

東京都医学総合研究所年報

2019年版

公益財団法人 東京都医学総合研究所

目 次

研究活動（2018年度）

| | |
|---------------------|----|
| 1. 医学総合研究所で取り組む研究課題 | 1 |
| 2. 第3期プロジェクト研究概要 | 5 |
| 3. 主な研究成果 | 9 |
| 4. 2018年度 研究業績 | 37 |

研究活動（2018年度）

1. 東京都医学総合研究所で取り組む研究課題

| 区分 | 研究課題名 | 研究の必要性 | これまでの研究成果 |
|---------------------------------|---------------|---|---|
| がん と 感 染 症 | ① ゲノムとがん | がん細胞のゲノムは「不安定」であり多くの変異、遺伝子異常を蓄積している。ゲノム不安定性は、染色体の複製や修復、分配などを担う機能の異常と深く関連する。本研究課題では、染色体・ゲノムの世代を通じた安定な維持、継承のメカニズム、その不全がもたらす細胞レベル、個体レベルでの異常を解明するとともに、種々のがん細胞、腫瘍のゲノム、エピゲノムレベルでの変化、遺伝的特性、あるいは異常増殖の基盤となる細胞周期・染色体サイクル制御異常を解明する。これらの知見は、がん征圧のための新しい分子標的の発見をもたらすと同時に、がんのタイプに基づいた個別治療法の開発の基盤ともなる。がんの撲滅のためには、予防、早期発見がきわめて重要である。それとともに、がん患者の苦痛を軽減する治療も望まれる。このために本研究課題では、種々のがん細胞、腫瘍におけるバイオマーカーの同定と簡便、迅速な早期診断法の開発もめざし、がんの早期発見・治療及びがん性疼痛の治療の新たな戦略を見出す。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎ゲノムの安定な維持、伝搬と発がんのメカニズムの解明 ◎がんバイオマーカーの探索と迅速な診断法の開発 ◎疼痛治療における鎮痛薬感受性予測システムの開発 |
| | ② 感染症の克服 | 新興及び難治性ウイルス感染症の予防に有効なワクチンや新たな治療法の確立をめざす。新型インフルエンザウイルスに対してプレパンデミック不活化ワクチンが備蓄されている。しかし、流行株が予測できないこと、接種後効果が出るまで長期間かかることが問題視されている。そこで、単回接種・短期間でも有効な組換え生ワクチン等による予防法の確立をめざす。また、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス等持続感染化するウイルス疾患の治療は困難である。ウイルス複製を抑制する核酸アナログやプロテアーゼ阻害剤等が治療に用いられているが、薬剤耐性ウイルスが出現し易く、終生投薬治療が必要である。そこで、宿主因子を標的にした抗ウイルス剤と免疫による排除系の強力な活性化をもたらすことで、これら根治困難なウイルス疾患の完全な病態制御をめざす。また、ポリオウイルスの示す向神経性の機序を解析することにより、病原ウイルスの組織特異性獲得機序を明らかにする。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎ポリオワクチン検定マウスの開発 ◎C型肝炎ウイルス粒子の同定 ◎インターフェロン治療効果予測法の確立 ◎宿主因子を標的にした抗C型肝炎ウイルス剤の開発 |
| 脳 の 疾 患 と 障 害 | ③ 認知症と神経難病 | アルツハイマー病やパーキンソン病、レビー小体型認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症等で蓄積する異常蛋白質(タウ、 α シヌクレイン、TDP-43、ポリグルタミン等)の発現機序と神経細胞変性過程の解明により、これら認知症疾患や成人期神経難病の診断法・治療法の開発を行う。特にアルツハイマー病脳へのアミロイド β 蛋白質蓄積を減少させるDNAワクチンの実用化を推進する。さらに、多様な神経難病や様々な原因に起因する末梢神経障害について、ヒトの脳神経系の解析と動物・細胞モデルの解析とを融合して進め、その病因・病態を明らかにして治療法の開発に結びつける。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎パーキンソン病における細胞死阻止法の開発 ◎βアミロイドに対するDNAワクチンの開発 ◎認知症とALSに共通する原因蛋白質異常を発見し、病態を解明 |
| | ④ こどもの脳の発達 | 今日の医療の進歩にもかかわらず、脳発達障害の発生頻度は減少しておらず、広汎性発達障害(自閉症)や注意欠陥多動性障害(ADHD)などの脳発達障害の解明は、少子化社会を迎えた日本においては喫緊に解決すべき課題である。また、小児神経疾患は、脳炎、長期療育を伴う知的障害、脳性麻痺、重症心身障害、てんかん、小児脳腫瘍、代謝異常症など多様であり、治療も内科的治療から脳外科的治療まで多岐にわたるが根治的治療法は確立していない。このため、機能画像的、病態医学的、診断病理学的、生理学的な研究を推進し、新たな治療法・リハビリテーション法の開発を目指す。また、脳の形成を制御する遺伝子機能や、てんかん発作などの活動に依存的な遺伝子・分子機構の解明のための研究を行い、革新的な医療の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎てんかん発作後の記憶障害のメカニズム解明 ◎難治性てんかんの手術療法開発への寄与 ◎酸化ストレスと脳発達障害の関係を解明 |

| 区分 | 研究課題名 | 研究の必要性 | これまでの研究成果 |
|------------|----------------|---|--|
| 精神の障害 | ⑤ 心の病の原因究明 | <p>各種の精神障害(気分障害、不安・ストレス性障害、統合失調症、物質依存、睡眠障害など)に対して、遺伝学的・分子生物学的手法による原因究明のための研究を進展させる。各病態において、遺伝子多型や候補遺伝子・関連遺伝子の解析、死後脳や生体試料を用いた生化学的解析、生物学的脆弱性に関する分子・細胞レベルの解析、遺伝子改変マウスを用いた行動レベルの解析などにより、原因及び基礎メカニズムを解明する。あわせて脳波や自律神経活動などの精神生理学的指標の分析や、ニューロイメージング手法による病態解明および治療指標や早期診断に役立つ研究を進める。さらに新規薬剤の開発や、病態に影響する栄養素の研究、動物モデルによる候補治療薬標的分子の作用機序の解析などを通じて、オーダーメイドの治療法や予防法の実現をめざす。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ◎統合失調症の発症原因遺伝子の発見 ◎遺伝子解析による薬物感受性予測法の開発 ◎過眠症の病態に関与する遺伝子の発見 |
| | ⑥ 心の健康づくり | <p>少子高齢化、経済や文化のグローバル化、情報やコミュニケーションのIT化は、社会構造と個人の意識を変容させ、家庭、職場、学校、地域の環境に大きな変化をもたらしている。それに関連して生じるストレスや葛藤は個人のメンタルヘルス不調につながりやすく、メンタルケアの充実が必要とされる。具体的問題として、たとえば自殺やうつ病の増加、蔓延する薬物乱用、児童思春期の不適応や問題行動、心的トラウマがもたらすPTSD 関連障害、司法精神医学的課題としての加害行動の病理等は、新たなメンタルヘルスプロモーションのあり方の研究を求めている。その目的に向けて、エビデンスを重視した実証的研究手法により、疫学的実態、効果的な治療・介入や予防教育についてあきらかにし、望まれる制度や政策の実現にも寄与することをめざす。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ◎PTSD 診断尺度の開発と普及 ◎依存症診断尺度の開発と普及 ◎母親のメンタルヘルスと子育て支援 |
| 療養者・障害者のケア | ⑦ 看護・介護ケアとリハビリ | <p>脳血管障害、がん、神経・筋疾患、精神疾患に伴う残遺症状や機能障害を原因とした健康問題や日常生活の支障を軽減することは、障害に苦しむ人々のQOL(生活の質)の向上にとって必須である。この研究課題では、その目的に向けて、よりよい看護・介護法、リハビリ法、代替法や緩和ケア法の開発を目指す研究を推進する。なかでも、非侵襲的人工呼吸法(NPPV)など療養者と介護者に負担が少なく安全な看護支援法や在宅医療管理法の開発、地域で生活を営む障害者の社会復帰・社会参加の支援の充実、保健・医療・福祉が連携した費用対効果の高いサービス提供体制の確立などを目指した研究を展開する。また、専門医療機関と連携して、客観的な指標に基づく看護・介護の評価システムを用いた実証的な調査研究を行う。さらに、高次脳機能、運動・感覚システム、精神疾患病態等に関する神経科学研究から得られた新知見をリハビリテーションの現場で活用するための新しい装置や手法開発の研究を推進する。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ◎ALS の在宅人工呼吸器療法の確立と制度化への貢献 ◎大脳半球損傷後の高次脳機能障害の診断法の確立 ◎筋活動の定量的解析による運動機能評価法の開発 ◎統合失調症理解のための本人・家族向け DVD 教材の開発と普及 |
| | ⑧ 蛋白質の代謝と疾病 | <p>蛋白質は細胞の増殖や分化など生命活動の基盤を司っており、酵素、細胞骨格、転写因子、受容体など多種多様な機能を持つ。従って蛋白質の破綻は、悪性腫瘍、メタボリック症候群、自己免疫疾患、筋疾患、神経変性疾患など様々な病態を引き起こす。疾患の診断・治療・予防のためには、これら蛋白質の構造と機能を分子レベルで解明し、蛋白質の機能不全による病態発症機序の分子メカニズムを明確にすることが極めて重要である。全ての蛋白質は千差万別の寿命をもってターンオーバーしており、その間にリン酸化、ユビキチン化、ペプチド鎖切断、など機能変換のための様々な翻訳後修飾を受ける。しかし、蛋白質の代謝システム、糖・脂質の合成・分解に関与する酵素機能、さらに、蛋白質と他の生体分子との相互作用による情報伝達のメカニズムなど蛋白質の作用の大部分が未知のままである。そこで本研究課題では、生化学、プロテオーム、分子生物学、細胞生物学、構造生物学、遺伝学などの最先端技術を駆使して、蛋白質が生命活動において果たす役割を解明し、その作動原理に関する新しい概念の創成をめざす。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ◎細胞性免疫におけるプロテアソームの役割の解明 ◎神経細胞の自食作用が、神経変性疾患の発症を食い止める ◎組織特異的カルパインの新しい作用機序の発見 ◎リン脂質代謝酵素の生理的機能の解明 |

| 区分 | 研究課題名 | 研究の必要性 | これまでの研究成果 |
|-----------------------------|------------------|--|--|
| 先端 的 基 礎 研 究 | ⑨ 生体防御のメカニズム | 花粉症・気管支喘息・アトピー性皮膚炎は、都内でも患者数の多い疾患である。また、欧米型の食生活によるメタボリック症候群も年々深刻化している。このようなアレルギー性疾患や生活習慣病は、T細胞、肥満細胞、脂肪細胞等の調節異常に起因するため、まず責任細胞の増殖・分化・動員の分子機構を明らかにする必要がある。一方、内的要因によっておこる自己免疫疾患、代謝異常、難治性臓器変性疾患の例も多い。これらを克服するには、破綻した細胞機能と責任分子とを同定し、これらを薬物投与や細胞移植によって正常化させなければならない。組織幹細胞やiPS細胞を用いた再生医療法も考慮されるべきである。本研究課題では、生体防御のメカニズムを個体・細胞・分子レベルで研究し、それらの破綻に起因する各種疾患の治療法・予防法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎アレルギーマウスの作出、ならびにアレルギー責任細胞の発見 ◎花粉症を軽減させる新しい治療法の研究 ◎肥満性糖尿病の悪化因子ケモカイン CXCL14の解明 |
| | ⑩ 疾病の遺伝学 | 本研究課題は、ヒトの疾患とその責任遺伝子との相互関係を遺伝学的手法により解明し、疾病の原因究明やそれを基礎とした新規治療法の開発につなげることを目的としている。方法は以下の2つである。第1は、ヒト疾患、あるいはヒト疾患モデル動物の多様な表現型を支配する責任遺伝子を同定し、その遺伝子の構造と機能から、病気の原因を明らかにしていく遺伝学的方法である。第2は候補責任遺伝子を用いて遺伝子改変マウスを作出し、特定の遺伝子の機能が疾病発症と対応するかどうかを検証する逆遺伝学的方法である。これらの研究の結果、樹立されたヒト疾患モデル動物は、有用なリサーチツールとして、標的となる様々な疾病の治療法や予防法の開発に役立つ。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎標的細胞ノックアウト (TRECK) 法によるヒト疾患モデルマウスの作出 ◎ヒト疾患モデルマウスを用いた難聴、白内障原因遺伝子の究明 ◎ミトコンドリア病研究のためのミトコンドリア可視化マウス ◎アトピー性皮膚炎モデルとしての無毛化マウス |
| | ⑪ 高次脳機能とその異常 | 人が円滑な社会行動を遂行するために欠くことのできない高次脳機能(認知機能、統合・連合機能、情動機能、行動制御機構など)について生理学的、解剖学的、および分子生物学的手法によりメカニズム解明の研究を行なう。そして、脳卒中・脳外傷・てんかんをはじめ様々な原因によって起こる高次脳機能障害(学習・記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害、失語症など)の病態解明および脳機能障害の治療法の開発のための研究を推進する。また、大脳を中心とした各高次脳機能のシステムの解析に加えて、神経細胞間の伝達機構、細胞内分子機構の解析、機能遺伝子及び行動遺伝学的解析を行なう。脳血流やエネルギー代謝を指標にした、脳機能を画像化する新しい技術を応用して、新規的な診断・治療法の開発のための研究も進める。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎神経毒を利用するシナプス伝達機能の解明 ◎意欲や動機付けの脳内メカニズムの解明 ◎記憶障害に関与する遺伝子の発見 ◎新しい脳活動計測法の開発 |
| | ⑫ 運動感覚機能とその異常 | 人の行動をハードウェア的に支える運動システム(運動皮質連合野、基底核、小脳、脳幹・脊髄の運動神経核、末梢神経・筋)、および感覚システム(視覚・聴覚・味覚・嗅覚・体性感覚)をシステムレベルから分子レベルまでの多層的・複合的アプローチで研究し、その機能障害の克服を図る。特に、大脳-小脳-基底核連関における情報処理機構を解明する研究を推進し、運動失調をきたす疾患(パーキンソン病、脊髄小脳変性症など)で見られる運動システム異常の病態解明や治療法開発を目指す。また、脳血管障害、脳脊髄損傷、糖尿病や遺伝性ニューロパチー、神経炎などの末梢神経障害、筋疾患、視機能障害などの病態、およびペインコントロールや感覚機構の解明のための研究を行う。それらにより、遺伝子治療や細胞移植治療、ブレインマシンインターフェースを駆使したサイバー医療等の革新的医療の実用化にも積極的に取り組んでいく。 | <ul style="list-style-type: none"> ◎随意運動時における脊髄の運動制御機構の解析 ◎不随意運動の神経回路機能の解明 ◎正常眼圧緑内障の発症メカニズムの解明 |

研究活動 (2018 年度)

2. 第3期プロジェクト研究概要

第3期プロジェクト研究概要

| No. | プロジェクトリーダー | プロジェクト名/略称/英語名 | 意義 | 目標 |
|-----|------------|--|--|--|
| 1 | 正井久雄 | がんなどの疾患に関連するゲノム構造の多様性と継承・維持の分子機構 ゲノム動態プロジェクト Genome Dynamics Project | ゲノム上には多くの遺伝子とそれを制御するシグナルとともに、染色体の複製・娘細胞への分配など、ゲノムの継承・維持に関与する多様な配列・構造が存在する。これらの構造や個々の過程に関与する因子の変化は、がん等の疾患の原因となる。本プロジェクトでは、ゲノム維持・継承の要となるゲノム複製とその制御機構、及びゲノムの多様な構造やその制御因子の生理的意義を解明することにより、ゲノムの変化が疾患の発生といかに関わるかを解明し、新規の診断、治療法の開発に応用することをめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●ヒト細胞から細菌にまで保存されるゲノム複製開始の分子基盤を解明する。 ●ゲノムの安定な継承・維持に関与する因子やゲノム上の特殊構造の生理的意義を解明する。 ●得られる基礎的な知見に基づき、制がんの新規診断・治療戦略を構築する。 |
| 2 | 吉川欣亮 | 哺乳類遺伝学を基盤とした疾患の原因解明 哺乳類遺伝プロジェクト Mammalian Genetics Project | 哺乳類疾患モデル動物は遺伝学研究によって多くの疾患の原因解明に貢献してきた。しかし、今なお多くの疾患に関係されている遺伝的原因是に十分解明されていない。これらのモデル動物は病態理解、新薬評価のためにも必須であり、その開発は重要な研究課題である。本プロジェクトでは、解析困難なヒトの疾患の病態解明に役立つモデル動物を樹立し、順遺伝学的解析によるこれらの発症原因の解明をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●哺乳類モデル動物の利用によって病気の発症と遺伝子異常との関係を解明し、遺伝子診断や病気の予防・治療に役立つ遺伝情報を蓄積する。 ●ヒトの病態評価や、新たな薬・機能性食品の開発へ貢献できる哺乳類モデル動物を樹立する。 |
| 3 | 安井文彦 | インフルエンザ及びB型・C型肝炎ウイルス感染症の予防と治療 感染制御プロジェクト Viral Infectious Diseases Project | 季節性インフルエンザは、毎年約1万人もの死者をもたらしていることに加え、致死性が高い新型インフルエンザが、東京などの超人口密集地で流行した場合には、その人的・社会的被害は想像を絶するものとなる。また、わが国では、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス感染が肝がん発症原因の90%以上を占めており、安全で安価な治療法の開発は重要かつ緊急の社会的要請となっている。本プロジェクトでは、新型を含むすべてのA型インフルエンザウイルスに有効なワクチンや新たな治療薬の開発をめざすとともに、ウイルス性肝炎の治療ワクチン開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●季節性インフルエンザ、新型インフルエンザの病態を解明し、予防・治療法の開発をめざす。 ●B型、C型肝炎ウイルス感染症の病態を解明し、治療法の開発をめざす。 |
| 4 | 小池 智 | ウイルス感染のメカニズムに基づいた治療薬等の開発 ウイルス感染プロジェクト Neurovirology Project | 国内外においてウイルスの流行により健康被害や社会的経済損失が発生している。ウイルスは宿主の中で複製して病気を引き起こすことから、ウイルス側ならびに宿主側の両方の要因を解析し、その予防や治療の対策を立てることが重要である。本プロジェクトでは近年アジアで大流行が見られているエンテロウイルス、ならびにインフルエンザウイルスを取り上げ、これらのウイルスの複製のメカニズムを明らかにし、治療薬の開発等につながる研究を展開する。 | <ul style="list-style-type: none"> ●エンテロウイルス71の病原性を支配するウイルス側要因と宿主側の要因を解明する。 ●インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼ活性を阻害する抗インフルエンザ薬の開発等をめざす。 |
| 5 | 廣井隆親 | 粘膜免疫による花粉症等アレルギー疾患の治療法 花粉症プロジェクト Allergy and Immunology Project | 都民の1/4が患っているスギ花粉症は、根本治療法として舌下免疫療法が保険適用された。しかしながら免疫療法の有効性は約半分程度であり、アレルギー治療は依然として抗アレルギー薬等の対症療法が中心である。本プロジェクトでは、アレルギー免疫療法の作用メカニズムを解明し個々の患者に適した既存療法の改善と新規療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●アレルギー疾患の病態形成メカニズムと免疫療法の作用メカニズムを解明する。 ●舌下免疫療法におけるオーダーメイド医療を確立する。 ●臨床応用できるアレルギー新規治療法や新薬を開発する。 |
| 6 | 芝崎 太 | がん・感染症の分子標的探索による診断・治療法の開発 分子医療プロジェクト Molecular Medical Research Project | 高齢化によるがんの増加と世界的な新興・再興感染症の発生は、現在大きな社会問題となっている。本プロジェクトでは、これらの問題を克服するために、がん、感染症を中心とした新規分子標的の探索と解明による基礎研究を推進する。あわせて、産官学医連携や都立病院等との橋渡し研究を進めて、次世代の診断法や機器、新しい治療法開発などの実用化をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●がん・感染症を中心とした分子標的の探索と解析を進め、分子標的による診断・治療法を開発する。 ●産官学医連携による橋渡し研究を推進する。 |
| 7 | 長谷川成人 | 認知症の発症と進行機序の解明 認知症プロジェクト Dementia Research Project | 首都東京においては超高齢化が進み、認知症対策は急務である。徐々に病態が進行するアルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症などの認知症疾患については、根本治療法は未だにない。本プロジェクトでは、解明されていない脳の異常病変の解析を進め、病態を再現する試験管、細胞、動物モデルを構築し、病態進行を抑える薬剤や治療法の開発を目標とする。 | <ul style="list-style-type: none"> ●剖検脳の神経病理、生化学解析を行い、分子病態を明らかにする。 ●患者病変を再現する試験管、細胞、動物モデルを構築し、病態進行を抑制する薬剤や治療法を開発する。 ●本プロジェクトチームが提唱した伝播仮説のメカニズムを解明する。 |
| 8 | 齊藤 実 | 学習記憶機構の原理と障害の解明 学習記憶プロジェクト Learning and Memory Project | 学習記憶は精神活動の基盤となる重要な脳高次機能であり、適正な学習記憶力の維持は生活の質の維持に必要である。本プロジェクトでは、脳がどのようにして必要な情報を記憶して保持し、必要に応じて読み出すのかを、記憶を担う神経回路と分子経路の働きから明らかにする。あわせて各種精神神経疾患や加齢により現れる記憶障害の原因を分子・回路レベルで探り、その対策に資する基盤情報を提供する。 | <ul style="list-style-type: none"> ●ショウジョウバエモデルで学習記憶を担う遺伝子を同定し、最新のイメージング・光操作技術により記憶過程の可視化に挑む。 ●ショウジョウバエモデルから得られた知見を哺乳類モデルで検証することにより学習記憶の基本原理を明らかにする。 ●ショウジョウバエモデルと哺乳類モデルでの相補的解析から各種記憶障害病態の分子基盤と神経基盤を抽出する。 |

| No. | プロジェクトリーダー | プロジェクト名/略称/英語名 | 意義 | 目標 |
|-----|--|--|--|---|
| 9 | 西村幸男 | 脳脊髄損傷後の機能回復機序解明と機能再建法の開発 脳機能再建プロジェクト Neural Prosthesis Project | 日本には10万人の脊髄損傷患者、130万人の脳梗塞患者があり、これらの麻痺した運動機能や体性感覚機能を取り戻すための革新的な治療戦略が待望されている。本プロジェクトでは、不治の病であると考えられている脳脊髄損傷患者の随意運動機能と体勢感覚機能を取り戻す革新的な治療法を開発し、脳脊髄損傷によって失った機能である“自分の身体を感じ、自分で動かす”ことを再獲得することをめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●コンピューターインターフェイス技術を用いた人工神経接続により、脳脊髄損傷患者の運動機能を再建する。 ●体性感覚機能の再建を実現する人工神経接続法を開発し、その有効性を検証する。 ●心と身体を繋ぐ神経基盤を解明し、それに基づいた機能回復促進法を開発する。 |
| 10 | 佐久間啓 | こどもの脳における環境維持機構の解明 こどもの脳プロジェクト Developmental Neuroimmunology Project | こどもの脳には大人の脳には見られない神経細胞のみならずグリア細胞の様々な働きがある。脳が発達するためには、これらの営みが正常に制御される必要がある。本プロジェクトでは、主に免疫系の視点から、発達期の脳内環境を維持するための仕組みと、その破たんによる脳炎・脳症など、こどもの脳疾患の原因を解明し、予防法、治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●発達期の脳内環境の維持のために、神経細胞やグリア細胞が司る神経免疫の役割を解明する。 ●こどもの脳における脳内環境維持のための免疫系と非免疫系のネットワークを解明する。 ●こどもの脳疾患における脳炎・脳症などの発症機序を解明し、新たな予防法、治療法の開発をめざす。 |
| 11 | 山形要人 | シナプス可塑性の異常と疾患 シナプス可塑性プロジェクト Synaptic Plasticity Project | シナプスは神経細胞同士の情報伝達部であり、外からのストレスに適切に変化する性質（シナプス可塑性）をもちながら機能している。多くの精神・神経疾患においてはシナプスの異常が指摘されているが、その全貌は明らかではない。本プロジェクトでは、シナプス可塑性の異常によって生じる難治性てんかんや知的障害、自閉症などの疾患モデル動物を作製し、その発症メカニズムを明らかにすることにより、新しい予防法、治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●シナプス可塑性の異常による難治性てんかん、知的障害等の発症機構解明と治療法開発をめざす。 ●シナプス可塑性の異常による自閉症の発症機構解明と治療法開発をめざす。 |
| 12 | 岡戸晴生 | 神経細胞の分化・生存とその障害の分子機構 神経細胞分化プロジェクト Neural Development Project | 神経細胞に成長する前の神経前駆細胞と、それらから生まれた神経細胞が成熟して生き延びてゆく過程（分化・生存）を制御する因子には、精神発達遅滞、加齢性脳障害や脳腫瘍の発生に関与するものがある。本プロジェクトでは、神経細胞の分化・生存をつかさどる分子メカニズムや環境因子の影響を明らかにし、脳の発達や機能維持の機構を解明し、それらの障害による難治性の脳神経疾患を克服する治療法、予防法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●神経細胞の分化・生存をつかさどる分子メカニズム等を研究し、新たな脳の発達や機能維持の機構を解明する。 ●上記の機構の破たんによる難治性脳神経疾患の予防法、治療法の開発をめざす。 |
| 13 | 前田信明 (2015～2018年度) 丸山千秋 (2019年度～) | 神経回路の形成とその発達異常のメカニズム 神経回路形成プロジェクト Neural Network Project | 発達過程における脳の中で新たに誕生した神経細胞は、脳内を移動しながら神経突起を適切に伸長して神経回路を形成する。これらの神経回路形成に異常が生じると、脳形成異常など様々な神経疾患の原因になると考えられている。本プロジェクトでは、神経回路形成を制御する細胞外環境因子の機能に関する分子機構や、興奮性と抑制性の神経細胞の移動メカニズムを解明することにより、精神・神経疾患の新しい予防法、治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●神経細胞の発達期における移動、神経突起形成などによる神経回路形成の分子メカニズムを解明する。 ●神経回路形成異常によって生じる精神・神経疾患の病因解明と治療法の開発に寄与する。 |
| 14 | 西田淳志 | 心の健康づくりのための予防・治療・リハビリ法 心の健康プロジェクト Mental Health Promotion Project | 現代ストレス社会の縮図といえる大都市では、心の健康を蝕むさまざまな要因が溢れる一方、個人を支える人々の絆は薄まっている。このような中で臨床医学・社会医学的方法論により心の健康づくり研究の多面的な推進が求められている。本プロジェクトでは、少子高齢化が進む東京において区・市と連携した大規模出生コホート研究の実証的成果や臨床・ケア現場との協働によるプログラム開発等を通じ、大都市の心の健康づくりに取り組む。 | <ul style="list-style-type: none"> ●思春期のメンタルヘルス問題の予防要因やウェルビーイング増進要因を明らかにする。 ●地域で暮らす認知症の人と家族へのケアを向上させる。 ●精神疾患の急性期入院医療と退院後外来医療とを結ぶ移行期支援プログラムを開発する。 |
| 15 | 新井 誠 | 統合失調症の原因究明と予防・治療法の開発 統合失調症プロジェクト Schizophrenia Research Project | 統合失調症は患者と家族の暮らしと健康に大きな影響を及ぼす心の病であり、患者数は80万人におよぶ。ほとんどの患者は10代から20代に発症し、その後長期間の治療を余儀なくされるが、根本的な原因は不明で対症療法的治療が行われているのが現状である。本プロジェクトでは、神経科学的手法により統合失調症の原因究明を進め、より有効な予防・治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●統合失調症の診断治療に役立つバイオマーカーを明らかにする。 ●都立病院と連携して早期診断法の開発をめざす。 ●統合失調症の原因を解明し新たな予防・治療法を開発する。 |
| 16 | 楯林義孝 | うつ病の原因究明と診断・治療法の開発 うつ病プロジェクト Affective Disorders Project | うつ病など気分障害は近年患者数が増加しており、自殺の主要原因となるなど、その社会負担は重い。病態が未だ不明で客観的診断法もなく、治療法も十分ではない。本プロジェクトでは、脳の異常部位の同定およびそれに基づく客観的診断法の開発を行うとともに、うつ病動物モデル系や神経-グリア相関、特にオリゴデンドロサイトなど脳細胞レベルのモデル系の解析を通してより副作用の少ない治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●うつ病動物モデルを確立するとともに、オリゴデンドロサイトなど脳細胞レベルでの解析を進め、気分障害の病態解明を行なう。 ●基礎と臨床を橋渡し研究を中心に行い、画像や血中バイオマーカーなど客観的診断法および新規治療法を開発する。 |

| No. | プロジェクトリーダー | プロジェクト名/略称/英語名 | 意義 | 目標 |
|-----|--|--|--|---|
| 17 | 本多 真 | 睡眠覚醒制御の解明と睡眠障害の治療法開発 睡眠プロジェクト Sleep Disorders Project | 現代社会では夜型化と短時間睡眠化が進行し、労働の質的变化もあって慢性的な睡眠障害を訴える人が増えている。睡眠障害の最大の問題は眠りに伴う日常生活上の支障である。また中途覚醒は加齢等に伴って多くみられるが有効な治療法がない。本プロジェクトでは、過眠症状や睡眠分断化症状を呈する睡眠障害の病態を解明し、早期診断・治療効果判定に使うバイオマーカーや新規治療薬の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●過眠を呈する睡眠障害の病態を解明し、診断・予防・治療法を開発する。 ●睡眠維持安定化作用を持つ物質の奏功基盤を解明し、新規治療法を開発する。 ●覚醒制御の基盤を細胞・動物モデルで調べ、健康的な睡眠の条件を明らかにする。 |
| 18 | 池田和隆 | 依存性薬物の作用機序解明とその医療応用 依存性薬物プロジェクト Addictive Substance Project | 依存性薬物は、深刻な社会問題である薬物依存や幻覚・妄想の原因である一方、疼痛や発達障害などの治療薬として広く用いられている。本プロジェクトでは、依存性薬物の作用機序を解明し、その成果を医療応用するための研究を進めることで、依存症などの新たな治療法や予防法を開発し、テーラーメイド疼痛治療法などの疼痛管理技術の向上や、注意欠如多動性障害 (AD/HD) や自閉症スペクトラム障害などの発達障害の新規治療法を開発する。 | <ul style="list-style-type: none"> ●依存性薬物の作用機序に基づく依存症などの治療法および予防法を開発する。 ●個々人の遺伝子に合った早期からの適切な疼痛治療法の改良と適応拡大をめざす。 ●AD/HD、自閉症スペクトラム障害などの発達障害の新規治療法を開発する。 |
| 19 | 反町洋之 (2015~2018年1月) 小野弥子 (2018年2月~) | カルパイン機能不全による疾患の発症分子機構の解明 カルパインプロジェクト Calpain Project | カルパインは、様々な細胞内蛋白質を切断して機能や構造を変換することにより、細胞を、ひいては生体を調節している酵素である。そのため、カルパインがうまく働かなくなると筋ジストロフィーや胃出血など、様々な疾患が発症する。本プロジェクトでは、カルパインがどのように細胞の働きを調節しているのか、分子のレベルで解析し、これらの疾患が発症する仕組みを明らかにすることで、疾患の診断や治療の方向性を示す。 | <ul style="list-style-type: none"> ●カルパインの作用機序を分子レベルで解析し、その生理機能を明確にする。 ●カルパインなどの遺伝子改変マウスを疾患モデルとして、発症機構を解析する。 ●カルパイン不全疾患での関連分子の変化を解析し、その診断・治療の方向性を示す。 |
| 20 | 松田憲之 | ユビキチンシステムの異常と疾患 ユビキチンプロジェクト Ubiquitin Project | ユビキチンは細胞内において、さまざまな蛋白質や細胞小器官の生死を司り、それらの運命を決定付ける因子である。近年、ユビキチンの異常は、パーキンソン病をはじめとする様々な疾患と密接に関係することが示唆されている。本プロジェクトでは、謎に包まれたユビキチンの生体内における役割を解明するとともに、パーキンソン病などの神経変性疾患との関連を明らかにする。 | <ul style="list-style-type: none"> ●ユビキチンに着目しながら、パーキンソン病などの神経変性疾患の発症機構に迫る。 ●生体内のユビキチン環境を改変して、病気のモデル動物を作製する。 ●生体内で様々な役割を担っているユビキチンの機能を明らかにして、ヒトの健康維持に役立てる。 |
| 21 | 原 孝彦 | 幹細胞を利用した血液再生医療技術とがん治療法の開発 幹細胞プロジェクト Stem Cell Project | 造血幹細胞は、臓器に血を送り出し、がんや感染症と戦う免疫細胞を産み出してくれる、生体にとって必須な細胞である。高齢化社会を迎えたわが国では、骨髄移植や輸血のソースを確保する新しい医療技術の開発が求められている。また、がん細胞の増殖と転移には、造血幹細胞と共通の分子が使われていることが判明した。本プロジェクトでは、iPS細胞から造血幹細胞・血小板・免疫細胞を効率的に作り出す方法、そして幹細胞遺伝子を標的とした新しいがん治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●iPS細胞の試験管内培養によって、造血幹細胞・血小板・免疫細胞を効率的に作り出す方法を開発する。 ●急性白血病細胞の増殖を特異的に抑える、新しいがん治療薬の開発をめざす。 ●がんの転移に使われる分子を標的とした、新しい抗がん剤の開発をめざす。 |
| 22 | 宮岡佑一郎 | iPS細胞のゲノム編集による疾患の治療法の開発 再生医療プロジェクト Regenerative Medicine Project | iPS細胞には様々な医療応用が期待され、研究が進められているが、そのゲノムを操作することの困難さが高い障壁となってきた。しかし、ゲノム編集技術の発展により、その障壁も取り払われつつある。本プロジェクトでは、iPS細胞とゲノム編集技術を組み合わせることで、遺伝性疾患モデル作製による疾患の発症機序の解析、および疾患の原因となる変異を修正した iPS細胞による細胞移植治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●健康な人由来の iPS細胞に疾患の原因となる変異を導入することで、疾患を再現しその発症機序を明らかにする。 ●患者由来の iPS細胞の変異を正常な DNA 配列に修正し、細胞の機能を回復させて移植治療を行うための技術を開発する。 |
| 23 | 七田 崇 | 脳卒中における炎症と修復メカニズムの解明 脳卒中ルネサンスプロジェクト Stroke Renaissance Project | 日本は高齢化社会を迎え、脳卒中の患者数が増加している。脳卒中後の麻痺や脳機能の障害は、患者の社会復帰に大きな支障となっているが、脳卒中に対する有効な治療法はまだ十分に開発されていない。本プロジェクトでは、脳卒中患者の社会復帰を促すような新しい治療法を開発するために、損傷した脳がどのように回復するかを詳細に解明する。最近になって免疫学や神経科学の新しい研究手法が注目を浴びており、これらに応用することによって脳卒中研究を新しい角度から発展させ、脳卒中後の脳の再生、患者の社会への復活を主目標として研究を行う。 | <ul style="list-style-type: none"> ●脳卒中を起こした脳内で作られるタンパク質や脂質、低分子化合物に着目してそれらの機能や生理的意義を解明し、新しい脳卒中の治療法を開発する。 ●脳梗塞や認知症では脳内に炎症が起こるが、炎症を起こす原因物質を脳内から排除するメカニズムを解明し、これを新しい治療法の開発に応用する。 ●脳卒中を起こした後の脳内では、壊れた神経ネットワークが再形成されるが、このメカニズムを解明することによって、脳卒中患者の機能予後を改善する治療法の開発につなげる。 |
| 24 | 寛 慎治 | 運動障害の病態解明と神経疾患治療ナビゲーターの開発 運動障害プロジェクト Motor Disorders Project | 脳卒中・パーキンソン病・脊髄小脳変性症などでは、大脳皮質、基底核、小脳が複合的に障害されるため、その病態は複雑かつ多様である。その結果、病態の本質が不透明であり、治療の現状は対症的に留まる。本プロジェクトでは、3つの運動中枢の作動原理を解明し、その成果を踏まえて、神経疾患における複雑な病態を客観的なパラメータに変換し、治療にフィードバックするシステムを開発するなど、複合的研究を推進する。 | <ul style="list-style-type: none"> ●大脳・基底核・小脳の運動制御における機能連携を解明する。 ●多様な運動障害の病態を分析・可視化するアルゴリズムを開発する。 ●神経疾患の治療をガイドする神経疾患治療ナビゲーターの実用化をめざす。 |

| No. | プロジェクトリーダー | プロジェクト名／略称／英語名 | 意義 | 目標 |
|-----|------------|--|---|--|
| 25 | 原田高幸 | 網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法 視覚病態プロジェクト Visual Research Project | 日本における視覚障害者は160万人を超え、社会損失額は8兆円以上と試算されている。特に欧米型ライフスタイルの浸透や高齢化社会を背景に、「眼の成人病」ともいえる緑内障や糖尿病網膜症などの患者数増加が大きな課題となっている。本プロジェクトでは、高齢化を迎え増加する視覚障害者の生活の質（QOL）向上を図るために、難治性眼疾患モデルの開発を通して、詳細な発症メカニズムの解明と新たな治療法の開発をめざす。 | <ul style="list-style-type: none"> ●疾患モデル動物を用いて、網膜の神経保護療法を開発する。 ●視神経炎の発症メカニズムを解明する。 ●視神経再生を促進する手法を確立する。 |
| 26 | 中山優季 | ALS等神経難病療養者への看護ケアおよび療養支援システムの開発・評価 難病ケア看護プロジェクト ALS Nursing Care Project | 最重度の医療・障害ニーズをあわせもつとされるALS（筋萎縮性側索硬化症）療養者は、呼吸苦や食物が呑み込めない、意思疎通が図れないなどの人の尊厳にかかわる苦しみを抱えている。本プロジェクトでは、こうした状態の緩和法や住み慣れた地域で安全・安心な療養生活を送ることができるための支援システムなどを開発し、超高齢社会を迎えるわが国における在宅療養支援モデルを提示することにつなげ、QOLの向上へ寄与する。 | <ul style="list-style-type: none"> ●新たな意思伝達支援技術の実用化を推進し、必要な時に利用できるための支援体制の構築をめざす。 ●ALSや最重度の障害を持つ患者への生命の維持・尊厳につながる看護ケアを向上させる。 ●在宅医療安全や難病保健活動の推進により、安全な療養環境・支援システムの充実を図る。 |
| 27 | 三五一憲 | 糖尿病性神経障害の成因解明と治療戦略 糖尿病性神経障害プロジェクト Diabetic Neuropathy Project | 糖尿病患者数の増加は、特有の慢性合併症を誘発し、その対策が急務となっている。糖尿病性神経障害は合併症の中で最も出現頻度が高く、痛みやしびれ等の刺激症状が不眠や抑うつの原因となり、病期が進行すれば足切断や致死性不整脈等の深刻な事態を招く。本プロジェクトでは、神経障害の成因を解明し、有効な治療法を確立することにより、糖尿病患者のQOLの向上および健康寿命延長に貢献する。 | <ul style="list-style-type: none"> ●糖尿病モデル動物やニューロン・シュワン細胞の培養系等を用いて、糖尿病性神経障害の成因を解明する。 ●有効な神経障害治療法を確立する。 ●新たな血糖降下薬であるGLP-1受容体作動薬の神経系に対する直接保護作用に注目し、神経障害治療薬としての有用性を検証する。 |

研究活動 (2018 年度)

3. 主な研究成果

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究成果 |
|---|---|--|
| <p>(1) 概要 我々は、染色体の複製を中心にゲノムの安定な維持と伝播に関与するゲノム制御メカニズムの解明を目指している。このために、染色体複製を制御するゲノム領域を同定し、関与する因子群の詳細な解析を行った。本年度はグアニア4重鎖構造が細胞内でも形成される事を証明した。また、Rif1の機能ドメイン、核膜との相互作用に必要なアミノ酸領域を同定した。G4構造の複製開始・制御における普遍的メカニズムの解明を行い、それらの知見を診断、新規創薬、制癌戦略開発に結びつける。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名 Masai, H. <i>et al.</i> (2019). <i>Scientific Reports</i>, in press. Kobayashi, S. <i>et al.</i> (2019). <i>Mol. Cell. Biol.</i> pii: e00364-18; Masai, H. <i>et al.</i>, <i>J. Biol. Chem.</i> 293, 17033; Moriyama <i>et al.</i> (2018). <i>J. Biol. Chem.</i> 293, 3607; Irie <i>et al.</i>, <i>Eur. J. Med. Chem.</i> 130, 406; Moriyama <i>et al.</i> (2017). <i>Adv. Exp. Med. Biol.</i> 1042, 287; Masai <i>et al.</i> (2017). <i>Curr. Genet.</i> 45, 6494; Masai, H. (2017). <i>Cell Cycle</i> 6, 735; You <i>et al.</i> (2017). <i>NAR</i> 45, 6495; Matsumoto <i>et al.</i> (2017). <i>MCB</i> 37, pii: e00355-16; Tetsuya <i>et al.</i> (2017). <i>PNAS</i> 114, 1093; Yang <i>et al.</i> (2016). <i>Nature Communications</i> 7, 12135 (2016); You <i>et al.</i> (2016). <i>Cell Cycle</i> 15, 1213; Tanaka <i>et al.</i> (2016). <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 470, 546; Tanaka <i>et al.</i> (2016). <i>J. Biol. Chem.</i> 291, 6316; Zech <i>et al.</i> (2015). <i>PLoS One</i> 10, e0132595; Iguchi <i>et al.</i> (2015). <i>J. Immunol.</i> 195, 982; Kanoh <i>et al.</i> (2015). <i>Nature Struct. Mol. Biol.</i> 22, 889; Masai <i>et al.</i>, 41 回日本分子生物学会年会 ワークショップ 『非標準型核形成の生理・病理とその制御』 2018.11.28 ~ 11.30; Masai <i>et al.</i> 3R&C Symposium, November 12 ~ 16, 2018, Kanazawa, Japan; 正井久雄 第91 回日本生化学会大会 シンポジウム 2018.9.25 京都府; 田中卓ら 日本生化学会ワークショップ 2018.9.19 ~ 9.21 奈良先端大学 奈良県; Masai <i>et al.</i>, THE 3RD TRANSMED-VN CONFERENCE 2018 University of Medicine & Pharmacy (UMP), August 19-20, 2018, HCM City - Vietnam; 正井久雄 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017年12月6日; Masai <i>et al.</i> CSH Meeting Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA, September 5-9, 2017, Cold Spring Harbor Asia conference on DNA Metabolism, Genomic Stability and Human Disease, June 13-17, 2016, China; Masai, H. HHA 第6 回 Workshop Hiroshima Research Center for Healthy Aging, 2016年7月8日、広島大学 (広島); 正井久雄 日本生化学会 第18 回東京大会ワークショップ、2016年8月27日、東京工業大学大岡山キャンパス (東京); 田中卓、岡由美香、正井久雄 第88 回日本生化学会大会 ワークショップ、2016年9月9日、日本大学 (韓国); 正井久雄ら、第89 回 日本生化学会大会、2016年9月26日、仙台 (宮城); 正井久雄ら、第75 回日本生化学会学術総会シンポジウム、2016年10月8日、横浜 (神奈川県); 正井久雄ら、第39 回日本分子生物学会年次大会シンポジウム、2016年12月2日、横浜 (神奈川県); Masai <i>et al.</i>, 10th 3R SYMPOSIUM Nov 13-17, 2017 Organizer: Cold Spring Harbor Meeting EUKARYOTIC DNA REPLICATION & GENOME MAINTENANCE Sept 1-5, 2015, New York USA</p> | <p>がんなどの疾患に関連するゲノム構造の多様性と継承・維持の分子機構/ゲノム動態プロジェクト (プロジェクトリーダー: 正井久雄)</p> <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 分訳酵母Rif1の構造・機能の詳細な解析から、Rif1がG4結合を介してクロマチンループを形成する様式のモデルを提唱した(Moriyama <i>et al.</i> JBC; Kobayashi <i>et al.</i> MCB) Rif1のG4に対する親和性、トポロジ一特異性などを明らかにした(Masai <i>et al.</i> Scientific Reports) 二本鎖DNA上での、G4形成に伴うDNA高次構造の変化を明らかにした(Masai <i>et al.</i> JBC) G4構造は1本鎖ループを有することを利用して、制限酵素を用いて細胞内G4を検出する新規技法を開発した。 Rif1のC末端の限定されたアミノ酸が、核膜への局在、染色体高次構造の形成および複製タイミンの制御に必須であることを示した。 Rif1増産は、S期進行阻害を示すと共に、M期をshort spindleでarrestさせる。 大腸菌plasmidの第二の複製系による効率のよい生存には、ter近傍の配列、G4結合能を有するYcjDタンパク質が要求される。 Cdc7はCKI(カゼインキナーゼ)とともに、Claspinの複製ストレス依存的リン酸化を介して複製ストレス誘導を制御する。 Cdc7の活性化サブユニットASKの脳特異的ノックアウトマウスは、歩行障害、痙攣などの症状を示し、生後22日までに死亡する。 Cdc7はAuroraBをリン酸化し、活性化し、M初期の進行及びスピンドル進行チェックポイントに関与する。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> Rif1-G4複合体の分子形態をCryo電顕によりさらに詳細に解析する。 細胞内でのG4形成に影響を与える因子(細胞周期、エピゲノム、転写、鋳型の超らせん構造など)を決定する。 Rif1のC端を介した核膜との相互作用のメカニズムの解明。 非コード領域の転写が核構造/複製開始に及ぼす影響の解明。 G4構造の形成がスクレオノーム構造を除外する機構の解明。 Rif1と核膜の相互作用のDSB修復、組換え、転写などへの影響の解明。 Rif1の受精卵発生、分化における機能の解明。 G4依存的DNA複製を複製タンパク質から再構築し、G4構造に依存して複製が開始することを証明する。 Claspinの血清飢餓からの増殖誘導における役割を解明する。 Claspinの分子内相互作用による活性制御のメカニズムの解明。 動物細胞Cdc7/ASKの発生過程および各種組織における機能の解明。 Cdc7およびASKが、脳の発生、形成、機能を制御するメカニズムの解明。 Cdc7欠損下での神経発生や、血球系細胞発生のメカニズムの解明。 S期とM期の共役の破綻による、がん細胞死誘導のメカニズムと創薬への応用。 | <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 高井裕子 吉沢直子 松本清治 森山賢治 田中卓 加納豊 井口智弘 伊藤さゆり Chi-Chun Yang</p> <p>共同研究者 小野富男 (遺伝子改変) 進藤真由美 (蛋白解析室) 丸山千秋 (神経回路形成) 長澤和夫 (東京農工大) Huilin Li (ミシガン大学)</p> |

