，神経倫理ワーキンググループ会議，Online，6.23, 2022
  - 16) 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」(研究開発代表者：荒木敏之)，2022年度班会議，Online，12.9, 2022
  - 17) 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」(研究開発代表者：荒木敏之)，2022年度班会議，Online，12.9, 2022



## 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・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」主任研究者：荒木敏之
- 2) 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
- 3) 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
- 4) AMED 革新的先端研究開発支援事業 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」研究開発分担者：荒木敏之
- 5) AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発「倫理相談窓口の設置と運用」研究開発分担者：荒木敏之
- 6) 精神・神経疾患研究開発費「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：若月修二
- 7) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」分担研究者：若月修二
- 8) 科学研究費補助金基盤研究(B)「脳内 pH ホメオスタシスの変容による神経発達障害の発症メカニズムの解明」研究代表者：若月修二
- 9) 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・移動と固有形質の獲得、神経突起の伸長と経路探索、標的特異的な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5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
(科研費研究補助員)	浅見 淳子, 小池 絵里子
(研 究 生)	堀田 真由子, 平賀 孔, 芳之内 翔成
(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している。大脳皮質の組織学的特徴としては、放射軸方向に神経細胞が層状に積み重なっていること、それら層構造が接線軸方向に機能と密接に関連した様式で多様に変化し、『領野』と呼ばれるユニットに細分化されていること、等が挙げられる。このように特徴的な大脳皮質の組織構築パターンの発生や進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質の発達異常に基づく自閉症スペクトラム障害 (ASD) 等、発達障害の病因解明にもつながる研究課題である。とりわけ哺乳類発生初期の終脳部は互いに細胞が混和しないコンパートメントに区画化されることが知られている一方で、それ以後、機能領野がどのように形成されるのかについては未だ不明な点が多い。我々は、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にする上で、領域特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解析は必須と考え、マウス大脳皮質発生過程で領域特異的に発現する細胞間・シナプス接着分子であるカドヘリン2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 や Tbr1, Tbr2, Btbd3 などの転写因子群に注目し、それら発現調節領域を特定すべく細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) の特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス系統を体系的に作出する手法を用いて研究を進めてきた。その結果、本年度に至るまで、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行中である（井上高，平賀，井上由，浅見，小池）。

- 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。本年度は、ヒト *AUTS2* の神経回路特異的発現に関わる機能ゲノム領域が見出されたので、病態との関連解析を進めた（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システムを確立し、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，芳之内）。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）。本年度は同プラットフォーム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・シナプス接着分子クラシックカドヘリンの多重ノックアウトマウスの表現型解析や、様々なエピトープ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い、興味深い知見が蓄積されつつある（井上由，浅見，堀田，平賀，井上高）。また、ヒト疾患変異やヒト特異的なゲノム配列をマウス相同ゲノム領域に導入・置換（＝『ヒト化』）することによって、様々な精神・神経・筋疾患病態が自在にモデリングできることを示すとともに、ヒト脳・神経機能の進化に関わる側面にもアプローチ可能なことを明確にした（井上由，小池，浅見，井上高）。さらには CRISPR/Cas9 の修飾型酵素複合体である『Base editor』を用いて正確かつ安全に塩基編集を行う基盤構築を開始し、一次培養系のみならず、マウス生体組織内での精密編集（＝ゲノム医療）が期待できるデータが得られている（井上高，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学部向け及び大学院向けの講義を担当するとともに、大学院博士課程の学生 1 名の研究指導にあたった。
- 2) 井上由は NCNP 主催の世界脳週間 2022 イベント（2023.2.18 オンライン開催）でパネルディスカッション『脳研究者の夢』にパネリストとして参加し、高校生に向けてゲノム編集研究について紹介した。
- 3) 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) Kurebayashi N, Kodama M, Murayama T, Sugihara M, Konishi M, Miura A, Nishino H, Inoue YU, Inoue T, Noguchi S, Sakurai T: Arrhythmia severity in mouse models

harboring RyR2 mutations with varied extent of channel activity. Biophysical Journal. 122(3): 238a, Feb, 2023

- 2) Inoue M, Noguchi S, Inoue YU, Iida A, Ogawa M, Bengoechea R, Pittman SK, Hayashi S, Watanabe K, Hosoi Y, Sano T, Takao M, Oya Y, Takahashi Y, Miyajima H, Weihi CC, Inoue T, Nishino I: Distinctive chaperonopathy in skeletal muscle associated with the dominant variant in DNAJB4. Acta Neuropathol. 145(2): 235-255, Feb, 2023
- 3) Tsuboi Y, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Kurebayashi N, Tachibana T, Manome Y, Kikuchi E, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Mori S, Ishida R, Kagechika H, Suzuki M, Fukuda N, Yamazawa T: Mice with R2509C-RYR1 mutation exhibit dysfunctional Ca<sup>2+</sup> dynamics in primary skeletal myocytes. J Gen Physiol. 154(11): e202213136, Nov, 2022
- 4) Sato DX\*, Inoue YU\*, Kuga N, Hattori S, Nomoto K, Morimoto Y, Sala G, Hagihara H, Kikusui T, Sasaki T, Ikegaya Y, Miyakawa T, Inoue T, Kawata M: Humanized substitutions of Vmat1 in mice alter amygdala-dependent behaviors associated with the evolution of anxiety. iScience. 25(8): 104800, Jul, 2022 \*Equal contribution
- 5) Oyama K, Zeeb V, Yamazawa T, Kurebayashi N, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Oyamada H, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Harada Y, Fukuda N, Ishiwata S, Suzuki M: Heat-hypersensitive mutants of ryanodine receptor 1 revealed by microscopic heating. Proc Natl Acad Sci U S A. 119(32): e2201286119, Aug, 2022

(2) 著書

なし

(3) 総説

なし

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 井上高良: マウス発生工学を基盤としたヒトゲノム動作原理の解明. 九州大学大学院医学研究院 特別講演, 福岡, 3.2, 2023.
- 2) 井上高良: 脳の設計図を読み解く「ゲノム編集やトランスジェニック技術を用いた脳発生研究の最先端」. 北里大学理学部 特別講演, 相模原, 7.15, 2022.
- 3) 大隅典子, 井上(上野)由紀子, 舘花美沙子, 吉川貴子, 稲田仁, 井上高良: ゲノム編集を用いた PA 標識マウスによる REST/NRSF 局在動態の観察. 第 128 回日本解剖学会総会 シンポジウム「解剖学研究を変えるゲノム編集法による細胞・マウスへのタグ挿入法」, 仙台, 3.20, 2023.
- 4) 吉川貴子, 若松義雄, 井上(上野)由紀子, 鈴木久仁博, 井上高良, 大隅典子: 放射状グリア細胞内の mRNA-タンパク輸送ダイナミクスとその進化的意義. 第 128 回日本解剖学会総会 シンポジウム「最高の新規技術により再考する脳の分子ダイナミクスの新展開」, 仙台, 3.18, 2023.

- 5) Sato DX, Inoue YU, Kuga N, Hattori S, Morimoto Y, Sala G, Sasaki T, Miyakawa T, Inoue T, Kawata M : Introduction of human-specific mutations into mouse Vmat1 reveals a functional mechanism behind evolution of anxiety. 第 21 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム「ヒト発生と進化の理解に向けて」, 大阪, 1.27, 2023.

(2) 国際学会

- 1) Inoue YU, Miwa H, Hori K, Kaneko R, Morimoto Y, Koike E, Asami J, Kamijo S, Yamada M, Hoshino M, Inoue T : Targeting neurons with functional oxytocin receptors: A novel set of simple knock-in mouse lines for oxytocin receptor visualization and manipulation. Society for Neuroscience 51<sup>st</sup> Annual Meeting, San Diego, USA, 11.12-16, 2022.
- 2) Kawai M, Takahashi K, Takenaga M, Inoue YU, Nakada S, Sakamoto N, Sakuma T, Yamamoto T : Development of concurrent MMEJ-associated fusional knock-in technique to insert a long gene cassette in human cells and mouse embryos mediated by CRISPR/Cas9. Cold Spring Harbor Meeting-Genome Engineering: CRISPR Frontiers, Cold Spring Harbor, USA, 8.24-27, 2022.
- 3) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Inoue T, Osumi N : Basal transport of Cend2 mRNA in radial glial cells is important for the production of basal progenitors in the developing mouse cortex. 24<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Vancouver, Canada, 5.7-10, 2022.

(3) 一般学会

- 1) 呉林なごみ, 児玉昌美, 村山尚, 杉原匡美, 小西真人, 三浦綾, 西尾元, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 野口悟, 櫻井隆: CPVT マウスモデルの疾患表現型と変異 RyR2 チャンネル活性の関係. 第 100 回日本生理学会大会, 京都, 3.14-16, 2023.
- 2) 児玉昌美, 呉林なごみ, 村山尚, 杉原匡美, 小西真人, 三浦綾, 西尾元, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 野口悟, 櫻井隆: 複数の RyR2 変異マウス系統を用いた抗不整脈薬の検証. 第 100 回日本生理学会大会, 京都, 3.14-16, 2023.
- 3) 呉林なごみ, 児玉昌美, 村山尚, 杉原匡美, 小西真人, 三浦綾, 西尾元, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 野口悟, 櫻井隆: 抗不整脈薬の効果検証に向けた様々な RyR2 変異マウスの活用. 第 32 回日本循環薬理学会, 東京, 1.27, 2023.
- 4) 呉林なごみ, 児玉昌美, 村山尚, 杉原匡美, 石井光一郎, 岡部雄太, 村越伸行, 三浦綾, 西尾元, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 野口悟, 中村衣里, 金井富士夫, 櫻井隆: 複数の RyR2 変異マウス系統を用いたカテコラミン誘発性心室頻拍(CPVT)に対する抗不整脈薬の評価. 第 96 回日本薬理学会年会, 横浜, 11.30-12.3, 2022.
- 5) 井上(上野)由紀子, 三輪秀樹, 堀啓, 金子涼輔, 森本由起, 小池絵里子, 浅見淳子, 上條諭志, 山田光彦, 星野幹雄, 井上高良: オキシトシン受容体発現細胞を可視化・操作するための新たなゲノム編集マウス. 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉, 11.30-12.2, 2022.
- 6) 笠原(仁田原)優子, 水本秀二, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 吉沢隆浩, 山田修平, 野村義宏, 武田伸一, 古庄知己, 岡田尚巳: 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群におけるデルタマン 4-O-



硫酸基転移酵素-1欠損に基づくデコリン機能不全とミオパチー病態. 第45回日本分子生物学会年会, 千葉, 11.30-12.2, 2022.

- 7) 星野七海, 京卓志, 足澤悦子, 金子涼輔, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 松田知己, 永井健治, 八木健: FRET を用いたクラスター型プロトカドヘリンの神経細胞間ホモフィリック相互作用の可視化. 第45回日本分子生物学会年会, 千葉, 11.30-12.2, 2022.
- 8) 平賀孔, 井上高良: II 型クラシックカドヘリンは精緻な神経網の配線過程で重複発現して初期回路基盤の形成を担保する. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 9) 井上(上野)由紀子, 三輪秀樹, 堀啓, 金子涼輔, 森本由起, 小池絵里子, 浅見淳子, 上條諭志, 山田光彦, 星野幹雄, 井上高良: オキシトシン受容体発現細胞を可視化・操作するための新たなゲノム編集マウス. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 10) 金子涼輔, 阿部学, 井上(上野)由紀子, 高鶴裕介, 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45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 11) 星野七海, 京卓志, 足澤悦子, 金子涼輔, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 松田知己, 永井健治, 八木健: FRET を利用したインジケータを用いたクラスター型プロトカドヘリンホモフィリック trans 相互作用の神経細胞での検出. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 12) 中武優子, 古家宏樹, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 吉沢一巳, 山田光彦: 前部島皮質のオキシトシンシグナルは社会的ストレスの伝達を仲介する. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 13) 吉川貴子, 若松義雄, 井上(上野)由紀子, 鈴木久仁博, 井上高良, 大隅典子: 有胎盤類特有の zip code 配列獲得による放射状グリア細胞内 mRNA 輸送気候の進化. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 14) 嶋岡可純, 堀啓, 井上(上野)由紀子, 郷康弘, 阿部学, 崎村建司, 井上高良, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子 AUTS2 はマウス大脳皮質において上層神経細胞の産生に関与する. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 15) 足立透真, 一條研太郎, 大輪智雄, 宮下聡, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 中村卓郎, 星野幹雄: 小脳グリア細胞に発現する MEIS1 タンパク質の小脳発生期における機能解明. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 16) 藤原悠紀, Contu VR, 株田千華, 小川恵, 宮城美月, 酒井了平, 長谷勝徳, 鈴木マリ, 小山郁子, 井上道雄, 大矢寧, 井上(上野)由紀子, 川野竜司, 井上高良, 高橋良輔, 西野一三, 和田圭司, 野口悟, 株田智弘: 神経・筋恒常性に必須の新たな細胞内タンパク質分解経路の同定. 第45回日本神経科学大会, 沖縄, 6.30-7.3, 2022.
- 17) 佐藤大気, 井上(上野)由紀子, 森本由起, 井上高良, 久我菜穂子, 佐々木拓哉, 服部聡子, Sala G, 宮川剛, 河田雅圭: 精神疾患の進化的理解: VMAT1 遺伝子進化の影響を検証する. 第1回日本科学振興協会総会, 東京, 6.18-24, 2022.

### 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 3-9「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, 11.8, 2022.

## 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) 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）
- 3) 精神・神経疾患研究開発費 3-9：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（研究分担者 井上高良）
- 4) 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、〈情報医学・情報医療〉の提唱と体系化、並びにそのコンセプトに基づく病態解明および治療法開発に取り組んでいる。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のが〈情報医学・情報医療〉である。情報医学・情報医療においては、何らかの生体内化学反応に対応づける可能性をもったパターンを〈情報〉と定義し、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。

令和4年度は、4月に高橋雄太を新たに第一研究室長として迎え、脳の情報処理の側面から病態解明に迫る研究体制を強化するとともに、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。加えて、NCNP 脳病態 AI 研究センター（仮称）の設立準備室の中心メンバーとして、当研究部のスタッフがその主要業務を担っている。

令和5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, 高橋雄太
(客 員 研 究 員)	宮本順, 河合徳枝, 前川督雄, 仁科エミ (9/1~)
(リサーチフェロー)	黒瀬範子 (~5/31)
(テクニカルフェロー)	上野修
(科 研 費 研 究 員)	小島大樹, 山口博行
(外 来 研 究 員)	出井勇人
(科研費研究補助員)	宗田卓史
(センター事務助手)	赤迫こずえ
(研 究 生)	橋本侑樹, 飯田頼嗣, 菅井智明, 鈴木香寿恵, 森圭史, 遠山朝子, 内田裕輝, 鈴木隆太郎, 野寺真里花, 小林般 (5/24~), 黒瀬範子 (10/25~), 福島亜理子 (11/1~)
(研 究 見 習 生)	栗林熙樹, 城ヶ崎小都

### 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)

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4年度の

研究では、神経ネットワークにおける確率性と、階層的な表現の学習、行動・認知の柔軟性との関係を神経ロボティクスシミュレーションにより網羅的に検討し、認知発達の多様性(neuro-diversity)のメカニズムについて明らかにした。また、予測情報処理・自由エネルギー原理に基づく、外受容感覚・固有感覚統合の発達の学習を通じて、「感覚減衰」とよばれる現象が創発することを示し、この統合様式の違いが精神障害における特性を説明しうることを明らかにした。これらの研究の成果は、原著論文3編として出版した。

#### b. 機械学習・人工知能技術 (AI) を用いた精神疾患の評価法開発

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。令和4年度の研究では、深層学習を用いたデータ駆動アプローチにより、軽度認知障害から認知症への進行を高精度で予測するAI技術の開発に成功した。本研究の成果は、原著論文1編として出版した。

#### c. 理論駆動型とデータ駆動型の融合研究

脳計算理論に基づく脳情報処理のモデル化に、大規模生物学データ駆動的手法を統合することで、個人差を反映したシミュレーターの構築による個別化医療開発を行っている。令和4年度の研究では、国際脳画像コンソーシアムの大規模脳機能的結合データに対して、脳計算理論(予測情報処理)に基づくモデルを統合することにより、自閉症のシステムレベル病態メカニズムに基づく新たなサブクラスを提案し、個別化医療への応用可能性について検討した。本研究の成果は、原著論文1編として出版した。

### 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広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。

令和4年度は、人間の耳では音として感じることのできない20kHz以上の超高周波を豊富に含む音が、ブドウ糖負荷後の血糖値上昇を顕著に抑制することを、世界で初めて発見し論文発表した。超高周波を含む音による血糖値上昇の抑制効果は、年齢の高い人やHbA1cの高い人(日常的に血糖値が高めの人)など、糖尿病のリスクが高い人でより顕著に認められた。この研究成果は、人間の耳に聴こえない超高周波を豊富に含む音が耐糖能を改善することにより、糖尿病の予防に繋がることが期待されるとして社会的な注目を集め、多くのメディアによって取り上げられた。

### 3. データサイエンスとAIを活用した脳病態研究基盤の整備

NCNP内の各施設やバイオバンクをはじめとするデータベースに蓄積されたりサーチリソースを最大限に活用し、データサイエンス・AI技術と脳計算理論を融合的に用いて、精神・神経・筋疾患、発達障害の病態解明・診断・治療・予防法の開発に関する先導的研究を推進するための基盤整備は、NCNPとして極めて優先性の高い課題である。そのために、臨床データリソースに

基づく基礎研究の推進と、データ駆動型研究と理論駆動型研究との融合を大きな特色とする（仮称）脳病態 AI 研究センター（BAIC）設立について検討と準備を進めてきた。当研究部は、この準備において、重要な役割を果たして来たが、令和 4 年度に BAIC 設立準備室が発足し、本田が室長代理、山下が室長補佐を務め、NCNP におけるデータサイエンスの現状の把握と BAIC が具えるべき要件の検討、並びに必要な予算獲得のための作業を進めてきた。また、山下室長が中心となり 2021 年 11 月に開始した「脳病態数理・データ科学セミナーシリーズ」として、年度内に計 6 回の研究会を開催した。センター内外より毎回 60~80 名が参加し、好評を得た。さらに、高橋室長が中心となり、世界最大規模のバイオバンクである UK Biobank とのデータ使用契約を締結し、データ基盤構築を進めた。

### 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。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) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Simulating developmental diversity: Impact of neural stochasticity on atypical flexibility and hierarchy. *Front. Psychiatry*. 14:1080668, Mar, 2023
- 2) Kawai N, Honda M, Nishina E, Ueno O, Fukushima A, Ohmura R, Fujita N, Oohashi T: Positive effect of inaudible high-frequency components of sounds on glucose tolerance: a quasi-experimental crossover study. *Sci Rep* 12:18463, Nov, 2022
- 3) Kasahara K, DaSalla C.S, Honda M, Hanakawa T: Basal ganglia-cortical connectivity underlies self-regulation of brain oscillations in humans. *Communications biology*. 5(1): 712-712, Jul, 2022
- 4) Takahashi Y, Murata S, Ueki M, Tomita H, Yamashita Y: Interaction between Functional Connectivity and Neural Excitability in Autism: A Novel Framework for Computational Modeling and Application to Biological Data. *Comput Psychiatr*. 7(1): 14–29, Jan, 2023
- 5) Idei H, Ohata W, Yamashita Y, Ogata T, Tani J.: Emergence of sensory attenuation based upon the free-energy principle. *Sci Rep*. 12: 14542, Aug, 2022
- 6) Uchida Y, Hikida T and Yamashita Y: Computational Mechanisms of Osmoregulation: A Reinforcement Learning Model for Sodium Appetite. *Front. Neurosci*. 16:857009, May, 2022
- 7) Wang C, Li Y, Tsuboshita, Y, Sakurai, T, Goto T, Yamaguchi H, Yamashita Y, Sekiguchi A, Tachimori H: A high-generalizability machine learning framework for predicting the

progression of Alzheimer's disease using limited data. *Npj Digital Medicine*. 5(1): 1–10, Apr, 2022

- 8) Yu Z, Matsukawa N, Saigusa D, Motoike IN, Ono C, Okamura Y, Onuma T, Takahashi Y, Sakai M, Kudo H, Obara T, Murakami K, Shirota M, Kikuchi S, Kobayashi N, Kikuchi Y, Sugawara J, Minegishi N, Ogishima S, Kinoshita K, Yamamoto M, Yaegashi N, Kuriyama S, Koshiha S, Tomita H.: Plasma metabolic disturbances during pregnancy and postpartum in women with depression. *iScience*. 24:25(12):105666, Nov, 2022

## (2) 著書

- 1) 本田学: 生命現象と音 音響造形学に向けて. *Accoustic Design 宣言* (松井香代子), 武蔵野美術大学ソーシャルクリエイティブ研究所, 東京, pp.10-11, 3月, 2023
- 2) 山下祐一: 計算論的精神医学. 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード100!, 新興医学出版社, 東京, pp.22-23, 1月, 2023
- 3) 山下祐一: 計算論的精神医学の視点からみた統合失調症. 統合失調症という問い(古茶大樹, 糸川昌成, 村井俊哉 編), 日本評論社, 東京, pp.163–184, 11月, 2022

## (3) 総説

- 1) 山下祐一: 計算論的精神医学: 精神医学における計算理論と知能モデルの役割と展望. 日本神経回路学会誌 29 巻, pp. 37-40, 6月, 2022

## (4) その他

なし

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 本田学: ハイパーソニック・エフェクトによる新しい騒音制御の可能性. シンポジウム次世代の振動騒音設計技術を考える, 自動車技術会, 東京(工学院大学アーバンテックホール), 12.9, 2022
- 2) 本田学: 情報医学の視点から考える病室環境. 第18回日本クリティカルケア看護学会学術集会, 北九州市(小倉記念病院), 6.12, 2022 (6.11-6.12)
- 3) Yamashita Y: Psychiatric and neurodevelopmental disorders as failures in hierarchical predictive process: neurorobotics approach. International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science (AIBS2022), Onna-son, Okinawa, 7.5, 2022 (7.4-7.5)
- 4) 山下祐一: 計算論的精神医学: 数理・データ科学を用いて精神疾患を理解する. 日本神経科学会教育講演, 沖縄(沖縄コンベンションセンター), 7.1, 2022 (6.30-7.2)

### (2) 国際会議

- 1) Wang C, Li Y, Yamaguchi H, Tachimori H, Sekiguchi A, Yamashita Y: A Multimodal Deep Learning Approach to Prediction of Cognitive Decline and its Potential Application in

Clinical Trials for Alzheimer's Disease. Clinical Trials on Alzheimer's Disease 2022, Website, 11.29, 2022(11.29-12.2)

(3) 一般学会

- 1) 山口博行, 清水正彬, 杉原玄一, 菱本明豊, 本田学, 山下祐一: 生成系深層学習を使った精神疾患脳構造画像変換の検討. 第 118 回日本精神神経学会学術総会, 福岡 (福岡国際会議場), 6.17, 2022 (6.16-6.18)
- 2) 小林般, 宗田卓史, 山口博行, 小松三佐子, 本田学, 山下祐一: マカクザルの広域皮質脳波に基づき安静閉眼状態と麻酔投与状態を判別する深層学習モデルの開発. 人工知能学会全国大会 (第 36 回), 京都 (京都国際会館+オンライン), 6.16, 2022(6.14- 6.17)
- 3) 内田裕輝, 疋田貴俊, 本田学, 山下祐一: Computational models for aberrant appetites in depression. 精神・神経疾患領域/マルチセンシング連携推進ワークショップ, オンライン, 5.13, 2022
- 4) 丸田瑤, 雑賀里乃, 水谷隆太, 山本義郎, 竹腰進, 井野元智恵, 中村直哉, 新井誠, 宮下光弘, 大島健一, 糸川昌成, 鳥居洋太, 久島周, 尾崎紀夫, 入谷修司, 山下祐一, 上梶真之, 竹内晃久, 上杉健太郎, 寺田靖子, 鈴木芳生, Viktor Nikitin, Francesco De Carlo: 放射光ナノCT法による統合失調症例の神経ネットワーク構造の解析とそのニューラルネットワークへの応用. 第 70 回応用物理学会春期学術講演会, 東京(上智大学), 3.15, 2023
- 5) 宗田卓史, 山下祐一: 不適応的パーソナリティの階層的因子構造. 日本発達神経科学会第 11 回学術集会, オンライン, 11.27, 2022 (11.26-27)
- 6) 高橋雄太, 村田真悟, 富田博秋, 山下祐一: 自閉症症状の背景にある領域間機能的結合性と領域内神経活動性の相互作用に関する計算論的研究. 第 44 回日本生物学的精神医学会年会, 東京 (都市センターホテル) 11.5, 2022(11.4-6)
- 7) 中川涉, 山下祐一, 谷口忠大, 岡田幸之, 高橋英彦: Web 実験を用いたカテゴリ学習課題における行動特性と精神疾患傾向との関連性に関する探索的研究. 日本認知科学会第 39 回大会, 東京(青山学院大学), 9.8, 2022
- 8) 出井勇人, 大畑涉, 山下祐一, 尾形哲也, 谷淳: 自由エネルギー原理に基づく感覚減衰の発達過程の計算論的説明. 日本神経科学大会, 沖縄 (沖縄コンベンションセンター), 7.2, 2022 (6.30~7.3)
- 9) 内田裕輝, 村田真悟, 宗田卓史, 片平健太郎, 鈴木真介, 山下祐一: クラウドソーシングによる大規模な描画データと疾患横断的精神疾患症状の解析. 日本神経科学会, 沖縄(沖縄コンベンションセンター), 7.1, 2022(6.30-7.2)

