

東京都医学総合研究所年報

2022年版

公益財団法人 東京都医学総合研究所

目 次

研究活動（2021 年度）

1. 東京都医学総合研究所で取り組む研究課題	1
2. 第4期プロジェクト研究概要	3
3. 主な研究成果	7
4. 2021 年度 研究業績	33

研究活動（2021 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	<p>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、がん発症の新しい分子標的の発見をもたらし、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目指し、がんの早期発見・治療及びがん性疼痛の新たな治療の新たな戦略を見出す。</p>	<p>◎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</p>
感染症	<p>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目指す。新型コロナウイルスに対してプレパレンディング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目指す。また、C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の強力な活性化をもたらし、これら根治困難なウイルス疾患の完全な病態制御を目指す。</p>	<p>◎宿主因子を標的にした抗 C 型肝炎ウイルス剤の開発 ◎C 型肝炎治療薬の開発 ◎新型コロナウイルスワクチンの開発 ◎新型コロナウイルス感染症予防ワクチンの開発</p>
脳の疾患と障害	<p>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)、多系縮萎縮症、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。</p> <p>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、治療法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目指す。</p>	<p>◎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 ◎てんかん発作後の記憶障害のメカニズムの解明 ◎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 ◎胎児期に脳ができる仕組みに新たな発見</p>
精神の障害	<p>⑤ 心の病の原因究明 各種の精神障害(気分障害、統合失調症、統合失調症、不安・ストレス性障害、物質依存、睡眠障害など)に対して、遺伝学的・分子生物学的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・関連遺伝子を用いた生化学的解析、死後脳や生体試料を用いた生化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解析や、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目指す。</p> <p>⑥ 心の健康づくり 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なり、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には、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明らかにし、望まれる制度や政策の実現にも寄与することを旨とする。</p>	<p>◎統合失調症の発症原因遺伝子の発見及び治療薬の開発 ◎遺伝子解析による薬物感受性予測法の開発 ◎睡眠症の病態に関する遺伝子の発見</p>

区分	研究課題名 / 研究の必要性	これまでの研究成果
療養者・障害者のケア	<p>⑦ 看護・介護ケアとリハビリ 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いた看護・介護の評価システムを用いた実証的研究を行う。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>	<p>◎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 ◎認知症ケアプログラムの開発及び普及</p>
	<p>⑧ 蛋白質の代謝と疾病 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ため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、その作用原理に関する新しい概念の創成を目指す。</p>	<p>◎細胞性免疫におけるプロテオームの役割の解明 ◎プロテオームによるタンパク質分解経路の解明 ◎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</p>
先端的基礎研究	<p>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、内的要因によって起こる自己免疫疾患、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・予防法の開発を目指す。</p>	<p>◎アレルギーマウスの作出、ならびにアレルギー一責任細胞の発見 ◎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</p>
	<p>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が、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成し、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、有用なサージツールとして、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。</p>	<p>◎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</p>
	<p>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採用して、新規的な診断・治療法の開発のための研究を進める。</p>	<p>◎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 ◎記憶障害に関する遺伝子の発見 ◎新しい脳活動計測法の開発</p>
	<p>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。</p>	<p>◎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</p>

研究活動 (2021 年度)

2. 第4期プロジェクト研究概要

第4期プロジェクト研究 概要

No.	研究課題 PJ 略称/PJ 英語名略称 リーダー名	意 義	目 標
1	ゲノムの継承・維持とその障害によるがんなどの疾患発生の分子機構 ゲノム動態 PJ Genome Dynamics Project 正井久雄	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共に、ゲノムの複製・娘細胞への分配などその継承・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は、環境との相互作用にも依存して変化し、ゲノム変動をもたらす。がんを含む種々の疾患の原因ともなる。本プロジェクトでは、ゲノム維持・継承に関与するゲノム・染色体の多様な構造や制御因子の生理的意義を解明する。この研究の成果は、ゲノム変動をもたらす疾患の発症機序を解明し、新規の診断、治療法の開発につなげる。	<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の複製・安定維持の分子基盤を解明する ◆ ゲノムの継承に関与する核酸シグナルと制御因子、それらの個体発生・分化における機能を解明する ◆ 環境因子によるゲノム変動の誘導と疾患発生の分子機構を解明し、新しい治療戦略を策定する
2	難聴の遺伝的要因と発症機構の解明 難聴 PJ Deafness Project 吉川欣亮	難聴をもつ新生児は約 1,000 人に 1 人の割合で誕生し、また加齢により罹患率が上昇する。難聴患者の約半数は遺伝的要因により発症することから、診断、予防および治療法の確立のためには、原因となる遺伝子の同定および機能解明が急務である。また、難聴は糖尿病、高血圧症など他の疾患が発症リスクとなること、一方で、認知症、心理社会的疾患は難聴が発症リスクとなることから、難聴と関連疾患との因果関係を解明することは重要な課題である。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 先天性、加齢性および騒音性難聴の発症に関与する遺伝子を同定し、機能を解明する ◆ 難聴モデル動物を用いて難聴と他の疾患との因果関係を明らかにする ◆ 新たな難聴モデル動物の開発、難聴予防・治療法の確立を目指す
3	カルパインによる生体機能維持の分子機構 カルパイン PJ Calpain Project 小野弥子	カルパインは細胞内の蛋白質分解酵素（プロテアーゼ）であり、様々な基質蛋白質に対する重要なモジュレーターとして機能する。そのため、カルパイン活性の不全・異常は筋ジストロフィー（指定難病 113）、食道炎、皮膚疾患、眼疾患などの発症または悪化要因となっている。これらの病態克服には、カルパインの生理機能理解が必須である。本プロジェクトでは、カルパイン遺伝子改変マウスの解析を中心に、カルパインの新規機能とそのメカニズムを明らかにする。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ カルパインによる基質タンパク質分解が必要な生理現象を特定し、カルパイン活性化に至るメカニズムとその意義を明らかにする ◆ カルパイン機能の欠損または亢進が引き起こす疾患現象に対し、予防・治療・診断を可能とする技術開発基盤の確立を目指す
4	ユビキチンシステムの異常に由来する疾患の病態解明と治療戦略 ユビキチン PJ Ubiquitin Project 松田憲之	ユビキチンは細胞内において、タンパク質やオルガネラの品質管理を介してその運命を決定づける因子である。我々は第3期プロジェクト期間中に、遺伝性パーキンソン病や Ngly1 欠損病の発症がユビキチン化の異常と密接に関係することを明らかにしてきた。本プロジェクトでは、ユビキチン化の異常が上記の疾患を引き起こす仕組みを分子レベルでさらに解明するとともに、その知見に基づいた治療戦略の確立を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ パーキンソン病発症における未解決問題の解明：特に発症部位特異性の原因を解明する ◆ Ngly1 欠損病の発症メカニズムに基づく治療戦略を確立する ◆ ユビキチン化を介して損傷ミトコンドリアが除去される分子メカニズムの解明から、パーキンソン病の発症機構に迫る
5	幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬 幹細胞 PJ Stem Cell Project 原 孝彦	最近、画期的ながん免疫療法が開発され、多くのがん患者の命が救われている。しかし、それが効かない悪性腫瘍や急性白血病の患者も依然として多い。そこで本研究では、我々が見つけたがん免疫増強因子と抗白血病化合物を実用化するための研究を推進する。また、ヒト iPS 細胞の培養系とヒト型免疫系を持つ動物モデルを用いて、人間のがん免疫機構の解明にも挑戦する。これらは、新しいがん治療法を開発するための重要なステップである。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ CXCL14 による細菌・がん細胞の免疫排除メカニズムとその生理的意義を解明し、がん免疫療法等の開発に役立てる ◆ がん・白血病幹細胞の生存に必須な遺伝子を同定し、新しいがん分子標的薬の開発につなげる ◆ ヒト iPS 細胞の試験管内造血とヒト型免疫系を持つマウス系統の作出を通じて、新しいがん免疫療法開発の原理と評価系を確立する
6	タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御 蛋白質代謝 PJ Protein Metabolism Project 佐伯 泰	ユビキチン・プロテアソーム系による選択的タンパク質分解経路は広範な生命現象を制御しており、その破綻は神経変性疾患やがんなどの様々な疾患を引き起こすこと、個体老化と関連することがわかってきたが、大規模かつ複雑な生体防御システムであるがゆえに、その全体像は不明である。そこで、本プロジェクトでは、最先端手法の導入によりユビキチン・プロテアソーム系の基本原理を解明し、関連疾患の発症機構を理解するとともに、近年、世界的に進展しているユビキチン創薬の分子基盤を提供する。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ユビキチン・プロテアソーム系の制御分子解明と制御 ◆ プロテアソーム関連疾患の発症機構を解明する ◆ ユビキチン・プロテアソーム系の創薬標的を探索する
7	認知症の分子機構 認知症 PJ Dementia Research Project 長谷川成人	近年、認知症の原因となる遺伝子が明らかとなってきたが、その治療薬開発は失敗が続いている。本プロジェクトは様々な認知症疾患の病態形成、進行の分子機構を明らかにし、早期診断、治療につながる研究を行うことを目的とし、病態を再現する細胞、動物モデルを構築すると共に、原因となる異常型タンパク質の構造を解明し、その診断、治療に役立つ基盤を構築することを目的とする。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 認知症の病態を再現する細胞、動物モデルを構築し、社会に提供する ◆ 認知症の原因となるタウの異常構造を明らかにする ◆ 神経変性の原因となるαシヌクレインの異常構造を明らかにする

No.	研究課題 PJ 略称/PJ 英語名称 リーダー名	意義	目標
8	学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明 学習記憶 PJ Learning and Memory Project 齊藤 実	記憶情報は神経細胞・グリア細胞から構成される記憶回路で形成・保持され、適宜読み出される。本プロジェクトでは短い世代交代と高度な分子遺伝学的手法が発達したショウジョウバエを用いて記憶回路の形成過程・動作原理を明らかにし、哺乳類モデルで検証する。本プロジェクトは記憶（経験）に基づく精神活動やその原型がどのように生まれ、疾患・加齢により何故障害されるのか？を分子レベルで理解する点で意義が大きい。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 神経細胞・グリア細胞から構成される記憶回路の形成・活性化機構などの動作原理をショウジョウバエと哺乳類モデルで解明する ◆ 記憶（経験）から精神活動の原型が生まれる仕組みを遺伝子・回路レベルで明らかにする ◆ 加齢体・病態モデルで記憶が障害される原因を分子・遺伝子レベルで明らかにする
9	機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践 脳機能再建 PJ Neural Prosthetics Project 西村幸男	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、これらの患者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、これまで不治の病であると考えられていた脳脊髄損傷に対する革新的な治療法“人工神経接続”を脳梗塞患者と脊髄損傷患者に適用し、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目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 脳脊髄損傷患者に対する人工神経接続による随意歩行機能再建の臨床研究を行い、治療法の確立を目指す ◆ 人工神経接続による運動機能の再建・回復の神経メカニズムを明らかにする ◆ 心と身体運動を繋ぐ神経機構を解明し、精神機能と運動機能の向上を促す介入法を開発する
10	こどもの脳のためのトランスレーショナル研究 こどもの脳 PJ Child Brain project 佐久間 啓	こどもの脳の病気に関する研究は遅れており、治療法の開発が進んでいない。中でもゲノム医学の進歩により遺伝性疾患の研究に力が注がれる一方、後天性神経疾患の病態解明と治療法開発が課題となっている。我々は臨床志向型の研究に特化し、動物モデル等を用いてその成果を臨床に直接還元できるトランスレーショナル研究を推進する。これらを通じて小児医療におけるアンメットニーズに応えることができる。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ こどもの脳の病気の動物モデル（炎症・免疫性神経疾患、てんかんなど）を用いて、特にグリア細胞の関わりに注目しながら疾患のメカニズムを解明する ◆ 病院との連携により臨床サンプルを用いたヒト疾患研究を行い、全国の小児医療機関とのネットワークを活用して多施設共同臨床研究を推進する ◆ こどもの脳の病気に対する幹細胞治療を中心に新規治療法の効果を動物モデルで検証し、有効な治療法のない疾患に対する新たなソリューションを提供する
11	脳卒中後の神経修復に関わる分子・細胞メカニズムの解明 脳卒中ルネサンス PJ Stroke Renaissance Project 七田 崇	本邦では高齢化社会が進み、脳卒中は健康寿命を短縮する大きな要因となっている。脳卒中後の麻痺や脳機能障害の程度を軽減し、脳卒中患者の社会復帰を促すような新しい治療法の開発に期待が高まっている状況である。本プロジェクトでは、脳卒中後の脳組織における修復機転の分子・細胞メカニズムを、最新の免疫学—神経科学—生化学を融合させた研究視点から解明して、新たな脳卒中治療剤の開発を行う。脳には驚くほどの修復プログラムが備わっていることが明らかになりつつあり、免疫学や神経科学の新しい研究手法を応用することによって神経修復に関わる分子・細胞メカニズムが詳細に解明されることが期待できる。脳卒中研究を新しい角度から発展させることにより、脳卒中後の神経修復を促進し、患者の社会復帰を助ける薬剤の開発を主目標として研究を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 脳卒中後の脳内で作られる修復担当細胞の誘導メカニズムを明らかにしその機能や生理的意義を明らかにすることによって新しい脳卒中の治療法を開発する ◆ 脳卒中後の脳内では神経回路が再構築され、失われた身体機能を代償しようとする。この分子・細胞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 ◆ 脳卒中や認知症では脳内に炎症が起こって病態を悪化させるが、炎症を起こす原因物質を脳内から排除する分子メカニズムを解明することにより脳卒中や認知症の悪化を阻止、発症を予防する治療法の開発につなげる
12	脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム 脳神経回路形成 PJ Developmental Neuroscience Project 丸山千秋	現代社会では対人関係やコミュニケーション障害を特徴とする、自閉症スペクトラム（ASD）やその他の精神疾患の発症率が増加している。しかしこれら疾患の原因となる脳の器質的異常は未解明な部分が多い。本プロジェクト研究はこの課題に対し、“脳の構築原理の理解”という観点からその発症原因の解明にアプローチする。脳・神経回路構築の基本原理を知り、発達障害、心の病の原因や高次脳機能の異常についての理解を深める。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ サブプレートニューロン（SpN）の脳構築過程における機能を解明する ◆ 抑制性ニューロンと興奮性ニューロンがどのようなタイミングで移動し、また互いにその配置への影響があるのか明らかにする ◆ シナプス形成におけるプロテオグリカンの機能を解明する
13	統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発 統合失調症 PJ Schizophrenia Research Project 新井 誠	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、根本的な原因はいまだ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、臨床医学と基礎科学の両側面から統合失調症の原因究明を進め、より有効な予防・診断・治療法を開発を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 統合失調症の予防・診断・治療に有用な新たなバイオマーカーを明らかにする ◆ 統合失調症発症をもたらす分子基盤を究明し、新たな先制医療戦略を確立する ◆ 都立病院と連携して、より有効な治療法を開発を目指す
14	うつ病のバイオマーカーと新規治療法の確立 うつ病 PJ Affective Disorders Research Project 楯林義孝	うつ病など気分障害は未だ客観的診断法もなく、治療法も十分ではない。一方、認知症のリスク因子となるなど、社会的負担は大きい。真の病態解明には、脳やストレスなどの基本原理の解明に加え、正しい診断に基づくバイオマーカーからモデル動物を用いた新規治療法開発など、重層的な研究が必須である。本プロジェクトでは、ヒト臨床研究から、動物モデル・成体オリゴデントロサイト培養系を用いた基礎研究など、独自研究を有効に連結し、新規バイオマーカー・治療法の臨床開発を実現する。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 動物モデル研究とヒト臨床研究を効果的に結びつけ、糞便や血中バイオマーカーなど、うつ病の客観的診断法の開発・確立を行う ◆ 動物モデルより見出されたうつ病新規治療法・病態改善薬などをヒト臨床に応用し、その病態機序を脳細胞レベルで解明する ◆ 気分障害がリスク因子となるアルツハイマー病などの認知症の新たな根本治療法を開発する

No.	研究課題 PJ 略称/PJ 英語名称 リーダー名	意義	目標
15	睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発 睡眠 PJ Sleep Disorders Project 本多 真	現代社会では慢性的な睡眠障害が増加している。睡眠障害は個人の健康面で身体・精神疾患のリスクとなるだけでなく、特に眠気は社会経済的損失にも結び付く。しかし睡眠覚醒制御の基盤は未解明、良質な睡眠の客観的定義も未確立である。本研究では重度の眠気を呈する過眠症に焦点を当て、その病因・病態指標を解明する。生理的睡眠の基盤の検討と合わせ、過眠症や中途覚醒型不眠の新たな診断・治療法の開発につなげる。成果を睡眠障害予防や健康維持増進に応用することは重要な社会的課題である。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 過眠を呈する睡眠障害の病態を明らかにし、診断・予防・治療法を開発する ◆ 健康的で良質な睡眠の条件を明らかにする
16	依存性物質の作用機序解明とその医療応用 依存性物質 PJ Addictive Substance Project 池田和隆	様々な依存性物質は、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やストレス解消のために広く用いられている。本プロジェクトでは、依存性物質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、依存症候群などの新たな予防法、治療法、回復法を開発し、個別化疼痛治療法などの疼痛管理技術の向上や、発達障害やうつ症状、精神病症状の治療法の改善と新規開発を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 依存性物質の作用機序に基づく依存症候群などの予防法、治療法および回復法を開発する ◆ 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目指す ◆ 発達障害やうつ症状、精神病症状の治療法の改善と新規開発を目指す
17	インフルエンザ・デング熱及び肝疾患に対する予防と治療 感染制御 PJ Viral Infection Control Project 安井文彦	毎年、世界中で様々なウイルス感染症によって、人的にも経済的にも甚大な被害を受けている。その多くに対して、有効なワクチンや治療法が確立されていない。本プロジェクトでは、毎年冬季に流行を繰り返す季節性インフルエンザや新型コロナウイルスの慢性感染や脂肪性肝炎を起因とした肝硬変及び肝臓に対し、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を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 季節性及び新型コロナウイルスの新規ワクチンの開発と病態発症機序を解明する ◆ 肝疾患病態解明及び肝硬変治療薬の開発とその作用機序を解明する ◆ 新規デング熱ワクチンの開発と病態発症機序を解明する
18	ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発 ウイルス感染 PJ Neurovirology Project 小池 智	エンテロウイルス属は中枢神経疾患から手足口病まで多様な病態を示す大きなウイルス属であり、日本やアジアで大きな流行が発生している。これらのウイルスの複製に関わる宿主細胞側の因子の同定や複製メカニズムの解析、病原性の強弱を規定するウイルス側遺伝情報の解析を行い、ウイルス病原性発現機構を解明する。これらの情報を元に感染モデル動物の作成やそのモデルを用いたワクチンや抗ウイルス薬の開発を行い、本感染症の制御を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ エンテロウイルスの複製機構を解明する ◆ エンテロウイルスの病原性を規定する遺伝情報を解明する ◆ 手足口病ワクチンを開発する
19	網膜・視神経の保護と再生による視覚障害の治療法の開発 視覚病態 PJ Visual Research Project 原田高幸	日本における失明原因は、その多くが緑内障をはじめとする、網膜と視神経の変性疾患である。しかしこれまでに神経保護を目的とした治療法は無く、また視神経については細胞移植療法が困難なことから、根本的な治療法は確立されていない。視覚病態プロジェクトでは、遺伝子治療などの手法によって網膜と視神経を保護し、さらに視神経を再生するという、全く新しい治療法の開発を目標とする。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 緑内障および網膜・視神経変性疾患に対する神経保護療法を開発する ◆ 視神経再生療法を開発する
20	糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略 糖尿病性神経障害 PJ Diabetic Neuropathy Project 三五一 憲	糖尿病患者数の著しい増加により、その慢性合併症への対策が急務となっている。末梢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。また中枢神経系にも影響を及ぼし、認知症の発症リスクを高めることが明らかとなっている。糖尿病に伴う神経変性の機構を解明し有効な治療法を確立することにより、患者の QOL 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、血管内皮細胞の培養系等を用いて、糖尿病に伴う神経変性の機構を解明する ◆ 糖尿病性末梢神経障害や認知症に対する、有効な治療法を確立する ◆ 血糖降下薬のメトホルミンや GLP-1 受容体作動薬の神経保護作用に注目し、末梢神経障害や認知症治療薬としての有用性を検証する
21	iPS 細胞技術とゲノム編集技術の融合による遺伝性疾患の治療法開発 再生医療 PJ Regenerative Medicine Project 宮岡佑一郎	ゲノム編集によりヒト iPS 細胞の遺伝情報を改変し、治療効果を高めた細胞を用いた移植治療、遺伝的背景が同一な疾患モデルなど、幅広い iPS 細胞の医療応用につなげる。逆に、ヒトのゲノム DNA を有し、あらゆる細胞種に分化できる iPS 細胞を評価系として、医療へ応用可能な、正確で高効率なゲノム編集技術の開発を行う。iPS 細胞とゲノム編集という 2 つの最先端技術を融合し、遺伝性疾患の新たな治療法を開発する。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ゲノム編集を駆使して iPS 細胞移植治療の効果を高める ◆ ゲノムを編集した iPS 細胞モデルにより疾患の発症機序を解明する ◆ iPS 細胞を評価系としてゲノム編集の正確性と効率を高める

No.	研究課題 PJ 略称 / PJ 英語名略称 リーダー名	意義	目標
22	がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用 がん免疫 PJ Cancer Immunology Project 丹野 秀崇	世界で年間約 1000 万人ががんにより亡くなっており、画期的ながんの治療法が望まれている。近年、がん細胞を認識できる T 細胞受容体 (TCR) と呼ばれるタンパク質を用いた遺伝子治療法が目覚ましい成果を挙げている。しかし、効果的かつ安全な TCR を発見することは未だに難しく、本治療法は一般化されていない。本プロジェクトではがん殺傷効果が高く、安全な TCR を迅速に発見できる基盤技術を開発することにより、TCR を用いた遺伝子治療法の一般化を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 高速抗原特異的 TCR 単離技術を開発する。 ◆ 新規技術を用いたがん特異的 TCR の網羅的解析を行う。 ◆ 単離されたがん特異的 TCR のがん殺傷効果を検証する。
23	概日時計と寿命・老化タイム - 体内時計 PJ Circadian Clock Project 吉種 光	睡眠覚醒リズムだけでなく、肝臓や大腸などの臓器も体内時計によって必要な時刻にだけ機能するように調節されている。そのため体内時計が乱れると、様々な生活習慣病の原因となる。本プロジェクトでは体内時計がどのような仕組みで 24 時間周期のリズムを作り出しているのか、遺伝子や分子のレベルで解き明かす。さらにこの理解をもとに、寿命や老化といった全く違う時間スケールで起こる現象への応用を目指す。	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 概日時計が 24 時間周期のリズムを生み出す分子メカニズムを解明する ◆ 時計が壊れると老化現象が導かれる仕組みを理解し、応用を目指す。

研究活動 (2021 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)	ゲノムの継承・維持とその障害によるがんなどの疾患発生の分子機構/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)
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、転写により形成されるグアニン4重鎖構造に依存する複製開始の普遍的機構の解析を進めた。また、染色体高次構造を形成するタンパク質の機能、構造、細胞膜との相互作用のメカニズムを明らかにした。複製チェックポイント活性化におけるClaspinの制御機構を解明し、がん細胞と正常細胞における複製制御機構の違いを発見し、それによる新規制がん戦略を提唱した。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名 Masai <i>J. Biochem.</i> (2022) in press; Yoshizawa-Sugata <i>et al.</i> (2021) 297(6):101367; Irie <i>et al. J. Med. Chem.</i> 64(19):14153-14164; Masai <i>et al.</i> (2020) <i>BBRC</i>, 531, 75; Masai and Tanaka (2020) <i>BBRC</i>, 531, 25; Yang <i>et al.</i> (2019) <i>E-life</i>, 8, pii: e50796.; Ito <i>et al.</i> (2019) <i>Scientific Reports</i>, 9(1), 18622; Masai <i>et al.</i> (2019), <i>Scientific Reports</i>, 9(1), 8618; Kobayashi <i>et al.</i> (2019) <i>Mol. Cell. Biol.</i> pii: e00364-18.; Masai <i>et al., J. Biol. Chem.</i> 293, 17033; Moriyama <i>et al.</i> (2018) <i>J. Biol. Chem.</i> 293, 3607; Irie <i>et al. Eur. J. Med. Chem.</i> 130, 406; 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; Toteva <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>J. Biol. Chem.</i> 291, 6316; e0132595; Kanoh <i>et al.</i> (2015) <i>Nature Struct. Mol. Biol.</i> 22, 889; Yang and Masai 11th international symposium on DNA Damage Response & Human Disease (isDDRHD-2020), November 5-6, 2020 (Invited); 正井 久雄 第93回日本生化学会大会 シンポジウム『ゲノム反応中間体としての非B型核酸:その構造と生物学的意義』2020年9月14-16日; 正井 久雄ら 第43回日本分子生物学会年会 MBSJ2020 ワークショップ『核様体DNAの複製と品質維持の最新研究』2020年12月2~4日; Masai <i>et al.</i> Cold Spring Harbor Laboratory Meeting September 3-7, 2019, USA; Masai <i>et al.</i> EMBO Workshop on Fission Yeast/ The 10th International Meeting July 14-19, 2019 Barcelona, Spain; 正井 久雄, ワークショップ『染色体DNA複製研究のニューフロンティア』 第42回 日本分子生物学会年会 2019年12月3-6日, 福岡</p> <p>(3) 国内外の研究状況 染色体の複製・組換え・修復等の研究は、種々の生物種で進んでいる。複製開始の酵素的的研究は出芽酵母の系で国外で急速に進行している。我々は複製プログラムの制御因子Rif1を世界に先駆けて同定した。Rif1はG4結合を介して核膜近傍に機能的なクロマチン高次構造を形成する。又、細菌からヒトまで保存された普遍的な複製開始機構にG4が関与する可能性を指摘した。しかし、G4のゲノム機能制御における役割の全体像、細胞内での存在様式、その形成がいかに制御されるかという根本的な問題が未解決である。</p>	<p>(1) 成果の概要 • Rif1の多量体形成能はC末領域に存在し、coiled-coilドメイン構造を有し、4量体あるいは、それ以上の多量体を形成する。 • Rif1C末端変異はHeLa細胞でもゲノムワイド複製タイミングを変化させる。 • Rif1欠損はES細胞において2細胞遺伝子群を強力に活性化する。その活性化にヒストンH3 K27アセチル化が関与する。また2細胞期にRif1の発現パターンが大きく変化し、これがその機能抑制をもたらす(<i>J. Biol. Chem.</i> 2021)。 • Rif1の核膜局在には、C末のコイルドドメイン構造を介した多量体形成とリン脂質結合が要求される。 • Rif1は複製箇所にもバルミトイル化をうける。また、種々の核内複製因子もバルミトイル化を受け、これをみいだした。 • Rif1増産は、内在性のRif1の核内局在を変化させ、核膜近傍にクロマチンを濃縮することにより染色体分配、細胞分裂を阻害し、細胞死を誘導する。 • 大腸菌において、転写プロモーターとG4形成配列から複製開始ユニットを合成することに成功した。 • 種々の生体ストレスにより、複製チェックポイントが活性化される。高温、ヒ酸塩処理は、直接複製を阻害し複製チェックポイントを活性化する。一方、浸透圧ストレスや低酸素は、間接的に複製チェックポイントを活性化する。 • Integrated stress response (ISR)経路で活性化されるISR, PERK, HIRは、チェックポイントからの回復を阻害する可能性が示唆された。 • Cdc7, ASKは血球細胞、神経細胞、肝細胞などで異なる増殖への要求性を示す。 • 血球細胞においては、複製チェックポイント活性化はClaspinKO株でも観察される。したがって、T/B細胞ではClaspin以外の仲介分子が複製チェックポイントを活性化する。 • Cdc7阻害との併用でがん細胞死を誘導する標的を同定した。 (2) 今後の見込み・計画等 • Rif1-G4複合体、Rif1-G4-脂質複合体の分子形態をCryo電顕及びX線結晶構造解析により詳細に解析。 • Rif1C変異体のクロマチン結合、染色体相互作用の解析。 • G4構造の形成がヌクレオソーム構造を除外する機構の解明。 • 核内因子のバルミトイル化の生物学的機能の解明。 • G4/RNA-DNA hybrid依存的DNA複製開始の酵母細胞、動物細胞での検証 • 血清飢餓、高温、浸透圧、酸化など種々の生体ストレスによる複製障害誘導あるいはChk1活性化のメカニズムの解明。 • Claspinの分子内相互作用による活性制御メカニズムの解明。 • 神経、血球細胞におけるCdc7及びASK非依存的増殖のメカニズムの解明。 • 新規G4プロローブの開発とそれを用いた、細胞内のG4構造のゲノムプロファイリング、ダイナミクスの解析。 • Cdc7阻害との併用により細胞死を誘導するメカニズムの解明。</p>
	<p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2020年4月~2023年3月 (5年間) (2) 研究者名 高井 裕子 森山 賢治 田中 卓 加納 豊 井口 智弘 田島 陽一 伊藤 さゆり Chi-Chun Yang 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 (脳神経回路形成) 長澤 和夫 (東京農工大) Huilin Li (Van Andel Research Institute) 神田 大輔 (九州大学)</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	難聴の遺伝的要因と発症機構の解明/難聴プロジェクト (プロジェクトリーダー：吉川欣亮)
研究内容	研究成果
<p>(1) 概要 先天性難聴は新生児の約1,000人に1人と高頻度で発症する。また、聴力は加齢に伴い衰え、65歳を超える高齢者では3人に1人が加齢性難聴を発症すると推定されている。さらに、危険な音響レベルでのパーソナルオーディオの使用により、10〜30歳世代を中心に世界の10億人以上が聴覚組織・細胞損傷に起因した騒音性難聴を発症する可能性にさらされている。従って、難聴の発症メカニズムの解明、診断法、予防法および治療法の確立は今後高齢者人口が増大する東京都にとって重要な課題である。</p> <p>我々のプロジェクトでは、1) 順遺伝学の技術を用いてマウスモデルから新たな難聴原因遺伝子の同定、2) 多くの難聴の主要な原因となる内耳有毛細胞の形成・維持機構の解明、3) ヒト難聴の発症機序の解明のための動物モデルの樹立に基づき、難聴の新たな予防・治療法の確立を目的に研究を実施する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Exp Anim</i>, 71, 241-252, 2022. • <i>Neuroscience</i>, 478, 100-111, 2021. • 第31回日本耳科学会総会・学術講演会, 2021, 東京 </p> <p>(3) 国内外の研究状況 ヒトにおいてはこれまで数多くの難聴発症原因遺伝子が同定されているが、加齢性難聴および騒音性難聴との関連が実証された遺伝子はほぼ明らかとなっていない。一方、有毛細胞の遺伝子治療、再生研究は、支持細胞からの分化転換、AAVを介した遺伝子治療に多くの研究機関が取り組んでいるが、医療応用できる有毛細胞の再生技術は確立されておらず、遺伝子治療も侵襲性を有し、安全性が確保されているとは言えない。また、内耳細胞の再生・保護に明確な有効性を示す予防・治療薬も見つかっていない。</p>	<p>(1) 成果の概要 ①難聴遺伝子同定のための遺伝子座マッピングシステムの構築 新生児難聴の多くは単一遺伝子変異によって病態が発症するため、その同定は比較的容易であるが、加齢性難聴および騒音性難聴の多くは複数のゲノム多型によって表現型が修飾されるため、遺伝的原因を明らかにすることは極めて困難である。そこで我々はマウス近交系の亜系統に着目することで遺伝的背景からの影響を極力排除した難聴の発症原因となる遺伝子座のマッピングシステムを構築した。我々は、C57BL/6 および BALB/c マウスについて亜系統間遺伝子型を高速でタイプングすることによって化学変異源によって樹立した難聴モデルマウスの発症原因遺伝子および BALB/cA マウスの早期型高周波音難聴の発症原因遺伝子座の同定に成功した。</p> <p>②ミオシン VI (MYO6) のハプロ不全による進行性難聴の発症機序の解明 ミオシン VI (MYO6) のハプロ不全はヒトにおいて言語獲得後に発症する進行性難聴の原因となることが報告されている。ここで我々は欠損変異モデルマウスを作製し、ハテロマウスの聴覚表現型を長期的に解析した。MYO6 ハプロ不全モデルマウスは、聴覚細胞は正常に形成され、1ヶ月齢の聴力は野生型と同等であるが、2ヶ月齢から高周波音域が低下し、また、雌マウスでより有意な聴力低下が認められた。また、ハプロ不全モデルマウスの難聴発症は早期的な有毛細胞の聴毛基底部の融合が認められ、この原因は MYO6 と相互作用し、聴毛基底部に局在するタンパク質群の聴毛頂部側への局在異常であることが示唆された。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 <ul style="list-style-type: none"> • 本年度構築したマッピングシステムを用いて加齢性難聴および騒音性難聴の発症に関与する遺伝子を同定する。 • MYO6ハプロ不全モデルマウスおよび他のハプロ不全マウスをモデルとし、野生型アレルの遺伝子発現活性化による新たな難聴治療法の開発を目指す。 </p>
	<p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2020年4月〜2025年3月 (5年間) (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) 喜多知子 鈴木沙理 宮坂勇輝 務台英樹 (教育研修生) 侯 雪合 三浦郁生</p>

主な研究成果

<p>研究課題名 (研究代表者名)</p>	<p>カルパインによる生体機能維持の分子機構／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)</p>
<p>研究内容</p>	<p>研究成果</p>
<p>(1) 概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 細胞内タンパク質切断酵素「カルパイン」活性の異常（不全及び亢進）は神経変性疾患、筋ジストロフィー、食道炎、皮膚疾患、眼疾患、循環器系疾患などの発症または悪化要因となる。 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、多面的かつ継続的なアプローチによって病態の分子機構を解明することが必要である。 不明な部分の多い「カルパイン」が生体機能を維持するメカニズムとび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している。 <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>BBMol Cell Res</i> 1869 (2022) 119188. <i>Encyclopedia of Biological Chemistry III</i> (2021) 280-291. <i>Bioscience Report</i> 40 (2020) BSR20200552. <i>Biology Open</i> 9(2020) bio048975. <i>BBAProteins and Proteomics</i> 1868 (2020) 140411. 日本薬学会 第141年会 (2021.3.27, online). TREAT-AD Calpain Mini-Symposium by Sage Bionetworks (2020.11.10, online). 第93回日本生化学会大会 (2020.9.14-16, online). <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。また、カルパイン遺伝子変異によるヒト疾患に関する研究と情報交換の場が確立されてきている。当プロジェクトでは、カルパイン遺伝子変換マウスの表現型と生化学的なカルパインの生理機能解析結果との総合、特にカルパインを介した細胞間・組織間のコミュニケーションを視野に入れたカルパイン研究を心がけている。</p>	<p>(1) 成果の概要</p> <p>ヒト疾患に直接関わるカルパインの挙動・活性異常、及び、カルパインの新たな構造機能相関・制御機構について以下の知見を得た。</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、骨格筋における代謝バランスの異常が認められる。 骨格筋におけるCAPN3の活性異常は他の臓器へと伝達されており、KIとKOでは代償能力に質的な違いが示唆される。 <p>皮膚に発現するカルパイン12 (CAPN12)</p> <ul style="list-style-type: none"> CAPN12の発現上昇は皮膚疾患（乾癬など）の病態悪化と相関する可能性がある。 乾癬モデルマウスにおいて、CAPN12以外にも発現が亢進するカルパイン分子種が存在する。 皮膚におけるカルパイン活性阻害が皮膚疾患の症状緩和に役立つ可能性がある。 <p>その他のカルパインについて</p> <ul style="list-style-type: none"> カルパイン7、カルパイン10、及び、カルパイン15は、いずれもプロテアーゼ活性により機能していることが、遺伝子変換マウス及び細胞の解析により明確になった。新規の活性化メカニズムの存在が示唆された。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <p>カルパインの様々な作用形式を考慮しつつ、各カルパインの遺伝子変換マウスの表現型解析をすすめる。医学研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）を積極的に活用するとともに、所内外のエキスパートと新たな共同研究を展開する予定である。研究結果をもとに「健康な状態を保つためのカルパインの働き方」を明確にするこことで、都民の健康増進や科学・健康に関する意識の高揚に貢献できるような情報発信の機会を作っていきたい。</p>
	<p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 小野弥子 秦 勝志 入江 敦 久恒智博 大内史子 野口あや (研究補助) 土井奈穂子 (協力研究員) 塚田岳大 礪波一夫 尾嶋孝一 山本 圭 (客員研究員) 大海 忍</p>

主な研究成果

研究内容	研究成果
<p>研究課題名 (研究代表者名)</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っているが、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(PD)」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を解明してきた。また、DJ-1遺伝子変異に由来する遺伝性PD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・発表学会等 筆頭/責任著者の論文・総説 <ul style="list-style-type: none"> ・ Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2021年 ・ J. Cell Sci., 2021年 ・ Neurosci. Res., 2021年 ・ Autophagy, 2021年 ・ EMBO J., 2021年 共著者論文 <ul style="list-style-type: none"> ・ Commun. Biol., 2021年 ・ BBA Mol. Cell Res., 2021年 発表学会 <ul style="list-style-type: none"> ・ 第44回日本分子生物学会年会, 2021年 (Workshop 招待) ・ 第20回日本ミトコンドリア学会年会, 2021年 (シンポジウム招待) <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、損傷ミトコンドリアに付加されたユビキチンがマイトファジーを誘導するメカニズムの分子生物学・生化学的な解析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」や「変性依存的なミトコンドリア移行 (J. Cell Sci. 2021)」という独自の切り口からの研究を続けている。</p> </p>	<p>ユビキチンシステムの異常に由来する疾患の病態解明と治療戦略 ／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>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2020年4月～2021年12月 (1年9ヶ月間)</p> <p>(2) 研究者名 松田 憲之 吉田 雪子 山野 晃史 小谷野 史香 (プロジェクトスタッフ)</p> <p>小島 和華 木下 大生 (外部支援研究員)</p> <p>霍 安妮 宇田川 智里 萩原 禅 宿院 丈 (研修生)</p> <p>川脇 純子 高橋 ちかげ 木村 まゆみ 山岸 麗香 吉田 芽重利 (研究補助員)</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極めて重要な知見である。 ・ 我々は遺伝性パーキンソン病の原因因子 PINK1(タンパク質リン酸化酵素)とParkin(ユビキチン連結酵素)が“損傷ミトコンドリアのユビキチン化を介した品質管理”を担うことを報告してきた。特筆すべき成果として、PINK1の基質がユビキチンであることや、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報告した (Nature 2014; JCB 2015)。昨年度(2021年度)には、Parkinによって損傷ミトコンドリアに付加されたユビキチンが、オートファジー分解シグナルに変換される仕組みを解明した。つまり、ユビキチン結合タンパク質のOPTN(Optineurin) が、損傷ミトコンドリアのユビキチンとATG9の両方と相互作用することで、ユビキチン依存的なマイトファジーを誘導することを報告した(JCB 2020)。 ・ 本年度(2021年度)は、以下の成果を報告した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ (1) PINK1とParkinがマイトファジーを誘導する際に下流で機能する因子の探索を行い、BCAS3とC16orf70を同定した。両者は複合体を形成した。さらにBCAS3 - C16orf70複合体が、PI3Pとの結合を介してマイトファジー誘導時に隔離膜に局在化する新規因子であることを解明した(Autophagy 2021)。 ・ (2) 細胞質脱糖鎖酵素(NGLY1)欠損は、重篤な症状を示すが、その原因は不明であった。NGLY1が欠損した細胞では、N型糖タンパク質がFBS2によってユビキチン化され、それがプロテアソームの活性を低下させることで細胞毒性を発揮するという「NGLY1欠損症の発症機構」を解明した(PNAS 2021)。 ・ (3) PINK1やParkinとは異なる遺伝性パーキンソン病の原因因子DJ-1が、新しい仕組みでミトコンドリアに移行することを示した。つまり、Unfolding依存的にN-末端側の非αヘリックス領域がミトコンドリア移行シグナルに変換されることを解明した(J. Cell Sci. 2021)。 ・ 来年度からは東京医科歯科大学に異動する予定である。 </p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬／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 近年、オプジーボのような画期的ながん免疫療法が開発され、多くの重症がん患者の命が救われている。しかし、これらが効かないがん患者は多数存在し、がん免疫療法の適用拡大と新しい分子標的薬の開発が求められている。本研究では、ヒトの腫瘍ネオ抗原を同定するためのシステム構築、CpG DNA-CXCL14によるがん免疫系活性化の分子機序解明、急性Tリンパ芽球性白血病(T-ALL)に対する特効薬の開発、癌幹細胞のRNA代謝に働くRNAヘリケースDDX1の機能解明を、4本の柱とした基礎研究を推進する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>Micromachines</i>, 11: 305, 2020. ・ <i>Exp. Cell Res.</i>, 390: 111915, 2020. ・ <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>, 30: 127837, 2021. ・ <i>Nucl. Acid Res.</i>, 2021. 49: e40, 2021. ・ <i>J. Immunol.</i>, 207: 459-469, 2021. ・ <i>Front. Cell Dev. Biol.</i>, 10: 870629, 2022. </p> <p>(3) 国内外の研究状況 欧米で修飾核酸とチエックポイント阻害剤とを組み合わせたがん患者の臨床試験が進行中である。しかし、ヒトの腫瘍ネオ抗原を同定する有効な手法や、CXCL14を利用した免疫増強剤はまだ開発されていない。T-ALL薬に関しては、欧米で複数の臨床試験が実施されているが、認可には至っていない。最後に、DDX1はゲノムDNAのG4構造と結合するため、G4を介した転写の抑制・脱抑制機構は、世界的にホットな研究トピックとなっている。</p>	<p>(1) 成果の概要 MHCヒト化ヘテロES細胞から作製したキメラマウスの精細胞を用いて顕微授精を実施し、生殖系列伝搬に成功した。またXO型ES細胞からMHCヒト化ヘテロES細胞を作製し、そのキメラマウスを野生型マウスと交配することによっても、生殖系列伝搬したMHCヒト化ヘテロマウスを得ることに成功した(特許出願済み)。第2に、独自に開発したヒトiPS細胞オルガノイド培養系を用いて分化誘導した造血幹・前駆細胞(HSPCs)では、臍帯血由来HSPCsと比べて受容体型チロシンキナーゼFLT3の発現レベルが極めて低いことを見出した(論文投稿中)。次に、CXCL14とCpG DNAの結合様式とTLR9送達メカニズムに関する原著論文を発表し、サーカディアンリズムによって制御される体息期のCXCL14発現上昇が常在菌の過増殖を防いでいることを証明した(論文印刷中)。第3に、我々が創出した抗T-ALL化合物Ra#37/Ra#61の薬効発揮に特定の脂肪酸代謝酵素が必要十分であることを証明した。本剤は酵素量依存的に細胞死を誘導するユニークな抗白血病薬である。最後に、我々が開発したAll-in-one cKOシステムの原著論文を発表し、さらにDDX1がtRNAのスプライシングに関与していることを証明した(論文投稿中)。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 MHCヒト化マウスについては、ヘテロマウス群の交配、あるいはMHCヒト化ホモES細胞の体細胞核移植によって、MHCヒト化ホモマウス系統の樹立を目指す。ホモマウスが致死だった場合には、ヘテロマウスのマウスMHC遺伝子群をゲノム編集によって破壊する。ヒトiPS細胞の分化研究では、難題である造血幹細胞の誘導に加えて、機能的な樹状細胞の誘導にも注力する。CpG DNA-CXCL14受容体の研究は、同定した4種類の膜タンパク質の機能解明を中心に据える。抗T-ALL薬の開発については、Ra#37/Ra#61の作用メカニズム解明と<i>in vivo</i>薬効検証を行うことで創薬研究を前進させる。最後に、DDX1に関する役割を証明し、ライシングと初期胚遺伝子群の発現制御における役割を証明して、一流雑誌の論文発表へと繋げていきたい。</p>
	研究期間・研究者名等