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|---|--|---|
| <p>(1) 概要 ヒト疾患発症と遺伝子変異との関連は難治性疾患を中心に説明されつつあるが、環境因子と複数の遺伝因子の効果によって発症する「ありふれた疾患」における実証例は極めて少ない。この状況を打開するためには、疾患モデルマウスを基盤とした順遺伝学的研究が有効となる。加えて、マウスを用いた逆遺伝学的研究は、ゲノム編集技術の登場により効率的な疾患モデルマウスの作製が可能となった。そこで本研究はマウス遺伝学の両輪である順・逆遺伝学を基盤とし、主に聴覚疾患を標的とした疾患発症原因・関連遺伝子の同定および疾患発症機序解明に有用なモデルマウスの樹立を目的に研究を展開する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> • Sci Rep, 9, 5285, 2019. • An Excursus into Hearing Loss, 1, 3-23, 2018. • 第41回日本分子生物学会年会, 2018, 横浜 • 第28回日本耳科学会総会・学術講演会, 2018, 大阪 • 第65回日本実験動物学会総会, 2018, 富山 </p> <p>(3) 国内外の研究状況 疾患モデルマウスの遺伝学的解析は疾患原因遺伝子の同定に大きく貢献してきた。また、その基盤となるゲノム情報は整備され、ゲノム解析技術、遺伝子発現解析技術および遺伝子改変・ゲノム編集技術も急速に進歩している。しかし、複数の量的形質遺伝子座が絡み合って発症する多因子疾患においては、環境要因の影響を受けること、原因となる多型が非コード領域に存在することから遺伝的要因の同定が非常に困難な状況であり、国内外の多くの研究者がヒトおよびモデルマウスにおいて遺伝学的解析のための技術革新および理論構築に努めている。</p> | <p>哺乳類遺伝学を基盤とした疾患の原因解明／哺乳類遺伝プロジェクト (プロジェクトリーダー：吉川欣亮)</p> <p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要 ① C57BL/6J マウス加齢性難聴発症関連遺伝子の同定 C57BL/6J (B6J) マウスは複数の遺伝因子の相加的効果によって加齢性難聴 (ARHL) を発症する。我々はB6JのARHLの主要原因であるCadherin 23遺伝子 (<i>Cdh23</i>) のゲノム多型、およびB6Jマウスの第2のARHL発症関連遺伝子座 (<i>Ahl10</i>) の近傍ゲノム領域を長期正常聴力維持系統であるMSM/Msマウスのゲノム領域に置換したマウス (<i>B6J-Cdh23^{c753A>G}, Ahl10^{MSM}</i>) を作製し、表現型を解析した結果、<i>B6J-Cdh23^{c753A>G}, Ahl10^{MSM}</i>マウスの聴力レベルはMSMマウスに極めて近い値を示し、B6JマウスのARHLは<i>Cdh23</i>と<i>Ahl10</i>領域に存在する多型の相加的効果で発症することが個体レベルで実証された。</p> <p>② NOD/Shiマウスの早発性重度難聴発症原因遺伝子の探索 遺伝解析によってNOD/Shi (NOD) マウスの早発性重度難聴は、<i>Cdh23</i>のゲノム多型とその近傍に位置する中高周波数音域の聴力維持に効果をもつ遺伝子多型によって発症することを明らかにした。さらに、我々は多型解析によって、Septin 10遺伝子 (<i>Sept10</i>) にNOD特異的ミスセンス変異が存在することを明らかにした。</p> <p>③ マイクロクソン挿入Myosin VIアインソフォームの機能解析 我々は難聴発症原因遺伝子であるマウスMyosin VI (<i>Myo6</i>) に9塩基のマイクログクソン (miExon) が挿入するアインソフォームが内耳に高発現することを明らかにしている。本年度はmiExonのストライピングをブロックした<i>Myo6-miExon Δ</i> マウスの内耳の表現型を解析した。その結果、<i>Myo6-miExon Δ</i> マウスの表現型は外有毛細胞 (OHC) で重篤であること、不動毛 (stereocilia) の形成位置異常および動毛 (kinocilium) の移動障害を示すことを突き止めた。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ahl10</i>領域に存在するB6JマウスのARHL発症原因候補遺伝子の多型をゲノム編集し、<i>Ahl10</i>の実態解明を目指す。 • NOD マウスの<i>Sept10</i>のNOD特異的変異を野生型に置換したマウスおよびノックアウトマウスを作製し、<i>Sept10</i>のNODマウスの難聴への関与および聴覚系における役割を明らかにする。 • <i>Myo6-miExon Δ</i> マウスの表現型をより詳細に解析し、<i>Myo6-miExon</i>挿入アインソフォームの機能を解明する。 </p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 (常勤研究員) 吉川欣亮 松岡邦枝 安田俊平 関 優太 (客員研究員) 鷹合秀樹 茶園 茂 松永達雄 和田健太 (協力研究員) 奥村和弘 喜多知子 宮坂勇輝 務台英樹 (教育研修生) 侯 雪台 三浦郁生</p> |

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究成果 | 研究期間・研究者名等 |
|--|--|---|------------|
| <p>(1) 概要 H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスやH7N9鳥インフルエンザウイルスのヒトでの感染例と死亡例が報告されている。万が一ヒトでの感染流行が発生した際には、甚大な被害をもたらす為、新型インフルエンザへの対策は急務である。国内の肝硬変及び肝癌死亡者数は、年間1万人及び3万人を超えている。その成因は、B型肝炎ウイルス (HBV) 及びC型肝炎ウイルス (HCV) 感染、ならびに脂肪性肝炎である。HBVに対しては、根本的な治療はまだまだない。抗ウイルス薬によりHCV排除が可能となったが、高額な治療費が問題となっている。また、肝硬変や肝癌発症患者に対する治療法は未だ開発されていない。よって、これら肝疾患に対する安全かつ効果的で安価な新規治療法の開発及び予防法の確立は、重大かつ緊急的な社会要請である。 また、2014年に発生したデング熱の国内感染事例は、温帯地域である日本国内でも夏季であれば感染拡大し得る事をしており、その対策も急がれる</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 ・ Sanada T, et al. <i>Virology</i> 2019; 592:101-110. ・ Okamoto M, et al. <i>J Biol Chem.</i> 2018; 293(48) 18585-18600 ・ Nishitsuji H, et al. <i>Cancer Sci.</i> 2018; 109(1):241-249</p> <p>(3) 国内外の研究状況 新型インフルエンザに対して即時的な防御効果を発揮するワクチンの開発が望まれている。 ヒトへ応用可能な肝硬変治療薬の開発が必須である。治療薬候補が複数報告されているが、何れも線維化抑制機序を標的としている為、根本的な治療効果は得られていない。 現在認可されているデング熱ワクチンは、未感染者への接種によりウイルス初感染後により重症化するリスクが報告された為、作業機序の異なるワクチンの開発が望まれている。</p> | <p>インフルエンザ及びB型・C型肝炎ウイルス感染症の予防と治療／感染制御プロジェクト (プロジェクトリーダー：安井文彦)</p> <p>(1) 成果の概要 ① インフルエンザ ・ 霊長類モデルであるカニクイザルを用いて、ワクチン接種方法を従来の二又針から皮内接種に変更して即時性防御効果を検討した。更に、rDis-HI HA, -H3 HA, -H5 HA, -H7 HAを4価混合接種した際のH7N9ウイルス感染に対する即時性防御効果への影響も併せて評価した。二又針の代替法として皮内接種を行った結果、コントロール群に比べて、rDis-H7 HA接種群では、速やかな解熱、拭い液中及び肺中のウイルス価の排除効果が認められた。また、4価混合接種群においても、同等の防御効果が認められた事から、rDis-ワクチンの接種法として、皮内接種の有効性が霊長類モデルでも確認できた。 ・ 新規のインフルエンザ病態解析モデルを探索する目的で、小型動物ツバパイヘ H5N1ウイルス又はH7N9ウイルスを同一ウイルス力価で感染させ、感染部位での経時的ウイルス量変化と肺病理解析を行なった。上気道での増殖性はH7N9ウイルスが優位であったのに対して、肺炎重症化は、H5N1ウイルス感染個体で見られた。ツバパイが鳥インフルエンザウイルス感染小型動物モデルとして有用であることを示した。 ② 肝炎 ・ HCV誘発性肝線維症モデルマウスに加え、コリン欠乏食により誘発したNASH肝線維症モデルマウスを用いて、β-catenin/CBP選択的阻害剤PRI-724の抗線維化効果とその作用機序を解析した。PRI-724投与により、NASH誘発性肝組織構造的変化とプロトロンビン時間延長を改善できた。また、線維分解経路であるMMP-8/MMP-9の産生亢進が関与している事が明らかとなった。更に、共同研究機関である都立駒込病院において、C型肝炎変異者を対象とした医師主導の臨床第二相試験及びB型肝炎変異者を対象とした臨床第一相試験が開始された。 ・ より強力な感染防御効果を示すHBVワクチンの開発を目指し、異なる2種類遺伝子型由来のHBs-Lを含むHBs-L hybrid (Lh)をマウスに接種した。HBs-Lh接種群では、複数のジェノタイプHBVに対して強い中和抗体が誘導された。更に、現行ワクチンのエクスケープ変異株に対しても中和活性を示した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ・ 複数のインフルエンザウイルス亜型に対する発症予防効果の検討と非常に強力な予防効果を持つ組換えインフルエンザワクチンの作用機序を解析する。 ・ 肝線維症治療薬候補PRI-724が示す作用機序のより詳細な解明を目指す。C型慢性肝炎の免疫学的治療法の確立する為、ワクチン抗原や接種方法の検討と作用機序の解析を進める。 ・ 新規デングワクチンのデングウイルス2C型に対する予防効果が確認された為、1~4型全ての血清型に対する予防効果と防御機序を解析する。</p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) (2) 研究者名 小原道法 安井文彦 棟方翼 山根大典 宮崎恭行 山地賢三郎 山本直樹 徳永優子 林君杰 大槻貴博 真田崇弘 本田智子 河野りさ 高木朝子 武藤加那子 比嘉雅彦 富田香織</p> | |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究成果 | 研究期間・研究者名等 |
|---|---|---|------------|
| <p>(1) 概要 エンテロウイルス71(EV71)、インフルエンザウイルスなど急性のウイルス感染症の複製機構、病原性発現機構を調べ治療薬等を開発する。EV71とその受容体との相互作用を調べることで、EV71感染動物モデルを作製すること、インフルエンザ薬のポリメラーゼ活性を阻害する抗インフルエンザ薬を開発することなどが目標である。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobayashi K, Sudaka Y, Takashino A, Imura A, Fujii K, Koike S: Amino acid variation at VP1-145 of enterovirus 71 determines attachment receptor usage and neurovirulence in human scavenger receptor B2 transgenic mice. <i>J. Virol.</i> 92: e00681-18, 2018 (査読有) • Fujii K, Sudaka Y, Takashino A, Kobayashi K, Kataoka C, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Kotani O, Ami Y, Shimizu H, Nagata N, Mizuta K, Matsuzaki Y, Koike S: VP1 amino acid residue 145 of enterovirus 71 is a key residue for its receptor attachment and resistance to neutralizing antibody during cynomolgus monkey infection. <i>J. Virol.</i> 92: e00682-18, 2018 (査読有) <p>(3) 国内外の研究状況 EV71レセプター遺伝子単離は世界で我々がはじめに成功した。今年度は動物モデルを用いたウイルスの毒力の評価に関する研究が進展した。国内外でこのような事は無い。EV71ワクチンの開発は中国で実用化されたが、生産量などの問題があるため、今後さらなる改良がなされたワクチンが必要とされている。</p> | <p>ウイルス感染のメカニズムに基づいた治療薬等の開発／ウイルス感染プロジェクト (プロジェクトリーダー：小池 智)</p> <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内ならびに海外で分離された多数のEV71臨床分離株の塩基配列を次世代シーケンサーを用いて決定し、毒力をSCARB2tgマウスを用いて決定した。分離された株のほとんどはsubgenogroup B5かC4に分類される株であったが、平均的にはC4株が病原性が高い傾向があった。 ・ SCARB2tgマウスとヘパラン硫酸合成酵素を、ノックアウト細胞を用いて培養したウイルスを用い、EV71ワクチンの有効性試験が再現性よく行える実験系を確立した。今年度はEV71のほかにCVA16についても有効性試験が行えるようになった。このシステムを用いて共同研究によりワクチンの開発を行った。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 強毒株と弱毒株の代表株を選定し、これらの代表株間のキメラウイルスを作製し、病原性の強さを決定しているウイルス側要因を詳細に明らかにする。 ・ 確立したワクチン検定系を活用し、企業との共同研究を行い現在開発中の手足口病ワクチンのさらなる改良を行う。 ・ さらにCVA6, CVA10の複製に必要な宿主因子を同定し、これらのウイルスにも感受性をもつ動物モデルを開発する。開発したマウスモデルをワクチン開発に役立てる。 | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 小池 智 小林郷介</p> | |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 粘膜免疫による花粉症等アレルギー疾患の治療法／花粉症プロジェクト (プロジェクトリーダー：廣井隆親) | 研究期間・研究者名等 |
|--|---|--|
| <p>(1) 概要</p> <p>平成26年に、スギ花粉症舌下免疫療法が保険医療として適応され、約6割の患者に効果を認めた。一方で免疫学的作用メカニズムが未だ未解明である。本研究は、舌下免疫療法のアプローチを事前検討し、舌下免疫療法の有効性を事前に検討する方法を開発することである。それにより、高い治療効果を目指し、個々の患者に対するオーダーメイド医療の開発を目指し、舌下免疫療法に更なる著効を示す新薬の開発研究を展開していく。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> Nishimura T, et al. Effects of anti-allergic drugs on T cell-mediated nasal hyperresponsiveness in a murine model of allergic rhinitis. <i>Allergol Int.</i> 67(5): 25-31, 2018. Gotoh M, et al. Microarray-based multivariate analysis of the effectiveness of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. <i>Allergy Asthma Immunol Res.</i> 10(2): 562-569, 2018. Shimada K, et al. Serum cytokine interactions are implicated in the mechanism of action of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. <i>Journal of Nippon Medical School.</i> 85(5): 250-258, 2018. 日本アレルギー学会総会 2018. <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>舌下免疫療法は既に国内外で実施されているアレルギー免疫療法である。しかしながら治療期間が長期(3~5年以上)に渡るにもかかわらず、その治癒率は約60%程度であり決して患者にとつて満足いく結果ではない。そこで、作用メカニズムの詳細を解明して治療の効果を予測する診断の開発は重要である。</p> | <p>(1) 成果の概要</p> <p>① 舌下免疫療法のアプローチの開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 舌下免疫療法の治療効果に関わるバイオマーカーの候補として5種の苦味レセプター (TAS2R)が見出された。特に、TAS2R43は特異的リガンドと反応してin vitroでの抗原特異的ヘルパーT細胞の増殖を抑制することを見出し、スギ花粉症における免疫抑制において重要な可能性を認めた。 血管炎候群における病態解明と新規治療法の開発 今年度より都立病院連携研究として膠原病(都立多摩総合医療センター・多摩北部医療センター・多摩南部地域病院)との共同で側頭動脈生検および血液検体を用いた病態解明および治療・診断法の開発を目的とする研究グループを立ち上げた。ヒト検体を搬送、保存する体制を構築した。また、ヒト血液サンプルの分画法の確立およびマウス血管を用いた予備検討を行うと共に、ヒト血液サンプルを用いたマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を進めた。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>① 舌下免疫療法のアプローチの開発</p> <ul style="list-style-type: none"> TAS2R43を強制発現させた系を用いて、各TAS2Rに特異的なリガンドに対する細胞応答を評価し、役割を明らかにする。これにより、効果的な免疫誘導を起こす乳酸菌やミュータンス菌の分泌物や構成成分を見出し、それらの有効成分の解析を続行している。また、マウスの苦味レセプター欠損マウスを作成し、この分子における免疫学的関連性を検討し、環境因子(食事や口腔内環境など)に影響される個々の免疫状態を見極める研究を展開する。 血管炎候群における病態解明と新規治療法の開発 膠原病を含む自己免疫疾患は、アレルギーと同様、免疫システムの異常を起因とする。GCAの病態解明に向け側頭動脈生検 (TAB) は最も貴重なサンプルである。TABおよび末梢血成分を用いた網羅的解析により疾患特異的な標的分子、バイオマーカーの同定を行う。その結果、新規治療法および非侵襲的な診断法の開発が期待される。さらに、他の血管炎を含めたomics解析を進めることにより、巨細胞の起源と機能を解明する研究を展開すると共に、血管炎候群における疾患オンコロジー構築を目指す。 | <p>(1) 研究期間 2015年4月~2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 渡辺伸昌 佐伯真弓 西村友枝 北村紀子 (医学研)</p> <p>神沼 修 (山梨大学)</p> <p>大久保公裕 後藤 穰 小町太郎 村上亮介 (日本医科大学)</p> <p>八村敏志 (東京大学)</p> <p>斎藤真規 (日本大学)</p> <p>杉原誠人 (東京都多摩北部センター病院)</p> <p>喜瀬高庸 (東京都多摩総合医療センター)</p> <p>知念直史 (多摩南部地域病院)</p> |

主な研究成果

| <p>研究課題名 (研究代表者名)</p> | <p>がん・感染症の分子標的探索による診断・治療法の開発／分子医療プロジェクト (プロジェクトリーダー：芝崎 太)</p> | <p>研究期間・研究者名等</p> |
|---|---|---|
| <p>(1) 概要 本研究は、癌、感染症などの疾患について、都立・公社病院を含む国内外の病院、大学、研究所、企業との共同研究を通して、新規診断法・治療法開発を基本においた基礎・臨床研究および、これらの成果を都民の医療・福祉に還元することを目的とする。研究テーマとして、 1. 癌化の機序解明：低酸素ストレスや細胞融合を介した新規制御機構の解明と創薬 2. 高病原性インフルエンザの病態解明と創薬 3. 診断法開発：高速遺伝子増幅装置やイムノクロマト等の開発 4. TOBIRA を介した産学連携の推進による橋渡し研究、駒込病院等のパイオバンク (2) 論文掲載誌・発表学会名等 論文掲載 ・ Sadato D, et al. FEBS Open Bio. 2018. ・ Li Q, et al. Sci Rep. 2018 学会 ・ 第139回日本約学会、2018.3.20 千葉県千葉市 ・ CBSM2018 2018.10.6 神奈川県鎌倉 ・ 日本分子生物学会 2018.11.29 神奈川県横浜市 ・ 臨床遺伝学公開シンポジウム 2018.12.14 東京 等 ・ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2018.5.26~5.30, Munich, Germany.</p> <p>(3) 国内外の研究状況 各分野とも、国内、国外の先導的な基礎研究、および実用化研究を推進している。 【教育活動】芝崎太：韓国延世大学・客員教授（2014年～）、光産業創成大学院大学・客員教授（2015年～）、及び三重大学の特別講義</p> | <p>(1) 成果の概要 ・ 低酸素反応性因子HIF2の調節因子Int6のsiRNAを実用化するた め、siRNAの安定化法として理科大学と共同研究にて ODAGal4との併用で長期間の安定化法を発見した。 ・ 細胞融合による癌化の研究では、新たな標的因子が見つか り、癌化における細胞融合や細胞の休眠状態に関する新たな 知見が得られた。 ・ 高病原性鳥インフルエンザの新しい侵入経路に関わるHAの配 列が作製した抗体により同定できた。 ・ 東部地域病院からの要望で、抗がん剤5-FUの血中測定簡易キ ットの試作版が完成した。 (2) 今後の見込み・計画等 ・ HIF2を介する血管新生の調節機序において、Int6-siRNAの結 合物質としてのODAGal4の効果は、予想以上に強く様々なタ イプのsiRNAに使用できることが証明でき特許を申請した。 今後は、動物実験等で体内での安定性を証明していくことを 予定している。 ・ 細胞融合による細胞の休眠化、あるいは悪性化は、様々なイ ンターフェロン系に関わる因子が修飾していることが判明し てきた。今後は動物実験にて、特定の分子を同定し詳細な解 析を進める予定である。 ・ 5-FUの血中測定キットに関しては、試作品が完成したため、 来年度は、ヒトサンプルを用いた検定を行い、企業との連携 にて製品化に向けた取り組みを行う。 ・ 「東京バイオオマーカーイノベーション技術研究組合 (TOBIRA)」の技術組合の基盤にさらに産学医連携を發展 させ、多摩地区にある都立病院群との橋渡し研究の発展につ なげる。今後は、多摩総合、多摩小児、駒込病院等を中心 に5-FUキットを用いた臨床試験や、IT、ロボティクス導入に関 して共同研究を行える体制を構築する予定である。 ・ 高病原性インフルエンザの新規侵入経路の同定を進める。</p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) (2) 研究者名 (医学研) 芝崎 太、右田敏郎 大保木啓介、梶原直樹 田島陽一、川島育夫 入江 敦、齋藤紗希、 内藤晁宏、櫻井 陽 野村奈美子、小川美奈 遠藤典子、早川英毅 森實芳仁、宇梶麻紗子 細川幸生、清水達哉 中野早知栄、橋本拓也 貞任大地、上田彩乃 大屋友紀、東 瞳 平間千津子 雨貝陽介 (駒込病院) 黒井克明 堀口真一郎 木村公則 大澤陽介 比島恒和 (多摩小児医療センター) 長谷川行洋 本田雅敬、他 (東部地域病院) 柵山尚紀、落合 匠</p> |

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|---|--|--|
| <p>(1) 概要 超高齢化社会の進展に伴い、認知症は首都東京においても大きな社会問題となっており、その原因解明と治療法の開発が急務である。認知症はその症状や病態により分類されているが、症状を引き起こす原因タンパク質の種類（タウ、αシヌクレイン、TDP-43など）によって分類される。原因タンパク質の異常病変の広がりや病態進行と深く関わっており、これららの異常病変の形成機序や広がりを抑えるような治療法を開発するための研究を進めている。また、都立病院等との連携により患者脳試料の詳しい生化学解析を行い、その結果を臨床の現場に還元するとともに、薬効評価のための実験モデルの作製に取り組んでいる。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Shimozawa A, Hirai S, Okado, H., Hasegawa M. C9ORF72 dipeptide repeat poly-GA inclusions promote intracellular aggregation of phosphorylated TDP-43. Hum Mol Genet, 2018 May 10. doi: 10.1093/hmg/ddy174. Terada T, Suzuki G, Nonaka T, Kametani F, Tamaoka A, and Hasegawa M. The effect of truncation on prion-like properties of α-synuclein. J Biol Chem 293:13910-13920, 2018. doi: 10.1074/jbc.RA118.001862. Tarutani, A, Arai T Murayama, S., Hisanaga, S.I., Hasegawa, M. Potent prion-like behaviors of pathogenic α-synuclein and evaluation of inactivation methods. Acta Neuropathol Commun 6: 29, 2018. ほか <p>(3) 国内外の研究状況 本プロジェクトの主要テーマである異常タンパク質の伝播に関する研究は、世界的にも大きな注目を集めており神経変性疾患、認知症研究における大きな潮流となっている。また、細胞内の異常タンパク質の伝播制御は治療を考える上でも重要であり製薬企業等も強い関心を寄せている。</p> | <p>研究 究 成 果</p> <p>(1) 成果の概要 ① ALSの発症機序について ・ C9orf72遺伝子に存在する6塩基のリピート配列が家族性のFTLDおよびALSにおいても多い遺伝子変異として同定されたが、変異が病気を起こすメカニズム、TDP-43凝集との関係は不明であった。私達は、C9orf72反復配列によって産生されるジペプチドリピート(DPPs)とTDP-43を培養細胞に発現させ、その関係を調べた結果、GFP-GAを発現させた細胞においては、poly-GAタンパク質の凝集が観察され、それに伴い内在性TDP-43及び外来性TDP-43が細胞内で凝集することを見出した。この結果はC9orf72の変異によってpoly-GAなどの異常タンパク質が産生され、poly-GAなどがTDP-43の蓄積を誘導することによって神経変性が起こることを示唆する。</p> <p>② αシヌクレインの蓄積機序について ・ パーキンソン病やレヴィー小体型認知症においてα-シヌクレインが神経細胞に蓄積することが発症、進行の原因と考えられているが、最初の凝集がどのように形成するかは明らかではない。そこで断片化がαシヌクレインの凝集や伝播への影響について様々な断片化タンパク質を用いて凝集実験を行い、培養細胞と野生型マウスの脳への接種実験を行って検討した。その結果、断片化によって活性や構造が大きく異なる凝集体が形成されることが明らかとなった。</p> <p>③ 異常型αシヌクレインのプリオン様活性化について ・ αシヌクレインの異常はレヴィー小体型認知症だけでなく、多系統萎縮症(MSA)にもみられ、その病態は大きく異なる。そこで患者脳から抽出した病原性α-シヌクレインについて、プリオン様活性を詳細に調べた。その結果、MSAの患者脳に蓄積する異常型αシヌクレインのプリオン様活性はレヴィー小体型認知症のものを大きく異なることが示された。疾患によって異常型タンパク質の構造が異なる可能性を示唆する。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ・ 今後も引き続き、様々な認知症、神経変性疾患の病態形成と進行に関わるタウ、αシヌクレイン、TDP-43の蓄積、異常病理について詳細に検討すると共に、実際の病態に近い試験管、細胞、動物モデルの構築し、認知症疾患の治療法、治療薬の開発に貢献する研究を進めていきたい。</p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 長谷川成人 野中 隆 細川雅人 鈴木元治郎 鈴木雅美 勝又 竜 亀谷富由樹 平井久美 河上 緒 渡辺亮平 下沢明希 井村 成 樽谷愛理 田中良法 久永眞市 秋山治彦</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 学習記憶機構の原理と障害の解明／学習記憶プロジェクト (プロジェクトリーダー：齊藤 実) |
|---|--|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要</p> <p>(2) 学習・記憶のメカニズムを細胞・回路レベルから遺伝子・分子レベルにかけて解析する。</p> <p>(3) 明らかになった学習記憶のメカニズムに照らし、加齢や疾患などにより起こる認知障害の原因を明らかにし、予防・改善・治療の方法論の確立に貢献する。</p> <p>論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Matsuno M et al, <i>iScience</i> 15, 55-65 (2019). ・ Ueno K et al, <i>bioRxiv</i>.(2018) ・ Miyashita T et al, <i>Cell Rep</i> 25, 2716-2728.e3. ・ Sato S et al, <i>J Physiol</i>. 596, 2447-2461 (2018) <p>(4) 国内外の研究状況 in vivo イメージングを取り入れた学習記憶の局所回路解析が進んでいる。主としてJFRCが提供する回路特異的なGAL4システムを利用することで、キノコ体とキノコ体出力細胞、ドーパミン細胞による反回路などの同定と機能解析が進んでいる。</p> | <p>(1) 研究成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 長期記憶学習によりグリア細胞で転写因子Repo依存性にグルタミン酸輸送体の発現が上昇することで、グルタミン酸シグナルの過活動を抑制する必要があること、この過程が加齢で障害されることが、加齢性長期記憶障害の原因となることがを解明し、論文を発表した (松野ら、iScience 2019) ・ ショウジョウバエキノコ体で匂い嫌悪記憶情報をコードする記憶痕跡細胞の形成を見出し、その形成に転写因子CREBとその転写産物c-Fosとの間で転写サイクルが形成されることが必要なこと、転写サイクルの形成には間を空けた繰り返し学習の間で活性化されるERKが必須であることが分かった (宮下らCell Rep 2018)。 ・ 単離培養脳のイメージング解析から、同期入力を受けたシナプス後細胞による、一酸化炭素を逆光シグナルとした、ドーパミン開口放出誘導が、哺乳類にも当てはまるか、マウス扁桃体をモデルに電気生理学的検証を進めた (鈴木、上野ら)。さらに新規ドーパミンセンサーを用いて、匂い嫌悪学習～記憶保持～想起それぞれの過程でのドーパミン放出胴体を調べ、キノコ体の部位特異的な放出との相関を調べた。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 後シナプス細胞誘導性ドーパミン放出機構のより詳細な分子・細胞メカニズムを解明していく。 ・ 新規ドーパミンセンサーを用いたin vivo イメージングと行動遺伝学的手法を組み合わせ、連合学習過程でのドーパミン放出タイミングと行動学的知見との相関を明らかにする。 ・ 加齢性長期記憶障害と、長期記憶学習によるドーパミン作動性神経の機能障害との関わりを遺伝学的イメージング解析により詳細に解析する。 |
| | <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 齊藤 実 宮下知之 上野耕平 松野元美 長野慎太郎</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|--|---|--|
| <p>(1) 概要 薬物、細胞移植、Brain computer Interface(BCI)技術による人工神経接続、遺伝子導入、情動の操作の組み合わせにより、機能回復・再建効果を最大限に引き出すハイブリッド治療法を動物モデルにて開発し、これをヒトの脳・脊髄損傷患者でその有効性を臨床研究にて証明する。これにより脳脊髄損傷後の機能回復・再建を最大化する革新的な治療法を確立し、その機能回復機序の解明をする。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> • Frontiers in Neuroanatomy • Journal of Comparative Neurology • 計測と日本神経科学学会 • 制御、臨床リハビリテーション • 脊髄外科学会 • Society for Neuroscience • Spinal Research Conference 等 </p> <p>(3) 国内外の研究状況 脊髄への人工神経接続は西村がパイオニアであり、神経機序解明を目指した研究でも、臨床研究においても世界を先導している。また、動物モデルを用いた意欲に関わる側坐核が脊髄損傷後に機能回復に必須であることを示した研究も、西村が見出したものであり、それをヒトへ展開している。この成果は精神科領域とリハビリテーション領域を繋げるものになると考えられ、今後大きな注目が集まることが期待される。</p> | <p>脳脊髄損傷後の機能回復機序解明と機能再建法の開発／脳機能再建プロジェクト (プロジェクトリーダー：西村幸男)</p> <p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要 <ul style="list-style-type: none"> • 脊髄損傷サルの多領域皮質活動解析から、機能回復には左右の皮質領域間の活動連関よりも、反対側運動関連領域から筋肉を支配している一次運動野活動の活性化が関与していることが明らかになった。脊髄損傷サルの脳機能イメージングと薬理実験の結果から手の巧緻性の機能回復に意欲中枢である側坐核が必須であることが明らかにになった。 • 人工神経接続の多施設臨床研究 3施設で脊髄損傷者に対する人工神経接続の臨床研究を5名で継続的に実施し、すべての患者人工神経接続により随意歩行機能が改善した。細胞移植と人工神経接続とのハイブリッド治療の効果を検証する臨床研究を脊髄損傷患者(1例目)で開始し、ハイブリッド治療の効果が観られ、歩行速度が速くなった。延べ107回の非侵襲的人工神経接続の実験を行い、循環器系・自律神経系に重大な副作用が生じる恐れがないことを確認した。 • 報酬による意欲の操作と運動成果の関係について、ヒトのfMRIでの研究とサルでの解剖学的研究から得られた結果から、報酬操作⇒前頭前野⇒被蓋野/黒質⇒運動野⇒脊髄を繋ぐ経路が、意欲が身体運動を制御する神経基盤であることを示すことができた。 </p> <p>(2) <ul style="list-style-type: none"> • 今後の見込み・計画等 • 人工神経接続の介入効果の縦断的調査 • 人工神経接続が有効な患者の判定・安全性の検証 • 機能回復の心理指標の探索 • 経路選択神経活動促進・抑制法の開発 • 側坐核活動制御による機能回復法の開発 • 運動制御機構に対する神経伝達物質の影響の検討 • ヒト脊髄構造MRI・機能的MRI撮影法の開発 </p> | <p>(1) 研究期間 2017年4月～2020年3月 (3年間)</p> <p>(2) 研究者名 西村幸男 中山義久 田添歳樹 石田裕昭 横山 修 鈴木迪諒 (客員研究員) 星 英司 (木更津病院) 河合一武 (日本大学) (協力研究員) 南部 篤 (生理学研究所) 知見聡美 (生理学研究所) 菅原 翔 (生理学研究所)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究成果 | 研究期間・研究者名等 |
|--|--|--|------------|
| <p>(1) 概要</p> <p>① 基礎研究</p> <p>1) ミクログリアの再分布モデルを用いたグリア細胞の数的恒常性維持機構の解明, 2) P2Y12プリン受容体がミクログリアの機能に及ぼす影響, 3) 抗てんかん薬がミクログリアの形質に与える影響4) アストロサイトによるグルタミン酸スパイクの抑制</p> <p>② 臨床研究</p> <p>5) 急性脳炎・脳症における新規バイオマーカーの探索と病態解明, 6) 炎症性神経疾患と抗神経抗体</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <p>論文掲載</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Clin Exp Neuroimmunol, Epilepsy Seizure, Case Rep Pediatr, Brain Dev 特別・教育講演 ・ Asian & Oceanian Congress of Neurology ・ Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society ・ 日本小児神経学会 ・ 日本てんかん学会 ・ 日本小児救急医学会 <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>ミクログリアの研究は近年関心が高まっているが、生後の脳におけるミクログリアの動態については国内外を通じて研究は進んでいない。また急性脳症、多発性硬化症等の小児の免疫性神経疾患についても、成人領域と比較して研究は立ち遅れている。</p> | <p>(1) 成果の概要</p> <p>① 基礎研究</p> <p>1) <i>in vitro</i>におけるミクログリア再分布の実験系を用いてミクログリアの生存と分裂増殖に関する詳細な分子機構を明らかにした。</p> <p>2) P2Y12プリンにADPPが結合するとK⁺イオンの流出を介して炎症性サイトカイン産生負に制御することを見出した。</p> <p>3) 抗てんかん薬バルプロ酸がミクログリアのサイトカイン産生を抑制することを明らかにした。</p> <p>4) アストロサイトによるグルタミン酸取り込み能を制御する薬剤を評価するために<i>in vitro</i>の実験系を確立した。</p> <p>② 臨床研究</p> <p>5) 辺縁系脳炎は髄液細胞数増加の有無により髄液中サイトカインプロファイルが異なり、複数の亜群を含むことを明らかにした。</p> <p>6) 抗MOG抗体が補体依存性にMOG発現細胞を傷害することを証明した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎研究ではミクログリアの再分布機構に関する論文化に加えて、アストロサイト研究とミクログリアの<i>in vivo</i>研究を加速する。 ・ 臨床研究ではバイオマーカー・自己抗体と臨床所見との関連を明らかにし、さらに新たな抗神経抗体の探索を試みる。 | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 脳発達・神経再生研究分野 佐久間啓 松岡貴子 神山邦子 鈴木智典 堀野朝子 西田裕哉 森山剣光 藤田基資 八谷靖夫 多田弘子</p> <p>東京都立府中療育センター 小児科 福水道郎 田沼直之</p> <p>東京北社会保険病院小児科 宮田理英</p> <p>東京都立神経病院神経小児科 熊田聡子</p> <p>東京大学発達医科学 星野 愛</p> <p>淑徳大学 林 雅晴</p> | |
| <p>こどもの脳における環境維持機構の解明／こどもの脳プロジェクト (プロジェクトリーダー：佐久間啓)</p> | | | |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | シナプス可塑性の異常と疾患/シナプス可塑性プロジェクト (プロジェクトリーダー: 山形要人) |
|--|--|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要 「シナプス」は神経細胞同士の接合部であり、シナプスが正しく形成されないと脳も正常に機能しない。本プロジェクトでは、シナプス可塑性の異常（難治てんかんや精神遅滞、自閉症など）を対象とし、その病態メカニズムを明らかにすることにより有効な治療法の開発を目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jove</i>. 12;(136), 2018. • <i>Sci Rep</i>. 8(1):10132, 2018. • <i>Elife</i>. 7. pii: e34593, 2018. • <i>Mol Biol Evol</i>. 35:2928-2939, 2018. • <i>Biochim Biophys Acta Mol Cell Res</i>. 16. pii: S0167-4889(18)30093-4, 2018. • <i>Gene</i>. 642:343-353, 2018. • International Tuberos Sclerosis Complex Research Conference 2018 (2018.9.14) • 第27回海馬と高次脳機能学会 (2018.9.29, 東京) • 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. (2018.9.8, Kobe) • 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. (2018.5.22, Nara) </p> <p>(3) 国内外の研究状況 上記の病態を研究している研究室は国内外に数多くあるが、分子・細胞メカニズムを解明し、それに基づいて治療薬を探索している研究室は世界的にも数える程である。また、多くが世界トップレベルの研究室である。</p> | <p>(1) 成果の概要 ① ヒトTSC神経細胞の作成とRheb阻害薬の効果 ヒトIPS細胞（理研バイオリソースセンターより入手）のTsc2遺伝子に、CRISPR/Cas9法を用いて変異を導入し、ヒトTSC細胞を作成した。それを神経細胞へ分化させ、その形態を野生型と比較した。その結果、Tsc2^{-/-}ニューロンは、野生型に比べて細胞体が大きく、細胞体から伸びる樹状突起の本数も多いことがわかった。さらに、野生型とTsc2^{-/-}ニューロンのリン酸化S6を比較したところ、Tsc2^{-/-}ニューロンではリン酸化が亢進していることがわかった。そして、Tsc2^{-/-}神経細胞をRheb阻害薬で3日間処理したところ、S6のリン酸化レベルが有意に低下した。</p> <p>② Rheb阻害薬投与による、Tsc2^{+/-}マウスの回路動態の回復 記憶に関わる神経細胞を同定し、その活動やシナプス形態を観察するため、活動依存的にEGFPを発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)をマウス海馬歯状回に注入した。そして、記銘や想起に伴って活動するニューロン（痕跡細胞=エングラム）を標識し、野生型とTsc2^{+/-}マウス間で比較した。その結果、野生型では想起に伴って記憶痕跡細胞が増加したが、Tsc2^{+/-}マウスでは有意な増加は見られなかった。さらに、Tsc2^{+/-}マウスにRheb阻害薬を投与すると、記憶痕跡細胞が増加し、そのスパイン密度も増加した。すなわち、Rheb阻害薬によってTsc2^{+/-}マウスの記憶が回復するのは、シナプスが回復し、記憶回路の動態が改善するためと考えられた。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ヒトIPS細胞から分化させた野生型とTSC細胞を用いてカルシウムイメージングを行い、神経活動に相違があるかどうかを検討する。また、マウスの記憶痕跡細胞にチャネルロドプシンを発現させ、光刺激により記憶が想起できるかどうかを検証する。</p> |
| | <p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) (2) 研究者名 山形要人 久恒智博 島田忠之 杉浦弘子 守屋敬子 安田 新 新井信隆 (神経病理研究室) 桂林秀太郎 (福岡大) 後藤純一、藤原浩樹、 藤井 聡 (山形大) 小林敏之、樋野興夫 (順天堂大) 田中秀和 (立命館大) 竹宮孝子 (東京女子医大) 松村 潔 (大阪工大) 奥村彰久 (愛知医大)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|--|---|---|
| <p>(1) 概要 POK型転写抑制因子RP58がニューロン前駆細胞の細胞周期離脱、放射状移動に必須であること、その分子メカニズムを明らかにしてきた。さらに各々の解析をすすめ、RP58が脳腫瘍の増殖と悪性化の両者を抑制すること、RP58は成熟ニューロンにおける機能的意義を明らかにしつつある。さらに、栄養環境、母子分離ストレスが脳の発達に及ぼす影響を明らかにしつつある。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMBO J • Neuroscience • Cell Report • Cerebral Cortex • PNAS • Brain Research • BioEssays • 日本神経科学学会 • 日本分子生物学会 • 日本生理学会 • 統合失調症学会 <p>(3) 国内外の研究状況 Heng博士(オーストラリア、共同研究者)はRP58がRnd2を介して放射状移動を司ることを明らかにした。</p> | <p>神経細胞の分化・生存とその障害の分子機構/神経細胞分化プロジェクト (プロジェクトリーダー: 岡戸晴生)</p> <p>研究 究 成 果</p> <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> • RP58のニューロン発達における機能的意義の解明: 知的障害児のエクソーム解析により、RP58のナンセンス変異、ミスセンス変異が報告された。その配列をマウスの大脳皮質に、子宮内エレクトロポレーションにて導入し解析し、機能異常を同定した。 • RP58の脳腫瘍に対して抑制的に作用することからそのターゲットを探索した。マイクログリア解析とchipアッセイからTGFβ及びその受容体、PDGF及びその受容体がターゲットであることを示した。 • 質量分析器を用いて、RP58と結合する蛋白の探索を開始し、Ctbp 1等の複製候補を同定した。RP58のCtbp1結合部位を変異させると転写抑制活性が半減し、ニューロン移動、成熟を障害することを明らかにした。 • 原索動物を用いて、AMPA型Glu受容体が、松果体様光受容器官形成、変態に必要であることを示した。 • 母子分離ストレスにより血管障害が見られ、APP変異ヘテロマウスではさらにBBBの破綻、アミロイドベータ蓄積、認知機能低下が見られた。 • 離乳後ショ糖ストレスでは、AGEの血管内血蓄積が見られ、さらにGlo1ヘテロマウスでは、血管内フィブリン蓄積、統合失調症様表現型を示した。RP58ヘテロマウスは早期に老化マーカーが出現することを見出した。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> • RP58の更なる下流因子、RP58と結合する蛋白を網羅的に同定し、ニューロンの生存、成熟に必須である分子メカニズムを明らかにする。栄養、母子分離ストレスが脳発達に及ぼす影響を明らかにし、精神障害、認知障害への関与を明らかにする。 | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 岡戸晴生 平井志伸 (2016.4 着任) 田中智子 (2016.4 転出) 平井清華 (2014.6 転出) 高橋亜紀代 (2011.5 転出) 水野一也 (2011.3 転出) 中田和子 (2011.3 転出) 丸山千秋 (2013.3 転出) 三輪昭子 (2016.4 退職)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|--|--|---|
| <p>(1) 概要 神経回路の形成とその発達異常の分子機構を、プロテオグリカンを始めとする細胞外基質に注目して解明し、得られた知見を軸索再生や精神・神経疾患の治療戦略へと応用することを目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> • Science • Journal of Cell Biology • Cell Reports • Development • Frontiers in Neuroscience • Biochim Biophys Acta. • 日本生化学会 • 日本神経科学学会 • 日本分子生物学会 <p>(3) 国内外の研究状況 近年、シナプス形成や神経細胞移動など神経回路形成の初期過程の異常が、様々な精神・神経疾患の原因になることが明らかになつてきた。従って、これらの疾患の病因を解明し、適切な治療法を開発するためには、神経回路形成の基礎的な分子機構を明らかにすることが必須である。近年、プロテオグリカンを始めとする細胞外基質が、神経回路形成に重要な役割を果たしていることが認識され、その機能と作用メカニズムの解明が期待されている。</p> | <p>神経回路の形成とその発達異常のメカニズム/神経回路形成プロジェクト (プロジェクトリーダー：前田信明)</p> <p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要 ① ショウジョウバエを用いた神経回路形成におけるプロテオグリカンの機能解析 ・ ショウジョウバエ幼虫は飢餓状態に陥ると活発に移動するようになるが、それと共に神経筋接合体 (NMJ) におけるシナプスボタンの新生が誘導される (経験依存型可塑性)。本年度は、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一つグリピカンが、BMPシグナルを抑制することによって経験依存型可塑性を制御していることが明らかになり、現在論文を投稿中である。 ② マウス大脳皮質形成における神経細胞移動の制御機構 ・ 大脳新皮質の興奮性ニューロンは、皮質深部で誕生した後、脳表に向かって順次移動していく (放射状神経細胞移動)。本年度は、昨年度見出した、サブプレート層が放射状神経細胞移動の制御に重要な働きをしていることについて解析をさらに進めた。特にサブプレート層に存在する細胞外基質の役割を調べ、プロテアーゼである ADAMTS2 が、神経細胞移動制御に重要な機能を果たすことを見出した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ショウジョウバエ NMJ の経験依存型可塑性がどのような情報伝達経路によって制御されているのか、その詳細な分子メカニズムを明らかにする。ショウジョウバエ NMJ は、様々な神経変性疾患のモデルとして用いられており、本研究はそれら神経変性疾患の病態解明につながる。 ・ 放射状神経細胞移動に伴って大きな発現変化を示す細胞外基質成分及びシナプス関連分子について、その細胞移動制御における機能を、マウス子宮内胎仔電気穿孔法等を用いて詳細に解析する。放射状神経細胞移動の異常は、滑脳症等の脳奇形、さらに統合失調症や自閉症等の精神疾患の原因になると考えられており、本研究はこれらの疾患の治療法の開発につながる。 | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 ・ 研究員 前田信明 丸山千秋 神村圭亮 ・ 客員研究員 由良 敬 (お茶の水女子大) 野村 真 (京都府立医大) ・ 研修生 金子乃愛 丸 智香子 (お茶の水女子大大学院)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 心の健康づくりのための予防・治療・リハビリ法/心の健康プロジェクト (プロジェクトリーダー: 西田淳志) |
|---|--|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要 心の健康は、個人の生活の質を大きく左右する。ことに大都市の生活者は、心の健康を蝕むさまざまな要因に晒される。少子高齢化が進む東京において、子ども・若者のメンタルヘルスや自殺、認知症をはじめとする心の健康問題は、都民のくらしと健康に関わる喫緊の問題である。区・市と連携した大規模出生コホート研究による子ども・若者の精神的健康やウェル・ビーイングに関する実証的成果や臨床・ケア現場との協働による認知症・精神障害の地域ケアプログラム開発等、社会医学的方法による心の健康づくり研究の社会還元が求められている。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> • Nishida A et al (2018) J Psychiatr Res, 102: 136-141. • Yamasaki S et al (2019) Schizophr Res, 206: 52-57. • Nakanishi M et al (2018) J Alzheimers Dis 64: 515-523. • Ando S et al (2019) PLoS One 14: e0214359. • Iijima Y et al (2019) J Affect Disord 246: 89-95. • Hirooka K et al (2018) Cogent Med 5: e1483097. • Morimoto Y et al (2018) BMJ Open 8: e020586. • Ando S & Nishida A et al (2018) J Affect Disord 238: 359-365. • Shimodera S & Nishida A et al (2018) Schizophr Res 201: 294-298. • Nakanishi M et al (2019) BJPsych Open 5: e10 • Fujikawa S et al (2018) J Adolesc 68: 207-216 • Okada N et al (2019) Sci Rep 9(1): 732 </p> <p>(3) 国内外の研究状況 大規模思春期コホート研究プロジェクトはわが国初であり、思春期を縦断追跡し、精神病理等の形成プロセスに影響を与える要因等を解明する意義は大きい。認知症の人の行動心理症状の対応と看取りを支えるケアプログラムの開発は各国認知症施策や研究の焦点となっているが、我が国で取り組んでいる機関は乏しい。被災住民のメンタルヘルスの経時的変化を踏まえ、時期に応じた支援課題を明らかにする研究は、東京都での大規模地震が予想される現状において意義が大きい。</p> | <p>(1) 成果の概要 <ul style="list-style-type: none"> • 思春期メンタルヘルスとウェル・ビーイングの寄与因子解明：都内3自治体と連携した大規模思春期コホート調査 (Tokyo Teen Cohort Study, N=3171) は、14歳時追跡訪問調査 (第3回調査) を予定通り完了した (追跡率85%)。現在、16歳時追跡訪問調査 (第4回調査) が当初計画にそって順調に進行中である。また、Tokyo Teen Cohortの約1/10の参加者を対象に実施している来所型サブサンプル調査も、第2回の縦断調査を無事完了した。今年度は、これまでに得られたバイオ検体の解析を進め、特に代表的な終末糖化産物であるペントシジンの思春期変動とメントルヘルスとの関連を検証した。12歳時、13歳時の両時点でもペントシジン濃度が低い群では、幻聴体験率がゼロ%であったのに対し、両時点で高い群ではそれが30%にも及ぶことが明らかとなった。このことから思春期のペントシジンの縦断軌跡が幻聴を予測することが明らかとなった。 • 認知症の人の在宅生活を支援するケアプログラムの開発：昨年度までの効果検証を完了した認知症ケアプログラムの開発に普及するため (東京都実行プラン)、東京都や自治体と連携して説明会、研修会等を積極的に行った。八王子市、世田谷区、足立区をはじめ計8つの自治体が研修会参加し、約150名の実践者を養成した。 • 精神科ボスト救急のケアプログラムの開発：前年度までの視察調査等の成果を踏まえ、精神科病院の医療従事者を対象としたトラウマ・インフォームド・ケア (TIC) プログラムを開発し、都内の精神科病院スタッフ65名を対象とした効果検証研究を実施した。結果、介入効果の持続性が確認され、国際学術誌に報告した。 • 被災者等の精神的健康予後に関するコホート研究：被災地一般住民精神保健コホート研究、急性冠症候群コホート研究とも一昨年度までに当初の研究計画と論文発表を達成し完了している。 </p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 <ul style="list-style-type: none"> • 大規模思春期コホート研究の10・12・14歳時データを連結させ、縦断データ解析、それに基づく論文を進める。16歳時調査を着実に進める。認知症ケアプログラムの普及に向けた展開を東京都および協力自治体と連携して推進する。 </p> |
| | <p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) (2) 研究者名 西田淳志 山崎修道 中西三春 奥村泰之 新村順子 遠藤香織 飯島雄大 廣岡佳代 安藤俊太郎 (客員) 小池進介 (客員) 飛鳥井望 (客員) (協力研究員) 筒井卓実 (連携研究員) 古川壽亮 川上憲人 笠井清登 佐々木可 宇佐美慧 進藤由美 宮本有紀</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|--|--|------------|
| <p>概要：統合失調症の分子基盤について「糖化ストレス（カルボニルストレス, CS）」を軸に、生理検体、剖検脳、細胞モデル、動物モデルから多面的に検証し、当事者ニーズにそった健康回復への取り組みをめざす。</p> <p>論文掲載誌・発表学会名等： Mizutani R, et al. <i>Translational Psychiatry</i> 2019; Yamasaki S, et al. <i>Schizophr Res.</i> 2018; Kushima I, et al. <i>Cell Rep.</i> 2018; Saiga R, et al. <i>Microsc. Microanal.</i>, 2018; Ikeda M, et al. <i>Mol Psychiatry</i>. 2018; Itokawa M, et al. <i>Psychiatry Clin Neurosci.</i> 2018; 糸川昌成. <i>PSYCHIATRY</i> 2019; 新井誠ら <i>臨床精神医学</i> 2019; 新井誠. <i>JMARS Letter</i> 2018; Mizutani R, et al. <i>Biological Physics</i> 2019; Mizutani R, et al. <i>Microsc. Microanal.</i> 2018; 糸川昌成. <i>こころの科学</i> 2018; 糸川昌成. <i>世田谷さくら会</i>. 2018; 糸川昌成. <i>精神保健医療福祉白書</i> 2018; Itokawa M. <i>Recovery "Easy Go Farm"</i> 2018; 糸川昌成. <i>遺伝医学研究室の歩み J.</i> 2018; 糸川昌成ら, <i>特集 統合失調症研究最前線</i> 2018; 糸川昌成. <i>郡山精神医療 第32号</i>. 2018; 糸川昌成. <i>心のリハビリ「築葉農園」</i> 2018; 宮下光弘ら <i>精神神経学雑誌</i> 2018; 堀内泰江ら <i>精神科臨床Legato</i> 2018; 新井誠 <i>Neuroscience</i> 2018; 堀内泰江 <i>Neuroscience</i> 2018; 堀内泰江 <i>日本人類遺伝学会大会63回大会</i> 2018; 糸川昌成 <i>第7回日本精神科医学学会学術大会</i> 2018; 堀内泰江 <i>18th WPA World Congress of Psychiatry</i> 2018; 新井誠 <i>第91回日本生化学会</i> 2018; 新井誠 <i>第91回日本生化学会</i> 2018; Arai M, et al. <i>13th IMARS</i>, 2018; Toriumi K, et al. <i>13th IMARS</i>, 2018; Itokawa M. <i>WFSBP/JSBP Joint Symposium</i> 2018; Itokawa M. <i>Chairs. WFSBP</i> 2018; Miyashita M, et al. <i>第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会</i> 2018; Y Horiiuchi, et al. <i>SfN</i> 2018; Itokawa M. <i>Pan-Asia Symposium on The Genetics Of Brain Disorders.</i> 2018; Itokawa M. <i>Pan-Asia Symposium on The Genetics Of Brain Disorders.</i> 2018; Itokawa M. <i>Precision Medicine Strategy to Brain Disorders.</i> 2018; 糸川昌成 <i>第114回日本精神神経学会学術総会</i> 2018; 糸川昌成. <i>第114回日本精神神経学会学術総会</i> 2018;; K Suzuki., <i>SfN</i> 2018;; M Arai, et al. <i>SfN</i> 2018;; 他、大学講義等</p> <p>国内外の研究状況：CS性の統合失調症10名を対象にピリドキサミン(PM)を用いた医師主導治療を都立松沢病院において実施し、その有効性について論文として報告 (Itokawa M et al. <i>Psychiatry Clin Neurosci.</i> 2018) した。現在、Phase IIb治療中。</p> | <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 (常勤職員) 糸川昌成 堀内泰江 宮下光弘 鳥海和也 (非常勤職員) 鈴木一浩 吉川 茜 小幡菜々子 野原 泉 島中真衣 鬼頭音代 森 暁 小堀晶子 井上智子 濱繪美子 島田由貴子 石田知可子</p> | |
| <p>統合失調症の原因究明と予防・治療法の開発／統合失調症プロジェクト (プロジェクトリーダー：新井 誠)</p> | <p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要</p> <p>① 生理検体における代謝産物マーカープロファイル：躁うつ病 (BP) 23名、うつ病 (Dep) 39名、健常者 (CT) 72名を対象に、カルボニルストレス(CS)マーカーを比較検討した結果、SZ、BPではCTと比較してペントシジン(PEN)値が有意に増加し、ピタミンB6(VB6)値は有意に減少した。疾患毎のCS割合は、SZが17.3%、BPが17.4%に対し、Depが7%、健常者は1.4%であった。</p> <p>② マウスモデルを利用した分子基盤の解明：Glo1遺伝子欠損、及びVB6欠乏単独では認められなかった行動の障害が認められることが明らかとなった。これらマウスを用い、前頭皮質における電気生理学的な変化について検討を行なったところ組み合わせた群において、静止膜電位の増加が認められ、活動電位が発生しやすい状態であることが見出された。ピリドキサミン (PM) 投与マウスモデルにおいて、野生型マウスCS7BL/6JにPM を2週間連続投与し、脳内モノアミン及びアミノ酸の変化についてHPLC測定を行なった結果、アミノ酸の変動は認められなかったが、モノアミンに関しては側坐核、線条体における有意な変化が認められ、PMの治療で認められた所見と一致した結果が得られた。</p> <p>③ 医師主導型治療：10例中2例で精神症状の著明な改善（特に陰性症状）を認め、GLO1変異を有する被験者では、PEN減少と同時に精神症状は中等度で改善した。また、薬剤性錐体外路症状は4例で改善し、さらに便秘や薬剤性無月経の回復なども認められた。2018年10月より興和株式会社が第II相プラセボ対照比較試験を開始した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>①糖化・酸化マーカーを軸にして基礎・臨床情報の包括的かつ縦断的なデータベース構築を継続し、病態の予後予測や疾患特異性、早期診断マーカーとしての妥当性、マーカーの因果関係を明らかにする。②動物・細胞モデルを活用し、代謝変動、神経突起伸長などの形態学的な検討を行う。抗糖化・酸化を發揮するbioactivesの分子機序とその有効性を評価する。③産学連携による糖化ストレス測定機器の適応と導入を図り、未服薬症例や前向きコホート検体での有用性の検証へ展開する。④PMによる第II, III相試験実施に向けた協議を継続する。効果を示す群の臨床特徴、生化学・分子の変化を解析して病態基盤を解明する。</p> | |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | うつ病の原因究明と診断・治療法の開発／うつ病プロジェクト (プロジェクトリーダー：楳林義孝) |
|--|---|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要 うつ病や双極性障害（躁うつ病）など気分障害は、精神科を代表する疾患の一つであるが、未だ客観的診断法は確立されておらず、治療法も十分ではない。ストレスなどの社会環境因子によって患者数は増加し、アルツハイマー病（AD）の危険因子ともされる。本プロジェクトでは、(1) うつ病など気分障害の病態解明研究、(2) 客観的診断法・新規治療法開発研究、(3) うつ病とADの関連研究を3本柱として計画を実施している。具体的には、1) 死後脳研究、2) モデル動物開発、3) 環境因子研究、4) オリゴデンドロサイト前駆細胞(以下aOPCsと総称する)の基礎研究とスクリーニング系の開発、5) 新規パイオマーカー、治療法の臨床試験等を行っている。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 ・*Tatebayashi Y, Kikuchi-Nihonmatsu N, Matsuda Y, Aoki K, Uchiyama T (2019) Essential roles of plexin-B3⁺ oligodendrocyte progenitor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. <i>Alzheimer Society International Congress (ASIC2019)</i>, Symposium invited. 2019.2.18-21. San Francisco, USA.</p> <p>(3) 国内外の研究状況 少子高齢社会を迎え、うつ病などストレス性精神疾患研究やADとの関連研究はますます重要となっており世界的な大競争時代に突入している。新たな認知症施策の大綱には6%の認知症患者の発症を減少せよとの政府目標が盛り込まれる予定となったが、ADの根治薬開発は頓挫しており、目標達成には仮説の何らかの見直しが必要であろう。</p> | <p>(1) 成果の概要 第3期プロジェクトに入り、社会敗北ストレスを用いた新規難治性うつ病モデルを開発した。このモデルではうつ病様の回避行動がほぼ100%で出現する。またEEG（脳波）によって、うつ病様不眠状態が出現、抗うつ薬で改善することを確認した。すなわち内因性、ストレス性も含め、うつ状態の病態モデルと成り得る。抗炎症作用のある物質をさまざま用い、ほぼ全ての抗炎症物質にうつ状態改善効果があることが判明した。産学連携研究で新たな抗うつ物質を発見し、現在物質マーカー、養正中物質など、客観的診断法の種を見出した。今後はヒトへの応用を目指す（論文作成中）。</p> <p>成体脳由来aOPC培養法の確立などを行い、新規aOPCマーカーplexin-B3を発見し、今まで謎が多かったaOPCの脳内動態の新たな側面を明らかにしつつある。もともとaOPCは成人期のグリア細胞の中で、最も数が多い一方、その機能解明は遅れていた。驚いたことに上述の新規aOPCマーカーとADの主要病変であるアミロイド蓄積に関連があることを見出した（特願済）（論文作成中）。同発見は従来のアミロイド仮説の見直しの必要性を示唆しており、新たな観点からの根本的治療薬開発につながる。また、aOPCの新たな機能解析でも、グリシンの分泌細胞の可能性など、さまざまな新発見が出ている。環境因子の国際共同研究では太陽光と双極性障害の発症に関連があることを見出し、共同著者として論文を新たに数報パブリッシュした。さらにインターネット使用に関する国際アンケート調査にも引き続き参加中である。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 モデル動物研究とaOPCとADの関連研究を引き続き行う。モデル動物で見つかった血中・便パイオマーカーはヒトサンプルを用いて検証する。パイオマーカーでうつ病患者や高ストレス者の一群を同定できれば、抗炎症薬による臨床試験を計画する。うつ病予防として認知症予防という新しい概念を切り開き、新たなaOPCの役割を明らかにする。培養aOPCを用いたスクリーニング系を用いて新規AD根本的治療薬の開発研究を、産学連携研究を通じて行う。さまざまな環境因子と気分障害発症との関連を明らかにする。</p> |
| | <p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) (2) 研究者名 楳林義孝 菊池尚美 青木和久 松田芳樹</p> |