(4) その他

- 1) Uchida Y, Hikida T, Honda M, Yamashita Y: Computational modeling of neural mechanisms in nutritional homeostasis and application to describe psychiatric disorders. Moonshot Goal 3 Japanese-European Workshop on "Co-evolving AI and Robots towards 2050, Switzerland(ETH Zurich), 9.23, 2022 (9.22-9.23)
- 2) 本田学: 耳に聞こえない高周波が音楽の感動を高める. 日本声楽発声学会夏季研修会, 東京(日



本福音ルーテル東京教会), 8.23, 2022

- 3) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Failures in Learning Hierarchical and Probabilistic Representations: Implication for Autism Spectrum Disorders. 生理研研究会「第2回 人工知能技術と科学の協調と展開」, オンライン開催, 7.14, 2022(7.14-15)
- 4) 本田学: 人類本来の環境とライフスタイルを探る一脳と心を癒す音環境. 星槎大学エクステンションセンターオンライン公開講座, オンライン, 7.9, 2022
- 5) 本田学: 脳から考える情報医療とブレインヘルスケア. 応用脳コンソーシアム「応用脳アカデミー」, 東京 (株式会社 NTT データ経営研究所プレゼンテーションルーム), 6.24, 2022.
- 6) 本田学: メディカル AI コースでデータ駆動型研究と理論駆動型研究の融合による脳病態へのアプローチ. 名古屋大学大学院基盤医学特論, 名古屋 (名古屋大学大学院), 5.25, 2022
- 7) 本田学: 耳に聞こえない高周波が音楽の感動を高める~ハイパーソニックエフェクト~. 日本チェンバロの日! 2022, 東京 (松本記念音楽迎賓館), 5.21, 2022
- 8) 出井勇人, 山下祐一: A neurorobotics simulation of sensory attenuation and its alterations. CPSY コース東京 2023, 東京 (NCNP), 3.1, 2023(3.1-3.2)
- 9) 宗田卓史, 村田真悟, 遠山朝子, 鈴木真介, 国里愛彦, 片平健太郎, 山下祐一: Hierarchical Structure of Psychiatric Symptoms in the General Population. CPSY コース東京 2023, 東京(NCNP), 3.1,2023(3.1-3.2)
- 10) 山下祐一: 計算論的精神医学入門. 応用脳科学アカデミーアドバンスコース「脳の健康と情報医療」応用脳科学コンソーシアム, 東京 (株式会社 NTT データ経営研究所プレゼンテーションルーム) 6.24, 2022

### 3. 班会議発表

- 1) 山下祐一: 深層学習を用いたマーマセット広域皮質脳波の解析. 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」班・班会議, Web 開催, 11.08, 2022
- 2) 山下祐一: 脳計算理論を用いた精神疾患病態メカニズムの解明. 精神・神経疾患研究開発費「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」班・班会議, Web 開催, 5.10, 2022

### V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 科学研究費補助金 基盤研究 A「情報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
- 2) 学術研究助成基金助成金 基盤 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
- 3) 科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業通常型「超高周波音の内受容感覚の気づき促進メカニズム解明と社会実装」課題推進者 本田学
- 4) 神経・精神疾患研究開発費「データサイエンスと計算論的研究の融合による脳病態研究の推進」研究代表者 本田学

- 5) 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
- 6) 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脳領域間の機能的断裂症候群の神経力学的メカニズムへの統合神経科学的アプローチ」分担研究者 山下祐一
- 7) 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST 「知覚と感情を媒介する認知フィードバックの原理解明」主たる共同研究者 山下祐一
- 8) 科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業通常型 「スマートロボットにおける知能に関する数理的アプローチ」課題推進者 山下祐一
- 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筋疾患の病態解明」分担研究者 山下祐一
- 10) 精神・神経疾患研究開発費・「データサイエンスと計算論的研究の融合による脳病態研究の推進」分担研究者 山下祐一
- 11) 学術研究助成基金助成金 若手研究 「個人の脳領域間の結合性を反映したニューラルネットワークによる自閉症認知特性の再現」研究代表者 高橋雄太
- 12) 日本学術振興会 特別研究員奨励費 「脳の計算論と生物学の統合による感覚減衰の発生機序の解明及び精神疾患理解への展開」研究代表者 出井勇人
- 13) 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
- 14) 学術研究助成基金助成金 若手研究 「生成系深層学習を用いた精神疾患脳画像の次元的アプローチ」研究代表者 山口博行
- 15) 令和 4 年度昭和大学発達障害医療研究所文部科学省共同利用・共同研究拠点に基づく共同研究 「精神症状の一般因子と特殊因子に基づく神経発達症群の病態プロファイル」研究代表者 宗田卓史



## 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。モデル動物を用いた研究に加えて、ヒトの手術脳検体を用いたマルチオミックス解析によるてんかん脳病態の研究も行っている。

#### 研究員の構成

(部長)	星野幹雄
(室長)	田谷真一郎(～2022.5.20), 堀 啓, 川内大輔
(リサーチフェロー)	嶋岡可純, 橋詰晃一, 足立透真
(科研費研究員)	大輪智雄(～2022.7.31)
(科研費研究補助員)	志田仁美(～2022.5.13), 安田直美(～2022.6.30) 坂本亜沙美(～2023.1.31), 蛇見真紀, 清田三夏子 長谷川生子(2022.4.11～), 西谷佳代(2022.7.5～) 新井幸美(2022.10.1～)
(科研費事務助手)	柴田陽子(～2022.7.31), 田口希(2022.6.1～)
(センター研究補助員)	高山明美
(外来研究員)	白石椋, 水野隼斗
(研究生)	一條研太郎, 王万晨, 紀开元, 肖知隴, 小松奏子 陶山京香, 石橋佳奈, 田部直央, 神宮真歩 藤山知之, 早瀬ヨネ子, 宮下聡, 出羽健一, 大輪智雄(2022.8.1～)
(研究見習生)	諏訪間瑠夏
(客員研究員)	菅野康太, 辻村啓太, 有村奈利子, 田谷真一郎(2022.5.21～)

### II. 研究活動および研究紹介

- 1) 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、*DSCAML1* 遺伝子にミスセンス変異を見つけ、さらに相同変異を持つマウスの解析から、この変異が疾患の原因となりうることを見出した。令和4年度はベタインおよび化学シャペロンを用いた治療法の開発を目指して研究を遂行した(田谷, 橋詰, 陶山, 田部, 清田)。DSCAML1 のファミリー分子である DSCAM がプルキンエ細胞のシナプスに局在し、バグマングリア上の GLAST と結合することで GLAST をシナプスに局在化させることを見出した。これによって、シナプス間隙の過剰グルタミン酸を適切にバグマングリアに取り込ませることが可能となることを明らかにした。この機能の異常は、てん

かんなどの原因となる可能性が示唆された（有村，出羽，清田）。

- 2) 小脳では、共通のアストログリア系前駆細胞からアストロサイトとバークマングリアが生み出される。この過程に、転写因子 *MEIS1* が関与することを見出した（足立，一條，カイヤン，長谷川，大輪）。
- 3) NCNP 病院外科との共同研究によって、てんかん手術脳検体を用いたマルチオミックス解析を開始した。これによって、てんかん病態を明らかにすることを目指している（橋詰，田谷，小松，陶山，田部）
- 4) 自閉症や統合失調症、小頭症など様々な精神・神経疾患との関連性が示唆される *AUTS2* 遺伝子の機能について、大脳領域特異的な *Auts2* ノックアウト (KO) マウスを用いて研究を行っている。*Auts2* 欠損マウスでは大脳が縮小し、小頭症様の表現型を示すことを見出した。その原因として大脳表層神経細胞の産生が低下していること、また、その産生源である中間型神経前駆細胞 (Intermediate progenitor cells: IPCs) の発生に異常があることを突き止めた。FACS によって単離した IPC サンプルを用いた RNA-seq 解析から、*Robo1* を有力な *AUTS2* の下流遺伝子として同定した。さらに、*AUTS2* および各種ヒストン修飾抗体を用いた Cut&Tag 解析により、*Auts2* 欠損がもたらすエピジェネティック制御障害について分子レベルで明らかにしつつある。現在、この研究成果を論文としてまとめており、来年度中の投稿を目指している（嶋岡・坂本・堀）。また、上記と同じ *Auts2* KO マウスの成体脳を用いた解析から、歯状回における成体神経新生 (adult neurogenesis) の産生能も低下していることを見出しており、現在、時期特異的コンディショナル *Auts2* KO マウスを作成し、詳細な解析を進めている（諏訪間・堀）。また、さらなる詳細な分子機能を明らかにすることを目的に、*AUTS2* タンパク末端に PA ペプチド配列を付加したノックインマウスを CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術を用いて作出した（石橋・堀・坂本）。本マウスの作製にあたり、最近開発された i-GONAD 法 (improved-Genome editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) を取り入れており、今後、新たな遺伝子改変マウスの迅速かつ簡便な作出が可能となった。現在、本マウスを用いて各種解析（生化学・分子生物学的手法）を行っている。
- 5) 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、ChIP-seq さらには一細胞マルチオミックスを用いて解析し、髄芽腫ゲノムの維持に関わる分子を治療標的として同定した(川内，白石，王，神宮)。また上衣腫の新しい治療戦略を、オミックス解析と HTS、脳オルガノイド技術を用いて提案するための証拠を蓄積している(川内，肖)。さらに、同定した低分子化合物を脳腫瘍の治療に活用するため、脳腫瘍内に低分子を輸送する高分子ミセルの開発を進展させている(川内，水野)。国内共同研究で初のヒト Grp4 髄芽腫 PDX モデルを樹立し、プレクリニカルモデルとして使用中である(川内，蛇見)。

### III. 社会活動

- 1) 星野は、非常勤講師として新潟大学医学部および早稲田大学で、客員教授として東邦大学および明治薬科大学で講義を行った。
- 2) 星野は、東京医科歯科大学の大学院生 3 名（同大学の連携教授として）、東邦大学の大学生 1 名（同大学の客員教授として）、東京大学の大学院生 1 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, Neuroscience Letters, Genes to Cells, Neurobiology of Disease, Neurochemical 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) 堀は, 東京医科歯科大学の大学院生 1 名、北里大学 4 年生 1 名の研究指導を行った.
- 6) 川内は, 東京医科歯科大学の大学院生 1 名を副指導者として研究指導を行った.
- 7) 川内は, 研究留学生 1 名を主指導者として研究指導を行った.
- 8) 川内は, Neuro-Oncology などの国際学術誌の投稿論文の論文査読を行った.
- 9) 川内は, NIH 金曜会 <http://nih-kinyokai.blogspot.com/>にて招待講演を行った.
- 10)川内は, USA・ワシントン日本大使館で開催された The 9<sup>th</sup> US-Japan conference on Oncology の招待シンポジストとして講演を行った。
- 11)川内は, ドイツ小児癌研究センターKiTZ にて招待講演を行った.
- 12)川内は,Frontier in Oncology の Guest Editor として雑誌編集に携わった。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原著

- 1) Mice Lacking Cerebellar Cortex and Related Structures Show a Decrease in Slow-Wave Activity With Normal Non-REM Sleep Amount and Sleep Homeostasis. Fujiyama T, Takenaka H, Asano F, Miyanishi K, Hotta-Hirashima N, Ishikawa Y, Kanno S, Seoane-Collazo P, Miwa H, Hoshino M, Yanagisawa M, Funato H. Front Behav Neurosci. 2022, 16:910461.
- 2) Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in the mdx52 mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Du X, Yamashiro K, Hori K, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Muntoni F, Sekiguchi M, Aoki Y. Prog Neurobiol. 2022, 216:102288.
- 3) Unique Lewy pathology in myotonic dystrophy type 1. Sano T, Kawazoe T, Shioya A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Maruo K, Nishino I, Hoshino M, Murayama S, Saito Y. Neuropathology. 2022, 42(2):104-116
- 4) Editorial: Molecular characteristics and personalized treatment for pediatric brain tumors. Feng W, Kawauchi D, Wan F. Front Oncol. 2022, 12:1114280.
- 6) Primary cilia control translation and the cell cycle in medulloblastoma. Youn YH, Hou S, Wu CC, Kawauchi D, Orr BA, Robinson GW, Finkelstein D, Taketo MM, Gilbertson RJ, Roussel MF, Han YG. Genes Dev. 2022, 36(11-12):737-751.
- 7) Oota-Ishigaki A, Keizo T, Yamada D, Sekiguchi M, Itoh M, Koshidata Y, Abe M, Natsume R, Kaneko M, Adachi T, Kaizuka T, Suzuki N, Sakimura K, Okuno H, Wada K, Mishina M, Miyakawa T, Hayashi T: Prolonged contextual fear memory in AMPA receptor palmitoylation-deficient mice. Neuropsychopharmacology. 2022, 47(12): 2150-2159,

(2) 著書

- 1) Yamada M, Hoshino M: Chapter 7 “Precerebellar Nuclei: Embryological Principles”. ESSENTIALS OF CEREBELLUM AND CEREBELLAR DISORDERS. 2<sup>nd</sup> Edition, Springer, 2023.
- 2) Miyashita S, Hoshino M: Chapter 15 “Specification of Cerebellar Neurons”. ESSENTIALS OF CEREBELLUM AND CEREBELLAR DISORDERS. 2<sup>nd</sup> Edition, Springer, 2023.

(3) 総説

- 1) Sonic Hedgehog Signaling in Cerebellar Development and Cancer.  
Wang W, Shiraishi R, Kawauchi D. Front Cell Dev Biol. 2022 Apr 29;10:864035. doi: 10.3389/fcell.2022.864035. eCollection 2022.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M: Research on brain development and disorders by utilizing mutant animals. NEURO2022 (第 45 回神経科学大会、第 65 回日本神経化学会大会、第 32 回日本神経回路学会大会 合同年会)、特別講演、沖縄、6.30-7.3, 2022
- 2) 星野幹雄: 「脳神経系を創り上げるメカニズム -小脳発生から脳の性差まで-」、神経化学会、若手育成セミナー、沖縄、6.29-6.30, 2022
- 3) 堀啓: 神経発達に関わる自閉症感受性遺伝子 AUTS2 の機能とその破綻メカニズムに関する研究. 第 49 回日本毒性学会学術年会、北海道・札幌コンベンションセンター (会場)、2022 年 6 月 30 日-7 月 2 日 (シンポジウム招待講演)
- 4) 川内大輔: 「マウスモデルを用いた小児脳腫瘍の発がん機序の解明と治療標的分子の探索」NIH 金曜会 (<http://nih-kinyokai.blogspot.com/>) 招待演者 On-line (2022.9)
- 5) Kawauchi D: 「Discovery and Understanding of Oncogenic Signaling for Pediatric Brain Tumors via Understanding of Human Cancer genomes」 The 9<sup>th</sup> US-Japan conference on Oncology 招待シンポジスト USA・ワシントン日本大使館 On-line (2022.6)
- 6) Kawauchi D: 「Exploration of novel therapeutic targets of medulloblastomas by studying their epigenomes」 招待演者 ドイツ・ハイデルベルク (2022.6)
- 7) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 井上由紀子, 郷康弘, 阿部学, 崎村建司, 井上高良, 星野幹雄: AUTS2 is required for the production of upper-layer neurons in mouse cerebral cortex. Neuro2022, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 8) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 井上由紀子, 郷康弘, 今村拓也, 阿部学, 崎村建司, 井上高良, 星野幹雄: AUTS2 is required for the neurogenesis in the developing cerebral cortex. 第 16 回神経発生討論会, 東京 (早稲田大学), 2023.3.10-11

(2) 国際学会

- 1) Shiraishi R, Cancila G, Kumegawa K, Benites P, Silva D G, Chapman O, Wang W, Jami M, Hoshino M, Stefan M. Pfister, Chavez L, Maruyama R, Ayrault O, Kawauchi D. Dynamic

chromatin alteration induces oncogenic hijacking by essential transcriptional factors during SHH medulloblastoma tumorigenesis. ISPNO2022 (2022.6) Hamburg, Germany

(3) 一般学会

- 1) Hashizume K, Hayase Y, Suyama K, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Taya S, Hoshino M: Molecular Mechanisms of Epileptogenesis Caused by Deficiency of the Cell Adhesion Molecule DSCAML1. NEURO2022, 那覇(沖縄コンベンションセンター), 2022年6月30日(2022年6月30日-2022年7月3日)
- 2) Hashizume K, Hayase Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Goto Y, Taya S, Hoshino M: Cell adhesion-dependent regulation of mTOR signaling affects postnatal brain size and epileptogenesis. 第16回神経発生討論会, 東京(早稲田大学先端生命医科学センター), 2023年3月10日(2023年3月10日-2023年3月11日)
- 3) 足立透真, 一條研太郎, 大輪智雄, 長谷川生子, 井上由紀子, 中村卓郎, 井上高良, 星野幹雄: 小脳アストログリア細胞の発生における転写因子 MEIS1 の機能解析. 第16回神経発生討論会, 早稲田大学先端生命医科学センター TWIns, 2023.3.10-3.1
- 4) 足立透真, 一條研太郎, 大輪智雄, 井上由紀子, 井上高良, 中村卓郎, 星野幹雄: 小脳グリア細胞に発現する MEIS1 タンパク質の小脳発生期における機能解明. Neuro2022, 沖縄コンベンションセンター, 2022.6.30-7.3
- 5) 陶山京香, 宮下聡, 飯島圭哉, 橋詰晃一, 田部直央, 岩崎真樹, 田谷真一郎, 星野幹雄: Analyses of intracellular signaling transduction in the epileptic brain caused by low-grade developmental and epilepsy-associated tumors. NEURO2022, 沖縄(沖縄コンベンションセンター), 2022年7月1日(2022年6月30日-2022年7月3日)
- 6) 陶山京香, 宮下聡, 小松奏子, 飯島圭哉, 橋詰晃一, 田部直央, 岩崎真樹, 田谷真一郎, 星野幹雄: Analyses of intracellular signaling transduction in the epileptic brain caused by low-grade developmental and epilepsy-associated tumors. 千葉(幕張メッセ), 2022年11月31日(2022年11月30日-2022年12月2日)

3. 班会議発表

- 1) 田谷真一郎, 星野幹雄: 手術検体を用いたてんかんの脳内細胞内情報伝達機構の把握による発症メカニズムの解析. 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(4-5)「持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究」(主任研究者: 中川栄二)令和4年度班会議, ONLINE, 7.3.2022
- 2) 堀啓, 星野幹雄: 自閉症関連遺伝子 Auts2 の異常がもたらす大脳皮質形成不全メカニズムの解明. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費(4-5)「持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究」(主任研究者: 中川栄二)令和4年度班会議, ONLINE, 11.20.2022
- 3) 星野幹雄: マルチオミックスデータを用いた脳病態解明. 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(4-6)「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」(主任研究者: 本田学)令和4年度班会議, ONLINE, 5.10.2022



- 4) 川内大輔: AMED 領域会議領域 1-1「遺伝子変異に応じたがんシグナルの同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」 2022.7.15. ONLINE
- 5) 川内大輔, 星野幹雄: 脳腫瘍のエピゲノム変化の理解に基づく髄芽腫の新規治療表記因子の同定. 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(3-9)「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4年度班会議, ONLINE, 11.8.2022
- 6) 川内大輔: Establishment of a research platform for understanding of tumor-neuron communication using humanized brain tumor models. 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(2-6)「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」青木班(分担研究者: 川内大輔) 令和3年度班会議, @NCNP, 12.6.2022

## 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「手術検体を用いた発達障害・てんかんの脳内細胞内情報伝達機構の把握による発症メカニズムの解析 (研究代表者 星野幹雄、研究分担者 田谷真一郎)
- 2) 科学研究費助成事業 基盤研究(B)「小脳各種神経細胞の個性獲得および分化の分子機構の解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集による精神疾患動物モデルの作出とその解明」(主任研究者 星野幹雄)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費 中川班「てんかん病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療法の開発」(分担研究者 星野幹雄)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費 本田班「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」(分担研究者 星野幹雄)
- 6) JH 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)
- 7) 公益財団法人 康本徳守記念結節性硬化症関連神経難病研究基金「手術脳検体とビッグデータ解析を用いた結節性硬化症の病態解明と治療法開発」(研究代表者 星野幹雄)
- 8) 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、研究分担者 星野幹雄)
- 9) 科学研究費助成事業 基盤研究(A)「脳腫瘍と脳内微小環境のコミュニケーションを解明するコネクトミクス解析基盤の創出」(研究代表者 川内大輔)
- 10) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 稲垣班「細胞-基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析 (研究分担者 川内大輔)
- 11) 精神・神経疾患研究開発費 青木班「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」(分担研究者 川内大輔)
- 12) 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 飯島班「脳腫瘍と脳内微小環境のコミュニケーションを解明するコネクトミクス解析基盤の創出」(研究分担者 川内大輔)

- 13) 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 研究助成金「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)
- 14) 公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究助成金「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)
- 15) 公益財団法人 高松宮妃癌研究基金研究助成金「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)
- 16) 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 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)
- 17) 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)
- 18) 公益財団法人 小児医学研究振興財団 研究助成金「小児悪性脳腫である髄芽腫の進展機序の解明」(研究代表者 川内大輔)
- 19) 公益財団法人 ブレインサイエンス振興財団 研究助成「小脳顆粒細胞の分化におけるエピゲノム制御」(研究代表者 川内大輔)
- 20) 公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成「小児脳腫瘍における SRC シグナルによる発がん機構の解明とそれを基盤とした新規治療法の開発」(研究代表者 川内大輔)
- 21) 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能の解明」(研究代表者 田谷真一郎)
- 22) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「シナプス発達に関わる自閉症関連遺伝子 AUTS2 の新規転写制御機構の解明」(研究代表者 堀啓)
- 23) 科学研究費助成事業 若手研究「神経発生段階特異的な転写因子アイソフォームの網羅的探索と機能解析」(研究代表者 大輪智雄)
- 24) JH 横断的研究推進費 若手研究助成「U1 snRAN 変異型髄芽腫における異常 RAN スプライシングの解明とドライバーイベントの同定」(分担研究者 大輪智雄)
- 25) 科学研究費助成事業 若手研究「中間型神経前駆細胞を制御する新規分子機構の解明」(研究代表者 嶋岡可純)
- 26) 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)
- 27) 科学研究費助成事業 研究活動スタート支援「小児脳腫瘍における SRC シグナルによる発がん機構の解明と新規治療法の開発」(研究代表者 足立透真)
- 28) 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「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 白石椋)
- 29) 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「小児脳腫瘍と脳内微小環境のコミュニケーションによる腫瘍進展メカニズムの解明」(研究代表者 水野隼斗)