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御／蛋白質代謝プロジェクト (プロジェクトリーダー：佐伯 泰)
研究内容	研究成果
<p>(1) 概要 ユビキチン・プロテアソーム系による選択的タンパク質分解の異常が神経変性疾患や自己免疫疾患、がん、発達障害などの様々な疾患を引き起こすことが明らかとなってきた。しかし、ユビキチン・プロテアソーム系は大規模かつ複雑な生体防御システムであり、未だに選択的なタンパク質分解を保障する分子メカニズムが不明であり、関連疾患の発症機構も不明である。そこで、本プロジェクトでは、ユビキチン修飾の構造多様性(ユビキチンコード)、プロテアソーム制御因子、プロテアソーム変異マウスなどの解析を通じて、選択的タンパク質分解の作動機構を分子レベルで明らかにするとともに、プロテアソーム関連疾患の発症機構を解明すること で、近年、進展が著しいユビキチン創薬の分子基盤を提供する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 Mol Cell 81, 1411-1424 (2021) Genes Cells 26, 298-312 (2021) J Med Chem 64, 15868-15882 (2021) EMBO Rep 23, e51182 (2022) Plant Cell 34, 1354-1374 (2022) 実験医学 39, 1620-1627 (2021) 生化学 93, 536-540 (2021) MEDCHEM NEWS 31, 136-142 (2021) J Biochem 171, 261-268 (2022) 第62回日本神経学会学術大会 日本プロテオーム学会2021年大会 第94回日本生化学会大会 第44回日本分子生物学会年会</p> <p>(3) 国内外の研究状況 プロテアソーム阻害剤や標的タンパク質分解誘導剤などユビキチン創薬が世界的に大きく進展しており、ユビキチン・プロテアソーム系の基礎研究に対するニーズと期待が高まっている。当研究室は先端的なユビキチン・プロテオーム解析法や全身性プロテアソーム変異マウスの開発に成功しており、世界的にみても高い研究レベルにある。</p>	<p>(1) 成果の概要 ① ユビキチン修飾の構造多様性 <ul style="list-style-type: none"> 新規ユビキチンコードとして USP39 を同定した (論文準備中)。 認識タンパク質として USP39 を分解誘導する標的タンパク質分画をスクリーニングし、低濃度 (100 pM) で H-PGDS 分解を誘導できること、プロテアソーム分解によりオプターゲットが皆無であることを見出した (J Med Chem 2021)。 ユビキチンと高親和性 (Kd: ~1 nM) で結合する人工抗体モノポドイを名大と共同開発し、パーキンソン病患者脳切片のレベーターの検出に有用であることを見出した (特許出願 2022-10877)。 ② プロテアソーム制御因子 <ul style="list-style-type: none"> 高浸透圧ストレス刺激によりプロテアソームがユビキチン基質と液-液相分離したタンパク質分画を形成することを見出した (Nature 2020)、本年度は細胞老化や ATP ベル低下において同様の構造体が生じることを見出した (Nat Commun 誌改訂中、論文準備中)。 プロテアソームと相互作用するユビキチンリガーゼ E6-AP (別称 UBE3A、アンジェリマン症候群の責任遺伝子) のノックアウト細胞において、新生不良タンパク質が不溶性画分に蓄積することを発見し、E6-AP がリポソーム品質管理機構と関連することを発見した。 ③ プロテアソーム変異マウス <ul style="list-style-type: none"> 発達障害患者由来の変異をもつ全身性プロテアソーム機能減弱マウスの開発に成功し、成長遅滞、腎機能低下、肝機能低下の他、頭部形態異常や動き出し遅延、上位中枢性の痛覚異常などの新たな表現型を見出した (特願 2021-166891)。 <p>(2) 今後の見込み・計画等 最先端プロテオーム解析を駆使して、選択的タンパク質分解誘導剤 (サリドマイド誘導体、PROTAC) の特異性評価、ユビキチンコード識別分子群の基質選択性、プロテアソーム活性制御因子の機能解析をさらに進展させる。世界初となる全身性プロテアソーム変異マウスの解析を通じて、これまで解析が困難であった動物個体でのプロテアソーム高次機能を解明する。</p> </p>
	<p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間) (2) 研究者名 (常勤研究員) 佐伯 泰 遠藤彬則 土屋 光 富田拓哉 米川博通 (客員研究員) 村田茂徳 (東大薬) 川原裕之 (都立大) 出水庸介 (国立衛研) 大竹史明 (星薬大) 林 剛介 (名工大) (協力研究員) 安田さや香</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	研究内容	研究機構 認知症の分子機構／認知症プロジェクト (プロジェクトリーダー：長谷川成人)	研究期間・研究者名等
<ul style="list-style-type: none"> 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、これか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、結果を臨床現場に還元すると共に、実験モデルの作製に取り組んでいる。 論文掲載誌・発表学会名等 Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG, Kametani F, Arai M, Yoshida M, Falcon B, Structures of TDP-43 filaments from amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration, <i>Nature</i> 2022 Jan;601(7891):139-143. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer H, Vidal R, Hallinan G, Lashley T, Saito Y, Shigeo S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A, Mann D, Kovacs G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres S, "Structure-based classification of tauopathies", <i>Nature</i> 2021 Oct;598(7880):359-363. Tarutani A, Miyata H, Nonaka T, Hasegawa K, Yoshida M, Saito Y, Murayama S, Robinson AC, Mann DMA, Tomita T, Hasegawa M. Human tauopathy-derived tau strains determine the substrates recruited for templated amplification. <i>Brain</i> 2021 Sep 4;144(8):2333-2348. 他 国内外の研究状況 日本ブレインバンクネットの凍結脳から調製した試料を用いてタウオパチー患者脳のタウ線維、ALS/FTDのTDP-43線維の構造解析を実施し、疾患分類に大きく貢献した。本研究で構築された動物モデルは治療薬の評価などにも使われている。 	<ul style="list-style-type: none"> 成果の概要 筋萎縮性側索硬化症(ALS)と前頭側頭型認知症(FTD)の患者脳に蓄積するTDP-43の構造解析 愛知医科大学、英国MRC分子生物学研究所との共同研究で、2例のALS/FTD患者脳に蓄積するTDP-43線維の構造解明に微鏡で解析し、世界ではじめてそのTDP-43線維の構造解明に成功した。ALS/FTD患者のTDP-43線維はTDP-43の1本のプロトフィラメントからなるアミロイド様線維構造が見いだされ、線維中心はTDP-43の低複雑性ドメインの282-360残基からなり、これまで報告のないダブルスパイラル状の折り畳み構造をとっていた。 タウオパチー患者脳に蓄積するタウ線維の構造解析 神経病理学的に診断された様々な疾患の脳組織から、タウ線維を調製し、クライオ電子顕微鏡を用いてその構造を決定しました。これまでに研究されてきた疾患に加えて、今回新たに、進行性核上性麻痺 (PSP)、球状グリア性タウオパチー (GGT)、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) のタウ線維の構造を決定しました。加齢性関連タウアストログリアタウオパチー (ARTAG)、家族性英国認知症 (FBD)、家族性デンマーク認知症 (FDD)、およびタウ遺伝子MAPTのイントロン10内の+3および+16位の変異を持つ遺伝性の症例のタウ線維の構造も解明しました 患者脳由来のタウ線維を導入するタウオパチー細胞モデル タウオパチー患者脳から抽出したタウ線維を培養細胞内に導入すると鋳型依存的なタウの線維形成が培養細胞内で再現されることを実証しました。 今後の見込み・計画等 今後も様々な認知症、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の異常病理について詳細に解析を進め、実際の病態に近い細胞、動物モデルを構築し、認知症の根本的治療法、治療薬の開発につなげたい。 	<ul style="list-style-type: none"> 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間) 研究者名 長谷川成人 野中 隆 細川雅人 鈴木元治郎 鈴掛雅美 亀谷富由樹 木村妙子 河上 緒 樽谷愛理 久永眞市 	

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	研究内容	学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明/学習記憶プロジェクト (プロジェクトリーダー：齊藤 実)	研究期間・研究者名等
<p>(1) 概要 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。 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>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 ・ Saitoe et al, <i>Neurosci Res</i> 178, 1-9 (2022) ・ 齊藤 実 医学のあゆみ 11, 1110-1114 (2021) ・ 第44回日本神経科学学会 ・ 第44回日本分子生物学会</p> <p>(3) 国内外の研究状況 コネクトーム解析等から神経細胞の結合様式が一細胞レベルで詳細に進み、各行動過程での神経活動に対する解剖学的対応付けin vivoイメージングなどにより大きく進展している。一方で単なる神経活動では説明出来ない事象も見出されており、この解明が脳の働きを理解する上で不可欠であることが認識されてきている。</p>	<p>研究 成 果</p> <p>(1) 成果の概要 ・ 加齢体では長期記憶学習後グルタミン酸 (Glu) 依存性にドーパミン (DA) 作動性神経の神経活が過剰となっていることを in vivoの発光イメージング解析から実証した。 ・ ショウジョウバエ嫌悪性匂い条件付けにおいて、シヨックに応じた記憶中枢キノコ体へのDA放出が、グリア細胞から開口放出されたGluにより、DA神経細胞が活性化されることで起こることを示した。 ・ in vivoイメージングにより条件付け中だけでなく条件付け後も持続するDAの放出過程を見出した。さらにこの条件付け後のDA放出が条件付け中のDA放出より条件付けの成立には重要であること、さらにこの過程を担う分子機構がオランダマン下DA放出の分子機構と極めて類似していることを見出した。 ・ 熱逃避行動を指標としてショウジョウバエで情動伝染を見出し、これが視覚情報により、羽化後の他者との相互作用を経て発達すること、これに関与する一組のセロトニン作動性神経細胞を見出した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ・ 長期記憶学習後のGluレベルの変動が加齢体で観察されたDA神経細胞の活動上昇と相関しているか、in vivoイメージングと薬理的解析で調べる。 ・ グリア細胞からGlu放出による嫌悪情報の伝達が一般的なものかを明らかにするため、シヨックだけで無く、苦味や熱など他の嫌悪刺激についても調べる。 ・ 情動伝染の発達を裏打ちする神経回路の形成を調べる。</p>	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025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 鈴木力憲</p>	

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践／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)
研究内容	研究成果
<p>(1) 概要 日本には10万人の脊髄損傷患者、130万人の脳梗塞患者がおり、これらの患者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。脳機能再建プロジェクトでは、これまで不治の病であると考えられていた脳脊髄損傷に対する革新的な治療法“人工神経接続”を脳梗塞患者と脊髄損傷患者に実践し、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目指す。また、脳・脊髄損傷患者の多くは心の病を併発し、それが機能回復の妨げになっている。そこで、精神機能と運動機能の向上を促す介入法を開発する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 論文掲載誌 <ul style="list-style-type: none"> • The Journal of Physiology 2本 • Journal of Rehabilitation Neurosciences • Clinical Neurophysiology • Neuroscience Research • 運動器リハビリテーション </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となると考えられ、今後大きな注目が集まることが期待される。</p>	<p>(1) 成果の概要 <ul style="list-style-type: none"> • 脊髄後根を切断することによって体性感覚入力を失った感覚麻痺モデルサルスの運動機能回復過程に伴う大脳運動野・体性感覚野の活動の再編過程を明らかにした。 • 情動的イメーজが前帯状回や腹側中脳などの意欲関連領域を賦活させ、運動成果向上をもたらすことを見出した。 • fMRIニューロフィードバック法により任意のタイミンングでヒトの意欲関連領域の賦活量を操作することに成功した。 • 脊髄損傷モデルサルスに対して、皮質ニューロンと脊髄間の人工神経接続を行った結果を解析した結果、脊髄に接続されたニューロンだけでなく、接続されていないニューロンも運動に関連した活動変化をすることを明らかにした。 • 拡散神経トラクトグラフィ法を用いて、巧緻運動制御を支える神経路であるヒト皮質脊髄路の発出皮質領域の同定、皮質内の分布の定量化に成功した。 • ARとMR画像に基づく生体モデルを用いて、ヒトの下肢末梢神経と腰仙神経叢を拡張現実空間上で可視化する技術を開発した。 </p> <p>(2) 今後の見込み・計画等。 <ul style="list-style-type: none"> • 脊髄損傷モデルサルスを用いて運動機能と体性感覚機能を同時に再建する双方向人工神経接続を開発する。 • 脳表面に電極を留置した患者の体性感覚野の電気刺激と惹起された体性感覚経験の時間的関係を明らかにする • fMRIニューロフィードバックによる意欲関連領域の脳活動操作で気分と運動成果を改善できるか検証する。 • 頸髄損傷モデルサルスが人工神経接続によりタスクパフォーマンスを改善した時、接続元やその周辺の皮質ニューロンがどのような活動変化を行うのか明らかにする • MRI拡散トラクトグラフィ法を用いて、同側脊髄に投射する皮質脊髄路の発出皮質領域と皮質内の分布を定量的に明らかにする。 </p>
	<p>研究期間・研究者名等 (1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間) (2) 研究者名 西村幸男、中山義久 田添歳樹、横山 修 菅原 翔、鈴木迪諒 兼重美希、中川晃 臼田 升 (客員研究員) 河合一武 (日本大学) 宇川義一 (福島医科大) (協力研究員) 高橋琢哉 (横浜市立大学) 阿部弘基 (横浜市立大学) 中島和希 (横浜市立大学) 星野真人 (ホンダ) 大熊二郎 (ホンダ) 椎名あす香 (ホンダ) 星由賀里 (ホンダ) 西島充崇 (ホンダ) 茨木拓也 (NTTデータ) 桃木美登里 (NTTデータ) 清水祐一郎 (NTTデータ) 加藤健治 (国立長寿研) 谷川広樹 (藤田医科大)</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	研究内容	研究成果	研究期間・研究者名等
<p>(1) 概要</p> <p>① 臨床研究</p> <p>1) 新型コロナウイルス感染症の神経合併症に関する研究、 2) 自己免疫性神経疾患と抗神経抗体、3) 急性脳炎・脳症の 病態解明と新規治療法開発、4) 小児神経疾患における新規 バイオマーカーの探索</p> <p>② 基礎研究</p> <p>3) TRECK法によるグリア細胞一過性除去モデルの作成、6) ア ストロサイトのグルタミン酸刺激に対する応答、7) 多発性硬 化症モデルにおける骨髄由来制御性細胞の役割</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 論文掲載 ・ Neurology, Neurol Neuroim Neuroinflam, JAMA Neurol, Epileptic Disord, Brain Dev 特別・教育講演 ・ 日本小児神経学会・日本てんかん学会・日本神経感染症 学会 ・ Asian & Oceanian Epilepsy Congress 学会発表 なし</p> <p>(3) 国内外の研究状況 ウイルス関連急性脳症、自己免疫性脳炎等の小児の免疫性 神経疾患に関する研究は立ち遅れており、当プロジェクトは これらの疾患に対して臨床・基礎の両面から研究を実施して いる数少ない研究室である。また新型コロナウイルス感染症 の蔓延に伴い、神経合併症について引き続き検討する必要が ある。ミクログリアの研究は近年関心が高まっているが、小 児の炎症性神経疾患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。</p>	<p>こどもの脳のためのトランスレーショナル研究/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> <p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要</p> <p>① 臨床研究</p> <p>1) 新型コロナウイルス感染症の神経合併症に関する全国調査 を行い、我が国における実態を明らかにした。</p> <p>2) 小児抗NMDAR脳炎のinternational consensus guidelineを作成 し、標準的な治療指針を示した (Neurol Neuroim Neuro- inflam)。</p> <p>3) 小児抗NMDAR脳炎に関するメタアナリシスで臨床的特徴と 最近の治療の傾向を明らかにした (JAMA Neurol)。</p> <p>4) MOG抗体関連脱髄性疾患に関する全国調査を行い、我が国 における実態を明らかにした。</p> <p>② 基礎研究</p> <p>5) TRECK法 (特定の細胞にヒトジフテリア毒素受容体を発現 させ、毒素により標的細胞を選択的に死滅させるシステ ム) を用いて、ミクログリアを選択的に除去するモデルを 開発した (遺伝子改変動物室との共同研究)。</p> <p>6) アストロサイトがグルタミン酸刺激に応答してlipocalin-2を 産生することを明らかにした。</p> <p>7) p38 MAPKが実験的自己免疫性脳脊髄炎における骨髄由来制 御性細胞の動態に及ぼす影響を検討した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究ではバイオオマーカー・自己抗体と臨床所見との関 連を明らかにする。また小児免疫性神経疾患の診断基準や 診療ガイドライン作成などを通じて小児神経疾患の診療水 準の向上に貢献する。 基礎研究ではTRECK法によるグリア細胞一過性除去モデル を中心に、アストロサイトとミクログリアのin vivo研究を 加速する。また小児神経疾患の動物モデルを用いた研究に 力を入れる。 	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 脳・神経科学研究分野 佐久間啓 神山邦子 堀野朝子 西田裕哉 森山剣光 中井理恵 森 貴幸 藤田基資 鈴木智典 多田弘子 東京都立府中療育センター 小児科 田沼直之 東京大学発達医学 星野 愛 淑徳大学 林 雅晴</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 脳卒中は死因の第4位、寝たきりの原因の第1位を占めている。本邦では脳卒中对策基本法が成立し、脳卒中患者の機能予後を改善する治療手段の確立が求められている。本研究では、脳卒中で損傷した神経回路を、代償的に再構築するための脳細胞を誘導・維持する分子メカニズムを解明して、画期的な神経機能改善薬の開発につなげる。</p> <p>・ 論文掲載誌・発表学会名等 論文掲載 ・ <i>PLOS Biol.</i> 19(5):e3000939 (2021)</p> <p>総説 ・ 最新臨床脳卒中学第2版下巻 日本臨床増刊80(2):668-672 (2022) ・ 実験医学増刊 39(15):2415-2420 (2021)</p> <p>学会講演 (招待講演) ・ Stroke Immunology Conference (国際脳卒中の免疫会議) ・ 第62回日本神経病理学会総会 ・ 第29回日本Cell Death学会 ・ 第44回日本神経科学大会</p> <p>・ 国内外の研究状況 脳における炎症病態 (神経免疫学) は、様々な神経・精神疾患に対する有望な治療標的であると考えられており、世界的な関心が高まっている。本プロジェクトは主に脳血管障害 (脳卒中) を題材として研究を進めており、脳梗塞後の炎症における分子・細胞メカニズムの詳細を、世界に先駆けて解明した (Nat Med 2009, 2012, 2017, Nature 2019)。第4期プロジェクトでは、これまでにほとんど未解明であった、脳卒中後の修復機転の分子・細胞メカニズムの解明に挑んでおり、脳卒中後の機能回復を促進、持続させる画期的な治療薬開発を目指している。</p>	<p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要 ① 脳梗塞における新たな炎症惹起因子の同定 脳梗塞における新規の内因性炎症惹起因子として DJ-1 (Park7) タンパク質を同定した。細胞外に放出された DJ-1 は炎症を惹起する作用を有することから脳梗塞における新たな治療標的となり得ることが証明できた (<i>PLOS Biol</i> 2021)。</p> <p>② 脳梗塞後の炎症収束と神経修復メカニズムの解明 脳梗塞におけるリン脂質とその代謝物に注目して研究を進め、脳梗塞後の炎症収束と神経修復に関わる新規の脳修復的な脂質を同定することに成功した。この脳修復的な脂質は、脳梗塞周囲で産生されるホスホリパーゼA2の働きによって生成され、神経細胞に対して神経修復的な作用をもたすことが明らかとなった。このような脳修復的な作用を持つ脂質を脳梗塞モデルマウスに投与すると、神経修復に関わる遺伝子群の発現を増進させ、機能回復を促進することができた。同様の分子メカニズムは脳梗塞患者の脳組織においても観察することができた。このように脳は自律的な修復能を内在する臓器であることが証明できていることが可能ならば、画期的な脳機能回復食の開発に応用可能であると考えられる (特許申請済み、論文投稿中)。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 本プロジェクト研究を開始して5年が経過し、脳卒中後の炎症、修復を開始・収束させる詳細な分子・細胞メカニズムの詳細が明らかになりつつある。治療薬開発に向けた展開を進めており、脳卒中患者の機能予後を改善できる治療剤を実現させたい。</p>	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 常勤研究員 七田 崇 酒井誠一郎 津山 淳</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 本プロジェクト研究は“脳の構築原理の理解”という観点から精神・神経疾患発症原因の解明にアプローチする。脳形成におけるサブプレートニューロン(SpN)の機能解析による脳構築のメカニズムの解明や、基本的なシナプス形成のメカニズムを解明することで、発達障害、心の病の原因や高次脳機能の異常についての理解を深め、将来的にはその治療への応用を目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> • Front Neurosci.(2022) • Int J Mol Sci.(2021) • Front. Cell Dev.Boil.(2021) • Sci Adv.(2021) • Front Neural Circuits.(2021) • Neuron(2020) • Cell Reports(2020) • 神経発生討論会(2021) • 日本学術会議第一部心理学・教育学委員会主催 公開シンポジウム(2021) • 第35回都医学研サイエンスカフェ • 日本分子生物学会年会(2020、2021) • 日本神経化学大会(2020) • 日本小児神経学会学術集会(2020) • 日本神経科学大会(2020、2021) <p>(3) 国内外の研究状況 シナプス形成や神経細胞移動など神経回路形成初期の異常が様々な精神疾患の原因になることが明らかになつてきた。これら疾患の病因を解明し、適切な治療法を開発するには、脳神経回路形成の基礎的な分子機構を解明する必要がある。サブプレートニューロンは最初期に誕生、成熟するニューロンで、脳神経回路形成の初期段階に重要な役割をすることが示唆されている。また、プロテオグリカンの異常と自閉症発症との関連も明らかになりつつある。</p>	<p>(1) 成果の概要</p> <p>① 大脳皮質形成におけるサブプレートニューロン(SpN)の機能 昨年度に引き続き、SpN の分子発現マーカーを探索した。今年度は新たに NeuroD1-Cre ERT2 の Tg マウス系統で補足される細胞集団を用いて解析を行い、新規のマーカー候補遺伝子を同定した。また、SpN 制御マウス作製に向けて DTR-flox マウスを用いた実験も開始した</p> <p>② 多小脳回の新規の原因遺伝子 Pak2 のマウス脳構築における機能解析 多小脳回の患者から見つかってきた、Pak2 の遺伝子変異を持つ発現プラスミドをマウス脳や、培養神経細胞へ導入すると、細胞移動の異常やアクチン動態の異常が見られ、本遺伝子の脳形成への関与が明らかになった。</p> <p>③ 神経回路形成におけるプロテオグリカンの機能解析 シヨウジョウバエ幼虫の神経筋接合部 (NMJ) におけるシナプス形成、可塑性の成立に、へパラン硫酸修飾酵素である Sulf、Hs3stB が関与していることを見出した。また、マウスで Hs3st4 を細胞種特異的に KO するための flox マウスを作成した。今後は SpN 特異的にノックアウトを行って脳形成への影響を解析していく。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpN のサブタイプによる役割の違いを明らかにしていく • SpN の数を DT 毒素により減少させる条件を決定し、その脳構築への影響を調べる • へパラン硫酸の糖鎖修飾のシナプス形成、及び大脳皮質形成における機能を解析する。 	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名</p> <ul style="list-style-type: none"> • 丸山千秋 • 神村圭亮 • 隈元拓馬 • 守屋敬子 • 客員研究員 前田信明 (前プロジェクトリーダー) • 由良 敬 (お茶の水女子大) • 野村 真 (京都府立医大) • 研究技術員 平井 久美子 小田嶋 愛子 高橋 淑子 • 研修生 阿知波ひとみ (お茶の水女子大) • 和田 京介 (北里大学)

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 統合失調症の分子基盤を「糖化」を軸に、生理液体、細胞・動物モデル、剖検脳を活用したアプローチから明らかにする。特に、①臨床研究を推進し、新規治療薬の社会還元とその薬理作用を個体・細胞レベルで解明する。②遺伝子変異を有する症例や奏功症例等の代謝産物・ゲノム・臨床情報を踏まえ、疾患の予後予測や治療反応性に寄与する因子を明らかにする。③剖検脳での知見を基盤に、糖化脆弱性に関わる脳内病態回路を解明する。④糖化脆弱性の遺伝要因、心理社会的ストレス等を組み合わせることで、臨床に即したモデル動物の作出と行動薬理的解析を推進する。ヒトiPS由来アストロサイトやマウス初代神経細胞等を活用し、新たな抗糖化物質等を同定する。⑤都立松沢病院、社会健康医学センター等と連携を図り、糖化制御とライフコース軌跡を軸に、統合失調症の革新的な予防・治療戦略の創出、先制介入点の同定を目指す。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 Iino et al., Front Genet. 2021; Hirai et al., Sci Adv. 2021; Miyashita et al., NPJ Schizophren. 2021; Toriumi et al., Redox Biol. 2021; Saiga et al., Sci Rep. 2021; Yoshikawa et al., Transl Psychiatry. 2021; Kobori et al., PLoS One. 2021; Toriumi et al., Transl Psychiatry. 2021; 総説2件 (糸川ら, 精神誌2021; 糸川ら, 日本看護心理学会誌 2021); 国際学会2件 (Arai et al., 14th The International Millard Reaction Society; Ishida et al., The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2021); 国内学会19件 (日本生化学会大会、日本メイラード学会、日本生物学的精神医学会、日本精神神経学会学術総会、日本統合失調症学会、日本遺伝性腫瘍学会学術集会、日本遺伝子診療学会、日本心理学会、日本児童青年精神医学会総会); 普及活動・講演会等63件..</p> <p>(3) 国内外の研究状況 ヒト、動物、細胞、in vitro レベルでの多面的視点から、糖化ストレス変動と表現型との関連、糖化が介在する遺伝子発現制御など、精神疾患の思春期発症機序に迫る研究ストラテジーは国内外において皆無である。本プロジェクトでは客観的診断に有用なバイオマーカーを同定すると同時に糖化制御を軸にその分子機序解明を継続している。</p>	<p>統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発／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 ①指先AGEsが発症直後の病態にも関与することを見出し、報告した。ペントシジン及び新規マーカーを活用して症例を層別化した。②AKR1A1に新たな遺伝子変異を同定し、その機能低下が統合失調症と関連することを明らかにし、報告した。③ペントシジン蓄積型症例の脳病理解析から、その局在を明らかにした。④経時的な細胞内ペントシジン蓄積を呈する新たな細胞モデルを構築することに成功した。⑤精神病様体験の持続を予測可能な複数種のマイクロRNA発現を同定することに成功した。⑥霊長類を活用して糖化軌跡の定量することに成功した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 早期のライフステータスにおける糖化ストレスの中枢神経系への感受性が将来の精神疾患リスクを高めるという仮説に基づき、バイオサンプリング動物モデル、細胞モデル、in vitroモデルを活用した糖化ストレスのトラジェクトリーと健康アウトカムとの関連解明を継続する。特に、糖化曝露環境を反映するマウスモデルを利活用し、ライフステータスの糖化ストレスと精神疾患リスクの因果を明らかにすることを目指す。また、社会健康医学健康センター、ゲノム医学研究センターとの連携のもと、精神疾患好発期を含むライフステータス経断的に糖化プロファイルを検証し、糖化制御を標的とした治療戦略及び有効な先制介入点の社会還元を目指す。</p> <p>次年度以降も、①都立松沢病院との連携を強化し、ペントシジン、指先AGEs、マイクロRNAなどのバイオマーカーを軸に症例を層別化し、糖化制御とライフステータスにおける健康アウトカムとの関連を解明する。②思春期疫学コホートと疾患バイオサンプリングデータの相互検証から、糖化ストレスの軌跡から逸脱を引き起こす遺伝×環境因を探求することにも、先制介入点の同定を目指す。③ヒト剖検脳を活用したペントシジン蓄積の脳病理学的解析に加え、④新たなペントシジン蓄積モデル動物の作出とその行動薬理的解析を行う。⑤ペントシジン蓄積細胞モデルを利用した候補予防薬・治療薬スクリーニング実施とその分子機序解明を推進する。⑥社会実装に結びつく糖化制御を基軸とした疾患の原因・病態究明と予防法開発の創出を目指す。</p>	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025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 石田裕昭 (非常勤職員) 小幡菜々子 野原泉 島中真衣 鬼頭育代 田畑光一 小堀晶子</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	研究内容	うつ病のバイオマーカーと新規治療法の開発/うつ病プロジェクト (プロジェクトリーダー：楯林義孝)	研究期間・研究者名等
<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(以下aOPCsと総称する)の基礎研究とスクリーニング系(以下aOPCs)の開発、5) 新規バイオマーカー、治療法の臨床治験等を行っている。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 <u>Y Matsuda, Y Tatebayashi*</u>他 (2020) <i>Transl Psychiatry</i>10:170. <u>Y Matsuda, K Aoki, N Nihonmatsu-Kikuch, Y Tatebayashi*</u>他 (2021) <i>Sci Rep</i> 11(1):16713. doi: 10.1038/s41598-021-96094-0. <u>N Nihonmatsu-Kikuch, Y Matsuda, K Aoki, Y Tatebayashi*</u>他 (2021) <i>Commun Biol</i> 4(1):870. doi: 10.1038/s42003-021-02404-7.</p> <p>(3) 国内外の研究状況 超少子高齢化の進行で、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いる。さらに認知症大綱には6%の認知症患者の発症を減少させるとの政府目標が盛り込まれる予定で、うつ病を起点とした認知症予防は今後ますます重要になっていくと考えられる。我々のうつ病モデルは、睡眠障害を伴う世界初のモデルとなっており、今まで主流だったマウスより高い競争力を持つと思われる。また、ADの根治療開発が頓挫している中、aOPCs培養法は、成体脳由来細胞としてADの新たな細胞モデルとなろう。</p>	<p>研究成果 (1) 成果の概要 第3期プロジェクトでは、社会敗北ストレスをラットに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。さらに、行動異常と相関するEEG異常（特に海馬θパワー）、血液バイオマーカー、糞便中物質など、客観的診断法のシームを見出した。すなわちこのモデルは内因性、ストレス性も含め、うつ状態の病態モデルと成り得る。さらに5種類の抗炎症物質にうつ状態改善効果・睡眠改善効果があることを見出した。産学連携研究で新たな抗うつ物質を複数発見し、現在物質特許申請中または準備中である。今後はヒトへの応用を目指す。成体脳由来aOPCs培養法の確立などを行い、新規aOPCsマーカーplexin-B3を発見し、今まで謎が多かったaOPCs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aOPCs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る。驚いたことに上述の新規aOPCs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（特願成立）。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細胞モデルとなろう。また、aOPCsの新たな機能解析でも、グリ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発表した。さらにインタ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 第4期プロジェクトでは、うつ病モデル動物研究とaOPCsとADの関連研究を引き続き行う。モデル動物から見出された血中・便中・EEGバイオマーカー候補はヒト（サンプル）を用いて検証する。さらに今後は、抗炎症薬による臨床治験を計画し、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たい。一方、基礎研究では、新たなaOPCsの役割を明らかにする。さらに培養aOPCs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>(1) 研究期間 2020年4月～2022年3月 (2年間)</p> <p>(2) 研究者名 楯林義孝 菊池尚美 青木和久 松田芳樹</p>	

主な研究成果

<p>研究課題名 (研究代表者名)</p>	<p>睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発／睡眠プロジェクト (プロジェクトリーダー：本多 真)</p>	<p>研究期間・研究者名等</p>
<p>(1) 概要 現代社会では生活様式や労働の質的変化的変化から睡眠障害が増加している。睡眠障害の日常・社会生活上での最大の問題は眠気に伴う認知機能低下であり、効率低下や産業事故は莫大な社会経済的損失(推定15兆円/年)をもたらす。しかし重度のQOL障害を伴う中枢性過眠症の診断は遅れがちで根治療法もない。本研究では日本人に多い過眠症の遺伝子解析と機能検討から病因解明を行うとともに、病態指標や病的眠気評価法を確立し、適切な診断分類の提唱とその普及啓発を行う。さらに睡眠覚醒の基盤となる神経細胞内エネルギー代謝基盤を解明し、睡眠と睡眠障害改善に結びつける。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 ① Miyagawa T et al. A variant in orexin receptor-2 is associated with self-reported daytime sleepiness in the Japanese population. J Hum Genetics 2022/1/17 ② Tanida K, Miyagawa T. Genome-wide association study of idiopathic hypersomnia in a Japanese Population. Sleep Biol Rhythms.20,137-148, 2022 ③ Honda M et al Absence of multiple sleep-onset rapid eye movement periods (SOREMPs) is not a specific feature of patients with pathological sleep prolongation. Sleep Biol Rhythms.20, 107-114, 2022 ④ 本多真 睡眠・覚醒障害(Sleep-wake Disorders) ICD-11分類と病名解説シリーズ各論12 精神神経誌124(3): 192-197 [2022/3/25]. 国内外の研究状況 国際統合睡眠医学研究機構ではマウスでの大規模mutagenesis研究を進めている。しかしマウスには睡眠と覚醒のみがあり、「眠気」を区別できない。本プロジェクトは、臨床症例と出発点とし臨床検体をを用いた解析とその症状/睡眠検査との関連を調べ、臨床現場に還元する体制をとる。国内屈指の過眠症外来/発達外来をもつ晴和病院/小石川東京病院との密接な共同研究で800以上の症例蓄積が完了、日本人集団での生物指標・病態指標や遺伝因環境因の検討が可能となっている。 また睡眠覚醒の神経機構を支える神経細胞のエネルギー状態について、神経細胞内ATP濃度のin vivoリアルタイム計測法を活用し、世界に先駆けて睡眠制御の代謝基盤を解明している。</p>	<p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要 ① 中枢性過眠症の生物指標の探索同定 ・ 中枢性過眠症のひとつである特発性過眠症は、家族内発症が多いが遺伝因不明で病態も未解明、診断基準はあるもの適切な病態指標が確立されておらず、有効な治療法に乏しい特徴がある。国内多施設共同研究によって収集した多数症例を用いたGWASで(ゲノムワイド有意に達しないが)特発性過眠症関連候補遺伝子を見出した[論文②]。睡眠覚醒関連遺伝子上に標的を絞って探索を行い、オレキシン2受容体と眠気の関連を見出し[論文①]、またオレキシン前駆体上の一塩基変異が特発性過眠症のリスクを5倍とすることを見出した。この変異により成熟型オレキシンへのプロセッシングができなくなることin vitroで示し、変異を持つ人の眠気が強いことを確認した(4月にプレス発表にもオレキシン神経異常を示す一群が存在することを示した[論文②])。</p> <p>② 主観的眠気の適切な評価法検討 ・ 特発性過眠症の現行の診断基準には、病的眠気(反復睡眠潜時検査における睡眠潜時の短縮と24時間PSGによる総睡眠時間遷延)に加えて、ナルコレプシーとの鑑別のために入眠時レム睡眠期(SOREMP)が1回以下という条件がある。しかし睡眠遷延を示す特発性過眠症の病態にSOREMP数は無関係であり[論文③]、診断基準変更の提唱を行った。ICD11発効(2022.2)に伴い新たに独立章となった睡眠覚醒障害分類の普及啓発のための紹介を行った[論文④]。</p> <p>③ エネルギー代謝からみた睡眠覚醒制御の基盤研究 ・ 第3期PJで睡眠覚醒状態依存的な神経細胞内ATP濃度の変動が大脳皮質全体で同期する機序として、汎性投射性の覚醒神経系であるセロトニン神経系の関与を検討した。セロトニン神経光賦活によりアストロサイトが活性化され(cAMP上昇、Ca増加)、グリコーゲンが分解されて神経細胞へ乳酸が供給される機序の証明を行った。[論文投稿中]</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ① ナルコレプシー発症仮説「自己免疫機序によるオレキシン神経細胞お変性」について、CD4+CD8+T細胞を分取し網羅的DNAメチル化解析をすすめ、ナルコレプシーの遺伝因と環境因の同定を行う。 ② 眠気は睡眠と覚醒の中間段階であるが、一次元で規定されるものではない。病的眠気評価法として睡眠潜時短縮に加え総睡眠時間遷延が定義されたが、さらに入眠時レム睡眠期など新指標の意義を検討、眠気についての複合的概念を検証・提唱する。 ③ セロトニン神経系の光賦活だけでなく光抑制を用いた系が神経細胞内ATP濃度にどう影響するか検討を進める。逆に特定の神経細胞での細胞内ATP濃度操作を行い、それがセロトニン神経・睡眠覚醒にどう影響するか明らかにして、良質な睡眠の条件の一旦を明らかにする。</p>	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 宮川 卓 夏堀晃世 平井志伸 (基盤技術研究員) 小島 崇 (協力研究員) 嶋多美穂子 佐藤暢夫 (非常勤研究員/含外部支援) 高沢克子 権 秀珍 (クオン スジン) (実験補助員/含外部支援) 関 康子 本多芳子 新保裕子 大房京子 (シニア研究員) 児玉 亨 岡戸晴生</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	依存性物質の作用機序解明とその医療応用／依存性物質プロジェクト (プロジェクトリーダー：池田和隆)	研究期間・研究者名等
<p>(1) 概要 依存性物質の作用機序を解明することで、依存性物質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・うつ病などの関連神経疾患の治療に関する研究を進めた。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 et al. <i>Frontier Pharmacol</i> 12:802701. (2021) ・ Nishizawa et al. <i>Mol Pain</i> 17:1744806921999924 (2021) など、原著論文29件、総説等13件、学会発表・講演等101件 (2020、2021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、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、国ごとの問題の違いや依存性物質に対する感受性の人種差などがあり、本邦での問題の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世界的にない。鎮痛に関しては、個別化医療の重要性や実現性が世界的に高まっている、中でも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。関連神経疾患研究においては、動物実験と臨床研究は融合的な展開にはなっていない。特に、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なく、難治性うつ病に治療効果のあるケタミンの作用機序も不明であり、研究開発が求められている。</p>	<p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要 ① 薬物依存研究 ・ 様々な依存性物質のシグナル伝達を担うGIRKチャネルに遺伝子変異を持つウィーバーマウスで、覚醒剤嗜好性の消失などを見出した。また、GIRKチャネル阻害能を有するイフェンプロジルの覚醒剤依存治療効果をプラセボ対照二重盲検試験によって一部明らかにした。 ・ 線虫がモルヒネ嗜好性を示すことなどを見出した。 ・ 脳内報酬系で中心的役割を果たすドーパミンを欠乏させたマウスを解析し、このマウスが示す異常な運動亢進の際には、海馬神経細胞が特異的に活動していることを見出した。 ・ 麻薬である5-MeO-DIPTの作用機序を見出した。 ・ 未成年者において、ゲーム課金制度の問題を見出した。 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として、<i>P4R2</i>, <i>TRPM8</i>, <i>457N2</i>, <i>SCN9A</i>, <i>LPARI</i>, <i>HS3ST4</i>, <i>CMRI</i>, <i>SLC17A9</i>, <i>P2RY12</i>, <i>C3orf20</i>の遺伝子多型を見出した。 ・ 電気痙攣療法によってモルヒネ鎮痛効果が増強するメカニズムを動物実験により明らかにした。 ③ 関連神経疾患研究 ・ 統合失調症患者での喫煙や他の精神疾患との関係をポリジェニックリスクスコア解析により明らかにした。胎生期のピクロトキシネン暴露が自閉症様行動を引き起こすことを見出した。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 ① 薬物依存研究 ・ 当プロジェクトが中心となって日本学術会議アディクション分科会の活動を進めている。覚醒剤依存症治療薬の開発やギャンブル障害の動物モデルが作られる計画である。 ② 鎮痛研究 ・ テララーメイド疼痛治療を開始している、今後はその改良や拡大が期待できる。引き続き関連遺伝子多型を見出す計画である。 ③ 関連神経疾患研究 ・ うつ病や統合失調症、またADHD、ASDなどの発達障害の病態メカニズムの解明を進め、新規治療法および予防法の提案を目指す。</p>	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 池田和隆、井手聡一郎、笠井慎也、藤田雅代、西澤大輔、大岡静衣、古田島浩子、萩野洋子、森屋由紀、青木謙典、天野功二郎、柏井洋文、大谷保和、長谷川準子、亀ヶ谷悦子、中山京子、江畑裕子、松島由紀子、田中美歩、高橋香央里、池窪結子、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、加藤喜久、岩下(名古)由佳、松山尚樺、山岸愛実、山口保晴、興津雅人、森井雅子、村岡 渡、佐藤敦志、岩田 健、原口彩子、平沼彩子、吉田香織、中本百合江、森野良蔵、宇野恭介、楠井優香、宮西 肇、佐々木一益、泉尾直孝、浅野昂志、藤井拓磨、山本健一、内野茂夫、小林 徹、吉井光信、曾良一郎、岩橋和彦、林田眞和、樋口 進、福田謙一、妹尾栄一、梅野 充、池田朋広、大井一高、廣中直行</p>

主な研究成果

<p>研究課題名 (研究代表者名)</p>	<p>インフルエンザ・デング熱及び肝疾患に対する予防と治療／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>研究内容</p>	<p>研究成果</p>
<p>効果的な予防法や治療法が開発されている先進諸国においても、甚大な被害をもたらす。本研究課題では、COVID-19、デング熱、高病原性鳥インフルエンザ、急性肝疾患（A型肝炎ウイルス感染症）及び慢性肝疾患（B型・C型肝炎ウイルス感染症と非アルコール性脂肪肝炎）の発症メカニズムを解明し、安全かつ有効な治療及び予防法の確立を目指す。</p> <p>(論文) 1) Yasui F, et al. <i>Sci Rep.</i> 2022; 12(1): 4150; 2) Sanada T, et al. <i>J Epidemiol.</i> 2022; 32(2): 105-111; 3) Honda T, et al. <i>mSphere</i> 2021; 6(3): e01342-20; 4) Saito M, et al. <i>Nat Commun.</i> 2021; 12(1): 2654; 5) Takagi A, et al. <i>Front Microbiol.</i> 2021; 12: 764816; 6) Yamane D, et al. <i>Cell Chem. Biol.</i> 2021; S2451-9456</p> <p>(学会) 1) 安井文彦ら 第25回日本ワクチン学会学術集会 2021, 2) 本田智子ら 第25回日本ワクチン学会学術集会 2021, 3) 本田智子ら 第65回日本薬学会関東支部大会 2021, 4) 山地賢三郎ら 第28回肝細胞研究会 2021, 5) 山根大典ら 第63回日本脂質生化学会 2021, 6) 山本直樹ら 第68回日本ウイルス学会学術集会 2021</p> <p>COVID-19：COVID-19は未だ収束の目途が立たない。国内メーカー各社が国産ワクチンの開発を進めている。我々は安全かつ、広域交差反応性及び長期免疫持続性が期待できる高度弱毒化ワクチンである。慢性肝疾患：肝硬変治療薬の開発が望まれている。我々は線維化抑制と線維分解をバランスよく誘導できる新規治療薬の開発しており、医師主導治験を実施するとともに、非侵襲性の治療評価マーカーの探索と薬剤の作用機序の解析を行っている。デング熱：現在認可されているデング熱ワクチンについては、未感染乳幼児がワクチンを接種した後にデングウイルスに感染すると重症化率が増すことが問題となっている。そこで、この重症化に起因するとされる抗体依存性感染増強を惹起しない、細胞性免疫を主体とした新規ワクチンの開発を複数の研究機関と共に進めている。</p>	<p>(1) 成果の概要</p> <p>① COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> 東京都関連施設14病棟の協力のもとに進めた大規模抗体価測定において、SARS-CoV-2に対する抗体保有率は2020年-2021年に起きた第二波、第三波以降で急激に増加していた。推定都内感染者数は、PCR検査による確定感染者数の約4倍にも及び、無症状者を含めた潜在的な感染者が多数存在することが明らかとなった(論文2)。また、都立病院の医療従事者の協力のもと、ワクチン接種後の抗体価推移を解析した。経時的な免疫低下について、東京都モニタリング会議などで発表し、注意喚起とともにワクチンの追加接種を促した。 COVID-19ワクチン候補として作出した高度弱毒化ワクチンニアウイルスSDis株をベクターとしたSタンパク質発現ワクチン (rDis-S) のSARS-CoV-2変異株に対する有効性を解析し、広域交差反応性を実証した(論文投稿中)。更に、GMP製剤の製造法を確立し、非臨床試験用製剤の製造とそれを用いた安全性試験を進めた。 <p>② 肝炎</p> <ul style="list-style-type: none"> β-catenin/CBP選択的阻害剤PRI-724の治療機序を解明する目的で、肝線維症発症マウスモデルを用いて薬剤投与による遺伝子及びタンパク質の発現変化を網羅的に解析した。また、C型またはB型肝炎患者に対して新用法(1回4時間/週2回の12サイクル投与)による医師主導の第I/IIa相試験が都立駒込病院(共同研究機関)で実施され、評価・解析を進めている。 B型肝炎ウイルス (HBV) に対する新規治療薬の開発を目指し、肝細胞指向性脂質リポ粒子であるGalNAc-LNPに自然免疫を誘導するPolyinosinic-polycytidylic acid(pIC)を封入したGalNAc-LNP/pICを用いて、HBV持続感染ヒト肝臓キメラマウスで治療効果を検討した。 <p>③ デング熱</p> <ul style="list-style-type: none"> T細胞誘導型ワクチンとして作出した高度弱毒化ワクチンニアウイルスDIs株をベクターとしたデングウイルス (DENV) の非構造タンパク質発現ワクチン (rDIs-N25-GND) の免疫誘導能及び防御効果をマウスモデルで検討した。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> COVID-19ワクチンのGMP製剤製造とそれを用いた第I/II相試験の実施を目指す。ワクチンの有効性を示す評価方法の確立を目指す。 肝線維症治療薬候補PRI-724が示す作用のより詳細な機序の解明を目指す。HBV治療薬候補の作用機序を詳細に解析する。 新規デングワクチンの汎血清型をマウス及びヒマモセットを用いて検証する。また、予防効果とその防御機序を解析する。
<p>研究期間・研究者名等</p>	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 安井文彦 小原道法 棟方翼 山根大典 山地賢三郎 山本直樹 徳永優子 真田崇弘 松本祐介 本田智子 河野りさ 高木朝子 比嘉雅彦 外山咲紀子 古関文</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	ウイルス複製機構の解明とワクチンの開発／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)	研究期間・研究者名等
<p>(1) 概要</p> <p>エンテロウイルス71(EV71)、コクサッキーウイルスA6(CVA6)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る。その知見を元に感染動物モデル系などを確立し有効なワクチンを開発することを目標とする。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> Virulence of Enterovirus A71 Fluctuates Depending on the Phylogenetic Clade Formed in the Epidemic Year and Epidemic Region. <i>J. Virol.</i> Kobayashi K et al. 2021 95(23):e0151521. (査読有) Adaptation and Virulence of Enterovirus-A71 <i>Viruses.</i> Kobayashi K, Koike S.: 2021 13(8):1661. (査読有) Analysis of two nucleotides on the internal ribosome entry site regulating the EV-A71 neurovirulence. Kobayashi et al. 第68回日本ウイルス学会学術集会 ミニシンポジウム 2021年11月16-18日、兵庫県、神戸 <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>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実験系を持っているグループはない。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。このウイルスの病原性を決定している変異の研究においても世界をリードしている。</p>	<p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本国内で分離されたEV71株、ベトナムで分離されたEV71株をSCARB2 Igマウスに接種することにより毒力を評価した。流行年や流行地ごとに病原性が変化していることが判明した。EV71の個人間伝播に伴いわずかな変異を蓄積し、病原性の異なる新たな株群が常に生成されていることを証明した。EV71の重症例が多発する流行の発生とウイルス株の病原性に関する新しい知見である。この結果を論文発表した。 さらに上記のEV71強毒株と弱毒株のキメラウイルスを複製して毒力に影響を与える部位が5'-UTRにあることを同定し、その中でも特に2塩基の変異が重要であることを突き止めた。 阪大研究会、阪大工学部との共同研究でEV71, CVA16, CVA6の三価のウイルス様中空粒子(virus-like particle: VLP)ワクチンを開発中である。我々はSCARB2 Igマウスを用いてEV71, CVA16 VLPワクチンの有効性試験系、また移行抗体法によるCVA6の有効性試験系も確立することができた。これのモデルを用いて多価ワクチンの有効性を評価した。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> 5'-UTRに同定された強毒・弱毒性を変化させる変異がどのようなメカニズムに基づいて変化するか、そのメカニズムを探索する。 開発中のワクチンの有効性が低めであることが課題として明らかになってきたので、更なる改良ができるようにより研究を行う。 	<p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 小池 智 小林郷介 梶原直樹</p>