| <p>研究課題名 (研究代表者名)</p> | <p>睡眠覚醒制御の解明と睡眠障害の治療法開発／睡眠プロジェクト (プロジェクトリーダー：本多 真)</p> |
|---|---|
| <p>研究内容</p> | <p>研究成果</p> |
| <p>(1) 概要 現代社会では生活習慣や労働の質的変化から睡眠障害が増加、国民の14.9%が慢性的眠気を訴え、効率低下や事故につながる認知機能障害をきたす。また中途覚醒型不眠は加齢や疾患で増加するがその基盤は未解明で特異的治療薬は存在しない。本研究では日本人に多い過眠症での睡眠覚醒制御について疾患関連遺伝子の機能検討から迫るとともに、睡眠検査(PSG)を用いた中途覚醒の指標探索・睡眠の質評価法開発をすすめ、中途覚醒型不眠の病態理解を行うこと、そして基盤となる睡眠覚醒と神経細胞内エネルギー代謝の関連を解明し、診断治療と睡眠改善法としての還元を目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> ・ Miyagawa T et al (2018) A variant at 9q34.11 is associated with HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. J Hum Genetics, 63(12):1259-1267. ・ Miyagawa T, Tokunaga K. (2019) Genetics of Narcolepsy. Hum Genome Variation Jan 8;6:4 doi: 10.1038/s41439-018-0033-7 ・ Honda M, Ueno T, Wada M, Narisawa H, Ito W. (2018) Analysis of sleep bout duration : A new marker to differentiate narcolepsy type 1. 米 国睡眠学会 2018.6.3 Baltimore, MA U.S.A. ・ Natsubori A et al (2018) The intracellular ATP dynamics in the cerebral cortex is closely related to the neurometabolic coupling, Sapporo Symposium on Biological Rhythm in 2018, 2018.7.12 Sapporo, Japan </p> <p>(3) 国内外の研究状況 症例を出発点として臨床検体・検査所見に基づく研究を行い、動物睡眠研究を並行する形をとる点が本プロジェクトの特徴である。リーダー自身も国内最大規模の過眠症専門外来で診療・指導を行っており、臨床応用に直結した体制である。世界有数の過眠症DNA検体をもち、過眠症のDNAメチル化研究を世界に先駆けて進めている。睡眠覚醒の神経機構は研究が進展しているが神経活動を支える代謝変動をリアルタイムで捉え、睡眠覚醒状態に依存した変化を観察することはできなかった。光ファイバー法での細胞内ATP変動観察は睡眠覚醒研究に新視点をもたらすものである。睡眠障害と良質な眠りの解明に、睡眠の病理と生理の両面からアプローチする。</p> | <p>(1) 成果の概要 <ul style="list-style-type: none"> ① 過眠症感受性遺伝子の探索同定とその臨床応用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 特発性過眠症はナルコレプシーと並ぶ過眠症の代表だが、異種性のため研究が遅れている。我々はその遺伝子探索を進め疾患関連遺伝子座を同定した。またゲノムワイド有意な関連遺伝子は同定できなかったが、発症と関連するrare variantをオレキシン前駆体遺伝子上に同定し報告中である。オレキシンはナルコレプシー以外の過眠症でも関連する可能性が示唆された。 ② 過眠症患者の症状・診断の客観的指標の開発 <ul style="list-style-type: none"> ・ 中途覚醒の質的評価として、睡眠ポリグラフ検査(PSG)での各睡眠段階の安定性に注目、ひと続きの睡眠段階の持続時間(sleep bout duration)を評価した。レム睡眠段階の持続時間中央値が交絡因子調整後にもナルコレプシー典型例の独立した診断指標となることを見出した。 ・ 眠気は多元性をもつ。従来病的眠気の判定(過眠症診断)は、入眠傾向(眠りこみやすさ sleep propensity)の高さで評価され、反復睡眠時検査(MSLT)をgold standardとしてきた。しかし近年ナルコレプシー典型例以外の症例では再現性が低い課題が指摘されている。我々は病的眠気を総睡眠時間延長によって判定する24時間PSGを30余例で行い、特発性過眠症の診断にはMSLTより24時間PSGが有用であることを見出した。 ③ エネルギー代謝からみた睡眠覚醒制御の基盤研究 <ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞内ATP濃度を蛍光プローブ(GOATeam)で感知するマウスを用いた光ファイバー計測システムにより、ATP濃度と脳血流および局所フィード電位を同時測定し時間的関連を検討した。大脳皮質での自発的脳活動については、ガンマパワー増加後に細胞内ATP濃度の一過性低下が生じ、ATP濃度低下後にデルタパワー一値(深睡眠の指標)が増加した。大脳皮質細胞内エネルギー状態が睡眠覚醒制御に関与する可能性を見出した。 </p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 <ul style="list-style-type: none"> ① 過眠症遺伝子の臨床・機能関連を明らかにする。死後脳後部視床下部組織を用いたDNAメチル化解析について、その報告を行う。脳脊髄液を用いた代謝産物(メタボローム)を含めた統合的検討からナルコレプシー発症機序解明をすすめる。 ② PSGの新規指標の検討をすすめ、睡眠の質的評価「睡眠安定性」の臨床応用を目指す。 ③ 大脳皮質全体ではなく、細胞種特異的なATP濃度変動を検討し、睡眠覚醒中枢と大脳皮質でのATP変動の時系列解析を進めて、睡眠覚醒のエネルギー基盤を明らかにする。 </p> |
| | <p>研究期間・研究者名等 <ul style="list-style-type: none"> (1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) (2) 研究者名 宮川 卓 夏堀晃世 (シニア研究員) 兒玉 亨 (基盤技術研究員) 小島 崇 (協力研究員) 嶋多美穂子 佐藤暢夫 (実験補助員) 関 康子 本多芳子 (客員研究員) 本多和樹 渡邊正孝 北浜邦夫 塩田邦郎 神山 潤 小山純正 木村昌由美 西野精治 </p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究内容 | 研究期間・研究者名等 |
|---|--|--|
| <p>(1) 概要 依存性薬物の作用機序を解明することで、依存性薬物の有害性として薬物依存の研究、有用性として鎮痛および発達障害の研究を進めた。具体的には、「薬物依存治療法および予防法の提案」、「テララーメイド疼痛治療法の実現」、「新規発達障害治療法の提案」という、3つの明確な社会還元レベルでの目標を設定し、分子レベル、動物レベル、ヒトレベル、社会還元レベルの研究を有機的に発展させた。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 ・ Ide, Ikeda, <i>Biol Psychiatry</i>, 2018. ・ Nishizawa et al., <i>Pharmacogenomics</i>, 2018. など、原著論文35件、総説等28件、編著7件、学会発表・講演等180件 (2015-2018年度)</p> <p>(3) 国内外の研究状況 薬物依存に関しては、アルコール健康障害対策基本法、統合型リゾート (IR) 整備推進法、ギャンブル等依存症対策基本法が施行されたが、国内での研究は不十分である。国外では大規模な研究費が投じられているが、問題解決には至っていない。特に、中枢刺激薬依存に対する治療薬はない。個別化医療の重要性や実現性は世界的に高まっているが、テララーメイド疼痛治療の研究は、当研究グループが世界を牽引している。発達障害研究においては、動物実験と臨床研究はまだまだほとんど結びついていない。注意欠如多動性障害 (ADHD) 治療薬は複数認可されているが、自閉スペクトラム症 (ASD) の中心症状の治療薬は世界的にもまだまだなく、研究開発が求められている。</p> | <p>依存性薬物の作用機序解明とその医療応用／依存性薬物プロジェクト (プロジェクトリーダー：池田和隆)</p> <p>研究 成 果</p> <p>(1) 成果の概要 ① 薬物依存研究 ・ アルコール依存患者において、GIRKチャネル阻害能を有するイフェンプロジルの有効性が示された。オレキシン受容体2遺伝子の非同義置換多型が、ニコチン依存と関連することをゲノムワイド関連解析法によって見出した。オピオイドシステムとドーパミンシステムが異なる報酬を担うことを脳内自己刺激試験により見出した。 ② 鎮痛研究 ・ 疼痛感受性および鎮痛薬感受性と関連する遺伝子多型を多数見出し続けた。構築した鎮痛薬適量予測式を用いてテララーメイド疼痛治療を継続した。また、抗がん剤誘発末梢神経障害脆弱性と関連する遺伝子多型を同定した。 ③ 発達障害研究 ・ バルプロ酸投与マウスのASD様行動がラパマイシンで改善することや、セロトニントランスポーターヘテロ欠損マウスがASD様行動を示しトリプトファン欠乏食の摂取で改善することを見出し、ASDの薬物療法の開発に結びつく成果を得た。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ① 薬物依存研究 ・ 薬物依存の分子メカニズムが明らかになり、新たな治療法や予防法の提案ができると期待される。特に、覚せい剤依存患者におけるイフェンプロジルの臨床試験を進めている。既に開発した依存症状態評価尺度が改良され、刑務所など各種の機関において有効利用されることで、薬物依存問題の軽減や治安の改善に繋がると期待できる。 ② 鎮痛研究 ・ テララーメイド疼痛治療が開始されたので、今後はその改良が期待できる。また、神経障害性疼痛発症脆弱性関連遺伝子多型の同定を進めている。さらに、オピオイド誘発性嘔気嘔吐の発症脆弱性関連遺伝子を見出す。 ③ 発達障害研究 ・ ADHDおよびASDの病態メカニズムの解明が進み、当該学問領域に対して、新規治療法および予防法の提案を行うことができる。</p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 池田和隆、笠井慎也、藤田雅代、西澤大輔、井手聡一郎、大岡静衣、山本秀子、古田浩子、萩野洋子、森屋由紀、山西嘉晴、青木謙典、天野功二郎、相井洋文、大谷保和、長谷川進子、亀ヶ谷悦子、中山京子、江畑裕子、松島由紀子、田中美歩、武田クラーク、高橋香央里、松澤真彩、池窪結子、成田心、田中真佑美、塚本正太郎、井上理恵、小崎芳彦、落合郁紀子、添田萌、義那有彩、堀安菜、村岡渡、佐藤敦志、岩田健一、原口彩子、小林大輔、平沼彩子、池田朋広、吉水孝緒、神刃太樹、飯島通彦、石塚恭理、吉田香織、中本百合江、森野良蔵、宇野恭介、楠井優香、宮西肇、横川直人、吉田登、佐藤英明、古田頌子、山本健一、内野茂夫、小林徹、吉井光信、山本敏文、曾良一郎、岩橋和彦、林田真和、樋口進、福田謙一、妹尾栄一、梅野充、結城伸泰</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | カルパイン機能不全による疾患の発症分子機構の解明／カルパインプロジェクト (プロジェクトリーダー：小野弥子) |
|---|---|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 筋ジストロフィーは厚労省指定難病の遺伝性疾患で、筋肉が進行性に萎縮し死に至る難病である。また、胃腸疾患や皮膚病などは現代社会において強い関心を集める。 そのため、これら疾患の治療・診断は、社会的に大きな必要性と緊急性を持ち多面的なアプローチが重要となる。 上記疾患の一部は細胞内タンパク質切断酵素「カルパイン」の機能不全で発症する。 不明な部分の多い「カルパイン」の生理機能と関連疾患の発症原因・機構を解明し、治療・診断への展開を目指す。 <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Nat Rev Drug Disc</i> 15(2016) 854-76. <i>J Biol Chem</i> 291(2016) 27313-22. <i>Mol Cell Proteomics</i> 15(2016) 1262-80. <p>(以下の学会において成果を発表)</p> <ul style="list-style-type: none"> 2019年度日本農芸化学会 2019.3.24~27, 東京 第1回新学術ケモユビキチン領域班会議・第2回ユビキチン研究会合同会議 2019.1.14~1.16, 東京 「肢帯型筋ジストロフィー Up to Date」2018.9.29, 大阪 日本筋学会第4回学術集会 2018.8.10, 岡山 日本病態プロテオーム学会第23回大会 2018.8.3, 甲府 第31回モロシヌス研究会、2018.6.23, 札幌 <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>カルパインを含むタンパク質分解系は世界中で活発に研究が行われている分野であり、様々なヒト疾患の治療標的として注目されている。カルパイン遺伝子変異によるヒト疾患の研究としては、筋ジストロフィー、食道炎、眼疾患が世界的に盛んである。当プロジェクトでは、旧都臨床研時代より故鈴木紘一博士・故反町洋之博士らがすすめてきた生化学的なカルパインの生理機能解析と疾患モデルでの発症機構解明を基盤とし、筋ジストロフィー、胃腸疾患、皮膚病などを中心に診断・治療を視野に入れて研究を進めている。</p> | <p>(1) 成果の概要</p> <p>筋ジストロフィー及び胃腸疾患とカルパインとの関係に加えて、カルパインの新たな制御機構を示唆する知見を得た。</p> <p>骨格筋に発現するカルパイン3 (CAPN3)</p> <ul style="list-style-type: none"> CAPN3機能欠損 (ノックイン(KI)、ノックアウト(KO)) マウスでは、筋ジストロフィー症状が顕著になる以前の生育初期に、筋繊維型の成熟遅延が観察される。 筋細胞に存在するカルパイン3は、これまで提唱されていたホモ二量体ではなく、ホモ三量体として検出される。 <p>胃腸に発現するG-カルパイン (CAPN8/CAPN9複合体)</p> <ul style="list-style-type: none"> CAPN8, CAPN9の遺伝子変異が疾患発症の原因候補であるという報告をもとに共同研究を開始し、報告された変異がG-カルパインの活性低下を引き起こす可能性を見出した。 G-カルパインは胃腸以外の組織にも発現する可能性がある。 <p><u>その他のカルパインについて</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 昨年度にウェブ上で公開したカルパイン-1及びカルパイン-2による切断部位予測器を改訂し、新しい予測アルゴリズムを付加するとともにより使いやすいうデザインを更新した。 カルパイン15の基質候補タンパク質を同定し、その活性欠損マウスの解析によって形成異常への関与を同定した。 カルパイン10cDNA産物が示す異常なスプライシングを抑制した発現コンストラクトの利用により、オリゴマー形成を同定した。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>今回明らかにしたカルパインの様々な相互作用形式を考慮し、各カルパインの遺伝子改変マウスの表現型解析をすすめる。現在、医学研究に導入されている様々なシステム (タンパク質及び遺伝子発現や、細胞形態の解析ツール) を積極的に活用し、共同研究の機会を広げて迅速かつ的確にデータ解釈を行う。カルパイン不全による疾患の発症機構が分子レベルで明らかになると、その結果をもとに疾患の診断・治療に明確な方向性を示すことを目指す。</p> |
| | <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間) 2018年7月～2019年3月 (9ヶ月間) * 2018年4月～2018年9月 (6ヶ月間) **</p> <p>(2) 研究者名 小野弥子 秦 勝志 大内史子 野口あや*</p> <p>(研究補助) 土井奈穂子 立野玲子 上岡寿子** 谷口鶴代</p> <p>(協力研究員) 礪波一夫 尾嶋孝一 山本 圭</p> <p>(客員研究員) 大海 忍 反町典子</p> |

主な研究成果

| <p>研究課題名 (研究代表者名)</p> | <p>ユビキチンシステムの異常と疾病/ユビキチンプロジェクト (プロジェクトリーダー: 松田憲之)</p> |
|--|---|
| <p>研究内容</p> | <p>研究成果</p> |
| <p>(1) 概要 ユビキチンシステムの破綻が様々な疾患を引き起こすことが明らかとなりつつあるが、その病態発症メカニズムは未だ多くの謎に包まれている。我々の研究グループは、異常ミトコンドリアに対するユビキチン修飾がPINK1遺伝子変異やPARKIN遺伝子変異と関連する遺伝性パーキンソン病の発症抑制に重要であることを示し、その分子機構および病態生理的意義の解明を行なってきた。また、DJ-1遺伝子変異に由来する異なるタイプの遺伝性パーキンソン病についても、その発症機構を解析している。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>Proc Natl Acad Sci</i> 2017年 ・ <i>Sci. Rep.</i>, 2017年 ・ <i>eLife</i>, 2018年 ・ EMBO Workshop 2017年 ・ Int. Prot. Metabo. Disc. Conf. 2017年 ・ Keystone Symposium [joint sympo. of Mitochondrial Biology (Z1) and Selective Autophagy (Z2)], 2018年 ・ 第91回日本生化学会大会 2018年度生化学会奨励賞受賞講演, 2018年 </p> <p>(3) 国内外の研究状況 ユビキチン関連因子、特にユビキチンナーゼ PINK1 とユビキチン連結酵素 Parkin の研究は国内外で激しく競合している状況だが、分子生物学・生化学領域では最先端研究を展開している。DJ-1については「アルデヒド代謝とパーキンソン病」という独自の切り口で研究を続けている。</p> | <p>(1) 成果の概要 <ul style="list-style-type: none"> ・ ミトコンドリアの品質管理は、生涯同じ細胞を使い続けなければならぬ神経組織の維持に必須であり、様々な神経変性疾患の発症機構を考える上でも極めて重要な知見である。 ・ 我々は遺伝性劣性パーキンソン病(PD)の原因因子であるPINK1(タンパク質リ酸化酵素)とParkin(ユビキチン連結酵素)がユビキチン化を介してミトコンドリア品質管理を担うことを報告してきた。 ・ 2014年~2016年にかけて、我々はPINK1の基質がユビキチンであり、リン酸化ユビキチン鎖がParkinの活性化因子兼レセプターであることを明らかにするとともに(<i>Nature</i>, 2014, <i>JCB</i>, 2015)、PINK1やParkinとは異なるPDの原因遺伝子産物DJ-1のユニークなミトコンドリア局在機構を報告した(<i>Genes Cells</i>, 2016)。2017年には、ユビキチン化を介した新たなリソソーム分解機構を明らかにするとともに(吉田 <i>PNAS</i> 2017)、DJ-1の特殊なアルデヒド解毒機能を報告した(松田 <i>Sci. Rep.</i> 2017)。 ・ 本年度(2018年度)には、PINK1やParkinが Rab-type 低分子量GTPaseと協力して、異常ミトコンドリア分解のために必要な膜をサブライズする仕組みを明らかにした (山野 <i>eLife</i> 2018)。 </p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 <ul style="list-style-type: none"> ・ Parkinの基質特異性を決定する要因を調べるとともに、Positive-feedback model における“seed”ユビキチンがどのよう供給されるのかを解明する。 ・ PARKINノックアウトマウスを用いてパーキンソン病モデルマウスを確立し、Parkinの触媒するユビキチン化の生理的意義をin vivoレベルで解明する。 ・ 生化学・細胞生物学・遺伝学的手法を駆使して、DJ-1の分子機能とミトコンドリア品質管理における役割を明らかにする。 </p> |
| <p>研究期間・研究者名等</p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月~2020年3月(5年間)</p> <p>(2) 研究者名 松田憲之 吉田雪子 山野晃史 小谷野史香 (ユビキチンプロジェクトスタッフ)</p> <p>小島和華 宇田川智里 林田凌汰 (研修生)</p> <p>川脇純子 高橋ちかげ (研究補助員)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 幹細胞を利用した血液再生医療技術とがん治療法の開発／幹細胞プロジェクト (プロジェクトリーダー：原 孝彦) |
|--|--|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要</p> <p>造血幹細胞は、すべての免疫担当細胞を産み出してくれる、生体に必須な細胞である。健康人や患者のiPS細胞株から、造血幹細胞・血小板・細胞障害性T細胞を分化誘導できるようなになれば、血液関連難病に対する治療法の選択肢が大幅に広がると思われる。一方、死亡率1位のがん克服に向けては、幹細胞関連分子を標的とする抗がん剤が注目されている。本研究では、ヒトiPS細胞から機能的な血液細胞を効率的に作り出す方法、並びに新しいがん治療法・診断法の開発に挑む。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>Exp. Hematol.</i>, 44: 68-74, 2016. ・ <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 474: 462-468, 2016. ・ <i>PLoS ONE</i>, 11: e0157187, 2016. ・ <i>Genes Cells</i>, 22: 71-83, 2017. ・ <i>EBioMedicine</i>, 24: 247-256, 2017. ・ <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 495: 2310-2316, 2018. ・ <i>Cancer Sci.</i>, 109: 2479-2489, 2018. ・ <i>Genes Cells</i>, 23: 753-766, 2018. ・ <i>Int. J. Dev. Biol.</i>, 63: 29-35, 2019. ・ <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 512: 399-404, 2019. <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>ヒトiPS細胞を用いた血小板製造が実用化に向かっているが、造血幹細胞を用いた血小板製造が実用化に向かっているが、造血幹細胞についてはまだ成功していない。次に、急性Tリンパ芽球性白血病(T-ALL)に対する治療薬としては、欧米にてMYCの活性阻害剤等の臨床試験が行われている。最後に、CXCL14関連ではCXCL12-CXCR4軸を標的とするPlerixaforが認可されているが、ケモカインを利用した癌免疫療法は前例がない。</p> | <p>(1) 研究成果の概要</p> <p>既存のヒトiPS細胞の分化誘導法は造血系の誘導効率が低い。プロトコールの改良に取り組んだ。その結果、分化誘導開始0-1日目にGSK3β阻害剤を添加すると分化誘導率が劇的に高まることを発見した。GSK3β阻害剤の一過的な処理によって、胚の後方を促すWNT/β-CATENIN経路が活性化され、造血発生に必要なCDX/HOX遺伝子群が転写誘導されるようになった。次に、ヒトT-ALL細胞株の増殖を特異的に抑制する天然化合物31D-F005を同定し、それがT-ALL患者由来の初代白血病細胞の増殖も抑制できることを証明した。さらに本物質の合成展開研究によって、31D-F005より優れた抗がん活性を有する低分子量化合物の有機合成に成功した(特許出願2018-90192)。最後に、CXCL14がCpG DNAに高親和性結合し、それを樹状細胞内へ運び込むことでTLR9を介した適応免疫系を活性化することを発見した(特許出願2016-091183)。CXCL14-KOマウスは、メラノーマと特定の細菌感染に高感受性であった。さらに、CpG DNA-CXCL14受容体候補分子の同定に成功した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>ヒトiPS細胞を用いた血液再生研究では、造血分化誘導プロトコールと細胞株の最適化が完了したので、Lhx2改変体やマウスAGM領域共培養系等を利用して、造血幹細胞の<i>in vitro</i>分化誘導を試みる。次に、T-ALL治療薬については、合成展開研究を続行してより優れた化合物を創出するとともに、動物モデルを用いて<i>in vivo</i>での有効性を検証する。最後に、CXCL14による適応免疫系の賦活化は、学術・応用の両面から画期的な研究成果である。DNA認識の構造的基盤や受容体の解明を進めると同時に、癌免疫を強化するCpG DNA/CXCL14複合体アジュバントの開発に挑戦していく。最後に、都の特別研究費の支援を受けて実施したDiacSpm癌診断法の開発については、とても有望な結果が得られており、試験販売に向けて企業の治療研究が実施されている最中である。</p> |
| | <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月(5年間)</p> <p>(2) 研究者名 原 孝彦 北島健二 種子島幸祐 鈴木輝彦 村岡正敏 平松恭子</p> |

| 研究課題名 (研究代表者名) | iPS細胞のゲノム編集による疾患の治療法の開発／再生医療プロジェクト (プロジェクトリーダー：宮岡佑一郎) |
|---|---|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要 iPS細胞には様々な医療応用が期待され、研究が進められているが、そのゲノムを操作することの困難さが高い障壁となってきた。しかし、ゲノム編集技術の発展により、その障壁も取り払われつつある。 本プロジェクトでは、iPS細胞とゲノム編集技術を組み合わせることと、遺伝性疾患モデル作製による疾患の発症機序の解析、および疾患の原因となる変異を修正したiPS細胞による細胞移植治療法の開発を目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 原著論文・総説 ・ Kato-Inui T, Takahashi G, Hsu S, Miyaoka Y. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 with improved proof-reading enhances homology-directed repair. <i>Nucleic Acids Research</i> 46:4677-4688, 2018 ・ Miyaoka Y, Mayerl SJ, Chan AH, Conklin BR. Detection and Quantification of HDR and NHEJ induced by genome editing at endogenous gene loci using Droplet Digital PCR. <i>Methods in Molecular Biology</i> 1768:349-362, 2018 ・ 宮岡佑一郎 一塩基置換による疾患モデル細胞作製 月刊「細胞」2019年3月号 発表学会 ・ 第91回 日本生化学会大会 ・ 第3回 日本ゲノム編集学会年会 ・ Cold Spring Harbor Meeting 2018 Genome Engineering: The CRISPR/Cas Revolution. ・ 明治薬科大学臨床遺伝学公開シンポジウム</p> <p>(3) 国内外の研究状況 国内外で、iPS細胞とゲノム編集を組み合わせた研究は盛んに進められており、基礎研究や技術開発に加え、臨床応用に向けた取り組みも進んでいる。</p> | <p>(1) 成果の概要 ・ Cas9とDNAの間の相互作用様式に影響を及ぼすCas9の点変異や、ガイドRNAの長さの相違が、一塩基置換に加えて、数千塩基対のDNA断片のノックインに関して、組織換えを介したゲノム編集の効率に大きな影響を与えていることを見出した。 ・ ゲノム編集技術を用いて、健康者由来iPS細胞に心筋症の原因となるRBM20という遺伝子の変異を導入し、その細胞を心筋細胞へと分化誘導した。これらiPS細胞由来心筋細胞の転写産物を次世代シーケンズにより網羅的に解析することで、RBM20の変異が遺伝子発現およびスプライシング様式に与える影響を検討した。その結果、RBM20の変異は心筋細胞の遺伝子発現様式やスプライシング様式を、未熟な状態にとどめてしまうということが明らかとなった。さらに、RBM20は本来核内に局在するが、変異タンパク質は細胞外でタンパク質凝集体様の構造を形成することを明らかにした。こうした変異は顕性的には出たらず、ヘテロの細胞でも正常なRBM20の機能を阻害することも見出した。RBM20変異をヘテロで持つ患者が心筋症を発症する原因と考えられる。 ・ 遺伝性肝疾患であるウイルソン病の患者由来iPS細胞を持つ、原因変異のATP7Bという遺伝子のR778L点変異を修正し、疾患モデル確立のためこれらの細胞を肝臓の細胞へと分化させることに成功した。これらiPS細胞由来肝細胞におけるATP7Bの細胞内局在を観察したところ、変異ATP7Bタンパク質の発現量が低下し、さらに本来局在するゴルジ体からの異所性局在も観察された。ATP7B R778L点変異がウイルソン病発症を引き起こす原因と推測される。 (2) 今後の見込み・計画等 ・ ゲノムワイドな組織換え修復促進因子のスクリーニングによって、引き続きより正確なゲノム編集をもたらし技術開発を進める。 ・ RBM20の変異が心筋細胞にもたらす影響について、分子レベルの解析をさらに進めることで、心筋症発症機序の理解を深め、新たな治療法の開発につなげる。 ・ ウイルソン病原因遺伝子のATP7Bは銅トランスポーターであるため、ATP7B変異を修正したiPS細胞由来の肝臓細胞を持つ銅輸送機能を評価する。点変異がATP7Bタンパク質の安定性や細胞内局在を変化させる機構を解析する。</p> |
| | <p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2016年4月～2020年3月 (4年間) (2) 研究者名 宮岡佑一郎 加藤朋子 高橋 剛 許 絲茵 共同研究者 Bruce Conklin (Gladstone Institutes, USA) Nathan Salomonis (Cincinnati Children's Hospital, USA)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 脳卒中における炎症と修復メカニズムの解明／脳卒中ルネサンスプロジェクト (プロジェクトリーダー：七田 崇) |
|--|--|
| 研究内容 | 研究成果 |
| <p>(1) 概要 脳梗塞後の炎症を修復に転換するメカニズムを、炎症収束に至らせる脳内因子の同定、損傷した神経回路を修復させる因子の同定、の2つの視点から解明する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 論文掲載 ・ <i>Nature</i>. 565(7738):246-250 (2019) ・ <i>Nat Med</i>. 23(6):723-732 (2017) 総説 ・ <i>J Biochem</i>. pii: mvz017 (2019) ・ <i>Semin Immunopathol</i>. 40(6):523-538 (2018) ・ <i>Neurochem Int</i>. pii: S0197-0186(18)30298-5 (2018) ・ 神経化学 57(2):47-53 (2018) ・ 日本脳循環代謝学会雑誌 30(1):77-81 (2018) ・ 日本薬理学雑誌 151(1):9-14 (2018) ・ 生化学 90(1):99-102 (2018) 学会講演 (招待講演) ・ 第44回日本脳卒中学会集会 ・ 第61回日本神経化学大会 ・ 第91回日本生化学会大会 ・ 第61回日本神経化学大会 ・ Mt.Fuji Workshop on CVD ・ 第41回日本神経科学大会 ・ 第60回日本脂質生化学会 ・ (3) 国内外の研究状況 平成30年度は神経免疫に関連する論文がNature、Scienceなどのtop journalに相次ぎ、世界的関心が高まっている。そのような中で、脳梗塞後の神経免疫学を神経修復学へと発展させる当プロジェクト研究は先駆的で独創的である。</p> | <p>(1) 成果の概要 ① 脳梗塞後の炎症収束と神経修復メカニズムの解明 脳梗塞後の炎症の収束やグリオシスの形成に制御性T細胞の働きが重要であることを世界に先駆けて報告した(七田ら、<i>Nature</i> 2019)。このように、脳梗塞後に免疫細胞は当初は炎症を起しているもの、次第に神経組織を修復する作用に転じる。脳梗塞周囲のミクログリアや神経細胞は次第に神経修復作用を持つようになるが、これらはエビデンスを付与するクロマチン状態を形成する分子群を同定することに成功している。</p> <p>② 脳梗塞における新たな炎症起因子の同定 脳組織ライゼートからマクロファージを活性化する画分を抽出し、炎症を惹起する活性を持つ内因性の組織因子として新たに DJ-1 タンパク質を同定した。DJ-1 は脳梗塞巣において虚血に陥った神経細胞で産生される酸化タンパク質であるが、神経細胞の虚血壊死に伴って細胞外に放出され、脳梗塞巣に浸潤した好中球やマクロファージを TLR2、TLR4 依存的に活性化することが明らかとなった。DJ-1 に対する中和抗体は、脳梗塞モデルマウスに対して神経保護効果を示すことから、細胞外の DJ-1 は脳梗塞における新たな治療標的となり得ることが証明された。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 以上の研究成果を土台として、①脳梗塞後の神経回路の修復を誘導する分子メカニズムの解明、②脳内炎症の収束を誘導するスカベンジャー誘導因子の同定、③脳梗塞後の脳内における機能的脂質の同定と治療応用、の3つの研究課題を進展させる。そのための基盤となる研究技術は確立でききており、平成31年度は研究を完成させ、論文作成を目指す。</p> |
| | <p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2017年4月～2020年3月 (3年間) (2) 研究者名 常勤研究員 七田 崇 平林哲也 酒井誠一郎 津山 淳</p> |

| 研究課題名 (研究代表者名) | 運動障害の病態解明と神経疾患治療ナビゲーターの開発／ 運動障害プロジェクト (プロジェクトリーダー：寛 慎治) | 研究期間・研究者名等 |
|--|--|--|
| 研究内容 | 研究成果 | 研究者名等 |
| <p>(1) 概要 脳卒中・パーキンソン病・脊髄小脳変性症の治療は、脳の高次運動中枢の機能原理が未解明なため、病態解明が進まず対症療法に留まる。そこで動物実験とヒトを対象とする研究を、両者の利点を組み合わせて相補的に行い、運動野、基底核、小脳の3つの運動中枢の機能原理を解明する。その成果に基づき病態の客観的評価を可能にする神経疾患治療ナビゲーターを確立する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> • Journal of Neurophysiology • PLoS One • Cerebellum • Neuroscience Research • Cerebellum Ataxias • Society for Neuroscience (米国) • 日本神経科学学会 • 日本神経学会 • 日本臨床神経生理学会 • 日本小児神経学会 • Motor Control研究会 • 国際小脳学会 </p> <p>(3) 国内外の研究状況 運動中枢の研究は未だに大脳単独、小脳単独あるいは基底核単独を対象とする研究が圧倒的に多く、これらの運動中枢がネットワークとして連関する機能原理を解明する視点の研究は存在しない。さらに、基礎研究と臨床研究の相乗効果を狙う研究は我々のグループ以外に行われていない。その意味で我々の研究は世界的に見ても非常にユニークなオンラインに近い存在である。</p> | <p>(1) 成果の概要 a) これまでに蓄積した小脳の神経活動データに基づき小脳動作原理の解明で顕著な成果があった：運動課題中のサル小脳の入力層、中間層、出力層の神経細胞活動の記録が完成し (Tomatsu et al. J Neurophysiol, 2016)、それを受けてH29-30年度は小脳における情報変換モデルの分析を行った。小脳の各ステップにおける情報変換について、全ての神経細胞データを利用して様々な数学的モデルを検証した。予想に反して①小脳各層間の変換アルゴリズムは単純な線形変換で説明される；②小脳の情報変換全体は、カルマンフィルターと呼ばれる工学的制御アルゴリズムと等価であった (Tanaka et al. Cerebellum, 2019)。これは小脳のような大規模な神経構造で動作原理のアルゴリズムが解明された世界初の成果である。</p> <p>b) 神経疾患治療ナビゲーター関連 (臨床研究)：①脳卒中患者の長期病態追跡をさらに推進し、②脊髄小脳変性症の早期 (細胞脱落前) 発見方法の着想を得た。①は神経疾患の病態3指標 (予測制御誤差、フィードバック制御誤差、高周波ノイズ) を使い、60例の患者で長期追跡データを得た。②については前頭前野から小脳後面への強力な投射による誘発電位の変容を多チャネル脳波計測で検出するアイデアの検証を動物実験とヒトの実験で検証中である。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 <ul style="list-style-type: none"> • 動物実験：昨年度から開始した大脳基底核および大脳運動野からの神経活動記録は順調に伸展しており、これまでの小脳神経回路からの記録と合わせて、大脳、小脳、基底核という運動の三大中枢が同一の運動に対してどのように役割分担しているかという未解決の難問を解く世界初のデータを得る。 • 臨床応用：(1) b)。脳卒中では、H30年度に続き、重症度の高い患者の回復過程の長期追跡を行い、データベース化を進める。長期追跡例の病態データベースを「ナビゲーター」の中核として利用出来るように開発を進める。 • 神経病態評価の実用化：Microsoft社と共同でH30年度にKinect v2を用いた非常に低コストの運動機能評価システムを完成させた。2019年度は、このシステムを小脳疾患、基底核疾患、脳卒中の病態評価に利用する実用化研究を進める。この研究により、神経疾患の病態評価の客観化の実用化に目途をつける。 </p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 寛 慎治 伊藤宏司 李 鍾昊 石川享宏 関 庚甫 本多武尊 吉田大峰 渡部雅也 磯崎英治 (神経病院長) 横地房子 (神経病院) 飛澤晋介 (神経病院) 熊田聡子 (神経病院) 池澤 淳 (神経病院) 水澤英洋 (国立精神神経医療研究センター総長) 正門由久 (東海大教授) 三苫 博 (東京医大教授) 岡田安弘 (神戸大名誉教授) 山崎 匡 (電通大准教授) 田中宏和 (JAIST准教授)</p> |