## 9. 微細構造研究部

### I. 研究部の概要

#### 1) 研究目的

微細構造研究部では、ヒトに進化的に近い霊長類のマーモセットを用いて自閉スペクトラム症の研究を行っている。自閉症は、社会性やコミュニケーション能力の低下、こだわりや反復的な行動などを特徴とする発達障害で、現在の有病率は44人に1人とされている。しかし、その中核となる症状に対して承認された治療法はまだない。げっ歯類モデルにおける自閉症の治療法開発のはかばかしくない進展から、よりヒトに近い動物モデルの必要性が強調されてきた。この流れの中で、我々はバルプロ酸を用いた霊長類であるマーモセットによる自閉症モデル動物の開発に成功した。このマーモセットは、予想通り、げっ歯類モデルよりもヒトの自閉症の生物学的脳所見をよく再現することが示された。我々は、この自閉症モデルマーモセットを分子、細胞、システム神経科学、行動レベルで多層的に解析し、自閉症のメカニズムの解明と治療法の開発を目指している。

#### 2) 研究者の構成

(部長)	一戸紀孝
(室長)	野口潤, 鈴木航 (~4.30)
(兼任研究員)	住吉太幹, 松元まどか, 飯島和樹
(客員研究員)	川合伸幸, 肥後剛康, 阿部央, 小松三佐子, 谷利樹, 中神明子, 佐々木哲也, 山口和彦, 黒谷亨
(リサーチフェロー)	渡邊恵, 中垣慶子, 中村月香
(科研費研究員)	長谷川有美 (10.1~)
(科研費研究補助員)	土屋明子, 磯田李紗
(科研費事務助手)	浅井ひぢり
(センター研究補助員)	境和久
(研究生)	松田慎吾, 佐柳友規, 安江みゆき, 三嶋晶, 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, 佐藤知子, 中神明子, 安江みゆき, 中垣慶子, 川合伸幸, 一戸紀孝

抗てんかん薬であるバルプロ酸 (VPA) を妊娠中に服用すると、生まれた子の自閉スペクトラム症 (ASD) の発症リスクが高まることが報告されている。我々はそのメカニズムをヒトに近縁な小型霊長類であるコモン・マーモセットに応用し、妊娠期に VPA を投与した母獣から生まれた仔を「ASD モデル群」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。これまでの研究成果から、ASD モデル群は非曝露群と比べて、①他個体への社会的注意/関心が弱い(Nakagami et al., 2022), ②二者間における互惠的・非互惠的な交換の違いを認識することができない(Yasue et al., 2015), ③他個体への注意欠如から不公平を忌避することができない(Yasue et al., 2018), ④ストレスホルモンであるコルチゾール値が1日を通して有意に高い(Nakamura et

al., 2022)などの特徴が認められた。これらの結果から、本モデル動物が ASD 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。現在は ASD モデル群における「視線が合わない」という ASD 様特性を機械学習を用いて検知・計測し、ヒト ASD の候補治療薬が本モデル動物の社会的コミュニケーション障害に対しても有効な治療薬であるかを検討している。

## 2) ASD モデルのヒトの非侵襲的イメージングと同等な手法による検討

(担当者) 鈴木航, 松元まどか, 飯島和樹, 境和久, 一戸紀孝

霊長類マーモセットのモデル動物を用いて、ASD に関連する皮質領域の機能と構造を研究している。in vivo 神経結合イメージング、多細胞同時記録、機能イメージング、ECoG, MRI, 神経解剖学的手法を組み合わせ、広範に結合した神経ネットワークにおける情報処理を解明している。

ECoG により ASD モデルの広範囲の皮質領域の脳活動を測定した。聴覚 odd-ball 課題を用いて Mismatch Negativity の低下を観察した。これは ASD モデルの皮質のトランスクリプトームにおいて GAD1, parvalbumin という抑制性ニューロン関連遺伝子の低下と一致しており、ヒト ASD の所見とも一致する。また、Diffusion Tensor Imaging によりモデルマーモセットの白質の FA 値の減少が見られ、これはヒト自閉症と同様にミエリンの減少と関連していることが示された。ASD モデルを TSPO イメージングをおこなったところ、TSPO バインディングが上昇している部位が観察された。これはヒトにおける所見と同様で、ヒトと同様に ASD モデルマーモセットでも microglia の過活動があることを示唆している。これらは ASD モデルマーモセットがヒト ASD のよいモデルとなっていることを裏付けている。

## 3) 自閉症の脳分子発達停滞の検討

(担当者) 渡邊恵, 境和久, 一戸紀孝

自閉症は生後徐々に症状が現れてくる発達障害であり、その病態の生後発達の知識は早期介入治療法の開発において重要である。げっ歯類の新生児は霊長類の妊娠中期にあたり、現在、げっ歯類モデルでは自閉症の生後発達軌道が調べられないと考えられている。我々はバルプロ酸マーモセットの遺伝子発現の成長にともなう変化を調べ、NIMH から多様な年齢を含むヒト自閉症者の遺伝子発現のデータを取得し並行して解析を行った。驚いたことに、バルプロ酸マーモセットはヒト自閉症の遺伝子発現異常の成長軌道においても極めて類似していることがわかった (添付図 2: Watanabe et al., in prep)。自閉症者とバルプロ酸マーモセットの個々の遺伝子の遺伝子発現の年齢にともなう変化をプロットすると、子供の時はコントロールとあまり違わないが、コントロールで起こるべき成長にともなう正常な変化が見られず、そのため遺伝子発現異常が成長とともに大きくなっていくことに気がついた。その傾向を系統的に調べるために遺伝子発現の子供から大人への変化 (slope) と、大人での遺伝子発現異常のサイズ (Fold Change: FC) の関係を調べて見ると、ヒト自閉症者もバルプロ酸マーモセットもともに両者の間に強い逆相関があることがわかった。これは、自閉症者の脳の遺伝子発現の成長による変化が停滞しており”未成熟”なままにとどまっていることを示している。バルプロ酸マーモセットにおいて同様な結果が得られたことは、この所見がヒト死後脳研究で避けがたい死因のバイ

アスなどによる RNA の保存状態などの交絡因子ではないことを保証する。これは自閉症における重要な生物学的特徴の発見と考えられる。ヒト自閉症でのこの顕著な発達病態は気づかれていなかったせいもあり、同様な解析がげっ歯類で行われたことはこれまでない。今後、げっ歯類モデルによる遺伝子改変研究において探索すべき自閉症病態のパラダイムとなると考えられる。NIMH から遺伝子発現を調べた同じ自閉症者の epigenome のデータをさらに取得し、histone acetylation の発達による異常が、自閉症特有の脳の発達遅延の背景にある可能性が示された。

#### 4) ヒト自閉症の3つの分子サブグループの検討

(担当者) 渡邊恵, 境和久, 一戸紀孝

ヒト自閉症は症状, 病態, 病因において異質性が高くヘテロなものと考えられ, 治療法の開における障害となっていると考えられている。事実, 前出の Geschwind グループは自閉症死後脳に一貫した共通の病態変化のパターンがあることを認めつつも, “すべてにではない” という点を強調している。バルプロ酸マーモセットの遺伝子発現がヒト自閉症の遺伝子発現の平均のデータと相関するという結果は, バルプロ酸マーモセット型の自閉症がメジャーなサブタイプを形成しているということを示唆していると我々は考えた。そこで NIMH にプロポーザルを書いて, 自閉症, コントロールのそれぞれおおよそ 50 個の脳のトランスクリプトームのデータを取得し, そのデータを用いたクラスター解析を行った。その結果, 自閉症者が遺伝子発現異常において特徴的な3つのグループに分かれることがわかった (添付図3: Watanabe et al., in prep)。我々は, それらをグループ 1, 2, 3 とした。興味深いことは, グループ2の自閉症者は, ほとんどがてんかんを合併していた。相関解析によりグループ1とグループ2ではバルプロ酸と高い相関があるが, グループ3には相関がないことがわかった。さらなる主成分分析を含むいろいろな解析の結果, バルプロ酸マーモセットはグループ1との類似性が特に高いことがわかった。グループ1はおおよそ 1/3 程度の割合を占めていた。

#### 5) 自閉症 subtype のバイオマーカー候補の検討

(担当者) 渡邊恵, 野口潤, 中垣慶子, 土屋明子, 境和久, 一戸紀孝

死後脳の解析は, 上記のようにヒト自閉症の明瞭な3つのサブタイプの存在を示している。しかし, この所見を臨床的に意味のあるこのサブタイプを生体で区別する手法の開発が臨床応用には重要である。我々はまず ROC 解析を用いて AUC が高い各グループ特異的な遺伝子でよいバイオマーカーとなる可能性のあるものをリストアップした。この解析の過程で, 各グループの特徴が明らかになった。グループ1は炎症関連遺伝子の up-regulation で特徴づけられ, グループ2は神経関連の遺伝子の down-regulation およびミエリン関連遺伝子の up-regulation が特徴であり, グループ3はコントロールとの違いが小さい。我々は非侵襲的 MRI とりわけ DTI で解析可能と考えられるミエリン関連の遺伝子, PET で解析可能と考えられる炎症性ミクログリア過活動関連の遺伝子 TSPO, E/I ratio や局所の神経活動に関連し EEG/MEG で捉えられると考えられる抑制性ニューロンマーカー GABA 合成酵素 (GAD1), パルブアルブミン (PVALB) が生体でサブタイプを区別しえるバイオマーカー候補となると考えた。また, これらのマーカーにおいてバルプロ酸マーモセットは, グループ1と同様な遺伝

子発現の挙動を示した。当班ではヒト自閉症の MRI, PET, EE/MEG 研究のエキスパートが参加しており、各班員のアドバイスと協力により、バルプロ酸マーマセットの MRI, PET, ECoG の解析を行い、遺伝子発現から推測されるイメージングにおけるフェノタイプが検知しえるかをテストした。また、各班員には並行してヒト自閉症の同様な手法によるデータを探索してもらった。その結果、下記の手法と指標が生体で非侵襲的にヒト自閉症のサブタイプを検索するためのバイオマーカー候補と考えられた。

#### 6) 自閉症モデルマーマセット樹状突起・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

自閉スペクトラム症(自閉症)の原因は神経細胞のシナプス機能の変容と関連があることが推測されている。我々は生きた動物のシナプスの可視化や、シナプスに含有される核酸やタンパク質の解析を通じてシナプス機能変容を明らかにすることを目指している。大脳皮質の錐体細胞は樹状突起スパインにおいて、大半の興奮性シナプスを形成する。麻酔下のマーマセットで3日ごとの2光子顕微鏡観察を行い、スパインの生成と消去はバルプロ酸曝露自閉症モデルマーマセットにおいてコントロールよりも速いこと、生成シナプスは近接(クラスタリング)して生じる傾向があること等を見出した。また、同側の神経細胞の軸索上のシナプス(軸索ブトン)の生成・消去もモデル動物において速くなっていたが、反対側からの軸索では変化がないことを見出し、プレプリントサーバーBioRxivにて論文公開した。

一方、我々はシナプトソーム精製によるシナプス内の核酸、タンパク質等の解析を進めている。まず、コントロールマウス由来のシナプトソーム含有RNAを次世代シーケンサーによって解析することを実施した。また、スパイン内のカルシウム依存的に活動スパインをマーキングできる遺伝子プローブを発現することによって活性化されたスパインを可視化する準備を進めている。

### 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 Research, Cerebral Cortex 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) Hata, J., Nakae, K., Tsukada, H., Woodward, A., Haga, Y., Iida, M., Uematsu, A., Seki, F., Ichinohe, N., Gong, R., Kaneko, T., Yoshimaru, D., Watakabe, A., Abe, H., Tani, T., Skibbe, H., Maeda, M., Papazian, F., Hagiya, K., Kishi, N., Shimogori, T., Yamamori, T., Okano,

- H, J., Okano, H. Multi-modal brain magnetic resonance imaging database covering marmosets with a wide age range. bioRxiv.508952, Sep, 2022
- 2) Noguchi, J., Watanabe, S., Oga, T., Isoda, R., Nakagaki, K., Sakai, K., Sumida, K., Hoshino, K., Saito, K., Miyawaki, I., Sugano, E., Tomita, H., Mizukami, H., Watakabe, A., Yamamori, T., Ichinohe, N. Imbalance of circuit plasticity and consolidation in autism model marmosets is adjusted by oxytocin administration. bioRxiv. 505057; Aug, 2022
  - 3) Nakamura, M., Nakagami, A., Nakagaki, K., Yasue, M., Kawai, N., & Ichinohe, N. : Prenatal valproic acid-induced autism marmoset model exhibits higher salivary cortisol levels. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 16, 943759. Aug, 2022
  - 4) Nakagami, A., Yasue, M., Nakagaki, K., Nakamura, M., Kawai, N., & Ichinohe, N. : Reduced childhood social attention in autism model marmosets predicts impaired social skills and inflexible behavior in adulthood. Frontiers in Psychiatry, 13, 885433, Jul, 2022
  - 5) Hashimoto, Y., Kuniishi, H., Sakai, K., Fukushima, Y., Du, X., Yamashiro, K., Hori, K., Imamura, M., Hoshino, M., Yamada, M., Araki, T., Sakagami, H., Takeda, S., Itaka, K., Ichinohe, N., Muntoni, F., Sekiguchi, M., & Aoki, Y : Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in the mdx52 mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Progress in Neurobiology, 216, 102288. Sep, 2022
  - 6) Matsuno, H., Tsuchimine, S., O'Hashi, K., Sakai, K., Hattori, K., Hidese, S., Nakajima, S., Chiba, S., Yoshimura, A., Fukuzato, N., Kando, M., Tatsumi, M., Ogawa, S., Ichinohe, N., Kunugi, H., & Sohya, K : Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression. Molecular Psychiatry, 27(9), 3822–3832, Sep, 2022

## (2) 著書

## (3) 総説

- 1) Hiroshi Mitoma , Kazuhiko Yamaguchi , Jerome Honnorat, Mario Manto : The Clinical Concept of LTDpathy: Is Dysregulated LTD Responsible for Prodromal Cerebellar Symptoms? Brain Sci, 12: 303, Sep, 2022

## (4) その他

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 一戸紀孝 : 自閉症研究の最前線 (新世界ザルモデル) 世界脳週間 2022, オンライン, 2023.2.18
- 2) 一戸紀孝 : 自閉症研究の最前線 (新世界ザルモデル) 国立精神・神経医療研究センターメディア塾, 2022.8.26
- 3) 渡邊恵, 小賀智文, 中垣 慶子, 一戸紀孝 : マーモセット自閉症モデルとヒト自閉症サブタイプおよび 15q 重複症候群のトランスクリプトームの類似性. BPCNP4 学会合同年会,



東京, 2022.11.4-6

(2) 国際学会

(3) 一般学会

- 1) 飯島 和樹, 小松 三佐子, 鈴木 航, 山森 哲雄, 一戸 紀孝, 松元 まどか: 遠心性コピーの皮質ダイナミクス: マーモセット発声中の大規模皮質脳波. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 2) 松井 大, 小松 三佐子, 兼子 峰明, 岡野 栄之, 一戸 紀孝, 吉田 正俊: 逸脱検出の共通領域: マーモセットにおける皮質脳波 (ECoG) 計測による視覚・聴覚ミスマッチ陰性電位. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 3) 渡邊 恵, 小賀 智文, 中垣 慶子, 一戸 紀孝: マーモセット自閉症モデルとヒト自閉症サブタイプおよび 15q 重複症候群のトランスクリプトームの類似性は遺伝因子と環境因子の共通メカニズムを示唆する. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 4) 中村 月香, 中神 明子, 中垣 慶子, 土屋 明子, 川合 伸幸, 一戸 紀孝: 自閉スペクトラム症マーモセットモデルにおけるオキシトシン経鼻投与効果の可能性. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 5) 野口 潤, 渡邊 恵, 磯田 李紗, 中垣 慶子, 境 和久, 菅野 江里子, 富田 浩史, 渡我部 昭哉, 山森 哲雄, 水上 浩明, 一戸 紀孝: 自閉症モデルマーモセットの背内側前頭前皮質におけるシナプスのターンオーバーとシナプス間相互作用の解析. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 6) 渡我部 昭哉, Henrik Skibbe, 中江 健, 阿部 央, 一戸 紀孝, Jian Wang, 高司 雅史, 水上 浩明, Alexander Woodward, Rui Gong, 畑 純一, 岡野 栄之, 石井 信: マーモセット前頭前野からの皮質間および, 皮質線条体投射が示す 2 つの対照的な特徴について. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 7) Rui Gong, Frederic Papazian, Masahide Maeda, Jonathan Lai, Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe, Alexander Woodward : ZAVIEWER: An Online High-Resolution Zooming Brain Image Viewer with Artificial Intelligence Capability. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 8) Noguchi J, Watanabe S, Isoda R, Nakagaki K, Sakai K, Sugano E, Tomita H, Mizukami H, Watakabe A, Yamamori T, Ichinohe N : Altered projection-specific synaptic remodeling and its modification by oxytocin in an idiopathic autism marmoset model. 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 発表会, 国立精神・神経医療研究センター, 2023.3.9-10
- 9) 野口 潤, 渡邊 恵, 磯田 李紗, 中垣 慶子, 境 和久, 菅野 江里, 富田 浩史, 水上 浩明, 渡我部 昭哉, 山森 哲雄, 一戸 紀孝: マーモセット特発性自閉症モデルにおける投射特異的シナプスリモデリングの変化とオキシトシンによる修飾. 第 12 回日本マーモセット研究会大会, オンライン, 2023.2.7
- 10) 野口 潤: パルプロ酸投与自閉症モデルマーモセットにおける神経回路ダイナミクスの変異とオキシトシンによるその調節. 生理研研究会多次元脳形態研究会, オンライン, 2022.11.24-



- 11) Hasan Ucar, Satoshi Watanabe, Jun Noguchi, Sho Yagishita, Noriko Takahashi, Haruo Kasai : Mechanical actions of dendritic-spine enlargement and the discovery of the PREST mechanism in the presynaptic terminals in the CNS. 第 45 回日本神経科学大会, 沖縄, 2022.6.30-7.3
- 12) Toshiki Tani, Hiroshi Abe, Kazuhisa Sakai, Satoshi Watanabe, Akiya Watakabe, Hiroaki Mizukami, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe : Function related auditory intracortical connection in the common marmoset. 第 12 回日本マーモセット研究会大会, オンライン, 2023.2.7-8
- 13) 上坂奏人, 河内秀人, 山岡洗瑛, 若林佑幸, 木下裕磨, 小野順貴, 野口潤, 渡邊恵, 一戸紀孝, ベナー聖子, 山末英典 : 機械学習に基づくマーモセットの自動発声分類とそれに基づく発達に伴う発声変化の分析. 日本音響学会第 149 回(2023 年春季)研究発表会, オンライン, 2023.3.15-17
- 14) 渡邊恵, 小賀智文, 中垣 慶子, 一戸紀孝 : マーモセット自閉症モデルとヒト自閉症サブタイプにおけるモノアミン関連遺伝子発現変動の解析. 第 24 回活性アミンに関するワークショップ, 大阪, 2022.8.27

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 B)「マカク属サル fMRI による高次脳機能制御の全能マッピング神経回路の因果的証明」(分担：一戸紀孝)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費「樹状突起スパインの分子解析による自閉スペクトラム症病態の研究」(分担：野口潤)
- 6) 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉スペクトラム症モデル動物シナプス 2 光電子顕微鏡を用いた病態の研究自閉症モデル霊長類の非侵襲脳イメージを用いる治療薬の探索」(代表：野口 潤)
- 7) 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉症モデル霊長類の非侵襲脳イメージを用いる治療薬の探索」(代表：渡邊 恵)
- 8) 精神・神経疾患研究開発費「疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析を基盤とした神経変性疾患の融合的・双方向性研究」(分担：山口和彦)

# 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、臨床と基礎を有機的に連結する Translational research (TR)では内外で高い評価を得ている。令和4年度は、当研究部で創製したMSの新薬OCHについて、医師主導 phase II 治験を完遂し有効性を示したことが特筆すべきマイルストーンである。国際的な活動としては、Lancet Neurology 誌に山村がコメント(Time to reconsider the classification of multiple sclerosis)を寄稿したほか、国際神経免疫学会(ISNI)の教育プログラムへの参加、ISNI 2025 を日本で開催するための準備を進めたことなどが挙げられる。

本年度の業績発表としては、EMBO Mol Med と Cells に重要な論文を掲載することが叶い、それぞれについてプレス・リリースを行った。大木室長が中心になって進めてきた研究が実を結びつつある。既知の自己免疫疾患はもとより、神経変性疾患 ALS やアルツハイマー病にも応用されるべき成果である。

腸内常在細菌叢と免疫系・神経系は切り離せない密接な関係にあり、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。AMED-CREST 研究(主任：山村)では、SPMS 発症に関連する細菌株を分離した。EAE モデルに対する影響を解析したほか、同細菌株の全ゲノム解析を理研と共同で実施し、きわめて興味ある結果が得られた。

当部では独自の研究から IL-6 シグナルを標的とする治療が NMO において有効であることを提起した。抗 IL-6 受容体抗体 Tocilizumab を用いた NCNP における医師主導治験、および Satralizumab を対象薬とした国際共同治験の結果、抗 IL-6 受容体抗体の有効性が確認された。現在では Satralizumab が世界 60 カ国で承認されている(Yamamura et al. NEJM 2019)。抗 IL-6 受容体抗体の薬効に関連する情報をまとめ(論文投稿中)、NMOSD の precision medicine を実現するために新たな研究プロジェクトの計画を進めている。

当部では約 8 年前から、筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群(ME/CFS)の臨床的研究および神経免疫学的研究を進めてきた。COVID-19 感染が拡大してから増加している Long COVID 患者の一部は ME/CFS に相当する。佐藤和貴郎室長は、ME/CFS における B 細胞レパトア偏倚の確認、自律神経受容体抗体上昇と右上縦束の異常の連関を証明するなどの業績を挙げているが、現在、リンパ球サブセットの変化や腸内細菌叢の変化を捉えて、ME/CFS と Long COVID を統合的に捉える研究を進めている。また ME/CFS を既存薬で治療する医師主導治験の計画も進めている。まだ国内にはこの領域を正しく理解できる評価者が少ないために苦労しているが、近い将来、大きな花を咲かせる研究であることは確実である。

研究のレベルを維持するためには、優秀な若手研究者が充実した研究生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。当部では神経免疫に関心を持つ大学院生、研究生、留学生を受け入れている。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、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4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)	山口 広美 (~7/31), Shanthappa Manu Mallahalli, 葉 姿汶
(テクニカルフェロー)	竹尾 明子 (8/1~)
(科研費研究員)	Ben Raveney, 竹尾 明子 (~7/31), 高橋 文緒 (7/1~), 山口 広美 (8/1~)
(科研費研究補助員)	佐々木 博世, 古藤 千春, 井上 桐, 木村 敦子 (4/11~)
(科研費事務助手)	荒井 朋子
(併任研究員)	林 幼偉 (NCNP 病院), 勝元 敦子 (NCNP 病院)
(客員研究員)	三宅 幸子 (順天堂大学), 宮本 勝一 (和歌山県立医科大学), 田川 朝子 (平塚市民病院), 高橋 和也 (医王病院), 尾上 祐行 (獨協医科大学埼玉医療センター), 佐久間 啓 (東京都医学総合研究所), 木村 公俊 (Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital), 荒木 学 (河北総合病院), 張 晨阳 (東京医科歯科大学)
(研究生)	松岡 貴子, 金澤 智美, 蓑手 美彩子, 土居 芳充, 高橋 文緒 (~6/30), 天野 永一郎, 堀内 碧
(外来研究員)	門脇 淳, 竹脇 大貴, 佐藤 裕
(外来研究補助員)	古澤 雅子

## II. 研究活動

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

大木室長は, 神経系慢性炎症に関わる Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の動態や誘導機序について, EAE モデルを用いた解析を進めた. 同細胞の誘導にはミクログリアによる抗原提示が必要であること, 抗原の候補として LINE-1 の発現蛋白 ORF が考えられること, I 型インターフェロンを産生するミクログリア亜集団が関与し, 神経慢性炎症の治療標的となり得ることを明らかにした (Zhang et al. Cells 2023). I 型インターフェロンを過剰産生する遺伝子改変マウスなどを駆使した研究も推進した.

### 2) NKT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究:

NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH の医師主導型臨床試験のフェーズ II 試験(ランダム化・二重盲検・プラシーボ対照)を完遂し, キー・オープンの結果, SPMS に対する OCH の有用性が明らかになった. またバイオマーカー解析では, OCH 投与によって病原性 GM-CFS 産生 Th 細胞の減少することが確認された. 治療の困難な SPMS に対する経口治療薬として臨床現場にとどけるために, さまざまな活動を展開している.