主な研究成果

<p>研究課題名 (研究代表者名)</p>	<p>網膜・視神経の保護と再生による視覚障害の治療法の開発／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>(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。また近年では、高齢化社会を背景に「眼の成人病」ともいえる緑内障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の開発を目指す。特に遺伝子治療などの手法によって、網膜・視神経の保護や再生を促進し、緑内障等の進行抑制に加えて、一旦失われた視機能を個体レベルで回復させることを目標とする。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guo X, Kimura A, Namekata K et al. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.</i>, 2022 • Ohashi T et al. <i>Biochemistry and Biophysics Reports</i>, 2022 • Sano H et al. <i>Journal of Diabetes Investigation</i>, 2021 • Hamada K et al. <i>British Journal of Pharmacology</i>, 2021 • Namekata K et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i>, 2020 • Nishijima E et al. <i>Scientific Reports</i>, 2020 • Harada C et al. <i>Antioxidants</i>, 2020 • 原田高幸. 第59回日本神経眼科学会シンポジウム, 2021.12.17. • Kimura A et al. <i>Neuroscience Meeting 2021</i>, 2021.11.9. • 行方和彦. 第94回日本生化学会, 2021.11.4. • 原田高幸. 第32回日本緑内障学会シンポジウム, 2021.9.10. • Nishijima E et al. <i>World Glaucoma Congress 2021</i>, 2021.7.3. • Guo X et al. <i>ARVO 2021 meeting</i>, 2021.5.4. <p>(3) 国内外の研究状況 マウスおよびマーマーモセット（霊長類）における正常眼圧緑内障モデルの確立は当プロジェクトによる世界初の成果である。遺伝子治療や幹細胞移植等によって緑内障の予防や視神経再生を誘導する方法は、世界的にも全く知られていない。</p>	<p>研究成果</p> <p>(1) 成果の概要</p> <p>1. 視神経炎における microglia の機能解明 (<i>PNAS</i>, 2022) 多発性硬化症などの神経炎症疾患においては、炎症を制御する治療法の開発が求められている。当プロジェクトでは以前、MAP3Kの1つである ASK1 が多発性硬化症の疾患モデル (EAE) の重症化に関与することを報告した (<i>EMBO Mol Med</i>, 2010)。本研究では5種類の細胞種特異的な ASK1 欠損マウスを作製した結果、microglia および astrocyte に発現する ASK1 が EAE を重症化させる一方、T細胞や樹状細胞の ASK1 による影響は少ないことがわかった。また microglia に発現する ASK1 は EAE の発症早期に、炎症性 microglia の分化とそれに続く astrocyte の活性化を促進した。逆に astrocyte の ASK1 は主に後期に microglia 活性化因子の産生を促進し、炎症の維持に働いていた。今回の結果から ASK1 が microglia-astrocyte 間の相互作用を病期特異的に制御することで、神経炎症の維持や増悪に関与することが判明した。したがって今後は ASK1 が多発性硬化症や視神経炎等における有用な治療標的となる可能性がある。</p> <p>2. P2Y₁ 受容体欠損による緑内障モデル (<i>Br J Pharmacol</i>, 2021) 緑内障患者の眼房水に含まれる細胞外 ATP 量やその分解が異常になっている点に着目し、P2Y₁ 欠損マウスを作製したところ高眼圧を示し、生後6~12ヶ月齢の期間に緑内障様症状を示すことが確認された。同マウスは開放隅角緑内障の新たな疾患モデルとなるだけでなく、P2Y₁ 受容体の活性化剤が緑内障内障点眼薬として有効な可能性が示唆された。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 当プロジェクトでは、変化した神経栄養因子受容体を用いて新たな遺伝子治療ベクターを開発し、特許申請を終えている。このベクターを眼球内に投与すると、視神経軸索障害モデルマウスにおいて強力な視神経再生効果を得られることから、視機能回復に向けた治療研究を継続する。さらに、よりヒトに近い形態的特徴を持つマーマーモセットを用いて、緑内障および視神経軸索障害モデルにおける研究を開始し、臨床応用に向けた検討を進める計画である。</p>	<p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2020年4月～2025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 西島義道 外園晶子 (東京慈恵会医科大 学眼科) 本田紗里 (順天堂大学眼科) 北村裕太 (千葉大学眼科) 清田直樹 (東北大学眼科) セグラカオリ (東邦大学理学部) 原田知加子</p>

主な研究成果

研究課題名 (研究代表者名)	糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略／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)
研究内容	研究成果
<p>(1) 概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 解糖系側副路代謝亢進、糖化、酸化ストレス、Rho/Rho kinase亢進等を介した糖尿病性末梢神経障害の発症機構解明、有効な治療法の確立 GLP-1受容体作動薬exendin-4や、てんかん・パーキンソン病治療薬zonisamideの末梢神経保護作用の機構解明 シヨウジョウバエを用いた、過栄養や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"> Scientific Reports (2021) International Journal of Molecular Sciences (2021, 2022) Journal of Neurochemistry (2021) Brain Communications (2020) Brain (2020) Histochemistry and Cell Biology (2020) 月刊糖尿病 (2020) 日本糖尿病学会、日本糖尿病合併症学会、糖尿病学の進歩、糖尿病性神経障害を考える会 日本神経科学学会、日本神経化学会、日本神経学会、日本末梢神経学会、日本ミエリン研究会 日本生理学会、日本生化学会、日本分子生物学会 <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、愛知学院大、慈恵医大、川崎医大、東京薬科大、杏林大（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>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ω3系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸は、酸化ストレスにより誘導されたオートファジーを抑制することにより、シユワシ細胞保護効果を示すことを明らかにした (<i>Int J Mol Sci</i> 2022)。 後根神経節 (DRG) ニューロンやシユワシ細胞を高グルコース・外因性ビルビン酸欠失環境下に暴露すると、解糖系-TCA回路を介したATP産生が著しく阻害され、解糖系側副路代謝や酸化ストレスが亢進し、短時間で顕著な細胞死が誘導されることを明らかにした (<i>Sci Rep</i> 2021)。 exendin-4はその胄作用（インスリン分泌促進）に加え、DRGニューロンやシユワシ細胞に直接作用し、PI3 kinase経路を介して神経突起伸長、シユワシ細胞遊走、髄鞘形成を促進することを明らかにした (<i>Int J Mol Sci</i> 2021)。 トランスサイレチンE61K変異によるアミロイドニューロパチーの病態に、シユワシ細胞のアポトーシスが関与することを明らかにした (<i>J Neurochem</i> 2021)。 高血糖下でグルココサミンが末梢神経に蓄積し、インスリンシグナルの抑制やATP産生の阻害を介して末梢神経障害の発症に関与することを明らかにした (<i>Brain Commun</i> 2020)。 zonisamideは、PI3 kinaseやMAP kinaseシグナル経路を介してDRGニューロンの神経突起伸長を促進することを明らかにした (<i>Histochem Cell Biol</i> 2020)。 <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。野生型および変性性認知症モデルシヨウバエを高糖質食または高脂肪食で飼育し、神経変性やタンパク質凝集・リン酸化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>
	<p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2020年4月～2025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) 村松憲 (杏林大)</p>

研究課題名 (研究代表者名)	研究内容	研究成果
<p>iPS細胞技術とゲノム編集技術の融合による遺伝性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)</p>	<p>研究期間・研究者名等</p> <p>(1) 研究期間 2020年4月～2025年3月 (5年間)</p> <p>(2) 研究者名 宮岡 佑一郎 加藤 朋子 高橋 剛</p> <p>共同研究者 Bruce Conklin (Gladstone Institutes, USA) Nathan Salomonis (Cincinnati Children's Hospital, USA) Chuck Murry (University of Washington) 林 洋平 (理研バイオリソースセン ター)</p>	<p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> ゲノム編集結果をEGFPとmCherryの蛍光によって検出できるレポーター-K562細胞に、DNA組換え効率の高いHEK293T細胞のcDNAのレンチウイルスライブラリーを感染させた。蛍光によるソーティングを実施し、組換えが起きた細胞に特異的に発現している遺伝子群をRNAseqにより同定した。 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遺伝子の変異を導入し、心筋細胞へと分化誘導した。RBM20タンパク質を免疫沈降し、CLIPseqにより結合しているmRNAを同定したところ、変異RBM20タンパク質が正常なRBM20タンパク質に比較して、非特異的に多数のmRNAに結合することが明らかとなった。さらに、変異RBM20タンパク質に結合するmRNAと、筋萎縮性側索硬化症の原因である変異FUSタンパク質に結合するmRNAに共通性があり、心筋症と神経変性疾患が類似性を持つことを見出した。 Single Particle isolation System (SPIS)という自動1細胞分注装置を用いて、ゲノム編集を行ったHEK293T細胞の1細胞由来クロンを多数単離して解析したところ、細胞1個ずつに着目するとゲノム編集が同時多発的に起きていた。結果として、全ての標的遺伝子が編集される細胞と、全くゲノム編集が起こらない細胞に二極化することが明らかとなった。 遺伝性肝疾患であるウイルソン病の原因となるATP7Bの変異を、ゲノム編集により健康者由来iPS細胞に導入すると、あるいは患者由来iPS細胞が持つATP7Bの変異を修正することで、ウイルソン病疾患モデルを確立した。理研の林洋平博士との共同研究で、ATP7Bの変異によりCeruloplasminの分泌量が低下すること、これらの症状をレンチノイドが回復させることを見出した。 <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> 蛍光レポーター-K562細胞を用いて同定した、組換えによるゲノム編集を促進することが予測される分子の機能を解析する。 SPISによる1細胞ごとのゲノム編集結果解析手法を、ヒトiPS細胞などの正常な染色体数を維持した細胞種にも適用する。 iPS細胞由来神経系細胞を用いた、アルツハイマー病モデルを新たな疾患モデル作製として確立する。
<p>研究課題名 (研究代表者名)</p>	<p>(1) 概要</p> <p>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。さらに、ゲノム編集技術の発展により、iPS細胞の遺伝情報改変が可能となりつつあり、応用の可能性は大きく広がっている。</p> <p>本プロジェクトでは、iPS細胞のゲノム編集を、治療効果を高めた細胞を用いた移植治療、遺伝的背景が同一な疾患モデルなど、幅広いiPS細胞の医療応用につなげる。逆に、ヒトのゲノムDNAを有し、あらゆる細胞種に分化できるiPS細胞を評価系として、医療へ応用可能な、正確で高効率なゲノム編集技術の開発を行う。これらの研究を通して、遺伝性疾患の新たな治療法の開発を目的とする。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 原著論文 *同等貢献</p> <ul style="list-style-type: none"> *Fenix AM, *Miyaoka Y, et al. Gain-of-function cardiomyopathic mutations in RBM20 rewires splicing regulation and re-distribute ribonucleoprotein granules within processing bodies. <i>Nature Communications</i> 12:6324. 2021 <p>日本語総説</p> <ul style="list-style-type: none"> 中島 一徹、宮岡 佑一郎 CRISPR-Cas9とその医療応用 <i>臨床免疫・アレルギー科</i> 76:437-442, 2021 <p>発表学会</p> <ul style="list-style-type: none"> Cold Spring Harbor-Asia, Liver Development, Metabolism, Disease & Cancer Meeting 第44回日本分子生物学会年会 日本ゲノム編集学会第6回大会 <p>(3) 国内外の研究状況</p> <p>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組みも進んでいる。</p>	

主な研究成果

研究センター名 (研究代表者名)	がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用/がん免疫プロジェクト (プロジェクトリーダー：丹野 秀崇)	研究内容	研究成果	研究者名
<p>(1) 概要 T細胞は細胞表面に発現するT cell receptor (TCR) を介し、病原細胞が発現するpeptide-HLA (pHLA) 複合体を認識し、病原細胞を殺傷する。近年、がん特異的TCRをがん患者のT細胞に発現させる遺伝子治療法が目覚ましい成果を挙げている。しかし、既存の技術ではがん特異的TCRを発見することが困難であったり、HLA拘束性の問題から発見されたがん特異的TCRは極一部の患者にしか適用できないといった問題が存在し、本治療法を一般化することが困難である。そこで本プロジェクトでは抗原特異的TCRとその標的pHLAの相互作用を一度同定できる技術を開発することにより、がん特異的TCRをどのような患者からも迅速に発見し、誰でも安全に受けられる新規がん遺伝子治療法を開発する。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 Li et al. Neurology Neuroimmunology&Neuroinflammation 8(5):e1034. 2021. 第50回日本免疫学会学術集会 <u>Hidetaka Tanno et al</u> ポスター発表</p> <p>(3) 国内外の研究状況 がん特異的TCRを用いた臨床試験は94件が世界中で実施されているが、その内84件はHLA-A*02:01を発現するがん患者に対して実施されている。一方、日本人の80%はHLA-A*02:01を発現していないため本遺伝子治療法を受けることができないう。どのようなpHLAを発現していてもそれに結合するTCRを迅速に発見できれば、TCR遺伝子治療法の一般化に大きく近づくが、TCR-pHLAの相互作用を網羅的に解析できる技術は現在のところ存在しない。</p>	<p>(1) 成果の概要 当該年度はTCRとpHLAの相互作用を網羅的に解析する技術の開発を行った。本技術を開発するためには(a)抗原特異的TCR単離技術の開発および(b)TCRの標的pHLA同定技術の開発が必要であり、これらを組み合わせることによって達成できると考えている。(a)としてTCRシグナルに反応するレポーター細胞の樹立、また、TCRディスプレイ法の開発を行った。現在レポーター細胞にTCRをディスプレイさせ、高速に抗原特異的TCRを単離できるかを検証中である。(b)としてウイルスベクターによるpHLAディスプレイ法の開発を行った。現在(a)と(b)の技術を組み合わせることによってTCRとpHLAの相互作用を網羅的に解析できるかを検証している。</p> <p>加えて、当該年度は国立がん研究センターおよび多摩総合医療センターとの共同研究を締結することに成功した。がん検体が届き次第上記技術を適用し、がん特異的TCRおよびその標的pHLAを同定する。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 上記基盤技術(a)(b)を確立し、これらを組み合わせTCR-pHLA相互作用解析技術を開発する。がん検体からがん特異的TCRおよびその標的pHLAを同定する。得られたがん特異的TCRのがん治療効果や副作用のレベルを <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> において検証する。具体的にはがん特異的TCRを発現させたT細胞が、がん細胞を殺傷できるか、腫瘍内部まで浸潤できるか、健康な臓器まで障害しないか等の項目を検証する。</p>	<p>丹野 秀崇 丹野 友里</p>		

主な研究成果

研究センター名 (研究代表者名)	研究内容	研究概要	研究者名
概日時計と寿命・老化タイム/体内時計 (プロジェクトリーダー: 吉種光)	研究センター名 (研究代表者名)	<p>(1) 概要 約24時間周期のリズムを生み出す概日時計は、転写翻訳を介したフィードバック制御により振動すると考えられてきた。しかし我々は、翻訳後修飾や構造変化などのタンパク質ダイナミクスが時計のクオーツとして機能すると考え、その分子レベルでの理解を目指す。さらに、時計が壊れることにより老化現象が導かれる仕組みに着目し、これを理解して応用することにより、寿命や老化への分子アプローチを目指す。</p> <p>【概日時計クオーツ (Circadian quartz) プロジェクト】 概日時計が24時間周期のリズムを生み出す分子メカニズムを解明する</p> <p>【時計老化 (Clock aging) プロジェクト】 時計が壊れると老化現象が導かれる仕組みを理解し、応用を目指す</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 Takashi Ogino, ..., Hikari Yoshitane, ..., Shigehiro Ohdo. <i>Elife</i> 10: e66155 (2021) Atsushige Ashimori, ..., Hikari Yoshitane, ..., Yasumasa Bessho. <i>Front Neurosci.</i>, 15: 647589 (2021) Hikari Yoshitane (Co-correspondence) et al. Antioxidants & Redox Signaling Online ahead of print (2022) Satoshi Kawakami, Hikari Yoshitane (Co-correspondence) et al. <i>Journal of Biochemistry Online ahead of print</i> (2022) Shingo Hiroki, Hikari Yoshitane et al. <i>Nature Communications</i> (in press) Yasuko O. Abe, Hikari Yoshitane (Co-correspondence) et al. <i>Nature Communications</i> (in press)</p> <p>(3) 国内外の研究状況 時計遺伝子Periodの同定と転写フィードバック仮説の提唱は2017年のノベル賞の対象となったことから、広くこの仮説が受け入れられている一方で、いくつもの矛盾も報告されており、真の時計振動子を同定することができれば分野を超えて強いインパクトを与えたいと期待する。また、概日時計研究から老化症状の根底原理に迫りたい。</p>	<p>【常勤研究員】 吉種 光 倉林 伸博 田中 智子</p> <p>【非常勤職員】 倉林 亜理沙</p> <p>【客員研究員】 深田 吉孝</p> <p>【研修生】 阿部 泰子 (東大 博士3年) 乙部 優太 (東大 博士1年) 川上 聖司 (東大 博士1年) 伊藤 舜喬 (東大 修士1年) 森村 太貴 (東大 修士1年)</p>
	研究概要	<p>(1) 成果の概要 概日時計クオーツについて、時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾リズムをアミノ残基の解像度で解明した。これらタンパク質ダイナミクスに着目して、新規相互作用因子や新規翻訳後修飾が他のダイナミクスに与える影響を調べるとともに、時計振動における重要性を評価している。プロジェクトリーダーである吉種を領域代表として、学術変革領域 B「時間タンパク質学」を発足した(https://chronoproteimology.org)。当該プロジェクトを成功させ、より大きなムーブメントへと発展させたい。</p> <p>時計老化のコンセンプトで創発的研究に採択され、加齢に伴い時計の機能が破綻するメカニズムを追求している。さらに AMED-FORCE に採択され、時計老化についてヒト臨床研究へと応用する第一歩の研究をスタートした。</p> <p>研究内容の成果報告で示したように、立ち上げ一年目としては、数多くの原著論文の発表をすることができた。例えば、時計入力経路として mTOR-AKT シグナルの重要性を発見した。また、老化モデルとして LnmA-KO マウスを用いた解析から、昼行性と夜行性のスイッチに代謝バランスが重要であることを報告した。さらに、時計遺伝子 Bmal1 の転写制御配列に注目して、Bmal1 遺伝子の発現リズムだけを完全に停止させた細胞とマウスを樹立し、Bmal1 の転写リズムが時計振動に必須ではないことを示すとともに、しかし進化したなせ Bmal1 の転写リズムが保存されてきたのかを明らかにすることができた。</p> <p>(2) 今後の見込み・計画等 研究室発足一年目としては、出来過ぎなくらい順調なスタートをきることができた。このスピードを落とさずにより加速できるよいう全力で研究に打ち込みたい。特に、転写リズムがない条件においても時計振動が継続する分子メカニズムにアプローチする。また、加齢に伴って時計の出力リズムが乱れることが判明したが、その仕組みが不明である。この基礎的な理解を臨床の現場に届けるためにも、時計老化の根本的な分子メカニズムを解明する。</p>	

主な研究成果

研究センター名 (研究代表者名)	ゲノム医学研究センター (副センター長：川路英哉)	研究者名
<p>(1) 概要 ゲノムの機能、特に遺伝子の発現制御に関する機能を明らかにすることで医療・創薬へ貢献すると共に、プロジェクト研究や都立病院等におけるゲノム解析技術の効果的な活用を目指した連携研究の推進を目的とする。実験測定あるいは情報解析のそれぞれに専門を持つ6名の研究員で構成される体制の下、転写制御領域の解明と機能解析、長鎖RNA配列解析をはじめとする核酸医薬開発基盤の維持・改善を推進した。これと共に、細胞毎・微小区画毎の遺伝子発現解析や、ゲノム構造に関する大規模計算解析技術等を用いた連携研究を、プロジェクト研究や都立病院と共に展開した。</p> <p>(2) 論文掲載誌・発表学会名等 論文 R. Negishi, et al. <i>Commun Biol.</i> 5, 20 (2022). N. Yoshizawa-Sugata, et al. <i>J. Biol. Chem.</i>, 101367 (2021). Y. Hara, et al. <i>Open Biol.</i> 11, 200413 (2021). V. Jayakumar, et al. <i>Sci Data.</i> 8, 159 (2021). Y. Ito, et al. <i>Sci. Rep.</i> 11, 9355 (2021). S. Hirabayashi, et al. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 546, 178–184 (2021). D. Sadato, et al. <i>PLoS One.</i> 16, e0255257 (2021). H. Adachi, et al. <i>Br. J. Haematol.</i> 195, e142–e146 (2021). Y. Najima, et al. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 56, 334–346 (2021). I. Abugessatsa, et al. <i>Nucleic Acids Res.</i> 49, D892–D898 (2021). A. Sobue, et al. <i>Acta Neuropathol Commun.</i> 9, 1 (2021). A. Yoshikawa, et al. <i>Translational Psychiatry.</i> 11 (2021). T. Takahashi, et al. <i>Eur. J. Surg. Oncol.</i> 47, 394–400 (2021).</p> <p>国際学会 H. Kawaji, CSHL Genome Informatics (2021) Y. Hara, et al. 2nd AsiaEvo conf. (2021)</p> <p>(3) 国内外の研究状況 本センターで進めているゲノム上の非遺伝子領域に存在する疾患関連多形の機能解析や、細胞毎あるいは微小区画毎の遺伝子発現解析の効果的な活用は、世界的にも注目されている研究領域である。</p>	<p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> メッセンジャーRNAや非コードRNAの転写開始点を定量的に測定するCAGE法の導入を行い、薬剤応答時に活性化されるシスエレメント候補の同定を実施した。また、CAGE法によって産出されるデータの解析法を見直し、従来よりも高い感度でのシスエレメント同定を行う情報学的手法の開発を行った。シスエレメントの機能的解析すなわち制御対象となる遺伝子の解明へ向け、エピゲノム編集技術に関するテーマを立ち上げ、任意のDNA塩基配列の転写制御活性を測定する超並列レポーターアッセイを用いた測定を開始した。 従来のものよりも連続性・正確性に優れたゲノムアセンブルを構築し (Jayakumar et al., 2021)、この結果は世界標準のゲノム配列リアレンスとして採用された。長鎖RNA配列解析手法の開発 (Ito et al. 2021)と共に、核酸医薬品開発の基盤改善に成功した。 マウス脳発生時の空間トランスクリプトーム解析(脳神経回路形成 PJ)、大規模な一細胞発現解析データ統合解析(脳卒中 PJ)、骨髄臨床検体一細胞解析(駒込病院)、統合失調症患者ゲノムの miRNA 領域コピー数変化解析 (Yoshikawa et al., 2021; 統合失調症 PJ)、白血病細胞の免疫エスケープ機構の解析(駒込病院 血液内科)をはじめとする共同研究を推進した <p>(2) 今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規エンハンサーとして同定した領域の転写制御活性測定を進め、そのDNA塩基配列依存性を評価することで多型による影響を評価する。 核酸医薬品の安全性・有効性評価に参照されているデータベースの充実を図るため、ヒト等のRNA全長塩基配列の実験的測定とそのデータベース統合を行う。 既にある連携研究テーマを推進すると共に、新たな連携を模索する。 	<p>(常勤研究員) 正井 久雄(兼) 川路 英哉 大保木 啓介 吉沢 直子 夏目 豊彰 原 雄一郎 齊藤 紗希 (非常勤職員) 森 裕子 和田 涼子 貞任 大地 平間 千津子 小川 美奈 (協力研究員) 金政 佑典 廣瀬 直毅 (研修生) 四方 達也</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	研究者名
<p>研究課題名 (研究代表者名)</p> <p>社会健康医学研究センター／心の健康ユニット (ユニットリトリーダー：西田淳志)</p>	<p>(1) 概要 心の健康は、個人の生活を大きく左右する。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・虐待予防の地域ケアプログラム開発、COVID-19人流分析等、社会医学研究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</p> <ul style="list-style-type: none"> Nakanishi et al (2021) JMIR mHealth and uHealth, 9(5): e27342. Yamasaki S & Nishida A et al (2021) J Positive Psychol, 6:779-788. Nakanishi et al (2021) BJPsych Open, 7: e25. Miyashita & Yamasaki et al (2021) npj Schizophrenia, 7: e37. Nakanishi M et al (2021) JMIR Med Educ, 7(4): e30652. Okada N & Yamamoto Y et al (2021) Scientific Reports, 11(1):21806. Takagi Y et al (2021), iScience, 24(7) 102708. Sullivan S & Yamasaki S et al (2021) Front Psychol. 12: e600941 Ide S & Nakanishi M et al (2021) JMIR Serious Games, 9: e23886. Nakamura Y et al (2021) J Nutrition, 151(7): 2059-2067. Yagi T et al (2021) Frontiers in Psychiatry, 12:767571. 東京都福祉保健局長表彰 (2022年3月) <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ケアプログラムの社会実装に関する研究、および児童虐待予防に関する研究は各国施策の焦点ともなっており、我が国で取り組んでいる機関は乏しい。COVID-19の感染状況を予測するための人流モニタリングシステムの開発と科学的検証も喫緊の社会課題である。</p>	<p>(1) 成果の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 社会健康医学研究センターが掲げる3つのミッション、即ち、①長期的展望に立った独自研究（東京ティーンコホート）、②革新的成果を目指す所内連携研究（コホート検体を活用した所内共同研究）、③都政直結型研究（児童虐待予防プログラム研究、新型コロナウイルス分析、認知症ケアプログラム研究）にそって精力的に研究活動を展開し、2021年度も22編の論文（国際誌）を発表した。 実施中の東京ティーンコホート16歳調査は、2度の緊急事態宣言の影響を受け、約4か月の遅延が発生したものの高い協力率（83%）を維持しつつ無事完了。これにより思春期4時点縦断データ解析が可能となり、RI-CLPMなどの統計手法を駆使することにより因果推論も可能となった。ゲノム医学研究センター、統合失調症プロジェクトと密に連携し、コホート検体を用いたゲノム解析、糖化ストレス解析、内分秘解析などを順調に進め所内共同研究をさらに発展させた。特に、統合失調症プロジェクトとの共同研究によつて思春期の終末糖化産物と精神病症状との関連を明らかにし、さらに思春期の筋発達をそれらを媒介することを世界に先駆けて明らかにした（Miyashita, npj Schizophrenia, 2021; Suzuki et al, npj Schizophrenia, 2022）。 都政直結型研究として新型コロナウイルス感染症拡大を抑えるための「人流モニタリングシステム」を開発し、当センターが参画する東京都iCDC専門家ポッド疫学・公衆衛生チーム（京大・西浦教授）とも連携しつつ、ハイリスク人流と感染状況との関連を明らかにした（Nakanishi & Shibasaki et al. JMIR mHealth and uHealth, 2021）。認知症ケアプログラム研究は、COVID-19の流行下でも研修を効果的に展開していくためのオンラインシステムを開発。従来の研修と同程度の効果があることを確認（Nakanishi et al., JMIR Med Educ, 2021）東京モデルの全国展開に向けた厚労省老健事業に宇も協力した。今年度から東京都および4つの自治体と連携し、児童虐待の未然防止ケアプログラムの開発に着手した。 <p>今後の見込み・計画等</p> <ul style="list-style-type: none"> 大規模思春期コホート研究の20歳時調査を開始する。認知症ケアプログラムのさらなる普及に向け東京都および協力自治体と連携する。児童虐待予防に関する妊娠期からの家族支援システムとそれを担う人材の育成プログラムを開発し、その効果検証研究を実施する。 	<p>(研究員)</p> <p>西田淳志 山崎修道 新村順子 遠藤香織 中島直美 Dan Stanyon 安藤俊太郎 (客員) 小池進介 (客員) 鈴木秀人 (客員) 中西三春 (客員) 宮本有紀 (客員)</p> <p>(連携研究員)</p> <p>古川壽亮 宇佐美慧</p>

主な研究成果

研究センター名 (研究代表者名)	研究内容	研究成果	研究者名
<p>社会健康医学研究センター／難病ケア看護ユニット (ユニットリーダー：中山優季)</p>	<p>研究センター名 (研究代表者名)</p>	<p>中山優季 (医学研) 原口道子(医学研) 松田千春 (医学研) 小倉朗子(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 ア－大学)</p>	<p>中山優季 (医学研) 原口道子(医学研) 松田千春 (医学研) 小倉朗子(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 ア－大学)</p>
<p>主な研究成果</p>	<p>(1) 概要 ALSのケア看護研究に関するこれまでの実績を基盤としつつ、そこで培ってきた療養環境の整備や看護技術の向上等に関するノウハウを、神経難病に限らず難病全体に汎用していくための研究を行う。オープンコホート事例の蓄積からこれまで知られてこなかった非運動症状についての収集と機序解明について病理学的見解を含め行う。疾患経過にともなう療養生活ニーズの変遷を縦断的に明らかにし、難病全体を網羅する疾病横断的な生活障害指標等を開発する。それらを踏まえた効果的な看護ケアプログラムの具体化を目指す。 論文掲載誌・発表学会名等 論文 ・ Nakayama Shimizu et al. <i>Metabolites</i>, 12(2) 191, 2022. ・ Norioka, Shimizu et al. <i>Clin Neurophysiol</i>.132 (2021)2003-2011. ・ Hirayama, Izumi et al. <i>Acta Neurologica Belgica</i>.2021 発表学会 (招聘のみ) ・ 中山優季.第62回日本神経学会シンポジウム,教育コース ・ 原口道子.第26回日本難病看護学会シンポジウム ・ 中山優季. 第26回日本難病看護学会教育講演 ・ 原口道子.第58回日本リハビリテーション医学会シンポジウム ・ 中山優季. 第30回日本呼吸ケアリハビリテーション学会シンポジウム</p> <p>(2) 国内外の研究状況 原因究明・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。 難病医療法の施行 (2015) とその見直し (現在) 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(非運動症状)や基礎臨床研究成果によって明らかとなっ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>(1) 成果の概要 ・ ALS 気管切開人工呼吸装着者のオープンコホート調査を継続し、調査対象累計 94 名となった。この対象について、気管切開後の体重増加が多い群ほど、完全四肢麻痺・眼球運動障害の出現、ステージが進行することを発見し、中枢性の代謝異常を指摘した。さらに、ALS における非運動症状の探索として、MemCalc による心拍変動測定を開始し、ベータスライデンデータを収集した。 ・ ALS と運動ニューロン系以外を広く範囲に障害する前頭側頭型認知症 (FTLD) の臨床病理学的相違点を見出すために、連続剖検例を対象に TDP-43 陽性細胞質内封入体について臨床経過を急速進行群と緩徐進行群に分けて、その関連性を後ろ向きに検討した。急速進行群は大部分が西平分類 type2 であり、脳幹網様体、下オリブ核、黒質に pTDP-43 陽性細胞質内封入体 (NCI) がみられたが、緩徐進行群の NCI は全例運動ニューロンに限局していた ・ 根拠に基づくケアプログラムの開発では、難病の継続的療養支援体制の体制・機能モデルの開発、これに基づく全国の支援実態および支援機関の連携好事例を収集した。医療機関と訪問看護の連携によるリスク管理指標の信頼性・妥当性の検証、療養期に応じた多職種支援モデルに基づき支援事例を収集・実証を行った ・ 難病対策地域協議会について PDCA 評価枠組みを明らかにするため、自治体よりの好事例収集と災害時対策・協議会の施策②関する保健活動例や関連情報の共有のための web セミナーを開催した。 (2) 今後の見込み・計画等 都立神経病院 ALSMND センターと共同し、療養期全体の追跡コホート体制の構築と、今まで知られてこなかった ALS に関する非運動症状の探索に繋げる。さらに、これらの成果をデータベースとして、蓄積・発信すること、受託研修や夏のセミナーなどの普及事業を通じて、国内外での関係職種の研究・スキルアップに寄与する。</p>	

研究活動 (2021 年度)

4. 2021年度 研究業績

===== (二重下線) 都派遣研究員・固有常勤研究員・外部支援常勤研究員

_____ (一重下線) 非常勤研究員 (再雇用研究員含む)・非常勤研究補助員・外部支援非常勤研究員・研修生

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 10 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. *<u>Yoshizawa-Sugata N</u>, <u>Yamazaki S</u>, Mita-Yoshida K, Ono T, Nishito Y, *<u>Masai H</u>. (2021) "Loss of full-length Rif1 protein in 2-cell embryos is associated with zygotic transcriptional activation." <i>J. Biol. Chem.</i>, Nov 1:101367. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101367. (査読有) 2. *Irie T, Asami T, Sawa A, Uno Y, Taniyama C, Funakoshi Y, <u>Masai H</u>, Sawa M. (2021) "Discovery of AS-0141, a Potent and Selective Inhibitor of CDC7 Kinase for the Treatment of Solid Cancers." <i>J. Med. Chem.</i> 64(19):14153-14164. (査読有) 3. Kitajima S, Sun W, Lee KL, Ho JC, Oyadomari S, Okamoto T, <u>Masai H</u>, Poellinger L, *<u>Kato H</u>. (2021) "A KDM6 inhibitor potently induces ATF4 and its target gene expression through HRI activation and by UTX inhibition." <i>Sci Rep.</i> 11(1):4538. (査読有) 4. Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Kurabayashi K, Yogiashi Y, <u>Masai H</u>, *Shichita T. (2021) "Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain." <i>PLoS Biol.</i> 19(5):e3000939. (査読有) 5. Moriwaki T, Yoshimura A, Tamari Y, <u>Sasanuma H</u>, Takeda S, Seki M, *Tano K (2021) "PRDX1 is essential for the viability and maintenance of reactive oxygen species in chicken DT40" <i>Genes Environ.</i> 43(1):35. (査読有) 6. Isobe SY, Hiraga SI, Nagao K, <u>Sasanuma H</u>, Donaldson AD, *Obuse C. "Protein phosphatase 1 acts as a RIF1 effector to suppress DSB resection prior to Shieldin action" (2021) <i>Cell Rep.</i> 36(2):109383. (査読有) 7. Kratz K, Artola-Borán M, Kobayashi-Era S, Koh G, Oliveira G, Kobayashi S, Oliveira A, Zou X, Richter J, Tsuda M, <u>Sasanuma H</u>, Takeda S, Loizou JI, Sartori AA, Nik-Zainal S, *Jiricny J. (2021) "FANCD2-Associated Nuclease 1 Partially Compensates for the Lack of Exonuclease 1 in Mismatch Repair" <i>Mol Cell Biol.</i> 41(9):e0030321. (査読有) 8. Xu X, Xu Y, Guo R, Xu R, Fu C, Xing M, <u>Sasanuma H</u>, Li Q, Takata M, Takeda S, Guo R, *Xu D. (2021) "Fanconi anemia proteins participate in a break-induced-replication-like pathway to counter replication stress" <i>Nat Struct Mol Biol.</i> 28(6):487-500. (査読有) 9. Demin AA, Hirota K, Tsuda M, Adamowicz M, Hailstone R, Brazina J, Gittens W, Kalasova I, Shao Z, Zha S, <u>Sasanuma H</u>, Hanzlikova H, Takeda S, *Caldecott KW. (2021) "XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair" <i>Mol Cell.</i> 81(14):3018-3030.e5. (査読有) 10. Moribe F, Nishikori M, Takashima T, Taniyama D, Onishi N, Arima H, <u>Sasanuma H</u>, Akagawa R, Elloumi F, Takeda S, Pommier Y, Morii E, Takaori-Kondo A, *Murai J. (2021) "Epigenetic suppression of SLFN11 in germinal center B-cells during B-cell development" <i>PLoS One.</i> 16(1):e0237554. (査読有)

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 6 件)

1. Masai, H. (2022) "TT-pocket/HIRAN: binding to 3'-terminus of DNA for recognition and processing of stalled replication forks." *J. Biochem.* mvac042 (査読有)
2. Hsiao H-W, Yang C-C, *Masai H. (2021) "Roles of Claspin in regulation of DNA replication, replication stress responses and oncogenesis in human cells. " *Genome Instability & Disease 2*: 263-280. (Review) (査読有)
3. Alavi S, Ghadiri H, Dabirmanesh B, Moriyama K, Khajeh K, *Masai H. (2021) "G-quadruplex binding protein Rif1, a key regulator of replication timing." *J. Biochem.* 6;169:1-14. (Review) (査読有)
4. *Oki M, *Masai H. (2021) "Regulation of HP1 protein by phosphorylation during transcriptional repression and cell cycle." *J. Biochem.* 169(6):629-632. (Review) (査読有)
5. Alavi S, Ghadiri H, Dabirmanesh B, Moriyama K, Khajeh K, *Masai H. (2021) "G-quadruplex binding protein Rif1, a key regulator of replication timing. " *J Biochem.* mvaa128. (Review) (査読有)
6. *Sasanuma H, Yamada S, Tsuda M, Takeda S., "Restoration of ligatable "clean" double-strand break ends is the rate-limiting step in the rejoining of ionizing-radiation-induced DNA breakage", *DNA Repair (Amst)*. 93:102913. (査読有)

II. 学会等発表

招待講演 (計 10 件)

【国際学会：招待講演】 (*は講演者)

1. Daochun Kong, Hisao Masai, Frank Uhlmann, Marco Foiani, Brenda J. Andrews Coorganizer of Cold Spring Harbor Asia Conference, YEAST AND LIFE SCIENCES, June 21–June 24, 2021. (on line)
2. Hisao Masai, Yutaka Kanoh, Kaho Takasawa, Daisuke Koida, Seiji Matsumoto "Roles of G4 binding and multimerization of Rif1 in S phase regulation in fission yeast cells. " Cold Spring Harbor Asia Conference YEAST AND LIFE SCIENCES, June 21–June 24, 2021. Invited talk (on line)
3. Chi-Chun Yang, *Hisao Masai "Claspin is required for growth recovery from serum starvation through regulating the PI3K-PDK1-mTOR pathway. " Cold Spring Harbor Asia Conference, DNA METABOLISM, GENOMIC STABILITY & HUMAN DISEASE November 22–November 26, 2021. Invited talk (on line)

【招待講演】

4. Hisao Masai "Positive and negative regulation of DNA replication through G-quadruplexes" Van Andel Institute, Michigan, USA, February 17, 2021 (on line 講演)
5. Hisao Masai "From DNA replication to G-quadruplex: my long journey on science with my mentor, Ken-ichi Arai" MGI-HCM City Meeting on DNA Day, April 25, 2022 Invited Lecture (on line)

【国内学会：招待講演】 (*は講演者)

6. 笹沼博之「難治性 DNA 切断修復機構とその制御破綻による疾患発症機序の解明」染色体安定維持研究会 2021 年 8 月 30-31 日 (on line)
7. 正井久雄、田中卓、深津理乃、鷺朋子 ”大腸菌の第二の複製経路から明らかになる 複製様式の多様性と普遍性” ワークショップ「バクテリア研究の最前線から紐解く複製システムのモジュラリティ」日本遺伝学会 第 93 回大会、2021 年 9 月 8~10 日(on line) 招待講演
8. 正井久雄 “Chromatin regulation that involves assembly of protein, lipid and DNA with a special higher-order structure” シンポジウム「染色体の多様な機能を支えるタンパク質高次複合体」第 94 回日本生化学会大会、2021 年 11 月 4 日(on line) 招待講演
9. Tomohiro Iguchi, Sayuri Ito, Naoko Kakusho, Satoshi Yamazaki, Asami Oji, Rino Fukatsu, Ichiro Hiratani, Hiroyuki Sasanuma, *Hisao Masai "Association of Rif1 with nuclear membrane is essential for genome-wide replication timing regulation" 第 44 回日本分子生物学会年会 シンポジウム 「DNA 構造ダイナミクスを基盤とするゲノム複製と維持の生物種を超えた共通原理」2021 年 12 月 1~3 日招待講演
10. Hiroyuki Sasanuma, Kousei Yamada, Ngo Trinh, Hisao Masai, Kosuke Yusa "Genetic interaction network of BRCA2 tumor suppressor gene" 第 44 回日本分子生物学会年会 ワークショップ「ゲノム安定性：その破綻を誘導する分子機構と破綻によりおこるゲノム異常」2021 年 12 月 1~3 日招待講演

その他 (計 5 件) 自由掲載

【国際学会：ポスター】

1. Tomohiro Iguchi, Sayuri Ito, Naoko Kakusho, Yutaka Kanoh, Kaho Takasawa, Kenji Moriyama, Hiroyuki Sasanuma, *Hisao Masai. "Mechanisms of membrane association of Rif1 and its role in replication timing regulation" Cold Spring Harbor Laboratory Meeting EUKARYOTIC DNA REPLICATION & GENOME MAINTENANCE. September 8-12, 2021 (on line)

【国内学会など：口頭及びポスター発表】

2. 第 26 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 2021 年 10 月 22~23 日における口頭発表 1 演題、ポスター発表 2 演題 (on line)
3. 加納豊ら 口頭発表 (on line); Chi-Chun Yang and Hisao Masai ポスター (on line); 鷺朋子ら ポスター (on line) 第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1~3 日における 13 演題 (on line)など合計 20 演題
4. ChiChun Yang and Hisao Masai ポスター (on site); Sayuri Ito et al. ポスター (on line); Zhiying You et al. ポスター (on site); Youichi Tajima and Hisao Masai ポスター (on site); Tomohiro Iguchi et al. ポスター(on site); Yutaka Kanoh et al. ポスター(on site); Kenji Moriyama and Hisao Masai ポスター (on line); Karin Hori et al. ポスター (on site); Naoya Inoue et al. ポスター(on site); Taku Tanaka et al. ポスター (on line); Kaho Takasawa et al. ポスター(on site); Tomoko Sagi et al. ポスター (on line) ; Hiroyuki Sasanuma et al. ポスター(on site); Mayu Tatara et al. ポスター(on line); Ryo Sugiyama et al. ポスター (on line) 第 44 回日本分子生物学会年会
5. 2021 年度 先端モデル動物支援 若手支援技術講習会 2021 年 9 月 6 日 (on line)の 2 演題、Hao-Wen Hsiao et al. 口頭発表 on line、Tomohiro Iguchi et al. 口頭発表 on line

III. その他の発表 (計 11 件)

新学術領域 領域会議

1. 正井 久雄「グアニン 4 重鎖を介して核膜近傍に形成されるクロマチンドメインによる染色体動態制御」新学術領域研究『クロマチン潜在能』第 2 回領域会議 2021 年 5 月 24~26 日 (on line)
2. 正井 久雄「エピゲノム情報としてのグアニン 4 重鎖の形成と複製開始における役割と生物学的意義」新学術領域『非ゲノム情報複製』第 3 回 領域会議 2021 年 6 月 1~2 日(on line)
3. 見學美根子、笹沼博之「発生脳における計画的 DNA 切断によるクロマチン保護機構」新学術領域研究『クロマチン潜在能』第 4 回領域会議 2021 年 5 月 24 日~26 日 (on line)

大学講義

4. 正井 久雄「グアニン 4 重鎖/RNA-DNA ハイブリッド構造による DNA 複製の制御機構 : Positive and negative regulation of DNA replication by G-quadruplex/ RNA-DNA hybrids」東京理科大学 理工学部, 応用生物科学科 2021 年度生物科学特別講義 3 2021 年 4 月 26 日, 5 月 10 日(on line)
5. 正井 久雄、笹沼博之、井口智弘「ゲノムの新原理の発見を目指して : DNA の形態が決定するクロマチン高次構造と複製の時空間制御」東京大学 理学部 生物化学科 2021 年度 S セメスター『細胞分子生物学 1』2021 年 5 月 12, 19, 26 日 (on line)
6. 笹沼博之「病理学総論・放射線生物学、放射線、紫外線、抗がん剤による DNA 損傷修復」京都大学 医学部 2021 年 5 月 14 日 (on line)
7. 笹沼博之「病理学総論・放射線生物学、変異と発がん、チェックポイント、放射線被曝の全身への影響」京都大学 医学部 2021 年 5 月 21 日 (on line)]
8. 正井 久雄「ゲノム複製制御を介したゲノム安定性維持の分子機構とその破綻による疾患の発生」東京大学 新領域 創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 『発展講義 IV』2021 年 6 月 18 日 (on line)
9. 正井 久雄「ゲノム DNA 複製制御のメカニズムから明らかになってきたゲノム機能制御の新原理、および疾患解明、新しい治療戦略への応用」お茶ノ水大学 理学部生物学科 2021 年度 生物学特殊講義 XX 2021 年 11 月 20 日, 12 月 11 日

教育活動

10. 連携大学院などの学生指導 学部 2 名、修士 2 名、博士 4 名
11. 東大新領域創成科学研究科 IARI プログラム フランスリヨン大学からの学生受け入れ、2 名(on line により指導)

IV. 特記事項

--

プロジェクト名	難聴プロジェクト
---------	----------

I. 論文等発表

原著論文 (計4件)
(すべて査読有)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Miura I</u>, <u>Kikkawa Y</u>, <u>Yasuda SP</u>, Shinogi A, Usuda D, Kumar V, Takahashi JS, Tamura M, Masuya H, Wakana S: Characterization of single nucleotide polymorphisms for forward genetics approach using genetic crosses in C57BL/6 and BALB/c substrains of mice. <i>Exp Anim</i>, 71, 240-251, 2022. 2. <u>Seki Y</u>, <u>Shitara H</u>, <u>Ishii R</u>, <u>Ouchi T</u>, <u>Yasuda SP</u>, <u>Kikkawa Y</u>: Myosin VI haploinsufficiency reduced hearing ability in mice. <i>Neuroscience</i>, 478, 100-111, 2021. 3. Balan S, Ohnishi T, Watanabe A, Ohba H, Iwayama Y, Toyoshima M., Hara T, Hisano Y, <u>Miyasaka Y</u>, Toyota T, Shimamoto-Mitsuyama C., Maekawa M, Numata S, Ohmori T, Shimogori T, <u>Kikkawa Y</u>, Hayashi T, Yoshikawa T: Role of an atypical cadherin Gene, <i>Cdh23</i> in prepulse inhibition and implication of <i>CDH23</i> in schizophrenia. <i>Schizophr Bull</i>, 47, 1190-1200, 2021. 4. Yasuda SP, Shimizu K, Koma T, Hoa NT, Le MQ, Wei Z, Muthusinghe DS, Lokupathirage SMW, Hasebe F, Yamashiro T, Arikawa J, Yoshimatsu K: Immunological Responses to Seoul Orthohantavirus in Experimentally and Naturally Infected Brown Rats (<i>Rattus norvegicus</i>). <i>Viruses</i>, 3, 665, 2021.
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2件) 自由掲載
<p>【国内学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>吉川欣亮</u>, <u>安田俊平</u>, <u>松岡邦枝</u>：選択的外有毛細胞破壊によって誘導された支持細胞 発現遺伝子群の発現減少. 第31回日本耳科学会総会・学術講演会. 2021.10.14, ヒルトン東京お台場, 東京 2. <u>安田俊平</u>, <u>関 優太</u>, <u>松岡邦枝</u>, <u>侯 雪含</u>, <u>吉川欣亮</u>：C57BL/6 マウスの高周波音域の加齢性難聴発症を抑制する新規遺伝子座の同定. 第31回日本耳科学会総会・学術講演会. 2021.10.14, ヒルトン東京お台場, 東京

III. その他の発表（計1件）

1. 吉川 欣亮：野生マウスのチカラ．東京農業大学動物栄養学研究室セミナー．2021.11.12, 東京農業大学厚木キャンパス, 厚木

IV. 特記事項

なし

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2件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Hisatsune, C.</u>, Shimada, T., Miyamoto, A., Lee, A., Yamagata, K. (2021) Tuberous sclerosis complex (TSC) inactivation increases neuronal network activity by enhancing Ca²⁺ influx via L-type Ca²⁺ channels. <i>J. Neurosci.</i> 41(39): 8134-8149. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1930-20.2021. 2. <u>Ono, Y.</u>, <u>Doi, N.</u>, Shindo, M., Pánico, P., and Salazar A.M. (2022) Cryptic splicing events result in unexpected protein products from calpain-10 (CAPN10) cDNA. <i>Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.</i> 1869(3): 119188. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119188.
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. <u>Ono, Y.</u>, <u>Shinkai-Ouchi, F.</u>, <u>Noguchi, A.</u>, and <u>Hata, S.</u> (2021) Calpains, in <i>Encyclopedia of Biological Chemistry III</i>, Elsevier (ed. J. Jez), (10.1016/B978-0-12-819460-7.00330-3).