主な研究成果

| <p>研究課題名 (研究代表者名)</p> | <p>網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法／視覚病態プロジェクト (プロジェクトリーダー：原田高幸)</p> |
|---|--|
| <p>研究内容</p> | <p>研究成果</p> |
| <p>(1) 概要 日本における中途失明原因の多くは網膜および視神経の変性疾患である。特に欧米型ライフスタイルの浸透や高齢化社会を背景に「眼の成人病」ともいえる緑内障や糖尿病網膜症などの患者数増加が大きな課題となっている。本プロジェクトでは高齢化を迎える日本社会全体のQOL向上と、都民のニーズに広く応えるために、難治性眼疾患モデルの開発を通して、その発症メカニズムと治療法開発を目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sanjo et al. <i>Cell Death and Disease</i>, 2019</u> • <u>Harada et al. <i>British Journal of Ophthalmology</i>, 2019</u> • <u>Akaiwa et al. <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i>, 2018</u> • <u>Azuchi et al. <i>Scientific Reports</i>, 2018</u> • <u>Takayuki Harada. Spontaneous normal tension glaucoma in aged marmosets. 8th World Glaucoma Congress (WGC 2019), 2019.3.30, Melbourne, Australia</u> • <u>Kazuhiko Namekata. DOCK8 regulates microglial activity in neuroinflammation. 19th International Congress of Neuropathology, 2018.9.26, Tokyo, Japan</u> • <u>Xiaoli Guo. New therapeutic targets on neurodegenerative and demyelination diseases. Overseas Chinese, Chinese and High-Level Talents Travel to Jiangsu. 2018.8.23, Jiangsu, China (INVITED)</u> • <u>Atsuko Kimura. Can valproic acid treat neurodegenerative diseases? International Conference on Neurovascular and Neurodegenerative Diseases, 2018.10.15, Narita, Japan (INVITED)</u> • <u>Yuriko Azueli, et al. Loss of neuritin accelerates RGC loss and retinal degeneration in adult mice following optic nerve injury. Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2018.11.5, San Diego, USA</u> <p>(3) 国内外の研究状況 正常眼圧緑内障モデル動物の確立は世界初の成果である。霊長類を用いた神経保護、視神経再生などの眼科研究は、世界的にもまだほとんど行われていない。</p> | <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 緑内障の原因として高眼圧以外に遺伝子異常が知られているが、全体では10%以下である。特に国内の緑内障の約7割を占める正常眼圧緑内障 (NTG) においては、様々な全身的要因の関与が想定される。当プロジェクトではNTGモデル動物 (グルタミン酸輸送体である EAAC1 または GLAST 欠損マウス) の解析などから「加齢によるグルタミン酸輸送体の発現量低下→グルタミン酸の産生低下→酸化ストレスの亢進」等が病態に関与する可能性を考慮している。一方、篩状板の存在しないマウスでは、特徴的な視野障害パターンへの再現は不可能であることから、我々はよりヒトに近いモデルとして、老齢マーマーモセットの検討を開始している。我々が発見した自然発症 NTG マーマーモセットでは「視神経・視覚野における神経栄養因子の発現低下」、「脳脊髄圧の低下 (相対的な眼圧上昇)」や「眼血流量の低下」など、緑内障患者に類似した所見が複数確認されており、有用なモデルとなる可能性が期待される (投稿中)。以上のような疾患モデルに関する総説を国際的な専門誌に発表した (<i>British Journal of Ophthalmology</i>, 2019)。 ・ 緑内障治療においては眼圧下降療法に加えて、神経保護作用を有する治療法の確立が望まれている。そこで cysteine 前駆体である N-acetylcysteine (NAC) を NTG モデル動物に投与し、緑内障の抑制効果を検討した。その結果、EAAC1 欠損マウスでは抗酸化作用を有するグルタミン酸の発現上昇に加えて、酸化ストレスおよび autophagy のマウスでは NAC 投与によるグルタミン酸の産生増加は抑制された。一方、GLAST 欠損マウスでは NAC 投与によるグルタミン酸の産生増加は見られず、神経保護効果も観察されなかった。以上の結果から EAAC1 欠損マウスの網膜変性には cysteine の補充が有効であるが、GLAST 欠損マウスではグルタミン酸変性の影響がより強いなど、両者の病態が異なる可能性が示唆された。去痰薬などとして安全性が確認された既存薬である NAC は、前者に該当する背景を持つ緑内障の治療において有用な可能性がある (<i>Cell Death and Disease</i>, 2019)。 ・ Ripasudil は Rho/ROCK 阻害剤として初の緑内障点眼薬として使用されているが、眼圧低下以外の作用機序は必ずしも明確ではない。EAAC1 欠損マウスでは網膜変性が始まる前の生後5週から神経細胞死を誘導する p38 MAPK が網膜神経細胞層で活性化されるが、Ripasudil 点眼群ではその活性化が有意に抑制されていた。以上から Ripasudil 点眼の作用機序としては眼圧降下に加えて、神経保護効果も含まれることが予想される (<i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i>, 2018)。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第3期プロジェクトにおいては、よりヒトに近い形態的特徴と視機能を合わせ持つ霊長類を活用し、難治性眼疾患に対する神経保護および視神経再生研究をさらに加速させる計画である。この目的を達成するため、上述の自然発症緑内障個体の詳細な解析に加えて、世界初の遺伝子改変緑内障マーマーモセットの作成が進行中である。 |
| <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 原田高幸 行方和彦 郭 曉麗 木村敦子 野呂隆彦 金 義道 (東京慈恵会医科大学眼科) 佐埜弘樹 (徳島大学眼科) 本田紗里 (順天堂大学眼科) 北村裕太 (千葉大学眼科) 原田知加子 秋山悟一 安士ゆり子 (東邦大学理学部)</p> | |

主な研究成果

| 研究内容 | 研究成果 | 研究期間・研究者名等 |
|---|--|--|
| <p>研究課題名 (研究代表者名)</p> <p>(1) 概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 意思伝達支援技術・支援体制の構築 気道浄化・口腔ケア技術の確立 看護ケア技術開発の基盤となる基礎・臨床研究 看護・介護連携質指標の開発と在宅医療安全システム構築 ALS等療養者のケアシステム(評価)指標の開発と評価 難病ケア看護データベースによる研究成果の普及。 <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> Neurology, Muscle & Nerve, Nursing and Health Science. 日本神経学会 日本神経治療学会 日本呼吸ケアリハビリテーション学会 日本看護科学学会 日本難病看護学会 <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>原因究明に関する研究報告や臨床治験の複数同時実施など、治療法開発に向けた取り組みが前進しており、進行抑制や予後の進展が期待できる転換期を迎えようとしている。</p> <p>難病医療法の施行(2015)や障害者差別解消法(2016)など、社会情勢の大きな転換期の中、時代に即した保健・医療・福祉の連携によるサービス提供体制の確立が必要であるが、難病においてこれらを統合した研究活動を行っている施設は、当所において他には見当たらない。人工呼吸療法の普及・長期化に伴って生じた新たな問題や基礎臨床研究成果によって明らかとなってきた課題を克服するための看護ケア技術の開発が求められ、ALSをモデルに難病全般に応用していくことが求められている。</p> | <p>ALS等神経難病療養者への看護ケアおよび療養支援システムの開発・評価／難病ケア看護プロジェクト (プロジェクトリーダー：中山優季)</p> <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 気管切開人工呼吸実施中のALS患者の合併症・随伴症状 (Non-motor manifestations) の経年調査を継続した。長期人工呼吸療法施行による肺合併症は、胸膜の高度癒着により生じることを剖検例の病理学所見との照合により確認し、看護、臨床所見と病理所見を一体化する看護・臨床・病理データベース構築を着想した。 気道分泌物喀出能力の指標の一つとして用いられるカフピエークフロー (CPF) の低下率と臨床的特徴との関連について検討した。CPF低下率は、ALSFRS-R 球スコアおよびFVCの低下率と有意に相関し、低下率が25%以上の患者は全生存期間がより短かった ($p < 0.0001$)。CPF低下率は球麻痺と呼吸不全の進行を反映し生命予後の予測因子であること指摘した。 在宅での看護職・介護職の連携指標に基づき全国調査により、6ケア場面を抽出し、連携によるリスク管理プログラムを完成した。在宅人工呼吸管理インシデント情報webシステムにより在宅医療安全の普及啓発事例として7例を更新した。 「難病対策地域協議会」における協議内容の分析を進め、特に災害時対策について、水害あるいは長時間停電への備えの必要性を指摘した。 難病法施行後の難病患者の生活実態調査から、難病患者の療養像として、最重度の神経系、ADL障害少ないが症状の変動大きい疾患群、ADL自立で就労率も高い疾患群(目に見えない障害)の3類型化を図った。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>上記の研究を、都立神経病院との連携のもと、更に推進し、基礎・臨床医学を基盤としたALS患者の看護ケア技術の開発と難病全般への応用、社会情勢の変化に対応した安全な療養環境・支援システムの構築について社会還元につながるよう努力する。</p> | <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 中山優季 (医学研) 小倉朗子 (医学研) 原口道子 (医学研) 松田千春 (医学研) 板垣ゆみ (医学研) 清水俊夫 (神経病院) 小森隆司 (神経病院) 川田明広 (神経病院) 木田耕太 (神経病院) 川村佐和子 (聖隷クリストファー大学)</p> |

主な研究成果

| 研究課題名 (研究代表者名) | 研究期間・研究者名等 |
|---|--|
| <p>研究課題名 (研究代表者名)</p> <p>糖尿病性神経障害の成因解明と治療戦略／糖尿病性神経障害プロジェクト (プロジェクトリーダー：三五一憲)</p> | <p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2015年4月～2020年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 三五一憲 (医学研) 鈴木マリ (医学研) 八子英司 (医学研) 加藤宏一 (愛知学院大) 村上龍文 (川崎医大) 山内淳司 (東京薬科大)</p> |
| <p>(1) 概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ポリオール代謝亢進、糖化、酸化ストレス等を介した糖尿病性神経障害の発症機構解明 GLP-1受容体作動薬exendin-4の神経保護作用の機構解明 シヨウジョウバエを用いた、糖尿病による神経変性機構解明 関連する末梢神経障害や認知症の病態解明 <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>J Neurochem</i> (2015, 2018) <i>Histochem Cell Biol</i> (2015, 2018) <i>Neurosci Res</i> (2015, 2019) <i>Eur J Neurosci</i> (2016) <i>Nat Commun</i> (2019) 日本糖尿病学会 日本糖尿病合併症学会 日本神経科学学会 日本末梢神経学会 日本生理学会 日本病態生理学会 日本分子生物学会 日本生化学会 日本認知症学会 欧州糖尿病学会・神経障害分科会 (<i>Neurodiab</i>) <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>糖尿病に伴う末梢神経障害や認知症の基礎研究に従事する研究者・医師が少ない状況の中で、当プロジェクトは主要研究拠点の一つとして期待されている。弘前大、慈恵医大、愛知学院大 (末梢神経障害)、阪大、芝浦工大 (認知症) 等との共同研究を推進し、その成果を都政に還元するとともに国内外に向けて広く発信することを目指している。</p> | <p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> アルドース還元酵素遺伝子欠損マウスより樹立したシユワシ細胞株IKARS1は、ポリオール代謝系酵素のmRNA・蛋白発現低下とアルデヒド代謝酵素群のmRNA発現上昇を呈した (<i>J Neurochem</i> 2018; <i>Neural Reg Res</i> 2018)。 高グルコースや糖化物3-deoxyglucosone負荷シユワシ細胞株IFRS1において発現誘導される動物レクチンgalectin-3は、細胞保護的に作用する可能性が示唆された (<i>Neurosci Res</i> 2015)。 ニューロンやシユワシ細胞株を高グルコース・外因性ピルビン酸欠環境下に暴露すると、解糖系・クエン酸回路を介したエネルギーマターが著しく抑制されるとともに、小胞体ストレス・酸化ストレスが誘導され、短時間で顕著な細胞死が見られた (八子, 2017日本病態生理学会研究奨励賞受賞)。 exendin-4による軸索伸長促進・神経細胞生存維持作用に、PI3 kinase経路を介した再生阻害因子RhoA活性の抑制が関与することを明らかにした (<i>Histochem Cell Biol</i> 2015)。 アミロイドポリニューロパチーやアミオダロンによる脱髄性ニューロパチーの培養系モデルを確立した (<i>J Neurochem</i> 2015; <i>Eur J Neurosci</i> 2016)。 オートファジー抑制タンパク質Rubiconの発現抑制は、神経変性疾患モデルシヨウジョウバエの症状を改善した (<i>Nat Commun</i> 2019; 大場, 2018日本病態生理学会研究奨励賞受賞)。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>糖尿病性末梢神経障害の細胞・個体レベルでの解析を進め、成因に基づく治療薬の開発に貢献する。野生型および変異性認知症モデルシヨウジョウバエを高糖質食または高脂脂肪食で飼育し、神経変性、糖化物蓄積、酸化ストレス亢進への影響を検討する。また他施設との共同研究により、遺伝性、薬剤性、免疫介在性末梢神経障害の病態解明に貢献する。</p> |

研究活動 (2018 年度)

4. 2018年度 研究業績

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | ゲノム動態プロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計5件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Masai, H.</u>, <u>Fukatsu, R.</u>, <u>Kakusho, N.</u>, <u>Kanoh, Y.</u>, <u>Moriyama, K.</u>, Ma, Y., Iida, K., Nagasawa, K. (2019) Rif1 promotes association of G-quadruplex (G4) by its specific G4 binding and oligomerization activities Scientific Reports, in press 2. <u>Kobayashi, S.*</u>, <u>Fukatsu, R.*</u>, <u>Kanoh, Y.*</u>, <u>Kakusho, N.</u>, <u>Matsumoto, S.</u>, Chaen, S. and <u>Masai, H.</u> (2019) "Both a unique motif at the C terminus and N-terminal HEAT repeat contribute to G4 binding and origin regulation by Rif1 protein." Mol. Cell. Biol. pii: e00364-18. (* equal contribution) 3. <u>Masai, H.</u>, <u>Kakusho, N.</u>, <u>Fukatsu, R.</u>, Ma, Y., Iida, K., <u>Kanoh, Y.</u> and Nagasawa, K. (2018) "Molecular architecture of G-quadruplex structures generated on duplex Rif1 binding sequences." J. Biol. Chem. 293, 17033-17049. 4. <u>Moriyama, K.</u>, <u>Yoshizawa-Sugata, N.</u>, and <u>Masai, H.</u> (2018) "Oligomer formation and G-quadruplex binding by purified murine Rif1 protein, a key organizer of higher-order chromatin architecture." J. Biol. Chem. 293, 3607-3624. 5. <u>Iguchi, T.</u>, Miyachi, E., Watanabe, S., <u>Masai, H.</u> and Miyatake, S. (2018) "A BTB-ZF protein, ZNF131, is required for early B cell development. Biochemical and Biophysical Research Communications, 501, 70-575. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計3件) |
| (英文総説) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Masai, H.</u>, <u>Kanoh, Y.</u>, <u>Moriyama, K.</u>, <u>Yamazaki, S.</u>, <u>Yoshizawa, N.</u>, and <u>Matsumoto, S.</u> (2018) "Telomere binding factors in regulation of DNA replication." Genes & Genetic Systems, 92, 119-125 (Review) (査読有) 2. Ghadiri, H. Alavi, S., Dabirmanesh, B., Moriyama, K., Khajeh, K. and <u>Masai, H.</u> (2018) "Study Break: Cell Timer/Cell Clock." Iran Biomed J. 2018 Sep 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30218996. |
| (和文総説) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>正井久雄</u>「微生物のゲノム複製のストラテジー」 <i>生物の科学 遺伝</i> 第74号 pp375-381. (2018) (査読有) |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計9件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>正井久雄</u>(他13名) グアニン4重鎖構造: 諸刃の剣のゲノム情報 ワークショップ 染色体ダイナミクスを統合的に制御する新たなゲノムシグナチャー 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2018.12.6~12.9 神戸ポートアイランド 兵庫県神戸市 |

2. 正井久雄 「DNA 複製研究からひもとくゲノムの謎～恩師 新井賢一先生に導かれて～」ランチョンセミナー 2018.11.30 神奈川県横浜市
3. Hisao Masai “From mechanisms of primer RNA synthesis to revelation of hidden messages of genome” OKAZAKI Fragment Memorial Symposium: Celebrating the 50th anniversary of the discontinuous DNA replication model”, December 17～18, 2018 Nagoya University, Nagoya, Aichi.
4. Hisao Masai (他 11 名) “RNA-DNA hybrid and G-quadruplex: exploring their biological significance as new genome signature” 第 41 回日本分子生物学会年会 ワークショップ 『非標準型核酸形態の生理・病理とその制御』 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
5. You, Z. “Biochemistry of Mcm, the central factor for DNA replication: a hetelro-hexameric helicase core complex that does not show DNA helicase activity.” 首都大学東京バイオコンファレンス 2018 首都大学東京 2018.11.16 東京都
6. 正井久雄 (他 3 名) “Roles of Claspin-Cdc7 in initiation and checkpoint activation: differential functions of Cdc7 in cancer and normal cells” 3R&3C Symposium, November 12～16, 2018 Kanazawa, Japan.
7. 正井久雄 「グアニン 4 重鎖構造の細胞内動態と生物学的意義の解明にむけて:DNA 複製制御における機能」 第 91 回日本生化学会大会 シンポジウム 『遺伝情報の維持継承におけるミクロとマクロの統合的理解: 生化学の新たな挑戦』 2018.9.25 京都府
8. 田中卓 (他 4 名) 「大腸菌染色体の *oriC*-DnaA 非依存性複製開始に必要なとされるゲノム配列とその機能」日本遺伝学会ワークショップ 『多様なモデル原核生物の解析から見えてくる遺伝情報複製・継承の共通原理と多様性』 2018.9.19～9.21 奈良先端大学 奈良県
9. Hisao Masai “G-quadruplexes: in vivo regulations and biological functions” THE 3RD TRANSMED-VN CONFERENCE 2018 University of Medicine & Pharmacy (UMP), August 19-20, 2018, HCM City – Vietnam.

その他 (計 16 件) 自由掲載

1. Sagi, T., Seki, Y., Tanaka, T. and Masai, H. “Genome-wide Profiles of RNA-DNA Hybrid and G-quadruplex in E.coli and Its Implication in An Alternative Mode of Chromosome Replication” OKAZAKI Fragment Memorial Symposium: Celebrating the 50th anniversary of the discontinuous DNA replication model Nagoya University, December 17～18, 2018. Nagoya, Aichi.
2. Hori, K., Iguchi, T., Kobayashi, S. and Masai, H. “Roles of Cdc7 kinase complex in brain development.” OKAZAKI Fragment Memorial Symposium: Celebrating the 50th anniversary of the discontinuous DNA replication model, December 17～18, 2018. Nagoya University, Nagoya, Aichi.
3. 加納豊、松本清治、関口直樹、小林俊介、深津理乃、鷲正直子、正井久雄 「Rif1 の結合標的であるグアニン 4 重鎖構造の細胞内存在と形成のメカニズム」 第 41 回日本分子生物学会年会ワークショップ 『見えてきた！フレキシブルでダイナミックなゲノム維持機構のすがた』 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市 (口頭発表)
4. 吉沢直子、正井久雄 「クロマチン高次構造オーガナイザー Rif1 の抑制により誘導される、2 細胞期胚様マウス ES 細胞の不均一な核内構造変化」 第 41 回日本分子生物学会年会ワークショップ 『クロマチンのもつ潜在的な遺伝子機能制御の分子機構』 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市 (口頭発表)

5. 森山賢治、吉沢直子、正井久雄「マウス Rif1 タンパク質の2つのグアニン4重鎖DNA結合ドメインの同定」第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
6. 楊其駿、加藤宏幸、進藤真由美、正井久雄「Cdc7 キナーゼは複製ストレス仲介分子 Claspin の CKBD (Chk1 結合ドメイン) のリン酸化を介してチェックポイントを活性化する」第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
7. 小林駿介、深津理乃、加納豊、覺正直子、松本清治、正井久雄「グアニン4重鎖結合タンパク質 Rif1 の構造・機能解析」第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
8. 鷺朋子、田中卓、正井久雄「RNA-DNA hybrid に依存した大腸菌の第二の複製系の開始機構の解析」第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
9. 松本清治、加納豊、新本美智枝、上野勝、早野元嗣、工藤里美、正井久雄「Rif1 過剰発現は染色体分配の障害を誘導し、M 期進行を阻害する」第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
10. Chi-Chung Yang, Hiroyuki Kato, Mayumi Shindo, and Hisao Masai “Roles of Claspin-Cdc7 in initiation and checkpoint activation: differential functions of Cdc7 in cancer and normal cells” 3R&3C Symposium, November 12～16, 2018, Kanazawa, Japan
11. Yutaka Kanoh, Seiji Matsumoto, and Hisao Masai “Genetic analysis of origin suppression by Fission yeast Rif1: roles of chromatin binding through G-quadruplex” 3R&3C Symposium, , November 12～16, 2018, Kanazawa, Japan
12. Shunsuke Kobayashi, Rino Fukatsu, Yutaka Kanoh, Naoko Kakusho, Seiji Matsumoto, Hisao Masai “Analysis of function and structure of G4 binding domain of fission yeast Rif1 protein” 3R&3C Symposium, November 12～16, 2018, Kanazawa, Japan.
13. Hisao Masai, Rino Fukatsu, Naoko Kakusho, Yutaka Kanoh, Kenji Moriyama, Yue Ma, Keisuke Iida, Kazuo Nagasawa “Rif1 promotes self-association of G-quadruplex (G4) by its specific G4 binding and oligomerization activities” 3R&3C Symposium, November 12～16, 2018, Kanazawa, Japan.
14. 正井久雄 遺伝情報の維持継承におけるミクロとマクロの統合的理解：生化学のための新たな挑戦 第91回日本生化学大会 2018.9.24～9.26 国立京都国際会館 京都府
15. Masai Hisao, RNA-DNA hybrid and G-quadruplex : exploring their biological significance as new genome signatures, 2018.8.19～8.20 Ho Chi Minh, Vietnam
16. Yuko Takai, The intramolecular interaction mechanism of human Claspin activation, DNA Metabolism, Genomic, Stability & Human Disease, 2018.6.11～6.15 Suzhou, China

III. その他の発表 (計9件)

1. 正井久雄 「ゲノムと私たちの生活」日本大学文理学部公開講座 2018『生命は不思議～ミクロからマクロの世界まで』日本大学 東京都世田谷区桜上水 2018.10.13
2. 正井久雄 「ゲノム複製のメカニズムからゲノム制御の新しい原理の発見をめざす」愛知県立半田高等学校 (研究所訪問) 2018.7.31
3. 正井久雄 「ゲノム複製のメカニズムからゲノム制御の新しい原理の発見をめざす」日本大学文理学部生命科学科 (研究所訪問) 2018.7.25
4. 正井久雄 「ゲノム複製のメカニズムからゲノム制御の新しい原理の発見をめざす」平成

30 年度 S セメスター「全学体験ゼミナール」東京都医学総合研究所（東京大学教養学部）
2018.7.1

5. 正井久雄 「ゲノムの継承・維持・機能発現の新原理の解明を目指して」お茶の水女子大学理学部生物学科 平成 30 年度生命科学特殊講義 VI お茶の水大学 2018.6.29、6.21
6. 正井久雄 「核酸の形が制御するゲノム機能：細胞の増殖、運命を決定する染色体ダイナミクスの制御機構」東京理科大学工学部応用生物科学科「生命動態学」2018.6.14
7. 正井久雄 「DNA の形が制御するゲノム機能と疾患」東京大学新領域創成科学研究科 メディカル情報生命講義発展講義 IV 2018.6.8
8. 正井久雄 「ゲノムの継承・維持・機能発現の新原理の解明を目指して」東京大学理学部生物化学科 平成 30 年度 S セメスター「細胞分子生物学 1」 東京大学 東京都文京区本郷 2018.6.6、5.23、5.9
9. 正井久雄 東京バイオテクノロジー専門学校（研究所訪問） 2018.5.31、5.9

IV. 特記事項

| |
|--|
| |
|--|

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | 哺乳類遺伝プロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計1件) |
| 1. <u>Matsuoka K</u> , Wada K, Miyasaka Y, <u>Yasuda SP</u> , <u>Seki Y</u> , Nishito Y, Yonekawa H, Taya C, Shitara H, <u>Kikkawa Y</u> : OHC-TRECK: A novel system using a mouse model for investigation of the molecular mechanisms associated with outer hair cell death in the inner ear. <i>Sci Rep</i> , 9:5285, 2019 |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計1件) |
| 1. <u>Yasuda SP</u> , Miyasaka Y, <u>Kikkawa Y</u> : Effects of genetic background on susceptibility and the acceleration of hearing loss in mice. <i>An Excursus into Hearing Loss</i> (Edited by: S. Hatzopoulos), InTechOpen, London, UK, 1, pp. 3–23, 2018. |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計2件) |
| 1. <u>吉川欣亮</u> : 表現型形成における選択的スプライシングアイソフォームの個別機能. 遺伝学研究会「マウス遺伝学・温故知新」. 2019. 3. 15 国立遺伝学研究所 静岡県三島市 |
| 2. <u>安田俊平</u> 、 <u>関優太</u> 、和田健太、渡部桂、庫本高志、真下知士、設楽浩志、 <u>吉川欣亮</u> : 遺伝性白内障発症におけるマウス・ラット間の比較解析. ワークショップ 3PW-10「マウスとラットの比較実験動物学で探る遺伝子の新たな機能」. 第41回日本分子生物学会年会 2018. 11. 30 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市 |
| その他 (計11件) 自由掲載 |
| 1. <u>吉川欣亮</u> 、 <u>安田俊平</u> 、 <u>関優太</u> 、 <u>松岡邦枝</u> : マウスカドヘリン 23 多型の難聴発症への効果の検証. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会 2018. 10. 4 大阪国際会議場 大阪府 |
| 2. <u>関優太</u> 、 <u>安田俊平</u> 、 <u>松岡邦枝</u> 、 <u>吉川欣亮</u> : Myosin VI 変異マウスの不動毛融合過程に認められる有毛細胞頂部の特徴的な表現型. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会 2018. 10. 4 大阪国際会議場 大阪府 |
| 3. <u>吉川欣亮</u> 、和田健太、渡部桂、松島芳文、設楽浩志、清末優子: 水晶体脱臼白内障モデルマウスの発症原因となる <i>Phldb1</i> の1塩基挿入変異. 第57回日本白内障学会総会・第44回水晶体研究会 2018. 7. 21 石川県立音楽堂 石川県金沢市 |
| 4. <u>安田俊平</u> 、 <u>関優太</u> 、渡部桂、和田健太、庫本高志、真下知士、 <u>吉川欣亮</u> : ラット <i>Mip</i> ミセンス変異のホモ接合体は小眼球症を誘導する. 第57回日本白内障学会総会・第44回水晶体研究会 2018. 7. 21 石川県立音楽堂 石川県金沢市 |
| 5. 和田健太、斎藤潤一、山口碧、 <u>関優太</u> 、高橋剛、設楽浩志、 <u>吉川欣亮</u> : <i>Pde6b^{rd1}</i> は <i>Foxe3^{ret}</i> |

の白内障を重篤化させる修飾遺伝子変異である。第 57 回日本白内障学会総会・第 44 回水晶体研究会 2018. 7. 21 石川県立音楽堂 石川県金沢市

6. 関優太、設楽浩志、吉川欣亮：マウス聴力におけるミオシン VI 遺伝子の変異アレルのドミナント効果。第 31 回モロシヌス研究会 2018. 6. 23 北海道大学 北海道札幌市
7. 安田俊平、小原央、鈴木沙理、侯雪含、和田健太、高田豊行、城石俊彦、新海典夫、Tony Kuo、瀬々潤、吉川欣亮：カドヘリン 23 変異と相加的に作用する B6J マウスの加齢性難聴修飾遺伝子の探索。第 31 回モロシヌス研究会 2018. 6. 23 北海道大学 北海道札幌市
8. 安田俊平、渡部桂、和田健太、庫本高志、真下知士、吉川欣亮：白内障発症責任遺伝子 *Mip* の 1 アミノ酸置換はラットの小眼球を誘導する。第 65 回日本実験動物学会総会 2018. 5. 17 富山県民会館 富山県
9. 関優太、設楽浩志、宮坂勇輝、鈴木沙理、安田俊平、吉川欣亮：マウス Myosin VI 欠損アレルヘテロ接合体が生じる聴力障害。第 65 回日本実験動物学会総会 2018. 5. 17 富山県民会館 富山県
10. 松岡邦枝、安田俊平、和田健太、宮坂勇輝、設楽浩志、多屋長治、吉川欣亮：誘導型破壊マウスを用いた内耳外有毛細胞における機能遺伝子の同定。第 65 回日本実験動物学会総会 2018. 5. 17 富山県民会館 富山県
11. 吉川欣亮、宮坂勇輝、安田俊平、鈴木沙理、関優太、設楽浩志：*Lrrc30* の発現量増加はマウス加齢性難聴の発症を僅かに抑制する。第 65 回日本実験動物学会総会 2018. 5. 17 富山県民会館 富山県

III. その他の発表（計 0 件）

IV. 特記事項

【学術活動】

1. 吉川欣亮 日本実験動物学会評議員、日本実験動物学会学術集会委員、理化学研究所バイオリソースセンターリソース検討委員会委員・レビュー委員会委員、第 65 回日本実験動物学会総会プログラム編集委員、モロシヌス研究会幹事、北海道実験動物研究会幹事、

【教育活動】

1. 吉川欣亮 新潟大学大学院医歯学総合研究科客員教授（博士課程 1 名および修士課程 1 名指導）

【賞罰、褒章】

1. 吉川欣亮 第 57 回日本白内障学会総会・第 44 回水晶体研究会優秀演題賞

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | 感染制御プロジェクト |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計 5 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Sanada T</u>, <u>Yasui F</u>, <u>Honda T</u>, Kayesh MEH, Takano J, Shiogama Y, Yasutomi Y, Tsukiyama-Kohara K, <u>Kohara M</u>. Avian H5N1 influenza virus infection causes severe pneumonia in the Northern tree shrew (<i>Tupaia belangeri</i>). <i>Virology</i>. 529: 101-110 (2019) 2. Imada T, Moriya K, Uchiyama M, Inukai N, Hitotsuyanagi M, Masuda A, Suzuki T, Ayukawa S, Tagawa YI, Dohmae N, <u>Kohara M</u>, Yamamura M, Kiga D. A Highly Bioactive Lys-Deficient IFN Leads to a Site-Specific Di-PEGylated IFN with Equivalent Bioactivity to That of Unmodified IFN-α2b. <i>ACS Synth Biol</i>. 7(11):2537-2546 (2018) 3. Okamoto M, Fukushima Y, Kouwaki T, Daito T, <u>Kohara M</u>, Kida H, Oshiumi H. MicroRNA-451a in extracellular, blood-resident vesicles attenuates macrophage and dendritic cell responses to influenza whole-virus vaccine. <i>J Biol Chem</i>. 293(48) 18585-18600 (2018) 4. Cheng L, Wang Q, Li G, Banga R, Ma J, Yu H, <u>Yasui F</u>, Zhang Z, Pantaleo G, Perreau M, Zurawski S, Zurawski G, Levy Y, Su L. TLR3 agonist and CD40-targeting vaccination induces immune responses and reduces HIV-1 reservoirs. <i>J Clin Invest</i>. 128(10):4387-4396 (2018) 5. Nishitsuji H, Harada K, Ujino S, Zhang J, <u>Kohara M</u>, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K. Investigating the hepatitis B virus life cycle using engineered reporter hepatitis B viruses. <i>Cancer Sci</i>. 109(1):241-249 (2018) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 1 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Kitab B, <u>Kohara M</u>, Tsukiyama-Kohara K. Experimental in vitro and in vivo systems for studying the innate immune response during dengue virus infections. <i>Arch Virol</i>. 2018 Jul;163(7):1717-1726. |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計 2 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>小原道法</u> : 「免疫活性化による C 型肝炎ウイルス排除を目指して」 第 14 回広島肝臓プロジェクトシンポジウム 2018.7.7 ホテルグランビア広島 2. <u>小原道法</u> : 「Wnt/β-catenin シグナル伝達経路阻害剤による肝硬変症からの離脱及び肝細胞機能再生」 第 13 回四国肝疾患研究会 2018.6.22 松山全日空ホテル |
| その他 (計 22 件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>山地賢三郎</u> カニクイザルでの H7N9 鳥インフルエンザ HA タンパク質発現組換えワクシニアワクチンの発症防御効果の検討 第 22 回日本ワクチン学会学術総会 2018.12.8～ |

- 12.9 神戸国際会館 兵庫県神戸市
2. 小原道法 新規 HBs-Lh 抗原及び CVP 基材併用軽微投与により遺伝子型交差反応性の高い中和抗体及び IgA 抗体の産生ができる 第 22 回日本ワクチン学会学術総会 2018.12.8～12.9 神戸国際会館 兵庫県神戸市
 3. 梶原直樹 H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスのシアル酸費依存的な細胞侵入経路の解析 第 41 回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市
 4. 棟方翼 プレゲノム RNA を標的とするマイクロ RNA による B 型肝炎ウイルスの複製促進 第 41 回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市
 5. Bouchra Kitab Ribonucleotide reductase M2 promotes RNA replication of hepatitis C virus by protecting NS5B protein from hPLIC1-dependent proteasomal degradation, 第 41 回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市
 6. Kenzaburo Yamaji PRI-724, a selective inhibitor of Wnt/ β -catenin/CBP signaling, ameliorates NASH-induced liver fibrosis, AASLD The Liver Meeting 2018 2018.11.9～11.13 San Francisco, U.S.A.
 7. Osamu Yoshida A Nasal Administrative Therapeutic Vaccine(NASVAC) with Modified Treatment Strategy Reduces and Eliminates Hbs Antigen in HBV Infected Patients with or without Nucleos(+) Analog Therapy, AASLD The Liver Meeting 2018 2018.11.9～11.13 San Francisco, U.S.A.
 8. 棟方翼 E2F1 による B 型肝炎ウイルスの転写制御 第 66 回日本ウイルス学会学術集会 2018.10.28～10.30 京都テルサ 京都府
 9. 真田崇弘 HBs-large protein vaccination via intranasal route with carboxyl vinyl polymer induces strong neutralizing antibody and anti-HBs IgA. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会 2018.10.28～10.30 京都テルサ 京都府
 10. 山根大典 インターフェロン制御因子 1 は MAVS 非依存的に肝臓指向性 RNA ウイルスの複製を制御する 第 66 回日本ウイルス学会学術集会 2018.10.28～10.30 京都テルサ 京都府
 11. Mohammad Enamul Hoque Kayesh Development of in vivo delivery system of CRISPR/Cas9 targeting hepatitis virus, 第 66 回日本ウイルス学会学術集会 2018.10.28～10.30 京都テルサ 京都府
 12. Yohei Miyayama Mechanistical study of antiviral activity of snake venom sPLA2 against HBV and HCV, 第 66 回日本ウイルス学会学術集会 2018.10.28～10.30 京都テルサ 京都府
 13. Yuko Tokunaga Intermittent administration of selective Wnt/ β -catenin/CBP signaling inhibitor ameliorates hepatitis C virus-induced liver fibrosis, 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses 2018.10.8～10.11 Dublin, Ireland
 14. Takahiro Sanada HBs-large protein vaccination via intranasal route with carboxyl vinyl polymer induces strong neutralizing antibody and anti-HBs IgA. 2018 International HBV Meeting : The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses 2018.10.3～10.6 Taormina, Italy
 15. Tsubasa Munakata Enhancement of hepatitis B virus replication by a microRNA targeting pregenomic RNA. 2018 International HBV Meeting : The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses 2018.10.3～10.6 Taormina, Italy

16. Tomoko Honda Essential Role for Serial Immune responses in Protection against Influenza H5N1 in Mice by an Attenuated Vaccinia Virus Vector Expressing Influenza Virus H5 HA, 12th Vaccine Congress 2018.9.16～9.19 Budapest,Hungary
17. Fumihiko Yasui Evaluation of vaccine potential of recombinant vaccinia virus encoding H5 subtype hemagglutinin against H5N1 influenza viruses, 12th Vaccine Congress 2018.9.16～9.19 Budapest,Hungary
18. Yumi Shiogama Effective Therapeutic Vaccine for Hepatitis C virus Infection by Heterologous antigen Immuno-therapy, 12th Vaccine Congress 2018.9.16～9.19 Budapest,Hungary
19. 立野知世 ヒト幹細胞キメラマウスを用いた非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスの病態解析 第25階幹細胞研究会 2018.7.12～7.13 東京大学 伊藤国際学術研究センター 東京都
20. Mohammad Enamul Hoque Kayesh Pathophysiology of hepatitis C virus and animal model, The 12th China-Japan International Conference of Virology 2018.5.17～5.19 Wuhan,China
21. Fumihiko Yasui Protective effect of a recombinant influenzavaccine against H5 subtype viruses based on highly attenuated vaccinia virus vector, The 12th China-Japan International Conference of Virology 2018.5.17～5.19 Wuhan,China
22. Mohammad Enamul Hoque Kayesh Inhibition of hepatitis B virus replication by CRISPR/Cas9 system in vitro and in vivo, 6thJAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2018. 4.7～4.8 Taipei, Taiwan

III. その他の発表 (計 0 件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

【特許出願】

1. 発明の名称：B型肝炎ウイルスの複製阻害組成物 ①発明者：棟方翼、小原道法、真田崇弘
②出願日 2018.11.16 ③出願番号：特願 2018-215898 ④出願人：公益財団法人 東京都医学総合研究所
2. 発明の名称：新型インフルエンザウイルス由来ヘマグルチニンタンパク質遺伝子を有する DIs 株由来組換えワクシニアウイルス ①発明者：安井文彦、小原道法、山地賢三郎、伊藤靖、小笠原一誠、石井孝司 ②出願日 2018.11.14 ③出願番号：特願 2018-213990 ④出願人：公益財団法人 東京都医学総合研究所；滋賀医科大学；国立感染症研究所

| | |
|---------|--------------|
| プロジェクト名 | ウイルス感染プロジェクト |
|---------|--------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Kobayashi K</u>, Sudaka Y, <u>Takashino A</u>, Imura A, Fujii K, <u>Koike S</u>: Amino acid variation at VP1-145 of enterovirus 71 determines attachment receptor usage and neurovirulence in human scavenger receptor B2 transgenic mice. <i>J. Virol.</i> 92: e00681-18, 2018 (査読有) 2. Fujii K, Sudaka Y, <u>Takashino A</u>, <u>Kobayashi K</u>, Kataoka C, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Kotani O, Ami Y, Shimizu H, Nagata N, Mizuta K, Matsuzaki Y, <u>Koike S</u>: VP1 amino acid residue 145 of enterovirus 71 is a key residue for its receptor attachment and resistance to neutralizing antibody during cynomolgus monkey infection. <i>J. Virol.</i> 92: e00682-18, 2018 (査読有) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計0件) |
| |
| その他 (計5件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Kobayashi K</u>, Sudaka Y, <u>Takashino A</u>, Imura A, Fujii K, <u>Koike S</u>: Use of attachment receptor, heparan sulfate proteoglycan, negatively affects neurovirulence of VP1-145 variants of enterovirus 71. <i>The 20 th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2018)</i> (2016.6. 5, Egmond an Zee, Netherlands) 2. <u>Koike S</u>, Imura A, Sudaka Y, <u>Takashino A</u>, <u>Kobayashi K</u>, Fujii K, Nishimura H, Mizuta K: Establishment of EV71 vaccine efficacy test using human scavenger receptor B2 transgenic mice <i>The 20 th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2018)</i> (2016.6. 6, Egmond an Zee, Netherlands) 3. Kotani O, Yokoyama M, Fujii K, <u>Kobayashi K</u>, Nagata N, Shimizu H, <u>Koike S</u>, Sato H.: Cis-allosteric regulation of the interaction surfaces of enterovirus A71 capsid protein by the VP1 single amino acid residue at position 145. <i>The 20 th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2018)</i> (2016.6. 6, Egmond an Zee, Netherlands) 4. <u>Kobayashi K</u>, Son Thanh Chu, <u>Takashino A</u>, Aoki Y, Matoba Y, Mizuta K, Nishimura H, Ichimura H, <u>Koike S</u>. Tissue culture adaptation of enterovirus 71 selects mutant viruses that bind to HS and |

are attenuated *in vivo*. *The 66th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology* (2018.10.29 Kyoto, Kyoto)

5. Kotani O, Yokoyama M, Kobayashi K, Nagata N, Shimizu H, Koike S, Sato H.: *Cis*-allosteric regulation of the interaction surfaces of enterovirus A71 capsid protein by the VP1 single amino acid residue at position 145. *The 66th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology* (2018.10.29 Kyoto, Kyoto)

III. その他の発表（計 0 件）

IV. 特記事項

【教育活動】

1. 小池智：東北大学薬学部非常勤講師、東京大学農学部非常勤講師、金沢大学医学部非常勤講師、獨協医大非常勤講師

| | |
|---------|-----------|
| プロジェクト名 | 花粉症プロジェクト |
|---------|-----------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計7件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Shimada K, Gotoh M, Okubo K, <u>Hiroi T</u>, Kaminuma O and Nakaya A. Serum cytokine interactions are implicated in the mechanism of action of sublingual immunotherapy for japanese cedar pollinosis. <i>J Nippon Med Sch</i> 85(5): 250-258, 2018. (査読有) 2. Gotoh M, Kaminuma O, <u>Hiroi T</u> and Okubo K. Microarray-based multivariate analysis of the effectiveness of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i>. 10(5): 562-569, 2018. (査読有) 3. <u>Nishimura T</u>, Kaminuma O, <u>Saeki M</u>, <u>Kitamura N</u>, Gotoh M, Mori A and <u>Hiroi T</u>. Effects of anti-allergic drugs on T cell-mediated nasal hyperresponsiveness in a murine model of allergic rhinitis. <i>Allergol Int</i>. 67S:S25-S31, 2018. (査読有) 4. Gotoh M, Kaminuma O, Nakaya A, Katayama K, <u>Watanabe N</u>, <u>Saeki M</u>, <u>Nishimura T</u>, <u>Kitamura N</u>, Okubo K and <u>Hiroi T</u>. Involvement of taste receptors in the effectiveness of sublingual immunotherapy. <i>Allergol Int</i>. 67(3): 421-424, 2018. (査読有) 5. Kaminuma O, <u>Nishimura T</u>, <u>Kitamura N</u>, <u>Saeki M</u>, <u>Hiroi T</u> and Mori A. T-helper type 2 cells direct antigen-induced eosinophilic skin inflammation in mice. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i>, 10(1): 77-82, 2018. (査読有) 6. Kaminuma O, Katoh S, Miyagi T, <u>Watanabe N</u>, <u>Kitamura N</u>, <u>Nishimura T</u>, <u>Saeki M</u>, Mori A and <u>Hiroi T</u>. Contribution of neuraminidase 3 to the differentiation of induced regulatory T cells. <i>Genes Cells</i>. 23(2):112-116, 2018. (査読有) 7. Kaminuma O, <u>Kitamura N</u>, Nishito Y, Nemoto S, Tatsumi H, Mori A and <u>Hiroi T</u>. Downregulation of NFAT3 due to lack of T-box transcription factor TBX5 is crucial for cytokine expression in T cells. <i>J Immunol</i>. 200(1): 92-100, 2018. (査読有) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計1件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 神沼 修、<u>西村友枝</u>、<u>廣井隆親</u>. 特集 色々なアレルギー疾患における最近の進歩 I. 内科. 2. Th細胞分化とアレルギー. <i>アレルギー・免疫</i>.25(2): 14-22, 2018. |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計1件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>佐伯真弓</u>、<u>西村友枝</u>、<u>北村紀子</u>、森 晶夫、神沼 修、<u>廣井隆親</u>. Th9細胞とアレルギー性疾患. 第46回日本臨床免疫学会総会. ベーシックシンポジウム2「新規T細胞サブセットと疾患」. 2018.11.8～11.9. 長野県軽井沢 |

その他 (計 11 件) 自由掲載

1. 佐伯真弓、後藤 穰、大久保公裕、中谷明弘、北村紀子、西村友枝、神沼 修、廣井隆親. 舌下免疫療法における味覚受容体を介した奏功メカニズム. 第 1 回日本アレルギー学会関東地方会. 2019.3.16. 東京都
2. 北村紀子、後藤 穰、湯田厚司、佐伯真弓、神沼 修、廣井隆親. 花粉症舌下免疫療法の効果発現機序の探索. 第 1 回日本アレルギー学会関東地方会. 2019. 3.16. 東京都
3. 廣井隆親、佐伯真弓、西村友枝、渡邊伸昌、北村紀子、後藤 穰、小町太郎、村上亮介、大久保公裕. スギ花粉症舌下免疫療法の個別化医療を目指した基礎研究. 第 14 回東京都福祉保険医学会. 2018.12.13. 東京都
4. 森永真実子、足立(中嶋)はるよ、八村敏志、平出恵利華、土井雅津子、北村紀子、神沼 修、廣井隆親. 食物アレルギーの経皮免疫療法モデルにおける局所応答の重要性. 第 14 回日本食品免疫学会. 2018.11.16. 東京都
5. Saeki M, Kaminuma O, Nishimura T, Kitamura N, Mori A and Hiroi T. Differential Property of Murine Airway Eosinophilic Inflammation Induced by Th2 and Th9 Cells. The XXIV World Congress of Asthma. 2018.10.3-10.6. (Tokyo)
6. 神沼 修、北村紀子、宮武昌一郎、森 晶夫、廣井隆親. 転写因子 NFAT ファミリーの機能的多様性. 第 91 回日本生化学会大会. 2018.9.25. 京都府
7. 佐伯真弓、西村友枝、神沼 修、高木英典、森 晶夫、高岩文雄、廣井隆親. ダニ抗原米によるアレルギー性炎症抑制メカニズムの Th2 細胞移入モデルを用いた解析. 第 32 回アレルギー・好酸球研究会. 2018.9.22. 東京都
8. 神沼 修、後藤 穰、大久保公裕、中谷明弘、森 晶夫、北村紀子、西村友枝、佐伯真弓、廣井隆親. 著効/無効患者間の比較に基づくアレルギー免疫療法における効果発現機構の解析. 第 32 回アレルギー・好酸球研究会. 2018.9.22. 東京都
9. 佐伯真弓、西村友枝、北村紀子、森 晶夫、神沼 修、廣井隆親. Th9 細胞の気道気道組織浸潤に対する好酸球の役割. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会. 2018.6.22-6.24. 千葉県
10. 西村友枝、林啓太郎、佐伯真弓、北村紀子、森 晶夫、廣井隆親、神沼 修. Th2 依存性皮膚炎モデルに対するアミノ酸トランスポーター阻害剤の効果. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会. 2018.6.22-6.24. 千葉県
11. 森永真実子、平出恵利華、土井雅津代、北村紀子、神沼 修、廣井隆親、足立(中嶋)はるよ、八村敏志. 食物アレルギーの経皮免疫療法モデルにおける T 細胞の関与. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会. 2018.6.22-6.24. 千葉県

III. その他の発表 (計 0 件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

【教育活動】

1. 廣井隆親 早稲田大学教育学部生物学科・非常勤講師 (2006年～現在)
2. 廣井隆親 日本大学松戸歯学部・非常勤講師 (1993年～現在)
3. 佐伯真弓 理化学研究所バイオリソースセンター・客員研究員 (2013年～現在)
4. 西村友枝 東京薬科大学・非常勤講師 (2016年～現在)

【産業財産権】

1. 名称：減感作療法における治療効果を予測するバイオマーカー 出願者：廣井隆親、出願日：2010.10.25 出願番号：108525084.6, 10825084.6, 10, 13/498267, 2011-537332 (4件) 終了日：2030.10.25
2. 名称：舌下感作療法における治療効果を予測するバイオマーカー 2018.4.19 米 Science Exchange 社のマウス年間使用料. MTA 年間使用料 2,222 千円 発明者：廣井隆親

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | 分子医療プロジェクト |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Sadato D, Ono T, <u>Gotoh-Saito S</u>, <u>Kajiwara N</u>, Nomura N, Ukaji M, Yang L, Sakimura K, <u>Tajima Y</u>, Oboki K, *<u>Shibasaki E</u>.: Eukaryotic translation initiation factor 3 (eIF3) subunit e is essential for embryonic development and cell proliferation. FEBS Open Bio. 8(8):1188-1201, 2018. (査読有) doi: 10.1002/2211-5463.12482. 2. Li Q, Yao B, Endler A, Chen L, <u>Shibasaki E</u>, *Cheng H.: Int6/eIF3e Silencing Promotes Placenta Angiogenesis in a Rat Model of Pre-eclampsia. Sci Rep. 12;8(1):8944, 2018. (査読有) doi: 10.1038/s41598-018-27296-2. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>芝崎太</u>、小林行治、月村考宏、兎川忠靖、櫻庭均：酵素補充療法を受けたファブリー病患者における抗 GLA 抗体検出用簡易イムノクロマトの開発 臨床遺伝学公開シンポジウム 2018「遺伝性難病克服に向けた Cooperation」2018. 12.14 東京 2. <u>芝崎太</u>：未来の医療 Precision・AI/RoboticS (PAIRS) Medicine の社会実装へのチャレンジ 首都大 serBOTinQ セミナー 2018. 12.7 東京都 |
| その他 (計10件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>入江敦</u>：カチオン性人工オリゴ糖と修飾型核酸の組み合わせによる siRNA の安定化 日本薬学会第139年会 2019.3.20～3.23 千葉県千葉市 2. <u>梶原直樹</u>、山本直樹、小原道法、安井文彦、迫田義博、喜田宏、<u>芝崎太</u>：H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスのシアル酸非依存的な細胞侵入経路の解析、第41回日本分子生物学会 2018.11.30 神奈川県横浜市 (ポスター) 3. <u>田島陽一</u>、<u>芝崎太</u>：マウス生体内でのがん細胞と間葉系幹細胞との自然融合の検討. 第41回日本分子生物学会年会 2018.11.29 神奈川県横浜市 4. <u>田島陽一</u>、<u>芝崎太</u>：間葉系幹細胞との細胞融合により作製した休眠がん細胞の休眠に関連する遺伝子の探索. 第41回日本分子生物学会年会 2018.11.29 神奈川県横浜市 5. <u>田島陽一</u>、<u>芝崎太</u>：間葉系幹細胞とがん細胞との in vitro および in vivo での細胞融合の検討. CBSM2018, 2018.10.6 神奈川県鎌倉市 |

6. 芝崎太: 第四次産業革命がもたらす未来の医療 Precision-AI/Robotics (PAIRS) Medicine の社会実装へのチャレンジ Conference for BioSignal and Medicine (CBSM) 2018 2018.10.5 神奈川県鎌倉市
7. 梶原直樹、山本直樹、小原道法、安井文彦、迫田義博、喜田宏、芝崎太: H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスのシアル酸非依存的な細胞侵入機構、Conference for Bio Signal and Medicine (CBSM) 2018, 2018.10.5 神奈川県鎌倉市 (ポスター)
8. Shibasaki, F.: New Therapeutic Targets of HIF2a in the Regulation of Physiological and Pathological Hypoxia-induced Angiogenesis. BK21 Plus Adjunctive Professor Lecture 2018, 2018.9.6, Korea.
9. Shibasaki, F.: New Therapeutic Targets of HIF2a in the Regulation of Physiological and Pathological Hypoxia-induced Angiogenesis. TRANSMED-VN Conference 2018, 2018.8.19~8.20 Vietnam.
10. Amagai, Y., Shibasaki, F., Matsuda, H, Tanaka, A: Mast cells express vascular endothelial growth factor in the affected skin of atopic NC/Tnd mice. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2018.5. 26~5. 30, Munich, Germany.