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。天野研究員は NMOSD の発症に関連する CD11c+ B 細胞についての新たなプロジェクトを進めた。臨床や MRI 画像との関連や、T 細胞との相互作用について成果が挙がりつつある。

二次進行性 MS の新薬 Siponimod, B 細胞標的医薬 Ofatumumab の薬効について、治療前後のリンパ球サブセットの変化の解析を進めた。特に Eomes 陽性 Th 細胞, NRP-1 陽性 Th 細胞(後述), プラズマブラストの増減について詳細な検討を実施した。Siponimod については、EAE モデルを用いて薬効の検証を行った。

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 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、短鎖脂肪酸産生菌が減少していることなどを明らかにしてきた(PLOS ONE 2015)。平成 30 年度より、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。令和 2 年度には、二次進行性 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)。さらに二次進行性 MS の重症度と関連する腸内細菌を多数同定し、それらの分離・培養にも成功した。令和 4 年度には、SPMS 発症のトリガーとなる菌を同定し、そのゲノム解析により画期的な知見を得た。

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、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本疾患の病態解明に力を注いできた。300 名以上の患者の臨床情報、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。自己免疫病態の矯正が有効であると想定され、既存薬の薬効を検証する医師主導治験の計画を立て、PMDA 対面助言を経てプロトコールの骨子が確定した。

6) 自己免疫介在性 NRP1 陽性 Th 細胞を軸にした神経炎症過程の研究

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を明らかにしてきた。大木室長は、NR4A2 陽性 Th 細胞が自己抗原反応性を示し、同細胞を欠損するマウスでは自己免疫疾患は発症しないが、外来抗原に対する免疫応答は保たれることを示した。さらに細胞表面に NRP1 を発現する Th 細胞が、やはり自己反応性を示し、同細胞が自己免疫疾患治療の理想的な標的になることを報告した(Raveney et al. EMBO Mol Med 2023)。

### 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、東京医科歯科大学、京都大学、東京工業大学の大学院生の研究指導に

あつた。山村は千葉大学大学院非常勤講師(客員教授)を務めた。大木は東京医科歯科大学非常勤講師(連携准教授), 千葉大学大学院医学薬学府 非常勤講師(10.1~) , 佐藤は順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 非常勤講師を務めた。

## 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)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会 理事 (山村)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会医学顧問団代表 (山村)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会医学顧問 (佐藤)
- ・特定 NPO 法人日本多発性硬化症ネットワーク評議員 (佐藤)

## 3) マスコミ関係 :

### ■神経免疫基礎関係

2022年4月27日 **日経バイオテク**

国立精神・神経医療研究センター, 免疫細胞が引き起こす新しい神経細胞障害メカニズムの発見—神経変性疾患に共通した病態の伝播・拡散機序—

2022年4月27日 **医療 NEWS QLifePro**

神経変性疾患に共通の, 免疫細胞依存的神経細胞障害メカニズムを発見—NCNP ほか

2022年9月12日 **日経バイオテク**

国立精神・神経医療研究センター, 自己反応性ヘルパーT細胞の識別マーカー分子の同定—副作用のない自己免疫疾患の根本治療への道を拓く新たな成果

2022年9月14日 **医療 NEWS QLifePro**

自己反応性T細胞の識別マーカー分子として「Nrp-1」を同定—NCNP ほか

2022年11月24日 **日経バイオテク**

国立精神・神経医療研究センター, the LANCET Neurology 誌への山村隆特任研究部長特別寄稿「Time to reconsider the classification of multiple sclerosis」が掲載

2023年3月22日 **日経バイオテク**

国立精神・神経医療研究センター, 免疫介在性神経障害におけるミクログリアの役割  
ミクログリアサブセットとエオメス陽性ヘルパーT細胞の関係

2023年3月23日 **医療ニュース QLife Pro**

免疫介在性神経障害, 2つのミクログリア亜集団が重要な役割を果たすと判明—NCNP

### ■視神経脊髄炎に関する紹介記事

2022年4月25日 **Medical Tribune**

視神経脊髄炎の抗体薬, 4割でステロイド減量 サトラリズマブの SAKuraSky 試験の継続投与データ解析

### ■ME/CFS 関係 :

2022年5月30日 **静岡新聞**

慢性疲労症候群 同病患者のナビゲーターに静岡の鈴木さんが団体経験伝え支援につなぐ



2022年7月28日 **NHK BS 世界のドキュメンタリー** 生きる“難病”に光をあてる 監修 山村 隆

■コロナ後遺症関係：

2022年4月19日 **AERA dot**

コロナ後遺症で強い“だるさ”重症化が増加で「頑張ってしまう」30・40代が危険な理由.  
(AERA dot.編集部・吉崎洋夫)

2022年4月19日 **東洋経済 ONLINE**

コロナ後遺症, 頑張ってしまう30・40代が危険な訳

2022年4月27日 **TBS THE TIME**

英国 COVID-19 後遺症予後に関する論文(50歳から70歳への老化)へのコメント

2022年5月30日 **毎日新聞オンライン**

専門家は脳に注目 半年以上も続く新型コロナ後遺症のメカニズム(信田真由美, 渡辺諒, 下桐実雅子)

2022年6月7日 **毎日新聞**

コロナ後遺症 脳に異変. 炎症発生, 神経に障害 対症療法 手探りの現場 (信田真由美, 渡辺諒, 下桐実雅子)

2022年12月27日 **日経新聞**

コロナで長引く心の不調. 医療現場, ノウハウ蓄積で実績

4) NCNP 全体にまたがる活動

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

5) 厚生労働行政に関する貢献

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班員 (山村)

日本神経学会 MS/NMO ガイドライン作成委員会 外部評価委員 (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)
- ・日本神経免疫学会名誉会員(山村)
- ・日本神経免疫学会国際対応委員(山村)
- ・日本神経免疫学会 MS/NMOSD 委員会委員(山村)
- ・日本神経学会国際対応委員(~7.21) (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)
- ・第9回 IHMC 組織委員(~12.31)(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 2023 年度理事選挙選挙管理委員長(R5.3.1~)(山村)
- ・千葉大学大学院非常勤講師(客員教授)(山村)
- ・科学技術振興機構創発的研究支援事業事前評価外部委員(~12.31)(山村)
- ・AMED/マルチセンシング(革新先端事業)課題評価委員(山村)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会理事(山村)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会医学顧問代表(山村)
- ・一般社団法人芝蘭会理事(山村)
- ・日本神経免疫学会評議員(大木, 佐藤)
- ・日本神経化学会 評議員(大木)
- ・千葉大学大学院医学薬学府非常勤講師(10.1~)(大木)
- ・東京医科歯科大学非常勤講師(連携准教授)(大木)
- ・東京工業大学学位論文審査員(5.6)(大木)
- ・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)
- ・日本臨床免疫学会学術・認定医委員(佐藤)
- ・日本臨床免疫学会 Midwinter Seminar 小委員会委員(佐藤)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症ネットワーク評議員(佐藤)
- ・特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会医学顧問(佐藤)
- ・順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 非常勤講師(佐藤)
- ・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)

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

1. Takahashi E, Zhang C, Hohjoh H, Raveney B, Yamamura T, Hayashi N, and Oki S: Immune-mediated neurodegenerative trait provoked by multimodal derepression of long-interspersed nuclear element-1. *iScience*. 25(5): 104278, Apr, 2022
2. Yamamura T, Araki M, Fujihara K, Okuno T, Misu T, Guo Y-C, Hemingway C, Matsushima J, Sugaya N, Yamashita M, Budingen H-C. von, and Miyamoto K: Exploring steroid tapering in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab in SAKuraSky: a case series. *Mult Scler Relat Disord*. 61: 103772. May. 2022
3. Yamamura T, Weinshenker B, Yearman M.R, Seze J.De, Patti F, Lobo P, Budingen H-C.

- von, Kou X, Weber K, and Greenberg B: Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and Sakura Star. *Mult Scler Relat Disord.* 66: 104025, Jul, 2022
4. Raveney B.J.E., El-Darawish Y., Sato W., Arinuma Y, Yamaoka K, Hori S, Yamamura T., and Oki S.: Neuropilin-1 (NRP1) expression distinguishes self-reactive helper T cells in systemic autoimmune disease. *EMBO Mol Med.* 14(10): e15864, Oct, 2022 doi: 10.15252/emmm.202215864
  5. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T., Fujihara K, Saiz A, Javed A, Mayes D, Budingen H-C. von, Stokmaier D, Klingelschmitt G, and Bennett J.L: Long term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 10(1):e200071, Jan, 2023 DOI://https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200071
  6. Takahashi J, Okamoto T, Lin Y., Saika R, Katsumoto A, Sato W., Yamamura T., Takahashi Y: Ratio of lymphocytes to monocyte area under the curve as a novel predictive factor for severe infection in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 14:1133444, Feb, 2023 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133444>
  7. Sato W., Noto D, Araki M, Okamoto T, Lin Y., Yamaguchi H., Kadowaki-Saga R, Kimura A, Kimura Y, Sato N, Ishizuka T, Nakamura H, Miyake S, Yamamura T.: First-in-human clinical trial of the NKT cell-stimulatory glycolipid OCH in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Dis.* 16, 10.1177/17562864231162153, 2023
  8. Zhang C., Raveney B., Takahashi F., Hohjoh H, Yeh T-w., Yamamura T., and Oki S.: Pathogenic microglia orchestrate neurotoxic properties of Eomes-expressing helper T cells. *Cells.* 12(6): 868, Mar, 2023 doi.org/10.3390/cells12060868
  9. Abe N, Tarumi M, Fujieda Y, Takahashi N, Karino K, Uchida M, Kono M, Tanaka Y, Hasebe R, Kato M, Amengual O, Arinuma Y, Oku K, Sato W., Tha K.K, Yamasaki M, Watanabe M, Atsumi T, and Murakami M: Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 81(11), 1564-1575, 2022
  10. Sano T, Ohira M, Sato W., and Takao M: Longitudinally extensive spinal lesion of subacute combined degeneration. *Internal Medicine.* 9497-22, 2022
  11. Lin Y., Oji S, Miyamoto K, Narita T, Kameyama M, and Matsuo H: Real-world application of plasmapheresis for neurological disease: Results from the Japan-Plasmapheresis outcome and practice patterns study. *Ther Apher Dial.* 27(1):123-135, Feb, 2023

(2) 著書

- 1) 山村 隆 : 腸内細菌叢を介した神経炎症・神経変性の修飾機序—多発性硬化症における研究の進展. Annual Review 神経 2022(鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭編). 中外医学社, 東京, pp74-77, May, 2022
- 2) 佐藤和貴郎, 山村 隆 : 免疫性神経疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS).

Annual Review 神経 2022(鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭編), 中外医学社, 東京, pp240-249, May, 2022

- 3) 山村 隆: 運動不耐. COVID-19 神経ハンドブック(下畑享良編著), 中外医学社, 東京, pp 323-327, May, 2022
- 4) 山村 隆: ウイルス感染後疲労症候群および筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の基礎と臨床. 別冊医学のあゆみ COVID-19 診療 最前線の記録-現場の医師による報告(編集 讃井将満, 森澤雄司), 医歯薬出版. 東京, pp119-122, Feb, 2023

### (3) 総説

- 1) Yamamura, T.: Comment: Time to reconsider the classification of multiple sclerosis. Lancet Neurol Vol 21, 2022. Doctopic: Analysis and Interpretation 22TLN0723\_Yamamura\_cmt Comment linked to 21TLN1053
- 2) 山村 隆: 免疫学と神経科学からみた多発性硬化症の病態 — 二次進行型多発性硬化症の新たな理解. 医学と薬学 Vol.79 No.4 特集: 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題, pp463-466, Apr, 2022
- 3) 山村 隆: ウイルス感染後疲労症候群および筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の基礎と臨床. COVID-19 診療の最前線から. -現場の医師による報告. 医学のあゆみ. 281(8): pp850-853, 2022
- 4) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 再発寛解型多発性硬化症の病態と診断. 脳神経内科 97:141-146, 2022
- 5) 竹脇 大貴, 山村 隆. Microbiome と神経疾患. 臨床検査. 66: 1340-1345, 2022
- 6) 佐藤和貴郎: 複数の医療機関を経て受診した筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群. 診断と治療, そして研究. 特集次の一手——神経筋疾患難治例をどのように治療するか. BRAIN and NERVE Vol.74 No.5,
- 7) 佐藤和貴郎: 慢性疼痛と筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群特集 慢性疼痛. BRAIN and NERVE Vol.75 No.3, pp217-225
- 8) 大平雅之, 高尾昌樹, 佐野輝典, 瀬川和彦, 富田吉敏, 佐藤和貴郎, 水澤英洋: COVID-19 後神経症候群. シンポジウム「SARS-CoV-2 の神経病原性と関連する神経疾患」. Neuroinfection 27 巻 1 号, (2022.4)
- 9) 大木伸司: 知っておきたい獲得免疫の免疫性神経疾患への関わり. 日本臨床 80 巻増刊号 5, pp36-42, 2022
- 10) 岡本智子, 山村 隆: NMOSD の抗サイトカイン療法. 日本臨床 80 巻増刊号 5. pp201~205, 2022

### (4) その他

- 1) 山村 隆, 功刀浩, 三宅幸子: 臨床に根付く神経免疫学. 週刊医学界新聞. 3464: 1-2 面, 2022
- 2) 山村 隆: 監修 視神経脊髄炎スペクトラム. Medical Note Expert. Web 掲載
- 3) 山村 隆: 医学顧問代表として思うこと -MS・NMO と医療の向上に向けて. 日本多発性硬化症協会ニュース・レター p3. No.45, 2022.7

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Eomes-expressing T helper cells: Its unexpected role in neuroinflammation. *ImmunOctoberfest 2022* – Bridging innovation and Translation in T cell Immunotherapy. TUM Study Center Raitenhaslach. Burghausen, Germany, 21.9.2022
- 2) Yamamura, T.: A journey of exploring the connection between gut microbiome and brain health. *IHMC 2022*, Kobe, 11.9. 2022
- 3) Yamamura, T.: Gut microbiome in neurological disorders. The 3<sup>rd</sup> Asia-pacific school of neuroimmunology, Sydney, Australia, 2.15, 2023
- 4) 山村 隆: 脳神経疾患と常在細菌叢. 未病社会の診断技術研究会. 第 42 回講演会. オンライン. 9.14, 2022
- 5) 山村 隆: COVID-19 と自律神経障害—神経免疫の視点. 特別講演-1. 第 75 回日本自律神経学会総会, 埼玉, 2022.10.27
- 6) 山村 隆: 視神経脊髄炎に対する IL-6R 抗体治療: 現状と課題. シンポジウム NMOSD に対する生物学的製剤治療の現状と課題. 第 40 回日本神経治療学会学術集会, 郡山, 2022.11.2
- 7) 山村 隆: MS 治療の変遷. 21 世紀の MS 初期治療はこう変わった. イブニングセミナー(ES4) 第 40 回日本神経治療学会学術集会, 郡山, 2022. 11.3
- 8) 林幼偉, 山田陽子, 佐藤和貴郎, 坪田佳代子, 岡本智子, 安田聖一, 高橋祐二, 山村隆: 多発性硬化症における血液浄化療法: 自己抗体産生免疫細胞との関連. 第 43 回日本アフェレシス学会学術大会, 金沢, 2022.11.11-12
- 9) Sato, W.: The neuroimmunology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). The 3<sup>rd</sup> Asia-pacific school of neuroimmunology, Sydney, Australia, 2023. 2. 14
- 10) 佐藤和貴郎: ブレインフォグ. シンポジウム「コロナ診療の最前線—神経救急・集中治療から神経後遺症まで」. 第 36 回日本神経救急学会学術集会, 川口, 2022.6.25
- 11) 佐藤和貴郎: 神経免疫疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS). 第 24 回日本神経消化器病学会, 旭川, 2022.9.9
- 12) 佐藤和貴郎: 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の免疫病態と IL-6 の関与. 日本臨床免疫学会アニュアルエビデンスレビュー2023 イブニングセミナー. 東京, 2023.3.4

### (2) 国際学会

1. Sato, W., and T. Yamamura: Immune-related profiles of long COVID patients in the Japanese population. IACFS/ME 2022 (online), 2022.7.30
2. Horiuchi, M., W. Sato, D. Takewaki, H. Masuoka, W. Suda, and T. Yamamura: Dysbiosis in the gut microbiome accompanies skewed immunological and clinical parameters in patients with ME/CFS, IACFS/ME 2022 (online), 2022. 7.30
3. Takewaki, D., Sato W, Masuoka H, Hattori M, Suda W, and Yamamura T: SPMS patients-derived gut bacterial strain accelerates neuronal inflammation via intestinal Th17 cells. 38<sup>th</sup> Congress of ECTRIMS. 26 October 2022, Amsterdam, 10.26, 2022
4. Takewaki D, Masuoka H, Kiguchi Y, Ogata Y, Sato W, Narushima S, Hattori M, Suda W,

and Yamamura T: Progressive multiple sclerosis patients-derived gut bacterial strain accelerates neuronal inflammation via flagellin-Th17 axis. 9<sup>th</sup> Congress of IHMC. Kobe, Japan, 11.9, 2022

5. Raveney B, Oki S, Sato W, and Yamamura T: Immune cell profiles as biomarkers in treatment of SPMS with Siponimod: towards precision medicine. 14th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) Congress, Singapore, 11.24-26, 2022
6. Takewaki D, Kiguchi Y, Masuoka H, Ogata Y, Sato W, Hattori M, Suda W, and Yamamura T. Identification of Pathogenic Gut Bacteria Underlying Multiple Sclerosis Progression. ACTRIMS2023. San Diego, US, 2.23, 2023

(3) 一般学会

1. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田 亙, 高安 伶奈, 服部 正平, 山村 隆: Dysbiosis in the salivary microbiome; Promising biomarker for early detection of multiple sclerosis. 第 63 回 日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18
2. 黒澤 亮二, 勝元 敦子, 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本 智子, 高橋 祐二, 山村 隆: 当院での多発性硬化症における Siponimod 導入患者の臨床的特徴の検討. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18-21
3. 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本 智子, 山村 隆, 高橋 祐二: MS の病型を反映する T 細胞 subset による治療反応性の予測: 再発寛解期から進行期への指標. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18-21
4. 赤池 瞬, 岡本 智子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 山村 隆, 高橋 祐二: 多発性硬化症の認知機能低下の MRI マーカー, 脳梁面積の有用性. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18-21
5. Takahashi Junichiro, Okamoto Tomoko, Saika Reiko, Katsumoto Atsuko, Lin Youwei, Sato Wakiro, Yamamura Takashi, Takahashi Yuji: Rapid Response to intravenous methylprednisolone in acute attacks with multiple sclerosis. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18-21
6. Tomoko Okamoto, Wakiro Sato, Youwei Lin, Yuko Shimizu, Yoichiro Nishida, Takanori Yokota, Takami Ishizuka, Harumasa Nakamura, Yuji Takahashi, Takashi Yamamura: Glycolipid OCH-NCNP1: Protocol of phase II clinical trial for patients with multiple sclerosis. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18-21
7. Katsumoto Atsuko, Raveney Benjamin, Sato Wakiro, Kurosawa Ryoji, Lin Yowei, Okamoto Tomoko, Takahashi Yuji, Yamamura Takashi: Increased effector memory T cell ratio observed in Siponimod low-responders. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18-21
8. Takahashi F, Zhang C, Hohjoh H, Raveney B, Yamamura T, Hayashi N, Oki S: Molecular mechanism of immune-mediated neuronal cell death and its relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. Neuro2022(日本神経化学会, 日本神経科学学会, 日本神経回路



学会合同年会), 沖縄, 2022.6.30-7.3

9. 佐藤和貴郎, 山村 隆: 当院における long COVID 患者のリンパ球亜分画解析, 抗 G 蛋白共役型受容体抗体に関する検討. 第 50 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2022.10.13
10. 竹脇大貴, 佐藤 和貴郎, 服部 正平, 須田 互, 山村 隆: 多発性硬化症を悪化させる病原性腸内細菌の同定と Th17 を介した神経炎症誘導メカニズムの解明. 第 50 回 日本臨床免疫学会学術集会, 東京, 2022.10.14
11. 大岩宏子, 雑賀玲子, 岡本智子, 三浦義治, 中道一生, 天野永一郎, Benjamin Raveney, 佐藤和貴郎, 山村 隆, 高橋祐二: ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症, 免疫再構築症候群の 1 例. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島, 2022.10.14-15
12. 勝元敦子, Benjamin Raveney, 佐藤和貴郎, 黒澤亮二, 林幼偉, 大木伸司, 岡本智子, 高橋祐二, 山村隆: 多発性硬化症新規治療薬シポニモドの治療効果と T 細胞サブセット変化. 第 50 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2022.10.13-15
13. 佐藤和貴郎, 山村 隆: long COVID 患者のリンパ球亜分画および抗 G 蛋白共役型受容体抗体に関する研究. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022. 10.20
14. 竹脇大貴, 佐藤 和貴郎, 服部 正平, 須田 互, 山村 隆. 多発性硬化症の進行に関連する病原性腸内細菌の同定と機能的意義の解明. 第 34 回 日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022. 10.20
15. 大木 伸司, 張 晨阳, 北條浩彦, Ben Raveney, 山村 隆, 林 宣宏, 高橋 文緒: 神経変性疾患の病態形成に関わる免疫依存性神経細胞障害の分子機序. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022.10.20-21
16. 黒澤 亮二, 勝元 敦子, 林 幼偉, 岡本 智子, 佐藤 和貴郎, 山村 隆, 高橋 祐二: 多発性硬化症における Siponimod 使用例の臨床的特徴の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022.10.20-21
17. 赤池 瞬, 岡本 智子, 黒澤 亮二, 小野寺 希, 林 幼偉, 佐藤 和貴郎, 山村 隆, 高橋 祐二: 脳梁面積は多発性硬化症の認知機能障害を簡易的かつ鋭敏に予測する MRI マーカーである. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022.10.20-21
18. 林 幼偉, 櫻庭 俊, 田中 義正, 山村 隆: 自己抗原ペプチドの flanking residues は MHC 結合度を左右し, 抗原特異的 Treg の安定性を規定する. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022.10.20-21
19. Ben JE Raveney, A. Katsumoto, R. Kurosawa, Y. Lin, Y. Takahashi, T. Okamoto, Shinji Oki, Wakiro Sato, Takashi Yamamura: Targeting lymphocytes in SPMS: Th cell populations as a biomarker to predict efficacy of Siponimod. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022.10.20-21
20. 清水優子, 小嶋暖加, 池口亮太郎, 岡本智子, 山村 隆, 北川一夫: 再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者の再発と疾患修飾薬に関する検討. 第 40 回日本神経治療学会学術集会, 福島, 2022.11.2-4
21. 林幼偉, 山田陽子, 佐藤和貴郎, 坪田佳代子, 岡本智子, 安田聖一, 高橋祐二, 山村 隆: T 細胞 subset による MS の病型分類・治療反応性評価と血液浄化療法による改善効果. 第 43 回日本アフェレンシス学会学術大会, 石川, 2022.11.11-12
22. 高橋文緒, 山村 隆, 大木伸司: 免疫依存性神経細胞障害におけるレトロトランスポゾン



LINE-1 活性化の意義. 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉, 2022.11.30-12.2

23. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 増岡弘晃, 服部正平, 須田瓦, 山村隆: Progressive multiple sclerosis patient-derived bacterial strain accelerates neuronal inflammation via intestinal Th17 cells. 第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本, 2022.12.7
24. Ben JE Raveney, Shohei Hori, Wakiro Sato, Takashi Yamamura, Shinji Oki: NRP1 marks a pathogenic self-reactive Th subset in autoimmune disease. 第 51 回日本免疫学会学術総会, 熊本, 2022.12.7-9
25. Yeh Tzu-wen, Zhang Chenyang, Ben Raveney, Fumio Takahashi, Marco Prinz, Takashi Yamamura, Shinji Oki: Induction of Eomes-expressing Th cells via upregulation of type I interferon. 第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本, 2022.12.7-9
26. Youwei Lin, Shun Sakuraba, Chandirasegaran Massilamany, Jayagopala Reddy, Yoshimasa Tanaka, Sachiko Miyake, Takashi Yamamura: Benign and harmful autoimmunity by manipulating the binding stability of self-peptides that influence the kinetics of tissue antigen-specific effector regulatory T cells. 第 51 回日本免疫学会, 熊本, 2022.12.7-9