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>大内史子</u>、<u>進藤真由美</u>、<u>土井奈穂子</u>、<u>秦勝二</u>、<u>小野弥子</u> カルパイン-2によるカルパイン-1の切断の意義 第94回日本生化学大会 2021.11.3~11.5 Web開催

III. その他の発表 (計0件)

なし

IV. 特記事項

小野弥子

<教育活動>

1. 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
2. 筑波大学大学院連携教員、お茶の水女子大学大学院連携教員

<学術活動>

3. 小野弥子 Journal of General Physiology 編集委員、BBA Molecular Cell Research 編集委員
4. 日本病態プロテアーゼ学会評議員

<社会活動>

5. 小野弥子 男女共同参画学協会連絡会 第5回大規模アンケートWG 委員
6. 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
7. 動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用医薬品調査会委員
8. 国際生物学オリンピック日本委員会運営委員

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5件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. #<u>Queliconi BB</u>, #<u>Kojima W</u>(#co-1st author), <u>Kimura M</u>, Imai K, <u>Udagawa C</u>, Motono C, Hirokawa T, Tashiro S, Caaveiro JMM, Tsumoto K, <u>Yamano K</u>, Tanaka K, <u>Matsuda N</u>. Unfolding is the driving force for mitochondrial import and degradation of the Parkinson's disease-related protein DJ-1. <i>J. Cell Science</i>, 134(22):jcs258653 (2021). 査読有 2. Baba T, Tanimura S, Yamaguchi A, Horikawa K, Yokozeki M, Hachiya S, Iemura S-I, Natsume T, <u>Matsuda N</u>, Takeda K. Cleaved PGAM5 dephosphorylates nuclear serine/arginine-rich proteins during mitophagy. <i>BBA Mol. Cell Res.</i>, 1868(7):119045 (2021). 査読有 3. <u>Kojima W</u>, <u>Yamano K</u>, Kosako H, Imai K, <u>Kikuchi R</u>, Tanaka K, <u>Matsuda N</u>. Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the autophagosome formation site in response to selective and non-selective autophagy. <i>Autophagy</i>, 17(8):2011-2036 (2021). 査読有 4. <u>Yoshida Y</u>, Asahina M, <u>Murakami A</u>, <u>Kawawaki J</u>, <u>Yoshida M</u>, Fujinawa R, Iwai K, Tozawa R, <u>Matsuda N</u>, Tanaka K, Suzuki T. Loss of peptide:N-glycanase causes proteasome dysfunction mediated by a sugar-recognizing ubiquitin ligase. <i>Proc. Nat. Acad. Sci. USA</i>. 118(27):e2102902118 (2021). 査読有 5. Nakabayashi O, Takahashi H, Moriwaki K, Komazawa-Sakon S, Ohtake F, Murai S, Tsuchya Y, Koyahara Y, Saeki Y, <u>Yoshida Y</u>, Yamazaki S, Tokunaga F, Sawasaki T, Nakano H. MIND bomb 2 prevents RIPK1 kinase activity-dependent and -independent apoptosis through ubiquitylation of cFLIP L. <i>Commun Biol</i>. 4(1):80 (2021). 査読有
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計5件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Yamano K</u>, <u>Kojima W</u>. Molecular functions of autophagy adaptors upon ubiquitin-driven mitophagy. <i>Biochim Biophys Acta Gen Subj</i>. (2021) in press. 査読有 2. #<u>Ohnishi M</u>, #<u>Yamano K</u> (#co-1st author), *Sato M, *<u>Matsuda N</u>, and *Okamoto K. (*co-correspondence) Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. <i>EMBO J</i>. 40(3):e104705 (2021). 査読有 3. <u>Matsuda N</u>, <u>Yamano K</u>. Two sides of a coin: physiological significance and molecular mechanisms for damage-induced mitochondrial localization of PINK1 and Parkin. <i>Neurosci. Res.</i> 159:16-24 (2021). 査読有 4. <u>松田憲之</u> マイトファジーにおける選択性の起源 <i>実験医学</i> (羊土社) Vol.39(13): pp.2052-2059 (2021). 査読無し 5. <u>小谷野史香</u>, <u>松田憲之</u> ユビキチンによるミトコンドリア-ペルオキシソーム間輸送シグナル伝達メカニズム <i>ミトコンドリアダイナミクス</i>(エヌ・ティー・エス出版) in press (2021). 査読無し

II. 学会等発表

招待講演 (計6件)
<ol style="list-style-type: none">1. <u>松田憲之</u> 遺伝性パーキンソン病関連タンパク質DJ-1がミトコンドリアに移行する仕組み 第20回日本ミトコンドリア学会年会 2021年12月9日2. <u>松田憲之</u> DJ-1のアンフォールディングがミトコンドリア移行と分解を引き起こす 第44回日本分子生物学会年会(ワークショップ2PWS1-11) 2021年12月2日3. <u>山野晃史</u> Signal amplification during PINK1-Parkin-mediated mitochondrial degradation 第44回日本分子生物学会年会(ワークショップ2AW-08) 2021年12月2日4. <u>Yoshida, Y.</u> SCF^{Fbs2}/Fbxo6 causes proteasome dysfunction in NGLY1 deficiency. Grace Science Foundation Conference 2021. 2021.11.12-13 San Francisco, USA (Zoom参加)5. <u>松田憲之</u> 損傷ミトコンドリア近傍で Parkin が de novo に隔離膜を形成する分子メカニズム 第43回神経組織培養研究会 2021年11月6日6. <u>山野晃史</u> ミトコンドリア分解におけるオートファジーアダプターの機能 第73回細胞生物学会大会(シンポジウムS10-4) 2021年6月30日
その他 自由掲載
<ol style="list-style-type: none">1. <u>霍安妮</u> 脱共役剤によらない”PINK1依存症マイトファジー”におけるParkin基質の網羅的同定 第44回日本分子生物学会年会 2021.12.1~12.3 Web開催&パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市2. <u>木下大生</u> プロテアソーム転写誘導因子NRF1の分解機構の解析 第94回日本生化学会大会(口頭発表2T15m-07) 2021年11月4日 Web開催3. <u>Yoshida Y.</u> Murakami A, Kawawaki J, Yoshida M, Katsumata R, Hasegawa M. Ubiquitination of alpha-synuclein is not necessary for fibril formation and transmission in cultured cells. Pacificchem 2021. 2021.12.19-21, Honolulu, USA (Zoom参加)

III. その他の発表 (計0件)

アウトリーチ活動等は特になし

IV. 特記事項

<ol style="list-style-type: none">1. <u>松田憲之</u> 東京都立大学 大学院講義 2021年7月26日、9月6日

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 5 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>R. Iwase</u>, N. Naruse, <u>M. Nakagawa</u>, <u>R. Saito</u>, A. Shigenaga, A. Otaka, <u>T. Hara</u>*, and <u>K. Tanegashima</u>*. Identification of functional domains of CXCL14 involved in high-affinity binding and intracellular transport of CpG DNA. <i>J. Immunol.</i>, 207: 459-469, 2021. (doi:10.4049/jimmunol.2100030) *Co-corresponding author. (査読有) 2. <u>T. Suzuki</u>, <u>E. Katada</u>, <u>Y. Mizuoka</u>, <u>S. Takagi</u>, Y. Kazuki, M. Oshimura, M. Shindo, and <u>T. Hara</u>. A novel all-in-one conditional knockout system uncovered an essential role of DDX1 in ribosomal RNA processing. <i>Nucl. Acid Res.</i>, 49: e40, 2021. (doi: 10.1093/nar/gkaa1296) (査読有) 3. C. Yoshida, T. Higashi, Y. Hachiro, Y. Fujita, <u>T. Yagi</u>, <u>A. Takechi</u>, <u>C. Nakata</u>, <u>K. Miyashita</u>, N. Kitada, R. Saito, R. Obata, T. Hirano, <u>T. Hara</u>, and S. A. Maki. Synthesis of polyenylypyrrole derivatives with selective growth inhibitory activity against T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>, 30: 127837, 2021. (doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127837) (査読有) 4. S. Abe, K. Honma, A. Okada, K. Kazuki, H. Tanaka, T. Endo, K. Morimoto, T. Moriwaki, S. Hamamichi, Y. Nakayama, <u>T. Suzuki</u>, S. Takehara, M. Oshimura, and Y. Kazuki. Construction of stable mouse artificial chromosome from native mouse chromosome 10 for generation of transchromosomic mice. <i>Sci. Rep.</i>, 11: 20050, 2021. (doi: 10.1038/s41598-021-99535-y) (査読有) 5. N. Uno, S. Takata, S. Komoto, H. Miyamoto, Y. Nakayaka, M. Osaki, R. Mayuzumi, N. Miyazaki, C. Hando, S. Abe, T. Sakuma, T. Yamamoto, <u>T. Suzuki</u>, Y. Nakajima, M. Oshimura, K. Tomizuka, and Y. Kazuki. Panel of human cell lines with human/mouse artificial chromosomes. <i>Sci. Rep.</i>, 12: 3009, 2022. (doi: 10.1038/s41598-022-06814-3) (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. <u>T. Suzuki</u>, <u>S. Takagi</u>, and <u>T. Hara</u>. Multiple gene transfer and all-in-one conditional knockout systems in mouse embryonic stem cells for analysis of gene function. <i>Front. Cell Dev. Biol.</i>, 10: 870629, 2022. (doi: 10.3389/fcell.2022.870629) (査読有)

II. 学会等発表

招待講演 (計 0 件)
なし
その他 (計 12 件) 自由掲載

【国内学会：ポスター】

1. 小松谷啓介、小倉潔、菊池紀仁、川島育夫、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、笠原浩二. SARS-CoV-2 のガングリオシドラフトを介した細胞内取り込み. 第 40 回日本糖質学会年会, 2021.10.27, 鹿児島.
2. 小松谷啓介、小倉潔、菊池紀仁、川島育夫、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、笠原浩二. SARS-CoV-2 S1 タンパク質の脂質ラフトを介した細胞内取り込み. 第 94 回日本生化学会大会, 2021.11.4, 横浜.
3. 鈴木輝彦、山川真奈、鈴木杏奈、宇野愛海、冨塚一磨、相澤康則、原孝彦、香月康宏. 必須遺伝子同定法の開発. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
4. 高木理子、鈴木輝彦、原孝彦. RNA ヘリカーゼ DDX1 は tRNA スプライシングに寄与する. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
5. 斎藤理佐、種子島幸祐、成瀬公人、重永章、大高章、原孝彦. Ig superfamily 膜タンパク質は CpG DNA/CXCL14 複合体に結合する. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
6. 藤田優希、吉田千紘、鉢呂佳史、東智也、中田千尋、保屋野翔太、関文哉、北田昇雄、原孝彦、牧昌次郎. T-ALL 由来 CCRF-CEM 細胞に対する Rumbrin の構造活性相関研究. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
7. 吉松千尋、宮本人丸、山崎匡太郎、宇野愛海、鈴木輝彦、香月加奈子、冨塚一磨、香月康宏. 迅速なトランスクロモソミック動物作製のためのヒト iPS 細胞から ES 細胞へのヒト染色体直接導入法の開発. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
8. 駒崎里奈、石津由紀、永川真也、湯之前拓、大亀裕介、高田修太、吉松千尋、山崎匡太郎、鈴木輝彦、相澤康則、宇野愛海、香月康宏、冨塚一磨. 21 番染色体部分モノソミーヒト iPS 細胞の構築と、必須領域の探索. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
9. 倉澤光、石津由紀、駒崎里奈、宇野愛海、冨塚一磨、鈴木輝彦、大亀裕介、高田修太、香月康宏、相澤康則. 細胞増殖に必須なゲノム領域の定量探索法の開発とそのヒト iPS 細胞への応用. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
10. 宇野愛海、宮本人丸、高田修太、古本真也、黛亮太、宮崎夏美、中山祐二、尾崎充彦、半藤千晶、阿部智志、佐久間哲史、山本卓、鈴木輝彦、中島芳浩、押村光雄、冨塚一磨、香月康宏. 必須遺伝子同定法の開発. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
11. 岸間菜々美、森脇崇史、香月加奈子、中川和奏、宇野愛海、冨塚一磨、鈴木輝彦、香月康宏. マウス人工染色体ベクターを用いた HLA クラスター 保持モデルマウスの作製. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.1-3, 横浜.
12. 種子島幸祐、原孝彦. 新型コロナウイルス擬似ウイルスを用いた感染性評価系の開発. 第 17 回東京都福祉保健医療学会, 2021.12.7-27, オンライン.

III. その他の発表 (計 1 件)

1. 原孝彦. All-in-one conditional knockout system in ES cells for the functional analysis of stem-cell-related genes. 熊本大学リエゾンラボ研究会/リーディングプログラム : HIGO 最先端研究セミナー, 2021.6.9, オンライン.

IV. 特記事項

1. 原 孝彦. 東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科「都医学研疾患分子生物学」連携教授・分野長（大学院生4名を指導）
2. 原 孝彦. 東京都立大学大学院・理学研究科生命科学専攻「幹細胞制御学」連携教授（大学院生2名を指導）
3. 原 孝彦. 中央大学理工学部 講義「エイジング生物学」（生命科学科など3,4年生67名）2021.4～7月（計14回＋期末試験） オンライン.
4. 原 孝彦. 東京都北区スーパーサイエンススクール（中高生21名）「癌やコロナウイルスから私たちを守ってくれる免疫のしくみを学ぼう」2022.7.27, オンライン.
5. 原 孝彦. 東京都立大学大学院 生命科学特別講義（修士1,2年生25名）2021.8.27 オンライン.
6. 鈴木輝彦. 東京都医学総合研究所 研究成果発表会 第1部会優秀発表賞 2021.11.25
7. 鈴木輝彦, 原 孝彦. 特許出願「MHC 遺伝子群ヒト化動物」2022.3.14.（出願番号: 2022-39574）
8. 鈴木輝彦. 東京都医学総合研究所 職員表彰 2022.3.15

プロジェクト名	蛋白質代謝プロジェクト
---------	-------------

I. 論文等発表

原著論文 (計 5 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasegawa Y, Reyes TH, Uemura T, Baral A, Fujimaki A, Luo Y, Morita Y, <u>Saeki Y</u>, Maekawa S, Yasuda S, Mukuta K, Fukao Y, <u>Tanaka K</u>, Nakano A, Takagi J, Bhalerao RP, Yamaguchi J, Sato T. The TGN/EE SNARE protein SYP61 and the ubiquitin ligase ATL31 cooperatively regulate plant responses to carbon/nitrogen conditions in Arabidopsis. <i>The Plant Cell</i> 34, 1354-1374 (2022) (査読有) 2. Tsunoda T, Riku M, Yamada N, <u>Tsuchiya H</u>, <u>Tomita T</u>, Suzuki M, Kizuki M, Inoko A, Ito H, Murotani K, Murakami H, <u>Saeki Y</u>, Kasai K. ENTREP/FAM189A2 encodes a new ITCH ubiquitin ligase activator that is downregulated in breast cancer. <i>EMBO Rep.</i> 23, e51182 (2022) (査読有) 3. Yokoo H, Shibata N, <u>Endo A</u>, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K, Hamamura K, <u>Saeki Y</u>, Naito M, Aritake K, Demizu Y. Discovery of a highly potent and selective degrader targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via in silico design. <i>J. Med. Chem.</i> 64, 15868-15882 (2021) (査読有) 4. Imada T, Shimi T, Kaio A, <u>Saeki Y</u>, Kimura H. RNA polymerase II condensate formation and association with Cajal and histone locus bodies in living human cells. <i>Genes Cells</i> 26, 298-312 (2021) 5. Kaiho-Soma A, Akizuki Y, Igarachi K, <u>Endo A</u>, Shoda T, <u>Kawase Y</u>, Demizu Y, Naito M, <u>Saeki Y</u>, <u>Tanaka K</u>, Ohtake F. TRIP12 promotes small molecule-induced degradation through K29/K48 branched ubiquitin chains. <i>Mol. Cell</i> 81, 1411-1424.e7 (2021)
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 4 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Tomita T</u>. Structural and biochemical elements of efficiently degradable proteasome substrates. <i>J. Biochem.</i> 171, 261-268 (2021) (査読有) 2. <u>富田拓哉</u> : 「initiation region を介したプロテアソームによるタンパク質分解制御」 <i>生化学</i> 第 93 巻第 4 号 536-540 (2021) (査読有) 3. <u>佐伯 泰</u>、<u>遠藤彬則</u>、大竹史明 : 「ユビキチンコード研究の最前線」 <i>MEDCHEM NEWS</i> 第 31 巻第 3 号 136-142 (2021) (査読有) 4. <u>佐伯 泰</u> : 「ユビキチン修飾と相分離」 <i>実験医学</i> 『相分離メカニズムと疾患』 第 39 巻第 10 号 1620-1627 (2021) (査読有)

II. 学会等発表

招待講演 (計 7 件)

【国内学会：講演】

1. *Takuya Tomita : Manipulation of the Ubiquitin Proteasome System by human papilloma virus oncoprotein 第 44 回日本分子生物学会年会 “Mechanisms of intracellular clearance and pathogenesis caused by its disruption” (2021.12.3 パシフィコ横浜) (招待講演)
2. *Yasushi Saeki、Hikaru Tsuchiya、Takuya Tomita、Akinori Endo : Understanding the ubiquitin-proteasome system by advanced proteomics 第 44 回日本分子生物学会年会 “Breakthroughs in the ubiquitin research accelerated by chemo-technologies” (2021.12.2 パシフィコ横浜) (招待講演)
3. *遠藤彬則、田中啓二、佐伯 泰 : 細胞内 ATP レベル低下によるユビキチン・プロテアソーム液滴の形成機構 第 94 回日本生化学大会シンポジウム「プロテオスタシスを維持するネットワーク経路」 (2021.11.4 オンライン) (招待講演)
4. *佐伯 泰、土屋 光、遠藤彬則 : ユビキチン依存的なプロテアソームの液-液相分離 第 94 回日本生化学大会シンポジウム「躍動するユビキチンコード研究」 (2021.11.3 オンライン) (招待講演)
5. *土屋 光、佐伯 泰 : プロテアソーム液滴基質のプロテオーム解析 日本プロテオーム学会 2021 年大会 シンポジウム「機能プロテオミクスが切り開く新たな生物学」 (2021.7.21 オンライン) (招待講演)
6. *佐伯 泰 : ユビキチン鎖依存的なプロテアソームの液-液相分離 第 62 回日本神経学会 学術大会シンポジウム「液-液相分離の新展開」 (2021.5.19 オンライン) (招待講演)

【国内学会：ポスター】

7. *佐久間海帆、遠藤彬則、千葉和義、田中啓二、佐伯 泰 : ユビキチン非依存性プロテアソーム基質の解析 第 44 回日本分子生物学会年会 (2021.12.2 パシフィコ横浜)

その他 (計 10 件) 自由掲載

「学術活動」

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」第 6 回班会議・第 4 回若手主体発表会 企画・主催 (2022.2.11-13 埼玉ホテルヘリティジ)
2. 佐伯 泰 第 44 回日本分子生物学会年会 新学術領域共催シンポジウム “Breakthroughs in the ubiquitin research accelerated by chemo-technologies” 企画 (2021.12.2 パシフィコ横浜)
3. 山野晃史、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 3 回若手主体発表会 企画・主催 (2021.8.28 オンライン)
4. 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 5 回班会議 企画・主催 (2021.6.26 オンライン)

「特許・ライセンス活動」

5. 佐伯泰、遠藤彬則、河瀬泰子、林剛介、村上裕「抗ユビキチン人工抗体」(特願 2022-10877) 2022 年 1 月 27 日出願 (国内)
6. 佐伯泰、土屋光、安田さや香、相馬 (海保) 愛、設楽浩史、田中啓二「プロテアソーム機能減弱トランスジェニック非ヒト動物」(特願 2021-166891) 2021 年 10 月 11 日出願 (国内)

「教育活動」

7. 佐伯 泰 日本離床学会教育セミナー「重症患者における筋代謝の新常識～ユビキチン・プロテアソーム～」(2022.1.9 オンライン)
8. 佐伯 泰 東京工業大学工学部セミナー「タンパク質を狙って壊す細胞内の仕組み」(2021.10.28 東京工業大学大岡山キャンパス)
9. 佐伯 泰 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 発展講義 IV「タンパク質代謝の病態生理学」(2021.6.18 オンライン)
10. 佐伯 泰 2021年度 都医学連携大学院説明会 特別講演「タンパク質を狙って壊す細胞内のしくみ」(2021.5.9 オンライン)

III. その他の発表 (計 0 件)

なし

I. 論文等発表

原著論文 (計 22 件)

1. Hosokawa M, Masuda-Suzukake M, Shitara H, Shimozawa A, Suzuki G, Kondo H, Nonaka T, Campbell W, Arai T, Hasegawa M. Development of a novel tau propagation mouse model endogenously expressing 3 and 4 repeat tau isoforms. *Brain*. 2022 Mar 29;145(1):349-361. doi: 10.1093/brain/awab289.
2. Nicolas G, Sévigny M, Lecoquierre F, Marguet F, Deschênes A, Del Pelaez MC, Feuillette S, Audebrand A, Lecourtois M, Rousseau S, Richard AC, Cassinari K, Deramecourt V, Duyckaerts C, Boland A, Deleuze JF, Meyer V, Clarimon Echavarría J, Gelpi E, Akiyama H, Hasegawa M, Kawakami I, Wong TH, Van Rooij JGJ, Van Swieten JC, Champion D, Dutchak PA, Wallon D, Lavoie-Cardinal F, Laquerrière A, Rovelet-Lecrux A, Sephton CF. A postzygotic de novo NCDN mutation identified in a sporadic FTLN patient results in neurochondrin haploinsufficiency and altered FUS granule dynamics. *Acta Neuropathol Commun*. 2022 Feb 12;10(1):20. doi: 10.1186/s40478-022-01314-x
3. Kaide S, Watanabe H, Iikuni S, Hasegawa M, Itoh K, Ono M. Chalcone Analogue as New Candidate for Selective Detection of α -Synuclein Pathology. *ACS Chem Neurosci*. 2022 Jan 5;13(1):16-26. doi: 10.1021/acscemneuro.1c00441.
4. Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, Hasegawa M, Ishiura H, Tsuji S, Yoshida M, Yamazoe N, Miyazaki M, Kuzuhara S. An immigrant family with Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. *Neurol Sci*. 2022 Feb;43(2):1423-1425. doi: 10.1007/s10072-021-05737-7.
5. Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG, Kametani E, Arai M, Yoshida M, Falcon B, Structures of TDP-43 filaments from amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration, *Nature* 2022 Jan;601(7891):139-143. doi: 10.1038/s41586-021-04199-3.
6. Awa S, Suzuki G, Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Saito M, Hasegawa M. Phosphorylation of endogenous alpha-synuclein induced by extracellular seeds initiates at the pre-synaptic region and spreads to the cell body. *Sci Rep*. 2022 Jan 21;12(1):1163. doi: 10.1038/s41598-022-04780-4.
7. Kaide S, Watanabe H, Iikuni S, Hasegawa M, Itoh K, Ono M. Chalcone Analogue as New Candidate for Selective Detection of alpha-Synuclein Pathology. *ACS Chem Neurosci*. 2022 Jan 5;13(1):16-26. doi: 10.1021/acscemneuro.1c00441.
8. Komaki K, Takano T, Sato Y, Asada A, Ikeda S, Yamada K, Wei R, Huo A, Fukuchi A, Saito T, Ando K, Murayama S, Araki W, Kametani E, Hasegawa M, Iwatsubo T, Tomomura M, Fukuda M, Hisanaga SI. Lemur tail kinase 1 (LMTK1) regulates the endosomal localization of β -secretase BACE1. *J Biochem*. 2022 Jan 7;170(6):729-738.
9. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani E, Garringer H, Vidal R, Hallinan G, Lashley T, Saito Y, Shigeo S, Yoshida M, Tanaka H,

- Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A, Mann D, Kovacs G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres S, "Structure-based classification of tauopathies", *Nature* 2021 Oct;598(7880):359-363. doi: 10.1038/s41586-021-03911-7
10. Kato T, Manabe RI, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. *J Clin Invest.* 2021 Nov 15;131(22):e140555. doi: 10.1172/JCI140555.
 11. Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Nov 12;9(1):182. doi: 10.1186/s40478-021-01281-9.
 12. Samimi N, Sharma G, Kimura T, Matsubara T, Huo A, Chiba K, Saito Y, Murayama S, Akatsu H, Hashizume Y, Hasegawa M, Farjam M, Shahpasand K, Ando K, Hisanaga SI. Distinct phosphorylation profiles of tau in brains of patients with different tauopathies. *Neurobiol Aging.* 2021 Dec;108:72-79. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.08.011
 13. Tarutani A, Miyata H, Nonaka T, Hasegawa K, Yoshida M, Saito Y, Murayama S, Robinson AC, Mann DMA, Tomita T, Hasegawa M. Human tauopathy-derived tau strains determine the substrates recruited for templated amplification. *Brain.* 2021 Sep 4;144(8):2333-2348. doi: 10.1093/brain/awab091
 14. Kawakami I, Motoda A, Hashimoto M, Shimozawa A, Masuda-Suzukake M, Ohtani R, Takase M, Kumashiro M, Samejima K, Hasegawa M. Progression of phosphorylated alpha-synuclein in *Macaca fuscata*. *Brain Pathol.* 2021 Sep;31(5):e12952. doi: 10.1111/bpa.12952.
 15. Mitani TT, Beck G, Kido K, Yamashita R, Yonenobu Y, Ogawa T, Saeki C, Okuno T, Nagano S, Morii E, Hasegawa M, Saito Y, Murayama S, Mochizuki H. Amyotrophic lateral sclerosis with speech apraxia, predominant upper motor neuron signs, and prominent iron accumulation in the frontal operculum and precentral gyrus. *Neuropathology.* 2021 Aug;41(4):324-331. doi: 10.1111/neup.12763.
 16. Watanabe R, Kawakami I, Ikeuchi T, Murayama S, Arai T, Akiyama H, Onaya M, Hasegawa M. An autopsied FTDP-17 case with MAPT IVS 10 + 14C > T mutation presenting with frontotemporal dementia. *eNeurologicalSci* 2021 Jul; 100363. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100363
 17. Ando T, Yokoi F, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hasegawa M, Katsuno M, Yoshida M, Iwasaki Y. The hot cross bun sign in corticobasal degeneration. *Neuropathology.* 2021 Jul 28. doi: 10.1111/neup.12745.
 18. Dilsizoglu Senol A, Samarani M, Syan S, Guardia CM, Nonaka T, Liv N, Latour-Lambert P, Hasegawa M, Klumperman J, Bonifacino JS, Zurzolo C. α -Synuclein fibrils subvert lysosome structure and function for the propagation of protein misfolding between cells through tunneling nanotubes, *PLoS Biol.* 2021 Jul 20;19(7):e3001287. doi: 10.1371/journal.pbio.3001287.
 19. Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X, Matsuda Y, Ozawa N, Ito T, Satou K, Kaname T, Iwasaki Y, Akagi A, Yoshida M, Toru S, Hirokawa K, Takashima A, Hasegawa M, Uchihara T,

- Tatebayashi Y. Essential roles of plexin-B3+ oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Commun Biol*. 2021 Jul 15;4(1):870. doi: 10.1038/s42003-021-02404-7.
20. Ishida C, Kato-Motozaki Y, Noto D, Nomai K, Hasegawa M, Ikeuchi T, Yamada M. An autopsy case of corticobasal degeneration with inferior olivary hypertrophy. *Neuropathology* 2021 Jun;41(3):226-235. doi: 10.1111/neup.12725.
21. Tando S, Kasai T, Mizuta I, Takahashi H, Yaoi T, Saito K, Honjo T, Mizuno T, Hasegawa M, Itoh K. An autopsy case of corticobasal syndrome due to asymmetric degeneration of the motor cortex and substantia nigra with TDP-43 proteinopathy, associated with Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology* 2021 Jun;41(3):214-225. doi: 10.1111/neup.12723
22. Lövestam S, Schweighauser M, Matsubara T, Murayama S, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Yoshida M, Tarutani A, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. Seeded assembly in vitro does not replicate the structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy. *FEBS Open Bio* 2021 Apr;11(4):999-1013. doi: 10.1002/2211-5463.13110

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 3 件)

1. Masuda-Suzukake M, Shimozawa A, Hashimoto M, Hasegawa M. Common Marmoset Model of alpha-Synuclein Propagation. *Methods Mol Biol*. 2021;2322:131-139. doi: 10.1007/978-1-0716-1495-2_13.
2. Tarutani A, Hasegawa M. Electron Microscopic Analysis of α -Synuclein Fibrils. *Methods Mol Biol*. 2021;2322:17-25. doi: 10.1007/978-1-0716-1495-2_2.
3. Goedert M, Spillantini MG, Falcon B, Zhang W, Newell KL, Hasegawa M, Scheres SHW, Ghetti B. Tau Protein and Frontotemporal Dementias. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1281:177-199. doi: 10.1007/978-3-030-51140-1_12.

II. 学会等発表

招待講演 (計 10 件)

1. Hasegawa M. Prion-like propagation of α -synuclein and tau in neurodegenerative diseases. 2021 INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIE. 2021 年 12 月 19 日.
2. Hasegawa M. Prion-like propagation of pathological tau in neurodegenerative diseases. 14th Meeting of the Asia Pacific Federation of Pharmacologists. 2021 年 11 月 28 日.
3. 長谷川成人. タウ、 α シヌクレインのプリオン様伝播. 第 40 回 日本認知症学会学術集会 シンポジウム「Propagation 2021」. 2021 年 11 月 28 日.
4. 長谷川成人. タウ病変を伴う認知症疾患の生化学構造分類. 第 40 回日本認知症学会 学術集会 ランチョンセミナー6. 2021 年 11 月 27 日
5. 長谷川成人. タウの病態と認知症治療戦略. 日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. 2021 年 10 月 29 日.
6. Hasegawa M. Molecular dissection of pathological TDP-43. PACTALS 2021 NAGOYA 17th Sep, 2021. (オンライン開催)

7. 長谷川成人. パーキンソン病と認知症, 第 123 回 宮崎神経内科懇話会, 2021 年 6 月 30 日 (オンライン開催)
8. 長谷川成人. α -シヌクレインの分子病理について, 第 9 回パーキンソン病と神経科学研究会, 2021 年 6 月 18 日 (オンライン開催)
9. 長谷川成人. 神経変性の原因となる細胞内アミロイド様タンパク質, 第 62 回 日本神経病理学会総会 学術研究会 神経病理学会・神経化学会共催シンポジウム. 2021 年 5 月 27 日 (東京・オンライン開催)
10. Hasegawa M. "Structure and propagation of α -synuclein and tau", 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Neuroscience Frontier Symposium, May 21, 2021. (Kyoto, Hybrid)

その他 (計 1 件) 自由掲載

【国内学会：ポスター】

1. 亀谷富由樹、吉田眞理、松原知康、村山繁雄、齊藤佑子、河上緒、女屋光基、田中英智、柿田明美、長谷川成人、各種タウオパチーにおける線維形成タウの翻訳後修飾の解析, 第 40 回日本認知症学会学術集会 ポスター発表, Web, 2021/11/26-28.

III. その他の発表 (計 0 件)

なし

IV. 特記事項

1. 河上 緒 日本精神神経学会 2021 年度 国際学会発表賞 (シンポジウム組織発表部門) 202112
2. 細川 雅人 3 リPEATタウ/4 リPEATタウを内在性に発現する新規タウ伝播マウスモデルの開発 Development of a novel tau propagation mouse model endogenously expressing 3 and 4 repeat tau isoforms 公益財団法人東京都医学総合研究所 Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science 20210913

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1件)
1. <u>Saitoe M</u> , <u>Naganos S</u> , <u>Miyashita T</u> , <u>Matsuno M</u> , and <u>Ueno K</u> . A non-canonical on-demand dopaminergic transmission underlying olfactory aversive learning. <i>Neurosci Res</i> . 査読有 2021年12月8日
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計2件)
1. <u>Motomi Matsuno</u> and <u>Minoru Saitoe</u> . Age-related memory impairments are caused by alterations in glial activity at old ages. in <i>Aging Mechanisms II: Longevity, Metabolism, and Brain Aging</i> " (Springer) 査読有 2022年3月18日
2. <u>齊藤 実</u> ショウジョウバエから見出された非典型的ドーパミン放出による学習強化モデル <i>医学のあゆみ</i> 2021年12月11日

II. 学会等発表

招待講演 (計1件)
【国内学会：講演】
1. <u>宮下知之</u> 「Ensheathing Gliaからの小胞性グルタミン酸放出が連合学習における嫌悪情報を伝達する」記憶研究会 招待発表 2021年9月16日 オンライン 生理学研究所主催 招待講演
その他 (計6件) 自由掲載
【国内学会：ポスター】
1. <u>松野元美</u> 、 <u>上村望</u> 、 <u>宮下知之</u> 、 <u>堀内純二郎</u> 、 <u>齊藤実</u> 「ショウジョウバエ加齢体での記憶汎化を担うドーパミン作動性神経細胞群」第44回日本分子生物学会 2021年12月1日 パシフィコ横浜
2. <u>上野 耕平</u> 、 <u>長野 慎太郎</u> 、 <u>齊藤 実</u> , "Dopamine released by on-demand transmission after associative stimulation is the reinforce signal in Drosophila memory formation" 第44回日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター 2021年7月31日
3. <u>宮下知之</u> 、 <u>菊池絵実</u> 、 <u>長野 慎太郎</u> 、 <u>齊藤 実</u> . "Mg ²⁺ block of NMDA receptor not only acts as a coincidence detector but also as sequence detector in associative learning" 第44回 日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター 2021年7月30日 ポスター
4. <u>長野慎太郎</u> 、 <u>齊藤実</u> Neuronal activity of mushroom body output neurons underlies dopamine release for olfactory aversive learning 第44回 日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター 2021年7月30日 ポスター
5. <u>宮下智之</u> 「感覚情報を伝達するグリア細胞のデコーディングーグリア細胞からのグルタミ

ン酸小胞開口放出が嫌気性連合学習における嫌悪情報を伝達する」グリアデコーディング
班会議 2021年12月17日 慶応義塾大学三田キャンパス

6. 宮下智之「グリア細胞からのグルタミン酸小胞開口放出が嫌気性連合学習における嫌悪情報を伝達する」2021年度生理研研究会 2021年9月16日 Web開催&自然科学研究機構 生理学研究所

III. その他の発表 (計3件)

1. 上野耕平, ”脳・記憶・時間ハエの脳から分かること”世界脳週間2021のぞいてみよう「脳神経科学」、2021年8月30日、オンライン
2. 齊藤 実 スマホをトイレに忘れるのはなぜ? 2021.3.17と2021.6.27 NHK Eテレにてハエの記憶研究を紹介
3. 論文査読
2021 J Neurosci 1件、Neurosci Res 1件、Aging Cell 1件、eLife 1件

IV. 特記事項

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 6 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Suzuki M</u>, Inoue K, Nakagawa H, Ishida H, Kobayashi K, Isa T, Takada M, <u>Nishimura Y</u>. A multisynaptic pathway from the ventral midbrain to spinal motoneurons in monkeys. <i>The Journal of Physiology</i>, 2022 Apr;600(7):1731-1752. doi: 10.1113/JP282429. Epub 2022 Feb 17. 2. Sasada S, Kadowaki S, <u>Tazoe T</u>, Murayama T, Kato K, Nakao Y, Matsumoto H, <u>Nishimura Y</u>, Ugawa Y. Assessment of safety of self-controlled repetitive trans-vertebral magnetic stimulation. <i>Clinical Neurophysiology</i>, 2021 Dec;132(12):3166-3176. doi:10.1016/j.clinph.2021.09.016. (査読有) 3. <u>Tazoe T</u>, Perez MA. Abnormal changes in motor cortical maps in humans with spinal cord injury. <i>Journal of Physiology</i>, 2021 Nov;599(22):5031-5045. doi: 10.1113/JP281430. (査読有) 4. Sawada M, <u>Nishimura Y</u>. Role of the nucleus accumbens in functional recovery from spinal cord injury. <i>Neurosci Res</i>. 2021 Nov;172:1-6. doi: 10.1016/j.neures.2021.04.006. 5. Honda Y, Nakamura S, Ogawa K, Yoshino R, Tobler PN, <u>Nishimura Y</u>, Tsutsui KI. Changes in beta and high-gamma power in resting-state electrocorticogram induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex in unanesthetized macaque monkeys. <i>Neuroscience Research</i>, 2021 Oct,171:41-48. doi: 10.1016/j.neures.2021.02.002. (査読有) 6. <u>Sano N</u>, <u>Nakayama Y</u>, Ishida H, Chiken S, Hoshi E, Nambu A, and <u>Nishimura Y</u>. Cerebellar outputs contribute to spontaneous and movement-related activity in the motor cortex of monkeys. <i>Neuroscience Research</i>, 2021 ,164:10-21. (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>Suzuki M</u>, <u>Nishimura Y</u>. Nucleus accumbens as the motivation center is essential for functional recovery after spinal cord injury. <i>Journal of Rehabilitation Neurosciences</i> 2021 ;21: 23-28.doi : 10.24799/jrehabilneurosci.201115 2. <u>田添歳樹</u>, <u>西村幸男</u>. 閉回路型脊髄刺激によるニューロモジュレーションの誘導. <i>運動器リハビリテーション</i>.2021,32 (3), 255-262. 【雑誌掲載等】 3. <u>西村幸男</u> 2022 年 3 月刊行 <i>JEITA 第10版</i> 電子部品技術ロードマップ 20周年記念号 ～電子部品技術の現在・過去・未来を俯瞰する～ 4. <u>西村幸男</u> 2022 年 1 月 27 放送 <i>NHKBS プレミアム番組出演「ヒューマニエンス」</i>『“サイボーグ” 遺伝子進化との決別か?』 5. <u>西村幸男</u> 2022 年 1 月 3 日発行新年号 <i>週刊医学界新聞 3451 号 (医学書院)</i> と HP に記事掲載「脳と AI をつなぐ BCI」 6. <u>西村幸男</u> 2021年10月 <i>日経BP</i>「日経テクノロジー展望2022世界を変える100の技術」に掲載 7. <u>西村幸男</u> 2021年7月号 <i>日経エレクトロニクス (日経BP)</i> に記事掲載 「実用近づく埋め込み型BMI医療から人間拡張のツール」

8. 西村幸男 2021年4月号*BIO Clinica (北隆館)*『神経修復・再生の最前線』に記事掲載 「コンピューターインターフェイスによる損傷神経の再配線」

II. 学会等発表

招待講演 (計 5 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>西村幸男</u> 意欲と運動をつなぐ神経基盤 シンポジウム：第99回日本生理学会大会 (2022.3.16-18 東北大学川内北キャンパス, 仙台) 2. <u>西村幸男</u> Plastic change of locomotor circuits in humans シンポジウム：第99回日本生理学会大会 (2022.3.16-18 東北大学川内北キャンパス, 仙台) 3. <u>西村幸男</u> ヒト脊髄歩行中枢の柔軟性 シンポジウム：日本脊髄障害医学会 (2021.11.18 Web 開催) 4. <u>西村幸男</u> 神経インターフェイスによる神経損傷のバイパス 特別シンポジウム：日本脳神経外科学会第80回学術総会 (2021.11.18 パシフィコ横浜) 5. <u>鈴木迪諒</u> 意欲中枢が機能回復を支える神経機序. シンポジウム：今後の臨床を支える若手コメディカル研究者. 第27回学術集会脳機能とリハビリテーション研究会 (2021.9.19-24. オンデマンド開催)
その他 (計 15 件) 自由掲載
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>西村幸男</u> 小脳核による筋活動の制御機構 令和 3 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会 (2022.3.6. 京都大学ヒト行動進化研究センター, 犬山) 2. <u>尾原圭</u> 脊髄損傷サル的一次運動野のニューロンは人工的な皮腎脊髄路に集団で適応する生理研研究会 2021 (2022.1.7-8 Web 開催&生理学研究所, 岡崎) 3. <u>鈴木迪諒</u> 中脳辺縁系による運動制御機構 生理研研究会 2021 (2022.1.7-8 Web 開催&生理学研究所, 岡崎) 4. <u>Usuda N, Sugawara S.K, Fukuyame H, Nakazawa K, Amemiya K, Nishimura Y.</u> Origin of orticospinal tracts in humans; diffusion weighted imaging study, 第5回ヒト脳イメージング研究会 (2021,9,17, Web 開催) 5. <u>梅田達也, 横山修, 鈴木迪諒, 兼重美希, 伊佐正, 西村幸男</u> 中枢・末梢神経系の統合的解析による随意運動制御の神経機構 第15回Motor Control研究会 (2021年9月10-11, Web 開催) 6. <u>Nakayama Y, Sugawara SK, Fukanaga M, Hamano HY, Sadato N, and Nishimura Y.</u> Differential involvement of the dorsal premotor cortex in each stage of conditional visuo-goal behavior in humans. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31, 神戸/Hybrid 開催) 7. <u>Tazoe T, Nishimura Y.</u> Location specific excitation of human spinal locomotor circuitry by transvertebral magnetic stimulation. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31, 神戸/Hybrid 開催) 8. <u>Kawai K, Tazoe T, Kanosue K, Nishimura Y.</u> Activation of human spinal locomotor circuitry using transvertebral magnetic stimulation. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31, 神戸/Hybrid 開催)

9. 梅田達也、横山修、鈴木迪諒、兼重美希、伊佐正、西村幸男 The primary motor cortex implements internal models of spinal reflex action during voluntary movement (一次運動野の脊髄反射作用についての内部モデルの実装) 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)
10. Sugawara SK, Usuda N, Fukuyama H, Amemiya K, Nishimura Y. Pre-movement activity in human spinal-cord: Preliminary brain-spinal cord stimulations fMRI study. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)
11. Yokoyama O, Nishimura Y. Top-down control of distributed attention by the supplementary eye field in monkeys. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)
12. Suzuki M, Nishimura Y. Long-lasting reinforcement in motor task through nucleus accumbens stimulation. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)
13. Kaneshige M, Obara K, Suzuki M, Tazoe T, Nishimura Y. Toward understanding and breaking the limit of human minds and performance 3S04a-03 Boosting motor outputs and inducing cortical adaptation via artificial neural connection. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)
14. Usuda N, Sugawara SK, Fukuyama H, Amemiya K, Nakazawa K, Nishimura Y. Quantitative comparison of corticospinal tracts from cerebral cortex in humans. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)
15. Obara K, Kaneshige M, Suzuki M, Tazoe T, Nishimura Y. Bypassing spinal lesion via artificial cortico-spinal pathway induces task-related modulations in an ensemble of neurons in monkey primary motor cortex. 第44回日本神経科学大会 (2021.7.28-31,神戸/Hybrid開催)

III. その他の発表 (計8件)

1. 西村幸男 脳科学技術に関するインタビュー 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 (2022.2.9,Web開催) 【招待講演】
2. 西村幸男 てんかん学分野 講演 東北大学 (2021.12.14,仙台) 【招待講演】
3. 西村幸男 人工神経接続による脳機能再建 第10回分子代謝病態学セミナー (2021.11.30 仙台) 【招待講演】
4. 西村幸男 応用脳科学アカデミー講義 一般社団法人応用脳科学コンソーシアム (2021.11.2,千代田区) 【招待講演】
5. 西村幸男 人工神経接続システムによる脳機能再建、第4回医工連携マッチング例会 世代医療システム産業化フォーラム2021 (2021.9.1,Web開催) 【招待講演】
6. 田添歳樹 限界突破を実現するテクノロジー 2021年度第2回都医学研都民講座「限界突破を実現するテクノロジー」開催 (2021.6.5,Web開催)
7. 横山修 自然な触覚を惹起する人工体性感覚誘発法の開発 2021年度都立病院等連携研究発表会 (2021.6.2,Web開催)
8. 西村幸男 ブレイン・マシーン・インターフェース(BMI)と脳科学 第10回神経法医学研究会立命館大学法科大学院 (2021.4.10,Web開催) 【招待講演】