III. その他の発表 (計 1 件)

1. 芝崎太 未来の医療 Precision-AI / RoboticS (PAIRS) Medicine の社会実装へのチャレンジ 早稲田大学ナノテクノロジーフォーラム第 6 回分科会ワークショップ 健康・医療分野「こころのからだの健康と医療」 2019.3.13 早稲田大学県級開発センター 東京都新宿区

IV. 特記事項

【教育活動】

1. 芝崎太: 韓国延世大学・客員教授 (2014 年~)、光産業創成大学院大学・客員教授 (2015 年~)、及び三重大学の特別講義

【その他】

1. 芝崎太: 第 18 回 Conference of BioSignal and Medicine (CBSM) 大会長、TOBIRA 副理事 (2016 年度~)

| | |
|---------|-----------|
| プロジェクト名 | 認知症プロジェクト |
|---------|-----------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計 13 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Nonaka T</u>, <u>Masuda-Suzukake M</u>, <u>Hosokawa M</u>, Shimozawa A, Hirai S, Okado, H., <u>Hasegawa M</u>. C9ORF72 dipeptide repeat poly-GA inclusions promote: intracellular aggregation of phosphorylated TDP-43. <i>Hum Mol Genet</i>, 2018 May 10. doi: 10.1093/hmg/ddy174. 2. Terada T, <u>Suzuki G</u>, <u>Nonaka T</u>, <u>Kametani F</u>, Tamaoka A, and <u>Hasegawa M</u>. The effect of truncation on prion-like properties of α -synuclein. <i>J Biol Chem</i> 293:13910-13920, 2018. doi: 10.1074/jbc.RA118.001862. 3. Franco R, Andrésn DA, Canela EI, Lillo J, Tarutani A, <u>Hasegawa M</u>, Del Rio JA, Kreutz MR, Saura C, Navarro D. N-methyl-D-aspartate receptor link to the MAP kinase pathway in cortical and hippocampal neurons and microglia is dependent on calcium sensors and is blocked by α-synuclein, Tau and phospho-Tau in non-transgenic and transgenic APPSw, Ind mice. <i>Front Mol Neurosci</i>. 2018 Aug 28;11:273. doi: 10.3389/fnmol.2018.00273. 4. Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Ohsawa M, Nakano Y, Ikeuchi T, <u>Hasegawa M</u>, Murayama S, Itoh Y. An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia and iron deposition in the motor cortex. <i>Neuropathology</i> in press. 5. Watanabe R, Kawakami I, Onaya M, Higashi S, Arai N, Akiyama H, <u>Hasegawa M</u>, Arai T. Frontotemporal dementia with trans-activation response DNA-binding protein 43 presenting with catatonic syndrome. <i>Neuropathology</i> 38(3): 281-287, 2018. 6. Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, <u>Hasegawa M</u>, Nishiyama K, Murayama S. Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration. <i>Neuropathology</i> 38(2): 171-178, 2018. 7. Tuerde D, Kimura T, Miyasaka T, Furusawa K, Shimozawa A, <u>Hasegawa M</u>, Ando K, Hisanaga SI. Isoform-independent and -dependent phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mouse brain during postnatal development. <i>J Biol Chem</i> 293(5): 1781-1793, 2018. 8. Kaji S, Maki T, Kinoshita H, Uemura N, Ayaki T, Kawamoto Y, Furuta T, Urushitani M, <u>Hasegawa M</u>, Kinoshita Y, Ono Y, Mao X, Quach TH, Iwai K, Dawson VL, Dawson TM, Takahashi R. Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy. <i>Stem Cell Rep</i>. 10(2): 356-365, 2018. 9. Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, <u>Hasegawa M</u>, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy- |

like syndrome. Sci Rep 8(1): 819, 2018.

10. Tarutani, A, Arai T Murayama, S., Hisanaga, S.I., Hasegawa, M. Potent prion-like behaviors of pathogenic α -synuclein and evaluation of inactivation methods. Acta Neuropathol Commun 6: 29, 2018.
11. Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S. Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. Brain Pathol 28: 287-291, 2018.
12. Hosokawa M, Tanaka Y, Arai T, Kondo H, Akiyama H, Hasegawa M. Progranulin haploinsufficiency reduces amyloid beta deposition in Alzheimer's disease model mice. Exp Anim 67: 63-70, 2018.
13. Urrea L, Segura-Feliu M, Masuda-Suzukake M, Hervera A, Pedraz L, Aznar J, Vila M, Samitier J, Torrents E, Ferrer I, Gavín R, Hasegawa M, José Antonio del Río. Involvement of Cellular Prion Protein in α -Synuclein Transport in Neurons. Mol Neurobiol 55: 1861, 2018.

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 2 件)

1. Kametani F and Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. Front Neurosci 12: 25, 2018.
2. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M. Molecular mechanisms of the co-deposition of multiple pathological proteins in neurodegenerative diseases. Neuropathology. 38(1): 64-71, 2018.

II. 学会等発表

招待講演 (計 13 件)

1. Hasegawa M Prion-like propagation of pathological tau in neurodegenerative diseases. Japan-UK Neuroscience Symposium, 2019.2.10, Chiba.
2. 長谷川成人 マーモセット脳における異常 α シヌクレイン病変の形成と伝播. 日本マーモセット研究会大会, 2019. 2. 7, 東京都
3. 長谷川成人 α シヌクレインの伝播. 第 36 回 神経治療学会学術集会 シンポジウム 13: α -シヌクレインノパチーの臨床と基礎-1, 2018.11.25, 東京都
4. 長谷川成人 α シヌクレインの伝播機構. 第 20 回北陸認プロ FD 講演会, 2018.11.6, 石川県
5. 長谷川成人 異常蛋白質伝播で考えるアルツハイマー病、パーキンソン病、ALS. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会 教育講演, 2018.10.19, 東京都
6. 長谷川成人 認知症疾患におけるタウの異常と伝播. 第 91 回日本生化学会大会 シンポジウム「脳タンパク質老化と神経変性」 2018. 9.25, 京都府
7. Hasegawa M Prion-like propagation of pathological tau in neurodegenerative diseases. ICN2018 Symposium 12, Protein Propagation in Neurodegeneration, 2018.9.24, Tokyo
8. 長谷川成人 異常型タウの伝播で考えるアルツハイマー病, 千里ライフサイエンスセミナー, 2018.9.19 大阪府
9. 長谷川成人 タウ病変の伝播を再現するマウスモデル. 第 6 回日本アミロイドーシス研究

会. 2018.8.24 長野県松本市

10. Hasegawa M α -Synuclein Propagation in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. Basic Science Summer School MDS/Education/Conferences & Courses, 2018.8.3, Osaka
11. 長谷川成人 神経変性疾患における細胞内異常タンパク質のプリオン様伝播. 第 41 回日本神経科学会 教育講演, 2018.7.27, 兵庫県
12. Hasegawa M α Synuclein in Parkinson's disease and related disorders. WCP2018 KYOTO (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology), 2018.7.5, Kyoto
13. Hasegawa M Tau aggregation mechanisms and therapeutic strategies for AD. 第59回日本神経学会総会 Alzheimer's disease up to date. 2018. 5. 25. 北海道.

その他 (計 0 件) 自由掲載

III. その他の発表 (計 4 件)

1. 細川雅人 タウ伝播モデルマウスの作製 第 92 回日本薬理学会 2019.3.13~3.16 大阪国際会議場 大阪府
2. 細川雅人 Progranulin Haploinsufficiency reduces amyloid beta deposition in alzheimer's disease mouse model, 11th International Conference on Frontotemporal Dementias 2018.11.10~11.14 Sydney,Australia
3. 細川雅人 GRN 変異脳における神経変性疾患関連タンパクの重複蓄積とミクログリア 第 3 回プログラニューリン研究会 2018.6.9 岐阜県
4. 細川雅人 髄液検査の有用性 第 59 回日本神経学会 2018.5.23~5.26 北海道

IV. 特記事項

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | 学習記憶プロジェクト |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計4件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Matsuno M</u>, <u>Horiuchi J</u>, <u>Ofusa K</u>, Masuda T, <u>Saitoe M</u>. (2019). Inhibiting glutamate activity during consolidation suppresses age-related long-term memory impairment in <i>Drosophila</i>. <i>iScience</i> 15, 55-65. 2. <u>Ueno K</u>, Morstein J, <u>Ofusa K</u>, <u>Naganos S</u>, <u>Suzuki-Sawano E</u>, Minegishi A, Kitagishi H, Chang C, <u>Horiuchi J</u>, <u>Saitoe M</u> (2018). Carbon monoxide, a retrograde messenger generated in post-synaptic mushroom body neurons evokes local dopamine release. <i>bioRxiv</i>. doi: https://doi.org/10.1101/382127 3. <u>Miyashita T</u>, <u>Kikuchi E</u>, <u>Horiuchi J</u>, <u>Saitoe M</u>. Long-term memory engram cells are established by c-Fos/CREB transcriptional cycling. <i>Cell Rep</i> in press. 4. Sato S, <u>Ueno K</u>, <u>Saitoe M</u>, Sakai T. (2018). Synaptic depression induced by postsynaptic cAMP production in the <i>Drosophila</i> mushroom body calyx. <i>J Physiol</i>. 2018 Apr 16. doi: 10.1113/JP275799. [Epub ahead of print] |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>齊藤実</u> 連合強化シグナルとしての新規ドーパミン放出機構 第35回高峰カンファレンス (東京都如水会館 2019.3.1) 2. <u>Saitoe M</u>. Retrograde Signal for Local Dopamine Release. in Model Organism, Korean Society of Molecular and Cellular Biology (COEX, Seoul 2018. 9.18) |
| その他 (計3件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>宮下知之</u>、<u>宮地孝明</u>、<u>大房京子</u>、<u>菊地絵美</u>、<u>森山芳則</u>、<u>齊藤実</u> 匂い嫌悪学習における電気ショックの情報はグリア細胞からのグルタミン酸開口放出によってキノコ体に伝達される 第41回日本神経科学学会 (神戸国際会議場 2018.7.26) 2. <u>長野慎太郎</u>、<u>齊藤実</u> 記憶強化と想起は異なるドーパミン神経が担う FSCV 法による解析 第41回日本神経科学学会 (神戸国際会議場 2018.7.27) 3. <u>松野元美</u>、<u>上村望</u>、<u>堀内純二郎</u>、<u>大房京子</u>、<u>齊藤実</u> 加齢性長期記憶障害は記憶固定時のドーパミン作動性神経の過剰興奮により生じる 第41回日本分子生物学会 (パシフィコ横浜 2018.11.25) |

III. その他の発表（計 0 件）

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

| |
|--|
| 1. <u>齊藤実</u> 第 11 回分子高次機能研究会 企画（鳥羽かんぽの宿 2018.8.22～8.24） |
|--|

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | 脳機能再建プロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計1件) |
| 1. Chao Z. C., Sawada M, Isa T, <u>Nishimura Y.</u> Dynamic Reorganization of Motor Networks During Recovery from Partial Spinal Cord Injury in Monkeys. <i>Cerebral Cortex</i> , 2018; 1–15. doi: 10.1093/cercor/bhyl72. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| 1. <u>鈴木迪諒</u> 、 <u>中山義久</u> 、 <u>西村幸男</u> 精神状態と運動パフォーマンス <i>Clinical Neuroscience</i> 別冊 スポーツ神経外傷とアスリートの脳科学 36巻10号:1216-1218. |
| 2. 加藤健治、 <u>西村幸男</u> 人工神経接続に対する柔軟な運動適応 <i>臨床神経生理学</i> 特集「BMI/BCIの応用に向けて」46巻1号:40-46 2018 |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計8件) |
| 1. <u>Yukio Nishimura</u> Bypassing damaged neural pathways via a neural interface. German-Japanese Workshop on New Directions in System Neuroscience. Tuebingen. 2019.3.21 ドイツ |
| 2. <u>西村幸男</u> 双方向性神経活動操作で側坐核の役割を探る、第58回日本定位・機能神経外科学会、都市センターホテル、2019.1.26 東京都 |
| 3. <u>Yukio Nishimura</u> , Challenge to bridging the corticospinal pathways. A Symposium to Honor the Career of Eberhard E. Fetz. Hilton San Diego Bayfront. 2018.11.1 USA |
| 4. <u>西村幸男</u> 人工神経接続による神経機能再建、日本脳神経外科学会 第77回総会、仙台国際センター 2018.10.10 宮城県 |
| 5. <u>西村幸男</u> 心が身体を動かす神経基盤、第39回日本肥満学会合同シンポジウム2 動きの生物学、神戸国際会議場 2018.10.8 兵庫県 |
| 6. <u>西村幸男</u> 心が身体を動かす神経基盤、平成30年度生理研研究会 第2回ヒト脳イメージング研究会、玉川大学 2018.9.8 東京都 |
| 7. <u>西村幸男</u> 脳脊髄損傷後の機能回復機序と機能再建法、第25回脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会、千葉県立保健医療大学幕張キャンパス 2018.08.19 千葉県 |
| 8. <u>西村幸男</u> 人工神経接続による脳機能再建、TOBIRA 第7回研究交流フォーラム、ソラシティカンファレンスセンター ソラシティホール、2018.5.11 東京都 |
| その他 (計3件) 自由掲載 |
| 1. <u>Yukio Nishimura</u> Bypassing damaged neural pathways via a neural interface. FAOPS2019. 神戸国際会議場. 2019.3.29 兵庫県 |

2. 西村幸男 意欲が筋出力を生成する神経基盤の解明、平成 30 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会「先端技術の導入による霊長類脳科学の進展と新たな概念の創出」、霊長類研究所、2019.3.16 愛知県
3. 西村幸男 ヒト脊髄歩行中枢の発振現象の制御、新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」(オシロロジー) 班会議、グリーンピア大沼、2018.6.10 北海道

III. その他の発表 (計 1 件)

1. 西村幸男 第 8 回都医学研シンポジウム「スポーツ脳科学の創成」ベルサーチ神保町アネックス 2018.11.30 東京都

IV. 特記事項

【教育活動】

1. 西村幸男 新潟大学連携大学院 客員教授
2. 石田裕昭 東京都立松沢病院 クルグス 2018.11.27
3. 西村幸男 東京都立松沢病院 クルグス 2018.7.3
4. 研究生受け入れ 新潟大学大学院 医学研究科 (3 名)、京都大学大学院 医学研究科 (1 名) 東京大学大学院 総合文化研究科 (1 名)、早稲田大学 理工学部 (1 名)

【その他】

1. 西村幸男 FAOPS 2019 スピードスケートの小平奈緒選手 (信州大スポーツ科学卒) とそのコーチの結城匡啓教授 (信州大) の Special Guest talk インタビュアー
2. 西村幸男、田添歳樹 映画「人魚の眠る家」2018.11.16 より上映
3. 鈴木迪諒 第 12 回モーターコントロール研究会「若手研究奨励賞」受賞 2018.8.20

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | こどもの脳プロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計4件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Igarashi A, *Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. Clin Exp Neuroimmunol 2018 9:139-149. doi: 10.1111/cen3.12429 (査読有) 2. Shima T, *Sakuma H, Suzuki T, Kohyama K, Matsuoka T, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Effects of antiepileptic drugs on microglial properties. Epilepsy Seizure 2018 10: 22-32. doi: 10.3805/eands.10.22 (査読有) 3. Okumura R, Yamazaki S, Ohashi T, Magara S, Tohyama J, Sakuma H, Hayashi M, Saitoh A. Neuropsychiatric Disorder Associated with Group G Streptococcus Infection. Case Rep Pediatr. 2018:6047318. doi: 10.1155/2018/6047318. (査読有) 4. Takanashi JI, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. Loss of myelinated axons and astrogliosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev. 2018;40:947-951. doi: 10.1016/j.braindev.2018.06.004. (査読有) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計1件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 佐久間啓 自己免疫性大脳基底核障害と自己抗体. BRAIN and NERVE-神経研究の進歩. 2018; 70: 363-369. |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計7件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 佐久間啓 小児の免疫性神経疾患へのアプローチ 第48回小児神経学セミナー 2018.11.23～11.25 (11.23). 大阪府 2. Sakuma H. Autoantibodies and Pathogenic Mechanisms in Autoimmune Epilepsy. 16th Asian and Oceanian Congress of Neurology. 2018.11.8～11.11 (11.9) Seoul, Korea. 3. 佐久間啓 急性脳炎・脳症とてんかん発生機序 企画セッション「急性脳炎・脳症への対応」 第52回日本てんかん学会学術集会 2018.10.25～10.27 (10.27) 神奈川県横浜市 4. 佐久間啓 「小児急性脳症診療ガイドライン」を読み解く 第32回日本小児救急医学会学術集会 2018.6.1～6.3 (6.3) 茨城県つくば市 5. 佐久間啓 脳症と神経炎症-難治頻回部分発作重積型脳炎を中心に: シンポジウム「急性脳症の最新知見」 第60回日本小児神経学会学術集会 2018.5.29～5.31 (5.31) 千葉県幕張市 6. Sakuma H. Diagnostic laboratory testing for immune-mediated neurological disorders. The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2018.5.26～5.27 (5.26). Taipei, Taiwan 7. Sakuma H. Pediatric demyelinating disorders associated with autoantibody to myelin |

oligodendrocyte glycoprotein (MOG) The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2018.5.26～5.27 (5.27). Taipei, Taiwan

その他 (計 0 件) 自由掲載

III. その他の発表 (計 0 件)

IV. 特記事項

【学術活動】

1. 佐久間啓 英文誌 “Brain & Development” (Elsevier): managing editor として編集に貢献
2. 佐久間啓 日本小児神経学会和文学会誌「脳と発達」副編集長として編集に貢献
3. 佐久間啓 日本小児神経学会評議員
4. 佐久間啓 日本神経免疫学会評議員
5. 佐久間啓 日本小児免疫性脳炎研究グループ世話人
6. 佐久間啓 「小児急性脳症ガイドライン」策定に関与
7. 佐久間啓 日本小児神経学会小慢・難病委員会委員として、難治頻回部分発作重積型急性脳炎と抗 NMDA 受容体脳炎の小慢・難病疾患認定を主導

| | |
|---------|---------------|
| プロジェクト名 | シナプス可塑性プロジェクト |
|---------|---------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計6件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Shimada T, Yamagata K</u>. Pentylentetrazole-Induced Kindling Mouse Model. <i>JoVE</i>. 12;(136), 2018. (査読有) 2. Azuchi Y, Namekata K, <u>Shimada T</u>, Guo X, Kimura A, Harada C, Saito A, <u>Yamagata K</u>, Harada T. Role of neuritin in retinal ganglion cell death in adult mice following optic nerve injury. <i>Sci Rep</i>. 8(1):10132, 2018. (査読有) 3. Baba K, Yoshida W, Toriyama M, <u>Shimada T</u>, Manning CF, Saito M, Kohno K, Trimmer JS, Watanabe R, Inagaki N. Gradient-reading and mechano-effector machinery for netrin-1-induced axon guidance. <i>Elife</i>. 7. pii: e34593, 2018. (査読有) 4. Suzuki H, Nishida H, Kondo H, Yoda R, Iwata T, Nakayama K, Enomoto T, Wu J, <u>Moriya-Ito K</u>, Miyazaki M, Wakabayashi Y, Kishida T, Okabe M, Suzuki Y, Ito T, Hirota J, Nikaido M. A single pheromone receptor gene conserved across 400 million years of vertebrate evolution. <i>Mol Biol Evol</i>, 35:2928-2939, 2018. (査読有) 5. <u>Hisatsune C</u>, Hamada K, Mikoshiba K. Ca²⁺ signaling and spinocerebellar ataxia. <i>Biochim Biophys Acta Mol Cell Res</i>. 16. pii: S0167-4889(18)30093-4, 2018. (査読有) 6. <u>Moriya-Ito K</u>, Hayakawa T, Suzuki H, Hagino-Yamagishi K, Nikaido M. Evolution of vomeronasal receptor 1 (V1R) genes in the common marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>). <i>Gene</i>. 642:343-353, 2018. (査読有) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計3件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>山形要人</u>、<u>島田忠之</u>、<u>杉浦弘子</u> 自閉症におけるシナプス異常の新知見、<i>月刊「細胞」</i>、50:731-734, 2018. 2. Yasuda S, <u>Sugiura H</u> and <u>*Yamagata K</u>. Mek3. In: Choi S. (eds) Encyclopedia of Signaling Molecules. Springer, Cham, 2018. (査読有) 3. <u>*Shimada T</u>, <u>Sugiura H</u> and <u>*Yamagata K</u>. RHEB. In: Choi S. (eds) Encyclopedia of Signaling Molecules. Springer, Cham, 2018. (査読有) |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Yamagata K</u>, <u>Sugiura H</u>, <u>Shimada T</u>, Goto JI, Fujiwara H, Yasuda S, Kobayashi T, Hino O, Fujii S and Worley PF. Rheb inhibitors restore cognitive deficits in a mouse model of tuberous sclerosis complex. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018 (2018.9.14) 2. <u>山形要人</u>、<u>島田忠之</u>、<u>杉浦弘子</u> 結節性硬化症に対する新しい治療薬の探索 第30回てんかん治療研究振興財団研究報告会 (2019-3-1 吹田) |

その他 (計4件) 自由掲載

1. 守屋敬子、島田忠之、杉浦弘子、山形要人 結節性硬化症モデルマウスにおける記憶障害と歯状回顆粒細胞の活動異常 第27回海馬と高次脳機能学会 2018.9.29 東京都
2. Shimada T, Sugiura H, Yamagata K. Mechanism of memory impairment in astrocyte specific Tsc1 knockout mouse. 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 2018.9.8 Kobe.
3. Takemiya T, Kawakami M, Yamagata K, Yasuda S, Izumi K. A new model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) related with Arcadlin. 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 2018.9.8 Kobe.
4. Shimada T, Sugiura H, Yamagata K. Memory impairment in astrocyte-specific Tsc1 knockout mice was recovered by Rheb inhibition. 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. 2018.5.22 Nara

III. その他の発表 (計1件)

1. 山形要人、奥村彰久 結節性硬化症の知的障害・自閉症に対する新しい治療薬の探索 AMED 2018年度6事業行動成果報告会 (2019-2-8 東京)

IV. 特記事項

【教育活動】

1. 山形要人 淑徳大学客員教授 (2008年～)
2. 山形要人 新潟大学医学部非常勤講師 (2013年～)

【学術活動】

1. 山形要人 *Scientific Reports* (Nature Publishing Group) などの Editorial Board Member

【特許・ライセンス活動】

1. 山形要人、島田忠之、杉浦弘子、安田新「知的障害又は自閉症治療薬」(2018.11.7 PCT出願/JP2018/041393)

【新聞報道】

1. 「自閉症スペクトラム症治療薬を共同開発」(化学工業日報 2019年2月1日)(共同研究者として)

| | |
|---------|--------------|
| プロジェクト名 | 神経細胞分化プロジェクト |
|---------|--------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計9件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Yamasaki S, Ando S, Richards M, Hatch SL, Koike S, Fujikawa S, Kanata S, Endo K, Morimoto Y, Arai M, <u>Okado H</u>, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: A population-based birth cohort study. <i>Schizophr Res.</i> in press. 2. Kita M, Nakae J, Kawano Y, Asahara H, Takemori H, <u>Okado H</u>, Itoh H. (2019) Zfp238 regulates the thermogenic program in cooperation with Foxo1. <i>iScience.</i> 12:87-101. 3. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Shimozawa A, <u>Hirai S</u>, <u>Okado H</u>, Hasegawa M. (2018) C9ORF72 dipeptide repeat poly-GA inclusions promote: intracellular aggregation of phosphorylated TDP-43. <i>Hum Mol Genet.</i> 27:2658–2670. 4. Ken-ichi Inoue K, Miyachi S, Nishi K, <u>Okado H</u>, Nagai Y, Minamimoto T, Nambu A, Takada M. (2019) Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against drug-induced parkinsonism. <i>Movement Disorders</i> 34(2):200-209. 5. Toda H, Kawasaki K, Sato S, Horie M, Nakahara K, Bepari AK, Sawahata H, Suzuki T, <u>Okado H</u>, Takebayashi H, Hasegawa I. Locally induced neuronal synchrony precisely propagates to specific cortical areas without rhythm distortion. <i>Sci Rep.</i> 8:7678 6. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Shimozawa A, <u>Hirai S</u>, <u>Okado H</u>, Hasegawa M. C9ORF72 dipeptide repeat poly-GA inclusions promote: intracellular aggregation of phosphorylated TDP-43. <i>Hum Mol Genet.</i> in press 2018 7. Ohtaka-Maruyama C, Okamoto M, Endo K, Oshima M, Kaneko N, Yura K, <u>Okado H</u>, Miyata T, Maeda N. Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons. <i>Science.</i> 360:313-317 2018 8. Parekh PK, Becker-Krail D, Sundaravelu P, Ishigaki S, <u>Okado H</u>, Sobue G, Huang Y, McClung CA. Altered GluA1 (Gria1) Function and Accumbal Synaptic Plasticity in the ClockΔ19 Model of Bipolar Mania. <i>Biol Psychiatry.</i> 84:817-826 2018 9. Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, <u>Okado H</u>, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G. Silencing of FUS in the common marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. <i>Neurosci Res.</i> 130:56-64 2018 |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Hirai S</u>, Hotta K, <u>Okado H</u>. (2018) Developmental roles and evolutionary significance of AMPA-type glutamate receptors. <i>BioEssays.</i> 40:e1800028. 2. <u>Okado H</u>. (2019) Regulation of brain development and brain function by the transcriptional repressor RP58. <i>Brain Res.</i> 1705:15-23. |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計2件) |
| 1. <u>田中智子</u> 加齢性機能障害の分子機構の解明 薬物・精神・行動の会セミナー 2018.8.24. 東京 2. <u>岡戸晴生</u> 大脳皮質形成と機能維持に重要な転写抑制因子 シンポジウム「脳神経情報研究の最前線」2019.1.12 茨城県つくば(産総研) |
| その他 (計3件) 自由掲載 |
| 1. <u>田中智子</u> 、 <u>細川雅人</u> 、 <u>斉藤貴志</u> 、 <u>西道隆臣</u> 、 <u>長谷川成人</u> 、 <u>岡戸晴生</u> 加齢性脳機能障害における発達期要因の解明 第37回日本認知症学会学術集会 2018.10.12~10.14 北海道札幌市 2. <u>Tomoko Tanaka</u> 、 <u>Okado Haruo</u> . The role of RP58 in the maintenance of cognitive function, Neuro2018, 第41回日本神経科学学会 2018.7.26~7.29 兵庫県神戸市 3. <u>Tomoko Tanaka</u> 、 <u>Okado Haruo</u> . The role of RP58 in the maintenance of cognitive function, 18th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY, 国際薬理学会 WPC2018 2018.7.1~7.6 京都府 |

III. その他の発表 (計7件)

| |
|---|
| 1. <u>岡戸晴生</u> 都立戸山高校チームメヂカルにて講演 2018.10.30 東京都新宿区 2. <u>岡戸晴生</u> 首都大学大学院の夏季セミナー(講義と実習) 2018.9.5 東京都 3. <u>岡戸晴生</u> 、 <u>平井志伸</u> 、 <u>田中智子</u> 、 <u>高沢克子</u> 医学研夏のセミナー 2018.7.30~8.3 東京都医学総合研究所 4. <u>岡戸晴生</u> 脳の発達を制御する転写抑制因子東大教養学部ゼミナール 2018.7.1 東京都 5. <u>平井志伸</u> 遺伝的脆弱性と食環境の組み合わせによる精神疾患発症モデルマウスの作成 中央大学 FLP 演習特別講演 2018.6.28 東京都 6. <u>岡戸晴生</u> 脳発達に必要な転写抑制因子 RP58 中央大学 FLP 演習特別講演 2018.6.28 東京都 7. <u>平井志伸</u> 平成30年度文部科学省新学術領域研究・若手支援技術講習会・口頭発表 栄養環境に起因する新たな統合失調症モデルマウスの作成とその発症メカニズムの検証 2018.9.7. 長野県茅野市 |
|---|

IV. 特記事項

| |
|---|
| 【教育活動】 |
| 1. <u>岡戸晴生</u> 東京医科歯科大学大学院連携教員 2. <u>岡戸晴生</u> 首都大学東京大学院非常勤教員 |

| | |
|---------|--------------|
| プロジェクト名 | 神経回路形成プロジェクト |
|---------|--------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Ohtaka-Maruyama C.</u>, Okamoto M., Endo K., Oshima M., <u>Kaneko N.</u>, Yura K., Okado H., Miyata T., <u>Maeda N.</u> (2018). Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons. <i>Science</i> 360, 313-317. 2. Furotani K, <u>Kamimura K.</u>, Yajima T, Nakayama M, Enomoto R, Tamura T, Okazawa H, Sone M (2018). Suppression of the synaptic localization of a subset of proteins including APP partially ameliorates phenotypes of the Drosophila Alzheimer's disease model. <i>PLoS One</i> 13, e0204048. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計3件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>丸山千秋</u>、<u>前田信明</u> (2018). 「サブプレートニューロンからのシナプス伝達が大脳皮質のける神経細胞移動を制御する」 <i>生化学</i> 91, 101-104. 2. <u>丸山千秋</u>、<u>前田信明</u> (2018). 「移動ニューロンへのシナプス伝達放射状神経細胞移動を制御する」 <i>実験医学</i> 36, 2230-2233. 3. <u>前田信明</u>、<u>丸山千秋</u> (2018). 「サブプレートニューロンから移動ニューロンへのシナプス伝達は大脳新皮質におけるニューロンの放射状移動を制御する」 <i>ライフサイエンス新着論文レビュー</i> DOI: 10.7875/first.author.2018.053. |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>丸山千秋</u> 「大脳新皮質形成におけるサブプレートニューロンの新規の機能」 第二回和光-精神神経懇話会「基礎神経科学と臨床医学の融合による脳機能・精神神経疾患の統合的理解」 2018.8.25 静岡県熱海市 2. <u>丸山千秋</u> 「Functional role of subplate neurons in neocortical development and evolution」 遺伝研究会「哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム」 2018.12.21 静岡県三島市 |
| その他 (計7件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>丸山千秋</u> 「哺乳類大脳新皮質の発生、進化におけるサブプレート層の役割」 ワークショップ:『脳発生プログラムの複雑化と、その進化』 第41回日本分子生物学会年会 2018.11.29 神奈川県横浜市 (ワークショップオーガナイザー) 2. <u>金子乃愛</u>、<u>丸山千秋</u>、由良敬、<u>前田信明</u> 「発生期大脳新皮質のサブプレート層においてECM関連遺伝子が神経細胞の移動を制御する」 第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28 神奈川県横浜市 |

3. 神村圭亮、丸智香子、中藤博、由良敬、前田信明「Wingless 濃度勾配形成におけるヘパラン硫酸微細構造の機能解析」 第 91 回日本生化学会 2018.9.24 京都府
4. 丸智香子、神村圭亮、中藤博、前田信明、由良敬「ヘパラン硫酸微細構造による Wingless 濃度勾配の制御」 第 91 回日本生化学会 2018.9.24 京都府
5. Ohtaka-Maruyama C, Okamoto M, Endo K, Oshima M, Kaneko N, Yura K, Okado H, Miyata T, Maeda N “Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons” Gordon Research Conference “Neural Development” 2018.7.30 Newport, USA
6. Ohtaka-Maruyama C, Okamoto M, Endo K, Oshima M, Kaneko N, Yura K, Okado H, Miyata H, Maeda N “Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons” Joint Annual Meeting of 51st JSDB and 70th JSCB 2018.6.8 Tokyo, Japan
7. Ohtaka-Maruyama C “Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons.” 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience 2018.5.24 Nara, Japan

III. その他の発表 (計 2 件)

1. 丸山千秋 A novel regulatory mechanism of radial neuronal migration via synaptic transmission from subplate neurons 首都大バイオコンファレンス 2018. 11.16 東京都八王子市
2. 丸山千秋 大脳皮質形成におけるサブプレートニューロンの新規の機能 第 29 回多摩キャンパス神経カンファレンス 2019.3.1 東京都府中市

IV. 特記事項

【新聞報道】

1. 日本経済新聞 2018 年 4 月 20 日「哺乳類、大脳の発達解明 都医学総研など」
2. 日経産業新聞 2018 年 4 月 20 日「胎児の脳発達 仕組み解明 都医学総研など、哺乳類で」
3. 日刊工業新聞 2018 年 4 月 20 日「胎生期だけの神経細胞関与 哺乳類脳構造形成 都医学総研が解明」
4. 科学新聞 2018 年 4 月 27 日「哺乳類固有のニューロン 大脳新皮質形成の鍵 重要な信号発信 都医学研が解明」

【受賞】

1. 平成 30 年度東京都福祉保健局長賞 2019 年 2 月「大脳皮質形成の新規の仕組みの解明」
丸山千秋

I. 論文等発表

原著論文 (計 26 件)

1. *[Nishida A](#), Ando S, [Yamasaki S](#), Koike S, (14 人略), Kasai K, Okazaki Y. A randomized controlled trial of comprehensive early intervention care in patients with first-episode psychosis in Japan: 1.5-year outcomes from the J-CAP study. *J Psychiatr Res*, 102: 136-141. 2018
2. [Yamasaki S](#), Ando S, Richards M, (6 人略), Arai M, Okado H, [Endo K](#), Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, *[Nishida A](#). Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: a population-based birth cohort study. *Schizophr Res*, 206: 52-57. 2019
3. *[Okumura Y](#), [Yamasaki S](#), Ando S, Usami M, [Endo K](#), Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, [Nishida A](#). Psychosocial burden of undiagnosed persistent ADHD symptoms in 12-year-old children: A population-based birth cohort study. *J Atten Disord*, in press
4. *Ando S, Usami S, Matsubayashi T, Ueda M, Koike S, [Yamasaki S](#), Fujikawa S, Sasaki T, Hiraiwa-Hasegawa M, Patton G, Kasai K, [Nishida A](#). Age relative to school class peers and emotional well-being in 10-year-olds. *PLoS One*, 14(3):e0214359. 2019
5. Ando S, *[Nishida A](#), [Yamasaki S](#), Koike S, Morimoto Y, Hoshino A, Kanata S, Fujikawa S, [Endo K](#), Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K; TTC Scientific and Data Collection Team. Cohort Profile: The Tokyo Teen Cohort study (TTC). *Int J Epidemiol*, in press
6. Okada N, Yahata N, Koshiyama D, (10 人略), [Endo K](#), [Yamasaki S](#), Ando S, [Nishida A](#), Hiraiwa-Hasegawa M, Edden RAE, Barker PB, Sawa A, *Kasai K. Neurometabolic and functional connectivity basis of prosocial behavior in early adolescence. *Sci Rep*, 9(1): 732, 2019
7. *Okada N, Ando S, (26 人略), [Endo K](#), [Yamasaki S](#), [Nishida A](#), Hiraiwa-Hasegawa M, Bundo M, Iwamoto K, Tanaka SC, Kasai K. Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry Clin Neurosci*, in press
8. *[Niimura J](#), [Nakanishi M](#), [Okumura Y](#), Kawano M, [Nishida A](#). Effectiveness of 1-day trauma-informed care training programme on attitudes in psychiatric hospitals: A pre-post study. *Int J Ment Health Nurs*. in press
9. Shimodera S, Koike S, Ando S, [Yamasaki S](#), [Endo K](#), Fujito R, [Iijima Y](#), Yamamoto Y, Morita M, Sawada K, Ohara N, Okazaki Y, *[Nishida A](#). Lithium levels in tap water and psychotic experiences in a general population of adolescents. *Schizophr Res*, 201: 294-298. 2018
10. Okada N, Yahata N, Koshiyama D, (10 人略), [Endo K](#), [Yamasaki S](#), Ando S, [Nishida A](#), Hiraiwa-Hasegawa M, *Kasai K. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiatry*, 8(1):e254. 2019
11. *Ando S, [Nishida A](#), Usami S, Koike S, [Yamasaki S](#), Kanata S, Fujikawa S, Furukawa TA, Fukuda M, Sawyer S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Help-seeking intention for depression in early

- adolescents: associated factors and sex difference. *J Affect Disord*, 238: 359-365. 2018
12. *[Iijima Y](#), [Okumura Y](#), [Yamasaki S](#), [Endo K](#), (4 人略), [Nakanishi M](#), Koike S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, [Nishida A](#). Response inhibition and anxiety in adolescents: Results from a population-based community sample. *J Affect Disord*, 246:89-95, 2019
 13. *[Yamasaki S](#), Usami S, Sasaki R, Koike S, Ando S, Kitagawa Y, Matamura M, Fukushima M, Yonehara H, Foo JC, [Nishida A](#), Sasaki T. The association between changes in depression/anxiety and trajectories of psychotic-like experiences over a year in adolescence. *Schizophr Res*, 195: 149-153. 2018
 14. Morimoto Y, *[Yamasaki S](#), Ando S, Koike S, Fujikawa S, Kanata S, [Endo K](#), [Nakanishi M](#), Hatch SL, Richards M, Kasai K, Hiraiwa-Hasegawa M, *[Nishida A](#). Purpose in life and tobacco use among community-dwelling mothers of early adolescents. *BMJ Open*. 8(4): e020586. 2018
 15. Kurosawa K, *Terao T, Kanehisa M, Shiotsuki I, Ishii N, Takenaka R, Sakamoto T, Matsukawa T, Yokoyama K, Ando S, [Nishida A](#), Matsuoka Y. Naturally absorbed polyunsaturated fatty acids, lithium, and suicide-related behaviors: A case-controlled study. *J Affect Disord*. 241: 200-205. 2018
 16. *[Fujikawa S](#), Ando S, [Nishida A](#), Usami S, Koike S, [Yamasaki S](#), (3 人略), Sasaki T, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Disciplinary slapping is associated with bullying involvement regardless of warm parenting in early adolescence. *J Adolesc* 68: 207-216. 2018
 17. *[Nakanishi M](#), [Tanaka S](#), Kurokawa G, Ando S, [Yamasaki S](#), Fukuda M, Takahashi K, Kojima T, [Nishida A](#). Inhibited autonomy for promoting physical health: a qualitative analysis of narratives from persons living with severe mental illness. *BJPsych Open*, 5(1):e10.
 18. *[Nakanishi M](#), [Hirooka K](#), Imai Y, Inoue S, Yukari Y, Katayama C, (5 人略), *[Nishida A](#). Dementia care competence among care professionals and reduced challenging behavior of home dwelling persons with dementia: a pre- and post-intervention data analysis. *J Alzheimers Dis* 64, 515-523. 2018
 19. *[Nakanishi M](#), [Endo K](#), [Hirooka K](#), Nakashima T, (3 人略), Nägga K, [Nishida A](#). Dementia behaviour management program at home: impact of a palliative care approach on care managers and professional caregivers of home care services. *Ageing Ment Health* 22, 1057-1068. 2018
 20. *[Hirooka K](#), [Nakanishi M](#), Fukahori H, [Nishida A](#). Hospital death in dementia patients and regional provision of palliative and end-of-life care: National patient data analysis. *Cogent Med* 5, e1483097. 2018.
 21. *[Nakanishi M](#), [Yamasaki S](#), [Nishida A](#). In-hospital dementia-related deaths following implementation of the national dementia plan: observational study of national death certificates from 1996 to 2016. *BMJ Open*, 8(12):e023172, 2018
 22. *[Nakanishi M](#), [Endo K](#), Ando S, [Nishida A](#). The Impact of Suicide Prevention Act (2006) on Suicides in Japan. *Crisis*, in press
 23. *[Nakanishi M](#), [Okumura Y](#), Ogawa A. Physical restraint to patients with dementia in acute physical care settings: Effect of the financial incentive to acute care hospitals. *Int Psychogeriatr* 30, 991-1000. 2018
 24. Sakata N, *[Okumura Y](#), Fushimi K, [Nakanishi M](#), Ogawa A. Dementia and risk of 30-day readmission in older adults after discharge from acute care hospitals. *J Am Geriatr Soc* 66, 871-878. 2018

25. *[Nakanishi M](#), Tei-Tominaga M. The association between quality improvement initiatives in dementia care and supportive psychosocial work environments in nursing homes. *Healthcare* 6, 44. 2018
26. *Tei-Tominaga M, [Nakanishi M](#). The influence of supportive and ethical work environments on work-related accidents, injuries and serious psychological distress among hospital nurses. *Int J Environ Res Public Health* 15, 240. 2018

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計3件)

1. [西田淳志](#)、[佐々木司](#)、[下寺信次](#)、[岡崎祐士](#) 思春期メンタルヘルス疫学調査：三重・高知大規模疫学プロジェクトの成果. *日本社会精神医学会雑誌*, 27 :175-180, 2018
2. [安藤俊太郎](#)、[西田淳志](#)、[山崎修道](#)、[長谷川真理子](#)、[笠井清登](#) 東京ティーンコホート. *日本社会精神医学会雑誌* 27 :181-187, 2018
3. *[Okumura Y](#), Usami M, (4人略), Fujita J, Iida J. Prevalence, incidence, and persistence of ADHD drug use in Japan. *Epidemiol Psychiatr Sci*. doi: 10.1017/S2045796018000252. *in press*.