#### (4) その他

1. 山村隆: 多発性硬化症・視神経脊髄炎の最近の話題. 視神経炎の急性期を含めて. 第 20 回神経・筋の免疫疾患を考える会, 大阪, 2022.4.20
2. 山村隆: 初期 MS の治療について考える. Treatment of early stage MS. 東京(オンライン配信), 2022.4.26
3. 山村隆: 初期 MS の治療について考える. Treatment of early stage MS. 東京(オンライン配信), 2022.5.24
4. 山村隆: 視神経脊髄炎治療 UptoDate.NMOSD エキスパートセミナー in 九州. 2022.6.25
5. 山村隆: 多発性硬化症における最新の治療. -B 細胞標的治療法で変わる治療戦略. MS Online Seminar. 足利, 2022.7.7
6. 山村隆: Opening Remarks. 第一回 ALL 関東免疫性神経疾患研究会, 東京, 2022.7.9
7. 山村隆: 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 第 18 回国立精神・神経医療研究センター脳神経内科短期臨床研修セミナー. 小平, 2022.7.18
8. 山村隆: 21 世紀の MS 治療戦略. RRMS から SPMS まで. MS Forum 2022. 京都(ハイブリッド) 2022.8.1
9. 山村隆: MS 初期治療を考える. —21 世紀の治療はこう変わった. Novartis Web Symposium. 中野(オンライン), 2022.8.24
10. 山村隆: 多発性硬化症における最新の治療. B 細胞標的療法で変わる治療戦略. MS Forum 2022. 東京(オンライン) 2022.8.25
11. 山村隆: 21 世紀 MS 治療 RRMS から SPMS まで. Neuroscience Conference 2022. 大阪(オンライン) 2022.8.29
12. 山村隆: 全身性疾患としての MS・NMO. 多発性硬化症/視神経脊髄炎 第 17 回講演会(WEB 開催). NCNP 多発性硬化症センター. 2022.9.25

13. 山村 隆 : NMOSD の病態と治療を考える. NMOSD WEB セミナー in 和歌山. 2022.10.6
14. 山村 隆 : 横浜市難病講演会「多発性硬化症・視神経脊髄炎」. 横浜市瀬谷区役所. 2022.10.24
15. 山村 隆 : 腸内細菌叢と脳神経疾患 : 多発性硬化症における研究の現状. 神戸大学 CMX 創発医学講演会. 2022.11.11
16. 山村 隆 : 10 年後, 20 年後の人生を見据えた MS 初期治療戦略. Novartis MS Symposium. 2022.11.11
17. 山村 隆 : MS 初期治療における最適の薬剤を考える. 多発性治療を考える会. Online. 2022.11.16
18. 山村 隆 : NMOSD のアンメット・ニーズ. NMOSD C5 WEB SEMINAR. 2022.12.15
19. 山村 隆 : 多発性硬化症の病態から新規治療に向けて. 大阪脳神経内科コロキウム. 大阪. 2023. 2.18
20. 山村 隆 : 21 世紀の MS 初期治療. B 細胞標的薬の 1 年以上の使用経験を踏まえて. Innovative Therapeutic Strategies for MS. オンライン. 2023.3.1
21. 山村 隆 : Gut microbiome as a target of research into multiple sclerosis. 京都大学 iPS 研究所. 特別セミナー. 京都. 2023.3.3
22. 山村 隆 : 多発性硬化症の病態研究から治療へ. Update. 第 28 回 Neurology Grand Round (大学院特別講義). 徳島大学. 徳島. 2023. 3.29
23. 佐藤和貴郎 : 脳神経内科疾患と臨床免疫学. 臨床免疫学会 : ミッドウィンターセミナー2020, 沖縄, 2022.4.30
24. 佐藤和貴郎 : 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)における脳腸関連の解明と喫煙の作用. 令和 3 年度喫煙科学研究財団研究報告, 2022.6.30
25. 佐藤和貴郎 : 多発性硬化症におけるバイオマーカー. 現在地と展望. 第一回 ALL 関東免疫性神経疾患研究会, 東京, 2022.7.9
26. 佐藤和貴郎 : 神経免疫疾患と腸内細菌—発症や進行への関わり—. 第 2 回脳腸関連を考える会. 2022.11.9
27. 佐藤和貴郎 : ME/CFS と long COVID における共通する免疫異常について. 第 5 回起立不耐症研究会, 東京, 2022.11.27
28. 佐藤和貴郎 : 多発性硬化症の最新研究から考える日常診療. 城東 Multiple Sclerosis Conference, 2022.11.29
29. 佐藤和貴郎 : NMOSD のあるべき診療を考える～病態理解から臨床実践まで～. NMOSD Web Seminar in TAMA, 2023.2.9
30. 佐藤和貴郎 : 多発性硬化症のより良い医療を目指して—関与と観察—. MS NEXT, 2023.3.2
31. 佐藤和貴郎 : 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)における脳腸関連の解明と喫煙の作用. 令和 3 年度喫煙科学研究財団中間検討会. 2023.3.9
32. 大岩 宏子, 雑賀 玲子, 岡本 智子, 天野 永一朗, Ben JE Raveney, 佐藤 和貴郎, 三浦 義治, 中道 一生, 林 幼偉, 勝元 敦子, 山村 隆, 高橋 祐二 : ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症, 免疫再構築症候群を来した多発性硬化症の一例. Sendai Conference 2022. 仙台, 2022.7.2
33. 林 幼偉 : 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の診断とこれからの治療 ; NMOSD エキ

スパークセミナー, 東京(web), 2022.6.2

34. 林 幼偉: 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の病態と治療; NCNP 多発性硬化症センター市民公開講座. MS/NMO 第 17 回講演会, 東京, 2022.9. 25

### 3. 班会議発表

1. 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 2022年8月23日
2. 佐藤和貴郎, 堀内 碧, 増岡弘晃, 竹脇大貴, 須田 互, 山村 隆 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の腸内細菌叢異常に関する研究 令和4年度神経免疫班合同班会議 2023年1月13日
3. 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 2023年1月18日
4. 大木伸司: 神経変性疾患の免疫応答依存的な病態機序の研究. 精神・神経疾患研究開発費「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」班(荒木班)班会議, 東京, 2022.11.15
5. 大木伸司, ベン・レイバニー, 山村 隆: 自己免疫疾患の新規バイオマーカーNeuropilin-1(Nrp-1)に関する研究. 神経免疫班(桑原班)班会議, 東京, 2023.1.12-13
6. 大木伸司: 腸内細菌叢と自己免疫性中枢神経病態の関連解析. AMED-CREST 山村班班会議, 東京, 2023.1.18
7. 竹脇大貴, 高安 伶奈, 佐藤 和貴郎, 須田 互, 山村 隆. 多発性硬化症における口腔内細菌叢偏倚. 令和4年度厚生労働省難治性疾患政策研究班 AMED 難治性疾患実用化研究事業 合同班会議, 東京, 2023.1.12

### 4. 特許・出願・権利化

特許

(特許登録)

1. 発明の名称: 進行型免疫性脱髄疾患の予防, 発症抑制又は治療剤  
出願人: NCNP  
特許登録番号: 特許第 7112735 号  
登録日: 2022/7/27
2. 発明の名称: 進行型免疫性脱髄疾患の予防, 発症抑制又は治療剤  
出願人: NCNP  
中国特許登録番号: ZL 2017 8 0071607.0 号  
登録日: 2023/2/28

(特許出願)

1. 発明の名称: 抗ヒト CX3CR1 抗体 (カイオムバイオサイエンス社との共同出願)

出願人：NCNP

出願番号：特願 2022-205800

出願日：2022/12/22

## 【受賞】

竹脇大貴. 第 50 回 日本臨床免疫学会学術集会 研究奨励賞

竹脇大貴. 第 34 回 日本神経免疫学会学術集会 学会賞

竹脇大貴. 第 51 回 日本免疫学会学術集会 ベストプレゼンテーション賞

Ben Raveney: Best presentation award winner 2022 - The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (JSI) 第 51 回日本免疫学会学術総会

## V. 競争的研究費獲得状況

- AMED 委託費革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」山村(代表), 佐藤(分担), 大木(分担)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 (A)「免疫性神経疾患を修飾する新たな内分泌性制御因子と環境因子のクロストーク」山村 (代表), 大木 (分担), 佐藤 (分担), 林 (分担)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)「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)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)「Investigation of Eomes+ Th cells: a pathogenic population controlling neuroinflammation during secondary progressive multiple sclerosis」Raveney Benjamin (代表)
- 科学研究費助成事業 研究活動スタート支援「免疫依存性神経変性病態に対する I 型インターフェロンの機能解析」Yeh Tzu-wen (代表)
- 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「難治性多発性硬化症で増加する腸内細菌種, 細菌代謝機能が宿主へ及ぼす影響の解明」竹脇 (代表)
- 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「アストロサイトのマイトファジー制御分子の中枢神経炎症性疾患における役割の解明」門脇 (代表)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)「老化と関連する血中の細胞外マイクロ RNA の同定とアンチエイジング機能性核酸の創出」大木 (分担)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)「自己免疫性自律神経節障害の「多様性」に関する多角的研究」佐藤 (分担)
- 厚労科研費 難治性疾患等政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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)
- 厚労科研費 障害者政策総合研究事業「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究」佐藤 (分担)
- 精神・神経疾患研究開発費 3・5「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」大木 (分担)

- 公益財団法人 喫煙科学研究財団研究助成金「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)
- 公益財団法人 神経研究所 調査研究助成金「神経変性疾患における免疫依存性細胞障害機序の解析」高橋 (代表)

# 1 1. 神経薬理研究部

## I. 研究部の概要

### 1) 研究部の研究目的

神経薬理研究部では、多発性硬化症、筋委縮性側索硬化症、アルツハイマー型認知症、自閉症など精神・神経疾患における、免疫・血管・内分泌と神経系のクロストークの解明を目指している。また、見出した機序に基づき、精神・神経疾患の治療法の開発を目指している。

### 2) 研究体制

(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
(科研費研究員)	清水英雄
(客員研究員)	Zhu Jun
(併任研究員)	川上裕 (5.1-)
(外来研究員)	桜井佑介 (10.1-), 間部悟 (10.1-)
(外来研究補助員)	大倉津矢子
(科研費研究補助員)	宍道薫, 稲垣由紀 (10.1-)
(事務助手)	大澤友香, 宇津木めぐみ (5.24-10.14)
(研究生)	樋口京香, 中野静香, 平林俊太郎, 米津好乃, 山岸浩, 篠田真有, 木村智也, 渡辺晴輝, 三宅雄大 (8.20-)

## II. 研究活動

### 1) 中枢神経系の神経回路の修復メカニズム

村松らは、脳の神経回路の修復機構に関する探索研究を行っている。傷ついた神経回路の修復は、脳疾患における神経症状の緩和に有効と考えられており、本年は、神経回路の機能的な修復に必須なミエリンの形成のメカニズムに関する研究を行った。ミエリンを形成するオリゴデンドロサイトの前駆細胞の増殖や分化誘導に対する応答性が、細胞培養環境により影響を受けること、特に三次元培養下では細胞周囲の細胞外マトリックスの濃度依存的に、細胞の応答性が変化することを見出した(Nakano et al, *Biomater. Sci.*, 2023)。また、ミエリンの修復に対するミクログリアの作用について、国際共同研究によりその分子メカニズムの一端を報告した(McNamara et al, *Nature*, 2023)。さらに、脳の恒常性の維持に関わる他の細胞集団についても検討を実施し、血管のバリア機能維持に関わるペリサイトに関して、その遊走性を制御する分子メカニズムを見出した(Yonezu et al, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022)。加えて、神経系細胞に関しては、神経幹細胞の発達に *Lpar2* が関わることを報告した(Uenaka et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022)。

### 2) 哺乳動物機能性 RNA に関する基礎と応用研究

北條らは、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役立てるための研究開発を行っている。本年度は、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、血液中の細胞外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。

### Ⅲ. 社会的活動

- 1) 大阪大学医学部招へい教授, 東京農工大学客員教授, 早稲田大学客員教授, 明治薬科大学客員教授, 信州大学特任教授, 千葉大学医学部非常勤講師, 北里大学非常勤講師, 名古屋大学医学部非常勤講師(村松里衣子)
- 2) AMED 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 Interstellar Initiative 課題評価委員会委員, AMED 脳とこころの研究推進プログラム 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト 課題評価委員会委員(村松里衣子)
- 3) 日本薬理学会理事, 賞等選考委員会委員, 企画教育委員会委員, 研究推進委員会委員(村松里衣子)
- 4) 日本神経科学会理事, 神経科学ニュース編集委員会委員(村松里衣子)
- 5) 日本神経化学会理事, ダイバーシティ推進委員会委員長(村松里衣子)
- 6) 日本生理学会第 100 回記念大会, 第 96 回日本薬理学会年会プログラム委員(村松里衣子)
- 7) 科学技術専門家ネットワーク専門調査官(田辺章悟)
- 8) 羊土社「実験医学」のアドバイザー(北條浩彦)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) McNamara NB, Munro DAD, Bestard-Cuche N, Uyeda A, Bogie JFJ, Hoffmann A, Holloway RK, Molina-Gonzalez I, Askew KE, Mitchell S, Mungall W, Dodds M, Dittmayer C, Moss J, Rose J, Szymkowiak S, Amann L, McColl BW, Prinz M, Spires-Jones TL, Stenzel W, Horsburgh K, Hendriks JJA, Pridans C, Muramatsu R, Williams A, Priller J, Miron VE. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity. *Nature*, 613:120-129, 2023.
- 2) Bhattacharyya A, Torre P, Yadav P, Boostanpour K, Chen TY, Tsukui T, Sheppard D, Muramatsu R, Seed RI, Nishimura SL, Jung JB, Tang XZ, Allen CDC, Bhattacharya M. Macrophage Cx43 is necessary for fibroblast cytosolic calcium and lung fibrosis after injury. *Frontiers in Immunology*, 13:880887, 2022.
- 3) Yonezu Y, Tanabe S, Misawa H, Muramatsu R. Lysophosphatidic acid stimulates pericyte migration via LPA receptor 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 618: 61-66, 2022.
- 4) Zhang C, Raveney B, Takahashi F, Hohjoh H, Yeh T, Yamamura T, Oki S. Pathogenic microglia orchestrate neurotoxic properties of Eomes-expressing helper T cells. *Cells*,

12:868, 2023.

- 5) Shimizu H, Hohjoh H. FMRP, FXR1 protein and Dlg4 mRNA, which are associated with fragile X syndrome, are involved in the ubiquitin-proteasome system. *Scientific Reports* 13 (1):1956, 2023.
- 6) Takahashi F, Zhang C, Hohjoh H, Raveney B, Yamamura T, Hayashi N, Oki S. Immune-mediated neurodegenerative trait provoked by multimodal derepression of long-interspersed nuclear element-1. *iScience* 25 (5):104278, 2022.
- 7) Jia H, Lyu W, Hirota K, Saito E, Miyoshi M, Hohjoh H, Furukawa K, Saito K, Haritani M, Tagushi A, Hasebe Y, Kato H. Eggshell membrane modulates gut microbiota to prevent murine pre-cachexia through suppression of T helper cell differentiation. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 13 (4):2088-2101, 2022.

## (2) 著書

- 1) 田辺章悟, 平林峻太朗, 村松里衣子 : アルツハイマー病における免疫系細胞の多様性とその役割, 医学のあゆみ, 282 (1): 9-13, 2022.
- 2) 中野静香, 村松里衣子, 松永行子 : 中枢神経疾患研究のための in vitro システムデザイン, 生産研究, 74: 147-151, 2022.
- 3) 山岸浩, 米津好乃, 三澤日出巳, 村松里衣子 : Wnt7aK190A 変異体の同定と血液脳関門の修復作用, 日本薬理学雑誌 157 (6): 474, 2022.
- 4) 北條浩彦 : 第 24 章 miRNA と筋分化, 筋再生, 筋萎縮.疾患バイオマーカーとしてのマイクロ RNA と診断応用 (監修: 落谷孝広, 松崎潤太郎), シーエムシー出版, 東京, pp192-198, 2022.

## (3) 総説

- 1) 北條浩彦 : ハンチントン病. Clinical Neuroscience (Endosome, Lysosome, Exosome-小胞とは?), 40 (7) : 871-875, 2022.

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 村松里衣子 : ミエリンの修復を制御する血管ダイナミクス, 第 143 回日本薬学会, 北海道, シンポジウム (2023.3.27)
- 2) 村松里衣子 : ミエリンの老化, 第 22 回日本再生医療学会総会, 京都, シンポジウム (2023.3.22)
- 3) 村松里衣子 : 血管・免疫・老化による脳神経回路の修復機構の制御, 日本生理学会第 100 回記念大会, 京都, シンポジウム (2023.3.15)
- 4) 村松里衣子 : 中枢神経回路の傷害と修復を制御する生体内システムの探索, 名古屋大学医学部講義, 愛知, 招待講演 (2022.11.30)
- 5) 村松里衣子 : 中枢神経回路の傷害, 修復と老化, 浜松医科大学大学院特別講演, 浜松, 招待講演 (2022.11.25)
- 6) 村松里衣子 : 脳神経回路の修復と老化, BPCNP/PPP4 学会合同年会, 東京, シンポジウム

(2022.11.4)

- 7) 村松里衣子: 脳神経回路の修復メカニズム, 第 65 回日本脳循環代謝学会学術集会, 特別企画, 甲府, 2022.10.28
- 8) 村松里衣子: 内分泌による神経回路修復機構と老化, 第 8 回 Kyoto Neurology Forum, 京都, 招待講演 (2022.9.10)
- 9) 村松里衣子: 免疫・血管・内分泌による脳機能障害のメカニズム, 第 6 回 FUJITA ブレインサイエンスセミナー, オンライン, 講演 (2022.9.6)
- 10) 村松里衣子: 脳神経回路の修復を担う生体システムの同定と制御, 京大薬学研究セミナー: 未踏薬学領域を切り開く創発科学とは, 京都, 招待講演 (2022.7.20)
- 11) 村松里衣子: 神経回路の修復と老化, 日本神経化学会フラッグシップ・プロジェクトシンポジウム〜分子・グリア・病態と他分野を結集した一点突破の疾患研究, 東京, 講演 (2022.7.8)
- 12) 村松里衣子: 脳神経回路の修復メカニズム, Neuro2022, 沖縄, 教育講演 (2022.7.1)
- 13) 村松里衣子: APJ 受容体によるオリゴデンドロサイトの品質管理と加齢への影響, 第 30 回日本 Cell Death 学会学術集会, 東京, シンポジウム (2022.6.26)
- 14) 村松里衣子: 免疫, 血管, 内分泌による脳修復機構の制御, 京都府立医科大学大学院特別講義, 京都, 招待講演 (2022.6.15)
- 15) 田辺章悟, 村松里衣子: 発達期の髄膜炎に伴う脳発達障害の分子病態メカニズム, 第 128 回日本解剖学会総会, 仙台, シンポジウム (2023. 3.18)

(2) 国際学会

- 1) Shimizu H, Hohjoh H: Fragile X related genes and Dlg4 gene are involved in process formation in neuronal cells. 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, CA, USA (2022.10.26)

(3) 一般学会

- 1) Manu Mallahalli, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki, Takashi Yamamura.: Gut microbiota regulated miRNA disturbs BBB integrity in EAE, 第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本 (2022. 12.7)
- 2) 田辺章悟, 村松里衣子: 幼年期の髄膜炎による注意欠陥・多動性障害の誘導とそのメカニズム, Neuro2022, 沖縄, ポスター (2022.7.1)
- 3) 清水英雄, 北條浩彦: Fragile X 関連遺伝子と Dlg4 遺伝子は神経系の細胞の突起形成に関与する, 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉, ポスター (2022. 11.30)
- 4) 清水英雄, 北條浩彦: PSD95 と FXR1 のノックダウンは突起形成を抑制する, Neuro2022, 沖縄, ポスター (2022.7.1)
- 5) 全麗麗, 村松里衣子: Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U の阻害による脊髄損傷後のアストログリア瘢痕形成におけるアストロサイト増殖の抑制, 第 96 回日本薬理学会年会, 神奈川, 口演 (2022. 12.1)
- 6) 樋口京香, 田辺章悟, 成田年, 村松里衣子: Synaptotagmin 4 による脊髄損傷後の神経回路の修復, 第 96 回日本薬理学会年会, 神奈川, 口演 (2022.12.2)

- 7) 米津好乃, 田辺章悟, 三澤日出巳, 村松里衣子: 血中 apolipoprotein B-100 による脊髄損傷後の瘢痕形成促進作用, 第 96 回日本薬理学会年会, 神奈川, 口演 (2022.12.2)
- 8) 中野静香, 植田堯子, 松永行子, 村松里衣子: 三次元培養環境におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の機能評価, 第 96 回日本薬理学会年会, 神奈川, ポスター (2022.12.2)
- 9) 中野静香, 植田堯子, 松永行子, 村松里衣子: 3次元培養下でのオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖や分化能の変化, 第 44 回日本バイオマテリアル学会, 東京, ポスター (2022.11.21)
- 10) 樋口京香, 田辺章悟, 成田年, 村松里衣子: Synaptotagmin 4 による脊髄損傷後の神経回路の修復, Neuro2022, 沖縄, ポスター (2022.6.30)
- 11) 米津好乃, 田辺章悟, 三澤日出巳, 村松里衣子: ペリサイトにおける LPA/LPAR1 シグナルの役割, 第 146 回日本薬理学会関東部会, オンライン, 口頭発表 (2022.6.18)
- 12) 中野静香, 植田堯子, 松永行子, 村松里衣子: 三次元培養モデルにおけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の機能評価, 第 21 回東京大学生命科学シンポジウム, 東京, ポスター (2022.6.11)

#### (4) 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, 千葉 (2022.12.20)
- 2) 村松里衣子: 老化で衰えた脳機能を改善させるには? 第 8 回 NCNP メディア塾, オンライン, 講演 (2022. 8.26)
- 3) 村松里衣子: 脳の神経回路の修復メカニズム, 東京農工学生命工学フロンティア特論 I, IV, 東京, 大学院講義 (2022.7.13)
- 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学講義, 東京 (2022.5.25)
- 5) 村松里衣子: 脳の神経回路の再生機構の基礎, 北里大学薬学研究科講義, オンライン (2022.5.18)

### 3. 班会議

- 1) 村松里衣子: 劣化した神経組織修復機構の復旧, 令和 4 年度 適応・修復領域領域会議, 東京, 口演 (2023.3.1)
- 2) 村松里衣子: 筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御, AMED 脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト)キックオフ兼進捗報告会, オンライン, 口演 (2022.11.18)
- 3) 村松里衣子: 脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発, 第 3 回 AMED-JST 連携領域「マルチセンシング」合同領域会議, 東京, 口演 (2022.11.5)
- 4) 村松里衣子: 脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発, 令和 4 年度秋の AMED-CREST 研究代表者会および領域会議, 東京, 口演 (2022.10.21, 23)
- 5) 村松里衣子: 劣化した神経組織修復機構の復旧, 令和 4 年度 適応・修復領域 若手主体の会議, オンライン, 口演 (2022.10.7)
- 6) 村松里衣子, 田辺章悟: 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける空間的遺伝子発現解析, 国

- 立高度専門医療研究センター医療研究連携本部横断的研究推進費「組織1細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築」研究班班会議，オンライン，口演（2022.9.9）
- 7) 村松里衣子：筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御，令和4年度AMED 横断萌芽PJ 分科会，オンライン，口頭発表（2022.8.26）
- 8) 村松里衣子：免疫系の若返りによる脳機能制御，臨界期生物学令和4年度夏の領域班会議，東京，口頭発表（2022.8.2）
- 9) 田辺章悟，丸山貴志，植田堯子，村松里衣子：筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける脂質成分解析，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，東京，口演（2022.12.7）
- 10) 田辺章悟：生体ネットワークの操作による多発性硬化症の病態制御，AMED 難治性疾患実用化研究事業 若手ヒアリング，東京，口演（2022.11.16）
- 11) Quan Lili，村松里衣子：脊髄損傷後の瘢痕形成の分子メカニズム，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，オンライン，口演（2022.11.8）