IV. 特記事項

【委員等】

1. 西村幸男 慶應義塾大学専任教員昇任審査の外部審査員
2. 西村幸男 日本学術振興会国際共同研究強化専門審査員
3. 西村幸男 日本生理学会国際交流委員会委員
4. 西村幸男 京都大学霊長類研究所共同利用 ・共同研究拠点専門委員会委員
5. 西村幸男 日本神経科学大会プログラム委員会コア委員
6. 西村幸男 日本ニューロリハビリテーション学会評議員
7. 西村幸男 ナショナルバイオリソースプロジェクト(ニホンザル)提供検討委員会委員
8. 西村幸男 Motor Control研究会理事
9. 菅原 翔 ヒト脳イメージング研究会 Talk Series 実行委員
10. 菅原 翔 Review editor, Frontiers in Human Neuroscience

【教育活動】

1. 西村幸男 新潟大学連携大学院客員教授
2. 中山義久 日本大学生産工学部 非常勤講師 心理学、心理学(S)
3. 研修生受け入れ 新潟大大学院医歯学総合研究科（1名）東北大大学院医学研究科（1名）

【受賞】

1. 尾原圭 2021 年度 東京都医学総合研究所 所内研究発表会・第3部会 優秀発表者
脊髄損傷サルの一次運動野のニューロンは人工的な皮質脊髄路に集団で適応する
2. 尾原圭 2021 年度 新潟大学大学院協和会医学研究助成金授与 脊髄損傷をバイパスする人工神経接続に対する大脳皮質運動野のニューロンの適応メカニズム

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 8 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Horita T, Inoue T, Kuki I, Kawawaki H, <u>Sakuma H</u>, Togawa M, et al. A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity. <i>Brain Dev.</i> 2021. doi: 10.1016/j.braindev.2021.10.011. (査読あり) 2. Yamamoto N, Kuki I, Inoue T, S Okazaki, <u>Sakuma H</u>, Kawawaki H, et al. Subtotal hemispherotomy for late-onset spasms after anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive acute haemorrhagic leukoencephalitis. <i>Epileptic Disord.</i> 2021 doi: 10.1684/epd.2021.1347. (査読あり) 3. Nosadini M, Eyre M, <u>Sakuma H</u>, Dalmau J, Dale RC, *Lim M, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. <i>JAMA Neurol.</i> 2021;78:1333-1344. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3188. (査読あり) 4. Okada T, Fujita Y, Imataka J, <u>Tada H</u>, <u>Sakuma H</u>, *Takanashi JI, et al. Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with acute focal bacterial nephritis. <i>Brain Dev.</i> 2021. doi: 10.1016/j.braindev.2021.07.008. (査読あり) 5. Nosadini M, Thomas T, <u>Sakuma H</u>, Dalmau J, Lim M, *Dale RC, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2021;8:e1052. doi: 10.1212/NXI.0000000000001052. (査読あり) 6. Yoshitomi Hamano SI, S, <u>Hayashi M</u>, <u>Sakuma H</u>, Hirose S, *Inoue Y, et al. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. <i>Epileptic Disord.</i> 2021 ;23:579-589. doi: 10.1684/epd.2021.1301. (査読あり) 7. *Yamada N, Yamasaki K, Yamamoto N, Kuki I, <u>Sakuma H</u>, Hara J, et al. Chemotherapy-induced autoimmune-mediated encephalitis during germinoma treatment. <i>Brain Dev.</i> 2021;43:967-971. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.010. (査読あり) 8. *<u>Nishida H</u>, <u>Kohyama K</u>, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, <u>Horino A</u>, <u>Moriyama K</u>, <u>Sakuma H</u>. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. <i>Neurology.</i> 2021;96:e2070-e2077. doi: 10.1212/WNL.00000000000011789. (査読あり)
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 0 件)
なし

II. 学会等発表

招待講演 (計 6 件)
<ol style="list-style-type: none">1. <u>佐久間啓</u>. 小児の抗 NMDA 受容体脳炎と感染症との関連. シンポジウム「自己免疫性脳炎と感染症」, 第 25 日本神経感染症学会総会・学術集会. 2021.10.1~2 (10.1). Hybrid (名古屋)2. <u>佐久間啓</u>. 脳発達とてんかんにおけるミクログリアの役割. 第 54 回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25. Hybrid (名古屋)3. <u>佐久間啓</u>. Pediatric anti-NMDA Receptor Encephalitis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. 第 54 回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25 (9.24). Hybrid (名古屋)4. <u>佐久間啓</u>. 指定難病・小児慢性特定疾患としての稀少てんかん. シンポジウム「てんかんの希少難病」. 第 54 回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25 (9.24). Hybrid (名古屋)5. <u>Sakuma H.</u> Pathogenesis of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome (FIRES). 13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. 2021.6.10-13 (6.11), Virtual.6. <u>佐久間啓</u>. 自己免疫性脳炎の基礎と臨床. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. 2021.5.27~29 (5.29). Hybrid (福岡)
その他 (計 2 件) 自由掲載
<ol style="list-style-type: none">1. <u>Sakuma H.</u> Pediatric demyelinating disorders associated with autoantibody to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). 2021 Asian Oceanian Child Neurology Association Grand Round Lecture Series, 2021.10.27, Virtual.2. <u>佐久間啓</u>. 小児免疫性神経疾患に関する研究の進歩: Febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES) と抗 NMDA 受容体脳炎について. 東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー. 2021.9.13. Virtual

III. その他の発表 (計 0 件)

なし

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)
<p>原著論文</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K</u>, Kurabayashi K, Yogiashi Y, <u>Masai H, Shichita T</u>. Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. <i>PLOS Biol.</i> 19(5):e3000939 (2021) 査読あり 2. Nakahashi-Oda C, Fujiyama S, Nakazawa Y, Kanemaru K, Wang Y, Lyu W, <u>Shichita T</u>, Kitaura J, Abe F, Shibuya A. CD300a blockade enhances efferocytosis by infiltrating myeloid cells and ameliorates neuronal deficit after ischemic stroke. <i>Sci Immunol.</i> 6(64):eabe7915 (2021) 査読あり
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. 中村幸太郎, <u>七田 崇</u>: 脳梗塞後の DAMPs による無菌的炎症の役割. 実験医学増刊 39(15):2415-2420 (2021) 査読なし 2. <u>Otani K, Shichita T</u>. Macrophages control the inflammation and subsequent neural repair after ischemic stroke. <i>Front Line of Microglia Research, 4th review</i> (2021) 査読なし 3. 大谷健人, <u>七田 崇</u>: ミクログリア・マクロファージによる脳梗塞後の炎症と修復の制御メカニズム 和光純薬時報, Vol.89 No.2, pp12-14 (2021) 査読なし

II. 学会等発表

招待講演 (計 6 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Shichita T</u>: Role of the lipids in the functional recovery after ischemic stroke. 学会名: Stroke Immunology Conference 場所: Web 上 年月: 2022 3/5 口頭発表 (招待講演) 2. <u>七田 崇</u>: 脳梗塞後の炎症と修復を開始させるメカニズム 学会名: 神戸免疫感染症セミナー 場所: WEB 上 年月: 2022 年 3/17 口頭発表 (招待講演) 3. <u>七田 崇</u>: 脳梗塞後の炎症と修復を開始させるメカニズム 学会名: 長崎大学薬学部セミナー 場所: 長崎大学 年月: 2021 年 11/19 口頭発表 (招待講演) 4. <u>七田 崇</u>: Cerebral post-ischemic inflammation and lipid metabolism 学会名: 第 44 回日本神経科学大会 場所: オンライン 年月: 2021 年 7/28 口頭発表 (招待講演) 5. <u>七田 崇</u>: 脳組織の虚血壊死に伴う炎症と修復の開始メカニズム 学会名: 第 29 回日本 Cell Death 学会 場所: オンライン 年月: 2021 年 7/26 口頭発表 (招待講演) 6. <u>七田 崇</u>: 脳梗塞後の炎症と修復のメカニズム 学会名: 第 62 回日本神経病理学会総会 場所: オンライン 年月: 2021 年 5/28 口頭発表 (招待講演)

その他 (計9件) 自由掲載

【国際学会：ポスター】

1. Otani K, Tsuyama J, Hase K, Shichita T : Identification of scavenger inducing factor for the developing therapeutic methods in ischemic stroke 学会名 : The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 場所 : オンライン 年月 : 2021年6月15日 ポスター発表
2. Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Shichita T : Sterile inflammation in the ischemic stroke was induced by the extracellular DJ-1. 学会名 : The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 場所 : オンライン 年月 : 2021年6/15 ポスター発表

【国内学会：講演】

3. 中村 朱里、酒井 誠一郎、村上 誠、七田 崇 : 脳傷害後の炎症と修復を制御する新規生理活性脂質の同定 学会名 : 第30回東京免疫フォーラム 場所 : 東京大学医科学研究所 年月 : 2022/03/29 口頭発表
4. 酒井誠一郎、石渡麗依那、七田崇 広脳梗塞後の機能回復に伴う大脳新皮質領野間の機能的結合再編 学会名 : 第99回日本生理学会大会 場所 : オンライン 年月 : 2022.3.16~3.18 口頭発表
5. 酒井 誠一郎、七田 崇 : 広域カルシウムイメージングによる 脳梗塞後の神経回路再編の可視化. 学会名 : 可視化情報シンポジウム2021 場所 : オンライン 年月 : 2021年9/9 口頭発表
6. 中村幸太郎、酒井誠一郎、津山淳、七田 崇 : Extracellular DJ-1 plays a pivotal role in the induction of sterile inflammation after ischemic stroke 学会名 : 第44回 日本神経科学大会 場所 : オンライン 年月 : 2021年7/28 口頭発表
7. 中村 朱里、酒井 誠一郎、村上 誠、七田 崇 : 脳修復作用をもつアラミンの生成・作用機序の解明 学会名 : 第29回日本 Cell Death 学会学術集会 場所 : オンライン 年月 : 2021/07/27 口頭発表

【国内学会：ポスター】

8. 酒井誠一郎、石渡麗依那、七田 崇 : 脳梗塞後の大脳新皮質における神経結合の再編と神経修復遺伝子の発現. 学会名 : 第44回日本神経科学大会 場所 : オンライン 年月 : 2021年7/28 ポスター発表
9. 中村幸太郎、酒井誠一郎、津山淳、七田 崇 : 細胞外 DJ-1 は脳梗塞において無菌的な炎症を引き起こす 学会名 : 第42回日本炎症・再生学会 場所 : オンライン 年月 : 2021年7/7 ポスター発表

III. その他の発表 (計0件)

IV. 特記事項

受賞など

1. 中村朱里：優秀発表賞 学会名：第30回東京免疫フォーラム 年月：2022年3/29
2. 中村朱里：ベストプレゼンテーション賞 学会名：第29回日本 Cell Death 学会学術集会 年月：2021年7/27
3. 中村幸太郎：優秀演題賞 学会名：第42回日本炎症・再生学会 年月：2021年7/7

講義 (七田 崇)

4. 神戸大学 大学院医学研究科セミナー講師 2022年3/17
5. 千葉大学 医学薬学部セミナー講師 2022年1/13
6. 長崎大学 大学院特別講義 2021年11/19
7. 東京慈恵会医科大学 薬学部講義講師 2021年11/4
8. 世界脳週間 桜蔭学園高校講義 2021年8/30

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

I. 論文等発表

原著論文 (計 4 件)
<p>原著論文</p> <ol style="list-style-type: none"> Miyatake S†, Kato M†, <u>Kumamoto T</u>, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, <u>Ohtaka-Maruyama C</u>, and Matsumoto N, Denovo ATP1A3 variants cause polymicrogyria <i>Science Advances</i>, 7, 2368 (2021) (査読有) Hayashi Y, Shibata A, <u>Kamimura K</u>, Kobayashi S. Heparan sulfate proteoglycan molecules, syndecan and perlecan, have distinct roles in the maintenance of Drosophila germline stem cells. <i>Dev Growth Differ.</i> 63, 295-305 (2021) (査読有) Oguchi, M., Tanaka S., Pan X., Kikusui T., <u>Moriya-Ito K.</u>, Kato S., Kobayashi K., Sakagami M. Chemogenetic inactivation reveals the inhibitory control function of the prefronto-striatal pathway in the macaque brain. <i>Communications Biology</i> 4, 1088 (2021) (査読有) Sugiura H, Shimada T, <u>Moriya-Ito K</u>, Goto J, Fujiwara H, Ishii R, Shitara H, Taya C, Fujii S, Kobayashi T, Hino O, Worley P F and Yamagata K. A Farnesyltransferase Inhibitor Restores Cognitive Deficits in <i>Tsc2</i>^{+/-} Mice through Inhibition of Rheb1. <i>JNeurosci.</i> 2022 Mar 23;42(12):2598-2612. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0449-21.2022. Epub 2022 Feb 4. (査読有)
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"> Hirota Y, <u>Ohtaka-Maruyama C</u>, Borrell VE Editorial: The Extracellular Environment in Controlling Neuronal Migration During Neocortical Development <i>Front. Cell Dev. Biol.</i>, 9, 673825 (2021) (査読有) <u>Kamimura K</u> Roles of glypican and heparan sulfate at the synapses. <i>Trends in Glycoscience and Glycotechnology (in press)</i>. (査読有) <u>Kamimura K</u> and Maeda N. Glypicans and heparan sulfate in synaptic development, neural plasticity and neurological disorders. <i>Front. Neural Circuits</i>, 15, 595596 (2021) (査読有) <u>Kumamoto T</u>, Tsurugizawa T. Potential of Multiscale Astrocyte Imaging for Revealing Mechanisms Underlying Neurodevelopmental Disorders. <i>Int J Mol Sci.</i> 22, 10312 (2021) (査読有) <u>Kamimura K</u> Roles of Glypican and Heparan Sulfate at the Synapses <i>Trends in Glycoscience and Glycotechnology</i> 202107 単著 Volume 33 Issue 194 Pages E85-E90 Hayashi Y, Shibata A, <u>Kamimura K</u>, Kobayashi S. Heparan sulfate proteoglycan molecules, syndecan and perlecan, have distinct roles in the maintenance of Drosophila germline stem cells. <i>Development, growth & differentiation</i> 20210729 <u>Kamimura K</u>, Maeda N. Glypicans and Heparan Sulfate in Synaptic Development, Neural Plasticity,

II. 学会等発表

招待講演 (計 2 件)

1. Ohtaka-Maruyama C 「Characteristics of subplate neuron molecular expression elucidated by single-cell and spatial transcriptome analysis」 International Symposium on Development and Plasticity of Neural System 2022.3.14-17 バーチャルカンファレンス
2. 隈元拓馬、和田京介、丸山千秋 「新規トランスポゾンベクターの開発」
第 73 回日本生物工学会大会 2021.10-27-10.29 オンライン開催

その他 (計 6 件) 自由掲載

1. 神村圭亮、小田嶋愛子、丸山千秋 「シナプスの可塑的な形態変化におけるヘパラン硫酸微細構造の役割」 第 40 回日本糖質学会年会 2021.10.27-29
2. 丸山千秋 「サブプレートニューロンの大脳新皮質形成における役割」
2021 年度生理学研究所研究会 「運動・行動から紐解く脳神経回路発達メカニズムの異分野融合研究による解明」 2021 年 9 月 12 日 オンライン開催
3. Ohtaka-Maruyama C. Mechanisms of Neocortical Organization by Neuronal Activity of Subplate Neurons. 30th Anniversary Special Symposium, The 30th Anniversary and The 63rd Annual Meeting and International Symposium of Korean Society of Life Science 「Old Concept Meets New Technology in Life Science」 2021.8.12 動画にて参加
4. 隈元拓馬、和田京介、丸山千秋 「iOn スイッチを用いたニワトリ脳神経細胞系譜解析」 第 44 回日本神経科学大会/CJK 第 1 回国際会議 2021.7.28
【国内学会：ポスター】
5. 和田京介、隈元拓馬、丸山千秋 「神経細胞移動様式の比較解析から探る大脳皮質進化のメカニズム」 第 44 回日本分子生物学会年会 2021.12.3
6. 和田京介、隈元拓馬、丸山千秋 「非哺乳類の発生期大脳における新生ニューロンの移動様式の解析」 第 44 回日本神経科学大会/CJK 第 1 回国際会議 2021.7.28

III. その他の発表 (計 4. 件)

1. 隈元拓馬 東北大学 NGP Online Seminar Series: Neural Development セミナー発表
「A novel genome-integrating vector system (iOn switch) for developmental biology」
2021 年 1 月 28 日
2. 隈元拓馬 Science-ome 「漏れない染め方」 21 年 6 月 16 日
3. 隈元拓馬 産業技術総合研究所 セミナー発表 (招待者: 釣木澤 朋和 博士) 「ゲノム挿入依存的遺伝スイッチを用いた安定的遺伝子発現解析法」 21 年 7 月 8 日
4. 隈元拓馬 理化学研究所 BDR 技術交流会 セミナー発表 (招待者: 松崎 文雄 チームリーダー) 「新規ゲノム挿入依存的遺伝スイッチの開発」 21 年 8 月 3 日

IV. 特記事項

<社会活動>

- ・ 丸山千秋 東京大学大学院新領域創成科学研究科 博士学位論文の審査委員 2022年1月24日 オンライン開催
- ・ 丸山千秋 令和3年度東京都立戸山高等学校 第8回 SWR（理系女子研究交流会）での講評・審査員 2021年11月3日 オンライン開催
- ・ 丸山千秋 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員 2021年11月1日～2022年10月31日
- ・ 丸山千秋 独立行政法人日本学術振興会 審査意見書作成者 2021年10月29日
- ・ 丸山千秋 株式会社スクラム主催「10x Genomics Visium Day Japan」における講師 2021年9月9日 オンライン開催
- ・ 丸山千秋 東京都立大学 客員准教授 2021年4月1日～2022年3月31日
- ・ 丸山千秋 科学技術・学術政策研究所 科学技術予測センター専門調査委員 2021年4月1日～2022年3月31日

<民間助成金等受賞>

丸山千秋

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) (代表)

- ・ AMED-CREST 2021年10月～2027年3月 2021年度：3250万円 (期間全体 39,000万円)

民間研究助成金

- ・ 公益財団法人 武田科学振興財団 2021年度特定研究助成 (分担) 1200万円
- ・ 公益財団法人 山田科学振興財団 2021年度研究援助金：220万円
- ・ 公益財団法人 コーサーコスメトロジー研究財団 2021年度研究助成金：200万円
- ・ 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会 2021年度研究助成金：200万円
- ・ 公益財団法人 三菱財団 第52回三菱財団自然科学研究助成金 (代表)「サブプレート層の機能に着目した大脳新皮質構築原理の解明」500万円 (2021年度)

隈元拓馬

- ・ 公益財団法人 武田科学振興財団 2021年度医学系研究助成 (代表)200万円
- ・ 東京大学医科学研究所 国内共同研究 2021年度 641万円

I. 論文等発表

原著論文 (計 19 件)

原著論文

1. Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG, Kametani F, Arai M, Yoshida M, Ryskeldi-Falcon B. Structure of pathological TDP-43 filaments from ALS with FTLD. *Nature*. 2022 Jan;601(7891):139-143. doi: 10.1038/s41586-021-04199-3. (査読有)
2. Matsubayashi H, Higashigawa S, Kiyozumi Y, Oishi T, Sasaki K, Ishiwatari H, Imai K, Hotta K, Yabuuchi Y, Ishikawa K, Satoh T, Ono H, Todaka A, Kawakami T, Shirasu H, Yasui H, Sugiura T, Uesaka K, Kagawa H, Shiomi A, Kado N, Hirashima Y, Kiyohara Y, Bando E, Niwakawa M, Nishimura S, Aramaki T, Mamesaya N, Kenmotsu H, Horiuchi Y, Serizawa M. Microsatellite instability is biased in Amsterdam II-defined Lynch-related cancer cases with family history but is rare in other cancers: a summary of 1000 analyses. *BMC Cancer*. 2022 Jan 17;22(1):73. doi: 10.1186/s12885-022-09172-5. (査読有)
3. Kibret BG, Ishiguro H, Horiuchi Y, Onaivi ES. New Insights and Potential Therapeutic Targeting of CB2 Cannabinoid Receptors in CNS Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 17;23(2):975. doi: 10.3390/ijms23020975. (査読有)
4. Mizutani R, Noguchi S, Saiga R, Yamashita Y, Miyashita M, Arai M, Itokawa M Schizophrenia-Mimicking Layers Outperform Conventional Neural Network Layers. *Front Neurorobot*. 2022 Mar 28;16:851471. doi: 10.3389/fnbot.2022.851471. (査読有)
5. Shinba T, Kariya N, Matsuda S, Arai M, Itokawa M, Hoshi Y. Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy Shows Anterior Prefrontal Blood Volume Reduction in Schizophrenia but Not in Major Depressive Disorder. *Sensors (Basel)*. 2022 Feb 18;22(4):1594. (査読有)
6. Sanada T, Honda T, Yasui F, Yamaji K, Munakata T, Yamamoto N, Kurano M, Matsumoto Y, Kohno R, Toyama S, Kishi Y, Horibe T, Kaneko Y, Kakegawa M, Fukui K, Kawamura T, Daming W, Qian C, Xia F, He F, Yamasaki S, Nishida A, Harada T, Higa M, Tokunaga Y, Takagi A, Itokawa M, Kodama T, Kohara M. Serologic Survey of IgG Against SARS-CoV-2 Among Hospital Visitors Without a History of SARS-CoV-2 Infection in Tokyo, 2020-2021. *J Epidemiol*. 2022 Feb 5;32(2):105-111. doi: 10.2188/jea.JE20210324. (査読有)
7. Iino K[#], Toriumi K[#], Agarie R, Miyashita M, Suzuki K, Horiuchi Y, Niizato K, Oshima K, Imai A, Nagase Y, Kushima I, Koike S, Ikegame T, Jinde S, Nagata E, Shinsuke W, Miyata T, Takizawa S, Hashimoto R, Kasai K, Ozaki N, Itokawa M, Arai M. AKR1A1 Variant Associated With Schizophrenia Causes Exon Skipping, Leading to Loss of Enzymatic Activity. [#Co-first authors] *Front Genet*. 2021 Dec 6;12:762999. doi: 10.3389/fgene.2021.762999. (査読有)
8. Hirai S, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H. High Sucrose Diets Contribute to

Brain Angiopathy with Impaired Glucose Uptake, and Psychosis-related Higher Brain Dysfunctions in Mice. *Sci Adv*. 2021 Nov 12;7(46):eabl6077. doi: 10.1126/sciadv.abl6077. (査読有)

9. Fukuzaki N, Kiyozumi Y, Higashigawa S, Horiuchi Y, Mizuguchi M, Matsubayashi H, Nishimura S, Mori K, Notsu A, Suishu I, Ohnami S, Kusuhara M, Yamaguchi K, Doorenbos AZ, Takeda Y. Sharing genetic test results of germline pathogenic variants of hereditary cancer with relatives: A single-center cross-sectional study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Oct 5;51(10):1547-1553. doi: 10.1093/jjco/hyab110. (査読有)
10. Serizawa M, Mizuguchi M, Urakami K, Nagashima T, Ohshima K, Hatakeyama K, Ohnami S, Ohnami S, Maruyama K, Ashizawa T, Iizuka A, Horiuchi Y, Naruoka A, Kenmotsu H, Akiyama Y, Yamaguchi K. JCGA: the Japanese version of the Cancer Genome Atlas and its contribution to the interpretation of gene alterations detected in clinical cancer genome sequencing. *Hum Genome Var*. 2021 Sep 30;8(1):38. doi: 10.1038/s41439-021-00170-w. (査読有)
11. Toriumi K, Berto S, Koike S, Usui N, Dan T, Suzuki K, Miyashita M, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Asakura M, Nagahama K, Lin H-C, Sugaya Y, Watanabe T, Kano M, Ogasawara Y, Miyata T, Itokawa M, Konopka G, Arai M. Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex. *Redox Biol*. 2021 Sep;45:102057. doi: 10.1016/j.redox.2021.102057. (査読有)
12. Miyashita M, Yamasaki S, Ando S, Suzuki K, Toriumi K, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Imai A, Nagase Y, Miyano Y, Inoue T, Endo K, Morimoto Y, Morita M, Kiyono T, Usami S, Okazaki Y, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Itokawa M, Kasai K, Nishida A, Arai M. Fingertip advanced glycation end products and psychotic symptoms among adolescents. *NPJ Schizophr*. 2021 Aug 12;7(1):37. doi: 10.1038/s41537-021-00167-y. (査読有)
13. Saiga R, Uesugi M, Takeuchi A, Uesugi K, Suzuki Y, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Torii Y, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Oshima K, Itokawa M, Arai M, Mizutani R. Brain capillary structures of schizophrenia cases and controls show a correlation with their neuron structures. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11768. doi: 10.1038/s41598-021-91233-z. (査読有)
14. Yoshikawa A, Kushima I, Miyashita M, Toriumi K, Suzuki K, Horiuchi Y, Kawaji H, Takizawa S, Ozaki N, Itokawa M, Arai M. Dysregulation of post-transcriptional modification by copy number variable microRNAs in schizophrenia with enhanced glycation stress. *Transl Psychiatry*. 2021 May 28;11(1):331. doi: 10.1038/s41398-021-01460-1. (査読有)
15. Kobori A, Miyashita M, Miyano Y, Suzuki K, Toriumi K, Niizato K, Oshima K, Imai A, Nagase Y, Yoshikawa A, Horiuchi Y, Yamasaki S, Nishida A, Usami S, Takizawa S, Itokawa M, Arai H, Arai M. Advanced glycation end products and cognitive impairment in schizophrenia. *PLoS One*. 2021 May 26;16(5):e0251283. doi: 10.1371/journal.pone.0251283. (査読有)
16. Toriumi K, Miyashita M, Suzuki K, Yamasaki N, Yasumura M, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Asakura M, Usui N, Itokawa M, Arai M. Vitamin B6 deficiency hyperactivates the noradrenergic system, leading to social deficits and cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2021 May 3;11(1):262. doi: 10.1038/s41398-021-01381-z. (査読有)
17. Koike S, Toriumi K, Kasahara S, Kibune Y, Ishida Y, Dan T, Miyata T, Arai M, Ogasawara Y. Analysis of carbonyl proteins accumulated in the brain of mouse model for methylglyoxal detoxification deficits by feeding Glo1 knockout mice with VB6-lacking diets. *Antioxidants*

(*Basel*). 2021 Apr 8;10(4):574. doi: 10.3390/antiox10040574. (査読有)

18. Ohnishi T, Kiyama Y, Arima-Yoshida F, Kadota M, Ichikawa T, Yamada K, Watanabe A, Ohba H, Tanaka K, Nakaya A, Horiuchi Y, Iwayama Y, Toyoshima N, Ogawa I, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Balan S, Arai M, Miyashita M, Toriumi K, Nozaki Y, Kurokawa R, Suzuki K, Yoshikawa A, Toyota T, Hosoya T, Okuno H, Bito H, Itokawa M, Kuraku S, Manabe T, Yoshikawa T. Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathogenesis of schizophrenia. *EMBO Mol Med*. 2021 Apr 9;13(4):e12574. doi: 10.15252/emmm.202012574. (査読有)
19. Jeong H, Mendizabal I, Berto S, Chatterjee P, Layman T, Usui N, Toriumi K, Douglas C, Singh D, Huh I, Preuss TM, Konopka G, Yi SV. Evolution of DNA methylation in the human brain. *Nat Commun*. 2021 Apr 1;12(1):2021. doi: 10.1038/s41467-021-21917-7. (査読有)

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 12 件)

1. Ishiguro H, Yagasaki H, Horiuchi Y. Ehlers-Danlos Syndrome in the Field of Psychiatry: A Review. *Front Psychiatry*. 2022 Jan 11;12:803898. doi: 10.3389/fpsy.2021.803898. (査読有)
2. 糸川昌成. 疾患的なものと疾患的ではないもの - 類型の変遷をめぐって -. *こころと文化* 21(1):8-18 2022
3. 糸川昌成. 特集 6・あきらめが悪い. *メンタルヘルスマガジンこころの元気 plus* 181:16-17 2022
4. 糸川昌成. 精神医学における症例報告の意義. *臨床精神医学* 51(2): 133-137, 2022
5. 澤明, 堀内泰江, 新井誠, 樋口輝彦, 糸川昌成. 「精神疾患ゲノム研究国際コンソーシアム」のご紹介:2014年からの軌跡. *実験医学* 40(1):63-65, 2022.
6. 糸川昌成, 堀内泰江, 鳥海和也, 吉川茜, 石田裕昭, 鈴木一浩, 宮野康寛, 井上智子, 小堀晶子, 宮下光弘, 水谷隆太, 新井誠. 生物学的精神医学はどこまでクレペリンの夢に迫れたのだろうか-種と類型の修辞学-. *精神経誌* 123(9):592-599, 2021
7. 糸川昌成. 倫理的なふるまいとは何か: 研究と臨床のまじわり. *日本看護倫理学会誌* 13(1)84-85, 2021
8. 吉川茜, 久島周, 宮下光弘, 鈴木一浩, 鳥海和也, 堀内泰江, 川路英哉, 瀧澤俊也, 尾崎紀夫, 糸川昌成, 新井誠. 糖化ストレスを伴う統合失調症における IMMP2L 遺伝子欠失-臨床特徴と新規治療法開発の可能性. *精神神経学雑誌* 2021 特別号, S573, 202109
9. 鈴木一浩, 山崎修道, 宮下光弘, 鳥海和也, 吉川茜, 王恬冉, 正田真侑子, 富田康文, 鷲塚 伸介, 糸川昌成, 西田 淳志, 新井誠. 思春期の低筋力はなぜ将来の精神病リスクとなるのか 糖化ストレスを軸とした縦断疫学的検討. *精神神経学雑誌* 2021 特別号, S576, 202109.
10. 近藤 拓郎, 内山 美根子, 川上 洋史, 遠藤 久美子, 今井 恵美子, 高倉 信一, 西 いづみ, 白井 有美, 東出 香, 糸川昌成, 熊谷 直樹. 精神保健福祉センターの短期宿泊事業のニーズについて 特別区保健師へのアンケート調査を中心に. *日本社会精神医学会雑誌* 30(3): 280-280202108
11. 糸川昌成. 発見すること-実験室と暗室の夜更けに-. *中央評論* 73(1); 61-73 202104 (招待あり)
12. Naruoka A, Ohnami S, Nagashima T, Serizawa M, Hatakeyama K, Ohshima K, Ohnami S, Urakami K, Horiuchi Y, Kiyozumi Y, Matsubayashi H, Abe M, Ohishi T, Kameya T, Sugino T, Onitsuka T, Isaka M, Ohde Y, Sugiura T, Ito T, Uesaka K, Akiyama Y, Kusuhara M, Yamaguchi K. Genomic

profiling of multiple tissues in two patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Biomed Res.* 2021;42(2):89-94. doi: 10.2220/biomedres.42.89. (査読あり)

II. 学会等発表

招待講演 (計 1 件)

1. 新井誠. 統合失調症の病因・病態におけるグリケーションの意義. 第4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、WEB 開催 [2021/8/29]

その他 (計 35 件) 自由掲載

【国際学会】

1. Arai M. Schizophrenia and Glycation. 14th The International Millard Reaction Society (IMARS14), Doha, WEB 開催 [23/Sep/2021]
2. Ishida H. Neural circuits of metacognition and pathology of schizophrenia. Symposim (co-organizer): Exploring origins of metacognition, The 44 th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, Japan [29/Jul/2021]

【国内学会】

3. 夏苺郁子, 糸川昌成. 学会賞を受賞した研究成果を当事者・家族と共有するセッション. 第16回日本統合失調症学会. WEB 開催[2022/3/20] (司会)
4. 鳥海和也、小池伸、段孝、鈴木一浩、宮下光弘、堀内泰江、小笠原裕樹、宮田敏男、糸川昌成、新井誠. マウスモデルを用いた統合失調症における糖化ストレス分子病態の解明. 第16回日本統合失調症学会年会 WEB 開催 [2022/3/21]
5. 飯野響歌、鳥海和也、東江璃子、宮下光弘、鈴木一浩、堀内泰江、糸川昌成、新井誠. 統合失調症における AKR1A1 機能解析. 第16回日本統合失調症学会年会. WEB 開催 [2022/3/21]
6. 田畑光一、宮下光弘、山崎修道、鳥海和也、鈴木一浩、高橋英彦、笠井清登、糸川昌成、西田淳志、新井誠. 思春期児童における毛髪亜鉛濃度と統合失調症の発症リスク の関連. 第16回日本統合失調症学会. WEB 開催 [2022/3/21]
7. 富田康文、鈴木一浩、川路英也、宮下光弘、鳥海和也、田畑光一、山崎修道、安藤俊太郎、笠井清登、西田淳志、糸川昌成、新井誠. 尿中エキソソーム含有 miRNA による精神病様体験の持続の予測. 第16回日本統合失調症学会年会. WEB 開催 [2022/3/21]
8. 石田裕昭、宮下光弘、大島健一、河上緒、関山一成、関絵里香、新井信隆、永田栄一郎、糸川昌成、新井誠. 統合失調症患者における小脳ネットワークの糖化ストレス病理. 第16回日本統合失調症学会. WEB 開催 [2022/3/21]
9. 宮下光弘、山崎修道、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、石田裕昭、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、西田淳志、新井誠. 思春期児童における統合失調症の発症リスクと終末糖化産物の関連. 第16回日本統合失調症学会年会. WEB 開催 [2022/3/21]

10. 宮下光弘、山崎修道、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、西田淳志、新井誠. 思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連. 第 24 回日本精神保健・予防学会学術集会, WEB 開催 [2021/11/27]
11. 吉川茜、久島周、尾崎紀夫、新井誠. miRNA-4300 遺伝子欠失を伴う思春期発症ペントシジン蓄積型統合失調症の一例. 第 62 回日本児童青年精神医学会総会. WEB 開催 [2021/11/13]
12. 山崎修道、宮下光弘、安藤俊太郎、鈴木一浩、鳥海和也、遠藤香織、長谷川真理子、糸川昌成、笠井清登、西田淳志、新井誠. 思春期における終末糖化産物とメンタルヘルス：出生コホート研究によるエビデンス. 第 94 回日本生化学会大会. WEB 開催 [2021/11/4]
13. 王恬冉、鈴木一浩、鳥海和也、朝倉舞、正田真侑子、小澤有都菜、宮下光弘、糸川昌成、新井誠. 胎児期メチルグリオキサール曝露が成体期マウスの行動とモノアミンに対する影響. 第 94 回日本生化学会大会. WEB 開催 [2021/11/4]
14. 新井誠. シンポジウム：生体内におけるグリケーションの役割と食品におけるメイラード反応の意義：統合失調症におけるグリケーションの意義. 第 94 回日本生化学会大会. WEB 開催 [2021/11/4]
15. 新井誠、大畑素子. シンポジウム：生体内におけるグリケーションの役割と食品におけるメイラード反応の意義(企画・座長). 第 31 回日本メイラード学会、WEB 開催 [2021/10/22]
16. 王恬冉、鈴木一浩、鳥海和也、正田真侑子、糸川昌成、新井誠. 胎児期メチルグリオキサール曝露が行動に与える長期的な影響. 第 31 回日本メイラード学会、WEB 開催 [2021/10/22]
17. 正田真侑子、鈴木一浩、鳥海和也、王恬冉、糸川昌成、新井誠. 社会ストレスが統合失調症を引き起こす分子メカニズムの解明. 第 31 回日本メイラード学会、WEB 開催 [2021/10/22]
18. 小池伸、笠原桜、鳥海和也、段孝、宮田敏男、新井誠、小笠原裕樹. カルボニルストレス性統合失調症モデルマウスにおける脳内カルボニル化タンパク質の解析. 第 31 回日本メイラード学会、WEB 開催 [2021/10/22]
19. 吉川茜、久島周、宮下光弘、鈴木一浩、鳥海和也、堀内 泰江、川路英哉、瀧澤俊也、尾崎紀夫、糸川昌成、新井誠. 糖化ストレスを伴う統合失調症における IMMP2L 遺伝子欠失-臨床特徴と新規治療法開発の可能性. 第 117 回日本精神神経学会学術総会. WEB 開催、 [2021/9/19-21]
20. 鈴木一浩、山崎修道、宮下光弘、鳥海和也、吉川茜、王恬冉、正田真侑子、富田康文、鷲塚伸介、糸川昌成、西田淳志、新井誠. 思春期の低筋力はなぜ将来の精神病リスクとなるのか～糖化ストレスを軸とした縦断疫学的検討～第 117 回日本精神神経学会学術総会. WEB 開催、 [2021/9/19-21]
21. 阿部大樹[座長・口頭発表]. エスニシティと精神疾患. シンポジウム 34 社会的差別と精神疾患. 第 117 回日本精神神経学会学術総会. 国立京都国際会館 [2021/9/19]
22. 糸川昌成. 統合失調症にバイオマーカーはあるのか. 日本精神神経科診療所協会第 27 回学術研究会, シンポジウム「精神科領域におけるバイオマーカーの診断や治療への応用と可能性. WEB 開催 [2021/9/12]
23. 石田裕昭、井上謙一、木村慧、高田昌彦. 内側前頭極は記憶と社会的な視覚・聴覚を統合する 第 85 回日本心理学. WEB 開催 [2021/9/1]
24. 新井誠. 統合失調症と AGEs 【口頭】第 23 回糖化ストレス研究会. 熊本大学、WEB 開催

[2021/8/28]

25. 糸川昌成. 病いは物語である [座長・オーガナイザー]. 第 11 回 都医学研シンポジウム. WEB 開催 [2021/8/18]
26. 王恬冉、鈴木一浩、鳥海和也、宮下光弘、朝倉舞、石田裕昭、堀内泰江、糸川昌成、新井誠. ヤマブシタケによる脳内モノアミンを介した社会性・不安様行動改善. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. WEB 開催[2021/7/16]
27. 宮野康寛、宮下光弘、鈴木一浩、糸川昌成、新井誠. 初発精神病エピソードと終末糖化産物. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. WEB 開催[2021/7/16]
28. 宮下光弘、山崎修道、安藤俊太郎、鈴木一浩、鳥海和也、堀内泰江、吉川茜、今井淳司、長瀬幸弘、宮野康寛、井上智子、糸川昌成、笠井清登、西田淳志、新井誠. 抗精神病薬未服薬思春期児童における終末糖化産物と精神病症状の関連第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. WEB 開催[2021/7/16]
29. 平井志伸、三輪秀樹、國井泰人、新井誠、岡戸晴生. Glucose 取り込み低下を伴う脳毛細血管障害は新たな精神疾患の指標となりうるか. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. WEB 開催[2021/7/15]
30. 堀内泰江. シンポジウム、研究における遺伝情報の返却について考える -臨床ゲノム研究 (Project HOPE) 5000 症例の経験から- 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会 Web 開催 [2021/ 7/15]
31. 井上智子、榛葉俊一、糸川昌成、孫光鎬、西川真帆、宮下光弘、鈴木浩一、堀内泰江、鳥海和也、吉川茜、宮野康寛、石田裕昭、新井誠、松井岳巳. 統合失調症の早期発見・再発予防・セルフケアを実現するヨーガ療法を用いたスクリーニングシステムの開発. 第 62 回日本心身医学会. [2021/7/10]
32. 鳥海和也. 統合失調症における糖化ストレス病態の理解. 第 43 回日本 生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. シンポジウム 1: 精神疾患の発症・病態における免疫・炎症・酸化ストレスの関与. WEB 開催 [2021/7/14]
33. 堀内泰江. シンポジウム、HBOC 海外事情 米・英・豪のカウンセラーに聞く 第 27 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会 Web 開催 [2021/6/18]
34. 宮野康寛、宮下光弘、鈴木一浩、糸川昌成、新井誠. 初発精神病エピソードと終末糖化産物. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. WEB 開催[2021/6/16]
35. 鳥海和也、鈴木一浩、小池伸、宮下光弘、堀内泰江、吉川茜、小笠原裕樹、糸川昌成、新井誠: Glo1 遺伝子欠損とビタミン B6 欠乏による新たなカルボニルストレス性統合失調症マウスモデル. 第 15 回日本統合失調症学会年会. WEB 開催 [2021/4/9]

III. その他の発表 (計 96 件)

【講義・講座等】

1. 石田裕昭. 霊長類における自己と他者の神経表象に関わる多シナプス性神経ネットワーク. 「霊長類の先進的遺伝子改変モデルを用いた神経ネットワークの構造と機能の解明」(令和 3 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会) [2022/3/4]
2. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験す

- ること. 放送大学. [2022/3/31]
3. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学①部品の科学と全体としての脳. 放送大学. [2022/3/31]
 4. 糸川昌成. 心はどれくらい脳なのか? - 心には脳と脳でない部分がある - [講演]. かもめ会創立 40 周年 ZOOM ミーティング講演会. 品川区子ども若者応援フリースペース, 東京 [2022/3/5]
 5. 糸川昌成. 入院の意味[講演]. 退院準備講座 松沢病院 84 病棟, 東京[2022/3/2]
 6. 糸川昌成. 脳とこころ[講演]. 退院準備講座 松沢病院 84 病棟, 東京[2022/2/17]
 7. 糸川昌成. 統合失調症の最新研究と BACS-J について[講演]. リハ研修 松沢病院, 東京 [2022/2/16]
 8. 糸川昌成. (2022) 倫理意識と文化[講演]. 駒込病院人対象倫理研修. オンライン[2022/2/8]
 9. 糸川昌成. 科学者が脳と心をつなぐとき. ブレクスピラゾール OD 錠発売記念講演会. オンライン開催 [2022/2/7]
 10. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験すること. 放送大学. [2022/1/31]
 11. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学①部品の科学と全体としての脳. 放送大学. [2022/1/31]
 12. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「認知症②」東洋大学【講義】 [2022/1/21]
 13. 糸川昌成. 心の病気は身体の病気とどこが違うのか. 世田谷区立保健センター講演会. オンライン開催[2022/1/20]
 14. 糸川昌成. 自然治癒力を高める[講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京[2022/1/19]
 15. 鳥海和也. メチルグリオキサール除去機構の障害が統合失調症様行動異常を生じるメカニズムを解明. 都医学研 NEWS, No044, Jan, 2022.
 16. 石田裕昭. 神経生理心理学. 東洋大学【講義】 (通年 (14,15 回) 2022/Jan-Feb)
 17. 石田裕昭. 小脳ネットワークの糖化ストレス病態 東京都立松沢病院精神科 (医局セミナー) [2022/1/18]
 18. 鳥海和也. 分子神経学「統合失調症」. 立教大学【講義】 [2022/1/12]
 19. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「認知症①」東洋大学【講義】 [2022/1/7]
 20. 鳥海和也. 分子神経学「視覚」. 立教大学【講義】 [2021/12/1]
 21. 鳥海和也. 分子神経学「運動の制御・神経変性疾患」. 立教大学【講義】 [2021/12/8]
 22. 鳥海和也. 分子神経学「情動・ストレス」. 立教大学【講義】 [2021/12/15]
 23. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「統合失調症②」東洋大学【講義】 [2021/12/10]
 24. 鳥海和也. 分子神経学「運動の制御・神経変性疾患」. 立教大学【講義】 [2021/12/8]
 25. 宮下光弘、丹野智文. 認知症の最新治療の現状、認知症とともに明るく明日へ. 認知症講演会 認知症の当事者に聴く, 昭島市市民会館小ホール, 昭島市, 東京 [2021/12/5]
 26. 鳥海和也. 分子神経学「視覚」. 立教大学【講義】 [2021/12/1]
 27. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「統合失調症①」東洋大学【講義】 [2021/12/3]
 28. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「気分障害 (双極性障害)」東洋大学【講義】 [2021/11/26]
 29. 鳥海和也. 分子神経学「学習と記憶」. 立教大学【講義】 [2021/11/24]
 30. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「気分障害 (うつ病)」東洋大学【講義】 [2021/11/19]
 31. 鳥海和也. 分子神経学「神経発生」. 立教大学【講義】 [2021/11/17]
 32. 新井誠. 統合失調症の生物学的精神医学研究: 基礎と臨床のクロストーク. 立教大学大学

院【講義】[2021/11/15]

33. 新井誠. 精神疾患の現状と課題. 立教大学大学院【講義】[2021/11/15]
34. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「ストレス」東洋大学【講義】[2021/11/12]
35. 鳥海和也. 分子神経学「神経伝達物質」. 立教大学【講義】[2021/11/10]
36. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「精神障害と脳機能異常」東洋大学【講義】[2021/11/5]
37. 糸川昌成 (2021)心の病とは何か. 晴れときどき虹, 第 31 回名古屋市精神障害者家族交流事業. 伏見ライフプラザ 5 階 鯨城ホール, 名古屋. オンライン同時開催[2021/10/31]
38. 鳥海和也. 分子神経学「神経伝達の仕組み 2」. 立教大学【講義】[2021/10/27]
39. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「大脳辺縁系の機能と病態」東洋大学【講義】[2021/10/22]
40. 糸川昌成. 心の脳の部分、脳以外の部分[講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京 [2021/10/20]
41. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「自律神経系と視床下部」東洋大学【講義】[2021/10/15]
42. 鳥海和也. 分子神経学「神経伝達の仕組み 1」. 立教大学【講義】[2021/10/13]
43. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「学習記憶の分子メカニズム②」東洋大学【講義】[2021/10/8]
44. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「学習記憶の分子メカニズム①」東洋大学【講義】[2021/10/1]
45. 糸川昌成 (2021)科学者が脳と心をつなぐとき. PERSONAL RECOVERY CONFERENCE. 京王プラザホテル, 東京[2021/9/29]
46. 糸川昌成 (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験すること. 放送大学. [2021/9/30]
47. 糸川昌成 (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学①部品の科学と全体としての脳. 放送大学. [2021/9/30]
48. 新井誠. ペントシジン蓄積の新たな遺伝素因を発見. 都医学研 NEWS, No043, Oct, 2021.
49. 鳥海和也. ビタミン B6 欠乏はノルアドレナリン神経系の機能亢進を生じ、統合失調症様行動異常を惹起する. 都医学研 NEWS, No043, Oct, 2021.
50. 小堀晶子. 終末糖化産物 (ペントシジン) の蓄積は統合失調症の認知機能の低下と関連する. 都医学研 NEWS, No043, Oct, 2021.
51. 鳥海和也. 分子神経学「1 神経系の成り立ち・神経系の細胞と構造」. 立教大学【講義】[2021/9/29]
52. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「学習記憶の神経心理学」東洋大学【講義】[2021/9/24]
53. 鳥海和也. 分子神経学「授業概要」. 立教大学【講義】[2021/9/22]
54. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 B 「ガイダンス」東洋大学【講義】[2021/9/17]
55. 新井誠. 統合失調症の生物学的精神医学研究：基礎と臨床のクロストーク. 日本大学【講演】[2021/9/8]
56. 新井誠. 精神疾患の現状と課題(1) (2) (3). 日本大学【講義】[2021/9/7-8]
57. 糸川昌成. 心の共鳴現象[講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京[2021/9/22]
58. 糸川昌成. 脳の機能と脳の使い手-生物学が挑んだ心の科学-. 第 31 回つくば Dementia セミナー. オンライン開催[2021/9/17]
59. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験すること. 放送大学. [2021/9/14]
60. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学①部品の科学と全体としての