II. 学会等発表

招待講演 (計1件)

1. [Nishida A](#). Personalized value in adolescence. *International Symposium on Adolescent Health and Personalized Value 2018, Plenary Session*. 2018.11.28 Tokyo, Japan

その他 (計1件) 自由掲載

1. [中西三春](#)、[奥村泰之](#)、[小川朝生](#) 一般急性期病院における認知症併発患者のケア：全国横断調査 第69回日本老年医学会関東甲信越地方会 2019.3.2 慶應義塾大学病院大会議室 東京都

III. その他の発表 (計0件)

IV. 特記事項

1. [西田淳志](#)：世田谷区 認知症施策評価委員会 委員
2. [西田淳志](#)：AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム課題評価委員会 委員
3. [山崎修道](#)：世田谷区 子ども・若者支援協議会 思春期青年期精神保健部会 委員
4. [新村順子](#)：厚労省・精神障害地域包括ケアシステムの構築支援事業広域アドバイザー

【メディア関連】

1. [西田淳志](#)：朝日新聞 (2018.7.4 朝刊：耕談) 「認知症：孤立生まない仕組み大事」
2. [西田淳志](#)、[山崎修道](#)：朝日新聞 (2018.7.13 デジタル) 「統合失調症、初期に手厚いケアで症状安定」
3. [西田淳志](#)、[中西三春](#)：朝日新聞 (2018.9.5 朝刊) 「認知症、薬に頼らずケア充実」
4. [西田淳志](#)：NHK クローズ現代プラス 「認知症の科学的介護最前線」 (2019.1.10)

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | 統合失調症プロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計5件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, Vincent De Andrade, Francesco De Carlo, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Ide S, Ikeda K, Oshima K, <u>Itokawa M</u>, <u>Arai M</u>. Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. <i>Translational Psychiatry</i> 2019 9:85. 2. Yamasaki S, Ando S, Richards M, Hatch SL, Koike S, Fujikawa S, Kanata S, Endo K, Morimoto Y, <u>Arai M</u>, Okado H, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai, K, Nishida A. Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: A population-based birth cohort study. <i>Schizophr Res.</i> 2018 Dec 26. pii: S0920-9964(18)30704-7. 3. Kushima I, (34名略), <u>Itokawa M</u>, <u>Arai M</u>, <u>Miyashita M</u>, <u>Kobori A</u>, Suzuki M, Takahashi T, Usami M, Kodaira M, Watanabe K, Sasaki T, Kuwabara H, Tochigi M, Nishimura F, Yamasue H, Eriguchi Y, Benner S, Kojima M, Yassin W, Munesue T, Yokoyama S, Kimura R, Funabiki Y, Kosaka H, Ishitobi M, Ormori T, Mumata S, Yoshikawa T, Toyota T, Yamakawa K, Suzuki T, Inoue Y, Nakaoka K, Goto YI, Inagaki M, Hashimoto N, kusumi I, Son S, Murai T, Ikegame T, Okada N, Kasai K, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. <i>Cell Rep.</i> 2018 Sep 11;24(11):2838-2856. 4. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, <u>Itokawa M</u>, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tanii H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. <i>Mol Psychiatry.</i> (2018) 23, 639-647. 5. <u>Itokawa M</u>, <u>Miyashita M</u>, <u>Arai M</u>, Dan T, Takahashi K, Tokunaga T, Ishimoto K, <u>Toriumi K</u>, Ichikawa T, <u>Horiuchi Y</u>, <u>Kobori A</u>, Usami S, Yoshikawa T, Amano N, Washizuka S, Okazaki Y, Miyata T. Pyridoxamine, A Novel Treatment For Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress. <i>Psychiatry Clin Neurosci.</i> 2018 Jan;72(1):35-44. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計19件) |

1. 糸川昌成 臓器機能論による部品科学 - 心はどこまでタンパク質なのか - **PSYCHIATRY 精神科** VOL.34 No.3:298-305, 2019
2. 糸川昌成 心の病とはなにかー腑に落ちる物語が回復をもたらす. **月刊みんなねっと**. 3月号:6-7, 2019 March
3. 新井誠、宮下光弘、吉川茜、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、糸川昌成 ビタミン B6 と統合失調症. **臨床精神医学** 48(1): 63-73, 2019.
4. 新井誠. JMARS News Letter vol.18, Dec. 4, 2018 【企画・編集】 [2018/12/18]
5. Mizutani R, (15 名略), Itokawa M, Arai M. Three-dimensional alteration of neurons in schizophrenia. **Neurons and Cognition** (q-bio.NC); Biological Physics (physics.bio-ph), 2018. arXiv:1804.00404
6. Mizutani R, Saiga R, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Arai M, Oshima K, Itokawa M, (6 名略). Spatial Resolution of Pre-reconstruction Raw Images and their Nano-CT Slices. **Microsc. Microanal.** 24 (Suppl 2), 2018
7. 糸川昌成 イニシエーションとしての病(10)語りの科学 こころの科学 No.201 精神 117-121, 2018. 他 5 件
8. 糸川昌成 17 年前のこと. 50 年のあゆみ - 集い学びつながるあした - 世田谷さくら会. 5-6, 2018 October
9. 糸川昌成 第 8 章 統合失調症.精神保健医療福祉白書 2018/2019 - 多様性と包括性の構築 - 152, 2018 October
10. 糸川昌成 人はなぜ病を得るのか - イニシエーションと物語 - 第 58 回 JCMA 全国大会 in 御殿場 抄録集「井深八重が遺したものと遺したかったもの」10—11, 2018 年 9 月
11. Itokawa M. The Recovery of the Brain and Beyond. Mental Health Recovery “Easy Go Farm”, English Edition 15 Touching Recovery Episodes June 2018 Issue
12. 糸川昌成 信長と南極越冬隊 - 遺伝医学研究室の歩み I 2018 年 7 月
13. 新井誠 統合失調症薬物治療ガイド: 患者さん・ご家族・支援者のために 一般社団法人日本神経精神薬理学会 編集, じほう (書籍) 2018 年 8 月 30 日発行
14. 糸川昌成、宮下光弘、新井誠 統合失調症の分子病態ーカメラの科学ー 特集 I 統合失調症研究最前線, **精神科**, 32(3):181-188, 2018
15. 糸川昌成 心はどこまで脳なのだろうかー統合失調症研究の 30 年ー 郡山精神医療 第 32 号 2018 年 5 月
16. 糸川昌成 脳と脳以外の回復. 心のリハビリ「楽楽農園」心を打つ闘病エピソード 15 話 04-2018 改訂版.
17. 新井誠 生活習慣と糖化・酸化ストレスの相互作用が主体価値の形成と改編に与える影響. 新学術領域研究, 脳・生活・人生からの総合的理解にもとづく思春期からの主体価値発展学 Newsletter, vol. 2, May, 2018 他 1 件
18. 宮下光弘、高橋克昌、石本佳代、徳永太郎、堀内泰江、鳥海和也、鈴木一浩、小堀晶子、岡崎祐士、齋藤正彦、糸川昌成、新井誠 カルボニルストレスが亢進する統合失調症患者に対するピリドキサミンの治療可能性 **精神神経学雑誌** 120(10):861-867, 2018
19. 堀内泰江、森暁、新井誠、糸川昌成 iPS 細胞を用いた精神疾患病態モデルの可能性と課題 **精神科臨床 Legato**. 4(1): 21-24, 2018

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計 3 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>糸川昌成</u> 精神疾患とは何かーモノとコトの科学ー 第 7 回日本精神科医学会学術大会. 2018.10.4 ホクト文化ホール 長野県 2. <u>糸川昌成</u> なぜ精神疾患研究は難航するのかーモノとコトの科学ー 第 114 回日本精神神経学会学術総会. 2018.6.22 神戸ポートピアホテル 兵庫県神戸市 3. <u>新井誠</u> グリケーション研究の潮流：統合失調症におけるグリケーション Schizophrenia and Advanced glycation end products 第 91 回日本生化学会シンポジウム 2018.9.24 京都府 |
| その他 (計 27 件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>新井誠</u> Pyridoxamine, a novel treatment for negative symptoms of schizophrenia. Neuroscience 2018 2018.11.3~11.7 San Diego,U.S.A. 2. <u>堀内泰江</u> Susceptibility to carbonyl stress in schizophrenia derived neural cellsderived neural cells. Neuroscience 2018 2018.11.3~11.7 San Diego,U.S.A. 3. <u>堀内泰江</u> 2017 PSGCA 会議の報告とアジア太平洋地域における遺伝カウンセラーの協力の重要性 日本人類遺伝学会大 63 回大会 2018.10.10~10.13 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市 4. <u>井上智子</u> 精神科におけるヨーガ療法のこころの反応、からだの反応~生理学・生化学・精神医学の視点から 第 22 回統合医療学会 2018.10.7~10.8 北海道札幌市 5. <u>糸川昌成</u> 精神疾患とは何かーモノとコトの科学ー. 第 7 回日本精神科医学会学術大会. 2018.10.4 ホクト文化ホール 長野県 6. <u>堀内泰江</u> Utility of patients derived induced pluripotent stem cells(IPSCs) for schizophrenia disease model. 18th WPA World Congress of Psychiatry 2018.9.27~9.30 Mexico City 7. 刀さくら、(4 名略)、<u>新井誠</u>、大島健一、<u>糸川昌成</u> (10 名略)、水谷隆太 統合失調症における神経細胞の構造変化. 第 91 回日本生化学会シンポジウム 2018.9.25 京都府 8. <u>新井誠</u> A challenging step forward in the development of truly pre-emptive sugar chain information trajectory. 第 91 回日本生化学会 2018.9.24 京都国際会館 京都府 9. <u>新井誠</u> Schizophrenia and Advanced glycation end products 第 91 回日本生化学会 2018.9.24 京都国際会館 京都府 10. <u>糸川昌成</u> Rare variant を起点とする発達障害・統合失調症の診断法・治療法の開発 平成 30 年 AMED 再生医療研究交流会.TKP 2018.9.12 ガーデンシティ品川 東京都 11. <u>Arai M</u>, <u>Miyashita M</u>, Dan T, <u>Toriumi K</u>, <u>Horiuchi H</u>, Suzuki K, Miyata T, <u>Itokawa M</u>. Pyridoxamine, a novel treatment for negative symptoms of schizophrenia. 13th International Symposium on The Maillard reaction, 2018.9.10~9.13 Montreal, Canada 12. <u>Toriumi K</u>, <u>Miyashita M</u>, <u>Horiuchi Y</u>, (5 名略), <u>Itokawa M</u>, <u>Arai M</u>. Effect of vitamin B6 deficiency on mouse behavior and monoaminergic system. 13th International Symposium on The Maillard reaction, 2018.9.10~9.13 Montreal, Canada 13. <u>Itokawa M</u>. Schizophrenia paradox –material or an event-. WFSBP/JSBP Joint Symposium : Frontier symposium on schizophrenia and mood disorders. 2018.9.8. Kobe International Conference Center, Kobe |

14. Itokawa M. Chairs. WFSBP2018 : Animal Mode/Molecular Neurobiology/Genetics. Kobe Chamber of Commerce and Industry, Kobe 2018.9.8 兵庫県神戸市
15. Miyashita M., Suzuki K, Horiuchi Y., Toriumi K., (8名略), Itokawa M., Arai M.. Carbonyl stress in mood disorder. 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会 2018.9.6 神戸国際会議場 兵庫県神戸市
16. 糸川昌成 精神疾患とは何かーモノとコト、病気と病気でないものー 東京精神医学会第28回生涯教育研修会プログラム 2018.7.14 ステーションコンファレンス東京 東京都千代田区
17. Y Horiuchi, (3名略) K Toriumi, N Obata, M Miyashita, (3名略), M. Arai. Susceptibility to carbonyl stress in schizophrenia derived neural cells derived neural cells. Society for Neuroscience 2018, 2018.7.11 San Diego, CA, US
18. Itokawa M. Round Table Discussion: Good Partnership. Pan-Asia Symposium on The Genetics Of Brain Disorders. Shanghai, China [2018/7/10]
19. Itokawa M. Round Table Discussion: Good Partnership. Pan-Asia Symposium on The Genetics Of Brain Disorders. 2018.7.10 Shanghai, China
20. Itokawa M. Brain Disorder Research in Japan. Precision Medicine Strategy to Brain Disorders. 2018.7.9 Shanghai, China
21. 糸川昌成 なぜ精神疾患研究は難航するのかーモノとコトの科学ー 第114回日本精神神経学会学術総会 2018.6.22 神戸ポートピアホテル 兵庫県神戸市
22. 糸川昌成 シンポジウム55 日本人研究者が発信したオリジナルな統合失調症病態仮説を統合する. 第114回日本精神神経学会学術総会. 2018.6.22 神戸ポートピアホテル 兵庫県神戸市 (司会)
23. 堀内泰江 エクソーム解析の二次的所見結果開示が血縁者の乳癌早期発見に有効だった1症例 第24回日本家族性腫瘍学会学術集会 2018.6.8~6.9 神戸ファッションマート 兵庫県神戸市
24. K Suzuki, K Toriumi, Y Horiuchi, M Miyashita, M Itokawa, M. Arai. Behavioral phenotype of glyoxalase 1 knockout mice. Society for Neuroscience 2018, 2018.6.11 San Diego, CA, US
25. 糸川昌成 Rare Variant から迫る発達障害・統合失調症の診断法・治療法の開発 平成30年度融合脳第1回分科会 2018.5.12 コンベンションルーム AP 品川 東京都
26. 新井誠 生活行動習慣と糖化・酸化ストレスの相互作用が主体価値の形成と改編に与える影響 新学術領域研究班会議 2018.5.12 東京大学 東京都
27. M Arai, M. Miyashita, K. Toriumi, Y Horiuchi, A Kobori, M Itokawa. Pyridoxamine, a novel treatment for negative symptoms of schizophrenia. Society for Neuroscience 2018, 2018.5.11 San Diego, CA, US

III. その他の発表 (計71件)

1. 新井誠 Beneficial life course intervention in critical and sensitive periods for glycation, oxidative stress, and nutritional epidemiology (研究室セミナー, 企画・座長) 2019.2.8
2. 新井誠 Preventive medical research in areas of psychiatry, health, and social welfare (研究室セミナー, 企画・座長) 2019.2.8
3. 新井誠 生理心理学 B/神経情報論 B 「統合失調症研究における基礎と臨床のストーリー

- ク」 東洋大学【講義】2018.12.21
4. 新井誠 こころの多様性と適応の統合的研究機構「統合失調症研究における基礎と臨床のストローク」東京大学教養学部【講義】2018.12.14
 5. 新井誠 自閉スペクトラム症と統合失調症のゲノムコピー数変異解析とそれに基づく分子病態研究, 久島周 (名古屋大学高等研究院 特任助教)【都医学研セミナー, 企画・座長】2018.11.26
 6. 新井誠 Comprehensive functional and structural glycomics in human neurodegenerative disorders, 青木一弘 (Complex Carbohydrate Research Center, The University of Georgia, Senior Research Scientist)【都医学研セミナー, 企画・座長】2018.10.4
 7. 糸川昌成 精神科医を 30 年やってみて 大分大学医学部特別講演 2018.10.24 大分 他 46 件
 8. 鳥海和也 分子神経学「神経伝達物質」立教大学理学部講義 2018.10.7 東京都 他 9 件
 9. 宮下光弘「認知症について」認知症カフェ「オレンジドアあきしま」2018.10.1 東京都昭島 他 5 件
 10. 新井誠 統合失調症研究の基礎と臨床のクロストーク. 東京都立松沢病院精神科医局セミナー 2018.9.4 東京都世田谷区 他 1 件

IV. 特記事項

| |
|--|
| |
|--|

| | |
|---------|-----------|
| プロジェクト名 | うつ病プロジェクト |
|---------|-----------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Bauer R (以下61人略), <u>Tatebayashi Y.</u> (8人略) (2018) Internet use by older adults with bipolar disorder: international survey results. <i>Int J Bipolar Disord</i> 6:20. (査読有) 2. Bauer M (以下82人略), <u>Tatebayashi Y.</u> (11人略) (2019) Association between solar insolation and a history of suicide attempts in bipolar I disorder. <i>J Psychiatr Res.</i> 113:1-9. (査読有) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>二本松(菊池)尚美</u>、*<u>楯林義孝</u> (2019) うつ病から認知症への移行のメカニズム (日本語総説). <i>Geriatric Medicine (老年医学)</i>. 57:247-251. 2. *<u>楯林義孝</u> (2019) うつ病と認知症 (日本語総説). <i>精神科</i>. 34:346-351. |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計1件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>楯林義孝</u>、<u>二本松(菊池)尚美</u>、<u>松田芳樹</u>、<u>渡邊萌</u>、<u>青木和久</u> (2018) うつ病とアルツハイマー病の生物学的共通基盤とは? 第114回日本精神神経学会シンポジウム講演 2018.6.23 兵庫県神戸市 |
| その他 (計3件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>Tatebayashi Y.</u>, <u>Kikuchi-Nihonmatsu N.</u>, <u>Matsuda Y.</u>, <u>Aoki K.</u>, Uchihara T (2019) Essential roles of plexin-B3+ oligodendrocyte progenitor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. <i>Alzheimer Society International Congress (ASIC2019)</i>, 2019.2.18~21. San Francisco, USA. 2. *<u>Tatebayashi Y.</u>, <u>Kikuchi-Nihonmatsu N.</u>, <u>Matsuda Y.</u>, Uchihara T, <u>Aoki K.</u>, <u>Watanabe M</u> (2018) Roles of plexin-B3⁺ oligodendrocyte progenitor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. <i>WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (WFSBP 2018 KOBE)</i>, Symposium 2018.9.7 Kobe, Japan 3. *<u>Tatebayashi Y.</u>, <u>Kikuchi-Nihonmatsu N.</u>, <u>Matsuda Y.</u>, Uchihara T (2018) FGF2 regulates amyloid-beta secretions in cultured oligodendrocyte progenitor cells from the adult rat hippocampus. <i>Alzheimer's Association International Conference (AAIC2018)</i>, 2018.7.22 Chicago, USA |

III. その他の発表（計4件）

1. 二本松（菊池）尚美、于秀軍、松田芳樹、渡邊萌、青木和久、小澤信幸、篠崎たき子、近藤ひろみ、楯林義孝 (2019) オリゴデンドロサイト前駆細胞の新規サブタイプとその機能 (A novel subtype of adult oligodendrocyte progenitor cell: isolation and functional analysis). 日本薬学会第139年会. 2019.3.20～3.23 千葉
2. 松田芳樹、楯林義孝 (2019) 社会的ストレスにより接触回避行動や睡眠異常を呈するうつ病動物モデルの構築とその解析. 第4回 TMED フォーラム 2019.3.13 多摩総合医療センター・小児総合医療センター 東京
3. 松田芳樹、楯林義孝 (2018) うつ病モデル動物の糞解析から見つかった腸内細菌代謝産物の睡眠改善効果. 平成30年度所内研究発表会 2018.11.19 東京都医学総合研究所 東京 優秀賞受賞
4. 楯林義孝、二本松（菊池）尚美、松田芳樹、渡邊萌、青木和久 (2018) 認知症とうつの新しい治療戦略 JT 社内研修会（招待） 2018.4.18 大阪府高槻市

IV. 特記事項

1. 第30回サイエンスカフェ in 上北沢、2019.3.10
2. 2018年度所内研究発表会第1部会 優秀発表者 松田芳樹 「うつ病モデル動物の糞解析から見つかった腸内細菌代謝産物の睡眠改善効果」 2018.11.19

| | |
|---------|----------|
| プロジェクト名 | 睡眠プロジェクト |
|---------|----------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計5件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>Miyagawa T</u>, Khor SS, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Ariyoshi Y, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Ikegami A, Wada Y, Takami M, Higashiyama Y, Miyake R, Kondo H, Fujimura Y, Tamura Y, Taniyama Y, Omata N, Tanaka Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Kawamura Y, Otowa T, Miyashita A, Kojima H, Saji H, Shimada M, Yamasaki M, Kobayashi T, Misawa R, Shigematsu Y, Kuwano R, Sasaki T, Ishigooka J, Wada Y, Tsuruta K, Chiba S, Tanaka F, Yamada N, Okawa M, Kuroda K, Kume K, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, <u>Honda M</u>, Tokunaga K. (2018) A variant at 9q34.11 is associated with HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. <i>J Hum Genetics</i>, 63(12):1259-1267. 2. Shimada M, *<u>Miyagawa T</u>, Toyoda H, Tokunaga K, <u>Honda M</u>. (2018) An Epigenome-wide association study of DNA methylation in narcolepsy: an integrated genetic and epigenetic approach. <i>Sleep</i> 41(4) doi: 10.1093/sleep/zsy019. 3. Ito W, *<u>Honda M</u>, Ueno T, Kato N. Hypersomnia with ADHD: a possible subtype of narcolepsy type2. doi.org/10.1007/s41105-017-0139-1 <i>Sleep Biol Rhythms</i> 16(2) : 205-210. 4. *Shimada-Sugimoto M, Otowa T, <u>Miyagawa T</u>, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Ikegame T, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T. (2018) An epigenome-wide methylation study of healthy individuals with or without depressive symptoms. doi: 10.1038/s10038-017-0382-y <i>J Hum Genetics</i>, 63(3):319-326. 5. 羽澄恵、<u>本多真</u> (2018) ナルコレプシー患者における日中の眠気に伴う対人関係の体験構造 <i>臨床心理学</i> 18(4):475-485. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計6件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>Miyagawa T</u>, Tokunaga K. (2019) Genetics of Narcolepsy. <i>Hum Genome Variation</i> Jan 8;6:4 doi: 10.1038/s41439-018-0033-7. 2. Wada M, Mimura M, Noda Y, Takasu S, Plitman E, <u>Honda M</u>, <u>Natsubori A</u>, Ogyu K, Tarumi R, Graff-Guerrero A, Nakajima S. (2018) Neuroimaging correlates of narcolepsy with cataplexy: A systematic review. <i>Neurosci Res</i>, 142:16-29. doi: 10.1016/j.neures.2018.03.005. 3. <u>本多真</u>: 睡眠の質とは何か In: 体育の科学 Vol.68 No.11 2018 pp781-788,杏林書院. 4. <u>本多真</u>: 睡眠障害 In: 精神保健医療福祉白書 2018/2019 編集委員会編 精神保健医療福祉白書 pp161,中央法規出版株式会社. 5. <u>本多真</u>: 多彩なレム関連症状と共存するナルコレプシーの症例 In: 睡眠の診かた 千葉茂編 pp46-47,新興医学出版社(2019.2) 6. <u>本多真</u>: 遷延型のクライネ-レビン症候群 In: 睡眠の診かた 千葉茂編 pp54-55,新興医学出版社(2019.2) |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計 5 件) |
| <ol style="list-style-type: none">1. Shimada M, <u>Miyagawa T</u>, Toyoda H, Tokunaga K, *<u>Honda M</u> EWAS of DNA methylation and integrated approach for narcolepsy. 2nd Asian Narcolepsy and Hypersomnolence Society Meeting, 2019.3.30 Taipei, Taiwan2. <u>本多真</u> 過眠症の診断をめぐって—オレキシン、MSLT、24hrPSG—第 18 回桜山研究会, 2018.10.25 名古屋市立大学医学部研究棟 11 階3. <u>宮川卓</u> ナルコレプシーの感受性遺伝子の探索. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.12 北海道札幌市4. 嶋多美穂子. ナルコレプシーを対象としたゲノムワイドメチル化解析. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.12 北海道札幌市5. <u>本多真</u>. ナルコレプシーの臨床症状との関連. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.12 北海道札幌市 |
| その他 (計 16 件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none">1. <u>Miyagawa T</u> et al. A variant affecting levels of succinylcarnitine is associated with HLA-DQB1*06:02-negative essential hypersomnia., American Society of Human Genetics, 2018.10.18 San Diego, USA2. Shimada M et al. An integrated genetic and epigenetic approach identified new candidate genetic loci for narcolepsy. American Society of Human Genetics, 2018.10.17 San Diego, USA3. <u>宮川卓</u>、<u>許昔舜</u>、<u>嶋多美穂子</u>、<u>豊田裕美</u>、<u>三島和夫</u>、<u>本多真</u>、<u>徳永勝士</u>. 血中スクシニルカルニチン濃度に影響を与える多型と真性過眠症との関連. 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.11 神奈川県横浜市4. <u>嶋多美穂子</u>、<u>宮川卓</u>、<u>本多真</u>、<u>徳永勝士</u>. 後部視床下部サンプルを用いたナルコレプシーのゲノムワイドメチル化解析及び神経・精神疾患間で共有されるメチル化変動の検討. 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.11 神奈川県横浜市5. Shimada M, <u>Miyagawa T</u>, Toyoda H, Tokunaga K, *<u>Honda M</u>. Epigenome-wide association study of DNA methylation (EWAS) and integrated approach for narcolepsy. 7th international symposium on narcolepsy, 2018.9.10 Beverly MA USA6. <u>夏堀晃世</u>、<u>辛島彰洋</u>、<u>山本正道</u>、<u>小島崇</u>、<u>児玉亨</u>、<u>正本和人</u>、<u>高田則雄</u>、<u>田中謙二</u>、<u>本多真</u>. 睡眠覚醒に伴う大脳皮質の細胞内 ATP 動態の解明. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.13 北海道札幌市7. Shimada M, <u>Miyagawa T</u>, Toyoda H, Tokunaga K, <u>Honda M</u>. Genome- and epigenome-wide association studies identified CCR3 region as a candidate susceptibility loci for narcolepsy. The 9th Congress of Asian Sleep Research Society, 2018.7.12 Sapporo, Japan8. <u>Honda M</u>, Ueno T, Wada M, Narisawa H, Ito W. Analysis of Sleep Bout Duration: A New Marker to Differentiate Narcolepsy Type1. The 9th Congress of Asian Sleep Research Society, 2018.7.12 Sapporo, Japan9. <u>Miyagawa T</u>, Khor SS, Toyoda H, Shimada M, Mishima K, Honda Y, <u>Honda M</u>, Tokunaga K. A variant in CRAT is associated with HLA-DQB1*06:02-negative essential hypersomnia. The 9th |

Congress of Asian Sleep Research Society, 2018.7.12 Sapporo, Japan

10. Hazumi M, Ito W, Honda M. Development and validation of the “Scale of Severity Sleepiness-specific Distress: SSSD”. The 9th Congress of Asian Sleep Research Society, 2018.7.12 Sapporo, Japan
11. 木村眞也、佐々木かおり、和田真孝、上野太郎、伊東若子、本多真. 24 時間 PSG を用いた特発性過眠 (idiopathic hypersomnia : IHS) の長時間睡眠評価. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会、2018.7.12 北海道札幌市
12. 川嶋真紀子、上野太郎、伊東若子、田川杏那、本多真. ナルコレプシーにおける性格特徴 ロールシャッハテストによる検討. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.11 北海道札幌市
13. 池上あずさ、福原明、大仁田美和、小柿里美、牧田正史、糸和彦、上野太郎、宮川卓、本多真. 当院の HLA 型によるナルコレプシーの診断～DQB1*06:02 の有無による比較検討～ 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.11 北海道札幌市
14. 和田真孝、木村眞也、佐々木かおり、上野太郎、伊東若子、今西彩、神林崇、本多真. 過眠期に脳脊髄液中オレキシン濃度低下および血中 TSH 低下が認められた反復性過眠症の一例 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 2018.7.11 北海道札幌市
15. Miyagawa T et al: A missense variant in PER2 is associated with delayed sleep-wake phase disorder、The European Conference of Human Genetics 2018 2018.6.18
16. Honda M, Ueno T, Wada M, Narisawa H, Ito W. Analysis of sleep bout duration : A new marker to differentiate narcolepsy type 1. 米国睡眠学会 2018.6.3 Baltimore, MA U.S.A.

III. その他の発表 (計 3 件)

1. 本多真 中枢性過眠症の診断について 第 15 回認定 NPO 法人日本ナルコレプシー協会講演会 2018.11.23 浦安市今川記念会館
2. 本多真 眠りの仕組みとよい眠りの工夫ーナルコレプシーの病態研究 昭和薬科大学研究所見学, 2018.10.10 医学研会議室 3C, 東京
3. 本多真 学校で配慮すべき睡眠障害の理解とその対応 2018.7.7 仙台市学校保健会養護教諭部会, 仙台市役所 8 階ホール

IV. 特記事項

1. 本多真 睡眠障害国際分類第 3 版翻訳と監訳 (日本睡眠学会診断分類委員会委員長) 厚生労働省 ICD11 専門委員

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | 依存性薬物プロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計 13 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Kotajima-Murakami H</u>, Takano A, Ogai Y, Tsukamoto S, Murakami M, Funada D, Tanibuchi Y, Tachimori H, Maruo K, Sasaki T, Matsumoto T, <u>Ikeda K</u>. Study of effects of ifenprodil in patients with methamphetamine dependence: Protocol for an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neuropsychopharmacol Rep</i> in press. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12050. 2. <u>Fujita M</u>, <u>Ide S</u>, *<u>Ikeda K</u>. Opioid and non-dopamine reward circuitry and state-dependent mechanisms. <i>Ann NY Acad Sci</i> in press. 査読有 doi: 10.1111/nyas.13605. 3. Hozumi J, *Sumitani M, <u>Nishizawa D</u>, Nagashima M, <u>Ikeda K</u>, Abe H, Kato R, Kusakabe Y, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain research Group (2019) Resistin is a novel marker for postoperative pain intensity. <i>Anesth Analg</i> 128(3):563-568. 査読有 doi: 10.1213/ANE.0000000000003363. 4. Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, De Andrade V, De Carlo F, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, <u>Ide S</u>, <u>Ikeda K</u>, Oshima K, Itokawa M, Arai M (2019) Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. <i>Transl Psychiatry</i> 9(1):85. 査読有 doi: 10.1038/s41398-019-0427-4. 5. <u>Kotajima-Murakami H</u>, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, <u>Hagino Y</u>, <u>Tanaka M</u>, Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, *<u>Ikeda K</u> (2019) Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid <i>in utero</i>. <i>Mol Brain</i> 12:3. 査読有 doi: 10.1186/s13041-018-0423-2. 6. <u>Tanaka M</u>, Sato A, <u>Kasai S</u>, <u>Hagino Y</u>, <u>Kotajima-Murakami H</u>, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, *<u>Ikeda K</u> (2018) Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. <i>Mol Autism</i> 9:60. 査読有 doi: 10.1186/s13229-018-0243-3. 7. Yokoshima Y, *Sumitani M, <u>Nishizawa D</u>, Nagashima M, <u>Ikeda K</u>, Kato R, Hozumi J, Abe H, Azuma K, Tsuchida R, Yamada Y, Japanese TR - Cancer Pain Research Group (2018) Gamma-aminobutyric acid transaminase genetic polymorphism is a candidate locus for responsiveness to opioid analgesics in patients with cancer pain: An exploratory study. <i>Neuropsychopharmacol Rep</i> 38(4):175-181. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12030. 8. <u>Ide S</u>, <u>Ikekubo Y</u>, Hua J, Takamatsu Y, Uhl GR, Sora I, *<u>Ikeda K</u> (2018) Reward-enhancing effect of methylphenidate is abolished in dopamine transporter knockout mice: a model of attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Neuropsychopharmacol Rep</i> 38:149-153. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12020. 9. *Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, <u>Ikeda K</u>, Yamawaki S, Levine SZ, Goldberg Y, Leucht S, Cipriani A (2018) Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual-participant data meta-analysis. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 137:450-458. 査読有 doi: 10.1111/acps.12886. |

10. *Fujita M, Hagino Y, Takamatsu Y, Shimizu Y, Takamatsu Y, Ikeda K, Hashimoto M (2018) Early manifestation of depressive-like behavior in transgenic mice that express dementia with Lewy bodies-linked mutant beta-synuclein. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:95-97. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12009.
11. Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, *Ikeda K (2018) Association between the rs7583431 single nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 gene and the analgesic effect of fentanyl in the cold pain test. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:86-91. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12012.
12. Ohka S, Nishizawa D, Hasegawa J, Takahashi K, Nakayama K, Ebata Y, Fukuda K, *Ikeda K (2018) Association between rs2275913 single-nucleotide polymorphism of the interleukin-17A gene and perioperative analgesic use in cosmetic orthognathic surgery. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:67-74. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12010.
13. Narita S, Onozawa Y, Yoshihara E, Nishizawa D, Numajiri M, Ikeda K, *Iwahashi K (2018) Association between N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B gene polymorphisms and personality traits in a young Japanese population. *East Asian Arch Psychiatry* 28:45-52. 査読有 doi: 10.12809/eaap181712.

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 3 件)

1. Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, Andrade VD, Carlo FD, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Ide S, Ikeda K, Oshima K, Itokawa M, Arai M (2018) Brain tissue fingerprints of schizophrenia and control individuals. *Neurons and Cognition (q-bio.NC); Biological Physics (physics.bio-ph) arXiv:1804.00404 [q-bio.NC]*. 査読有
2. Ide S, Ikeda K (2018) Mechanisms of the antidepressant effects of ketamine enantiomers and their metabolites. *Biol Psychiatry* 84:551-552. 査読有 doi: 10.1016/j.biopsych.2018.07.018.
3. 井手聡一郎, 池田和隆 (2018) 薬物依存. *Clinical Neuroscience* 36:732-735. 査読無

II. 学会等発表

招待講演 (計 11 件)

1. *Ikeda K. GIRK channels and NMDA receptor GluN2D subunit in signal pathways from addictive substances. FAOPS2019 2019.3.29 神戸
2. *Ikeda K. Personalized opioid use for overcoming opioid overdose problems. AsCNP-ASEAN2019 2019.3.2 Yogyakarta, Indonesia
3. *池田和隆 中枢薬の作用機序解明、開発、適正使用のための研究基盤: JSNP の活動を踏まえた今後の方向性 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会 2018.11.16 東京
4. *Ikeda K. Tailor-made opioid analgesia based on genome-wide association study. 第 15 回国際歯科麻酔学会議 (IFDAS2018) 2018.10.7 奈良
5. *Ikeda K. GIRK channels as common effectors in some pathways of alcohol and other addictive substances. 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism

(ISBRA2018) 2018.9.11 京都

6. *池田和隆 発達障害とモノアミン 第33回日本大脳基底核研究会 2018.8.25 東京
7. *池田和隆、西澤大輔、林田眞和、福田謙一 遺伝子多型からみたテーラーメイド医療 日本ペインクリニック学会 第52回大会 2018.7.20 東京
8. *Ikeda K. Neuropsychiatric phenotypes in dopamine-deficient mice and dopamine transporter knockout mice. 31st CINP World Congress 2018.6.18 Vienna, Austria
9. *Ikeda K., Ide S. NMDA receptor channel GluN2D subunit as a new target molecule for medicines for mental disorders. 24th International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) Congress and 15th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) Congress 2018.6.5 Seoul, Korea
10. *池田和隆 遺伝子配列でわかる鎮痛薬感受性個人差 第12回日本緩和医療薬学会年会 2018.5.26 東京
11. *池田和隆 疼痛感受性と鎮痛薬感受性の遺伝要因解明とその臨床応用 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 2018.5.25 東京

その他 (計 33 件) 自由掲載

1. *Ikeda K. Clinical study of GIRK channel inhibitors as candidate medicines for drug dependence. 第92回日本薬理学会年会 2019.3.14 大阪
2. *Ochiai Y., Fujita M., Takeda TC, Hagino Y., Kobayashi K, Ikeda K. Analysis of neuronal activity in hyperlocomotive dopamine-deficient mice. AsCNP-ASEAN2019 2019.3.2 Yogyakarta, Indonesia
3. *Ochiai Y., Fujita M., Ikeda K. Investigation of dopamine-deficient mice showing hyperactivity. AsCNP-ASEAN2019 2019.3.1 Yogyakarta, Indonesia
4. *Kasai S., Ikeda K. Transcriptome analyses in rodent models and postmortem human brains. AsCNP-ASEAN2019 2019.3.1 Yogyakarta, Indonesia
5. *Ohka S., Nishizawa D., Fukuda K, Ikeda K. Associations between polymorphisms of the inflammation-related genes and analgesia or sensitivity to analgesics. AsCNP-ASEAN2019 2019.3.1 Yogyakarta, Indonesia
6. *Nishizawa D., Ikeda K. Identification of genetic variations associated with human sensitivity to addictive substances and its clinical application. AsCNP-ASEAN2019 2019.3.1 Yogyakarta, Indonesia
7. *森屋由紀、西澤大輔、井手聡一郎、池田和隆 遺伝子改変マウスと依存性薬物を組み合わせた神津薬理学的実験による会情動のメカニズム解析 平成30年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2019.1.31 滋賀県大津
8. *Kotajima H., Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y., Tanaka M., Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, Ikeda K. Rapamycin improves social deficits in the mice treated prenatally with valproic acid. 57th Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 2018) 2018.12.11 Florida, USA
9. *井上理恵、西澤大輔、長谷川準子、中山京子、福田謙一、林田眞和、池田和隆 腹腔鏡補助下大腸結腸切除術後鎮痛薬感受性ゲノムワイド網羅的多型解析で上位候補となった一

塩基多型に関する外科的顎矯正術後鎮痛薬感受性との関連 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京

10. *大岡静衣、西澤大輔、長谷川準子、佐藤直美、山田英孝、谷岡書彦、梶村春彦、池田和隆 STAT4 遺伝子の一塩基多型 rs6738544 および STAT6 遺伝子の一塩基多型 rs2298170 はニコチン依存と統計的に有意に関連する 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京
11. *井手聡一郎、池窪結子、橋本謙二、三品昌美、池田和隆 NMDA 受容体 GluN2D サブユニット欠損マウスにおける(R)-ケタミンの持続的抗うつ効果ならびに認知機能阻害効果の消失 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京
12. *藤田雅代、萩野洋子、武田大志、笠井慎也、高松幸雄、池田和隆 ドーパミン欠乏マウスを用いた各種自発行動におけるドーパミン依存症の解析 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京
13. *西澤大輔、高橋香央里、吉田香織、笠井慎也、長谷川準子、中山京子、江畑裕子、高北義彦、福田謙一、一戸達也、池田和隆 ゲノムワイド関連解析(GWAS)による冷水誘発疼痛試験におけるフェンタニルの鎮痛効果と関連する遺伝子多型の同定 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京
14. *古田島浩子、高野歩、大谷保和、塚本正太郎、村上真紀、船田大輔、谷渕由布子、立森久照、丸尾和司、佐々木剛、高橋英彦、川人光男、花川隆、松本俊彦、池田和隆 覚せい剤依存症患者者におけるイフェンプロジルの効果検討と fMRI を基点としたバイオマーカーの開発：二重盲検無作為化比較試験(研究プロトコル) 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.15 東京
15. *高橋香央里、西澤大輔、山田芳嗣、笠井慎也、須野学、高北義彦、一戸達也、福田謙一、池田和隆 プロポフォール投与後の効果部位濃度における CYP2B6 の遺伝子多型の影響. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.15 東京
16. *佐藤敦志、池田和隆、水口雅 mTOR 阻害剤を使用中の結節性硬化症患者における自閉症症状の変化 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.15 東京
17. *Nishizawa D, Takahashi K, Yoshida K, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K. Genome-wide association study identifies gene polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test. The 68th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG2018) 2018.10.18 San Diego, USA
18. *Sato A, Tanaka M, Kashii H, Kotajima-Murakami H, Kasai S, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K. Autistic-like behavioral deficits are severer in *Tsc2* than *Tsc1* haploinsufficiency in mouse models of TSC. 国際 TSC リサーチカンファレンス 2018 (ITSCRC2018) 2018.9.14 東京
19. *Moriya Y, Kasahara Y, Hall FS, Ikeda K, Uhl GR, Sora I. How social deprivation differentially affects alcohol intake behavior among male and female mice?. 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2018) 2018.9.12 京都

20. *Moriya Y, Kasahara Y, Hall FS, Ikeda K, Uhl GR, Sora I. Psychological or physiological stress-induced alcohol consumption in mice lacking opioid receptors. 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2018) 2018.9.12 京都
21. *Nishizawa D, Ikeda K. Identification of genetic polymorphisms associated with human sensitivity to addictive substances and its clinical application. 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2018) 2018.9.12 京都
22. *Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, Ikeda K. Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects and the cognitive impairment effects on enantiomers of ketamine. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) 2018.7.4 京都
23. *Moriya Y, Kasahara Y, Hagino Y, Hall FS, Hen R, Ikeda K, Uhl GR, Sora I. The role of the serotonin 1B receptor system in the development of methamphetamine-induced sensitization. IBNS 27th Annual Meeting 2018.6.29 Boca Raton Resort, USA
24. *Nishizawa D, Takahashi K, Yoshida K, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K. Genome-wide association study identifies genetic polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test. 31st CINP World Congress 2018.6.19 Vienna, Austria
25. *Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, Ikeda K. The long-lasting antidepressant effects and the cognitive impairment effects of (R)-ketamine are abolished in NMDA receptor GluN2D subunit knockout mice. 31st CINP World Congress 2018.6.18 Vienna, Austria
26. *Murakami H, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, Ikeda K. Rapamycin ameliorates impairment of social interaction in the mice exposed in utero to valproic acid. 31st CINP World Congress 2018.6.18 Vienna, Austria
27. *Kasai S, Hagino Y, Fujita M, Kobayashi K, Ikeda K. Gene expression profile of dopamine-deficient mouse brain for underlying molecular pathology in psychiatric disorders. 31st CINP World Congress 2018.6.18 Vienna, Austria
28. *Ohka S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K. rs6738544 SNP of STAT4 and rs2298170 SNP of STAT6 associate with nicotine dependence. 31st CINP World Congress 2018.6.18 Vienna, Austria
29. *Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K. The orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile associated with nicotine dependence. 2018 NIDA International Forum 2018.6.11 San Diego, USA
30. *Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence found in genome-wide and subsequent association studies. CPDD 80th Annual Scientific Meeting 2018.6.10 San Diego, USA
31. *柏井洋文, 佐藤敦志, 笠井慎也, 萩野洋子, 古田島浩子, 田中美歩, 小林敏之, 樋野興夫, 池田和隆, 岡明, 水口雅 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動に関わる遺伝子

発現変化の解析 第60回日本小児神経学会学術集会 2018.5.31 千葉

32. *佐藤敦志、田中美歩、笠井慎也、萩野洋子、古田島浩子、柏井洋文、西藤泰昌、稲垣真澄、曾良一郎、水口雅、池田和隆 セロトニントランスポーター欠損マウスの自閉症様行動はトリプトファン欠乏食によって改善する 第60回日本小児神経学会学術集会 2018.5.31 千葉
33. 池田和隆 口腔顔面領域神経障害性疼痛の遺伝子要因研究 慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究班 平成30年度 第1回牛田班班会議 2018.4.22 東京

III. その他の発表 (計5件)

1. *池田和隆 精神・神経疾患治療薬開発におけるアカデミアの活用 [講演] 大日本住友製薬株式会社 社内講演会 2019.2.4 大日本住友製薬株式会社大阪研究所 大阪
2. *池田和隆 依存性物質の作用機序解析とその医療応用 [講演] 星薬科大学薬理学研究室 セミナー 2018.12.19 星薬科大学 東京
3. *池田和隆 依存症の基礎知識 [講演] 世田谷区立八幡山小学校薬物乱用防止講習会 2018.11.29 八幡山小学校 東京
4. *池田和隆 依存性薬物の作用機序解明による脳機能の理解と医療応用 [講演] 電気通信大学 脳科学ライフサポート研究センターセミナー 2018.11.1 電気通信大学 東京
5. *池田和隆 整形外科疾患におけるゲノム情報の収集について [講演] 第1回品川整形外科ゲノム・フォーラム 2018.10.26 稲波脊椎・関節病院 東京

IV. 特記事項

【特許】

1. 池田和隆、西澤大輔、福田謙一 サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価方法. [成立] 特許庁, 特許登録第 6325254 2018.4.20

【行政委員、教員】

1. 池田和隆 (2018.12-現在) 日本医療研究開発機構 意思決定事業 評価委員会委員
2. 池田和隆 (2018.9-2019.3) 東京都アルコール健康障害対策推進計画策定委員会委員長
3. 池田和隆 (2017.12-現在) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 課題評価委員会委員
4. 池田和隆 (2017.4-現在) 日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム脳科学研究戦略推進プログラム (融合脳) 課題評価委員会委員
5. 池田和隆 (2017.1-現在) 厚生労働省 医薬・生活衛生局 薬事・食品衛生審議会臨時委員
6. 池田和隆 (2017.1-現在) 厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 依存性薬物検討会構成員
7. 池田和隆 (2016.4-現在) 日本医療研究開発機構 脳と心の研究課融合脳事業プログラムオフィサー
8. 池田和隆 (2014.4-現在) 新潟大学大学院医学研究科・客員教授
9. 池田和隆 (2014.4-現在) 東京大学医学部・非常勤講師
10. 大岡静衣 (2016-現在) 文部科学省 遺伝子組換え技術等専門委員

【学会役員】

1. 池田和隆 (2018-現在) 日本脳科学関連学会連合 将来構想委員
2. 池田和隆 (2012-現在) 日本脳科学関連学会連合 評議員

3. 池田和隆 (2017-現在) 日本学術会議 神経科学分科会委員
4. 池田和隆 (2017-現在) 日本学術会議 アディクション分科会委員
5. 池田和隆 (2017-現在) 日本学術会議 脳とこころの分科会委員
6. 池田和隆 (2015-現在) 日本学術会議 脳とこころの分科会幹事
7. 池田和隆 (2014-現在) 日本学術会議 連携会員
8. 池田和隆 (2017-現在) 日本薬理学会 評議員
9. 池田和隆 (2016-2018) 日本神経精神薬理学会 理事長
10. 池田和隆 (2014-現在) 日本神経科学学会 会計監事
11. 池田和隆 (2013-現在) 日本神経精神薬理学会 理事
12. 池田和隆 (2004-現在) 日本神経精神薬理学会 評議員
13. 池田和隆 (2012-現在) 日本アルコール・アディクション医学会 (JMSAAS) (旧ニコチン・薬物依存研究フォーラム、日本アルコール精神医学会、日本依存神経精神科学会、日本アルコール・薬物医学会) 広報・編集委員長
14. 池田和隆 (2008-現在) 日本アルコール・アディクション医学会 理事
15. 池田和隆 (2005-現在) 日本アルコール・アディクション医学会 評議員
16. 池田和隆 (2012-現在) 日本脳科学関連学会連合 評議員
17. 池田和隆 (2006-現在) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会(JNRC) 世話人
18. 池田和隆 (2018-present) Neuropsychopharmacology Reports, Associate Editor
19. Ikeda K (2017-present) International Brain Research Organization (IBRO), CJK 委員
20. Ikeda K (2018-present) International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Treasurer
21. Ikeda K (2016-2018) International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Councillor
22. Ikeda K (2014-present) International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Constitution Committee Member
23. Ikeda K (2017-2018) Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), President-elect
24. Ikeda K (2015-2018) International Narcotics Research Conference (INRC), Executive Committee Member
25. 笠井慎也 (2016-現在) 日本アルコール・薬物医学会 評議員
26. 笠井慎也 (2012-現在) 日本神経精神薬理学会 評議員
27. 笠井慎也 (2016-現在) 日本神経精神薬理学会 編集委員会委員
28. 井手聡一郎 (2016-現在) 日本神経精神薬理学会 評議員
29. 井手聡一郎 (2013-現在) 日本薬理学会 次世代の会 世話人
30. 井手聡一郎 (2017-現在) 日本薬理学会 学術評議員
31. 西澤大輔 (2012-現在) 日本神経精神薬理学会 評議員

【学術雑誌編集】

1. Ikeda K (2018-present) Associate Editor, Neuropsychopharmacology Reports
2. Ikeda K (2017-present) Field Editor, Alcoholism: Clinical & Experimental Research
3. Ikeda K (2012-present) Editorial Advisory Board Member, Addiction Genetics
4. Ikeda K (2012-present) Associate Editor Board Member, Journal of Drug and Alcohol Research
5. Ikeda K (2009-present) Academic Editor, PLoS ONE
6. Ikeda K (2008-present) Editorial Advisory Board Member, The Open Pain Journal
7. Ikeda K (2008-present) Editorial Advisory Board Member, The Open Neuropsychopharmacology

Journal

8. Kasai S (2017-present) Associated editor, Neuropsychopharmacology Reports
9. Kasai S (2016-present) Editorial Board Member, Pain Research & Management
10. Kasai S (2014-present) Editorial Board Member, Journal of Schizophrenia Research
11. Kasai S (2014-present) Editorial Board Member, Journal of Addiction Medicine & Therapy
12. Nishizawa D (2014-present) Editorial Board Member, Journal of Addiction Medicine & Therapy

【その他の活動】

1. Ikeda K. YOUNG PSYCHIATRIST AWARD (YPA) PRESENTATION [座長] AsCNP-ASEAN2019 2019.3.2 Yogyakarta, Indonesia
2. Ikeda K. TMIMS SYMPOSIUM: Identification of Mechanisms Underlying Addiction and Development of Novel Treatments (Symposium sponsored by Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science) [座長] AsCNP-ASEAN2019 2019.3.1 Yogyakarta, Indonesia
3. Ikeda K. WELCOME LECTURE 02: Neuroimaging Advances for Depression: Toward Innovative Diagnosis and Treatment [座長] AsCNP-ASEAN2019 2019.2.28 Yogyakarta, Indonesia
4. 池田和隆 生理機能解析成果ワークショップ 1: コンドロイチン硫酸合成酵素のノックアウトマウス解析 [座長] 平成 30 年度新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2019.1.30 琵琶湖ホテル 大津
5. 池田和隆 生理機能解析成果ワークショップ 2: 脳の発生発達と機能における DNA ポリメラーゼ beta の役割 [座長] 平成 30 年度新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 2019.1.30 琵琶湖ホテル 大津
6. 池田和隆 シンポジウム 20: オープンサイエンス時代の学会誌: これからの成果発信とその評価のあり方 [座長] 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京ドームホテル 東京
7. 池田和隆 シンポジウム 15: 精神医学の今後の研究の方向性 [座長] 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2018.11.16 東京ドームホテル 東京
8. Ikeda K. Symposium 31: Common and Different Mechanisms Underlying Dependence on Alcohol and Other Addictive Substances [座長] 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2018) 2018.9.11 国立京都国際会館 京都
9. 池田和隆 理事長企画シンポジウム: 次世代のアディクション研究をめざして [座長] 平成 30 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 2018.9.10 国立京都国際会館 京都
10. 池田和隆 日本神経科学学会・日本神経精神薬理学会合同シンポジウム: 発達障害はここまでわかったー分子レベルから臨床までー [座長] 第 41 回日本神経科学大会 2018.7.28 神戸コンベンションセンター 神戸
11. Ikeda K. SYMPOSIA19: Dopamine signal intensity in neuropsychiatric disorders: etiology and therapy [座長] 31st CINP World Congress 2018.6.18 Vienna, Austria

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | カルパインプロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計0件) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Lostal W, (他12名), <u>Ono Y</u>, (他7名), Walter, M (2018) 233rd ENMC International Workshop:: Clinical Trial Readiness for Calpainopathies, Naarden, The Netherlands, 15-17 September 2017. Neuromusc Disord, 28, 540-549. (査読無) 2. <u>秦勝志</u>、<u>小野弥子</u> (2018) 「カルパインファミリーは個性派揃い」医学のあゆみ 267 (13), 1003-1008. (査読無) |

3.