## 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)「脳外部環境による神経回路修復阻害機構の解明」 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 学術変革領域研究 (A) 公募研究 「免疫系の若返りによる脳可塑的变化の誘導」 村松里衣子 (研究代表者)
- 3) 研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援 AMED-CREST 「脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発」 村松里衣子 (研究代表者)
- 4) 研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 AMED-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)
- 5) 研究開発法人日本医療研究開発機構 脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト) 「筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御」 村松里衣子 (研究代表者)
- 6) 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)
- 7) 受託共同研究「オリゴデンドロサイトの単離に関する技術指導」 村松里衣子 (研究代表者)
- 8) 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」 村松里衣子 (研究分担者)
- 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」 村松里衣子 (研究分担者)
- 10) 公益財団法人武田科学振興財団 医学系研究継続助成 「神経回路の再生阻害因子の探索とその制御」 村松里衣子 (研究代表者)
- 11) 公益財団法人第一三共生命科学振興財団 2021 年度研究助成 「脳の外部環境因子による自閉症の病態形成機構の解明」 村松里衣子 (研究代表者)
- 12) 公益財団法人大樹生命厚生財団 第 54 回医学研究助成 「臓器連関を介した多発性硬化症の病態形成メカニズムの解明」 村松里衣子 (研究代表者)



- 13) 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 2021 年度研究助成金 「筋萎縮性側索硬化症の病態形成を担う新規脳領域の同定」 村松里衣子 (研究代表者)
- 14) 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「老化と関連する血中の細胞外マイクロ RNA の同定とアンチエイジング機能性核酸の創出」 北條浩彦 (研究代表者)
- 15) 研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 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」 北條浩彦 (研究分担者)
- 16) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) (一般) 「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)
- 17) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究(萌芽) 「脳内免疫の老化を起点とした認知症病態の解明」 田辺章悟 (研究代表者)
- 18) 研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 「生体ネットワークの操作による多発性硬化症の病態制御」 田辺章悟 (研究代表者)
- 19) 公益財団法人 先進医薬振興財団 血液医学分野 「神経変性疾患の神経筋病態に寄与する血中由来因子の同定」 田辺章悟 (研究代表者)
- 20) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 「初代培養細胞を用いた同腹仔のハンチントン病モデルと野生型間の神経脆弱性の定量比較」 清水英雄 (研究代表者)
- 21) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 「血中エクソソームを基軸とした自閉症スペクトラム障害の病態理解」 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、筋学研究で得られた基礎研究成果を出発点として、筋ジストロフィーを中心とした遺伝性の神経・筋難病を対象に、疾患細胞・動物モデルを駆使した疾患研究に取り組んでいる。特記すべきこととして、九州大学および静岡県と共同で作製した筋ジストロフィーの新規モデルであるマイクロミニブタを、中型実験動物研究施設に導入した。当研究部は、充実した研究環境の下で有為な人材が切磋琢磨し、国内外トップ施設との産学官連携により、最先端の遺伝子発現制御および幹細胞移植等の治療研究を行い、難病の克服を目指している。

本年度はAMED等からの複数の大型競争的資金獲得を原資に、国際原著論文14報、著書2報、総説8報を発表した。トランスレーショナル研究では、日本新薬(株)、NCNP病院、トランスレーショナル・メディカルセンターおよび鹿児島大学病院と連携して、開発を進めている世界初のエクソン44スキップ薬(NS-089/NCNP-02)について、米国での第II相試験治験計画の合意に至った。基礎研究では、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)を対象に、尿由来細胞(UDCs)を用いた脳オルガノイド研究や、筋指向性のあるsiRNA医薬およびジストロフィンmRNA補充治療の開発など、画期的な創薬研究を実施した。また、東京医科歯科大学、東京農工大学、東京理科大学、早稲田大学、日本獣医生命科学大学との連携により、大学院生を研究室に受け入れ、次世代研究者の育成と研究指導に意欲的に取り組んでいる。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、共同研究を行っている。加えて、本邦の筋疾患治療研究の拠点として、一時的に多くの研究者を受け入れ、共同研究を推進した。

研究部の産学官民連携推進の取り組みとして、2020年に複数の国内製薬企業関係者と創設した希少疾患カンファレンス活動は、湘南アイパークの支援を得て、日本希少疾患コンソーシアムと名称変更のうえ団体化を目指すことになった。

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、オックスフォード大学、ロンドン大学、カロリンスカ研究所と密に連携し、DMD病態研究や核酸医薬研究を鋭意推進した。以上の通り、新型コロナウイルス禍による制限が継続された中でも、積極的な国際交流を図ることができた。

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)	鈴木友子, 本橋紀夫, 峰岸かつら
(兼任研究員)	森まどか, 本橋裕子, 滝澤歩武(R4.8.1~)
(客員研究員)	石井亜紀子, 尾方克久, 中村昭則, 横田俊文, 越後谷裕介, 岡田尚巳 稲田全規, 倉岡睦季, 堀田秋津, 澤田泰宏, 木村公一, 上住聡芳 関口正幸, 小林正典, 喜納裕美, 池田真理子, Joel Nordin
(研究員)	今村道博
(リサーチフェロー)	William Jennings Valentine, Chaitra Sathyaprakash, 富成司 八代龍(~R4.5.6)
(科研費研究員)	竹村英子, 竹内絵理, Saifullah(~R4.9.30), 芦田雪(R4.10.11~)

- (科研費研究補助員) 邦武克彦, 寺田玲子, 大久保陽子, 白鳥美佳, 森智子  
 (外 来 研 究 員) 渡辺直樹, 篠田昂樹, 松原拓真, 岡田直樹, 橋本泰昌  
 Saifullah (R4.10.1~)
- (科研費事務助手) 藤本眞美, 寺村菜津子  
 (研 究 生) 佐藤充人, 松延道生, 福島雄大, DU Xuan, 野上健一郎  
 ポサダス・エレラ・ギジェルモ, 笠原優子, 大越一輝, 青木鋭人  
 土肥浩太郎(R4.4.12~), 加藤遼(R4.11.29~)
- (研 究 見 習 生) 立堀知奈, CHEN CHANG(R4.4.12~), 渡部果林(R4.6.1~)  
 白土真優(R4.6.1~), 松本和樹(R4.11.29~), 大矢詩乃(R4.11.29~),  
 森兼絵莉子(R4.6.20~7.15), 飯田涼介(R4.6.20~7.15)

## II. 研究活動及び研究紹介

### (1) 筋ジストロフィーをはじめとする神経・筋疾患の病態・治療研究

橋本らはDMDモデル*mdx52*マウスの脳でDp140発現を回復させると、ASD様症状が改善することを明らかにした (*Prog Neurobiol.*, 2022). ロンドン大学のMuntoni教授らとの共同研究においては、短縮型ジストロフィン欠失と運動機能の関連を報告した (*J Cachexia Sarcopenia Muscle.*, 2022). 松延, 本橋らは, Caveolin-3 (Cav-3) が筋管形成や解糖系代謝に関与することを見出した (*Am J Physiol Cell Physiol.*, 2022).

鈴木らはAMED「疾病特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究」事業に参加し、筋疾患患者から樹立したiPS細胞を用いて病態研究・創薬研究を進めている。

### (2) 核酸医薬開発研究

エクソン・スキップ薬の開発については、世界初のエクソン 44 スキップ薬である DMD 治療薬 NS-089/NCNP-02 の米国での第 II 相試験治験計画合意に至った。siRNA 医薬については、AMED 難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて、峰岸らは筋強直性ジストロフィーに対する筋指向性脂質付加 siRNA 医薬品の探索研究を進めている。ドラッグデリバリーシステム (DDS) については、AMED 創薬基盤推進研究事業の支援を受けて、筋組織への核酸医薬デリバリーに向けた高分子デリバリープラットフォームを構築した (*J Control Release.*, 2022)。

### (3) ヒト細胞を用いた疾患モデル化と病態・治療研究

邦武らは、東京大学メディカル情報生命と連携して、無侵襲に繰り返し採取できる UDCs を対象としたシングルセル RNA-seq 解析を行い、筋細胞への分化能を有する UDC 細胞集団を特定した。また、NS-089/NCNP-02 の医師主導治験の被験者から DMD 患者由来の UDCs, 初代筋芽細胞, 初代線維芽細胞を樹立し、それぞれの細胞種における *in vitro* エクソン 44 スキップの詳細な検定に成功した。

### (4) 中型モデル動物を用いた筋ジストロフィーの病態・治療研究

竹内らは中枢神経系におけるジストロフィンの機能を解析するため筋ジストロフィーモデルイヌ「CXMD」を対象に、新たな実験系を構築し研究を進めている。また、アルバータ大学の横田俊

文研究室との治療法開発の研究として、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた CRISPR/Cas 9 システムの全身投与治療の有用性について長期的視点による基盤的研究を行っている。

今村は、九州大学と静岡県畜産技術研究所との共同研究として、ゲノム編集で作出したマイクロミニブタの骨格筋および心筋の解析を進め、成果に関する論文作業を進めた。

### Ⅲ. 社会的活動

#### (1) 行政等への貢献

- 1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、総論. 望月 秀樹, 青木 正志, 池中 建介, 井上 治久, 岩坪 威, 宇川 義一, 岡澤 均, 小野 賢二郎, 小野寺 理, 北川 一夫, 齊藤 祐子, 下畑 享良, 高橋 良輔, 戸田 達史, 中原 仁, 松本 理器, 水澤 英洋, 三井 純, 村山 繁雄, 勝野 雅央, 青木 吉嗣, 石浦 浩之, 和泉 唯信, 小池 春樹, 島田 斉, 高橋 祐二, 徳田 隆彦, 中嶋 秀人, 波田野 琢, 三澤 園子, 渡辺 宏久, 水澤 英洋, 阿部 康二, 宇川 義一, 梶 龍兒, 亀井 聡, 神田 隆, 吉良 潤一, 楠 進, 鈴木 則宏, 祖父江 元, 高橋 良輔, 辻 省次, 中島 健二, 西澤 正豊, 服部 信孝, 福山 秀直, 峰松 一夫, 村山 繁雄, 望月 秀樹, 山田 正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 臨床神経学 61(11): 709-721, 2022.
- 2) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、各論 I (方法論別). 望月 秀樹, 青木 正志, 池中 建介, 井上 治久, 岩坪 威, 宇川 義一, 岡澤 均, 小野 賢二郎, 小野寺 理, 北川 一夫, 齊藤 祐子, 下畑 享良, 高橋 良輔, 戸田 達史, 中原 仁, 松本 理器, 水澤 英洋, 三井 純, 村山 繁雄, 勝野 雅央, 青木 吉嗣, 石浦 浩之, 和泉 唯信, 小池 春樹, 島田 斉, 高橋 祐二, 徳田 隆彦, 中嶋 秀人, 波田野 琢, 三澤 園子, 渡辺 宏久, 水澤 英洋, 阿部 康二, 宇川 義一, 梶 龍兒, 亀井 聡, 神田 隆, 吉良 潤一, 楠 進, 鈴木 則宏, 祖父江 元, 高橋 良輔, 辻 省次, 中島 健二, 西澤 正豊, 服部 信孝, 福山 秀直, 峰松 一夫, 村山 繁雄, 望月 秀樹, 山田 正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 臨床神経学 62(6):429-442, 2022.

#### (2) 市民社会への貢献

- 1) 青木 吉嗣: 希少疾患カンファランス・ワークショップ, 東京, 2023 年 2 月 3 日.
- 2) 青木 吉嗣: 日本筋ジストロフィー協会全国大会. 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. Web 配信, 2022 年 6 月 25 日.

#### (3) 専門教育への貢献

- 1) 富成 司, 芦田 雪, 青木 鋭人: 脳・神経・筋疾患の克服を目指す新たな遺伝子治療法の研究. 世界脳週間 2022, Web 配信, 2023 年 2 月 18 日.

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著 (Publication)

- 1) Matsunobe M, Motohashi N, Aoki E, Tominari T, Inada M, Aoki Y: Caveolin-3 regulates the activity of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II in C2C12 cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 323(4): C1137-C1148, Oct, 2022.

- 2) Ashida Y, Himori K, Tokuda N, Naito A, Yamauchi N, Takenaka-Ninagawa N, Aoki Y, Sakurai H, Yamada T: Dissociation of SH3 and cysteine-rich domain 3 and junctophilin 1 from dihydropyridine receptor in dystrophin-deficient muscles. *Am J Physiol Cell Physiol.* 323(3): C885-C895, Sep, 2022.
- 3) Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Du X, Yamashiro K, Hori K, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Muntoni F, Sekiguchi M, Aoki Y: Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in the mdx52 mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Prog Neurobiol.* 216: 102288, Sep, 2022.
- 4) Naito M, Watanuki Y, Toh K, Yum J, Kim BS, Taniwaki K, Ogura S, Ishida H, Cho M, Chaya H, Miyajima K, Yamasaki Y, Osada K, Minegishi K, Aoki Y, Miyata K: Size-tunable PEG-grafted copolymers as a polymeric nanoruler for passive targeting muscle tissues. *J Control Release.* 347: 607-614, Jul, 2022.
- 5) Chesshyre M, Ridout D, Hashimoto Y, Ookubo Y, Torelli S, Maresh K, Ricotti V, Abbott L, Gupta VA, Main M, Ferrari G, Kowala A, Lin YY, Tedesco FS, Scoto M, Baranello G, Manzur A, Aoki Y, Muntoni F: Investigating the role of dystrophin isoform deficiency in motor function in Duchenne muscular dystrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 13(2): 1360-1372, Apr, 2022.
- 6) Katoh TA, Omori T, Mizuno K, Sai X, Minegishi K, Ikawa Y, Nishimura H, Itabashi T, Kajikawa E, Hiver S, Iwane AH, Ishikawa T, Okada Y, Nishizaka T, Hamada H: Immobile cilia mechanically sense the direction of fluid flow for left-right determination. *Science.* 379(6627): 66-71, Jan, 2023.
- 7) Sai X, Ikawa Y, Nishimura H, Mizuno K, Kajikawa E, Katoh TA, Kimura T, Shiratori H, Takaoka K, Hamada H, Minegishi K: Planar cell polarity-dependent asymmetric organization of microtubules for polarized positioning of the basal body in node cells. *Development.* 149(9): dev200315, May, 2022.
- 8) Saifullah, Tsukahara T: Integrated analysis of clinical consequence and associated gene of ALK expression in ALK-positive human cancer. *Heliyon.* 8(7): e09878, July, 2022.
- 9) Saifullah, Tsukahara T: Integrated analysis of ALK higher expression in human cancer and downregulation in LUAD using RNA molecular scissors. *Clin Transl Oncol.* 24(9): 1785-1799, Apr, 2022.
- 10) Kunitake K, Ogura A, Iwata-Hatanaka M, Inagaki R, Furukawa S, Suzuki J, Nakai N, Nishida S, Katsuno M, Ito Y: Persistent brain damage in reversible cerebral vasoconstriction syndrome on <sup>99m</sup>Tc-ethyl cysteinate dimer single-photon emission computed tomography: A long-term observational study. *J Neurol Sci.* 442: 120441, Nov, 2022.
- 11) Hirata M, Tominari T, Ichimaru R, Takiguchi N, Tanaka Y, Takatoya M, Arai D, Yoshinouchi S, Miyaura C, Matsumoto C, Ma S, Suzuki K, Grundler FMW, Inada M: Effects of 4'-Demethylnobiletin and 4'-Demethyltangeretin on Osteoclast Differentiation

In Vitro and in a Mouse Model of Estrogen-Deficient Bone Resorption. *Nutrients*. 15(6): 1403. Mar, 2023.

- 12) Yoshinouchi S, Karouji K, Tominari T, Sugasaki M, Matsumoto C, Miyaura C, Hirata M, Itoh Y, Inada M: Prostate cancer expressing membrane-bound TGF- $\alpha$  induces bone formation mediated by the autocrine effect of prostaglandin E2 in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 644: 40-48. Feb, 2023.
- 13) Tanaka R, Yoshinouchi S, Karouji K, Tanaka Y, Tominari T, Hirata M, Matsumoto C, Itoh Y, Miyaura C, Inada M: A mouse model of lung cancer induced via intranasal injection for anticancer drug screening and evaluation of pathology. *FEBS Open Bio*. 13(1): 51-59. Jan, 2023.

## (2) 著書 (Books)

- 1) Kunitake K, Sathyaprakash C, Motohashi N, Aoki Y: Quantitative Evaluation of Exon Skipping in Urine-Derived Cells for Duchenne Muscular Dystrophy. *Methods Mol Biol*. 2587: 153-164, 2023.
- 2) Motohashi N, Minegishi K, Imamura M, Aoki Y: Techniques for Injury, Cell Transplantation, and Histological Analysis in Skeletal Muscle. *Methods Mol Biol*. 2640:193-205, 2023.

## (3) 総説 (Review)

- 1) Mochizuki H, Aoki M, Ikenaka K, Inoue H, Iwatsubo T, Ugawa Y, Okazawa H, Ono K, Onodera O, Kitagawa K, Saito Y, Shimohata T, Takahashi R, Toda T, Nakahara J, Matsumoto R, Mizusawa H, Mitsui J, Murayama S, Katsuno M; Future Vision Committee of Japanese Society of Neurology; Aoki Y, Ishiura H, Izumi Y, Koike H, Shimada H, Takahashi Y, Tokuda T, Nakajima H, Hatano T, Misawa S, Watanabe H: [Recommendations (Proposal) for promoting research for overcoming neurological diseases 2020]. *Rinsho Shinkeigaku*. 62(6): 443-457, Jun, 2022
- 2) Mochizuki H, Aoki M, Ikenaka K, Inoue H, Iwatsubo T, Ugawa Y, Okazawa H, Ono K, Onodera O, Kitagawa K, Saito Y, Shimohata T, Takahashi R, Toda T, Nakahara J, Matsumoto R, Mizusawa H, Mitsui J, Murayama S, Katsuno M; Future Vision Committee of Japanese Society of Neurology; Aoki Y, Ishiura H, Izumi Y, Koike H, Shimada H, Takahashi Y, Tokuda T, Nakajima H, Hatano T, Misawa S, Watanabe H: [Recommendations (Proposal) for promoting research for overcoming neurological diseases 2020]. *Rinsho Shinkeigaku*. 62(6): 429-442, Jun, 2022.
- 3) Sathyaprakash C, Kunitake K, Aoki Y: Editorial: Challenges and Opportunities for Neuromuscular Disease Modelling Using Urine-derived Stem Cells. *Front Physiol*. 13: 848220, Mar, 2022.
- 4) Saifullah, Motohashi N, Tsukahara T, Aoki Y: Development of Therapeutic RNA Manipulation for Muscular Dystrophy. *Front Genome Ed*. 4: 863651, May, 2022.



- 5) Minegishi K, Sai X, Hamada H: Role of Wnt signaling and planar cell polarity in left-right asymmetry. *Curr Top Dev Biol.* 153:181-193, Feb, 2023.
- 6) 邦武 克彦, 青木 吉嗣: 【神経疾患とゲノム医療】 C.個別病態・疾患のゲノム医療 筋ジストロフィー. *Clin Neurosci.* 40(9): 1155-1159, 2022 年 9 月.
- 7) 大越 一輝, 邦武 克彦, 青木 吉嗣:【遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線】ミオパチー, 筋ジストロフィーの病態・診断・治療法開発 デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の治療法開発の現状. *医学のあゆみ* 283(10):928-933, 2022 年 12 月.
- 8) 竹内絵理, 青木吉嗣: 特集2 神経変性疾患に対する核酸医薬開発 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの脳症状に対するエクソン・スキップ治療. *Dementia Japan* 36(2): 265-270, 2022 年 4 月.

#### (4) その他

##### 特許関連

- 1) 特開 2023-025065 随時尿中細胞を用いた筋系細胞の誘導方法  
滝澤 歩武, 青木 吉嗣, 武田 伸一, 塩谷 由輝子, 戸根 悠一郎
- 2) 特許第 7201192 号 エクソン 50 のスキッピングを誘導するアンチセンス核酸  
塩谷 由輝子, 砂土居 裕太, 脇 玲子, 鞭馬 奏萌, 武田 伸一, 青木 吉嗣
- 3) 特開 2022-180420 エクソン 51 のスキッピングを誘導するアンチセンス核酸  
本多 優, 鞭馬 奏萌, 福井 崇弘, 長谷川 佐季, 武田 伸一, 青木 吉嗣
- 4) 特許第 7185239 号 随時尿中細胞を用いた筋系細胞の誘導方法  
滝澤 歩武, 青木 吉嗣, 武田 伸一, 塩谷 由輝子, 戸根 悠一郎
- 5) 特開 2022-133312 エクソン 50 のスキッピングを誘導するアンチセンス核酸  
塩谷 由輝子, 砂土居 裕太, 脇 玲子, 鞭馬 奏萌, 武田 伸一, 青木 吉嗣
- 6) 特開 2022-033738 アンチセンス核酸  
青木 吉嗣, 武田 伸一, 塩谷 由輝子, 戸根 悠一郎

## 2. 学会発表 (Presentations)

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

- 1) 竹内 絵理, 青木 吉嗣: Dp427 欠損の筋ジストロフィー犬を対象とした中枢神経症状の解析. 第 9 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, 東京 (AP 東京八重洲), 2022 年 11 月 27 日.

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

- 1) Motohashi N: Clarification of functional differences in satellite cells from different fiber types. 12<sup>th</sup> Japanese-French Workshop, France (Musée des Impressionnismes), Sep 9-10<sup>th</sup>, 2022.
- 2) Motohashi N, Mizobe Y, Miyatake S, Kimura K, Hara Y, Tsumpra MK, Takizawa H, Takeda S, Aoki Y: Macrophage scavenger receptor 1-deficiency reduces fibrosis in cardiac muscles of dystrophy model mice, 7<sup>th</sup> International Congress of Myology, France (NICE Acropolis), Sep 12-15<sup>th</sup>, 2022.



- 3) Kunitake K, Okoshi K, Sathyaprakash C, Motohashi N, Suzuki Y, Aoki Y: Single-cell RNA-seq analysis reveals the subpopulation of human urine-derived cells suitable for myogenic differentiation. 7<sup>th</sup> International Congress of Myology, France (NICE Acropolis), Sep 12-15<sup>th</sup>, 2022.
- 4) Saifullah, Sakari M., Suzuki T., Tsukahara T: RNA-guided CRISPR-Cas protein downregulates the oncogenic driver ALK expression in human lung cancer cell. 54<sup>th</sup> European Society of Human Genetics Conference, Online, Jun 11-14<sup>th</sup>, 2022.