脳. 放送大学. [2021/9/14]

61. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「感覚運動統合と社会的認知」東洋大学【講義】[2021/7/16]
62. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「随意運動制御(大脳基底核)」東洋大学【講義】[2021/7/9]
63. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「随意運動制御(大脳小脳)」東洋大学【講義】[2021/7/2]
64. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「感覚運動制御概論」東洋大学【講義】[2021/6/25]
65. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「側頭葉の神経心理」東洋大学【講義】[2021/6/18]
66. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「頭頂葉の神経心理」東洋大学【講義】[2021/6/11]
67. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「前頭葉の神経心理」東洋大学【講義】[2021/6/4]
68. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「神経心理と高次認知機能」東洋大学【講義】[2021/5/28]
69. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「神経系の情報伝達②」東洋大学【講義】[2021/5/21]
70. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「神経系の情報伝達①」東洋大学【講義】[2021/5/14]
71. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「神経系のマクロ構造②」東洋大学【講義】[2021/5/7]
72. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「神経系のマクロ構造①」東洋大学【講義】[2021/4/23]
73. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「脳と心の進化」東洋大学【講義】[2021/4/16]
74. 石田裕昭. 神経生理心理学基礎 A 「ガイダンス」東洋大学【講義】[2021/4/9]
75. 糸川昌成. (2021)心はどれくらい脳なのか. PERSONAL RECOVERY CONFERENCE. オンライン開催[2021/8/27]
76. 糸川昌成. 自然治癒力を高める[講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京[2021/8/25]
77. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験すること. 放送大学. [2021/7/20]
78. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学①部品の科学と全体としての脳. 放送大学. [2021/7/20]
79. 糸川昌成. 10 万年前の脳[講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京[2021/7/21]
80. 糸川昌成. 表紙絵. さくら会のおしらせ No.600. 世田谷さくら会[2021/7/15]
81. 糸川昌成. 統合失調症とはどういうことなのか. 第 68 回富士市医師会精神科医会. オンライン開催[2021/7/7]
82. 糸川昌成. 表紙絵. さくら会のおしらせ No.599. 世田谷さくら会[2021/6/10]
83. 糸川昌成. ヒトはなぜ心を病むのかー分子生物学が挑む精神の科学ー. 東京大学大学院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[Web]. [2021/6/24]
84. 糸川昌成. 精神科と内科と病気はどこが違うのか[講演]. 54・58 病棟合同研修会 松沢病院, 東京[2021/6/23]
85. 糸川昌成. 調子が良い時と悪い時 [講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京[2021/6/16]
86. 糸川昌成. 精神疾患は内科疾患とどこがちがうのかー 隣の研究所から見た脳と心ー. 都立松沢病院, 世田谷 [2021/6/15]
87. 糸川昌成. 統合失調症とはどういうことなのか. 第 6 回山口県脳とこころの研究会. オンライン開催[2021/6/11]
88. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験すること. 放送大学. [2021/6/2]
89. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学②家族の旅から回復を体験すること. 放送大学. [2021/5/29]
90. 糸川昌成. 表紙絵. さくら会のおしらせ No.598. 世田谷さくら会[2021/5/20]
91. 糸川昌成. (ラジオ講座)脳と心-分子生物学者がみた精神医学①部品の科学と全体としての

脳. 放送大学. [2021/5/26]

92. 糸川昌成. 精神科医が脳の研究をする意味. 埼玉医科大学医学部 選択必修講義. 埼玉医科大学, 埼玉[2021/5/24]
93. 糸川昌成. 頓服が効くときと効かないとき [講演]. 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京 [2021/5/19]
94. 糸川昌成. 海人と山人の脳にいいこと. [講演] 退院準備講座 松沢病院 54 病棟, 東京 [2021/4/28]
95. 新井誠. 糖化と統合失調症研究. 糖化ラボ掲載. [2021/4/22]
96. 糸川昌成. 表紙絵. さくら会のおしらせ No.596. 世田谷さくら会 [2021/4/1]

IV. 特記事項

1. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会において、宮下光弘 主席研究員が、若手研究者育成プログラム奨励賞『研究課題名：糖化ストレスと統合失調症の病態および発症との関連』を受賞

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4件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bauer M*, (147人省略) <u>Tatebayashi Y</u>, (14人省略) (2021) Variations in seasonal solar insolation are associated with a history of suicide attempts in bipolar I disorder. <i>Int J Bipolar Disord.</i> 9:26. 2. <u>Matsuda Y</u>, Ozawa N, Shinozaki T, <u>Aoki K</u>, <u>Nihonmatsu-Kikuchi N</u>, Shinba T, <u>Tatebayashi Y*</u> (2021) Chronic antidepressant treatments rescue reduced REM sleep theta power in a rat social defeat stress model of depression. <i>Sci Rep</i> 11:16713. 3. Shinba T*, (5人省略) <u>Tatebayashi Y</u>, <u>Matsuda Y</u>, (4人省略) (2021) Return-to-Work screening by linear discriminant analysis of heart rate variability indices in depressed subjects. <i>Sensors (Basel)</i>. 21:5177. 4. <u>Nihonmatsu-Kikuchi N</u>, Yu X-J, <u>Matsuda Y</u>, (9人省略) <u>Tatebayashi Y*</u> (2021) Essential roles of plexin-B3⁺ oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. <i>Commun Biol.</i> 4:870.
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計0件)
なし

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>二本松尚美</u>, 于秀軍, <u>松田芳樹</u>, 小澤信幸, <u>青木和久</u>, 吉田真理, 長谷川成人, 内原俊記, <u>楯林義孝*</u> (2021) 老人斑を認識する Plexin-B3 の発現量は Braak Stage と相関する. 第40回日本認知症学会学術集会 (11/26-11/28) 東京

III. その他の発表 (計0件)

なし

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7件) 常勤研究員分のみ
<p>原著論文 すべて査読あり</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Miyagawa T</u>, Shimada M, Honda Y, Kodama T, Tokunaga K, <u>Honda M</u>: A variant in orexin receptor-2 is associated with self-reported daytime sleepiness in the Japanese population. <i>Journal Human Genetics</i> doi.org/10.1038/s10038-022-01015-2 [2022/1/17] 2. Tanida K, Shimada M, Khor SS, Toyoda H, Kato K, Kotorii N, Kotorii T, Ariyoshi Y, Kato T, Hiejima H, Ozone M, Uchimura N, Ikegami A, Kume K, Kanbayashi T, Imanishi A, Kamei Y, Hida A, Wada Y, Kuroda K, Miyamoto M, Hirata K, Takami M, Yamada N, Okawa M, Omata N, Kondo H, Kodama T, Inoue Y, Mishima K, <u>Honda M</u>, Tokunaga K, <u>Miyagawa T</u>: Genome-wide association study of idiopathic hypersomnia in a Japanese Population. <i>Sleep Biological Rhythms</i>.20,137-148 ,2022 doi.org/10.1007/s41105-021-00349-2 3. <u>Honda M</u>, Kimura S, Sasaki K, Wada M, Ito W: Absence of multiple sleep-onset rapid eye movement periods (SOREMPs) is not a specific feature of patients with pathological sleep prolongation. <i>Sleep Biological Rhythms</i>.20: 107-114, 2022 doi.org/10.1007/s41105-021-00346-5 4. <u>Hirai S</u>, Miwa H, Tanaka T, <u>Toriumi K</u>, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioca S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, <u>Miyashita M</u>, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, <u>Itokawa M</u>, <u>Arai M</u>, Okado H: High Sucrose Diets Contribute to Brain Angiopathy with Impaired Glucose Uptake, and Psychosis-related Higher Brain Dysfunctions in Mice, <i>Science Advances</i>, 7: eabl6077. doi: 10.1126/sciadv.abl6077 [2021/11/12] 5. Miwa H, Kobayashi K, <u>Hirai S</u>, Yamada M, Watanabe M, Okado H, Yanagawa Y: GAD67-mediated GABA Synthesis and Signaling Impinges on Directing Basket Cell Axonal Projections Toward Purkinje Cells in the Cerebellum, <i>Cerebellum</i>, doi: 10.1007/s12311-021-01334-8 [2021/10/21] 6. Miyoshi G, Ueta Y, <u>Natsubori A</u>, Hiraga K, Osaki H, Yagasaki Y, Kishi Y, Yanagawa Y, G Fishell, R P Machold, Miyata M. FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period resulting in autism spectrum disorder-like phenotypes. <i>Nature Communications</i> 12(1) 3773. doi.org/10.1038/s41467-021-23987-z [2021/6/18] 7. <u>Honda M</u>, Kimura S, Sasaki K, Wada M, Ito W. Evaluation of pathological sleepiness by Multiple Sleep Latency Test and 24-hour polysomnography in patients suspected of idiopathic hypersomnia. <i>Psychiatry Clinical Neurosciences</i> 75:149-151. [2021/4]
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計5件) すべて査読なし
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>本多真</u> ナルコレプシー 今日の精神科治療ハンドブック 2021年版 pp252-253、<i>精神科治療学</i> 編集委員会編 星和書店、東京[2021/10/26] 2. <u>平井志伸</u>, 岡戸晴生： グルコース取り込み障害を呈する脳毛細血管障害は精神疾患の指

標となりうるか -栄養環境依存性新規モデルマウスの作成、解析を通して-, *日本生物学的精神医学会誌*, 32(4).[2021/12]

3. 平井志伸. Glucose ロジスティクスの低下を伴う新規精神疾患モデルマウスの開発とその関連知見, *日本神経回路学会誌*, 28: 93-101. [2021/6]
4. 夏堀晃世. 「脳のエネルギー恒常性維持を担うロジスティクス機構」 *日本神経回路学会誌*, 28:87-92. [2021/6]
5. 本多真 中枢性過眠症の診断と治療 新薬と臨牀 70(4):388-392 [2021/4/10]

II. 学会等発表

招待講演 (計 5 件)

1. 本多真: 眠気の評価と過眠症の診断. 第 12 回日本臨床睡眠医学会学術集会, 大阪 [2021/10/23]
2. 本多真: 24 時間 PSG と入眠時レム睡眠期-特発性過眠症の適切な評価に向けて. 第 46 回日本睡眠学会定期学術集会, 福岡 [2021/9/24]
3. 宮川卓: ナルコレプシーの CSF メタボローム解析. 第 46 回日本睡眠学会定期学術集会, 福岡 [2021/9/24]
4. 夏堀晃世: 睡眠覚醒に伴う神経細胞内 ATP 動態とそれを支える脳のエネルギー代謝活動. [第 46 回日本睡眠学会定期学術集会, 福岡][2021/9/23]
5. 平井志伸: 栄養環境依存的な精神疾患モデルマウスの開発とその利用. 第 68 回実験動物学会, online [2021/5/19]

その他 (計 5 件) 自由掲載

【国際学会：ポスター】

1. Hirai S, Miwa H, Kunii Y, Arai M, Okado H High Sugar Diets Contribute to Brain Angiopathy with Impaired Glucose Logistics and Induce Psychosis-related Higher Brain Dysfunctions in Mice. 7th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) online [2021/10]
2. Honda M, Kimura S, Sasaki K, Wada M, Ito W. Pathological Sleep Prolongation and Sleep Onset REM Period. SLEEP2021, online [2021/6]

【国内学会：口演】

3. 夏堀晃世: State-dependent regulation of cortical neuronal ATP dynamics. 第 44 回 日本神経科学大会, online [2021/7/28]

【国内学会：ポスター】

4. Miyazawa M, Honda M, Natsubori A. Differential role of lateral and medial subregions of the ventral striatum in pain sensitivity. 第 44 回 日本神経科学大会 [2021/7]
5. 夏堀晃世 セロトニン神経とアストロサイト代謝ネットワークによる恒常性維持の解明. 第 3 回グリアデコード領域会議 慶応義塾大学三田キャンパス 東京[2021/12/17]

III. その他の発表 (計 0 件)

IV. 特記事項

【受賞】

1. 本多真：東京都医学総合研究所理事長表彰 功績顕著部門 「過眠症の病態解明と診断治療への貢献」 [2022/03/15]
2. 夏堀晃世：東京都医学総合研究所 所内研究発表会（第1部会）優秀賞 「睡眠覚醒に伴うエネルギー代謝調節におけるセロトニン神経の役割」 [2022/03/15]
3. 平井志伸：第16回日本統合失調学会一般演題奨励賞 「栄養環境異存的な統合失調症モデルマウスの解析から得た、統合失調症「脳内エネルギー不全仮説」の提唱」
4. 夏堀晃世：日本睡眠学会第26回研究奨励賞 Intracellular ATP levels in mouse cortical excitatory neurons varies with sleep-wake states. [2021/09/24]

【特許】

【委員】

1. 本多真：厚生労働省 ICD 専門委員
2. 本多真：日本睡眠学会理事 診断分類委員長、総務委員長、睡眠学の百科事典編集委員会副委員長、将来計画委員会委員、利益相反委員会委員 機関紙編集委員会委員
3. 本多真：日本精神神経学会 精神科病名検討連絡会委員
4. 本多真：「睡眠医療」編集委員 Sleep Biological Rhythms Associate Editor
5. 宮川卓：日本組織適合性学会 理事・評議員等選任委員会委員及び編集広報委員会委員

【その他】普及啓発活動

1. 平井志伸：モデルマウスを用いた砂糖の過剰摂取による脳機能障害の解析第18回 Science Café in Japan [2021/12/22]
2. 宮川卓：新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンの妊婦への安全性（第2報）. 医学研 HP 新型コロナウイルスに関する最新情報[2021/8/19]
3. 宮川卓：ビタミンDを接種することで新型コロナウイルス感染や重症化を防げるのか（メンデルランダム化解析） 医学研 HP 新型コロナウイルスに関する最新情報[2021/6/8]
4. 宮川卓：新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンの妊婦への安全性. 医学研 HP 新型コロナウイルスに関する最新情報[2021/4/30]
5. 平井志伸：思春期の砂糖の過剰摂取が精神疾患発症のリスク要因に、マウスで実証 医療介護 CB news [2021/11/15]
6. 平井志伸：砂糖の取りすぎ、精神疾患リスク？ 朝日新聞[2021/11/12]
7. 本多真：休日くらい二度寝したい！を追求したら「最高の昼寝」にたどり着いた. マイネ王調査団(取材) [2021/6/23 blog 記事]

プロジェクト名	依存性物質プロジェクト
---------	-------------

I. 論文等発表

原著論文 (計 13 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Nishizawa D</u>, Nagashima M, <u>Kasai S</u>, <u>Hasegawa J</u>, <u>Nakayama K</u>, <u>Ebata Y</u>, Fukuda K, Ichinohe T, Hayashida M, *<u>Ikeda K</u> (2022) Associations between the <i>C3orf20</i> rs12496846 polymorphism and both postoperative analgesia after orthognathic and abdominal surgeries and <i>C3orf20</i> gene expression in the brain. <i>Pharmaceutics</i> 14(4):727. 査読有 doi: 10.3390/pharmaceutics14040727. 2. <u>Soeda M</u>, <u>Ohka S</u>, <u>Nishizawa D</u>, <u>Hasegawa J</u>, <u>Nakayama K</u>, <u>Ebata Y</u>, *<u>Fukuda K</u>, *<u>Ikeda K</u> (2022) Single-nucleotide polymorphisms of the <i>SLC17A9</i> and <i>P2RY12</i> genes are significantly associated with phantom tooth pain. <i>Mol Pain</i> 18:17448069221089592. 査読有 doi: 10.1177/17448069221089592. 3. <u>Kasai S</u>, <u>Nishizawa D</u>, <u>Hasegawa J</u>, Fukuda K, Ichinohe T, Nagashima M, Hayashida M, *<u>Ikeda K</u> (2022) Short tandem repeat variation in the CNR1 gene associated with analgesic requirements of opioids in postoperative pain management. <i>Front Genet</i> 13:815089. 査読有 doi: 10.3389/fgene.2022.815089. 4. <u>Kotajima-Murakami H</u>, Hagihara H, Sato A, <u>Hagino Y</u>, Tanaka M, <u>Katoh Y</u>, Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, Miyakawa T, *<u>Ikeda K</u> (2022) Exposure to GABAA receptor antagonist picrotoxin in pregnant mice causes autism-like behaviors and aberrant gene expression in offspring. <i>Front Psychiatry</i> 13:821354. 査読有 doi: 10.3389/fpsy.2022.821354. 5. <u>Kotajima-Murakami H</u>, Takano A, Hirakawa S, Ogai Y, Funada D, Tanibuchi Y, Ban E, Kikuchi M, Tachimori H, Maruo K, Kawashima T, Tomo Y, Sasaki T, Oi H, *<u>Matsumoto T</u>, *<u>Ikeda K</u> (2022) Ifenprodil for the treatment of methamphetamine use disorder: An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neuropsychopharmacol Rep</i> 42(1):92-104. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12232. 6. <u>Ide S</u>, Kunitomo H, Iino Y, *<u>Ikeda K</u> (2022) Caenorhabditis elegans exhibits morphine addiction-like behavior via the opioid-like receptor NPR-17. <i>Front Pharmacol</i> 12:802701. 査読有 doi: 10.3389/fphar.2021.802701. 7. Han DH, Hong I, Choi JE, Park P, Baek JY, Park H, <u>Ide S</u>, Mishina M, *<u>Ikeda K</u>, Kaang BK (2021) Abolished ketamine effects on the spontaneous excitatory postsynaptic current of medial prefrontal cortex neurons in GluN2D knockout mice. <i>Mol Brain</i> 14(1):174. 査読有 doi: 10.1186/s13041-021-00883-7. 8. *<u>Ohka S</u>, Yamada S, <u>Nishizawa D</u>, Fukui Y, Arita H, Hanaoka K, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, <u>Kasai S</u>, <u>Hasegawa J</u>, Hayashida M, Fukushi S, Saijo M, <u>Ikeda K</u> (2021) Heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 4 is genetically associated with herpes zoster and enhances varicella-zoster virus-mediated fusogenic activity. <i>Mol Pain</i> 17:17448069211052171. 査読有 doi: 10.1177/17448069211052171. 9. Sasaki K, Ishikawa T, <u>Ikeda K</u>, *<u>Kasai S</u> (2021) Antinociceptive effects of the combined use of

butorphanol and buprenorphine in mice. *Neuropsychopharmacol Rep* 41(4):522-525. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12202.

10. Kashiwagi M, Kanuka M, Tanaka K, Fujita M, Nakai A, Tatsuzawa C, Kobayashi K, Ikeda K, *Hayashi Y (2021) Impaired wakefulness and rapid eye movement sleep in dopamine-deficient mice. *Mol Brain* 14(1):170. 査読有 doi: 10.1186/s13041-021-00879-3.
11. Tsuchida R, Tanabe Y, Nishizawa D, Ikeda K, Abe H, Inoue R, Kurano M, Yatomi Y, Tamura K, Takano T, Shimizu C, Uchida K, *Sumitani M (2021) Genetic polymorphisms of lysophosphatidic acid receptor 1 are associated with the onset of taxane-induced peripheral neuropathy. *Br J Anaesth* 127(2):e43-e46. 査読有 doi: 10.1016/j.bja.2021.04.014.
12. *Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri T (2021) Polygenic risk scores differentiating schizophrenia from bipolar disorder are associated with premorbid intelligence in schizophrenia patients and healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 24(7):562-569. 査読有 doi: 10.1093/ijnp/pyab014.
13. *Takahashi-Omoe H, Ide S, Miyata H, Ikeda K (2021) Future direction of addiction research-An expert questionnaire survey in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep* 41(2):124-133. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12175.

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 8 件)

1. *Sato A, Ikeda K. Genetic and environmental contributions to autism spectrum disorder through mechanistic target of rapamycin. *Biological Psychiatry: Global Open Science* in press. 査読有 doi: 10.1016/j.bpsgos.2021.08.005.
2. *Sato A, Kotajima-Murakami H, Tanaka M, Kato H, Ikeda K (2022) Influence of prenatal drug exposure, maternal inflammation, and parental aging on the development of autism spectrum disorder. *Front Psychiatry* 13:821455. 査読有 doi: 10.3389/fpsy.2022.821455.
3. 池田和隆 (2022) 依存症と脳内メカニズム——脳科学と関連領域連携による依存症克服へ向けた取り組み——. In: わが国における神経法学の基盤的研究—法学・医学・心理学の協働—<神経科学・心理学篇> (山口直也編), pp90-95. 査読無
4. *Sumitani M, Nishizawa D, Hozumi J, Ikeda K (2022) Genetic implications in quality palliative care and preventing opioid crisis in cancer-related pain management. *J Neurosci Res* 100(1):362-372. 査読有 doi: 10.1002/jnr.24756.
5. 池田和隆、井手聡一郎、菊地哲朗 (2021) 本邦におけるアディクション問題への取り組みに何が求められるか. *臨床精神薬理* 24(12):1179-1189. 査読無
6. 井手聡一郎、*池田和隆 (2021) 薬物依存. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 39(8):1036-1039. 査読無
7. *池田和隆 (2021) 医療用麻薬の正しい知識でがんの苦痛のイメージは変わる. *日本がん検診・診断学会誌* 29(1):6-20. 査読無
8. *Ikeda K, Ide S, Omoe H, Minami M, Miyata H, Kawato M, Okamoto H, Kikuchi T, Saito Y, Shirao T, Sekino Y, Murai T, Matsumoto T, Iseki M, Nishitani Y, Sumitani M, Takahashi H, Yamawaki S, Isa T, Kamio Y (2021) Required research activities to overcome addiction problems in Japan. *Taiwanese J Psychiat* 35(1):6-11. 査読無 doi: 10.4103/TPSY.TPSY_3_21.

II. 学会等発表

招待講演 (計 3 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. *西澤大輔, 池田和隆. 喫煙行動のゲノムワイド関連解析. 2021 年度アルコール・薬物依存関連学会 合同学術総会. 2021.12.19 津 (ハイブリッド開催) 2. *福田謙一, 池田和隆, 井関雅子, 林田眞和, 照光真. 口腔顔面領域の筋膜痛と神経障害性疼痛に関する臨床研究. 第 43 回日本疼痛学会. 2021.12.10 Web 開催 3. *池田和隆, 西澤大輔, 大岡静衣, 井関雅子, 福田謙一, 林田眞和. 術後痛のゲノム解析を踏まえた神経障害性疼痛のゲノム解析への展開. 第 43 回日本疼痛学会. 2021.12.10 Web 開催
その他 (計 20 件) 自由掲載
<ol style="list-style-type: none"> 1. *大岡静衣, 西澤大輔, 山田壮一, 長谷川準子, 福井良子, 井関雅子, 有田英子, 花岡一雄, 加藤実, 小川節郎, 平沼彩子, 笠井慎也, 中山京子, 江畑裕子, 林田眞和, 福士秀悦, 西條政幸, 池田和隆. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に関連する遺伝子 A の発現は、水痘帯状疱疹ウイルス糖蛋白質存在下、細胞融合を促進する. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021.11.16~11.18 神戸 (ハイブリッド開催) 2. *加藤喜久, 入山高行, 古田島浩子, 佐山晴亮, 市瀬茉里, 稲岡直子, 瀬山貴博, 佐藤敦志, 萩野洋子, 利光正岳, 熊澤恵一, 永松健, 池田和隆, 大須賀穰. 妊娠高血圧腎症モデルマウスにおける子宮内での胎仔脳の炎症亢進と出生仔の高次脳機能傷害の発生. 第 36 回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 2021.10.30 東京 (ハイブリッド開催) 3. *Kasai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Nakayama K, Sato N, Tanioka F, Hong T, Yamada H, Sugimura H, Ikeda K. Genetic association between COVID-19 and substance use disorders. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.23 Virtual 4. *Ohka S, Nishizawa D, Yamada S, Hasegawa J, Fukui Y, Iseki M, Hiranuma A, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Kato J, Ogawa S, Kasai S, Ebata Y, Nakayama K, Hayashida M, Fukushi S, Saijo M, Ikeda K. A gene genetically associated with herpes zoster or post-herpetic neuralgia has impacts on varicella-zoster virus-mediated fusogenic activity. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.22 Virtual 5. *Katoh Y, Iriyama T, Kotajima-Murakami H, Sayama S, Ichinose M, Inaoka N, Seyama T, Sato A, Hagino Y, Toshimitsu M, Kumasawa K, Nagamatsu T, Osuga Y, Ikeda K. Exposure to preeclampsia In-utero leads to neuropsychiatric disorders and the enhanced fetal brain inflammation of the offspring in mice. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.22~10.23 Virtual 6. *Fujita M, Ochiai Y, Hagino Y, Kobayashi K, Eto K, Nabekura J, Ikeda K. Paradoxical hyperactivity was induced by injection of central nervous system depressants in dopamine deficient mice. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.22~10.23 Virtual 7. *Kotajima-Murakami H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Kato Y, Takamatsu Y, Nishito Y, Uchino S, Ikeda K. Prenatal exposure of GABA_A receptor inhibitor picrotoxin causes ASD-like behaviors and aberrant gene expression in mice. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.22~10.23 Virtual 8. *Moriya Y, Ide S, Ikeda K. Sex differences in effects of ketamine on locomotor activity in socially isolated mice. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.22~10.23 Virtual

9. *Nishizawa D, Nagashima M, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Hayashida M, Ikeda K. Association between postoperative analgesia after major abdominal surgery and a single nucleotide polymorphism rs12496846 in the *C3orf20* gene region, identified to be associated with postoperative analgesia after mandibular sagittal split ramus osteotomy. 7th Congress of AsCNP. 2021.10.22 Virtual
10. *Nishizawa D, Nagashima M, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Hayashida M, Ikeda K. Association of a single nucleotide polymorphism rs12496846 in the *C3orf20* gene region, identified to be associated with postoperative analgesia after mandibular sagittal split ramus osteotomy, with postoperative analgesia after major abdominal surgery. The American Society of Human Genetics 71st Annual Meeting. 2021.10.18 Virtual
11. *西澤大輔、長島誠、笠井慎也、長谷川準子、中山京子、江畑裕子、林田眞和、池田和隆. *C3orf20* 遺伝子の rs12496846 遺伝子多型と下顎骨切り術後鎮痛及び開腹術後鎮痛との関連. 日本人類遺伝学会第 66 回大会. 2021.10.15 横浜 (ハイブリッド開催)
12. Shimura T, Nago-Iwashita Y, Moriya Y, Muramatsu S, Hara S, Ide S, Ikeda K, Ichinose H. Biochemical and behavioral alterations of mice overexpressing wild-type or S40E mutant of tyrosine hydroxylase in the ventral tegmental area. 第 64 回日本神経化学学会大会. 2021.9.30 ~10.1 Web 開催
13. *池田和隆. 中枢神経作用薬開発における産学連携の必要性と動向. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.16 京都 (ハイブリッド開催)
14. *井手聡一郎、池田和隆、他. 線虫 (*C. elegans*) を用いた薬物依存評価系構築の可能性. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.15 京都 (ハイブリッド開催)
15. *藤田雅代、池田和隆、他. ドーパミン欠乏時の多動抑制に関与するムスカリン受容体サブタイプの解析. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.15 京都 (ハイブリッド開催)
16. *落合郁紀子、池田和隆、他. ドーパミン欠乏によるパーキンソン病モデルマウスの異常行動に対するセロトニン 1A 受容体の関与. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.15 京都 (ハイブリッド開催)
17. *小崎芳彦、池田和隆、他. ミダゾラムの鎮静効果と GABA_A 受容体サブユニット遺伝子多型との関連. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.15 京都 (ハイブリッド開催)
18. *西澤大輔、池田和隆、他. 下顎骨切り術後鎮痛との関連が示された *C3orf20* 遺伝子の一塩基多型 rs12496846 と開腹術後鎮痛との関連. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.15 京都 (ハイブリッド開催)
19. *大岡静衣、西澤大輔、井関雅子、有田英子、花岡一雄、加藤実、小川節郎、平沼彩子、長谷川準子、笠井慎也、林田眞和、池田和隆. Neuropilin 1 の一塩基多型 rs2070296 は慢性疼痛患者の抗うつ薬奏効と有意に関連し、Neuropilin 1 を介する疼痛機序と抗うつ薬の作用機序が重なる可能性を示す. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2021.7.15 京都 (ハイブリッド開催)
20. *古田島浩子、佐藤敦志、池田和隆. mTOR シグナル経路を中心とした自閉スペクトラム症の病態解明と治療法開発に向けて. 第 43 回日本生物学的精神医学会 第 51 回日本神経

III. その他の発表 (計1件)

1. *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. 2021.11.24 八幡山小学校, 東京世田谷区

IV. 特記事項

<監修>

1. 池田和隆 (2021) 苦痛をやわらげる「脳内麻薬」と「医療用麻薬」 [監修] Newton 別冊 くすりの科学知識 改訂第3版:28-35.

<特許出願・成立>

1. 大岡静衣、西澤大輔、池田和隆. 疾患罹患性の評価方法. [出願] 特許庁, PCT 出願 PCT/JP2021/029242 [2021/08/02].

<受賞>

1. 加藤喜久 (2021年10月) 第36回日本生殖免疫学会学会賞 受賞

<他機関への協力>

1. 池田和隆 (2019年11月-現在) 東京都アルコール健康障害対策推進委員会委員長
2. 池田和隆 (2017年12月-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
3. 池田和隆 (2017年1月-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
4. 池田和隆 (2017年1月-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
5. 池田和隆 (2016年4月-現在) 日本医療研究開発機構プログラムオフィサー
6. 池田和隆 (2015年12月-現在) 日本医療研究開発機構課題評価委員会委員
7. 池田和隆 (2014年10月-2026年9月) 日本学術会議連携会員 (アディクション分科会委員長:2017年-現在、脳とこころ分科会委員:2015年-現在、神経科学分科会委員:2017年-現在)
8. 池田和隆 (2019年10月-現在) 慶應義塾大学医学部 客員教授
9. 池田和隆 (2014年4月-現在) 新潟大学大学院医学研究科 客員教授
10. 大岡静衣 (2017年-現在) 文科省科学技術・学術審議会 生命倫理・安全部会遺伝子組換え技術等専門委員会専門委員

<学会活動>

1. 池田和隆 日本神経科学学会 (会員:1996-現在、プログラム委員:2020-2021年)
2. 池田和隆 日本分子生物学会 (会員:1994-現在)
3. 池田和隆 日本神経精神薬理学会 (会員:2001-現在、評議員:2004-現在、財務委員長:2020-2022)

4. 池田和隆 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会 (会員：1996-現在、世話人：2006-現在)
5. 池田和隆 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) (会員：2002-現在、学術評議員：2005-現在、理事：2008-現在、学術総会担当委員長：2020-現在)
6. 池田和隆 日本疼痛学会 (会員：2008-現在)
7. 池田和隆 日本緩和医療薬学会 (会員：2009-現在)
8. 池田和隆 日本薬理学会 (会員：2009-現在、学術評議員：2017-現在、薬理学エドゥケーター：2020-2024、代議員：2020-2022)
9. 池田和隆 日本生物学的精神医学会 (会員：2011-現在)
10. 池田和隆 日本ペインクリニック学会 (評議員：2021-現在)
11. 池田和隆 日本脳科学関連学会連合 (評議員：2012-現在、将来構想委員：2018-現在、運営委員：2020-現在)
12. 池田和隆 Society for Neuroscience (USA) (SfN) (会員：1996-現在)
13. 池田和隆 International Brain Research Organization (IBRO) (会員：1996-現在、CJK 委員：2017-現在)
14. 池田和隆 International Narcotics Research Conference (INRC) (会員：1996-現在)
15. 池田和隆 International Drug Abuse Research Society (IDARS) (会員：2006-現在)
16. 池田和隆 College on Problems of Drug Dependence (CPDD) (会員：2006-現在)
17. 池田和隆 International College of Neuropsychopharmacology (CINP) (会員：2010-現在、Constitution and By-law Committee Member：2014-現在、Credentials and Membership Committee Chair：2018-現在、Finance and Budget Committee Chair：2008-現在、Treasurer：2018-現在)
18. 池田和隆 Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (会員：2009-現在、Councilor：2017-現在、President：2019-2020、Past-President：2021-2022)
19. 池田和隆 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (Member：2014-2020、Fellow：2021-現在)
20. 池田和隆 International Association for the Study of Pain (IASP) (Member：2015-現在)
21. 池田和隆 Cochrane (Member：2015-現在)
22. 井手聡一郎 日本神経精神薬理学会 評議員
23. 井手聡一郎 日本薬理学会 学術評議員
24. 笠井慎也 日本神経精神薬理学会 評議員 (2012-現在)
25. 笠井慎也 日本依存神経精神科学会 評議員
26. 西澤大輔 日本神経精神薬理学会 評議員 (2012-現在)
27. 西澤大輔 日本アルコール・アディクション医学会 学術評議員 (2020-現在)
28. 大岡静衣 日本神経精神薬理学会 評議員 (2021-現在)
29. 古田島浩子 日本神経精神薬理学会 評議員 (2021-現在)
30. 萩野洋子 日本神経精神薬理学会 評議員 (2012-現在)

<学術雑誌編集>

1. 池田和隆 Biological Psychiatry: Global Open Science, Editorial Board Member (2020-present)
2. 池田和隆 Neuropsychopharmacology Reports, Associate Editor (2018-present)

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

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 (11 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Beppu H, Ogawa T, Ishikane M, Kawanishi T, Fukuda T, Sato L, Matsunaga A, Maeda K, Katagiri D, Ishizaka Y, Mitsuya H, Ohmagari N, <u>Yasui F</u>, <u>Kohara M</u>, Kikuchi K, Wakai S. A case of COVID-19 reinfection in a hemodialysis patient: the role of antibody in SARS-CoV-2 infection. CEN Case Rep. 2022 Mar 9;1-6. doi: 10.1007/s13730-022-00697-z. Online ahead of print. PMID: 35266095 Free PMC article. 2. <u>Yasui F</u>, <u>Matsumoto Y</u>, <u>Yamamoto N</u>, <u>Sanada T</u>, <u>Honda T</u>, <u>Munakata T</u>, Itoh Y, <u>Kohara M</u>. Infection with the SARS-CoV-2 B.1.351 variant is lethal in aged BALB/c mice. Sci Rep. 2022 Mar 9;12(1):4150. doi: 10.1038/s41598-022-08104-4. PMID: 35264719 Free PMC article. 3. <u>Sanada T</u>, <u>Honda T</u>, <u>Yasui F</u>, <u>Yamaji K</u>, <u>Munakata T</u>, <u>Yamamoto N</u>, Kurano M, <u>Matsumoto Y</u>, <u>Kohno R</u>, <u>Toyama S</u>, Kishi Y, Horibe T, Kaneko Y, Kakegawa M, Fukui K, Kawamura T, Daming W, Qian C, Xia F, He F, Yamasaki S, Nishida A, Harada T, <u>Higa M</u>, <u>Tokunaga Y</u>, <u>Takagi A</u>, Itokawa M, Kodama T, <u>Kohara M</u>. Serologic Survey of IgG Against SARS-CoV-2 Among Hospital Visitors Without a History of SARS-CoV-2 Infection in Tokyo, 2020-2021. J Epidemiol. 2022 Feb 5;32(2):105-111. doi: 10.2188/jea.JE20210324. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34776499 Free PMC article. 4. Kurano M, Morita Y, Nakano Y, Yokoyama R, Shimura T, Qian C, Xia F, He F, Zheng L, Ohmiya H, Kishi Y, Okada J, Yoshikawa N, Nakajima K, Nagura Y, Okazaki H, Jubishi D, Moriya K, Seto Y, <u>Yasui F</u>, <u>Kohara M</u>, Wakui M, Kawamura T, Kodama T, Yatomi Y. Response kinetics of different classes of antibodies to SARS-CoV2 infection in the Japanese population: The IgA and IgG titers increased earlier than the IgM titers. Int Immunopharmacol. 2022 Feb;103:108491. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108491. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34954559 Free PMC article. 5. Beppu H, Fukuda T, Kawanishi T, <u>Yasui F</u>, Toda M, Kimura H, Nakamura Y, Nakamura Y, Kojima K, Ogawa H, Ishiwatari A, Kamei Y, Ogawa T, Abe Y, Endo M, Hanawa T, Mizobuchi R, Sugita C, Okamoto K, Hatakeyama S, Yamada T, <u>Kohara M</u>, Wakai S. Hemodialysis patients with coronavirus disease 2019: reduced antibody response. Clin Exp Nephrol. 2022 Feb;26(2):170-177. doi: 10.1007/s10157-021-02130-8. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34487276 Free PMC article. 6. Abounouh K, Kayesh MEH, Altawalrah H, Kitab B, Murakami S, Ogawa S, Tanaka Y, Dehbi H, Pineau P, <u>Kohara M</u>, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K, Ezzikouri S. Blocking neddylation elicits antiviral effect against hepatitis B virus replication. Mol Biol Rep. 2022 Jan;49(1):403-412. doi: 10.1007/s11033-021-06886-w. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34716866 7. Tsukiyama-Kohara K, <u>Kohara M</u>. Basic Study for Vaccine Development Targeting Virus Infections. Viruses. 2021 Dec 30;14(1):57. doi: 10.3390/v14010057. PMID: 35062260 Free PMC article. 8. <u>Takagi A</u>, Amako Y, <u>Yamane D</u>, Kitab B, <u>Tokunaga Y</u>, El-Gohary A, <u>Kohara M</u>, Tsukiyama-Kohara

K. Longer Poly(U) Stretches in the 3'UTR Are Essential for Replication of the Hepatitis C Virus Genotype 4a Clone in *in vitro* and *in vivo*. *Front Microbiol.* 2021 Nov 25;12:764816. doi: 10.3389/fmicb.2021.764816. eCollection 2021. PMID: 34899647 Free PMC article.

9. Kisoh K, Sugahara G, Ogawa Y, Furukawa S, Ishida Y, Okanou T, Kohara M, Tateno C. Estimating Drug Efficacy with a Diet-Induced NASH Model in Chimeric Mice with Humanized Livers. *Biomedicines.* 2021 Nov 9;9(11):1647. doi: 10.3390/biomedicines9111647. PMID: 34829876 Free PMC article.
10. Honda T, Gomi S, Yamane D, Yasui F, Yamamoto T, Munakata T, Itoh Y, Ogasawara K, Sanada T, Yamaji K, Yasutomi Y, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Development and Characterization of a Highly Sensitive NanoLuciferase-Based Immunoprecipitation System for the Detection of Anti-Influenza Virus HA Antibodies. *mSphere.* 2021 May 12;6(3):e01342-20. doi: 10.1128/mSphere.01342-20. PMID: 33980684 Free PMC article.
11. Saito M, Itoh Y, Yasui F, Munakata T, Yamane D, Ozawa M, Ito R, Katoh T, Ishigaki H, Nakayama M, Shichinohe S, Yamaji K, Yamamoto N, Ikejiri A, Honda T, Sanada T, Sakoda Y, Kida H, Le TQM, Kawaoka Y, Ogasawara K, Tsukiyama-Kohara K, Suga H, Kohara M. Macrocyclic peptides exhibit antiviral effects against influenza virus HA and prevent pneumonia in animal models. *Nat Commun.* 2021 May 11;12(1):2654. doi: 10.1038/s41467-021-22964-w. PMID: 33976181 Free PMC article.