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計0件) |
| その他 (計9件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>秦勝志</u> カルパインの制御異常は乾癬発症に関与する 日本農芸化学会 2019 年度大会 2019.3.24~3.27 東京都 2. <u>大内史子</u> カルパイン 1 の制御因子としてのカルパイン 2 日本農芸化学会 2019 年度大会 2019.3.24~3.27 東京都 3. <u>野口あや</u> ユビキチンと結合するカルパイン 15 の機能解析 第 1 回新学術ケモユビキチン領域班会議・第 2 回ユビキチン研究会合同会議 2019.1.14~1.16 東京都 4. <u>秦勝志</u> ユビキチンと結合する新奇カルパインの同定 第 1 回新学術ケモユビキチン領域班会議・第 2 回ユビキチン研究会合同会議 2019.1.14~1.16 東京都 5. Koichi Ojima, <u>Yasuko Ono</u>, <u>Shoji Hata</u>, <u>Fumiko Shinkai-Ouchi</u>, Mika Oe, Susumu Muroya, Hiroyuki Sorimachi. “Detecting protease activity of muscle specific calpain-3 (CAPN3) in living cells.” 2018 ASCB/EMBO Annual Meeting (USA) 2018.12.11 サンディエゴ (米国) 6. <u>大内史子</u>、伊藤義城、<u>秦勝志</u>、進藤真由美、<u>土井奈穂子</u>、反町洋之、<u>小野弥子</u> 肢帯型筋ジストロフィー2A 型モデルマウスにおける筋線維の成熟遅滞 日本筋学会第 4 回学術集会 2018.8.10 岡山県倉敷市 7. <u>大内史子</u>、進藤真由美、<u>秦勝志</u>、反町洋之、<u>小野弥子</u> カルパイン-2 によるカルパイン |

- ー 1 の活性調節 日本病態プロテアーゼ学会第 23 回大会 2018.8.3 山梨県甲府市
8. 小野弥子、進藤真由美、土井奈穂子、反町洋之 単一のカルパイン 10"cdNA"より発現される産物多様性についての解析 日本病態プロテアーゼ学会第 23 回大会 2018.8.3 山梨県甲府市
 9. 秦勝志 乾癬発症におけるカルパインの関与とその機能解析 第 31 回モロシヌス研究会 2018.6.23 北海道札幌市

III. その他の発表 (計 4 件)

1. 小野弥子 クイーンズ大学 学部セミナー 2018.10.18 キングストン (カナダ)
2. 小野弥子 カルパインパチー (LGMD2A) 筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班 公開セミナー「肢帯型筋ジストロフィー Up to Date」 2018.9.29 大阪府
3. 秦勝志 乾癬発症におけるカルパインの関与とその機能解析 東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合 第 7 回 TOBIRA 研究交流フォーラム 2018.5.11 東京都
4. 小野弥子 「たんぱく質をマスターして健康な体になろう」都医学研都民講座平成 30 年度第 1 回 2018.4.27 東京都

IV. 特記事項 (計 6 件)

【教育活動その他】

1. 小野弥子 Journal of General Physiology Editorial Advisory Board 2019.1.1～現在
2. 小野弥子 クイーンズ大学 学外試験官 2018.10.18～10.19 キングストン (カナダ)
3. 小野弥子 筑波大学大学院、お茶の水女子大学大学院 連携教員 2018.6～現在
4. 小野弥子 動物用組み換え DNA 技術応用医薬品調査会 薬事・食品衛生審議会専門委員、2017.4～現在
5. 小野弥子 国際生物学オリンピック日本委員会運営委員・作題委員 2016.4～現在
6. 小野弥子 米・アリゾナ大学細胞分子医学研究科客員特任講師 2011.9～現在

| | |
|---------|-------------|
| プロジェクト名 | ユビキチンプロジェクト |
|---------|-------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計4件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>Yamano, K.</u>, Wang, C., Sarraf, S., Münch, C., <u>Kikuchi, R.</u>, Noda, N., Hizukuri, Y., Kanemaki, M., Harper, W., Tanaka, K., *<u>Matsuda, N.</u>, and *Youle R. (2018) Endosomal Rab cycles regulate Parkin-mediated mitophagy. <i>eLife</i>, 7: e31326. *: co-correspondence author 2. Tashiro, S., Caaveiro, J., Nakakido, M., Tanabe, A., Nagatoishi, S., Tamura, Y., <u>Matsuda, N.</u>, Liu, D., Hoang, Q., and Tsumoto, K. (2018) Discovery and optimization of inhibitors of the Parkinson's disease associated protein DJ-1. <i>ACS Chemical Biology</i>, 13: 2783-2793. 3. Yamaguchi, A., Ishikawa, H., Furuoka, M., Yokozeki, M., <u>Matsuda, N.</u>, Tanimura S., and Takeda K. (2018) Cleaved PGAM5 is released from mitochondria depending on proteasome-dependent rupture of the outer mitochondrial membrane during mitophagy. <i>J. Biochemistry</i>, 165: 19-25. 4. Okatsu, K., Sato, Y., <u>Yamano, K.</u>, <u>Matsuda, N.</u>, Negishi, L., Takahashi, A., Yamagata, A., Goto-Ito, S., Mishima, M., Ito, Y., Oka, T., Tanaka K., and Fukai, S. (2018) Structural insights into ubiquitin phosphorylation by PINK1. <i>Scientific Reports</i>, 8: e10382. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計6件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Yoshida, Y.</u> and Tanaka, K. Cytosolic N-glycans: triggers for ubiquitination directing proteasomal and autophagic degradation. <i>Bioessays</i>. 40: e1700215 (2018). 2. <u>松田憲之</u>、<u>山野晃史</u>：マイトファジー：PINK1 と Parkin によるミトコンドリア蛋白質の品質管理、<i>医学のあゆみ</i>、医歯薬出版 267 巻 13 号, in press (2018) 3. <u>松田憲之</u>：特集 タンパク質核酸の分子修飾：ユビキチンリン酸化、<i>生体の科学</i>、医学書院、Vol. 69, No. 5, pp456-457 (2018) 4. <u>松田憲之</u>：パーキンソン病の病因 2-3-1：タンパク質・オルガネラ・アルデヒド分解系、<i>日本臨床</i>、日本臨床社、Vol. 76, No. 4, pp156-161 (2018) 5. <u>Yamano, K.</u> and Lazarou, M. YoungMito 2018: Report on the 1st International Mitochondria Meeting for Young Scientists. <i>Genes Cells</i>. 23: 822-827 (2018) 6. <u>小谷野史香</u>、<u>松田憲之</u>：パーキンソン病の新展開—発症の分子機構と新規治療：リン酸化ユビキチンを基軸とした PINK1 と Parkin による不良ミトコンドリアの排除機構、<i>別冊・医学のあゆみ</i>、医歯薬出版、ISSN 0039-2359: IGAYAY (2018) |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>山野晃史</u>：損傷ミトコンドリア選択的分解の研究。第91回日本生化学会大会 2018年度生化学会奨励賞・受賞講演 2018.9.24 国立京都国際会館 京都府 |

2. Matsuda, N.: Mitochondria quality control elucidated from Parkinson's disease, Keystone Symposia, joint symposium of Mitochondrial Biology (Z1) and Selective Autophagy (Z2), 2018.4.22~4.26 Westin Miyako Kyoto, Kyoto, Japan

その他 (計 8 件) 自由掲載

1. 山野晃史 Mitochondrial Degradation : Dance with Ubiquitin and Autophagy AUS-Osaka Mito 2019 2019.3.26. Australia,Melbourne
2. 松田憲之 生化学・細胞・構造の視点から見た PINK1 と Parkin によるミトコンドリア品質管理 第 18 回日本ミトコンドリア学会年会 2018.12.7~12.9 久留米大学旭町キャンパス 福岡県久留米市
3. 松田憲之 初心に返って PINK1/Parkin とマイトファジーの解析 第 11 回オートファジー研究会 2018.11.18~11.21 つま恋リゾート彩の郷 静岡県掛川市
4. 山野晃史 マイトファジーにおける ZFYVE27 の役割 第 11 回オートファジー研究会 2018.11.18~11.21 つま恋リゾート彩の郷 静岡県掛川市
5. 山野晃史 Parkin-mediated mitophagy : overview from recent progression, 2018 年度オルガネラ研究会 2018.9.20~9.22 鶴岡市先端技術研究産業支援センター 山形県鶴岡市
6. 小谷野史香 Characterization of Parkin substrate specificity during mitophagy, 8th Proteasome & Autophagy Congress, 2018.4.25~4.27 France,Clermont-Ferrand
7. 松田憲之 Parkinson's disease-related DJ-1 protects CoA against aldehyde attack in vitro, Young Mito 2018 (第 1 回若手ミトコンドリア国際会議) 2018.4.19~4.22 京都府
8. 小谷野史香 Parkin with low substrate specificity facilitates labeling of damaged mitochondria for elimination, Young Mito 2018 (第 1 回若手ミトコンドリア国際会議) 2018.4.19~4.22 京都府

III. その他の発表 (計 0 件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

1. 山野晃史: 2018.4.20~4.22 に京都で第 1 回若手ミトコンドリア国際会議 (The 1st international YoungMito 2018) を主催。参加者: 国内 67 名・国外 73 名 (計 130 名)
2. 山野晃史: 2018 年度 日本生化学会奨励賞を受賞 2018.9.24

| | |
|---------|-----------|
| プロジェクト名 | 幹細胞プロジェクト |
|---------|-----------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計6件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. H. Tabata, <u>*T. Hara</u>, and <u>*K. Kitajima</u>. Inhibitory action of an ERK1/2 inhibitor on primitive endoderm cell differentiation from mouse embryonic stem cells. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 512: 399-404, 2019. *Co-corresponding authors. 2. N. Yokote, M. Y. Suzuki-Kosaka, T. Michiue, <u>*T. Hara</u>, and <u>*K. Tanegashima</u>. Latrophilin2 is involved in neural crest cell migration and placode patterning in <i>Xenopus laevis</i>. <i>Int. J. Dev. Biol.</i>, 63: 29-35, 2019. *Co-corresponding authors. 3. <u>K. Kitajima</u>, M. Kanokoda, M. Nakajima, and <u>T. Hara</u>. Domain-specific biological functions of the transcription factor Gata2 on hematopoietic differentiation of mouse embryonic stem cells. <i>Genes Cells</i>, 23: 753-766, 2018. 4. K. Tanaka, N. Ikeda, K. Miyashita, H. Nuriya, and <u>T. Hara</u>. DEAD box protein DDX1 promotes colorectal tumorigenesis through transcriptional activation of the LGR5 gene. <i>Cancer Sci.</i>, 109: 2479-2489, 2018. 5. K. Miyashita, <u>K. Kitajima</u>, S. Goyama, T. Kitamura, and <u>T. Hara</u>. Overexpression of Lhx2 suppresses proliferation of human T cell acute lymphoblastic leukemia-derived cells, partly by reducing LMO2 protein levels. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>, 495: 2310-2316, 2018. 6. N. Uno, T. Fujimoto, S. Komoto, G. Kurosawa, M. Sawa, <u>T. Suzuki</u>, Y. Kazuki, and M. Oshimura. A luciferase complementation assay system using transferable mouse artificial chromosomes to monitor protein-protein interactions mediated by G protein-coupled receptors. <i>Cytotechnol.</i>, 70: 1499-1508, 2018. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計0件) |
| |
| その他 (計13件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 吉田千紘、鉢呂佳史、東智也、<u>八木拓哉</u>、<u>中田千尋</u>、<u>武智あづさ</u>、<u>原孝彦</u>、牧昌次郎. 急性 T リンパ芽球性白血病細胞の増殖を特異的に抑制する化合物の開発. 日本農芸化学会 2019 年度大会, 2019.3.24~3.27 東京都世田谷区 |

2. 東智也、鉢呂佳史、吉田千紘、八木拓哉、中田千尋、武智あづさ、原孝彦、牧昌次郎. 急性 T リンパ芽球性白血病細胞の増殖を抑制する化合物の活性に必須な化学構造の発見. 日本農芸化学会 2019 年度大会. 2019.3.24~27, 東京都世田谷区
3. T. Hara. Multiple functions of CXCL14 in the CpG DNA transport into dendritic cells/macrophages for modulating Toll-like receptor 9 signaling. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 2018.12.10~12.12, 福岡県福岡市
4. 北島健二、原孝彦. 転写因子 Gata2 の赤血球巨核球誘導ドメインの同定. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
5. 鈴木輝彦、原孝彦. DDX1 の欠損は p53 経路を介してマウス胚性幹細胞の増殖を抑制する. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
6. 田畑陽美、北島健二、原孝彦. 転写因子 Gata4 によるマウス ES 細胞から原始内胚葉系細胞への分化誘導メカニズム. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
7. 三井貴洋、種子島幸祐、成瀬公人、重永章、大高章、原孝彦. CpG DNA/CXCL14 複合体に対する候補受容体の発現クローニング. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
8. 岩瀬璃奈、成瀬公人、種子島幸祐、重永章、大高章、原孝彦. CXCL14 と CpG DNA の相互作用による TLR9 活性化の特異性と責任領域の解析. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
9. 八木拓哉、鉢呂佳史、吉田千紘、西藤泰昌、武智あづさ、宮下和也、牧昌次郎、原孝彦. 急性 T リンパ芽球性白血病細胞の増殖を特異的に抑える化合物の標的分子探索. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
10. 鉢呂佳史、吉田千紘、宮下和也、八木拓哉、武智あづさ、原孝彦、牧昌次郎. 急性 T リンパ芽球性白血病細胞の増殖を特異的に抑える低分子化合物の創出. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
11. 吉田千紘、武智あづさ、鉢呂佳史、八木拓哉、原孝彦、牧昌次郎. 急性赤白血病細胞の増殖を抑制する低分子化合物の創出. 第 41 回日本分子生物学会年会. 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
12. 武智あづさ、大沼康平、種子島幸祐、相垣敏郎、西藤泰昌、原孝彦. 寿命死直前のショウジョウバエで発現変動する遺伝子群の同定. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018.11.28~11.30, 神奈川県横浜市
13. 前田桃子、鎌田絵里子、北島健二、原孝彦、佐藤香枝. 伸展刺激負荷デバイスで培養した骨髄由来間質細胞の分泌するサイトカインの分析. 化学とマイクロナノシステム学会第 37 回研究会, 2018.5.21~22, 茨城県つくば市

III. その他の発表 (計 3 件)

1. 原孝彦 中央大学理工学部 講義 (全 15 回) . 2018.4.12~8.26, 東京都文京区
2. 原孝彦 首都大学東京大学院 生命科学特別講義. 2018.8.1, 東京都八王子市
3. 原孝彦 第 5 回都民講座「白血病治療法の最前線」にて講演. 2018.10.25, 東京都千代田区

IV. 特記事項

【特許出願】

3. 原孝彦、宮下和也、八木拓哉、武智あづさ、牧昌次郎、鉢呂佳史、吉田千紘. 特許出願「白血病治療用医薬組成物」(2018.5.8 出願番号 2018-90192)

【その他】

1. 原孝彦 東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科 連携教授(分野長)(2012年11月～現在)
2. 原孝彦 首都大学東京大学院・理学研究科生命科学専攻 客員教授(2017年4月～現在)
3. 原孝彦 東京都北区スーパーサイエンススクール. 2018.7.24, 東京都世田谷区
4. 原孝彦 東京都立日比谷高等学校 出前英語講義. 2018.7.25, 東京都千代田区
5. 原孝彦 茨城県立並木中等教育学校 出前講義と実習. 2018.10.20, 茨城県つくば市
6. 原孝彦 香川県立観音寺第一高等学校 東京研修. 2018.12.6, 東京都世田谷区
7. 原孝彦 茨城県立並木中等教育学校 研究所見学. 2018.12.16, 東京都世田谷区

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | 再生医療プロジェクト |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計5件) |
| <ol style="list-style-type: none"> Ogawa Y, Terao M, Hara S, Tamano M, Okayasu H, <u>Kato T</u>, Takada S. Mapping of a responsible region for sex reversal upstream of Sox9 by production of mice with serial deletion in a genomic locus. <i>Scientific Reports</i> 8:17514, 2018. (査読有) <u>Kato-Inui T</u>, <u>Takahashi G</u>, Hsu S, <u>Miyaoka Y</u>. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 with improved proof-reading enhances homology-directed repair. <i>Nucleic Acids Research</i> 46:4677-4688, 2018 (査読有) Tsuji-Hosokawa A, Kashimada K, <u>Kato T</u>, Ogawa Y, Nomura R, Takasawa K, Lavery R, Coschiera A, Schlessinger D, Harley VR, Takada S, Morio T. Peptidyl arginine deiminase 2 (Padi2) is expressed in Sertoli cells in a specific manner and regulated by SOX9 during testicular development. <i>Scientific Reports</i> 8:13263, 2018 (査読有) Saito T, Hara S, <u>Kato T</u>, Tamano M, Muramatsu A, Asahara H, Takada S. A tandem repeat array in IG-DMR is essential for imprinting of paternal allele at the Dlk1-Dio3 domain during embryonic development. <i>Human Molecular Genetics</i> 27:3283-3292, 2018 (査読有) Wada K, Saito J, Yamaguchi M, Seki Y, Furugori M, <u>Takahashi G</u>, Nishito Y, Matsuda H, Shitara H, Kikkawa Y. Pde6b^{rd1} mutation modifies cataractogenesis in Foxe3^{ct} mice. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 496:231-237, 2018 (査読有) |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> <u>宮岡佑一郎</u> : 一塩基置換による疾患モデル細胞作製 月刊「細胞」2019年3月号 (査読なし) <u>Miyaoka Y</u>, Mayerl SJ, Chan AH, Conklin BR. Detection and Quantification of HDR and NHEJ induced by genome editing at endogenous gene loci using Droplet Digital PCR. <i>Methods in Molecular Biology</i> 1768:349-362, 2018 (査読有) |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計1件) |
| <ol style="list-style-type: none"> <u>加藤-乾朋子</u>、<u>高橋剛</u>、<u>許絲茵</u>、<u>宮岡佑一郎</u> : CRISPR/Cas9 による相同組換え修復 (HDR) を介した正確なゲノム編集を促進する条件の 第91回日本生化学会大会 2018.9.26 京都 (口頭発表) |
| その他 (計6件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> <u>許絲茵</u>、<u>宮岡佑一郎</u> : ファブリー病のiPS細胞移植治療を目指しています 明治薬科大学臨床遺伝学公開シンポジウム 2018.12.14 東京都清瀬 |

2. Tomoko Kato, Gou Takahashi, Szuyin Hsu, Yuichiro Miyaoka: Modified interactions between Cas9/Cas9 D10A nickase and genomic DNA enhances HDR, Cold Spring Harbor Laboratory, Genome Engineering: The CRISPR/Cas Revolution Meeting 2018 2018.8.24, Cold Spring Harbor (ポスター発表)
3. Tomoko Kato, Gou Takahashi, Szuyin Hsu, Yuichiro Miyaoka: Genome editing via Cas9 RNP improves the HDR/NHEJ ratio, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting Genome Engineering: The CRISPR-Cas Revolution 2018 2018.8.23 Cold Spring Harbor (ポスター発表)
4. 加藤-乾朋子、高橋剛、許絲茵、宮岡佑一郎: Cas9-DNA 相互作用の改変によるゲノム編集の正確性向上は同時に HDR 誘導活性も高める 第 3 回 日本ゲノム編集学会年会 2018.6.20 広島 (ポスター発表)
5. 高橋剛、許絲茵、宮岡佑一郎: 患者由来 iPS 細胞における CRISPR/Cas9 を用いた点変異の修復 日本ゲノム編集学会 第 3 回大会 2018.6.19 広島 (ポスター発表)
6. 加藤朋子、高橋剛、許絲茵、宮岡佑一郎: Cas9 リボ核タンパク質(RNP)を介したゲノム編集は HDR/NHEJ 比を亢進する 第 3 回 日本ゲノム編集学会 2018.6.19 広島 (ポスター発表)

III. その他の発表 (計 4 件)

1. 宮岡佑一郎: ゲノム編集の基礎と応用 ~研究動向・医療や産業への応用・今後の課題~ 株式会社情報機構セミナー 2019.1.23 東京 (講演)
2. 宮岡佑一郎: これから生命科学研究者を目指す (かもしれない) 高校生への 1 つの指針 高校生のための都医学研フォーラム 2018.8.1~2 東京 (講演)
3. 林洋平、宮岡佑一郎: 都民講座 iPS 細胞を用いた疾患研究・治療法開発の最前線 2018.7.4 東京 (講演)
4. 宮岡佑一郎: ゲノム編集の基礎と iPS 細胞による疾患モデルへの応用 BIO tech 2018 2018.6.29 東京 (講演)

IV. 特記事項

1. 宮岡佑一郎: トコトンやさしいゲノム編集の本 (今日からモノ知りシリーズ) 日刊工業新聞社より出版 (2019.3.20 出版)
2. 宮岡佑一郎: NHK World Japan、NHK-BS1 の Genome Science Editing Humanity's Future - GLOBAL AGENDA という番組の監修 (2019.3.2 に放送)
3. 宮岡佑一郎: 「生命科学研究者の実態」 八幡山小学校 第 4 回キャリア教育支援プロジェクト (2019.2.26) 小学 6 年生に向けた講演
4. 宮岡佑一郎: ラジオ NIKKEI 医学講座「新たな時代に突入した iPS 細胞研究」独演 (2018.12.18)
5. 宮岡佑一郎: 日本経済新聞 再生医療 飛躍への試練 (下) iPS と新技術結集という記事にコメントが掲載された (2018.7.2 の朝刊)

| | |
|---------|----------------|
| プロジェクト名 | 脳卒中ルネサンスプロジェクト |
|---------|----------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Ito M, Komai K, Omata-Mise S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshi O, Nakatsukasa H, Chikuma S, <u>Shichita T</u>, Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. <i>Nature</i>. in press (2018) 査読有 2. Yoneda T, <u>Sakai S</u>, Maruoka H, Hosoya T. Large-scale Three-dimensional Imaging of Cellular Organization in the Mouse Neocortex. <i>Journal of visualized experiments :JOVE</i> 139 (2018) 査読有 |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計8件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Tsuyama J</u>, Nakamura A, Ooboshi H, Yoshimura A, <u>Shichita T</u>. Pivotal role of innate myeloid cells in cerebral post-ischemic sterile inflammation. <i>Semin Immunopathol.</i> (2018) 2. <u>Sakai S</u>, <u>Shichita T</u>. Inflammation and neural repair after ischemic brain injury. <i>Neurochem Int.</i> (2018) 3. <u>七田崇</u>：脳梗塞における無菌的炎症とマクロファージ. 細胞 (2018) 4. <u>七田崇</u>：脳梗塞における自然免疫系のかかわり. 医学のあゆみ 265(13):1292-1295 (2018) 5. 中村幸太郎、中村朱里、大星博明、<u>七田崇</u>：脳梗塞における炎症の役割. 日本脳循環代謝学会雑誌 (2018) 6. <u>七田崇</u>：脳卒中病態学のススメ「13.D. 神経細胞保護療法 免疫的アプローチ」251-256 (2018) 7. <u>七田崇</u>：脳梗塞における炎症惹起・収束メカニズム. 日本薬理学雑誌 151(1):9-14 (2018) 8. <u>七田崇</u>、吉村昭彦：スカベンジャー受容体を介した無菌的炎症の収束メカニズム. 生化学 90(1):99-102 (2018) |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計10件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>七田崇</u>：脳梗塞における無菌的炎症のメカニズム 第44回日本脳卒中学会学術総会 2019.3.21 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市 (口頭発表) 2. <u>七田崇</u>：脳虚血における細胞死と炎症制御 生体システム連関研究会 2018.11.12 兵庫県淡路市 (口頭発表) 3. <u>Shichita T</u>： Sterile inflammation induced by ischemic brain cell death. 第91回日本生化学会大会 2018.9.25 京都府 (口頭発表) 4. <u>七田崇</u>：脳梗塞における無菌的炎症のメカニズム 第61回日本神経化学大会 2018.9.7 兵庫県神戸市 (口頭発表) |

5. 七田崇:脳梗塞と無菌的炎症 第2回和光一精神神経懇話会 2018.8.26 静岡県熱海市(口頭発表)
6. 七田崇:脳梗塞後における無菌的炎症のメカニズム Mt.Fuji Workshop on CVD 2018.8.25 愛知県名古屋市(口頭発表)
7. 七田崇、津山淳、酒井誠一郎:脳と無菌的炎症 第41回日本神経科学大会 2018.7.29 兵庫県神戸市(口頭発表)
8. 七田崇:脳内炎症の収束過程に関わるリポクオリティ 第60回日本脂質生化学会 2018.5.31 東京都(口頭発表)
9. Shichita T: Sterile inflammation in ischemic stroke. Australia-Japan Meeting on Cell Death 2018.5.2 東京都(口頭発表)
10. 七田崇:脳梗塞と無菌的炎症 ～炎症は敵か?味方か?～ 医科研フォーラム 2018.4.20 東京都(口頭発表)

その他 (計4件) 自由掲載

1. 酒井誠一郎、中村幸太郎、七田崇:脳梗塞後における大脳新皮質広域神経回路の再編 生理学研究所研究会 2018.9.21 愛知県岡崎市(ポスター発表)
2. 平林哲也: Phosphatidylcholine catabolism mediated by PNPLAs plays an important role in liver function and energy homeostasis. Japan-Korea Lipid Joint Symposium 2018.9.12~9.14 北海道大学大学院薬学研究室 北海道札幌市
3. 平林哲也: Phosphatidylcholine catabolism mediated by PNPLA7 provides a source of hepatic methyl groups and controls energy homeostasis. 59th International Conference on the Bioscience of Lipid 2018.9.4~9.7 Helsinki,Finland
4. 七田崇: Sterile inflammation in ischemic stroke. Australia-Japan Meeting on Cell Death 2018.5.22~5.23 東京都

III. その他の発表 (計1件)

1. 七田崇:脳血管障害における自然免疫メカニズムの解明 平成29年度花王科学賞贈呈式 2018.6.8 東京都

IV. 特記事項

【受賞】

1. 七田崇:日本神経化学会 学会賞 受賞日:2018.9.7
2. 七田崇:花王芸術・科学財団 花王科学賞 受賞日:2018.6.8

【教育活動】

1. 七田崇:慶應義塾大学医学部 生物学特論 2018.12.18
2. 七田崇:東京大学大学院 「食品機能化学」 2018.10.23
3. 津山淳:東京家政学院大学 健康栄養学科 担当科目:病原微生物学 2018.4.1~9.30

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | 運動障害プロジェクト |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計4件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Tanaka H, <u>Ishikawa T</u>, *<u>Kakei S</u>. Neural evidence of the cerebellum as a state predictor. <i>Cerebellum</i>, (in press) (査読有) . 2. *<u>Kakei S</u>, <u>Ishikawa T</u>, <u>Lee J</u>, <u>Honda T</u>, Hoffman DS. Physiological principles of the cerebellar reserve. In Eds. Mitoma H and Mario M. Special Issue for CNS & Neurological Disorders – <i>Drug Targets</i>, 17:184-192 (2018) (査読有) . 3. <u>Min K</u>, Shin D, Lee J, *<u>Kakei S</u>. Electromyogram refinement using muscle synergy based regulation of uncertain information. <i>J Biomech</i>, 72-125-133 (2018) (査読有) . 4. *<u>Min K</u>, Iwamoto M, Kimpara H, <u>Kakei S</u>. Muscle synergy-driven robust motion control. <i>Neural Computation</i>, (2018) (査読有) . |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>筧 慎治</u> 「<i>動物の辞典</i>」第8章 動物の脳・神経系 第4節 脳の働き 8.4.1 運動制御 (査読なし). 2. *<u>筧 慎治</u>、<u>本多武尊</u>、<u>李 鍾昊</u>、<u>吉田大峰</u>、<u>渡部雅也</u>、<u>近藤敏之</u>、<u>三苫博</u>、<u>水澤英洋</u>. 「小脳失調のリハビリテーション医療—上肢について—」, <i>The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine</i>, 56(2) (2018) (査読なし). |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計8件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>筧 慎治</u> 「脊椎動物の運動制御の起源と進化 : a brief history of neural control of movement」日本 Motor Control 研究会・冬期講習会レクチャー 2019.1.5 2. <u>Kakei S</u>. “Future of Big Data and AI in Neuroscience.” <i>Advances in neuroinformatics 2018</i>. 理化学研究所大河内記念ホール 2018.12.21 埼玉県和光市 3. <u>Kakei S</u>. “Cerebro-cerebellar communication loop: its contribution to cognitive brain functions.” <i>The 75th FUJIHARA Seminar: “The Cerebellum as a CNS hub – from its evolution to therapeutic strategies”</i> 2018.12.4 東京医科歯科大学 東京都 4. <u>Kakei S</u>. “Physiological basis of cerebellar ataxia.” <i>The 4th Taiwan International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders</i>. Taiwan International Convention Center 2018.11.25 台湾 5. <u>筧 慎治</u> 「神経疾患を評価する第3の目の開発」 第18回 Conference for BioSignal and Medicine, CBSM2018 2018.10.6 KKR ホテル鎌倉わかみや 6. <u>筧 慎治</u> 「BRAIN Initiative の先を見据えて」第41回日本神経科学大会・ランチョン大討論会 2018.7.26 神戸国際会議場 |

7. 笥 慎治 ”Dynamic cerebellum: neural mechanisms underlying emerging information processing” 第 41 回日本神経科学大会・公募シンポジウム 2018.7.25 神戸国際会議場
8. 笥 慎治 「異常運動の分析を治療に生かす新しいアプローチ」 第 2 回「神経疾患を考える」－『基礎』と『臨床』の融合－ 2018.7.18 国分寺市立いずみホール

その他 (計 7 件) 自由掲載

1. Min K, Iwamoto M, Kakei S. (December, 2018). “Motion control robustness driven by muscle synergy strategy” 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science 2018, P-41 2018.12.5 千里ライフサイエンスセンター
2. Ishikawa T and Kakei S “The cerebrotocerebellum provide both intrinsic and extrinsic information for cerebral motor area.” 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science 2018, P-41 2018.12.5. 千里ライフサイエンスセンター 大阪
3. Min K, Iwamoto M, Kakei S. (July, 2018). Simulation analysis for the contribution of Muscle Synergy to Robust Motion Control, 第 41 回日本神経科学大会 2P-361 2018.7.25
4. 関 庚甫, 笥 慎治 「筋の協調制御モデルを用いた筋電図信号のリファインモデルと Myoelectric control への展開」, Conference for BioSignal and Medicine, p. 25, 2018.10.5.
5. Honda T, Bando K, Yoshida H, Yodu A, Kondo T, Yokota T, Ishikawa K, Mizusawa H, Nagao S, Hanakawa T, Kakei S. “Relation of motor control with cerebellar motor learning in cerebellar degeneration”, 第 41 回日本神経科学大会 2018.7.26～7.29 神戸
6. 本多武尊, 宮田世羽, 池澤淳, 吉田大峰, 近藤敏之, 熊田聡子, 横地房子, 笥 慎治. “深度センサによる脳深部刺激療法での刺激強度と上肢運動の定量評価”, 第 33 回日本大脳基底核研究会 2018.8.25 東京
7. 本多武尊, 宮田世羽, 池澤 淳, 吉田大峰, 近藤敏之, 熊田聡子, 横地房子, 笥 慎治. “深度センサを使った自動診断システム”, 第 18 回 Conference for BioSignal and Medicine (CBSM) 2018.10.5 鎌倉

III. その他の発表 (計 0 件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

【特許出願】

1. 国内特許登録【発明者】笥慎治、李鍾昊、織茂智之、稲葉彰、岡田安弘【発明の名称】運動機能解析システムおよびそのシステムの作動方法【特許登録日】2018.4.13【特許番号】特許第 6322624 号

【その他】

1. 2018 年度・第 75 回 藤原セミナー “Cerebellum as a CNS hub - from its evolution to therapeutic strategy” 共同オーガナイズ 東京医科歯科大学・鈴木章夫記念講堂 2018.12.1～12.4
2. 第 41 回日本神経科学大会・公募シンポジウム ”Dynamic cerebellum: neural mechanisms underlying emerging information processing” オーガナイズ 神戸国際会議場 2018.7.25

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | 視覚病態プロジェクト |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計3件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Sano, H., <u>Namekata, K.</u>, <u>Kimura, A.</u>, Shitara, H., <u>Guo, X.</u>, Harada, C., Mitamura, Y. and <u>Harada, T.</u> Differential effects of <i>N</i>-acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaucoma. <i>Cell Death and Disease</i> 10(2), 75, 2019. 2. Akaiwa, K., <u>Namekata, K.</u>, <u>Azuchi, Y.</u>, Sano, H., <u>Guo, X.</u>, <u>Kimura, A.</u>, Harada, C., Mitamura, Y. and <u>Harada, T.</u> Topical ripasudil suppresses retinal ganglion cell death in a mouse model of normal tension glaucoma. <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> 59(5), 2080-2089, 2018. 3. <u>Azuchi, Y.</u>, <u>Namekata, K.</u>, Shimada, T., <u>Guo, X.</u>, <u>Kimura, A.</u>, Harada, C., Nishigaki, A., Yamagata, K. and <u>Harada, T.</u> Role of neuritin in retinal ganglion cell death in adult mice following optic nerve injury. <i>Scientific Reports</i> 8(1), 10132, 2018. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Harada, C., <u>Kimura, A.</u>, <u>Guo, X.</u>, <u>Namekata, K.</u> and <u>Harada, T.</u> Recent advances in genetically modified animal models of glaucoma and their roles in drug repositioning. <i>British Journal of Ophthalmology</i> 103(2), 161-166, 2019. 2. <u>原田高幸</u>. 網膜神経保護と軸索再生研究. <i>眼薬理</i> 32(1), 40-42, 2018. |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計2件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>木村敦子</u>. Can valproic acid treat neurodegenerative diseases? International Conference on Neurovascular and Neurodegenerative Diseases, 2018.10.15, Narita, Japan (INVITED) 2. <u>郭 曉麗</u>. New therapeutic targets on neurodegenerative and demyelination diseases. Overseas Chinese, Chinese and High-Level Talents Travel to Jiangsu. 2018.8.23, Yancheng, Jiangsu, China (INVITED) |
| その他 (計7件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>原田高幸</u>. Spontaneous normal tension glaucoma in aged marmosets. 8th World Glaucoma Congress (WGC 2019), 2019.3.30, Melbourne, Australia 2. <u>安土ゆり子</u> Loss of neuritin accelerates RGC loss and retinal degeneration in adult mice following optic nerve injury. Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2018.11.5, San Diego, USA 3. <u>行方和彦</u>. DOCK8 regulates microglial activity in neuroinflammation. 19th International Congress of Neuropathology, 2018.9.26, Tokyo, Japan 4. <u>木村敦子</u>. Manipulation of retinal glutamate levels by overexpression of GLAST reduces retinal |

ganglion cell death in an experimental model of glaucoma. 19th International Congress of Neuropathology, 2018.9.25, Tokyo, Japan

5. 原田高幸. Topical ripasudil prevents retinal ganglion cell death in a mouse model of normal tension glaucoma. 13th European Glaucoma Society Congress, 2018.5.20, Florence, Italy
6. 郭 曉麗. Dock10 deficiency reduces neuroinflammation in optic neuritis. The ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting 2018, 2018.5.1, Hawaii, USA
7. 赤岩慶、行方和彦、安土ゆり子、郭 曉麗、木村敦子、原田知加子、三田村佳典、原田高幸. 正常眼圧緑内障モデルマウスを用いた Edaravone による網膜神経節細胞保護効果の検討. 第 122 回日本眼科学会総会, 2018.4.19, 大阪国際会議場 (大阪府)

III. その他の発表 (計 9 件)

1. 金 義道、本田紗里、安土ゆり子、郭曉麗、木村敦子、行方和彦、原田高幸. 失明からの視機能回復に向けた新規遺伝子治療ベクターの開発. 第 4 回 TMED フォーラム, 2019.3.13, 多摩総合医療センター・小児総合医療センター
2. 原田高幸. 最新の研究からわかったこと～緑内障とうまくつきあうには? 平成 30 年度都医学研都民講座「第 8 回 緑内障から目を守るために」 2019.2.15, 一橋講堂 (東京都)
3. 本田紗里、行方和彦、木村敦子、郭曉麗、原田高幸. 緑内障モデルマウスにおける高耐性ニューロンの検討. 平成 30 年度所内研究発表会第 3 部会, 2019.2.14, 東京都医学総合研究所
4. 金 義道、本田紗里、安土ゆり子、郭曉麗、木村敦子、行方和彦、原田高幸. 失明からの視機能回復に向けた新規遺伝子治療ベクターの開発. 平成 30 年度所内研究発表会第 3 部会, 2019.2.14, 東京都医学総合研究所
5. 木村敦子. Overexpression of GLAST protects retinal ganglion cells in an experimental model of glaucoma. 平成 30 年度所内研究発表会第 1 部会, 2018.11.19, 東京都医学総合研究所
6. 原田高幸. The EYE. Development, Diseases & Regeneration. 防衛医科大学校 再生・発生学講義, 2018.9.11, 防衛医科大学校 (埼玉県)
7. 原田高幸. 視神経の保護と再生. 平成 30 年度 S セメスター「全学体験ゼミナール」 東京都医学総合研究所 (東京大学教養学部), 2018.7.1 東京都医学総合研究所
8. 原田高幸. The EYE. Development, Diseases & Regeneration. 北海道大学医学部眼科学講義, 2018.6.25, 北海道大学 (北海道)
9. 原田高幸. N-acetylcysteine および ROCK 阻害剤による神経保護効果. 北海道大学リサーチカンファレンス, 2018.6.25, 北海道大学 (北海道)

IV. 特記事項

1. 原田高幸 平成 30 年度「第 8 回 緑内障から目を守るために」を担当. 演題「最新の研究からわかったこと～緑内障とうまくつきあうには?」 2019.2.15
2. 郭 曉麗の研究成果 (Am J Pathol, 2017) が以下のサイトで紹介.
MEDICINE INNOVATES 「Role of Renin-Angiotensin System in Optic Neuritis」
<https://medicineinnovates.com/mechanism-of-action/role-renin-angiotensin-system-optic-neuritis/>
3. 2018.4.24 日刊ゲンダイに研究内容紹介 『人生 100 年時代を支える 注目の医療「新しい緑内障治療」タフな視神経をつくり、視神経障害を改善する 3 つの手段』
<https://hc.nikkan-gendai.com/articles/227793?page=1>

| | |
|---------|--------------|
| プロジェクト名 | 難病ケア看護プロジェクト |
|---------|--------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| <p>原著論文 (計7件)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shimizu T, <u>Nakayama Y</u>, <u>Matsuda C</u>, <u>Haraguchi M</u>, Bokuda K, Ishikawa-Takata K, Kawata A, Isozaki E Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. <i>Journal of Neurology</i> doi: org/10.1007/s00415-019-09276-2 2. <u>Matsuda C</u>, Shimizu T, <u>Nakayama Y</u>, <u>Haraguchi M</u>, Cough peak flow decline rate predicts survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. <i>Muscle & Nerve</i>. 2018. doi: 10.1002/mus.26320. 3. Kamei T, Yamamoto Y, Kanamori T, <u>Nakayama Y</u>, Sarah E Poter, Detection of early-stage changes in people with chronic diseases: A telehome monitoring-based telenursing feasibility study. <i>Nursing and Health Science</i>.2018DOI: 10.1111/nhs.12563 4. Shimizu T, Bokuda K, Kimura H, Kamiyama T, <u>Nakayama Y</u>, Kawata A, Isozaki E, Ugawa Y. Sensory cortex hyperexcitability predicts short survival in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Neurology</i> 2018;90(18): e1578-e1587. 5. <u>Nakayama Y</u>, Shimizu T, <u>Matsuda C</u>, Mochizuki Y, Hayashi K, Nagao M, Kawata A, Isozaki E, Non-Motor Manifestations in ALS Patients with Tracheostomy and invasive ventilation. <i>Muscle and Nerve</i>. 2018.57(5):735-741. DOI:10.1002/mus.26004 6. <u>原口道子</u>, <u>中山優季</u>, <u>松田千春</u>, <u>村田加奈子</u>, <u>板垣ゆみ</u>, <u>小倉朗子</u> 在宅医療を要する療養者の支援における看護職と介護職の連携指標の開発ー信頼性・妥当性の検討ー. 日本在宅看護学会誌 2018.6(2) : 35-44. 7. <u>板垣ゆみ</u>, <u>中山優季</u>, <u>原口道子</u>, <u>松田千春</u>, <u>小倉朗子</u>, 小森哲夫 在宅人工呼吸器使用特定疾患患者訪問看護治療研究事業による訪問看護の実態 日本難病看護学会誌, 2018.22(3),269-276. |
| <p>その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計20件)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>中山優季*</u>, <u>原口道子</u>, 小森哲夫, <u>小倉朗子</u>, 本田彰子, 小長谷百絵 難病における看護師の役割 ～新たな医療提供体制下に求められる看護実践～ 平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)分担研究報告書 2. <u>中山優季*</u>, <u>板垣ゆみ</u>, <u>原口道子</u>, <u>小倉朗子</u>, <u>松田千春</u>, 小森哲夫, 宮原舞 難病患者の生活実態調査～難病患者の状態像の類型化と経過措置終了後の難病患者の状況～ 平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)分担研究報告書 3. <u>中山優季*</u>, <u>板垣ゆみ</u>, <u>原口道子</u>, <u>小倉朗子</u>, <u>松田千春</u>, 小森哲夫 在宅人工呼吸器使用難病患者支援事業の利用状況と提供された看護内容 平成30年度厚生労働行政推進調査事業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)分担研究報告書 |

4. 中山優季 (総説) 神経難病リハビリテーションに親しむ ―看護でできる神経難病リハビリテーションを目指して― 日本難病看護学会誌 23(2).148-149、2018
5. 中山優季 (分担執筆) 難病の人の看護. 訪問看護基本テキスト各論編、日本訪問看護財団監修、日本看護協会出版会、2018. 541-546、総ページ 644
6. 中山優季 (分担執筆) 訪問看護お悩み相談室平成 30 年度改定対応版、日本訪問看護財団編集、249-268 中央法規、東京、2018
7. 中山優季 (分担執筆) 医療処置が必要な人のケア よくわかる地域包括ケア 隅田好美、藤井博志、黒田研二編著、162-163、ミネルヴァ書房、2018、総ページ 204
8. 中山優季 (総説) 特集 最新の人工呼吸療法 ケアシステムの現状と課題. 難病と在宅ケア 24 (4) .26-29、2018
9. 原口道子. 難病療養者の理解と支援のポイント―必要な支援を導く制度・サービスの活用と地域連携. 保健師ジャーナル .2018.74(11)、 915-921
10. 原口道子 (分担執筆) 療養環境の整備と社会資源の活用、訪問看護基本テキスト 各論編、日本看護協会出版会、2018 総ページ 644、561－564
11. 原口道子 (編著) 最新介護福祉士養成講座 医療的ケア、中央法規出版、2019 総ページ 340
12. 原口道子 (分担執筆) 難病保健活動. 保健師国家試験のためのレビューブック 2019 第 19 版、医療情報科学研究所編集、152-157、株式会社メディックメディア
13. 原口道子 (分担執筆) 難病保健活動. クエスチョンバンク保健師国家試験問題解説 2019 第 19 版、医療情報科学研究所編集、319-337、株式会社メディックメディア
14. 原口道子*、小森哲夫、中山優季、小倉朗子、松田千春、板垣ゆみ、笠原康代 難病地域支援ネットワークにおける多職種連携研修に関する検討 平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）分担研究報告書
15. 小倉朗子 難病療養支援における保健所等保健師の活動・役割と難病対策地域協議会の活用. 保健師ジャーナル 2018.74 (11)、922-926（査読無）
16. 小倉朗子 (分担執筆) 難病 これで使える保健師のためのデータ活用ブック. 東京図書、2018、総ページ 208
17. 小倉朗子、松田千春、中山優季、板垣ゆみ、原口道子、小森哲夫 難病対策地域協議会の普及と難病保健活動制整備 平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）分担研究報告書
18. 松田千春 (分担執筆) 難病の人の看護、訪問看護基本テキスト 各論編、日本看護協会出版会 2018、総ページ 644、546－555
19. 松田千春 (分担執筆) 在宅人工呼吸療法、第 4 版家族看護を基盤とした在宅看護論 2 実践編。日本看護協会出版会 2018、総ページ 244、176－194
20. 松田千春 (分担執筆) 歯科・口腔衛生、神経難病領域のリハビリテーション実践アプローチ 改訂第 2 版 2019、総ページ 384、136－146

II. 学会等発表

招待講演 (計 3 件)

1. 原口道子 シンポジウム 実践と研究のコラボレーション―在宅看護の未来を拓く― 第 8 回日本在宅看護学会学術集会 2018.12.9 静岡県 (招聘)

2. 中山優季 シンポジウム NPPV ケア院内から在宅まで 多職種が関わり、私たちはこんな方法でやっています。在宅 NPPV ケアシステム作りにおける難病看護の取り組み。第 40 回日本呼吸療法医学会学術集会 2018.8.4 東京ドームホテル 東京都 (招聘)
3. 中山優季 特別講演：在宅からの持ち込み医療機器に関するインシデント 第 5 回日本医療安全学会学術集会 2019.2.10 東京大学 東京都 (招聘)

その他 (計 19 件) 自由掲載

1. 原口道子、笠原康代、中山優季、松田千春、板垣ゆみ、小倉朗子 看護職と介護職連携による在宅療養支援リスク管理ツールの開発 第 5 回日本医療安全学会学術集会 2019.2.10 東京都文京区
2. Cazzolli PA, Nakayama Y, Brooks BR, Lewarski J, McKim D, Chatburn R. Survival and Outcomes of 122 Patients with ALS/MND Using Tracheostomy Ventilation (TV). 29 th International Symposium on ALS/MND, Glasgow, UK, 2018.12.9
3. Nakayama Y, Cazzolli PA, Matsuda C, Haraguchi I M, Hayashi K, Bokuda K, Shimizu T. Comparing Outcomes of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Using Tracheostomy Invasive Ventilation (TIV) in Tokyo, Japan and Ohio, USA. 29 th International Symposium on ALS/MND, Glasgow, UK, 2018.12.8
4. Bokuda K, Shimizu T, Morishima R, Kimura H, Kamiyama T, Nakayama Y, Isozaki E. Differences in size of EMG-detected fasciculation potentials between muscles with and without US-detected fasciculations in ALS. 29 th International Symposium on ALS/MND, Glasgow, UK, 2018.12.7
5. 松田千春、中山優季、原口道子、清水俊夫 外来通院中の筋萎縮性側索硬化症患者の舌圧と臨床指標との関係 (優秀演題賞) 第 36 回日本神経治療学会総会 2018.11.23 東京都
6. 板垣ゆみ、中山優季、原口道子、松田千春、小倉朗子、宮原舞、小森哲夫 難病患者生活実態調査 1.結果概要と全般の支援ニーズ 第 6 回日本難病医療ネットワーク学会 2018.11.16 岡山県
7. 中山優季、板垣ゆみ、原口道子、松田千春、小倉朗子、宮原舞、小森哲夫 難病患者の生活実態調査 2.難病法施行後の難病の類型化の試み 第 6 回日本難病医療ネットワーク学会 2018.11.16 岡山県
8. 中山優季、原口道子、亀井智子 ALS 患者のテレナーシングにおける日々の体調決定要因 第 28 回日本呼吸ケアリハビリテーション学会 vol26.suppls 2018.11.9 千葉県
9. 清水俊夫、木田耕太、森島亮、上山勉、木村英紀、中山優季、川田明広、磯崎英治、宇川義一 筋萎縮性側索硬化症における体性感覚誘発電位と生命予後の関連：発症部位による検討 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会、臨床神経生理学 46(5)、509、2018.11.9
10. 清水俊夫、中山優季、松田千春、原口道子、林健太郎、木田耕太 筋萎縮性側索硬化症患者の診断後の体重管理は生命予後を改善する 第 14 回日本神経筋疾患摂食・嚥下・栄養研究会 2018.10.27 愛知県名古屋市
11. 原口道子、中山優季、松田千春、小倉朗子 在宅療養支援における看護職と介護職の連携得点の差に影響する要因—連携の質指標による分析— 第 22 回日本看護管理学会が学術集会 2018.8.25 兵庫県神戸市
12. 原口道子、中山優季、松田千春、板垣ゆみ、小倉朗子 難病のケアマネジメントに関する実践知の質的分析. 第 23 回日本難病看護学会 23(1).65 2018.7.22