### (3) 一般学会 (Conferences in Japan)

- 1) 本橋 紀夫: ミトコンドリアによって制御される筋幹細胞の自己複製機構とサルコペニアへの影響. 第9回骨格筋生物学研究会, 神奈川 (東海大学), 2023年3月3-5日.
- 2) 本橋 紀夫, 峰岸 かつら, 青木 吉嗣: ミトコンドリアによって制御される筋幹細胞の自己複製機構とサルコペニアへの影響. 第45回日本分子生物学会年会, 千葉 (幕張メッセ), 2022年11月30日~12月2日.
- 3) 本橋 紀夫, Saifullah, 寺田 玲子, 大久保 陽子, 青木 吉嗣: RNA結合タンパク質による筋代謝制御. 第15回筋ジストロフィー治療研究会, 愛媛 (道後大和屋), 2022年11月12-13日.
- 4) 本橋 紀夫, Saifullah, 寺田 玲子, 大久保 陽子, 青木 吉嗣: RNA結合タンパク質によるDMDマウスの代謝制御. 第8回日本筋学会学術集会, 東京 (東京大学), 2022年8月5-6日.
- 5) 峰岸 かつら, 内藤 瑞, 大久保 陽子, 宮田 完二郎, 青木 吉嗣: Duchenne型筋ジストロフィーを対象とする新規モダリティのDrug Delivery System技術のin vivoでの評価系の構築. 第8回日本筋学会学術集会, 東京 (東京大学), 2022年8月5-6日.
- 6) Sathyaprakash C, Tatebori C, Terada R, Kunitake K, Taniguchi-Ikeda M, Aoki Y: Patient iPSC-derived cerebral organoids as a potential model of cognitive phenotypes in Duchenne muscular dystrophy. 4<sup>th</sup> RIKEN BDR-CuSTOM Joint Organoid Symposium, Hyogo (RIKEN), Feb 15-17<sup>th</sup>, 2023.
- 7) Sathyaprakash C, Tatebori C, Terada R, Kunitake K, Taniguchi-Ikeda M, Aoki Y: Patient iPSC-derived cerebral organoids as a model of cognitive disease phenotypes in Duchenne muscular dystrophy. The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Chiba (Makuhari Messe), Nov 30<sup>th</sup>-Dec 2<sup>nd</sup>, 2022.
- 8) Sathyaprakash C: Patient iPSC-derived cerebral organoids as a model of cognitive disease phenotypes in Duchenne muscular dystrophy. The 15<sup>th</sup> Muscular Dystrophy Treatment Study Group, Ehime (Yamatoya), Nov 12-13<sup>th</sup>, 2022.
- 9) Saifullah, Shiratori M, Motohashi N, Uyeda A, Muramatsu R, Aoki Y: Discovery of Muscle Degenerative Factors in SOD1<sup>G93A</sup>ALS. The 44<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of National Institute of Neuroscience (NIN), Tokyo (NCNP), Mar 13<sup>th</sup>, 2023.
- 10) Saifullah, Shiratori M, Motohashi N, Uyeda A, Muramatsu R, Aoki Y: Elucidation of the molecular mechanism for skeletal muscle degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. The 8<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Muscle Society, Tokyo (University of Tokyo), Aug 5-6<sup>th</sup>, 2022.

- 11) Kunitake K, Okoshi K, Sathyaprakash C, Motohashi N, Suzuki Y, Aoki Y: Specific subpopulation of human urine-derived cells suitable for myodifferentiation. The 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Tokyo (Tokyo International Forum), May 18-21st, 2022.
- 12) 邦武 克彦, 本橋 紀夫, 竹下 絵里, 石塚 量見, 本橋 裕子, 佐々木 征行, 小牧 宏文, 青木 吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィーにおける薬剤検定に最適なヒト細胞種の検討. 第 8 回日本筋学会学術集会, 東京 (東京大学), 2022 年 8 月 5-6 日.
- 13) 邦武 克彦, 大越 一輝, 本橋 紀夫, 鈴木 穰, 青木 吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィーに対する薬剤検定系としての尿由来細胞. 第 40 回日本神経治療学会学術集会, 福島 (ホテルハマツ), 2022 年 11 月 2-4 日.
- 14) Kunitake K, Motohashi N, Suzuki Y, Aoki Y: Serglycin assists MYOD1-function to advance myogenesis. The 15<sup>th</sup> Muscular Dystrophy Treatment Study Group, Ehime (Yamatoya), Nov 12-13<sup>th</sup>, 2022.
- 15) 竹内 絵理, 橋本 泰昌, 今村 道博, 菊水 健史, 関口 正幸, 青木 吉嗣: 筋ジストロフィー犬の中樞神経症状の解析. 第 69 回日本実験動物学会総会, 宮城 (仙台国際センター), 2022 年 5 月 18-20 日.
- 16) Takeuchi E, Hashimoto Y, Imamura M, Kikusui T, Sekiguchi M, Aoki Y: Role of dystrophin Dp427 in neurobehavior of canines with Duchenne Muscular Dystrophy. Neuro2022, 沖縄 (沖縄コンベンションセンター), 2022 年 6 月 30-7 月 3 日.
- 17) Kuniishi H, Takeuchi E, Sekiguchi M, Yamada M, Matsuzaki H: Facilitative effect of the auricular vagus nerve stimulation on extinction learning of contextual fear in mice. Neuro2022, 沖縄 (沖縄コンベンションセンター), 2022 年 6 月 30-7 月 3 日.
- 18) 竹内 絵理, 橋本 泰昌, 今村 道博, 本橋 紀夫, 菊水 健史, 関口 正幸, 青木 吉嗣: 筋ジストロフィー犬 CXMD<sub>J</sub> は不安様行動が増加する. 第 8 回日本筋学会学術集会, 東京 (東京大学), 2022 年 8 月 5-6 日.
- 19) Aoki Y, Valentine WJ, Motohashi N, Yanagida K, Tokuoka SM, Kita Y, Shimizu T, Shindou H: Regulation of skeletal muscle regeneration by phosphatidylcholine metabolism. 2022 Annual Meeting for Development of Novel Therapies for Neuromuscular Disorders Using Animal Models. Tokyo, Dec 6-7<sup>th</sup>, 2022.
- 20) Valentine WJ, Motohashi N, Yanagida K, Tokuoka SM, Kita Y, Shimizu T, Shindou H, Aoki Y: Regulation of phosphatidylcholine in skeletal muscle regeneration and dystrophic muscle: The 15<sup>th</sup> Muscular Dystrophy Treatment Study Group, Ehime (Yamatoya), Nov 12-13<sup>th</sup>, 2022.
- 21) 高戸谷 賢, 富成 司, 松本 千穂, 宮浦 千里, 平田 美智子, 青木 吉嗣, 稲田全規: プロスタグランジン J2 による筋細胞増殖と分化の抑制作用. 第 8 回日本筋学会学術集会, 東京 (東京大学), 2022 年 8 月 5-6 日.
- 22) 青木 鋭人, 松延 道生, 本橋 紀夫, 富成 司, 稲田 全規, 青木 吉嗣: Caveolin-3 発現が骨格筋細胞に与える影響. 第 8 回日本筋学会学術集会, 東京 (東京大学), 2022 年 8 月 5-6 日.
- 23) 芳之内 翔成, 唐牛 健杜, 菅崎 萌, 山崎 徳道, 富成 司, 平田 美智子, 丸山 隆幸, 稲田 全

規: 乳癌エクソソームの膜型 HB-EGF によるプロスタグランジン E2 産生誘導と骨破壊の促進. 第 40 回日本骨代謝学会学術集会, 岐阜 (長良川国際会議場), 2022 年 7 月 22-23 日.

- 24) 富成 司, 松本 千穂, 平田 美智子, 田中 優樹, 高戸谷 賢, 稲田 全規: 細胞内活性酸素による破骨細胞の分化制御. 第 40 回日本骨代謝学会学術集会, 岐阜 (長良川国際会議場), 2022 年 7 月 22-23 日.
- 25) Valentine WJ, Motohashi N, Yanagida K, Tokuoaka SM, Kita Y, Shimizu T, Shindou H, Aoki Y: Regulation of phosphatidylcholine in skeletal muscle regeneration and dystrophic muscle. The 15<sup>th</sup> Annual Workshop of the Muscular Dystrophy Treatment Study Group. Nov. 12-13<sup>th</sup>, 2022, Ehime, Japan.
- 26) Valentine WJ, Motohashi N, Yanagida K, Tokuoaka SM, Kita Y, Shindou H, Aoki Y. Phospholipid alterations in dystrophic muscles of *mdx* mice muscle resemble those in wild-type mice following muscle injury. The 8<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Muscle Society. August 5-6<sup>th</sup>, 2022. Tokyo, Japan.

### 3. 班会議発表 (Hankaigi-meeting)

- 1) 本橋 紀夫, Saifullah, 寺田 玲子, 大久保 陽子, 青木 吉嗣: RNA 結合タンパク質による筋代謝制御, 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 4 年度班会議, 東京 (NCNP), 2022 年 12 月 6-7 日.
- 2) 本橋 紀夫, 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」班 (主任研究者: 西野 一三) 令和 4 年度班会議, 2022 年 12 月 5 日.
- 3) 青木 吉嗣, 峰岸 かつら: レポーター・トランスジェニックマウス作製による筋疾患の病態・治療研究. 精神・神経疾患研究開発費 (3-9)「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 (主任研究者: 星野 幹雄) 令和 4 年度班会議. オンライン開催, 2022 年 11 月 8 日.
- 4) Sathyaprakash C, Tatebori C, Terada R, Kunitake K, Taniguchi-Ikeda M, Aoki Y: Patient iPSC-derived cerebral organoids as a model of cognitive disease phenotypes in Duchenne muscular dystrophy. 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 4 年度班会議, 東京 (NCNP), 2022 年 12 月 6-7 日.
- 5) 青木 吉嗣, 今村 道博, 大竹 正剛, 塩谷 聡子, 鈴木 駿, 小野 悦郎: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのマイクロミニピッグモデルを用いた病態の解析と神経研究所への導入について. 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 4 年度班会議, 東京 (NCNP), 2022 年 12 月 6-7 日.
- 6) 今村 道博: マイクロミニピッグを用いた新しいデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデル動物の開発と導入. 令和 4 年度 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, 東京 (JA 共済ビル), 2023 年 1 月 13 日.

- 7) 青木 吉嗣, 今村 道博: 神経・筋疾患の動物モデル化による病態の解析 令和4年度新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究 笹岡班会議, オンライン開催, 2023年1月11日.
- 8) 青木 吉嗣, 竹内 絵理, 橋本 泰昌, 今村 道博, 菊水 健史, 関口 正幸: 筋ジストロフィー犬を対象としたジストロフィンの中枢機能解析. 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4年度班会議, 東京 (NCNP), 2022年12月6-7日.
- 9) 鈴木 友子, 竹村 英子: DMD に対する創薬研究. AMED 疾患 iPS 事業・疾患別ミーティング, オンライン開催, 2023年2月6日.
- 10) 竹村 英子, 鈴木 友子: DMD に対する創薬研究. AMED 疾患 iPS 事業・疾患別ミーティング, オンライン開催, 2022年7月5日.
- 11) Aoki Y, Valentine WJ, Motohashi N, Yanagida K, Tokuoka SM, Kita Y, Shimizu T, and Shindou H: Regulation of skeletal muscle regeneration by phosphatidylcholine metabolism. 2022 Annual Meeting for Development of Novel Therapies for Neuromuscular Disorders Using Animal Models. December 6-7<sup>th</sup>, 2022, Tokyo, Japan.

## V. 競争的研究費獲得状況 (Grants)

- 1) AMED 難治性疾患実用化研究事業 筋強直性ジストロフィーに対する筋指向性脂質付加 siRNA 医薬品の実用化に関する探索研究 研究代表者: 青木 吉嗣.
- 2) AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ B AAV 中空粒子を活用した DMD に対する人工核酸医薬の創出を目指した研究 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 研究分担者: 青木 吉嗣.
- 4) 文科省科研費補助金・基盤研究(B) ジストロフィー筋と加齢性筋萎縮に共通する分子病態のマルチオミクス解析 研究代表者: 青木 吉嗣 分担研究者: 本橋 紀夫, バレンタイン ウィリアム.
- 5) 文科省科研費補助金基盤研究(B) 遺伝コード修復治療の研究-人為的 RNA 編集による RNA の変異修復 研究代表者: 塚原俊文, 研究分担者: 青木 吉嗣.
- 6) 文科省科研費補助金特別研究員奨励費 新規 RNA 編集酵素システム dCas13-ADAR による全長型ジストロフィン回復 受入研究者: 青木 吉嗣.
- 7) AMED 難治性疾患実用化研究事業 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する mRNA 医薬品の探索研究 研究代表者: 青木 吉嗣.
- 8) AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ A 筋萎縮性側索硬化症の MyoD1 変換尿由来細胞を対象にした筋指向性 siRNA の配列決定と構造最適化 研究代表者: 青木 吉嗣.
- 9) AMED・革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ B 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
- 10) 文科省科研費基盤研究(C) RNA 結合タンパク質に着目した筋萎縮機構の解明 研究代表者: 本橋 紀夫.
- 11) 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.
- 12) 公益財団法人川野小児医学奨学財団 RNA 結合タンパク質を用いた筋ジストロフィーの病態解明と治療法の開発 研究代表者：本橋 紀夫.
  - 13) 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 筋疾患病態解明に基づく核酸治療研究の基盤構築 研究代表者：本橋 紀夫.
  - 14) 令和4年度「ドーピング検査技術研究開発事業(スポーツ庁委託事業)」ドーピング検査技術研究開発事業、生体内における核酸医薬動態と骨格筋応答性の評価 研究代表者：青木 吉嗣  
研究分担者：本橋 紀夫.
  - 15) 文科省科研費若手研究 ジストロフィンによる精子の形態と運動の制御機構の解明 研究代表者：峰岸 かつら.
  - 16) 武田科学振興財団 2021 年医学系研究助成基礎 ルシフェラーゼレポーターマウスを用いた核酸医薬・ゲノム編集薬の標的化デリバリー研究 研究代表者：峰岸 かつら.
  - 17) R4 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) 神経・筋疾患の動物モデル化による病態の解析 研究代表者：青木 吉嗣.
  - 18) 文科省科研費基盤研究(C) ヒトリンパ管内皮細胞に対する定圧刺激の影響と作用機序の解明 分担研究者：今村 道博.
  - 19) 文科省科研費基盤研究(C)  $\omega$ -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.
  - 20) 公益信託成茂神経科学研究助成基金 脳内のジストロフィン欠損が扁桃体神経回路機能に及ぼす影響 研究代表者：竹内 絵理.
  - 21) 文科省科研費基盤研究(C) デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するヒト多能性幹細胞 Muse 細胞移植の基盤研究 研究代表者：富成 司
  - 22) Mishima Kaiun Memorial Foundation, “Fatty acid metabolism regulates muscle stem cell function” PI: William Valentine



## 1 3. モデル動物開発研究部

### I. 研究部の概要

当研究部では、感覚運動系の制御機構とその病態の解明と精神神経疾患モデル霊長類の開発の2本柱で研究活動を推進してきた。前者では主となる神経生理学的手法を用いて、多様な脳神経系部位を対象に研究が進展している。後者については、疾患モデル動物確立に向けて、着実に成果が上げられている。

- (部長) 関和彦  
(室長) 窪田慎治, 皆川栄子, 前田和孝 (4.9.1~)  
(リサーチフェロー) 小杉亮人, 菊田里美  
(テクニカルフェロー) 小倉淳, 工藤もゑこ  
(科研費研究員) Roland Philipp, 種田久美子, 中谷輝実, 江川史朗 (4.5.1~)  
(科研費研究補助員) 中村泰子, 盆子原紘子, 菅井智昭, 吉田純一郎  
(科研費事務助手) 大谷暢子, 三村京子  
(併任研究員) 原友紀  
(客員研究員) 荒木亘, 伊藤翔, 井上謙一, 梅田達也, 大屋知徹, 小泉昌司, 五味裕章, 齊藤祐子, 高田昌彦, 武井智彦, 戸松彩花, 富岡郁夫, Amit Yaron  
(研究生/研究見習生) 太田直仁, 池上加代子, 郡七海, 江川史朗 (~4.3.30), 中村駿 (4.5.16~8.5), 伊藤奈々子 (4.7.1~)  
(外来研究員) 宮崎将行  
(外来研究補助員) 川野邊哲代, 宮本絵美

### II. 研究活動および研究紹介

- 1) 脳卒中モデルマーモセットの作出と評価  
再現性高く脳損傷を作出可能な光血栓法を用いて、霊長類の脳卒中動物モデルを作出した。また、本モデルにおいて、ヒト脳卒中患者と相同な上肢到達運動機能の障害を確認した。今年度は、上記の内容をまとめて論文として報告した。(小杉)
- 2) 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  
神経変性のバイオマーカーNeurofilament light chain(NfL) protein について、運動機能障害を呈したポリグルタミン病モデルマーモセットで発症前から定期的に採取した血清中の濃度を測定し、発症後の NfL 濃度が有意に高いこと、症状により上昇パターンが異なることを見出した。(中谷)
- 3) 齧歯類皮質・脊髄からの多細胞同時記録方法の開発  
麻酔下のラット大脳皮質および頸髄にて、Neuropixels 電極を用いて神経活動を記録する系を確立した。麻酔下で四肢の末梢神経を刺激し、それに対する応答の同時記録に成功した。今年度はこれを覚醒下随意運動中の個体で行うことを計画し、実験系を確立した。(江川)
- 4) 随意運動の制御における末梢感覚入力の役割  
覚醒行動下のマカクサル延髄楔状束核および大脳皮質感覚運動野から神経活動を同時記録し、



体性感覚情報が随意運動中に延髄楔状束核において抑制されていることを明らかにした。さらに、この感覚抑制現象が、大脳皮質からの下行性入力により調整されていることを見出した。(窪田)

5) 末梢感覚情報の人為的制御技術の開発

ウイルスベクターを用いた光遺伝学的手法によって霊長類の末梢感覚情報を人為的に制御する手法を開発している。今年度は、霊長類の触覚や固有感覚に関係する神経細胞を選択的に活性化することに成功した。また、神経細胞の活動を活性化だけでなく抑制するための基盤技術を開発した。(小杉)

6) 随意運動の制御における皮質一次体性感覚領域の機能

運動タスク実行中に、触覚の支配神経と筋感覚の支配神経にそれぞれ刺激を行い、その誘発電位を、2頭のマカクザルの大脳皮質一次体性感覚野から記録した。その結果、触覚は運動開始前から、筋感覚は運動開始中に一次体性感覚野で感覚抑制が起きていることが分かった。(菊田)

7) サル身体改変に伴う中枢神経系の適応機構

We have recorded electromyography (EMG) signals from several forearm muscles and electrocorticography (ECoG) signals from the sensory-motor cortex and supplementary motor area in one monkey while it performed a grasping task. EMG signals allowed us to measure the electrical activity of the muscles involved in grasping, while ECoG signals allowed us to measure the electrical activity of the brain. The collected data are currently shared and analysed with our new collaboration at the University of Southern California (Dr. Francisco Valero-Cuevas). Furthermore, we are now training two additional monkeys. Once they are trained, tendon surgery will be performed. Subsequently, we will continue to record EMG and ECoG signals from these monkeys as they perform the grasping task. We expect to see the coherent EMG and ECoG signals to change following the surgeries, hoping that these changes will further our understanding of how the brain adapts to changes in the musculo-skeletal system. (Roland Philipp)

8) サル楔状束核の構造と機能解析

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、楔状束核への神経トレーサー注入実験を行い、楔状束核へ投射する大脳皮質神経細胞が主に大脳中心溝領域に分布していることを明らかにした。解剖学的な結合が見られた領域間での機能連関を明らかにするため、大脳皮質へAAVベクターを注入し、皮質楔状束細胞の活動をDREADDsにより制御するための実験手法の確立を行なった。(窪田)

9) ウイルスベクターを用いた疾患モデルマーマーモセット作出

改変AAVベクターをマーマーモセット新生仔の血管内へ投与することにより、小脳のプルキンエ細胞特異的にマーカー遺伝子や疾患遺伝子を発現させることに成功した。今年度は、ポリグルタミン病原因遺伝子を組み込んだ改変AAVベクターを投与し、行動量の変化や運動失調の出現を経時的に記録、評価するため日内活動量の計測を行っている。(工藤)

10) アルツハイマー型認知症モデルマーマーモセットの開発

アルツハイマー型認知症モデルマーマーモセットの作出と表現型解析を行っている。これまでに

獲得した産仔を対象に生化学バイオマーカー（脳脊髄液中および血中アミロイドβなど）、画像バイオマーカー（アミロイド PET など）、睡眠—覚醒パターン評価などを用いた経時的な解析を通じてモデルとしての妥当性評価を進めており、複数のバイオマーカーが陽性である可能性が示唆される個体を同定した。（皆川）

#### 11) 神経変性疾患の病態修飾因子としての睡眠の役割の解析

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病態の双方向的関係性に着目した研究を進めている。患者特有の睡眠の異常をマウスに誘導できる独自の装置を活用し、睡眠の異常が神経変性疾患モデルマウスの行動表現型と脳病理を悪化させることを明らかにした。また NCNP バイオバンク検体を活用し、睡眠の異常をもつ神経変性疾患患者の脳脊髄液の網羅的成分分析を進めている。（皆川）

### 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いる。

室長の窪田は、文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」提供事業 提供検討委員会委員として、申請書類の審査および会議に出席し、プロジェクトの運営に貢献した。

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Kosugi A, Saga Y, Kudo M, Koizumi M, Umeda T, Seki K: Time course of recovery of different motor functions following a reproducible cortical infarction in non-human primates. *Frontiers in Neurology* 14: 1094774. Feb 2023
- 2) Funato T, Hattori N, Yozu A, An Q, Oya T, Shirafuji S, Jino A, Miura K, Martino G, Berger D, Miyai I, Ota J, Ivanenko Y, d'Avella A, Seki K: Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant way of stroke assessment. *Brain Communications* 4(4). Aug 2022
- 3) Takeuchi T, Maeta K, Xin Ding, Oe Y, Takeda A, Inoue M, Nagano S, Fujihara T, Matsuda S, Ishigaki S, Sahashi K, Minakawa N E, Mochizuki H, Neya M, Sobue G, Nagai Y : Sustained therapeutic benefits by transient reduction of TDP-43 using ENA-modified antisense oligonucleotides in ALS/FTD mice. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 31:353-366. Jan 2023

##### (2) 著書

- 1) 関和彦：筋求心性繊維の信号による制御。『Clinical Neuroscience』41 巻 2 号，中外医学社，2023 年 2 月
- 2) 関和彦：中枢神経系による協調的筋活動の階層制御。『脊椎脊髄ジャーナル』35 巻 8 号，三輪

書店, 2023 年 1 月

- 3) 富岡 郁夫, 永井 義隆, 関 和彦: Triplet リピート病モデルマーモセット. 特集 革新脳と関連プロジェクトから見えてきた新しい脳科学 I. 霊長類脳科学 a) 遺伝子改変技術および関連技術を用いたマーモセットの脳科学・疾患研究生体の科学 73 (5) 金原一郎記念医学医療振興財団 pp2 -3, 2022 年 10 月
- 4) 関和彦: 連載「なぜ?なぜ? どうして?」, 『子供の科学』7 月号, 誠文堂新光社, 2022 年 6 月

### (3)総説

- 1) Eiko N. Minakawa: Bidirectional Relationship between Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology* Vol.13. July 2022

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦: シンポジウムオーガナイザー「サプライズが誘導する脳の超適応 Hyperadaptability for overcoming body-brain dysfunction». 日本生理学会 第 100 回記念大会, 京都, 3.15 (3.14-16), 2023
- 2) Roland Philipp: Neural mechanisms inducing hyper-adaptation after tendon transfer in the upper limb of non-human primates. 日本生理学会 第 100 回記念大会, 京都, 3.15 (3.14-16), 2023
- 3) 関和彦: 筋シナジー及びその制御の神経機構. 共催シンポジウム V 「新学術科研費「超適応」共催 筋シナジーと歩行」, 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会, 大阪, 10.16, 2022
- 4) 関和彦: パネルディスカッション 3 「骨を繋ぎ、稼働させる筋と腱を俯瞰する」. 第 40 回日本骨代謝学会, オンライン, 7.23, 2022
- 5) Seki K: Spinal motor modules for primate arm and hand movement. セッション Locomotion and Human Movement 2: Balance, Posture, and Motor Control Motor Control - upper Extremity, WCB2022, オンライン, 7.11, 2022
- 6) 関和彦: 無意識下でつながる感覚と運動, さきがけ「生体多感覚システム」領域公開シンポジウム, オンライン, 4.17, 2022

### (2) 国際学会

- 1) 小杉亮人, 工藤 もゑこ, 井上 謙一, 高田 昌彦, 関 和彦: アデノ随伴ウイルスベクター全身投与による霊長類末梢感覚神経の光遺伝学的操作. 日本生理学会 第 100 回記念大会, 京都, 3.16(3.14-16), 2023
- 2) 中村駿, 菊田里美, 工藤もゑこ, 関和彦: マカクザル下部頸髄における運動ニューロンの分布特徴と転写因子 Err 3 の発現を用いた錘内筋運動ニューロンの標識. 日本生理学会 第 100 回記念大会, 京都, 3.16(3.14-16), 2023
- 3) Kubota S, Sasaki C, Kikuta S, Oya T, Seki K: Gating of Somatosensory Signals in the Primate Cuneate Nucleus During Voluntary Hand Movement. *Motor Systems Symposium 2022 - Salk Institute for Biological Studies*, アメリカ合衆国, 11.11, 2022