その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 6件)

1. Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. An Overview of Recent Insights into the Response of TLR to SARS-CoV-2 Infection and the Potential of TLR Agonists as SARS-CoV-2 Vaccine Adjuvants. *Viruses.* 2021 Nov 18;13(11):2302. doi: 10.3390/v13112302. PMID: 34835108 Free PMC article. Review.
2. Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-Like Receptor Response to Hepatitis B Virus Infection and Potential of TLR Agonists as Immunomodulators for Treating Chronic Hepatitis B: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 28;22(19):10462. doi: 10.3390/ijms221910462. PMID: 34638802 Free PMC article. Review.
3. Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Recent Insights Into the Molecular Mechanism of Toll-Like Receptor Response to Dengue Virus Infection. *Front Microbiol.* 2021 Sep 16;12:744233. doi: 10.3389/fmicb.2021.744233. eCollection 2021. PMID: 34603272 Free PMC article. Review.
4. Kayesh MEH, Sanada T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Tree Shrew as an Emerging Small Animal Model for Human Viral Infection: A Recent Overview. *Viruses.* 2021 Aug 18;13(8):1641. doi: 10.3390/v13081641. PMID: 34452505 Free PMC article. Review.
5. Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-like Receptor Response to Hepatitis C Virus Infection: A Recent Overview. *Int J Mol Sci.* 2022 May 13;23(10):5475. doi: 10.3390/ijms23105475. PMID: 35628287 Free PMC article. Review
6. 安井文彦 ワクシニアウイルスベクターワクチンの設計、医学のあゆみ 279(10): 1027-1034 2021

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>安井文彦</u>、伊藤靖、石垣宏仁、仲山美沙子、<u>山本直樹</u>、<u>山地賢三郎</u>、TN Cong、遠藤彬則、<u>本田智子</u>、<u>真田崇弘</u>、<u>松本祐介</u>、<u>棟方翼</u>、<u>比嘉雅彦</u>、佐伯泰、<u>小原道法</u> 「高度弱毒化ワクシニアウイルス DIs を用いた COVID-19 ワクチンの作出と変異株に対する防御効果の検討」第 25 回日本ワクチン学会学術集会 (2021 年 12 月 3 日-5 日)2. 小原恭子、MEH Kayesh、Kitab Bouchra、MA Hashem、MNT Myatt、<u>安井文彦</u>、<u>本田智子</u>、森田公一、高野淳一郎、保富康弘、<u>小原道法</u> 「抗体依存性感染増強を起こさない組換えデングワクシニアウイルス開発に向けた研究」第 25 回日本ワクチン学会学術集会 (2021 年 12 月 3 日-5 日)3. <u>本田智子</u>、<u>安井文彦</u>、<u>山地賢三郎</u>、立野知世、<u>小原道法</u> 「高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 に対する組換えワクシニアワクチンの防御効果に寄与する因子の解析」第 25 回日本ワクチン学会学術集会 (2021 年 12 月 3 日-5 日)4. <u>山本直樹</u>、<u>棟方翼</u>、<u>小原道法</u> 肝実質細胞指向性自然免疫誘導剤を用いた HBV cccDNA の制御 第 68 回ウイルス学会学術集会 2021.11.16~11.18 Web 開催&神戸国際会議場、兵庫県神戸市5. <u>山根大典</u> 「多価不飽和脂肪酸の代謝を介した脂質過酸化の制御と C 型肝炎ウイルス複製」第 63 回日本脂質生化学会 オンライン開催 (2021 年 6 月 10 日)6. <u>山地賢三郎</u>、<u>徳永優子</u>、岩淵 貞弘、<u>山根大典</u>、橋本 真一、<u>小原道法</u> 「NASH 肝線維化モデルマウスに対する β-catenin/CBP 選択的阻害剤 PRI-724 の脱繊維化に寄与する細胞集団の同定」第 28 回肝細胞研究会 2021.9.10~9.11 Web 開催&淡路夢舞台、兵庫県7. <u>本田智子</u>、宗片圭祐、<u>安井文彦</u>、<u>山地賢三郎</u>、阪口薫雄、<u>小原道法</u> 「ワクシニアウイルスを母体とした、高病原性鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスに対する組換えワクチンの作用機序解析」第 65 回日本薬学会関東支部大会 オンライン開催 (2021 年 9 月 11 日)8. <u>山本直樹</u>、<u>棟方翼</u>、<u>小原道法</u> 「肝実質細胞指向性自然免疫誘導剤を用いた HBV cccDNA の制御」第 68 回日本ウイルス学会学術集会 (2021 年 11 月 16 日-11 月 18 日、神戸)9. 鈴木亮介、松田麻未、西山直子、小林さくら、鈴木祐成、清原知子、結城 (平井) 明香、<u>山根大典</u>、村松正道 「レポーター遺伝子を持つ組換え A 型肝炎ウイルスを用いた抗ウイルス低分子化合物の探索」第 68 回日本ウイルス学会学術集会 (2021 年 11 月 16 日-11 月 18 日、神戸)

III. その他の発表 (計 0 件)

なし

IV. 特記事項

特許出願

1. 発明の名称：GalNAc-LNP-pIC による難治性ウイルス疾患の治療剤 ①発明者：小原道法、山本直樹、田中靖人、佐藤悠介、②出願日 2021 年 11 月 10 日 ③出願番号：特願 2021-183329
出願人：公益財団法人東京都医学総合研究所、国立熊本大学

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 1 件)
1. <u>Kobayashi K</u> , Nishimura H, Mizuta K, Nishizawa T, Chu ST, Ichimura H, <u>Koike S</u> . Virulence of Enterovirus A71 Fluctuates Depending on the Phylogenetic Clade Formed in the Epidemic Year and Epidemic Region. <i>J. Virol.</i> 2021 Nov 9;95(23):e0151521. doi: 10.1128/JVI.01515-21. PMID: 34523967 (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)
1. <u>Kobayashi K</u> , <u>Koike S</u> . Adaptation and Virulence of Enterovirus-A71 <i>Viruses</i> . 2021 Aug 21;13(8):1661. doi: 10.3390/v13081661. PMID: 34452525 (査読有)

II. 学会等発表

招待講演 (計 0 件)
その他 (計 2 件) 自由掲載
<p>【国際学会：ポスター】</p> <p>1. <u>Kobayashi K</u>, Nishizawa T, <u>Koike S</u>. Identification of two nucleotides on IRES that control the neurovirulence of EV-A71. <i>The Awaji International Forum on Infection and Immunity</i>. Sep 28 – Oct 1 (2021), WEB 配信による開催</p> <p>【国内学会：講演】</p> <p>2. <u>Kobayashi K</u>, Nishizawa T, <u>Koike S</u>. Analysis of two nucleotides on the internal ribosome entry site regulating the EV-A71 neurovirulence. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 ミニシンポジウム 2021 年 11 月 16 – 18 日、兵庫県、神戸</p>

III. その他の発表 (計 2 件)

<p>1. <u>小池智</u>「遺伝子改変マウスモデルを用いたエンテロウイルス 71 の病原性の研究」第 51 回症神経学セミナー 2021 年 12 月 1 日—2022 年 1 月 23 日、オンライン配信</p> <p>2. <u>小池智</u>「ポストコロナ時代を見据えた感染症ワクチン研究」日本薬学会第 142 年会 2022 年 3 月 27 日、WEB 配信による開催</p>
--

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4件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Guo X</u>, <u>Kimura A</u>, <u>Namekata K</u>, Harada C, Arai N, Takeda K, Ichijo H, <u>Harada T</u>. ASK1 signaling regulates phase specific glial interactions during neuroinflammation. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.</i> 119(6), e2103812119, 2022. 2. Ohashi T, Namekata K, Guo X, Kimura A, Harada C, <u>Harada T</u>. Effects of lighting environment on the degeneration of retinal ganglion cells in glutamate/aspartate transporter deficient mice, a mouse model of normal tension glaucoma. <i>Biochemistry and Biophysics Reports</i> 29, 101197, 2022. 3. Sano H, <u>Namekata K</u>, Niki M, Semba K, Murao F, <u>Harada T</u>, Mitamura Y. Ocular expression of cyclin-dependent kinase 5 in patients with proliferative diabetic retinopathy. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 13(4), 628-637, 2022. 4. <u>Hamada K</u>, <u>Shinozaki Y</u>, <u>Namekata K</u>, <u>Matsumoto M</u>, <u>Ohno N</u>, <u>Segawa T</u>, <u>Kashiwagi K</u>, <u>Harada T</u>, <u>Koizumi S</u>. Loss of P2Y1 receptor triggers glaucoma-like pathology in mice. <i>British Journal of Pharmacology</i> 178(22), 4552-4571, 2021.
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7件)
<p>【国際学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Kimura A</u>, <u>Namekata K</u>, <u>Guo X</u>, Arai N, Harada C, <u>Harada T</u>. Microglial DOCK8 and neurodegeneration. The 4th International Conference on Applied Biochemistry and Biotechnology (ABB 2021). Bohai, China (August 11, 2021) 2. <u>Guo X</u>, <u>Namekata K</u>, <u>Kimura A</u>, Harada C, <u>Harada T</u>. The Renin-Angiotensin System Regulates Neurodegeneration in a Mouse Model of Optic Neuritis. 3rd Annual Global Conference on Neuroscience and Neurology. Barcelona, Spain (August 6, 2021) <p>【国内学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. <u>原田高幸</u>. 最近の知見から考える緑内障治療の今後。「神経眼科と緑内障のかけはし」 2021年12月18日 第59回日本神経眼科学会総会 東京 4. <u>原田高幸</u>. 視神経再生関連因子. シンポジウム1 「視神経の再生」 2021年12月17日 第59回日本神経眼科学会総会 東京 5. 篠崎陽一、<u>行方和彦</u>、大野伸彦、繁富英治、瀬川高弘、柏木賢治、<u>原田高幸</u>、小泉修一. アストロサイト ABCA1 欠損による神経炎症及び正常眼圧緑内障の誘導. シンポジウム

「グリア細胞の機能制御と神経炎症病態」 2021年11月5日 第94回日本生化学会大会 横浜

6. 原田高幸. Exploring new glaucoma therapies using animal models. Symposium 「Normal Tension Glaucoma: Causes and Treatments」 2021年9月10日 第32回日本緑内障学会 京都
7. 原田高幸. 基礎を学ぼう. 「ブリモニジン・ワークショップ」 2021年4月9日 第125回日本眼科学会総会 大阪

その他 (計12件) 自由掲載

【国際学会：講演】

1. Nishijima E, Honda S, Namekata K, Kimura A, Guo X, Harada C, Nakano T, Harada T. Gene therapy with mutant TrkB receptor protects retinal ganglion cell and retinal function in a mouse model of normal tension glaucoma. World Glaucoma Congress 2021 (July 3, 2021)
2. Nishijima E, Namekata K, Kimura A, Kitamura Y, Honda S, Guo X, Harada C, Nakano T, Harada T. Gene therapy with mutant TrkB receptors protects retinal neurons and promotes optic nerve regeneration without ligands. ARVO2021 meeting (May 4, 2021)

【国際学会：ポスター】

3. Kimura A, Nishijima E, Kitamura Y, Honda S, Guo X, Harada C, Namekata K, Harada T. AAV-mediated delivery of constitutively active TrkB promotes CNS axon regeneration and neuroprotection. Neuroscience Meeting 2021 Chicago (November 9, 2021)
4. Shinozaki Y, Namekata K, Kashiwagi K, Ohno N, Segawa T, Shigetomi E, Harada T, Koizumi S. Loss of ABCA1 in astrocytes causes normal tension-glaucoma-like optic neuropathy. World Glaucoma Congress 2021 (June 30-July 3, 2021)
5. Hamada K, Shinozaki Y, Namekata K, Ohno N, Segawa T, Harada T, Kashiwagi K, Koizumi S. Deficiency of P2Y₁ receptor induces hypertensive glaucoma-like phenotypes in mice. World Glaucoma Congress 2021 (June 30-July 3, 2021)
6. Guo X, Kimura A, Namekata K, Harada C, Harada T. Pathogenic roles of glial ASK1 signaling in neuroinflammation. ARVO2021 meeting (May 4, 2021)
7. Shinozaki Y, Namekata K, Kashiwagi K, Ohno N, Harada T, Koizumi S. Loss of ABCA1 in astrocytes causes normal tension-glaucoma-like optic neuropathy. ARVO2021 meeting (May 1-7, 2021)

【国内学会：講演】(主な発表を抜粋)

8. 行方和彦、西島義道、北村裕太、本田紗里、郭曉麗、木村敦子、原田知加子、原田高幸. 活性型 TrkB を活用した遺伝子治療による神経保護と軸索再生. 2021年11月4日 第94回日本生化学会大会 横浜
9. 原田高幸. 視神経の保護と再生はどこまで可能か? 2021年10月28日 3rd NETNAS (Network of New Academic Society) 福岡
10. 原田高幸. 特別講演 網膜・視神経の保護と再生を目指して. 2021年9月4日 第19回札幌医大眼科研究会 札幌
11. Kimura A, Nishijima E, Kitamura Y, Honda S, Guo X, Harada C, Namekata K, Harada T. Gene therapy with modified TrkB induces neuroprotection and axon regeneration. 2021年7月28日 第44回日本神経科学会 神戸

12. 北村裕太、行方和彦、木村敦子、郭曉麗、山本修一、原田高幸. 網膜 TrkB 受容体が成熟個体における網膜神経節細胞の生存に与える影響. 2021年4月8日 第125回日本眼科学会総会 大阪

III. その他の発表 (計0件)

なし

IV. 特記事項

受賞

1. The 4th International Conference on Applied Biochemistry and Biotechnology (ABB 2021)において、木村敦子主任研究員が「Best Oral Presentation Award」を受賞.
2. 協力研究員の北村裕太医師(千葉大)が「第124回日本眼科学会総会 学術展示優秀賞」を受賞し、第74回日本臨床眼科学会総会で学術展示優秀賞受賞講演を行った.

社会活動、教育活動など

3. 原田高幸

2013年～ 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 眼科学分野 客員教授

2004年～ 防衛医科大学校 再生発生学講座 非常勤講師、北海道大学大学院医学研究科 眼科学分野 非常勤講師、東京都立多摩総合医療センター眼科 非常勤医師
講義テーマ「The EYE. Development, Diseases & Regeneration」

4. 行方和彦

2014年～ 東邦大学理学部 客員教授、東邦大学理学部 大学院講義(人間生物学)担当
講義テーマ「疾患モデルマウスと病理解析・神経軸索の再生誘導・最新の緑内障研究」

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7件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ali H, Morito K, Hasi RY, Aihara M, Hayashi J, Kawakami R, Kanemaru K, Tsuchiya K, <u>Sango K</u>, Tanaka T. Characterization of uptake and metabolism of very long-chain fatty acids in peroxisome-deficient CHO cells. <i>Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids</i>, 1867:159088 (2022) 2. <u>Yako H</u>, <u>Niimi N</u>, Kato A, <u>Takaku S</u>, Tatsumi Y, Nishito Y, Kato K, <u>Sango K</u>. Role of pyruvate in maintaining cell viability and energy production under high-glucose conditions. <i>Sci Rep</i> 11:18910 (2021) 3. <u>Oba M</u>, Fukui K, <u>Sango K</u>, <u>Suzuki M</u>. Dataset on the effect of Rubicon overexpression on polyglutamine-induced locomotor dysfunction in <i>Drosophila</i>. <i>Data Brief</i> 37:107222 (2021) 4. Saiki T, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Minato T, <u>Sango K</u>, Matsubara T, Naruse K. The effects of insulin on immortalized rat Schwann cells, IFRS1. <i>Int J Mol Sci</i> 22:5505 (2021) 5. <u>Takaku S</u>, Tsukamoto M, <u>Niimi N</u>, <u>Yako H</u>, <u>Sango K</u>. Exendin-4 promotes Schwann cell survival/migration and myelination <i>in vitro</i>. <i>Int J Mol Sci</i> 22:2971 (2021) 6. Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Toné S, <u>Takaku S</u>, <u>Sango K</u>, Nishimura H, Watabe K, Sunada Y. A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy. <i>J Neurochem</i> 156:957-966 (2021) 7. Hervás R, Fernández-Ramírez MC, Galera-Prat A, <u>Suzuki M</u>, Nagai Y, Bruix M, Menéndez M, Laurents DV, Carrión-Vázquez M. Divergent CPEB prion-like domains reveal different assembly mechanisms for a generic amyloid-like fold. <i>BMC Biol</i> 19:1-14 (2021)
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>Suzuki M</u>, <u>Sango K</u>, Nagai Y. Roles of α-synuclein and disease-associated factors in a <i>Drosophila</i> model of Parkinson's disease. <i>Int J Mol Sci</i> 23:1519 (2022) 2. <u>Yako H</u> (Expert Contact). Pyruvate as an essential substance for the survival of neurons and Schwann cells under high-glucose milieu. <i>EurekAlert</i> News Release 27-Oct-2021 (2021) 3. <u>Niimi N</u>, <u>Yako H</u>, <u>Takaku S</u>, Chung SK, <u>Sango K</u>. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems. <i>Int J Mol Sci</i> 22:1031 (2021) 4. <u>三五一憲</u>, 大矢友子. 第44回日本分子生物学会年会 ワークショップ開催報告. <i>Japan Maillard Reaction Society News Letter</i> 21:4-5 (2022) 5. 大場 征樹, 福井浩二, <u>三五一憲</u>, <u>鈴木マリ</u>. 老化およびアルツハイマー病に対する NAD と前駆体の効果について. <i>ビタミン</i>, 96:7-9 (2022) 6. <u>三五一憲</u>. 糖尿病末梢神経障害, <u>ドクターサロン</u>, 杏林製薬株式会社, 東京, 65:641-645 (2021) 7. <u>三五一憲</u>. 糖尿病性末梢神経障害の成因解明と治療戦略, <u>糖尿病合併症</u>, メディカルジャーナル社, 東京, 35:194-197 (2021)

II. 学会等発表

招待講演 (計 0 件)
なし
その他 (計 18 件) 自由掲載
<p>【国際学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Sango K</u>, <u>Takaku S</u>, Tsukamoto M, <u>Niimi N</u>, <u>Yako H</u>. Stimulating effects of exendin-4 on AKT phosphorylation, proliferation, migration, and myelination of Schwann cells. Neurodiab 2021 (31st Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of EASD), 2021.8.28, Thessaloniki, Greece/web, ライブ発表 (web). 2. <u>Sango K</u>, <u>Yako H</u>, <u>Niimi N</u>, Kato A, <u>Takaku S</u>, Kato K. Role of pyruvate in maintaining Schwann cell viability and energy production under high glucose conditions. 2021 Peripheral Nerve Society Annual Meeting, Virtually Anywhere, 2021.6.25, ライブ発表 (web). 3. Tatsumi Y, Kato K, <u>Niimi N</u>, <u>Yako H</u>, Himeno T, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Kamiya H, Nakamura J, <u>Sango K</u>, Kato K. Docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress-induced autophagy and cell death through the AMPK-dependent signaling pathway in immortalized adult rat Schwann (IFRS1) cells. American Diabetes Association 81st Scientific Sessions, 2021.6.27, ライブ発表 (web). <p>【国際学会：ポスター】</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. <u>Sango K</u>, <u>Takaku S</u>. Zonisamide pre-treatment alleviates oxaliplatin-induced dorsal root ganglion neuron death <i>in vitro</i>. 50th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2021.11.8-11.11, web 配信 (2021.11.12, on line discussion). <p>【国内学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. <u>Yako H</u>, <u>Sango K</u>. Exogenous pyruvate maintains glycolysis-TCA cycle flux through PARP-dependent and independent cascades under high-glucose conditions. 第 99 回日本生理学会大会公募シンポジウム「正常及び病的環境下の神経活動におけるグルコース代謝の役割 (Roles of glucose metabolism in neural activity under physiological and pathological conditions)」(オーガナイザー：<u>三五一憲</u>, 加藤宏一) . 2022.3.16-18, 仙台/web. 6. 遅野井祥, <u>三五一憲</u>, 水上浩哉. 糖尿病性神経障害の病態における AGEs-RAGE シグナルとマクロファージ極性変化について. 第 44 回日本分子生物学会年会・公募ワークショップ「免疫反応や加齢性疾患におけるグリケーションの役割」(オーガナイザー：<u>三五一憲</u>, 大矢友子) , 2021.12.2, 横浜/web (ライブ発表) . 7. <u>高久静香</u>, <u>三五一憲</u>. オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するゾニサミドの緩和効果ー初代培養および株化 DRG ニューロンを用いた作用機序の検討ー. 第 94 回日本生化学会大会, 2021.11.4, web (ライブ発表) . 8. <u>三五一憲</u>, 加藤宏一. 糖尿病性神経障害の新規治療標的の探索. 第 36 回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「糖尿病性神経障害 UPDATE: 基礎と臨床の融合」(座長：中村二郎, 麻生好正) , 2021.10.8, 大津/web (現地発表) . 9. <u>八子英司</u>, <u>新見直子</u>, 加藤文子, <u>高久静香</u>, 加藤宏一, <u>三五一憲</u>. 高グルコース・外因性ピル

ビン酸環境下で誘導されるシュワン細胞死と解糖系-TCA 回路フラックス減少における PARP の関与. 第 36 回日本糖尿病合併症学会, 2021.10.8-11.8, web (オンデマンド配信) .

10. 三五一憲, 塚本雅美, 高久静香, 新見直子, 八子英司. GLP-1 受容体作動薬 exendin-4 は IFRS1 シュワン細胞の生存・遊走・髄鞘化を促進する 第 32 回日本末梢神経学会学術集会, 2021.9.10, 和歌山/web (web 発表) .
11. 三五一憲, 八子英司, 高久静香, 新見直子. ニューロンとシュワン細胞の相互作用に着目した, ニューロパチーの病態解明へのアプローチ. 第 40 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム「疼痛発現に関する中枢・末梢神経メカニズム」(座長: 三五一憲, 木口倫一), 2021.9.4, web (リアルタイム配信) .
12. Sango K, Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K. Pyruvate starvation under hyperglycemic environments induces rapid neuronal and Schwann cell death. 第 44 回日本神経科学大会「脳損傷, 虚血, 神経障害」(座長: 三五一憲, 坪井昭夫), 2021.7.30, 神戸/web (現地発表) .
13. 八子英司, 加藤文子, 新見直子, 高久静香, 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の解糖系変動に対する HIF1 α と 2-オキシグルタル酸の検証. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2021.5.21, web (ライブ配信) .

【国内学会：ポスター】

14. Sango K, Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K. Significance of exogenous pyruvate in cells under exposure to high glucose conditions. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.2, 横浜/web (現地発表) .
15. 新見直子, 三五一憲. ニューロン・シュワン細胞・血管系細胞の各細胞株における高グルコース下での糖代謝. 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021.12.2, 横浜/web (現地発表) .
16. 坂田望, 木村真梨, 大場柁樹, 福井浩二, 三五一憲, 鈴木マリ. Tau 発現ショウジョウバエにおける Metformin, Pioglitazone の治療効果の検討. 第 40 回日本認知症学会学術集会, 2021.11.26-28, 東京/web (web 発表) .
17. 高久静香, 三五一憲. オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するゾニサミドの緩和効果ー初代培養および株化 DRG ニューロンを用いた作用機序の検討ー. 第 94 回日本生化学会大会, 2021.11.2-5, web (ストーリーミング配信) .
18. 三五一憲, 高久静香. 株化後根神経節ニューロン ND7/23 と株化シュワン細胞 IFRS1 の共培養系による髄鞘形成誘導の試み. 第 94 回日本生化学会大会, 2021.11.2-5, web (ストーリーミング配信) .

III. その他の発表 (計 1 件)

1. 三五一憲, 八子英司. 研究内容実用化等に関する打合せ (2021 年 4 月 19 日, 病院等連携支援センター連携推進室主催) .

IV. 特記事項

1. 三五一憲. *International Journal of Molecular Sciences* Guest Editor of the Special issue [Pathogenesis and molecular treatment strategies of diabetic neuropathy] (2021 年 5 月刊行), [Pathogenesis and molecular treatment strategies of diabetic neuropathy 2.0], [Molecular aspects of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system] (企画編集中) .
2. 三五一憲. 第 95 回日本生化学会大会 (2022 年 11 月) 公募シンポジウム「軸索損傷とニュー

ーロパチーの病態生化学」, 第 45 回日本分子生物学会年会 (2022 年 11 月) 公募ワークショップ「糖化ストレスと神経系疾患」研究の最前線」, オーガナイザーに内定.

3. 鈴木マリ. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2022 年 5 月) シンポジウム「糖尿病性神経障害—基礎と臨床の融合を目指して—」演者に内定, 鈴木謙三記念医科学応用財団調査研究助成採択 (2021 年 11 月).
4. 高久静香. 第 95 回日本生化学会大会 (2022 年 11 月) 公募シンポジウム「軸索損傷とニューロパチーの病態生化学」演者に内定.
5. 三五一憲. 第 36 回日本糖尿病合併症学会 (2021 年 10 月) 学会賞・優秀演題賞審査委員, 第 32 回日本末梢神経学会学術集会 (2021 年 9 月) プログラム委員, 学会賞審査委員.
6. 三五一憲. *Newton ライト 2.0* 「食と栄養: 健康を支える栄養素とかしこい食事法」(株式会社ニュートンプレス) 制作協力 (2021 年 5 月刊行).
7. 三五一憲. *Frontiers (Endocrinology, Public Health, Neuroscience, Nutrition)* Associate Editor (Board of Clinical Diabetes) (2020~).
8. 三五一憲. 芝浦工業大学連携大学院客員教授 (2019~), 横浜市立大学客員教授 (2017~), 愛知学院大学薬学部薬剤治療学講座客員研究員 (2014~), 日本末梢神経学会理事・あり方委員 (2014~)・*Peripheral Nerve 末梢神経* 編集委員長・財務委員 (2021~), 日本病態生理学会理事 (2017~)・監事 (2020~), 日本メイラード学会役員 (2019~), 日本ミエリン研究会世話人 (2016~), 糖尿病性神経障害を考える会幹事 (2015~), 日本糖尿病合併症学会評議員 (2007~), 日本生理学会評議員 (1999~), 学習修了士「病態生理学」(日本病態生理学会認定, 2019~), 生理学エデュケーター (日本生理学会認定, 2015~).
9. 鈴木マリ. 芝浦工業大学連携大学院客員准教授 (2019~), 日本神経化学会評議員 (2020~), 日本病態生理学会評議員 (2018~), 日本認知症学会若手研究者委員 (2018~), 国立精神・神経医療研究センター神経研究所客員研究員 (2016~).
10. 八子英司. 東京慈恵会医科大学 (糖尿病・代謝・内分泌内科) 訪問研究員 (2017~).

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1件)
1. Fenix AM*, <u>Miyaoka Y*</u> , Bertero A, Blue SM, Spindler MJ, Tan KKB, Perez-Bermejo JA, Chan AH, Mayerl SJ, Nguyen TD, Russell CR, Lizarraga PP, Truong A, So PL, Kulkarni A, Chetal K, Sathe S, Sniadecki NJ, Yeo GW, Murry CE, Conklin BR, Salomonis N. Gain-of-function cardiomyopathic mutations in RBM20 rewire splicing regulation and re-distribute ribonucleoprotein granules within processing bodies. <i>Nature Communications</i> 12:6324. 2021 (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)
1. <u>中島一徹</u> 、 <u>宮岡佑一郎</u> CRISPR-Cas9 とその医療応用 <i>臨床免疫・アレルギー科</i> 76, 2021 (査読無)
2. <u>Takahashi G</u> , <u>Kondo D</u> , <u>Maeda M</u> , Morishita Y, <u>Miyaoka Y</u> . Genome Editing Is Induced in a Binary Manner in Single Human Cells. <i>bioRxiv</i> 20220305 https://doi.org/10.1101/2022.03.04.482947
3. Song D, <u>Takahashi G</u> , Zheng YW, Matsuo-Takasaki M, Li J, Takami M, An Y, Hemmi Y, Miharada N, Fujioka T, Noguchi M, Nakajima T, Saito MK, Nakamura Y, Oda T, <u>Miyaoka Y</u> , Hayashi Y. Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes <i>bioRxiv</i> 20210810 https://doi.org/10.1101/2021.08.10.455792

II. 学会等発表

招待講演 (計1件)
1. <u>宮岡 佑一郎</u> : iPS 細胞でのゲノム編集技術応用 第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.19, オンライン)
その他 (計9件) 自由掲載
【国際学会：ポスター】
1. Dan Song*, <u>Gou Takahashi*</u> , Yun-Wen Zheng, Mami Matsuo-Takasaki, Jingyue Li, Miho Takami, Yuri An, Yasuko Hemmi, Natsumi Miharada, Tsuyoshi Fujioka, Michiya Noguchi, Takashi Nakajima, Megumu K Saito, Yukio Nakamura, Tatsuya Oda, <u>Yuichiro Miyaoka</u> , Yohei Hayashi: Cold Spring Harbor-Asia, Liver Development, Metabolism, Disease & Cancer Meeting (2021.12.7, オンライン開催)
【国内学会：講演】

2. 近藤大輝、高橋剛、森下祐至、宮岡佑一郎：On-chip SPiS による 1 細胞レベルゲノム編集結果解析 日本ゲノム編集学会第 6 会大会（2021.6.18, オンライン企業テクニカルセミナー）
- 【国内学会：ポスター】
3. 近藤大輝、高橋剛、森下祐至、前田湊、宮岡佑一郎：CRISPR-Cas9 によるゲノム編集結果の 1 細胞レベル解析 第 44 回日本分子生物学会年会（2021. 12. 3, 横浜 ハイブリッド開催）
 4. 加藤朋子、高橋剛、宮岡佑一郎：CRISPR-Cas9 システムを基盤とした相同組換えによる修復(HDR)亢進因子の新規探索 第 44 回日本分子生物学会（2021.12.1, 横浜 ハイブリッド開催）
 5. 中島一徹、月村考宏、兎川忠靖、櫻庭均、宮岡佑一郎：Immunodeficient Mouse Model of Fabry Disease for Development of New Cell Therapy 日本ゲノム編集学会第 6 会大会（2021. 6. 18, オンライン開催）
 6. 高橋剛、森秀人、石黒宗、谷内江望、宮岡佑一郎：Profiling of deletion mutagenesis by CRISPR-Cas12a dual cleavage 日本ゲノム編集学会第 6 会大会（2021. 6. 17, オンライン開催）
 7. 近藤大輝、高橋剛、森下祐至、宮岡佑一郎：一細胞内で生じる CRISPR-Cas9 によるゲノム編集結果の解析 日本ゲノム編集学会第 6 回大会（2021. 6. 17, オンライン開催）
 8. 高橋諒、高橋剛、下井岳、亀山祐一、佐藤正宏、大塚正人、和田健太：雄優勢の長毛形質における Fgf5 の変異アレル効果 日本実験動物学会第 68 回大会（2021. 5. 19, web 開催 オンデマンド配信）
 9. 落合弘光、高橋剛、張了了、福村啓文、下井岳、亀山祐一、松島芳文、和田健太：Ads マウスの優性白斑における責任遺伝子の同定 日本実験動物学会第 68 回大会（2021. 5. 19, web 開催 オンデマンド配信）

III. その他の発表（計 6 件）

1. 宮岡佑一郎：2021.12.17, 「川越高校を経由して生命科学研究者として生きる」と題して、埼玉県立川越高等学校の生徒向け文化講演会で講演
2. 宮岡佑一郎：2021.11.30, 「生命科学研究者の実態」と題して、世田谷区立八幡山小学校児童にキャリア教育講演
3. 宮岡佑一郎：2021.10.16, 「めざせ PCR マスター！」と題して、埼玉県立川越高等学校同窓会くすのき未来塾にて、川越市内の小学生と保護者向けにオンラインセミナー講演
4. 宮岡佑一郎：2021.10.13, 「PCR ってなに？」と題し、烏山生涯学習セミナーにて講演
5. 宮岡佑一郎：2021.9.14, 「『ゲノム編集』が世界の未来を変える」という題で、日本生産性本部 経営ビジョン構想懇話会にて講演
6. 宮岡佑一郎：2021.6.22, 「生命科学研究者として生きる」と題して、東京都立三鷹中等教育学校生徒にキャリア教育講演

IV. 特記事項

1. 近藤大輝：2022.3.15, 所内研究発表会第 3 部会（ポスター発表会）優秀発表者賞受賞

2. 齋藤杏梨：2021.11.25, お茶の水女子大学 生物学優秀学生賞受賞
3. 宮岡佑一郎：2021.11.10, 子供の科学 12月号で肝臓の再生に関する質問に回答
4. 宮岡佑一郎：2021.9.2-3, 日本大学大学院「特別講義 1」オンライン講義
5. 宮岡佑一郎：2021.5.26, 読売 KODOMO 新聞「新しい品種改良 ゲノム編集 どんな技術？」という記事にコメント

プロジェクト名	がん免疫プロジェクト
---------	------------

I. 論文等発表

原著論文 (計1件)
1. J Li, S.A. Bazzi, F Schmitz, <u>H Tanno</u> , J.R. McDaniel, C.H. Lee, C Joshi, J.E Kim, N Monson, B.M. Greenberg, K Hedfalk, E Melamed, G.C. Ippolito. Molecular Level Characterization of Circulating Aquaporin-4 Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation</i> . (2021) (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)
1. <u>Hidetaka Tanno</u> , <i>Frontiers in Immunology</i> , レビューエディター

II. 学会等発表

招待講演 (計0件)
その他 (計1件) 自由掲載
【国内学会：ポスター】
1. <u>Hidetaka Tanno</u> , Juyeon Park, George Delidakis, William Voss, Gregory Ippolito, George Georgiou. Recent advancement of TCR/BCR single-cell sequencing technology and its application in the repertoire study. 第50回 日本免疫学会学術集会 2022年12月9日 (録画をオンライン配信)

III. その他の発表 (計3件)

1. <u>丹野秀崇</u> 「高速1細胞解析技術の開発およびがん遺伝子治療への応用」ダイアローグ株式会社 オンライン配信による講演 2021年11月12日録画 12月配信
2. <u>丹野秀崇</u> 「がん免疫の解析およびその遺伝子治療への応用」東京都立戸山高校の医学部進学クラスの生徒、一般生徒希望者、教員に対して一般講演 2021年11月22日
3. <u>丹野秀崇</u> 第39回サイエンスカフェ 「体内におけるがんと免疫の攻防」 2022年3月26日

プロジェクト名	体内時計プロジェクト
---------	------------

I. 論文等発表

原著論文 (計 5 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Hikari Yoshitane</u>* (* <i>Co-correspondence</i>), Kiyomichi Imamura, Takenori Okubo, Yuta Otobe, Satoshi Kawakami, Shunsuke Ito, Toru Takumi, Kazuki Hattori, Isao Naguro, Hidenori Ichijo, and <u>Yoshitaka Fukada</u>* mTOR-AKT signaling in cellular clock resetting triggered by osmotic stress <i>Antioxidants & Redox Signaling</i> (2022), doi: 10.1089/ars.2021.0059 2. Atsushige Ashimori, Yasukazu Nakahata, Toshiya Sato, Yuichiro Fukamizu, Takaaki Matsui, <u>Hikari Yoshitane</u>, <u>Yoshitaka Fukada</u>, Kazuyuki Shinohara, Yasumasa Bessho Attenuated SIRT1 activity leads to PER2 cytoplasmic localization and dampens the amplitude of Bmal1 promoter-driven circadian oscillation <i>Front Neurosci.</i>, 15: 647589 (2021) doi: 10.3389/fnins.2021.647589. PMID: 34108855 3. Takashi Ogino, Naoya Matsunaga, Takahiro Tanaka, Tomohito Tanihara, Hideki Terajima, <u>Hikari Yoshitane</u>, <u>Yoshitaka Fukada</u>, Akito Tsuruta, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo. Post-transcriptional repression of circadian component CLOCK regulates cancer-stemness in murine breast cancer cells. <i>eLife</i> 10: e66155 (2021) doi: 10.7554/eLife.66155. PMID: 33890571 4. <u>Tomoko Tanaka</u>, Shinobu Hirai, Hiroyuki Manabe, Kentaro Endo, Hiroko Shimbo, Haruo Okado, Regulation of the cognitive aging process by the transcriptional repressor RP58 <i>bioRxiv</i>, 460879 (2021) doi: 10.1101/2021.09.18.460879 5. Shinobu Hirai, Hideki Miwa, <u>Tomoko Tanaka</u>, <i>et al.</i>, High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. <i>Science Advances</i>, 7(46): eabl6077 (2021) doi: 10.1126/sciadv.abl6077 PMID: 34757783
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. <u>Hikari Yoshitane</u>, Yoshitaka Fukada Circadian Phosphorylation of CLOCK and BMAL1. <i>Methods in molecular biology</i> (Clifton, N.J.) 2130 195-203 2021 https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0381-9_15

II. 学会等発表

招待講演 (計 4 件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>吉種光</u>、あなたは何時に実験しましたか? ~概日時計の基礎から応用まで~, The 78th Science-ome、2021/12/8、オンライン 2. <u>吉種光</u>、Clock Aging: Molecular basis for age related functional decline、第 94 回日本生化学会大会、2021/11/3、神奈川県 (パシフィコ横浜) オンライン参加 3. <u>吉種光</u>、がん研究における Hybrid 研究者の役割 パネリスト、第 80 回日本癌学会学術総会、シンポジウム 2021/10/2、神奈川県 (パシフィコ横浜) 4. <u>吉種光</u>、「時」を生み出す分子メカニズム、東京大学 第 1383 回生物科学セミナー、2021/09/8、オンライン

その他 (計 23 件) 自由掲載

【国際学会：ポスター】

1. Hikari Yoshitane, Satoshi Kawakami, Rina Nunokawa, Yutaka Suzuki and Yoshitaka Fukada, Clock aging: a molecular basis for age-related physiological dysfunction、National Academy of Medicine (NAM) Healthy Longevity Global Innovator Summit、2021/9/14、オンライン
2. Shingo Hiroki, Hikari Yoshitane, Yoshitaka Fukada, Masahiro Tomioka, Muneki Ikeda, Ikue Mori, Yuichi Iino, Molecular Encoding and Synaptic Decoding of Memory of Chemical Concentration in *C. elegans*、22nd International *C. elegans* Conference、2021/6/21、オンライン

【国内学会：講演】

3. 吉種光、circadian quartz & clock aging、令和 3 年度 機能低下領域 PRIME 会議、2021/12/7、オンライン
4. 吉種光、乙部優太、深田吉孝、「時」を生み出すタンパク質複合体の相互作用と翻訳後修飾リズム、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/1、神奈川県 (パシフィコ横浜)
5. 阿部泰子、吉種光、時計遺伝子 *Bmal1* のリズム的な転写制御を介した概日時計振動の安定化機構、東京都医学総合研究所サイエンスフォーラム 2021/11/8、東京都 (東京都医学総合研究所 講堂)
6. 乙部優太、吉種光、時計タンパク質複合体の相互作用マップと翻訳後修飾リズム、東京都医学総合研究所サイエンスフォーラム 2021/11/8、東京都 (東京都医学総合研究所 講堂)
7. 川上聖司、吉種光、加齢に伴う時計出力の変容と老化との関連、東京都医学総合研究所サイエンスフォーラム 2021/11/8、東京都 (東京都医学総合研究所 講堂)
8. 吉種光、時間タンパク質学：時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コード、第 2 回時間タンパク質学領域会議、2021/10/21、オンライン
9. 吉種光、時間タンパク質学～「時」を生み出す分子メカニズム～、東京都医学総合研究所 拡大運営会議、2021/09/29、オンライン
10. 吉種光、概日時計の分子メカニズムと老化との関連、東京都医学総合研究所 理事会、2021/06/04、オンライン

【国内学会：ポスター】

11. 吉種光、乙部優太、深田吉孝、「時」を生み出すタンパク質複合体の相互作用と翻訳後修飾リズム、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/2、神奈川県 (パシフィコ横浜) オンライン参加
12. 平岡義範、古市真唯、村瀬満政、久米典昭、吉種光、深田吉孝、池田正明、西英一郎、ナルディライジンによる核内受容体 ROR/REV-ERB 活性調節機構の解明、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/2、神奈川県 (パシフィコ横浜)
13. 保科真樹、吉村美歩、吉種光、山本兼由、大腸菌増殖の誘導期における ATP 依存性プロテアーゼの関与、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/2、神奈川県 (パシフィコ横浜)
14. 山本瞳、山中総一郎、盛藤舞、吉種光、深田吉孝、塩見美喜子、脳腫瘍抑制因子 L(3)mbt による piRNA 因子群の転写制御機構の解明、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/1、神奈川県 (パシフィコ横浜)
15. 田中智子、平井志伸、細川雅人、斉藤貴志、西道隆臣、佐久間啓、長谷川成人、岡戸晴生、加齢性脳機能障害における発達期要因の解明、第 40 回日本認知症学会学術集会、2021/11/26-28、東京(東京国際フォーラム)
16. 吉種光、フラッシュトーク&グループディスカッション、生物リズム若手研究者の集い 2021/11/22、沖縄県 (沖縄県青年会館)
17. 阿部泰子、吉種光、フラッシュトーク&グループディスカッション、生物リズム若手研究者の集い 2021/11/22、沖縄県 (沖縄県青年会館)
18. 乙部優太、吉種光、フラッシュトーク&グループディスカッション、生物リズム若手研究者の集い 2021/11/22、沖縄県 (沖縄県青年会館)

19. Satoshi Kawakami, Rina Nunokawa, Yutaka Suzuki, Yoshitaka Fukada and Hikari Yoshitane, Clock aging: a molecular basis for age-related physiological dysfunction、第 28 回 日本時間生物学会学術大会、2021/11/20、沖縄県（沖縄県市町村自治会館）
20. Yasuko O. Abe, Hikari Yoshitane, Dae Wook Kim, Michinori Koebis, Kazuki Nakao, Atsu Aiba, Jae Kyoung Kim, Yoshitaka Fukada, Rhythmic transcription of *Bmall* stabilizes the circadian timekeeping system in mammals、第 28 回 日本時間生物学会学術大会、2021/11/20、沖縄県（沖縄県市町村自治会館）
21. 乙部優太、古戎道典、饗場篤、深田吉孝、吉種光、Clock aging: a molecular basis for age-related physiological dysfunction、第 28 回 日本時間生物学会学術大会、2021/11/20、沖縄県（沖縄県市町村自治会館）、**日本時間生物学会 優秀ポスター賞を受賞**
22. 今井圭子、吉種光、三輪久美子、深田吉孝、近藤孝男、Rhythmic transcription of *Bmall* stabilizes the circadian timekeeping system in mammals、第 28 回 日本時間生物学会学術大会、2021/11/20、沖縄県（沖縄県市町村自治会館）
23. 乙部優太、古戎道典、饗場篤、深田吉孝、吉種光、時計タンパク質複合体の相互作用マップと翻訳後修飾リズム、第 94 回日本生化学会大会、2021/11/3-5、神奈川県（パシフィコ横浜）オンライン参加

III. その他の発表（計 3 件）

1. アウトリーチ活動、第 38 回サイエンスカフェ in 上北沢 2021 年 12 月 18 日
2. 毎日新聞、紙面「科学の森」にて特集 2021 年 11 月 11 日
3. 都医学研 NEWS No.43、2021 年 10 月、新プロジェクト紹介

IV. 特記事項

--

プロジェクト名	細胞膜研究室
---------	--------

I. 論文等発表

原著論文 (計3件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Niino YS</u>, <u>Kawashima I</u>, Iguchi Y, Kanda H, <u>Ogura K</u>, Mita-Yoshida K, Ono T, Yamazaki M, Sakimura K, Yogosawa S, Yoshida K, Shioda S, Gotoh T. PKCδ deficiency inhibits fetal development and is associated with heart elastic fiber hyperplasia and lung inflammation in adult PKCδ knockout mice PLoS One 16(7):e0253912, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0253912. 2. Yoshimura K, <u>Iida K</u>, Iida H. MCAs in Arabidopsis are Ca²⁺-permeable mechanosensitive channels inherently sensitive to membrane tension Nature Commun 12(1):6074, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-26363-z 3. Liang L, Takamiya R, Miki Y, Heike K, Taketomi Y, Sugimoto N, Yamaguchi M, Shitara H, Nishito Y, Kobayashi T, <u>Hirabayashi T</u>, Murakami M Group IVE cytosolic phospholipase A₂ limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acylethanolamine FASEB J 36(5):e22301.2022 doi: 10.1096/fj.202101958R.
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. Naoyuki Iso-o, <u>Keisuke Komatsuya</u>, Fuyuki Tokumasu, Noriko Isoo, Tomohiro Ishigaki, Hiroshi Yasui, Hiroshi Yotsuyanagi, Masumi Hara, Kiyoshi Kita Malaria Parasites Hijack Host Receptors From Exosomes to Capture Lipoproteins Frontiers Media SA Frontiers in Cell and Developmental Biology 9 20211111 査読あり https://doi.org/10.3389/fcell.2021.749153

II. 学会等発表

招待講演 (計0件)
なし
その他 (計5件) 自由掲載
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>小松谷啓介</u>、<u>小倉潔</u>、<u>菊池紀仁</u>、<u>川島育夫</u>、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、<u>笠原浩二</u> SARS-CoV-2 S1 タンパク質の脂質ラフトを介した細胞内取り込み 第94回日本生化学大会 2021.11.3~11.5 Web開催 2. <u>小松谷啓介</u>、<u>小倉潔</u>、<u>菊池紀仁</u>、<u>川島育夫</u>、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、<u>笠原浩二</u> SARS-CoV-2 のガングリオシンドラフトを介した細胞内取り込み 第40回日本糖質学会年会 2021.10.27~10.29 Web開催&かごしま県民交流センター、鹿児島県鹿児島市

3. 平林哲也、川口舞、笠原浩二 肝臓のリン脂質分解を介したメチル基供給とトリグリセリド産生 第28回肝細胞研究会 2021.9.10～9.11 Web開催&淡路夢舞台, 兵庫県淡路市
4. 平林哲也、川口舞、笠原浩二、村上誠. 肝臓のリン脂質分解を介したメチル基供給とトリグリセリド産生. 第28回肝細胞研究会 2021.9.10 オンライン
5. 三浦里織、:義久:精臣、三阪:智史、八巻尚洋、小島隆生、豊川真弘、小川一英、笠原浩二、山本雅正、竹石恭知、:北爪しのぶ アミロイド前駆体タンパク質 (APP) 770 は血小板に特異的に発現し放出される 第94回日本生化学会大会 2021年11月3日 横浜

III. その他の発表 (計2件)

1. 笠原浩二: 都医学研第5回都民講座「病原体の感染のしくみ -新型コロナウイルスとクラミジアを例に-」講演「新型コロナウイルスなどの病原体の感染のしくみ」 オンライン開催 2021.10.21.
2. 笠原浩二: 細胞膜における糖脂質の機能解析 所内研究発表会 (第2部会) 2021.11.25.

IV. 特記事項

1. 笠原浩二: 公益財団法人 水谷糖質科学振興財団選考委員 (2020.7.1.～2022.6.30.)
2. 笠原浩二: 公益財団法人 東京都中小企業振興公社 中小企業技術活性化助成事業審査員 2021.7.14.

特許

3. 神経特異的 PNPLA6、PNPLA7 欠損による神経変性と筋萎縮. 平林哲也、村上誠.
出願日 2021.10.22

プロジェクト名	花粉症研究室
---------	--------

I. 論文等発表

原著論文 (計2件)
<ol style="list-style-type: none"> Ito D, Miura K, <u>Saeki M</u>, Yamasaki N, Ogata S, Koyama T, <u>Hiroi T</u>, Mori A, Endou H, Hayashi K and *Kaminuma O (2021). L-type amino acid transporter 1 inhibitor suppresses murine Th2 cell-mediated bronchial hyperresponsiveness independently of eosinophil accumulation. <i>Asia Pac Allergy</i>. 11(3): e33. (査読有) Koyama T, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Ito D, <u>Saeki M</u>, <u>Hiroi T</u>, Mori A and *Kaminuma O (2021). Suppressive effect of dexamethasone on murine Th9 cell-mediated nasal eosinophilic inflammation. <i>Asia pac Allergy</i>. 11(3): e25. (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"> <u>北村 紀子</u>, <u>佐伯 真弓</u>, 神沼 修, <u>廣井 隆親</u>, 後藤 穰. 花粉症患者CD4陽性T細胞におけるカフェインの効果について. <i>アレルギー</i> 70(3): 232-232,(2021)

II. 学会等発表

招待講演 (計0件)
なし
その他 (計9件) 自由掲載
<ol style="list-style-type: none"> 林 啓太郎, <u>佐伯真弓</u>, 三浦健人, 山崎憲政, 尾形佐和子, 森 晶夫, <u>廣井隆親</u>, 遠藤 仁, 神沼 修. Th17細胞依存性ステロイド抵抗性喘息モデルに対するアミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬の効果. <i>アレルギー・好酸球研究会</i> 2021. 2021.11.3. Virtual meeting 三浦健人, <u>佐伯真弓</u>, 古山禎大, 山崎憲政, 尾形佐和子, <u>廣井隆親</u>, 森 晶夫, 神沼 修. Th9細胞依存的なアレルギー性炎症は標的臓器間で異なるステロイド応答性を示す. 第70回日本アレルギー学会学術大会. 2021.10.10. 横浜 塩原 幸, 五島直樹, Yimei Wang, 中川稔悟, 曾我皓平, 王 蓉, <u>西村友枝</u>, <u>北村紀子</u>, <u>佐伯真弓</u>, <u>廣井隆親</u>, 神沼 修, 足立(中嶋)はるよ, 八村敏志. OVA特異的T細胞クローンマウスによる経口抗原に対するCD4+T細胞応答の解析. 第70回日本アレルギー学会学術大会. 2021.10.9. 横浜 <u>佐伯真弓</u>, <u>北村紀子</u>, 神沼 修, <u>廣井隆親</u>, 湯田厚司, 後藤 穰. スギ花粉症舌下免疫療法の効果発現機序の探索. 第70回日本アレルギー学会学術大会. 2021.10.9. 横浜 水口博之, 神沼 修, <u>北村紀子</u>, 石田達也, 北村嘉章, 武田憲昭, 福井裕之. ピロガロールのNFATシグナル抑制機構解明. 第70回日本アレルギー学会学術大会. 2021.10.9. 横浜 林 啓太郎, <u>佐伯真弓</u>, <u>西村友枝</u>, 尾形佐和子, 山崎憲政, 遠藤 仁, 神沼 修. LAT1特異的阻害薬によるアレルギー性鼻炎の抑制. 第70回日本アレルギー学会学術大会. 2021.10.8. 横浜 Kaminuma O and <u>Kitamura N</u>. Identification of a calcineurin-derived peptide essential for the interaction with nuclear factor of activated T cells. 6th European Congress of Immunology

2021. 2021.9.1-4. Virtual meeting

8. Kaminuma O, Kitamura N, Gotoh M, Okubo K, Mori A and Hiroi T. Sublingual immunotherapy suppresses mast cell degranulation through the upregulation of thrombospondin-1. EAACI 2021 Hybrid Congress. 2021.7.10-12. Virtual meeting
9. Kaminuma O and Kitamura N. T cell cytokine expression mediated by nuclear factor of activated T cells is selectively regulated through a new calcineurin binding region. Experimental Biology 2021. 2021.4.29. Virtual meeting

III. その他の発表（計 0 件）

なし

IV. 特記事項

なし

I. 論文等発表

原著論文 (計 20 件)

1. R. Negishi, H. Yamakawa, T. Kobayashi, M. Horikawa, T. Shimoyama, F. Koizumi, T. Sawada, K. Oboki, Y. Omuro, C. Funasaka, A. Kageyama, Y. Kanemasa, T. Tanaka, T. Matsunaga, T. Yoshino, Transcriptomic profiling of single circulating tumor cells provides insight into human metastatic gastric cancer. *Commun Biol.* 5, 20 (2022).
2. N. Yoshizawa-Sugata, S. Yamazaki, K. Mita-Yoshida, T. Ono, Y. Nishito, H. Masai, Loss of full-length DNA replication regulator Rif1 in two-cell embryos is associated with zygotic transcriptional activation. *J. Biol. Chem.*, 101367 (2021).
3. Y. Hara, R. Shibahara, K. Kondo, W. Abe, T. Kunieda, Parallel evolution of trehalose production machinery in anhydrobiotic animals via recurrent gene loss and horizontal transfer. *Open Biol.* 11, 200413 (2021).
4. V. Jayakumar, O. Nishimura, M. Kadota, N. Hirose, H. Sano, Y. Murakawa, Y. Yamamoto, M. Nakaya, T. Tsukiyama, Y. Seita, S. Nakamura, J. Kawai, E. Sasaki, M. Ema, S. Kuraku, H. Kawaji, Y. Sakakibara, Chromosomal-scale de novo genome assemblies of *Cynomolgus* Macaque and Common Marmoset. *Sci Data.* 8, 159 (2021).
5. Y. Ito, Y. Terao, S. Noma, M. Tagami, E. Yoshida, Y. Hayashizaki, M. Itoh, H. Kawaji, Nanopore sequencing reveals TACC2 locus complexity and diversity of isoforms transcribed from an intronic promoter. *Sci. Rep.* 11, 9355 (2021).
6. S. Hirabayashi, K. Shirakawa, Y. Horisawa, T. Matsumoto, H. Matsui, H. Yamazaki, A. D. Sarca, Y. Kazuma, R. Nomura, Y. Konishi, S. Takeuchi, E. Stanford, H. Kawaji, Y. Murakawa, A. Takaori-Kondo, APOBEC3B is preferentially expressed at the G2/M phase of cell cycle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 546, 178–184 (2021).
7. D. Sadato, C. Hirama, A. Kaiho-Soma, A. Yamaguchi, H. Kogure, S. Takakuwa, M. Ogawa, N. Doki, K. Ohashi, H. Harada, K. Oboki, Y. Harada, Archival bone marrow smears are useful in targeted next-generation sequencing for diagnosing myeloid neoplasms. *PLoS One.* 16, e0255257 (2021).
8. Adachi, D. Sadato, T. Toya, C. Hirama, K. Haraguchi, J. Mukae, N. Shingai, H. Shimizu, Y. Najima, T. Kobayashi, Y. Okuyama, K. Oboki, H. Harada, H. Sakamaki, K. Ohashi, Y. Harada, N. Doki, Donor-derived gene mutations in sex chromosome loss after stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 195, e142–e146 (2021).
9. Y. Najima, D. Sadato, Y. Harada, K. Oboki, C. Hirama, T. Toya, N. Doki, K. Haraguchi, K. Yoshifuji, M. Akiyama, K. Inamoto, A. Igarashi, T. Kobayashi, K. Kakihana, Y. Okuyama, H. Sakamaki, H. Harada, K. Ohashi, Prognostic impact of TP53 mutation, monosomal karyotype, and prior myeloid disorder in nonremission acute myeloid leukemia at allo-HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 56, 334–346 (2021).
10. Abugessaisa, J. A. Ramilowski, M. Lizio, J. Severin, A. Hasegawa, J. Harshbarger, A. Kondo, S.