13. 小倉朗子、大竹敏之、原口道子、松田千春、板垣ゆみ、中山優季 スモン療養者の身体症状と生活状況に関する検討-検診受診者 3 例の分析- 第 23 回日本難病看護学会.23(1).46 2018.7.22
14. 松田千春、中山優季、谷口珠実、原口道子、申于定、五十嵐雪恵、板垣ゆみ、小倉朗子、谷口亮一、川田明広 外来通院中の筋萎縮性側索硬化症患者の SEIQoL-DW の特徴 第 23 回日本難病看護学会 23(1).31. 2018.7.21
15. 小倉朗子、板垣ゆみ、原口道子、松田千春、中山優季 在宅難病患者の診療・看護の利用にかかる課題抽出のための「難病の地域診断ツール」 第 23 回日本難病看護学会 23(1).37. 2018.7.21
16. 原口道子、松田千春、中山優季 筋萎縮性側索硬化症療養者の外来支援における保健所保健師との連携. 第 12 回日本慢性看護学会学術集会 2018.7.15 東京都品川
17. 松田千春、清水俊夫、中山優季、原口道子 筋萎縮性側索硬化症患者の Cough Peak Flow の低下率は生命予後予測因子である 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.5.26 北海道札幌市
18. 中山優季 ALS において侵襲的呼吸補助開始までの体重減少率は進行予測因子となりうるか？(メディカルセッション・優秀演題) 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.5.26 北海道札幌市
19. 清水俊夫、木田耕太、中山優季、松田千春、原口道子、川田明広、磯崎英治 筋萎縮性側索硬化症患者の診断後の体重減少は、生命予後を予測するか？ 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.5.23 北海道札幌市

III. その他の発表 (計 40 件)

1. 中山優季 HMV 訪問看護の実際 平成 30 年度在宅人工呼吸器に関する講習会 2019.3.17 大阪府
2. 中山優季 HMV 訪問看護の実際 平成 30 年度在宅人工呼吸器に関する講習会 2019.2.26 東京都大田区
3. 原口道子 日常の関わりで感じるもやもやを倫理的側面から考えてみよう 平成 30 年度在宅療養を支える医療者の連絡会 2019.2.18 都立神経病院 東京都府中市
4. 原口道子 神経難病の代表的疾患の特徴と療養上のポイント 難病患者療養支援事業講演会(講師) 2019.1.28 東京都多摩府中保健所 東京都府中市
5. 中山優季 維持安定期の看護・神経病院公開講座 2019.1.16 東京都
6. 中山優季 ALS の療養行程とその看護～保健師の役割～ 2018.12.21 渋谷区保健所 東京都
7. 原口道子 領域の異なる多職種連携による在宅医療・介護連携推進事業 難病講演会(講師) 2018.12.15 静岡県浜松市
8. 中山優季 【看護実践②】4. 生活場面・状況別支援 第 5 回日本難病看護学会認定難病看護師認定研修会講師 2018.12.2 東京都大田区
9. 中山優季 【看護実践】演習 第 5 回日本難病看護学会認定難病看護師認定研修会講師 2018.12.1 東京都大田区
10. 原口道子 【基礎科目】難病制度の現状 第 5 回日本難病看護学会認定難病看護師認定研修会講師 2018.12.1 東京都大田区

11. 原口道子 【看護実践】演習 第5回日本難病看護学会認定難病看護師認定研修会 ファシリテーター 2018.12.1 東京都大田区
12. 松田千春 日本難病看護学会学会認定難病看護師認定制度 認定研修会講師 2018.12.1 東京都文京区
13. 原口道子 静岡県社会福祉人材センター「平成30年度福祉職員のためのヒヤリハット・アクシデントセミナー」(講師) 2018.11.22 静岡県静岡市
14. 小倉朗子 岡山県難病研修会指定発言テーマ「豪雨災害と地域支援ネットワーク」 2018.11.22 岡山県
15. 原口道子 神経難病看護研修「病初期・進行期の看護」「意思決定支援と倫理」(講師) 2018.11.16 東京都立神経病院 東京都府中市
16. 中山優季 難病患者の理解とトータルサポート 平成30年度山梨県トータルサポートマネージャー養成研修会 2018.11.1 山梨県甲府市
17. 原口道子 山梨県看護協会トータルサポートマネージャー研修「神経難病看護」(講師) 2018.11.1 山梨県甲府市
18. 松田千春 第30年度第2回在宅療養を支える医療者の連絡会講師 2018.10.29 東京都立神経病院 東京都府中市
19. 中山優季 神経難病療養者における気道ケアと在宅用医療機器の安全管理 在宅難病患者訪問看護師養成研修応用コース 2018.10.25 東京都世田谷区
20. 松田千春 難病患者療養支援事業講演会難病療養支援事業における講演会・交流会における講師・司会・助言 2018.10.24 東京都立神経病院 東京都府中市
21. 中山優季 看護学特別講義・神経難病療養者と家族を中心としたコミュニケーション支援 静岡県立大学 2018.10.16 静岡県静岡市
22. 原口道子 東京都在宅難病患者訪問看護師等養成研修「難病看護事例検討 神経難病訪問看護の看護過程」(講師) 2018.10.16 東京都世田谷区
23. 松田千春 保健師を対象とした「ALSの呼吸障害の支援のポイント」の講義講師 2018.10.11 東京都多摩立川保健所 東京都立川市
24. 中山優季 長期気管切開人工呼吸療養者の経過から学んだこと 合併症・非運動症状の出現傾向と慢性期人工呼吸ケア 神経リハビリ研修会 2018.10.4 都立神経病院 東京都府中市
25. 小倉朗子 江戸川区災害時個別支援計画に関する研修 テーマ「在宅難病患者の災害時個別支援計画策定」(講師) 2018.9.14 東京都江戸川区
26. 松田千春 在宅難病患者療養支援事業における「災害時個別支援計画の策定」の勉強会講師 2018.9.11 東京都多摩立川保健所 東京都立川市
27. 松田千春 公益財団法人東京都看護協会・訪問看護師の難病看護に関する研修会講師 2018.9.4 東京都新宿区
28. 中山優季 難病患者の看護 訪問看護認定看護師研修 愛知県看護協会 2018.8.25 愛知県名古屋市中
29. 原口道子 ケアサポートモモ ヘルパースキルアップ研修(講師) 2018.7.29 東京都新宿区
30. 中山優季 人工呼吸器についての学習会 訪問看護ステーション芦花 2018.7.25 東京都
31. 中山優季 初期からはじめる呼吸ケア 肺を柔らかく保つには?～肺容量リクルートメント(LVR: Lung Volume Recruitment)によるエアスタッキング(息ため)と咳の最大流

速を保つ看護実践の推進 日本難病看護学会プレセミナー 2018.7.20

32. 松田千春 在宅人工呼吸器使用者の療養支援」をテーマとした講義講師 2018.7.18 東京都多摩小平保健所 東京都小平市
33. 小倉朗子 在宅療養支援計画策定評価委員会基調講演 在宅難病患者の災害時個別支援計画の策定と保健活動 2018.7.2 町田市保健所 東京都町田市
34. 中山優季 昭和・平成の在宅人工呼吸療法実践からこれからの呼吸ケアへ 川崎呼吸ケアリハビリテーション研究会 2018.6.30 神奈川県川崎市
35. 松田千春 医療機器貸与訪問看護師連絡会医療機器貸与訪問看護師連絡会での助言 2018.6.27 東京都多摩府中保健所 東京都府中市
36. 原口道子 東京都在宅難病患者訪問看護師等養成研修「在宅療養におけるリスクマネジメント」(講師) 2018.6.21 東京都新宿区
37. 中山優季 神経難病療養者のコミュニケーション支援・平成 30 年度在宅人工呼吸患者訪問看護師養成研修基礎コース(講義) 2018.6.13 東京都文京区
38. 松田千春 株式会社アプレ介護サービス 難病患者に対する口腔ケアのポイントと効果に関する研修会講師 2018.6.11 東京都武蔵野市
39. 松田千春 在宅療養支援計画策定・評価委員会神経難病患者の呼吸器管理に関する研修会講師 2018.5.30 東京都多摩府中保健所 東京都府中市
40. 松田千春 平成 30 年新採用看護師に対するコミュニケーションに関する研修会講師 2018.5.21 国立病院機構箱根病院 神奈川県小田原市

IV. 特記事項

【受賞】

1. 中山優季 第 59 回日本神経学会総会メディカルスタッフ優秀演題賞
2. 松田千春 第 36 回日本神経治療学会メディカルスタッフ優秀演題賞
3. 原口道子 第 5 回日本医療安全学会学術集会ペイシエントセーフティファースト賞

【その他】

1. 中山優季 日本難病看護学会認定看護師認定委員会委員長
2. 中山優季 東京都難病地域対策協議会委員、東京都疾病対策部会委員、平成 30 年度東京都福祉保健基礎調査検討会委員
3. 中山優季 東京医科歯科大学、帝京科学大学 非常勤講師
4. 原口道子 介護福祉士国家試験 試験委員
5. 原口道子 厚生労働省 老人保健健康増進等事業「介護職における喀痰吸引等の質の確保に関する調査研究事業」座長
6. 原口道子 厚生労働省「介護支援専門員研修改善に係る調査等一式事業」研修向上委員会ワーキング委員
7. 小倉朗子 茨城キリスト教大学、武蔵野大学 非常勤講師

| | |
|---------|----------------|
| プロジェクト名 | 糖尿病性神経障害プロジェクト |
|---------|----------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計 10 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Makino E, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Kanada S, Hata M, Saiki T, <u>Sango K</u>, Kamiya H, Nakamura J, Miyazawa K, Goto S, Matsubara T, Naruse K. Conditioned media from dental pulp stem cells improved diabetic polyneuropathy via anti-inflammatory, neuroprotective and angiogenic actions: cell-free regenerative medicine for diabetic polyneuropathy. <i>J Diabetes Investig</i> 2019 Mar 20. 2. Nakamura S, <u>Oba M</u>, <u>Suzuki M</u>, Takahashi A, Yamamuro T, Fujiwara M, Ikenaka K, Minami S, Tabata N, Yamamoto K, Kubo S, Tokumura A, Akamatsu K, Miyazaki Y, Kawabata T, Hamasaki M, Fukui K, <u>Sango K</u>, Watanabe Y, Takabatake Y, Kitajima TS, Okada Y, Mochizuki H, Isaka Y, Antebi A, Yoshimori T. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. <i>Nat Commun</i> 10:847 (2019) 3. Tatsumi Y, Matsumoto N, Iibe N, Watanabe N, Torii T, <u>Sango K</u>, Homma K, Miyamoto Y, Sakaguchi H, Yamauchi J. CMT type 2N disease-associated AARS mutant inhibits neurite outgrowth that can be reversed by valproic acid. <i>Neurosci Res</i> 139:69-78 (2019) 4. Tatsumi Y, Kato A, Mano M, <u>Sango K</u>, Himeno T, Kondo M, Kato Y, Kamiya H, Nakamura J, Kato K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids exert antioxidant effects through the Nrf2 pathway in the immortalized mouse Schwann IMS32 Cells. <i>J Diabetes Investig</i> 10:602-612 (2019) 5. Kato A, Tatsumi Y, <u>Yako H</u>, <u>Sango K</u>, Himeno T, Kondo M, Kato Y, Kamiya H, Nakamura J, Kato K. Recurrent short-term hypoglycemia and hyperglycemia induce apoptosis and oxidative stress via the ER stress response in immortalized adult mouse Schwann cells. <i>Neurosci Res</i> 2018 Nov 13. 6. Moriwaki Y, Ohno Y, Ishii T, Takamura Y, Kita Y, Watabe K, <u>Sango K</u>, Tsuji S, Misawa H. SIMPLE binds specifically to PI4P through SIMPLE-like domain and participates in protein trafficking in the trans-Golgi network and/or recycling endosomes. <i>PLoS One</i> 13:e0199829 (2018) 7. <u>Takaku S</u>, <u>Yako H</u>, <u>Niimi N</u>, <u>Akamine T</u>, Kawanami D, Utsunomiya K, <u>Sango K</u>. Establishment of a myelinating co-culture system with a motor neuron-like cell line NSC-34 and an adult rat Schwann cell line IFRS1. <i>Histochem Cell Biol</i> 149:537-543 (2018) 8. Yoshida S, Hasegawa T, <u>Suzuki M</u>, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. <i>Hum Mol Genet</i> 27:823-836 (2018) 9. <u>Niimi N</u>, <u>Yako H</u>, <u>Takaku S</u>, Kato H, Matsumoto T, Nishito Y, Watabe K, Ogasawara S, Mizukami H, Yagihashi S, Chung SK, <u>Sango K</u>. A spontaneously immortalized Schwann cell line from aldose reductase-deficient mice as a useful tool for studying polyol pathway and aldehyde metabolism. <i>J Neurochem</i> 144:710-722 (2018) 10. Tsukada T, Yoshida S, Kito K, Fujiwara K, <u>Yako H</u>, Horiguchi K, Isowa Y, Yashiro T, Kato T, Kato Y, TGFβ signaling reinforces pericyte properties of the non-endocrine mouse pituitary cell line TtT/GF. <i>Cell Tissue Res</i> 371:339-350 (2018) |

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 5 件)

1. Niimi N, Yako H, Takaku S, Sango K. Chapter 2: Pathogenetic mechanisms of amiodarone-induced peripheral neuropathy. *Advances in Medicine and Biology* 136:41-62 (2019).
2. Niimi N, Sango K. Potential utility of aldose reductase-deficient Schwann cells IKARS1 for the study of axonal degeneration and regeneration. *Neural Regen Res* 13:979-980 (2018)
3. Suzuki M, Sango K, Wada K, Nagai Y. Pathological role of lipid interaction with α -synuclein in Parkinson's disease. *Neurochem Int* 119:97-106 (2018)
4. 三五一憲、新見直子、八子英司. 糖尿病性神経障害の病態, 糖尿病治療のニューパラダイム 第4巻「糖尿病に合併する病態とその治療」(加来浩平編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 169-176 (2019)
5. 大場柁樹、永井義隆、福井浩二、三五一憲、鈴木マリ. オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制はポリグルタミン病モデルショウジョウバエの神経症状を改善させる. *日本病態生理学会雑誌*, 27:28-32 (2018)

II. 学会等発表

招待講演 (計 6 件)

1. 鈴木マリ. ショウジョウバエを用いた神経変性疾患研究. 第 789 回九州大学生体防御医学研究所セミナー. 2019.3.4, 福岡県福岡市.
2. 三五一憲. 細胞生物学から見た糖尿病神経障害—病態代謝を中心に—. 第 53 回糖尿病学の進歩シンポジウム「糖尿病神経障害の今と未来」. 2019.3.2, 青森県青森市.
3. 三五一憲、鈴木マリ. 糖尿病性神経障害の病態生物学—細胞から個体へ—. 第 33 回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「神経障害の最近の進歩と課題」. 2018.10.20, 東京都千代田区.
4. 新見直子、三五一憲. 代謝異常に伴う神経再生障害の解析—シュワン細胞株の有用性—. 第 29 回日本末梢神経学会学術集会シンポジウム「末梢神経損傷治療の課題と将来展望: 神経再生メカニズムの観点から」. 2018.9.8, 山口県下関市.
5. 三五一憲. 循環医学に関連したニューロパチーの病態生理. 第 28 回日本病態生理学会大会シンポジウム「複眼的思考で循環にアプローチする」. 2018.8.4, 神奈川県横浜市.
6. Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Akamine T, Niimi N, Yako H, Kawanami D, Utsunomiya K. Establishment of co-culture systems with lined neurons and Schwann cells for the study of demyelinating neuropathies. 第 41 回日本神経科学大会シンポジウム「動的なミエリン (髄鞘)、その研究は神経疾患治療の新たな手掛かりを提供する」 2018.7.28, 兵庫県神戸市.

その他 (計 24 件) 自由掲載

1. Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H. Exendin-4 promotes myelination in a co-culture of dorsal root ganglion neurons and immortalized Schwann cells IFRS1. 第 96 回日本生理学会大会 (アジア・オセアニア生理学 Congress) . 2019.3.30, 兵庫県神戸市.
2. Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K, Sango K, Tsukamoto M, Exogenous pyruvate maintains

- glycolysis-TCA cycle flux in Schwann cells under the high glucose conditions. 第 96 回日本生理学会大会 (アジア・オセアニア生理学 Congress) . 2019.3.30, 兵庫県神戸市.
3. 三五一憲. 糖尿病性神経障害の病態解明-都医学研における研究・広報活動の実績と課題-. 第 56 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 2019.1.26, 神奈川県横浜市.
 4. 八子英司、新見直子、加藤文子、高久静香、加藤宏一、三五一憲. 外因性ピルビン酸は高グルコース環境下においてシュワン細胞株 IMS32 のミトコンドリア呼吸と ATP 産生を維持する. 第 18 回日本ミトコンドリア学会. 2018.12.7, 福岡県久留米市.
 5. Sango K, Niimi N, Takaku S, Yako H, Mizukami H. Characterization of a spontaneously immortalized Schwann cell line established from aldose reductase-deficient C57BL/6 mice. 第 23 回グリア研究会. 2018.12.1, 愛知県名古屋市.
 6. 新見直子、水上浩哉、三五一憲. 高グルコース環境下におけるアルドース還元酵素欠損シュワン細胞の代謝解析. 第 41 回日本分子生物学会年会. 2018.11.29, 神奈川県横浜市.
 7. 赤嶺友代、高久静香、新見直子、八子英司、鈴木マリ、的場圭一郎、川浪大治、宇都宮一典、三五一憲. グリコールアルデヒドは小胞体ストレスを介して糖尿病性神経障害の発症・進展に関与する. 第 33 回日本糖尿病合併症学会. 2018.10.20, 東京都千代田区.
 8. 八子英司、新見直子、加藤文子、高久静香、加藤宏一、三五一憲. 外因性ピルビン酸は高グルコース環境下で IMS32 細胞の解糖系のフラックスを制御する. 第 33 回日本糖尿病合併症学会. 2018.10.20, 東京都千代田区.
 9. 大場柁樹、永井義隆、福井浩二、三五一憲、鈴木マリ. オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制によるポリグルタミン病モデルの症状改善. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 2018.10.12, 北海道札幌市.
 10. 高久静香、三五一憲. ゴニサミドは成熟ラット後根神経節ニューロンの神経突起伸長を促進する. 第 91 回日本生化学会大会. 2018.9.24, 京都府京都市.
 11. Akamine T, Takaku S, Niimi N, Matoba K, Yako H, Suzuki M, Kawanami D, Utsunomiya K, Sango K. Involvement of endoplasmic reticulum stress in glycolaldehyde neurotoxicity: a novel pathogenetic mechanism of diabetic neuropathy. *Neurodiab2018*, 2018.9.7, Rome, Italy.
 12. Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K, Sango K. Exogenous pyruvate as a critical molecule for maintenance of glycolysis-tricarboxylic acid cycle in Schwann cells under high glucose conditions. *Neurodiab2018*, 2018.9.5, Rome, Italy.
 13. Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Akamine T, Saito M, Niimi N, Yako H, Matoba K, Kawanami D, Utsunomiya K. Exendin-4 stimulates myelination in a co-culture of adult rat dorsal root ganglion neurons and immortalized adult rat Schwann cells. *Neurodiab2018*, 2018.9.5, Rome, Italy.
 14. 八子英司、新見直子、加藤文子、高久静香、加藤宏一、三五一憲. 高グルコースピルビン酸欠乏下では解糖系フラックスの異常により IMS32 細胞の細胞死が誘導される. 平成 30 年度糖尿病性神経障害を考える会. 2018.9.1, 東京都千代田区.
 15. 八子英司、新見直子、加藤文子、加藤宏一、三五一憲. 高グルコース外因性ピルビン酸欠乏環境下で誘導される細胞死に及ぼす糖代謝変化の解析. 第 28 回日本病態生理学会大会. 2018.8.5, 神奈川県横浜市.
 16. 大場柁樹、永井義隆、福井浩二、三五一憲、鈴木マリ. オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制はポリグルタミン病モデルショウジョウバエの神経症状を改善させる. 第 28 回日本病態生理学会大会. 2018.8.4. 神奈川県横浜市.

17. Oba M, Nagai Y, Fukui K, Sango K, Suzuki M. Therapeutic effects of Rubicon knockdown in a *Drosophila* model of polyglutamine disease. 第41回日本神経科学大会 2018.7.26, 兵庫県神戸市.
18. 三五一憲. シュワン細胞株 IFRS1 を用いたミエリン研究の現状と展望. 第4回日本ミエリン研究会大会. 2018.7.14, 神奈川県横浜市.
19. 鈴木マリ、大場柁樹、三五一憲. ショウジョウバエを用いた神経変性疾患研究. 第4回日本ミエリン研究会大会. 2018.7.14, 神奈川県横浜市.
20. 三五一憲. Myelin-Basic and Clinical Advances の進捗状況と今後の展望. 第4回日本ミエリン研究会大会. 2018.7.14, 神奈川県横浜市.
21. 新見直子、八子英司、水上浩哉、八木橋操六、三五一憲. アルドース還元酵素遺伝子を欠損したシュワン細胞株 IKARS1 の機能解析. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 2018.5.25, 東京都千代田区.
22. 赤嶺友代、高久静香、新見直子、八子英司、永井洋介、竹田裕介、的場圭一郎、石澤将、金澤康、川浪大治、横田太持、三五一憲、宇都宮一典. グリコールアルデヒドによるニューロン・シュワン細胞死誘導の機構解明. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 2018.5.25, 東京都千代田区.
23. 八子英司、加藤文子、新見直子、高久静香、的場圭一郎、川浪大治、宇都宮一典、加藤宏一、三五一憲. 高グルコース環境下で、外因性ピルビン酸は糖代謝を介したエネルギー産生維持に寄与する. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 2018.5.25, 東京都千代田区.
24. 鈴木マリ、大場柁樹、福井浩二、永井義隆、三五一憲. Knockdown of Rubicon extends lifespan and attenuates polyglutamine toxicity in *Drosophila*. 第59回神経学会学術大会. 2018.5.23, 北海道札幌市.

III. その他の発表 (計3件)

1. 大場柁樹、永井義隆、福井浩二、三五一憲、鈴木マリ. オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制によるポリグルタミン病モデルの症状改善. 第4回 TaMa translational MeDical science (TMED) forum. 2018.3.13, 東京都府中市.
2. 鈴木マリ. パーキンソン病リスク遺伝子 GBA による α シヌクレイン毒性増悪のメカニズム. 第28回多摩キャンパス神経カンファレンス. 2018.9.14, 東京都府中市.
3. 三五一憲. ニューロンやシュワン細胞の培養系を用いた末梢神経障害の病態解明と治療戦略. 愛知学院大学薬学部薬物治療学講座セミナー. 2018.4.13, 愛知県名古屋市.

IV. 特記事項

1. 三五一憲 横浜市立大学客員教授 (2017~)
2. 三五一憲 日本病態生理学会理事 (2017~)
3. 三五一憲 日本末梢神経学会理事 (2014~)
4. 三五一憲 「糖尿病性神経障害を考える会」幹事 (2015~)
5. 三五一憲 日本糖尿病合併症学会評議員 (2007~)
6. 三五一憲 日本生理学会評議員 (1999~)
7. 三五一憲 生理学エドゥケーター (2015~)
8. 三五一憲 学習修了士 「病態生理学」(2019~)

9. 鈴木マリ 日本病態生理学会評議員 (2018～)
10. 鈴木マリ 日本認知症学会若手研究者委員 (2018～)

【その他】

11. 三五一憲 第32回日本病態生理学会大会 (2022年) の大会長に推挙
12. 三五一憲 科学雑誌 Newton・身近な?の科学「血糖値」取材協力者 (2018年11月刊行)
13. 三五一憲 第61回日本糖尿病学会年次学術集会イブニングセミナー「糖尿病神経障害と機能診断について～ペインビジョンの臨床応用～」座長. 2018.5.25, 東京都千代田区.
14. 三五一憲、中村二郎. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム「神経障害の病態と治療—痛みを科学する」座長. 2018.5.25, 東京都千代田区.
15. 大場柁樹 第28回日本病態生理学会大会 学会奨励賞 (2018.8.4)
16. 大場柁樹 第41回日本神経科学大会 ジュニア研究者ポスター賞 (2018.7.26)

| | |
|---------|----------|
| プロジェクト名 | 蛋白質代謝研究室 |
|---------|----------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計6件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Tsuchiya, H.</u>, Burana, D., <u>Ohtake, F.</u>, <u>Arai, N.</u>, <u>Kaiho, A.</u>, Komada, M., <u>Tanaka, K.</u>, and <u>Saeki, Y.</u> Ub-ProT reveals global length and composition of protein ubiquitylation in cells. <i>Nature Commun.</i> 9, 524 (2018) doi: 10.1038/s41467-018-02869-x 2. <u>Ohtake, F.</u>, <u>Tsuchiya, H.</u>, <u>Saeki, Y.</u>, and <u>Tanaka, K.</u> K63 ubiquitylation triggers proteasomal degradation by seeding branched ubiquitin chains. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 115, E1401-E1408 (2018) doi: 10.1073/pnas.1716673115 3. Xie, X., Matsumoto, S., <u>Endo, A.</u>, Fukushima, T., Kawahara, H., <u>Saeki, Y.</u>, and Komada, M. Deubiquitylases USP5 and USP13 are recruited to and regulate heat-induced stress granules through deubiquitylating activities. <i>J. Cell. Sci.</i> 131, jcs210856 (2018) doi: 10.1242/jcs.210856 4. Wu, W., Rokutanda, N., Takeuchi, J., Lai, Y., Maruyama, R., Togashi, Y., Nishikawa, H., <u>Arai, N.</u>, Miyoshi, Y., Suzuki, N., <u>Saeki, Y.</u>, <u>Tanaka, K.</u>, and Ohta, T. HERC2 facilitates BLM and WRN helicase complex interaction with RPA to suppress G-quadruplex DNA. <i>Cancer Res.</i> 78, 6371-6385 (2018) doi: 10.1158/0008-5472 5. Tomita, T., Hirayama, S., Sakurai, Y., Ohte, Y., Yoshihara, H., <u>Saeki, Y.</u>, Hamazaki, J., and Murata, S. Specific modification of aged proteasomes revealed by tag-exchangeable knock-in mice. <i>Mol. Cell Biol.</i> 39, e00426-18 (2018) doi: 10.1128/MCB.00426-18 6. Ikeuchi, K., Tesina, P., Matsuo, Y., Sugiyama, T., Cheng, J., <u>Saeki, Y.</u>, <u>Tanaka, K.</u>, Becker, T., Beckmann, R., and Inada, T. Collided ribosomes form a unique structural interface to induce Hel2-driven quality control pathways. <i>EMBO J.</i> 38, e100276 (2019) doi: 10.15252/embj.2018100276 |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計7件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>田中啓二</u> (編纂) : 「プロテアソームと疾病研究の動向」 <i>Medical Science Digest</i> 2019年3月号 2019 : 総論「プロテアソームと疾患研究の動向」ニューサイエンス社 2. <u>Ohtake, F.</u>, <u>Tsuchiya, H.</u>, <u>Tanaka, K.</u>, and <u>Saeki, Y.</u> Methods to measure ubiquitin chain length and linkage. <i>Methods Enzymol.</i> 618, 105-133 (2019) doi: 10.1016/bs.mie.2018.12.019. 3. Yoshida, Y., <u>Saeki, Y.</u>, <u>Tsuchiya, H.</u>, and <u>Tanaka, K.</u> TR-TUBE system: Method for detecting ubiquitination activity and identifying ubiquitinated substrates. <i>Methods Enzymol.</i> 618, 135-147 (2019) doi: 10.1016/bs.mie.2018.12.032 4. <u>佐伯泰</u> : 未来をつなぐ風「ユビキチンコードを識る・操る・創る」 <i>実験医学</i> 36 巻 16 号 2786、2018年 羊土社 5. <u>田中啓二</u> (編纂) : 「蛋白質代謝医学～構造・機能の研究から臨床応用まで」 <i>医学の歩み</i> (第5土曜特集) 2018 : 序文 (田中啓二) 医歯薬出版 6. <u>佐伯泰</u> : 蛋白質代謝医学「生体分子の液-液相分離」 <i>医学の歩み</i> 267 巻 13 号 1082-1088、 |

2018年 医歯薬出版社

7. 大竹史明:「枝分かれした(分岐型)ユビキチン鎖が蛋白質分解を制御することを発見」
都医学研NEWS, No. 31, p.5, 2018

II. 学会等発表

招待講演 (計10件)

1. Ohtake F, Saeki Y, Tanaka K. The ubiquitin ligases ITCH and UBR5 regulate proteasomal degradation through K48/K63 branched ubiquitin chains 第41回日本分子生物学会ワークショップ「ユビキチン研究の新潮流:ユビキチンコードを識る・操る」2018.11.30 神奈川県横浜市
2. Ohtake F, Saeki Y, Tanaka K. Post-translational modification code of ubiquitin in signal transduction and protein degradation 第91回日本生化学会シンポジウム「ユビキチン様タンパク質修飾系の多様な機能:分解だけじゃない、真核生物だけじゃない」2018.9.25 京都府
3. 佐伯泰:ケモテクノロジーと質量分析計を活用したユビキチンコードの解読 新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」Kick-off シンポジウム 2018. 2018.9.18 東京大学伊藤謝恩ホール 東京都
4. Keiji Tanaka: The Proteasome : Assembly and Spatiotemporal Dynamics. International Symposium on “Proteins; from the Cradle to the Grave”, 2018.8.26~8.29 Enryakuji Kaikan, Shiga, Japan
5. 田中啓二 若年性パーキンソン病のパーキン遺伝子発見 20年を迎えて:その発展と今後の展望について 第41回日本神経科学大会 2018.7.26~7.29 神戸国際会議場 兵庫県神戸市
6. Yasushi Saeki: The Cdc48-Rad23/Dsk2 Axis Contributes to K48 Ubiquitin Chain Specificity of the Proteasome. FASEB SRC “Ubiquitin and Cellular Regulation”, 2018.6.17~6.22 Snowmass, Colorado, USA
7. Keiji Tanaka: The Proteasome : Assembly and spatio-temporal dynamics IUBMB 2018 2018.6.4~6.8 Seoul, Korea
8. Yasushi Saeki: Ub-ProT reveals global length and composition of protein ubiquitylation in cells. The 8th Proteasome and Autophagy Congress. 2018.4.25~4.27 Clermont-Ferrand, France
9. Keiji Tanaka: Spatio-temporal dynamics of human proteasomes in stress responses. The 8th Proteasome and Autophagy Congress. 2018.4.25~4.27 Clermont-Ferrand, France
10. Keiji Tanaka Cell-mediated Immunity govern by Immunoproteasome and Thymoproteasome 2018 Cold Spring Harbor Asia 2018.4.9~4.13 Suzhou, China

その他 (計6件) 自由掲載

1. 阿部貴則、及川大輔、寺脇正剛、後藤栄治、高橋宏隆、大竹史明、川原裕之、堀居拓郎、畑田出穂、佐伯泰、田中啓二、澤崎達也、徳永文稔 自然免疫制御に関わる新規RING型E3(RNF126)の同定と機能解析 第41回日本分子生物学会 2018.11.30 神奈川県横浜市(ポスター発表)
2. 土屋光、新井直子、海保愛、田中啓二、佐伯泰 ユビキチン鎖長決定法の開発 第91回日本生化学会大会 2018.9.24~9.26, 兵庫県神戸市(ポスター発表、一般口頭発表)

3. Ohtake F, Saeki Y, Tanaka K. The NEDD4 family ubiquitin ligase ITCH regulates proteasomal degradation by seeding branched ubiquitin chains. FASEB Conference 「Ubiquitin and cellular regulation」 2018.6.19 Snowmass, Colorado, USA (ポスター発表)
4. Xuan Xie Deubiquitinases USP5 and USP13 are recruited to and regulate heat-induced stress granules by deubiquitinating activities 2018 Cold Spring Harbor Asia 2018.4.9～4.13 Suzhou, China
5. Hikaru Tsuchiya Ub-Pro T reveals global length and composition of protein ubiquitylation in cells 2018 Cold Spring Harbor Asia 2018.4.9～4.13 Suzhou, China
6. Yasushi Saeki: Ubiquitin-dependent phase separation for proteasomal degradation. International Symposium on “Proteins; from the Cradle to the Grave”, 2018.8.26～8.29 Enryakuji Kaikan, Shiga, Japan (ポスター発表)

III. その他の発表 (計 2 件)

1. 大竹史明 ユビキチンコードを解読する 東京都医学総合研究所ランチョンセミナー 2018.8.8 東京都医学総合研究所
2. 佐伯泰 「細胞内のタンパク質分解のおはなし」 日本大学文理学部所内見学 2018.7.25 東京都医学総合所

IV. 特記事項

【役職 (本務関係)】

1. 田中啓二 公益財団法人東京都医学総合研究所 所長「継続」
2. 田中啓二 公益財団法人東京都医学総合研究所 理事長「継続」
3. 田中啓二 駒込病院「運営協議会」委員「継続」
4. 田中啓二 連携講座教授 (客員教授) : 4 大学「継続」
東京大学大学院新領域創成科学研究科 2004.4.1～現在 / お茶の水女子大学大学院人間文化研究科 1998.4.9～現在 / 順天堂大学医学部 2016.4.1～現在
5. 田中啓二 招聘教授 京都産業大学タンパク質動態研究所 2016.4.1～現在
6. 田中啓二 2016 年～現在 日本生命科学アカデミー・正会員

【役職 (本務以外)】

1. 田中啓二 文部科学省科学研究補助金 : 特別推進研究 (代表) 2014～2018 年「継続」
2. 田中啓二 日本学術会議会員 2017 年～2023 年 日本学術会議連携会員
3. 田中啓二 科学技術振興機構 戦略的創造研究授業 (CREST) 研究領域名「構造生命科学」研究総括「継続」
4. 田中啓二 AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援技術基盤事業 顧問・科学技術調査員
5. 田中啓二 AMED 老化研究 PJ「研究推進会議」委員長 (2018～2021 年度)
6. 佐伯泰 日本生化学会「生化学」誌企画委員 2015 年～現在
7. 佐伯泰 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 2016.10～
8. 佐伯泰 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 CREST (分担) 2017～2022 年「継続」
9. 佐伯泰 新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」領域代表 2018.7～

【その他】

1. 佐伯泰 新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」Kick-off シンポジウム主催 2018.9.18
2. 佐伯泰 第41回日本分子生物学会年会ワークショップ「ユビキチン研究の新潮流：ユビキチンコードを識る・操る」企画・座長 2018.11.30
3. 佐伯泰 新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」第1回班会議・第2回ユビキチン研究会合同会議主催 2019.1.14～16

| | |
|---------|--------|
| プロジェクト名 | 細胞膜研究室 |
|---------|--------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計1件) |
| 1. Yuasa N, <u>Kawashima I.</u> :Methods for preparation of anti-ganglioside monoclonal antibodies.; Gangliosides: Methods and Protocols, <i>Methods in Molecular Biology</i> 1804, 285-291, 2018. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|---|
| 招待講演 (計0件) |
| |
| その他 (計5件) 自由掲載 |
| 1. <u>小倉潔</u> 、 <u>笠原浩二</u> : HGS/C タンパク質由来腫瘍増殖抑制オリゴペプチドの検索 第77回日本癌学会学術総会 2018.9.27~9.29 大阪 |
| 2. <u>Kohji Kasahara</u> , Yasushi Shimoda, and <u>Keisuke Komatsuya</u> : Function of ganglioside-specific rafts in cerebellar granule cells. 2nd Japan-Korea Lipid Joint Symposium. 2018.9.12~9.14. Sapporo |
| 3. <u>笠原浩二</u> : ケモカイン SDF-1 α による脂質ラフトを介する血小板凝集機構 東北ヘマトロジーネットワークセミナー 2018.9.2 宮城県仙台市 |
| 4. 福山美智子、井口智弘、 <u>小松谷啓介</u> 、 <u>川島育夫</u> 、飯田和子、下仲基之、種子島幸祐、原孝彦、山本正雅、 <u>笠原浩二</u> : ケモカイン SDF-1 α による Jurkat T 細胞の脂質ラフトと糖鎖を介するシグナル伝達 第37回日本糖質学会年会 2018.8.30 宮城県仙台市 |
| 5. <u>小松谷啓介</u> 、井口智弘、 <u>川島育夫</u> 、 <u>霜田靖</u> 、 <u>笠原浩二</u> : GPI アンカー型神経細胞接着分子 NB-3 の小脳顆粒細胞 GD1b ラフトにおける Yes を介したシグナル伝達 第37回日本糖質学会年会 2018.8.30 宮城県仙台市 |

III. その他の発表 (計0件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

| |
|--|
| 1. <u>笠原浩二</u> : 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員 2017.8.1~2018.7.31 |
|--|

2. 笠原浩二：日本学術振興会国際事業委員会書面審査員 2017.8.1～2018.7.31
3. 小倉潔：株式会社糖鎖工学研究所 共同研究「HGS を標的とした新規腫瘍増殖抑制オリゴペプチドの開発」 2018.4.1～2019.3.31
4. 小倉潔：大阪商工会議所 Drug Seeds Alliance Network Japan (DSANJ) Bio Conference 参加 2018.8.30

| | |
|---------|------------|
| プロジェクト名 | パーキンソン病研究室 |
|---------|------------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計1件) |
| 1. Hagihara H, Fujita M, Umemori J, <u>Hashimoto M</u> , Miyakawa T. Immature-like molecular expression patterns in the hippocampus of a mouse model of dementia with Lewy body-linked mutant β -synuclein. <i>Mol Brain</i> . (査読有) 2018 Jul 6;11(1):38. doi: 10.1186/s13041-018-0378-3. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計4件) |
| 1. <u>Takamatsu Y</u> , Fujita, M, Ho G, Wada R, Sugama S, Takenouchi T, Waragai M, Masliah E and <u>Hashimoto M</u> . Motor- and non-motor symptoms of Parkinson's disease; antagonistic pleiotropy phenomena derived from α -synuclein evolvability? <i>Parkinsons Dis</i> . (査読有) 2018 <i>in press</i> |
| 2. <u>Hashimoto M</u> , Ho G, <u>Takamatsu Y</u> , Wada R, Sugama S, Takenouchi T, Masliah E, Waragai M. Possible role of the polyglutamine elongation in evolution of amyloid-related evolvability. <i>J Huntingtons Dis</i> . (査読有) 2018 Oct 26. doi: 10.3233/JHD-180309. [Epub ahead of print] |
| 3. <u>Hashimoto M</u> , Ho G, <u>Takamatsu Y</u> , Shimizu Y, Sugama S, Takenouchi T, Waragai M, Masliah E. Evolvability and neurodegenerative disease: antagonistic pleiotropy phenomena derived from amyloid aggregates. <i>J Parkinsons Dis</i> . (査読有) 2018;8(3):405-408. doi: 10.3233/JPD-181365. |
| 4. Waragai M, Ho G, <u>Takamatsu Y</u> , Shimizu Y, Sugino H, Sugama S, Takenouchi T, Masliah E, <u>Hashimoto M</u> . Dual therapy strategy for modification of adiponectin receptor signaling in aging-associated chronic diseases. <i>Drug Discov Today</i> . (査読有) 2018 Jun;23(6):1305-1311. doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.009. |

II. 学会等発表

| |
|----------------|
| 招待講演 (計0件) |
| |
| その他 (計0件) 自由掲載 |
| |

III. その他の発表 (計0件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

| |
|--|
| |
|--|

| | |
|---------|---------|
| プロジェクト名 | 動物実験開発室 |
|---------|---------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計 2 件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Matsuoka K, Wada K, Miyasaka Y, Yasuda SP, Seki Y, Nishito Y, <u>Yonekawa H</u>, <u>Taya C</u>, <u>Shitara H</u>, *Kikkawa Y (2019) OHC-TRECK: A Novel System Using a Mouse Model for Investigation of the Molecular Mechanisms Associated with Outer Hair Cell Death in the Inner Ear. doi: 10.1038/s41598-019-41711-2 Sci Rep 9(1):5285. 2. Sano H, *Namekata K, Kimura A, <u>Shitara H</u>, Guo X, Harada C, Mitamura Y, Harada T (2019) Differential effects of N-acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaucoma. doi: 10.1038/s41419-019-1365-z Cell Death Dis 10(2):75. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 0 件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|------------------|
| 招待講演 (計 0 件) |
| |
| その他 (計 0 件) 自由掲載 |
| |

III. その他の発表 (計 0 件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

| |
|--|
| |
|--|

| | |
|---------|---------|
| プロジェクト名 | 研究技術開発室 |
|---------|---------|

I. 論文等発表

| |
|---|
| 原著論文 (計6件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Matsuoka K, Wada K, Miyasaka Y, Yasuda SP, Seki Y, <u>Nishito Y</u>, Yonekawa H, Taya C, Shitara H, Kikkawa Y. (2019) OHC-TRECK: A Novel System Using a Mouse Model for Investigation of the Molecular Mechanisms Associated with Outer Hair Cell Death in the Inner Ear. doi: 10.1038/s41598-019-41711-2. Sci Rep. 9(1):5285. 2. Kotajima-Murakami H, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, <u>Nishito Y</u>, <u>Takamatsu Y</u>, Uchino S, Ikeda K (2019) Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid <i>in utero</i>. Mol Brain 12:3. 3. Tanaka K, Ikeda N, Miyashita K, <u>Nuriya H</u>, Hara T (2018) DEAD box protein DDX1 promotes colorectal tumorigenesis through transcriptional activation of the <i>LGR5</i> gene. Cancer Sci 109: 2479-2489 4. Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, <u>Takamatsu Y</u>, <u>Nishito Y</u>, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K (2018) Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. Mol Autism 9:60. 5. Ide S, Ikekubo Y, Hua J, <u>Takamatsu Y</u>, Uhl GR, Sora I, Ikeda K (2018) Reward-enhancing effect of methylphenidate is abolished in dopamine transporter knockout mice: a model of attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacol Rep 38:149-153. 6. Fujita M, Hagino Y, <u>Takamatsu Y</u>, Shimizu Y, Takamatsu Y, Ikeda K, Hashimoto M (2018) Early manifestation of depressive-like behavior in transgenic mice that express dementia with Lewy bodies-linked mutant beta-synuclein. Neuropsychopharmacol Rep 38:95-97. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計1件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Takamatsu Y</u> (2019) Center for basic technology research in Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2019.3.2 AsCNP-ASEAN2019, Yogyakarta, Indonesia |
| その他 (計7件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Kotajima H, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Nishito Y, <u>Takamatsu Y</u>, Uchino S, Ikeda K (2018) Rapamycin improves social deficits in the mice treated prenatally with valproi |

acid. 57th Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 2018), 2018.12.11 Florida, USA

2. 八木拓哉、鉢呂佳史、吉田千紘、西藤泰昌、武智あづさ、宮下和也、牧昌次郎、原孝彦 (2018) 急性 T リンパ芽球性白血病細胞の増殖を特異的に抑える化合物の標的分子探索. 第 41 回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
3. 武智あづさ、大沼康平、種子島幸祐、相垣敏郎、西藤泰昌、原孝彦 (2018) 寿命死直前のショウジョウバエで発現変動する遺伝子群の同定 第 41 回日本分子生物学会年会 2018.11.28～11.30 神奈川県横浜市
4. 藤田雅代、萩野洋子、武田大志、笠井慎也、高松幸雄、池田和隆 (2018) ドーパミン欠乏マウスを用いた各種自発行動におけるドーパミン依存症の解析. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会 2018.11.16 東京都
5. 大内史子、伊藤義城、秦勝志、進藤真由美、土井奈穂子、三上恭平、反町洋之、小野弥子 (2018) 肢帯型筋ジストロフィー 2A 型モデルマウスにおける筋線維の成熟遅滞. 日本筋学会第 4 回学術集会 2018.8.10 岡山県
6. Murakami H, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, Ikeda K (2018) Rapamycin ameliorates impairment of social interaction in the mice exposed in utero to valproic acid. 31st CINP World Congress, 2018.6.18 Vienna, Austria
7. 佐藤敦志、田中美歩、笠井慎也、萩野洋子、古田島浩子、柏井洋文、西藤泰昌、稲垣真澄、曾良一郎、水口雅、池田和隆 (2018) セロトニントランスポーター欠損マウスの自閉症様行動はトリプトファン欠乏食によって改善する. 第 60 回日本小児神経学会学術集会 2018.5.31～6.2 千葉県

III. その他の発表 (計 0 件)

IV. 特記事項

| | |
|---------|---------|
| プロジェクト名 | 神経病理解析室 |
|---------|---------|

I. 論文等発表

| |
|--|
| 原著論文 (計4件) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Tanikawa S, Kato Y, Tanino M, Terasaka S, Kurokawa Y, <u>Arai N</u>, Nagashima K, Tanaka S. Autopsy report of a late delayed radiation injury after a period of 45 years. Neuropathology https://doi.org/10.1111/neup.12528 2. Koga M, Masukawa D, Komori T, <u>Seki E</u>, Nakamura F, Watanabe S, <u>Arai N</u>. Immunoreactivity of a G protein-coupled L-DOPA receptor GPR143, in Lewy bodies Neuroscience Research 2018 Dec 24. pii: S0168-0102(18)30598-4. doi: 10.1016/j.neures.2018.12.004. [Epub ahead of print] 3. Makino Y., <u>Arai N</u>, et al. Traumatic axonal injury revealed by postmortem magnetic resonance imaging: a case report. Legal Medicine 2019 36:9-16 4. Kawasaki T., Shin M., Kimura Y., Umitsu Y., Matsumura G., Yokochi F., Okiyama R., Taniguchi M., <u>Arai N</u>, J Clin Neurosci. 2018 Jul;53:193-202. doi: 10.1016/j.jocn.2018.04.029. Epub 2018 May 5. |
| その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件) |
| |

II. 学会等発表

| |
|--|
| 招待講演 (計0件) |
| |
| その他 (計1件) 自由掲載 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>新井信隆</u> 中枢神経系の組織標本作成メソッドについてのナレッジマネジメント 第124回日本解剖学会総会・全国学術総会 2019.3.27～3.28 朱鷺メッセ・新潟コンベンションセンター 新潟県 |

III. その他の発表 (計0件)

| |
|--|
| |
|--|

IV. 特記事項

| |
|--|
| |
|--|

東京都医学総合研究所年報（2019年版）

2019年8月発行

編集・発行 公益財団法人 東京都医学総合研究所
〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6
電話番号 03-5316-3100（代表）
URL <http://www.igakuken.or.jp/>

印 刷 株式会社アイガー
東京都新宿区高田馬場 3-18-13
電話番号 03-5332-7411