- 4) Philipp R, Uchida N, Hara Y, Funato T, Seki K : Neural adaptation in response to tendon cross-union of an antagonistic muscle pair in the primate forearm. Society for Neuroscience 2022, アメリカ合衆国, 11.14,2022
  - 5) Seki K, Kikuta S, Kubota S, Confais J, Yaron A, Oya T : Proprioceptive sensory attenuation in area 3a during voluntary movement and action observation in macaque. Society for Neuroscience 2022, アメリカ合衆国, 11.15, 2022
  - 6) Kubota S, Sasaki C, Kikuta S, Oya T, Seki K : Gating of proprioceptive signals in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. Society for Neuroscience 2022, アメリカ合衆国, 11.13, 2022
  - 7) Maeda K, Hikosaka O : Amygdala to basal ganglia circuit drives contextual learning and action. Society for Neuroscience 2022, アメリカ合衆国, 11.14, 2022
  - 8) Kosugi A, Saga Y, Kudo M, Koizumi M, Umeda T, Seki K: Different time course of recovery in reaching and grasping movement after reproducible cortical infarction in non-human primate. Neural Control of Movement 2022, アイルランド, 7.26-29, 2022
- (3) 一般学会
- 1) 関和彦 : Systems Neuroscience in Common Marmoset (オーガナイザー) . マーモセット研究会, オンライン, 2.8,2023
  - 2) 小杉亮人 : Tg マーモセットの行動表現型解析. マーモセット研究会, オンライン, 2.7,2023
  - 3) Nakatani T, Kosugi A, Tatebe H, Tokuda T, Wild EJ, Nakamura Y, Noguchi S, Koizumi M, Kawanobe A, Kojima S, Saito Y, Nogami N, Owari K, Nagai Y, Tomioaka I, Minakawa EN, Seki K : Longitudinal changes in blood neurofilament light chain levels during disease. マーモセット研究会, オンライン, 2.7,2023
  - 4) 中村駿, 菊田里美, 工藤もろこ, 関和彦 : マカクザル下部頸髄における錘内筋運動ニューロンの分布特徴. Motor Control 研究会, 東京, 8.27,2022
  - 5) Kubota S, Sasaki C, Kikuta S, Oya T, Seki K : Gating of proprioceptive signals in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. Motor Control 研究会, 東京, 8.27,2022
  - 6) Kikuta S, Kubota S, Confais J, Yaron A, Oya T, Seki K : Sensory gating of cortical area 3a during a motor task in the monkey. NEURO2022, 沖縄, 6.30-7.3, 2022
  - 7) 小澤勇介, 上原一将, 関和彦, 吉村奈津江 : 能動・受動運動時の感覚入力ゲーティング計測手法の確立. NEURO2022, 沖縄, 6.30-7.3, 2022
  - 8) Miyazaki M, Yagihara H, Fujita H, Yamakado H, Wada K, Minakawa EN: Chronic sleep fragmentation exacerbates the prodromal symptoms in Parkinson`s disease model mice. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.20(5.18-21), 2022
- (4) その他
- 1) Seki K : A neural mechanism of sensorimotor transformation in the spinal cord and brainstem during voluntary movement 生理研研究会, 愛知, 3.19, 2023

- 2) Kikuta S, Kubota S, Confais J, Yaron A, Oya T, Seki K : Sensory gating of cortical area 3a and 3b during voluntary movement and action observation in macaque 生理研研究会, 愛知, 3.17, 2023

### 3. 班会議発表

- 1) 関和彦 : 楔状束核における末梢感覚の制御機構, 第5回脳情報の解読と制御研究会, 千葉, 11.26, 2022
- 2) Kikuta S, Kubota S, Confais J, Yaron A, Oya T, Seki K : 運動タスク実行中および運動観察中のサルにおける一次体性感覚野の感覚抑制, 新学術領域「超適応」夏の全体会議, 宮城 7.19, 2022
- 3) Hara Y, Philipp R, Ohta N, Egawa S, Oida K, Seki K : 筋シナジー解析のための腱移行術～術式と評価法について. 新学術領域「超適応」夏の全体会議, 宮城 7.19, 2022
- 4) 関和彦, 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 中谷輝実, 川野邊哲代, 中村泰子, 野上尚武, 尾張健介, 皆川栄子, Edward J. Wild, 建部陽嗣, 徳田隆彦, 斎藤良彦, 野口悟 : ポリグルタミン病モデルマーモセットの筋委縮評価. NCNP 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 2022 年度研究班会議, NCNP, 12.7, 2022
- 5) 関和彦 : 認知症モデルマーモセットの産出と評価. 革新脳合同分科会, 東京 7.9, 2022
- 6) Roland Philipp, 船戸 徹朗, 関和彦, 原 友紀 : マカクサルの筋再配置後の長期適応に関わる筋活動の解析, 超適応全体領域会議, 東京, 3.3-3.4, 2023
- 7) 小杉 亮人, 工藤 もとこ, 井上 謙一, 高田 昌彦, 関和彦 : 超適応全体領域会議, 東京, 3.3-3.4, 2023
- 8) Yoshida J, Kubota S, Kikuta S, Seki K : 随意運動中に観察される体性感覚誘発電位の変調. 超適応全体領域会議, 東京, 3.3-3.4, 2023

### 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システムを用いた病態理解と治療法開発 研究代表者 関和彦
- 2) 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症モデルマーモセットの産出と評価 研究代表者 関和彦
- 3) NICT 国際共同研究プログラムに基づく日米連携による脳情報通信研究 (第4回)  
副題: 霊長類の手を用いた物体操作に必要な大脳皮質・脊髄神経回路: 生理学的実験・脳型コンピューター・ロボットハンド研究の融合による構成論的検証 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) 精神・神経疾患研究開発費 双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備 研究分担者 関和彦
- 9) 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
- 10) 科学研究費補助金（基盤研究（B））小脳による予測的な運動の制御を可能にする神経機構の解明 研究代表者 窪田慎治
- 11) 科学研究費補助金（基盤研究（C））「睡眠の質の低下」が惹起する多臓器円環の変容の指標となるバイオマーカー分子の探索 研究代表者 皆川栄子
- 12) 科学研究費補助金（基盤研究（B））エクソソームによるタンパク質クリアランス機構の解明と病的意義 研究分担者 皆川栄子
- 13) 科学研究費補助金（基盤研究（B））アルツハイマー病の超早期診断に向けたマルチバレントPETトレーサーの開発 研究分担者 皆川栄子
- 14) 学術研究助成基金助成金(若手研究) 運動学習理論に基づく筋力訓練方法の開発 研究代表者 小杉亮人
- 15) 学術研究助成基金助成金(若手研究) 進行性霊長類パーキンソン病モデルを用いた、病態進行メカニズムの経時的解析 研究代表者 菊田里美



## 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4年度の人員構成は以下の通り。

- （管理室長）山本 和弘
- （テクニカルフェロー）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。
- 2) 胚操作委託業務：刘テクニカルフェローは、動物実験を行なうにあたって必要となるマウス・ラット胚操作業務を、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・ラット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、動物実験倫理問題検討委員会事務局員として活動し、動物実験計画書倫理審査の円滑な実施に貢献した。また、小型動物研究施設管理委員会の事務業務を担当し、同委員会の運営に協力した。

### III. 社会的活動

- 1) 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幹事として、同協議会の運営に携わった。

#### **IV. 研究業績**

特記事項なし.

#### **V. 競争的研究費獲得状況**

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。

#### 【2022 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

森田俊介，鈴木優介，高橋淳志，阿久戸美咲，宮浦真愛，西谷翔，南條彩月

### 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。具体的には採血，投与，超音波エコー診断，X 線撮像，脳脊髄液採取，各種麻酔処置（MRI，PET，CT 撮像時麻酔管理等），精液採取等である。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

(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、本研究所の RI 施設において放射性同位元素等規制法に基づく放射線安全管理と、RI を用いた新しい研究方法の開発を行うことを業務としている。本館地下一階の RI 実験室では、RI の購入から廃棄まで、動物画像解析施設ではサイクロトロンにおける RI の製造から、7日間ルールに従った廃棄まで、一連の RI の使用に関連する管理を行っている。

当管理室は管理室長の加藤が前任者の橋戸研究員の協力のもと放射線取扱主任者として教育関連、点検、書類作成等の安全管理業務を行っている。本館地下一階の RI 実験室における RI 排水処理、RI 汚染検査、施設安全管理等に関連する日常的な技術業務については林が担当し、委託業者、財務経理課と協力して行っている。アイソトープの購入・使用・廃棄、および施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務は石田が担当している。

管理室長	加藤 孝一
研究員	橋戸 和夫
研究補助員	林 良憲
	石田 浩子
客員研究員	小幡 英章
	須藤 貴史
研究生	本田 善孝
	江藤 太亮

### II. 管理業務及び研究紹介

法令に従い、管理状況報告書の提出、使用前教育および取扱い実習（ヴァーチャル）、従事者の再教育、年二回の自主点検（サイクロトロン運転中の中性子漏洩試験を含む）を行った。新型コロナウイルスの影響により、使用目教育と再教育は本年度も引き続きリモートで行った。廃棄物の引渡しは令和4年7月29日に本館地下一階の有機廃液ドラム缶1本、令和5年1月25日に本館地下一階および動物画像解析施設を合わせて、難燃物ドラム缶3本、不燃物ドラム缶1本、焼却用ヘパフィルター6枚、焼却用プレフィルター6枚を日本アイソトープ協会へ引き渡した。

研究ではアミロイドやミクログリア等、脳神経変性疾患に関わる標的をイメージングする新規 PET トレーサーの開発を行っている。また、モデル動物研究部、および微細構造研究部との共同研究で、PET を用いたモデル動物の評価研究等を行っている。

### III. 社会活動

なし

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

(原著)

- 1) Nakaya M, Sato N, Matsuda H, Maikusa N, Shigemoto Y, Sone D, Yamao T, Ogawa M, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Kato K, Okita K, Tsukamoto T, Yoki Y, Sakata M, Abe O: Free water derived by multi-shell diffusion MRI reflects tau/neuroinflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2022;8e12356.
- 2) Okita K, Matsumoto T, Funada D, Murakami M, Kato K, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H: Potential treat-to-target approach for methamphetamine use disorder: A pilot study of adenosine 2A receptor antagonist with positron emission tomography. *Frontiers in Pharmacology* 13, 820447, 2022.

## V. 競争的研究費獲得状況

1. 科学研究費助成事業補助金 基盤研究(B)「アルツハイマー病の超早期診断に向けたマルチバレント PET トレーサーの開発」 研究代表者 加藤孝一
2. 科学研究費助成事業基金 基盤研究 (C)「中脳辺縁ドーパミン神経系の鎮痛機序とその可塑性に関する研究」 研究分担者 加藤孝一
3. 日本医療研究開発機構「認知症モデルマウモセットの産出と評価」 研究分担者 加藤孝一
4. 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





---

# 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)なら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 4 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うとともに、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図り、小型実験動物研究施設における実験・研究の円滑な進展に寄与した。

(小型実験動物研究施設管理委員会委員長 井上高良)

### 中型実験動物研究施設管理委員会

中型実験動物研究施設管理委員会は中型実験動物研究施設の竣工ならびに中型実験動物倫理問題検討委員会の発足を受け、平成 13 年度に設けられた。同年 8 月 1 日より施行された中型実験動物研究施設管理運営規則ならびに中型実験動物研究施設利用細則を基に施設利用がなされてきた。平成 17 年 4 月から総合実験動物棟の 1 階部分を中型実験動物研究施設として運用を開始し、筋ジストロフィー犬を主たる対象とする飼育・研究を管理する委員会として運営を継続してきたが、令和 4 年 2 月 14 日にブタ飼育を可能とする施設利用細則の改定が行われた。令和 5 年 3 月 20 日の委員会では、筋ジストロフィー犬の飼育・繁殖状況および狂犬病予防接種免除の届出、マイクロミニピッグの導入について報告された。加えて、中型実験動物研究施設の P2 レベル細胞培養室の運用状況・管理方法について議論がなされた。令和 4 年度中に実施された研究課題は新規に採択された 5 題を含む計 10 題であった。令和 5 年 3 月現在、委員は山本和弘、齋藤亮一、林晋一郎、井上健、間野達雄、若月修二、野口潤、川内大輔、田辺章吾、峰岸かつら と青木である。非常に重要な施設であり、本年度も施設の視察等が行われた。

(中型実験動物研究施設管理委員会委員長 青木吉嗣)

### 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。AAV ベクターを用いた感染実験室基本操作手順書(行動観察エリア)の改定、外部から NCNP に搬入する動物の検疫について、備品購入を含めた必要物品の調達、施設内の漏水等への対応などについて審議し、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、窪田モデル動物開発研究部室長、荒木疾病研究第五部部長、井上疾病研究第二部室長、片貝霊長類管理室管理獣医師)、管理室代表者(齋藤霊長類管理室長)、委員長(関モデル動物開発研究部部長)であった。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

## RI委員会

登録人数：66人（昨年度：68人）。

使用RI量：本館地下一階では、 $^3\text{H}$ の実験は定期的に行われてはいるものの、使用量が減少している。また、五年ぶりに $^{125}\text{I}$ を使用した実験が行われた。動物画像解析施設では一年を通してPETの撮像実験が行われ、特に $^{18}\text{F}$ の製造・使用量が増加した。

定期検査等：本年度は施設の定期検査・定期確認の実施年度に該当せず、検査等は行われなかった。

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：本館地下一階のRI実験室は、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。動物画像解析施設は、PET4核種に対する7日間ルールを適応した運用を行った。

### 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	R3年度(2021)	R4年度(2022)	増減
$^{32}\text{P}$	13.0	0.0	-13.0
$^3\text{H}$	27.7	24.2	-3.5
$^{35}\text{S}$	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	0.008	0.008
$^{45}\text{Ca}$	0.0	0.0	0.0
$^{33}\text{P}$	0.0	0.0	0.0
年間総使用量 (本館)	40.7	24.208	-16.492
$^{11}\text{C}$	1,534,390.0	943,800.0	-590,590.0
$^{18}\text{F}$	297,160.0	523,684.0	226,524.0
年間総使用量 (動物画像)	1,831,550.0	1,467,484.0	-364,066.0

### 放射線業務従事者数

R3年度(2021)	68人	(年度末人数)
R4年度(2022)	66人	(年度末人数)

(RI委員会委員長 青木吉嗣・RI管理室長 加藤孝一)

## 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 R3 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。電顕を用いた疾病 3 部との共同研究が、Molecular Psychiatry 誌で発表された。また遺伝子疾患治療研究部との共同研究が、Progress in Neurobiology に掲載された。疾病 5 部との共同研究が、PLOS ONE にアクセプトされた。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

## 感染実験安全委員会

令和 4 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 (4 件)。また、令和 5 年度の申請された課題は継続 2 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 4 年度については、令和 4 年 9 月 22 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 5 年度申請され承認を受けた課題は 29 (うち新規 1 件、継続 28 件) 件である。令和 4 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、田辺章悟、水谷哲也 (東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター) 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。不定期に図書委員会関係者による会議が開催され、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

企画戦略局長を委員長とする 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ぐと共に、SINET 高速化への対応を行った。

(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。委員からの相談を受け、特殊化学物質の廃棄処理に関する指導や新規薬品の取り扱いへの対応を行った。また、毒素の管理に関してもマニュアルを更新した。

(特殊化学物質管理委員会委員長 村松 里衣子)

## 動物画像研究推進委員会

動物画像解析施設ではサイクロトロンが多目的利用と、サイクロトロンで生成した短寿命 RI を用いた PET (Positron Emission Computed Tomography) により、in vivo での画像化を利用して遺伝子情報の最終的な表現形である生体内関連反応の解析などを行う研究が行われている。動物画像解析施設は各部局では取扱い困難なこれらの大型機器を利用する共同実験施設であり、動物画像研究推進委員会では、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ロンシステムの定期点検、PET トレーサーの合成、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。サイクロトロン、およびその運転に関する保守契約は 5 年間、小動物用 PET 保守点検業務は令和 3 年度から 1 年ごとの単年度契約となっており、次年度の契約更新手続きを行い承認された。

撮像実績に関しては今年度も 100 件を超え順調に稼働している。使用動物は、マウス・ラットとともにマーモセットの件数が伸びており、安定したマーモセットの PET 撮像実験を行う環境が整っている。

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、MRI 担当委員として今村道博、本田学が担当した（敬称略）。動物画像解析施設では 2 名の機械オペレーターが専属で配置されており、前年度に引き続きサイクロトロンオペレーターとして舟坂誠、

動物 PET 装置および X 線 CT 装置オペレーターとして小倉淳が担当した。

本年度には動物画像解析施設を利用して疾病研究第三部，モデル動物開発研究部，微細構造研究部，RI 管理室が研究を行った。2015 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
2018	123
2019	64
2020	42
2021	135
2022	116

(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等における動物実験等の実施に関する基本指針」，及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」等に基づいて，動物実験責任者から提出された個々の実験計画書を詳細に審議した。本年度は，延数で新規申請 13 件，変更申請 47 件，継続申請 (変更を含む) 36 件の計 96 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つたが，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 4 年 10 月 6 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 5 年 3 月現在，委員は荒木敏之 (副委員長)，田辺章悟，野口悟，伊藤雅之，土肥栄祐，株田智弘，井上高良，加藤浩一，堀啓，野口潤，大木伸司，北條浩彦，青木吉嗣，鈴木友子，山本和弘，齋藤亮一，富山健一，三輪秀樹，久我弘典，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

---



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年制修了は、修士の学位相当とみなす。)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、任命及び任期)

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は、1年を超えない任期を定めて採用する。ただし、1事業年度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採用は、各々が定め部長会が承認した期間内(原則として最長通算5年)まで更新可能とする。ただし、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。以下「非常勤職員就業規則」という。)で規定する年限を超



えることはできない。

- 4 前項の任期が満了となる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）が著しく優れているなど特段の理由がある場合は、神経研究所部長会における研究成果に関する書類及び面接審査の上、通算5年を超えて非常勤職員就業規則で規定する年限まで採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、非常勤職員就業規則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、1週間当たりの勤務時間は31時間を超えない範囲内とする。

（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る。

附 則

（施行期日）

この要領は、令和3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、各研究部または管理室に属し当該部長または管理室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または管理室長は、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。

### 附 則

この内規は、令和4年1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。
- 8 外来研究員・外来研究補助員は、研究活動ならびに施設内の行動については受け入れ部長または管理室長の指示に従うものとする。また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第2章第1節の服務規程を尊重する。
- 9 神経研究所長は、前項に関して重大な問題が生じた場合には、外来研究員・外来研究補助員の施設内への出入りを禁じることができる。また身分の取消を神経研究所部長会に発議することができる。

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。

附 則

この内規は、令和4年1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総長（以下「総長」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総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、総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または管理室長（以下「指導部長等」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、総長が承認する。

(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、神経研究所職員に準ずるものとする。

(2) 研究生及び研究見習生は、指導部長等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等を経て総長に提出するものとする。

9. 承認の取消

総長は、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

1 この内規は、令和4年3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できる。
- 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22年規程第48号。以下「競争的研究資金取扱規程」という。）第3条から第15条までの規定は、この規程に準用する。この場合において、競争的資金取扱規程中「公的研究費」とあるのは「研究開発費」と読み替えるものとする。

(取扱細則等)

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

附 則

(施行期日)

第1条 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。

(経過措置)

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

附 則（平成24年規程第8号）

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則（平成26年規程第21号）

(施行期日)

この規程は、平成26年8月5日から施行する。

附 則（平成27年規程第2号、第13号）

(施行期日)

この規程は、平成27年4月1日から施行する。

## 令和4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	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 特任教授	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(JCHO) 理事	神経分野
専門委員	小枝 達也 国立成育医療研究センター 副院長	発達障害
専門委員	高橋 孝雄 慶應義塾大学医学部小児科 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脳神経内科 教授	神経分野
専門委員	戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学 教授	神経内科学分野 (分子脳科学分野)
専門委員	福田 正人 群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 教授	神経精神医学
専門委員	水野 雅文 東京都立松沢病院 院長	精神分野 (心理社会学的研究)
行政委員		厚生労働省精神・障害保健課
行政委員		厚生労働省難病対策課
オブザーバー		厚生労働省厚生科学課



## 令和4年度 精神・神経疾患研究開発費課題表

課題番号	研究課題名	主任研究者	研究事業額(円)	終了予定年月	研究者数(人)
3 年度班	2-1	睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築研究 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 部長 栗山 健一	10,630,000	令和5年3月	5
	2-2	ストレス関連疾患の認知行動療法の治療反応性と遺伝子・バイオマーカーの探索 精神保健研究所 所長 金 吉晴	8,370,000	〃	8
	2-3	双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備 病院 身体リハビリテーション部 部長 原 貴敏	8,460,000	〃	9
	2-4	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 トランスレーショナル・メディカルセンター(TMC) センター長 小牧 宏文	42,490,000	〃	23
	2-5	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 神経研究所 疾病研究第一部 部長 西野 一三	34,190,000	〃	18
	2-6	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 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長 青木 吉嗣	28,070,000	〃	23
	2-7	発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ 神経研究所 微細構造研究部 部長 一戸 紀孝	30,160,000	〃	10
	2-8	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 神経研究所 モデル動物開発研究部 部長 関 和彦	14,740,000	〃	7
	2-9	神経系難病の臨床開発促進におけるナショナルセンターの果たすべき研究基盤整備の検討 病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援部 部長 中村 治雅	8,370,000	〃	12
2 年度班	3-1	バイオマーカーにもとづく精神疾患治療法の研究開発基盤構築 精神保健研究所 精神薬理研究部 部長 山田 光彦	52,310,000	令和6年3月	8
	3-2	デジタル技術等による認知行動療法の作用機序の解明と国民生活への実装拡張 認知行動療法センター(CBT) センター長 久我 弘典	9,290,000	〃	4
	3-3	認知症・神経変性疾患の基礎・臨床融合研究 神経研究所 所長 岩坪 威	17,090,000	〃	9
	3-4	疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析を基盤とした神経変性疾患の統合的・双方向性研究 病院 脳神経内科診療部 部長 高橋 祐二	16,500,000	〃	11
	3-5	神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究 神経研究所 疾病研究第五部 部長 荒木 敏之	8,420,000	〃	5
	3-6	小児期発症不随意運動症の克服に向けた研究 病院 脳神経小児科診療部 特命副院長 佐々木 征行	9,500,000	〃	5
	3-7	NCNPにおけるバイオバンク機能の統合・標準化と試料・情報の利活用推進のための基盤研究 メディカル・ゲノムセンター(MGC) センター長 後藤 雄一	16,920,000	〃	8
	3-8	NCNPブレインバンクの運営およびブレインバンク生前登録システムの推進 病院 臨床検査部 部長 高尾 昌樹	21,810,000	〃	15
	3-9	ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明 神経研究所 病態生化学研究部 部長 星野 幹雄	25,810,000	〃	16
	3-10	精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化と臨床応用に関する研究 病院 放射線診療部 部長 佐藤 典子	15,910,000	〃	7

課題番号	研究課題名	主任研究者	研究事業額(円)	終了予定年月	研究者数(人)	
初年度班	4-1	アディクションの病態・症候・治療に関する包括的研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 部長 松本 俊彦	9,840,000	令和7年3月	9
	4-2	包括的精神保健サービスを実現するための協働のあり方と人材育成に関する研究	精神保健研究所 地域精神保健・法制度研究部 部長 藤井 千代	10,290,000	〃	5
	4-3	新型コロナウイルスの罹患後精神症状に関する疫学的検討	精神保健研究所 部長 西 大輔 公共精神健康医療研究部 室長 臼田 謙太郎 (4/1～30、9/1～) (5/1～8/31)	9,070,000	〃	4
	4-4	神経発達症の多様性の基盤となる病態解明と個別性に応じた治療法の開発と普及	精神保健研究所 知的・発達障害研究部 部長 岡田 俊	3,000,000	〃	3
	4-5	持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究	病院 てんかん診療部 部長 中川 栄二	10,830,000	〃	13
	4-6	データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進	神経研究所 疾病研究第七部 部長 本田 学	14,610,000	〃	11

25 研究課題

436,680,000 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37号(通巻45号)令和4年度

発行 令和5年3月31日  
発行者 岩 坪 威  
編集者 村 松 里衣子  
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

---