- Noguchi, C. W. Yip, J. L. C. Ooi, M. Tagami, F. Hori, S. Agrawal, C. C. Hon, M. Cardon, S. Ikeda, H. Ono, H. Bono, M. Kato, K. Hashimoto, A. Bonetti, M. Kato, N. Kobayashi, J. Shin, M. de Hoon, Y. Hayashizaki, P. Carninci, H. Kawaji, T. Kasukawa, FANTOM enters 20th year: expansion of transcriptomic atlases and functional annotation of non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 49, D892–D898 (2021).
11. Sobue, O. Komine, Y. Hara, F. Endo, H. Mizoguchi, S. Watanabe, S. Murayama, T. Saito, T. C. Saido, N. Sahara, M. Higuchi, T. Ogi, K. Yamanaka, Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 9, 1 (2021).
 12. Yoshikawa, I. Kushima, M. Miyashita, K. Toriumi, K. Suzuki, Y. Horiuchi, H. Kawaji, S. Takizawa, N. Ozaki, M. Itokawa, M. Arai, Dysregulation of post-transcriptional modification by copy number variable microRNAs in schizophrenia with enhanced glycation stress. *Translational Psychiatry.* 11 (2021), , doi:10.1038/s41398-021-01460-1.
 13. T. Takahashi, H. Kawaji, Y. Murakawa, Y. Hayashizaki, T. Murakami, Y. Yabushita, Y. Homma, T. Kumamoto, R. Matsuyama, I. Endo, Significance of HMGA2 expression as independent poor prognostic marker in perihilar and distal cholangiocarcinoma resected with curative intent. *Eur. J. Surg. Oncol.* 47, 394–400 (2021).
 14. Ryuichi Nakagawa, Kei Takasawa, Maki Gau, Atsumi Tsuji-Hosokawa, Hideya Kawaji, Yasuhiro Murakawa, Shuji Takada, Masashi Mikami, Satoshi Narumi, Maki Fukami, Rajini Sreenivasan, Tetsuo Maruyama, Elena Tucker, Liang Zhao, Josephine Bowles, Andrew Sinclair, Peter Koopman, Yoshihide Hayashizaki, Tomohiro Morio, Kenichi Kashimada Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variations identified in ovarian insufficiency. **Human Molecular Genetics** 20220203 <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac023>
 15. Subhendu K Das, Vladislav Kuzin, Donald P Cameron, Suzanne Sanford, Rajiv Kumar Jha, Zuqin Nie, Marta Trullols Rosello, Ronald Holewinski, Thorkell Andresson, Jan Wisniewski, Toyoaki Natsume, David H Price, Brian A Lewis, Fedor Kouzine, David Levens, Laura Baranello MYC assembles and stimulates topoisomerases 1 and 2 in a topoisome **Molecular Cell** 20211206
 16. Anika Wiegard, Vladislav Kuzin, Donald P Cameron, Jan Grosser, Michele Ceribelli, Rashid Mehmood, Roberto Ballarino, Francesco Valant, Radoslaw Grochowski, Ivana Karabogdan, Nicola Crosetto, Arne Lindqvist, Anna Helene Bizard, Fedor Kouzine, Toyoaki Natsume, Laura Baranello Topoisomerase 1 activity during mitotic transcription favors the transition from mitosis to G1. **Molecular Cell** 81(24):5007-5024.e9
 17. Kenji Iemura, Toyoaki Natsume, Kayoko Maehara, Masato T Kanemaki, Kozo Tanaka Chromosome oscillation promotes Aurora A-dependent Hec1 phosphorylation and mitotic fidelity. **The Journal of Cell Biology** 220(7):e202006116
 18. Kyle N Klein, Peiyao A Zhao, Xiaowen Lyu, Takayo Sasaki, Daniel A Bartlett, Amar M Singh, Ipek Tasan, Meng Zhang, Lotte P Watts, Shin-Ichiro Hiraga, Toyoaki Natsume, Xuemeng Zhou, Timour Baslan, Danny Leung, Masato T Kanemaki, Anne D Donaldson, Huimin Zhao, Stephen Dalton, Victor G Corces, David M Gilbert Replication timing maintains the global epigenetic state in human cells. **Science (New York, N.Y.)** 372(6540) 371-378
 19. Rica Tanaka, Rie Ito-Hirano, Satoshi Fujimura, Kayo Arita, Hiroko Hagiwara, Tomoya Mita, Masayoshi Itoh, Hideya Kawaji, Takasuke Ogawa, Hirotaka Watada, Haruchika Masuda, Takayuki

Asahara, Hiroshi Mizuno, Ex vivo conditioning of peripheral blood mononuclear cells of diabetic patients promotes vasculogenic wound healing. <i>Stem cells translational medicine</i> 10(6) 895-909
20. Moe Iwai, Miniwan Tulafu, Shinsaku Togo, <u>Hideya Kawaji</u> , Kotaro Kadoya, Yukiko Namba, Jin Jin, Junko Watanabe, Takahiro Okabe, Moulid Hidayat, Issei Sumiyoshi, Masayoshi Itoh, Yu Koyama, Yasuhiko Ito, Akira Orimo, Kazuya Takamochi, Shiaki Oh, Kenji Suzuki, Yoshihide Hayashizaki, Koji Yoshida, Kazuhisa Takahashi Cancer-associated fibroblast migration in non-small cell lung cancers is modulated by increased integrin $\alpha 11$ expression. <i>Molecular oncology</i> 15(5) 1507-1527
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)
なし
その他 (計 8 件) 自由掲載
<p>【国際学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>H. Kawaji</u>, Unified identification of transcribed cis-regulatory elements, CSHL Genome Informatics (2021) 2. <u>Y. Hara</u>, et al. “Parallel evolution of trehalose biosynthesis machinery in metazoans”, 2nd AsiaEvo conf. (2021) <p>【国内学会：講演】</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. <u>原雄一郎</u>, et al., “種間比較から明らかにされる遺伝子欠失を受容するゲノム領域” MBSJ (2021) <p>【国内学会：ポスター】</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. <u>齊藤紗希</u>, et al. “Int6/HIF2α 経路を介した E-cadherin 遺伝子発現制御の解明” MBSJ (2021) 5. <u>H. Kawaji</u>, Unified identification of transcribed cis-regulatory elements, MBSJ (2021) 6. 迎純一, 遠矢嵩, <u>貞任大地</u>, <u>渡部悟</u>, <u>平間千津子</u>, 小沼亮介, 清水啓明, 名島悠峰, 小林武, 加藤元博, 大木健太郎, <u>大保木啓介</u>, 原田浩徳, 大橋一輝, 出口隆生, 原田結花, 土岐典子 再発時に表面抗原の変化を認めた Ph-like 急性リンパ性白血病に対して同種移植を行った 1 例 A case of Ph-like acute lymphoblastic leukemia successfully treated with stem cell transplantation <i>日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集</i> 43rd 2021 7. 内堀雄介, 遠矢嵩, <u>貞任大地</u>, <u>平間千津子</u>, 神原康弘, 熱田雄也, 須崎賢, 安達弘人, 小沼亮介, 和田敦司, 岸田侑也, 野口侑真, 丸毛淳史, 迎純一, 新谷直樹, 五十嵐愛子, 清水啓明, 名島悠峰, 小林武, 坂巻壽, <u>大保木啓介</u>, 原田浩徳, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子 同種造血幹細胞移植後晩期発症 EBV 関連リンパ増殖性疾患としての Burkitt リンパ腫の一例 Burkitt lymphoma as late-onset post-transplant lymphoproliferative disease <i>日本造血細胞</i>

移植学会総会プログラム・抄録集 43rd 2021

8. 遠矢嵩, 貞任大地, 平間千津子, 原口京子, 神原康弘, 熱田雄也, 須崎賢, 小沼亮介, 安達弘人, 和田敦司, 岸田侑也, 内堀雄介, 丸毛淳史, 野口侑真, 迎純一, 新谷直樹, 五十嵐愛子, 清水啓明, 名島悠峰, 小林武, 奥山美樹, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子 同種移植後長期生存者のクローン造血 Clonal hematopoiesis in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 43rd 2021

III. その他の発表 (計3件)

1. 川路英哉, “ゲノム機能・構造データを起点とするゲノム科学の展開”, MBSJ ワークショップ主催 (2021)
2. 川路英哉, “ゲノム配列を、みる”, 医学研サイエンスカフェ (2021)
3. 大保木啓介, “「がんゲノム医療」の拡充へ向けた都医学研の取り組み” 医学研 NEWS No.042 (2021)

IV. 特記事項

川路英哉, 核酸医薬創薬に資する DNA/RNA データベース D3G の運用 (2020-2021)

I. 論文等発表

原著論文 (計28件)

1. Nakanishi M, Yamasaki S, Niimura J, Endo K, Nakajima N, Stanyon D, Baba K, Oikawa N, Hosozawa M, Ando S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A (2022) Association between maternal perceived capacity in life and physical punishment of teenage children: a longitudinal analysis of a population-based cohort in Tokyo, Japan. *BMJ Open*, 2022 Mar 17;12(3): e058862.
2. Stanyon D, Yamasaki S, Ando S, Endo K, Nakanishi M, (5名略), Kasai K, Nishida A. The Role of Bullying Victimization in the Pathway Between Autistic Traits and Psychotic Experiences in Adolescence: Data from the Tokyo Teen Cohort Study. *Schizophrenia Research*, 239:111-115, 2022
3. Endo K, Yamasaki S, Nakanishi M, DeVylder J, Usami S, Stanyon D, Suzuki K, Miyashita M, Arai M, (5名略), Ando S, Kasai K, Nishida A. Psychotic experiences predict subsequent loneliness among adolescents: a population-based birth cohort study. *Schizophrenia Research*, 239:123-127, 2022
4. Miyashita M, Yamasaki Y, Ando S, Suzuki K, Toriumi K, Endo K, (12名略), Usami S, Itokawa M, Kasai K, Nishida A, Arai M. Fingertip advanced glycation end products and psychotic symptoms among adolescents. *NPJ Schizophrenia*, 7(1):e37. 2021
5. Hosozawa M, Yamasaki S, Ando S, Endo K, (5名略), Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Lower help-seeking intentions mediate subsequent depressive symptoms among adolescents with high autistic traits: a population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2021 Oct 25. doi: 10.1007/s00787-021-01895-3. *online ahead of print*.
6. Morita M, (6名略), Yamasaki S, Nishida A, Kasai K (2021) Bidirectional relationship of problematic Internet use with hyperactivity/inattention and depressive symptoms in adolescents: a population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2021 May 22. doi: 10.1007/s00787-021-01808-4. *online ahead of print*.
7. Yagi T, Ando S, Usami S, Yamasaki S, Endo K, (9名略), Hiraiwa-Hasegawa M, Nishida A, Kasai K. Longitudinal bidirectional relationships between maternal depressive/anxious symptoms and children's tic frequency in early adolescence. *Frontiers in Psychiatry*, 12:e767571, 2021
8. Okada N, Yamamoto Y, (14名略), Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Yokoyama C, Kasai K. Birth order and prosociality in the early adolescent brain. *Scientific Reports*, 11:21806. 2021
9. Kaji N, Ando S, Nishida A, Yamasaki S, (5名略), Hiraiwa-Hasegawa M, Igarashi T, Kasai K. Children with special health care needs and mothers' anxiety/depression: findings from the Tokyo Teen Cohort study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 75:394-400. 2021
10. Sanada T, Honda T, Yasui F, (17名略), Yamasaki S, Nishida A, Harada T, Higa M, Tokunaga Y, Takagi A, Itokawa M, Kodama T, Kohara M. Serologic survey of IgG against SARS-CoV-2 among hospital visitors without a history of SARS-CoV-2 infection in Tokyo, 2020-2021. *Journal of Epidemiology*, 2021 Nov 13. doi: 10.2188/jea.JE20210324. *online ahead of print*.

11. Takagi Y, Okada N, (8 名略), Endo K, Yamasaki S, Nishida A, Kasai K, Tanaka SC. Intergenerational transmission of the patterns of functional and structural brain networks. *iScience*, 24:e 102708. 2021
12. Sullivan S, Yamasaki S, Ando A, Endo K, Kasai K, Culpin I, Dardani C, Zammit S, Nishida A. The association between locus of control and psychopathology: a crosscohort comparison between a UK (Avon Longitudinal Study of Parents and Children-ALSPAC) and a Japanese (Tokyo Teen Cohort-TTC) cohort. *Frontiers in Psychology*, 12:e600941. 2021
13. Nakamura Y, Ando S, Yamasaki S, Okada N, Nishida A, Kasai K, Tanaka S, Nakatani H, Koike S. Dietary Restraint Related to Body Weight Maintenance and Neural Processing in Value-Coding Areas in Adolescents. *Journal of Nutrition*, 151: 2059-2067. 2021
14. Nakanishi M, Yamasaki Y, Endo K, Niimura J, Ziylan C, Bakker T, Granvik E, Nägga K, Nishida A. E-learning and Web-based Tools for Psychosocial Interventions Addressing Neuropsychiatric Symptoms of Dementia during the COVID-19 pandemic: Quasi-Experimental Study Assessing Feasibility and Efficacy in Tokyo, Japan. *JMIR Medical Education*, 7(4):e30652. 2021
15. Nakanishi M, Shibasaki R, Yamasaki S, Miyazawa S, Usami S, Nishiura H, Nishida A. COVID-19 and On-site Dining in Tokyo: A Time-series Analysis Using Mobile Phone Location Data. *JMIR mHealth and uHealth*, 9(5):e27342. 2021
16. Ide S, Nakanishi M, Yamasaki S, Ikeda K, Ando S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Adolescent Problem Gaming and Loot Box Purchasing in Video Games:Cross-sectional Observational Study Using Population-Based Cohort Data. *JMIR Serious Games*, 9:e23886. 2021
17. Pivodic L, Smets T, (7 名略), Nakanishi M, Rhee Y, ten Koppel M, Wilson D, Van den Block L. Inclusion of palliative care in health care policy for older people: A directed documentary analysis in 13 of the most rapidly ageing countries worldwide. *Palliative Medicine*, 35:369-388. 2021
18. Nakanishi M, Kurokawa G, Niimura J, Nishida A, Yamasaki S, Shepherd G. System-level barriers to personal recovery in mental health: qualitative analysis of co-productive narrative dialogues between users and professionals. *BJPsych Open*, 7(1):e25. 2021
19. Iseda T, Ogawa K, Hasegawa K, Yamasaki S, Nishida A, Shepherd G. ‘Seikatsu Rinsho’ – A values-based approach to supporting recovery in Japan. *Mental Health & Social Inclusion*, 25:296-305. 2021
20. Kobori A, Miyashita M, Miyano Y, Suzuki K, (6 名略), Yamasaki S, Nishida A, Usami S, Takizawa S, Itokawa M, Arai H, Arai M. Advanced glycation end products and cognitive impairment in schizophrenia. *PLoS One*, 16(5): e0251283. 2021
21. Dos Santos Kawata KH, (7 名略), Nishida A, Koike S. Development of Metacognition in Adolescence: The Congruency-Based Metacognition Scale. *Frontiers in Psychology*, 11: e565231. 2021
22. Yamasaki S, Nishida A, Ando S, Murayama K, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Richards M. Interaction of adolescent aspirations and self-control on wellbeing in old age: Evidence from a six-decade longitudinal UK birth cohort. *Journal of Positive Psychology*, 2020 Sep 16. *online ahead of print*.
23. Kiyono T, Morita M, Morishima R, Fujikawa S, Yamasaki S, Nishida A, Ando S, Kasai K. The Prevalence of Psychotic Experiences in Autism Spectrum Disorder and Autistic Traits: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1). doi:

10.1093/schizbullopen/sgaa046. 2021

24. Nakanishi M, (2名略), Granvik E, Nägga K, Nishida A. Facilitators and barriers associated with the implementation of a Swedish psychosocial dementia care programme in Japan: a secondary analysis of qualitative and quantitative data. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 35:430-441, 2021
25. 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. *Journal of Attention Disorders*, 25:636-645. 2021
26. Takahashi Z, Yamakawa M, Nakanishi M, (5名略), Nagae H, Miyashita M. Defining a good death for people with dementia: a scoping review. *Journal of Nursing Science*, 13: e12402, 2021
27. Nakanishi M, van der Steen JT. National dementia plans to address escalating global palliative care needs. *Palliative Medicine*, 34:966-967, 2021
28. Nakamura Y, (2名略), Nishida A, Koike S. Difference in neural reactivity to taste stimuli and visual food stimuli in neural circuits of ingestive behavior. *Brain Imaging and Behavior*, 14:1395-1405, 2021

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3件)

1. Yamasaki S, Nishida A, Ando S (2021) Reciprocal relationships among psychotic symptoms, suicidal behaviour and help-seeking in adolescence: Evidence from Tokyo Teen Cohort Study. *2021 Congress of the Schizophrenia International Society*. (Web開催：シンポジウム・招待) [2021/4/18]
2. 山崎修道, 宮下光弘, 安藤俊太郎, 鈴木一浩, 鳥海和也, 遠藤香織, 長谷川真理子, 糸川昌成, 笠井清登, 西田淳志, 新井誠：思春期における終末糖化産物とメンタルヘルス：出生コホート研究によるエビデンス **第94回日本生化学会シンポジウム** (Web開催：シンポジウム・招待) [2021/11/4]
3. 山崎修道 社会環境と思春期精神保健～マイノリティ状況や住環境に着目した研究～ **日本発達神経科学会第10回学術集会** (Web開催：シンポジウム・招待) [2021/11/20]

その他 (計0件) 自由掲載

III. その他の発表（計0件）

なし

IV. 特記事項

<東京都福祉保健局・感染症対策部>

1. 東京都 iCDC アドバイザリーボード 疫学・公衆衛生チーム メンバー（西田）
2. 東京都 iCDC 感染予測シミュレーションタスクフォース メンバー（西田）
3. 東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議への出席要請（計35回）
4. 東京都新型コロナウイルス感染症対策本部会議への出席要請（計1回）
5. 東京都新型コロナウイルス感染症対策審議会への出席要請（計1回）
6. 都内主要繁華街滞留人口分析・副知事ブリーフィング（計41回）

<東京都福祉保健局・高齢社会対策部>

7. 東京都認知症ケアプログラム推進事業・フォローアップ研修講師（西田・山崎・新村）（計48回）

<東京都福祉保健局・少子社会対策部>

9. 東京都児童虐待予防的支援モデルの開発と効果検証事業 ファミリーサポートワーカー育成研修（西田・山崎・新村・中島）（計15回）

<厚生労働省・新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード>

10. 厚生労働省新 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード・データ解析チームメンバー（西田・山崎）
11. 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード会議 座長による出席要請（西田）（計33回）

<厚生労働省・老健局>

12. 認知症ケアプログラムの全国普及に向けた検証事業 委員（西田）

<内閣官房>

13. 内閣官房長官ブリーフィング（西田・山崎）（計2回）
14. 新型コロナウイルス感染症対策担当大臣ブリーフィング（西田・山崎）（計2回）

<文部科学省>

15. 子供たちのウェルビーイングの在り方に関する研究会 委員（西田・山崎）

<OECD：経済協力開発機構>

16. OECD Future of Education and Skills 2030 Project Thought leader（西田）

プロジェクト名	社会健康医学研究センター・難病ケア看護ユニット
---------	-------------------------

I. 論文等発表

原著論文 (計6件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Nakayama Y, Shimizu T*, Matsuda C Haraguchi M</u>, et al. Body Weight Gain is Associated with the Disease Stage in Advanced Amyotrophic Lateral Sclerosis with Tracheostomy and Invasive Ventilation, <i>Metabolites</i>, <i>Metabolites</i> 20222022, Volume 12, Issue 2, 191 2. <u>板垣ゆみ, 中山優季, 原口道子, 松田千春, 笠原康代, 小倉朗子</u>, 小森哲夫. 在宅人工呼吸器使用患者の災害時の備えの現状－訪問看護ステーションへの質問紙調査より－日本難病医療ネットワーク学会学会誌 (8) 2,42-50.2021 3. <u>中山優季, 板垣ゆみ, 原口道子, 松田千春, 笠原康代, 小倉朗子</u>, 宮原舞, 小森哲夫. 難病患者の生活実態による新たな指定難病の類型化とその特徴～平成 29 年難病患者の生活実態全国調査から～. <i>難病看護学会誌</i>, 26(2):173-184.2021. 4. Hirayama T, Izumi Y, <u>Nakayama Y</u>, Shibukawa M, Ebihara S, Kano O. Communicating the diagnosis: a survey of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their families in Japan. <i>Acta Neurologica Belgica</i> https://doi.org/10.1007/s13760-021-01801-3,2021 5. Norioka R, Shimizu T, Bokuda K, Morishima R, Kawazoe T, Kimura H, Asano Y, <u>Nakayama Y</u>, Takahashi K. Enlarged high frequency oscillations of the median nerve somatosensory evoked potential and survival in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Clin Neurophysiol</i> 2021;132:2003-2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.023 6. 清水俊夫, 清水尚子, 小野崎香苗, 新井玉南, 木村英紀, 森島 亮, 木田耕太, 早乙女貴子, 佐藤 新, <u>中山優季</u>, 高橋一司. 筋萎縮性側索硬化症における新たな緩和ケアスケールの提唱と苦痛症状の解析. <i>臨床神経</i> 2021 ; 61 : 361-367.
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計21件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>中山優季, 板垣ゆみ, 原口道子, 小倉朗子, 松田千春</u>,在宅療養難病患者への訪問看護を提供する上での課題～現行の訪問看護制度における提供実態調査より～厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病患者の総合的地域支援体制に関する研究 令和3年度 総括・分担研究報告書,46-52,2022 2. <u>原口道子, 阿部達哉, 中山優季, 小倉朗子, 松田千春, 板垣ゆみ</u>. 難病療養支援における継続的支援機能と支援機関連携, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病患者の総合的地域支援体制に関する研究 令和3年度 総括・分担研究報告書, 28-45, 2022. 3. 石山麗子, <u>原口道子</u>, 酒井恵美子, 鈴木善雄. 難病ケアマネジメントにおける居宅介護支援事業所介護支援専門員の業務に関する実態調査, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病患者の総合的地域支援体制に関する研究 令和3年度 総括・分担研究報告書, 155-170, 2022. 4. <u>小倉朗子, 千葉圭子, 板垣ゆみ, 原口道子, 松田千春, 笠原康代, 中山優季</u>. 効果的に機能する難病対策地域協議会の設置と難病保健活動の推進, 厚生労働行政推進調査事業費補

助金 難治性疾患政策研究事業 難病患者の総合的地域支援体制に関する研究 令和3年度 総括・分担研究報告書, 59-63, 2022

5. 原口道子 (検討委員長), 阿部智子, 鮎澤純子 他. 令和3年度 厚生労働省老人保健健康増進等事業「介護職員等による喀痰吸引等の円滑な実施に関する調査研究事業」報告書, 日本能率協会総合研究所.
6. 中山優季 (総説) 難病看護を専門とする看護師の育成. 神経治療 38.(4), 607-610, 2021
7. 中山優季 (総説) 難病患者への看護介入の必要性. コミュニティケア, 23 (14) 54-58. 2021.12
8. 原口道子 (総説) 難病患者の療養を支える制度とその活用 コミュニティケア, 23(14), 59-64.
9. 原口道子 (総説) 令和2年度 老人保健事業推進費等補助金「介護職員等による喀痰吸引等の研修テキストの見直し等に関する調査研究事業」, 訪問看護ステーションニュース, No.161, 全国訪問看護事業協会.
10. 原口道子 (分担執筆) クエスチョン・バンク **保健師国家試験問題解説 2022** 第14版 株式会社メディックメディア 202104
11. 原口道子 (分担執筆) **保健師国家試験のためのレビューブック 2022** 第22版 株式会社メディックメディア 202104
12. 中山優季, (分担執筆) 在宅酸素療法. 在宅人工呼吸療法, 吸引. 第IV章 在宅療養に伴う医療的な援助技術. 正野逸子, 本田彰子編著. 在宅看護技術第4版. 2021. メヂカルフレンド社. 175-212
13. 中山優季 (分担執筆) 3. 医療依存度の高い人と家族の暮らしを支える—難病を例に. 第6章 加齢や病いとともにある人と家族を支える, 渡辺裕子監修、家族看護を基盤とした地域・在宅看護論第5版, 2021. 日本看護協会出版会. 259-274.
14. 中山優季 (分担執筆) ALS・難病等の患者への訪問看護. 訪問看護お悩み相談室令和2年度版, 日本訪問看護財団編集, 中央法規, 258-276, 総ページ 386.
15. 中山優季 (分担執筆) . テレナーシングガイドライン. 一般社団法人日本在宅ケア学会編集. 照林社
16. 原口道子 (WG委員長), 内田猛, 田村正徳 他. 令和3年度文部科学省委託 学校における医療的ケア実施体制充実事業 学校における医療的ケアの環境整備に関する事例等に関する調査研究報告書, PwC コンサルティング合同会社.
17. 原口道子 (分担執筆) . 難病患者の特徴とケアマネジメント, ケアマネジメント事典, 編集: 一般社団法人日本ケアマネジメント学会, 中央法規出版, 244-245
18. 原口道子 (編著, 編集代表), 新版 介護職員等による喀痰吸引・経管栄養研修テキスト, 一般社団法人全国訪問看護事業協会 (編集), 中央法規出版.
19. 原口道子 (共同執筆) . 新版 介護職員等による喀痰吸引・経管栄養研修テキスト 指導者用-指導上の留意点とQ&A, 一般社団法人全国訪問看護事業協会 (編集), 中央法規出版.
20. 原口道子 (分担執筆) . 第2巻第2章 非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) を受ける療養者の看護, 系統看護学講座 地域・在宅看護論, 医学書院, p190-197.
21. 小倉朗子 (分担執筆) . 第6章 難病保健活動, 公衆衛生看護活動展開論, メヂカルフレンド社, p180-186, 2022

II. 学会等発表

招待講演 (計 6 件)

【国内学会：講演】(招聘のみ抜粋)

1. 中山優季 教育セミナー1 神経難病とともに生きるを支えるケア—ALS ケアを中心として—第 26 回日本難病看護学会学術集会、2021.7.18 熊本(web 参加)
2. 原口道子, シンポジウム 変化する難病制度への期待と看護職の役割—難病支援の一般化と専門化—, 第 26 回日本難病看護学会学術集会, 熊本市 (Web 開催), 2021.7.17.
3. 原口道子, 合同シンポジウム 地域における多職種連携としての神経難病リハビリテーション, 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 京都市 (Web 開催), 2021.6.12.
4. 中山優季, 教育コース 16ALS 患者の人工呼吸器装着後の看護と在宅支援第 62 回日本神経学会学術集会, 2021.5.21 京都(web 参加)
5. 清水俊夫, 中山優季, シンポジウム ALS における中枢感覚機能の神経生理学的評価. 第 62 回日本神経学会学術大会, シンポジウム, 京都, 2021(web 参加)
6. 中山優季, 清水俊夫. シンポジウム 24 筋萎縮性側索硬化症における多系統変性と関連する臨床の諸問題 気管切開人工呼吸療養下 ALS 患者における非運動症状・合併症の検討. 第 62 回日本神経学会学術集会, 2021.5.20 京都(web 参加)

その他 (計 12 件) 自由掲載

【国際学会：ポスター】

1. Cazzolli PA, Brooks BR, Nakayama Y, et al. Use of the Oral Secretion Scale for Predicting Tolerance of Noninvasive Ventilation, Survival, and When to Initiate Hospice, Allied Professionals Forum. Online December 1 and 2, 2021.
2. Shimizu T, Shimizu N, Onozaki K, Arai T, Kimura H, Morishima R, Bukuda K, Saotome T, Sato A, Nakayama Y, Takahashi K. A proposal of a novel palliative care scale and analysis of suffering in amyotrophic lateral sclerosis. Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) 2021 International Conference, Nagoya, Japan, 2021

【国内学会：口演・ポスター】

3. 原口道子, 中山優季, 松田千春, 板垣ゆみ, 小倉朗子. 医療機関と訪問看護事業所の看護連携による在宅療養リスク管理の構成要素, 第 11 回日本在宅看護学会学術集会 (WEB 開催), 北海道, 2021.11
4. 木田耕太, 林健太郎, 木村英紀, 清水俊夫, 長尾雅裕, 川田明広, 早乙女貴子, 本間武蔵, 大場優子, 清水尚子, 池麻秩子, 大塚真弓, 三村恵美, 新井玉南, 村上未来, 埴良江, 奥山典子, 中山優季, 原口道子, 松田千春, 高橋一司. ALS 患者への多専門職種チームによる戦略的アプローチ: ALS/MND センターの開設準備から始動へ 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 9(1) 2021
5. 原口道子, 小倉朗子, 中山優季, 松田千春, 板垣ゆみ, 笠原康代, 小森哲夫 難病療養支援における継続的支援機能指標の作成 第 26 回日本難病看護学会学術集会 2021071
6. 板垣ゆみ, 中山優季, 原口道子, 松田千春, 小倉朗子 難病患者の訪問看護の利用と関連する要因 第 26 回日本難病看護学会学術集会 20210717
7. 松田千春, 中山優季, 原口道子, 板垣ゆみ, 小倉朗子, 笠原康代, 奥山典子 筋萎縮性側索硬化症患者における非侵襲的換気療法下の臨床経過の特徴 第 26 回日本難病看護学会学術集会 20210717
8. 小倉朗子, 原口道子, 松田千春, 板垣ゆみ, 笠原康代, 中山優季, 小森哲夫 全国難病保健

活動交流セミナーのニーズと成果-2020 年度研究班ウェブセミナーの取組から- 第 26 回
日本難病看護学会学術集会 20210717

9. 中山優季、橋本佳代子.交流集会 2 ヤングケアラーの生まれる場所から, 第 26 回日本難病看護学会、2021.7.17 熊本(web 参加)
10. 原口道子, 中山優季, 松田千春, 板垣ゆみ, 笠原康代, 小倉朗子 在宅人工呼吸管理に関する在宅特有のリスク管理の視点—在宅医療安全ヒヤリハット情報システム構築のための事例収集より— 第 7 回日本医療安全学会学術集会 (WEB 開催) 20210527
11. 木田耕太, 清水俊夫, 森島亮, 川添僚也, 中島大輔, 法岡遼平, 木村英紀, 篠塚一摩, 中山優季, 高橋一司. 筋萎縮性側索硬化症における舌および僧帽筋の筋超音波検査での線維束性収縮の検出率. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021 (5)
12. 林健太郎, 中山優季, 清水俊夫, 小森隆司, 高橋一司. 筋萎縮性側索硬化症における、運動ニューロン以外への病変拡大と臨床経過に関する検討. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2021 (5)

III. その他の発表 (計 37 件)

1. 中山優季. 特別講演.運動ニューロン疾患の非運動症状とその看護. 柳井緩和ケア講演会.2022.3.18
2. 中山優季. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における意思伝達維持を目指した集学的研究.お茶の水女子大学東京都医学総合研究所連携・協力に関する協定締結記念キックオフシンポジウム。2022.3.2
3. 中山優季, HMV 訪問看護の実際, 2021 年度 在宅人工呼吸器に関する講習会, 2022.3 (web)
4. 中山優季.維持・安定期の看護～身体状況が安定し、難病とともに共存し、自分らしい生活を送るための支援～.神経病院看護研修 ジェネラルコース,2021.12.27
5. 小倉朗子.平時から考える難病在宅人工呼吸器使用者等の災害時の備え、令和 3 年度 朝霞保健所難病相談支援者支援研修会 ウェブセミナー 講師, 2021.12.22
6. 中山優季*, 板垣ゆみ,原口道子,松田千春,小倉朗子. 難病の在宅療養支援の充実 ～在宅療養看護必要指標(仮)の考案に向けて～厚生労働省難治性疾患克服政策研究,難病患者への総合的支援体制に関する研究, 班会議, 2021.12.11web 開催
7. 中山優季.テレナーシングの実践方法. 日本在宅ケア学会イノベーション研修会,2021.11.21、12.11、12.19web 開催
8. 中山優季, 【看護実践②】 4. 生活場面・状況別支援, 第 9 回日本難病看護学会認定難病看護師認定研修会講師, 2021.12 web 講義
9. 原口道子 日本難病看護学会 難病看護師認定研修会 講師, 難病制度の現状, 2021.12.1-2.6. (Web) .
10. 松田千春、在宅人工呼吸器使用難病患者における安全管理と観察のポイント、東京都多摩府中保健所研修会講師、2021.12.15、東京都
11. 松田千春、東京都西多摩保健所、令和 3 年度在宅療養支援計画策定・評価委員会、研修会講師、在宅人工呼吸器使用者の基本的な看護のポイント、2021.12.3、東京都
12. 松田千春、東京都福祉保健局 令和 3 年度難病セミナー(Web)、研修会講師、在宅人工呼吸器使用者の災害時個別支援計画作成に伴う医療機器の電源管理について、2021.12.2、東京都
13. 松田千春、大田区福祉部、在宅人工呼吸器使用者の災害時支援研修、平常時からの備えと

発災時の支援、2021.12.1 (Web)

14. 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, 2021.11 月 web 講義
15. 中山優季. 難病患者の理解とトータルサポート, 2021 年度山梨県トータルサポートマネージャー養成研修会, 2021.11.2, (山梨県看護協会,)
16. 原口道子 東京都立神経病院 神経難病看護研修 講師, 進行情・意思決定支援の看護, 2021. 11.15.
17. 原口道子 鹿児島県難病相談・支援センター医療講演会 講師, 難病患者の在宅療養におけるリスク管理, 2021.11.11.
18. 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養成研修会 講師、難病患者の理解とトータルサポート, 2021.11.2.
19. 原口道子 東京都在宅難病患者訪問看護師等養成研修 (Web), 企画・講師, 難病看護事例検討 神経難病訪問看護の看護過程, 2021.11.1-12.13
20. 松田千春、信州大学、難病看護の実践や研究活動、2021.11.15(Web)、東京都
21. 松田千春、港区保健所、行政保健師の行う難病保健活動をもう一度学ぼう、2021.11.11、東京都
22. 松田千春、公益財団法人東京都看護協会、ナースプラザ、研修会講師、在宅での人工呼吸器装着療養者の看護 研修会講師、2021.10.26 (web)
23. 松田千春、公益財団法人東京都看護協会、ナースプラザ、研修会講師、在宅での人工呼吸器装着療養者の看護 研修会講師、2021.10.26 (Web)
24. 中山優季, 呼吸困難を考える第 17 回川崎呼吸ケアリハビリテーション学会, 2021.10.16
25. 中山優季, 難病看護, 帝京科学大学講義, 2021.10.15. 足立区.
26. 中山優季. 17 回の研究会に思いを馳せる、第 17 回神経難病の包括的呼吸ケア研究会. 2021.10.9
27. 原口道子 社会福祉法人全国重症心身障害児 (者) を守る会 令和 3 年度東西事業部合同現任研修 講師, 2021.7.27.
28. 中山優季, 筋ジストロフィーに関する勉強会. 一般社団法人心愛 web, 2021.7.11
29. 中山優季, 神経難病療養者のコミュニケーション支援, 令和 3 年度 在宅人工呼吸患者訪問看護師養成研修, 基礎コース, Web 講義, 2021.6
30. 原口道子 東京都在宅難病患者訪問看護師等養成研修 (Web), 企画・講師, 難病の訪問看護, 2021.6.23-8.29.
31. 中山優季, 在宅人工呼吸療法看護学演習, 「在宅人工呼吸とコミュニケーション」, 東京医科歯科大学(学部)講義, 2021.6.11
32. 中山優季, HMV 訪問看護の実際, 2021 年度 在宅人工呼吸器に関する講習会, 2021.6 (web 開催)
33. 松田千春、公益財団法人東京都看護協会 ナースプラザ、研修会講師、ALS・パーキンソン病患者の看護、2021.6.22 (Web)
34. 松田千春、東京都多摩小平保健所、研修会講師、在宅人工呼吸器使用者の災害時個別支援計画策定方法の実際、2021.6.18、東京都
35. 松田千春、東京都多摩立川保健所、研修会講師、在宅人工呼吸器使用者の災害時個別支援計画 について、2021.6.1、東京都
36. 原口道子 東京都立神経病院 看護研究指導 講師, 質的研究, 2021.6.2.

37. 原口道子 東京都立神経病院 看護研究指導 講師, クリティーク, 2021.5.21.

IV. 特記事項

1. 中山優季 日本神経学会診療ガイドライン作成委員
2. 中山優季 日本 ALS 協会「地域間格差に関する研究会」委員
3. 中山優季 東京都障害者施策推進協議会専門委員
4. 中山優季 東京都特殊疾病対策協議会在宅療養・医療連携支援対策部会委員
5. 中山優季 東京都難病対策地域協議会委員
6. 中山優季 第 26 回日本難病看護学会企画委員
7. 中山優季 一社) 日本難病看護学会理事(業務執行理事)
8. 中山優季 一社) 日本難病看護学会認定看護師認定委員会/教育研修委員
9. 中山優季 一社) 日本難病看護学会査読委員
10. 中山優季 在宅人工呼吸器に関する講習会委員会委員
11. 中山優季 東京医科歯科大学非常勤講師
12. 中山優季 帝京科学大学非常勤講師
13. 中山優季 川崎呼吸ケアリハビリテーション研究会世話人
14. 中山優季 日本難病医療ネットワーク学会理事
15. 中山優季 一社)在宅ケア学会在宅ケアイノベーション研究・研修委員会委員
16. 原口道子 一社) 日本難病看護学会理事 (総務担当理事/難病看護師認定委員会/査読委員)
17. 原口道子 一社) 日本在宅看護学会 編集委員
18. 原口道子 介護福祉士国家試験委員
19. 原口道子 令和 3 年度 厚生労働省老人保健健康増進等事業「介護職員等による喀痰吸引等の円滑な実施に関する調査研究事業」検討委員長
20. 原口道子 令和 3 年度文部科学省 学校における医療的ケア実施体制充実事業「学校における医療的ケアの環境整備に関する事例等に関する調査研究」有識者 WG 委員長
21. 原口道子 第 18 回日本神経摂食嚥下・栄養学会学術集会東京大会 企画委員
22. 松田千春、第 27 回日本難病看護学会企画委員
23. 松田千春、第 18 回日本神経摂食嚥下・栄養学会学術集会東京大会運営委員/副事務局長
24. 松田千春、一社) 日本難病看護学会代議員/教育委員
25. 松田千春、日本神経学会 ALS 診療ガイドライン作成委員会研究協力者
26. 小倉朗子 日本難病看護学会 理事 (総務担当)
27. 小倉朗子 難病情報センター運営委員会 委員
28. 小倉朗子 難病相談支援センター間のネットワーク事業部会 部会員
29. 小倉朗子 町田市難病保健医療福祉調整委員会 委員
30. 小倉朗子 東京都多摩小平保健所難病対策地域協議会 委員
31. 小倉朗子 東京都多摩府中保健所・東京都南多摩保健所・東京都西多摩保健所・東京都立川保健所在宅難病患者療養支援計画策定評価事業 助言者

プロジェクト名	基盤技術支援センター・動物実験開発室
---------	--------------------

I. 論文等発表

原著論文 (計7件)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Liang L, Takamiya R, Miki Y, Heike K, Taketomi Y, Sugimoto N, <u>Yamaguchi M</u>, <u>Shitara H</u>, Nishito Y, Kobayashi T, Hirabayashi T, *Murakami M. (2022) Group IVE cytosolic phospholipase A₂ limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid <i>N</i>-acylethanolamine. doi: 10.1096/fj.202101958R FASEB J in press 2. Sugiura H, Shimada T, Moriya-Ito K, Goto J-I, Fujiwara H, <u>Ishii R</u>, <u>Shitara H</u>, <u>Taya C</u>, Fujii S, Kobayashi T, Hino O, Worley PF, *Yamagata K. (2022) A farnesyltransferase inhibitor restores cognitive deficits in <i>Tsc2</i>^{+/-} mice through inhibition of Rheb1. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0449-21.2022 J Neurosci 42(12):2598-2612 3. *Hosokawa M, Masuda-Suzukake M, <u>Shitara H</u>, Shimozawa A, Suzuki G, Kondo H, Nonaka T, Campbell W, Arai T, Hasegawa M. (2022) Development of a novel tau propagation mouse model endogenously expressing 3 and 4 repeat tau isoforms. doi: 10.1093/brain/awab289 Brain 145(1):349-361 4. *Yoshizawa-Sugata N, Yamazaki S, <u>Mita-Yoshida K</u>, <u>Ono T</u>, Nishito Y, *Masai H. (2021) Loss of full-length DNA replication regulator Rif1 in two-cell embryos is associated with zygotic transcriptional activation. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101367 J Biol Chem 297:101367 5. Seki Y, <u>Shitara H</u>, <u>Ishii R</u>, Ouchi T, Yasuda SP, *Kikkawa Y. (2021) Myosin VI Haploinsufficiency Reduced Hearing Ability in Mice. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.09.023 Neuroscience 478:100-111 6. Taketomi Y, Endo Y, Higashi T, Murase R, <u>Ono T</u>, <u>Taya C</u>, Kobayashi T, *Murakami M. (2021) Mast Cell-Specific Deletion of Group III Secreted Phospholipase A₂ Impairs Mast Cell Maturation and Functions. doi: 10.3390/cells10071691 Cells 10(7):1691 7. Niino YS, Kawashima I, Iguchi Y, Kanda H, Ogura K, <u>Mita-Yoshida K</u>, <u>Ono T</u>, Yamazaki M, Sakimura K, Yogosawa S, Yoshida K, Shioda S, *Gotoh T. (2021) PKC δ deficiency inhibits fetal development and is associated with heart elastic fiber hyperplasia and lung inflammation in adult PKC δ knockout mice. doi: 10.1371/journal.pone.0253912 PLoS One 16(7):e0253912
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)
なし
その他 (計1件) 自由掲載
1. *井口智弘、山崎聡志、 <u>小野富男</u> 、 <u>石井里絵</u> 、堀かりん、小林駿介、正井久雄. Cdc7 の活性化サブユニットである ASK(Dbf4)は免疫細胞の増殖と分化に重要な因子である. 第44回日本分子生物学会年会. 2021.12.1-3, 横浜.

III. その他の発表 (計0件)

なし

IV. 特記事項

--

プロジェクト名	基盤技術支援センター・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. Yasuko Ono, Naoko Doi, <u>Mayumi Shindo</u>, Pablo Pánico, Ana María Salazar. (2021) Cryptic splicing events result in unexpected protein products from calpain-10 (CAPN10) cDNA. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2022 Mar;1869(3):119188. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119188. Epub 2021 Dec 11. 2. Kotajima-Murakami H, Hagihara H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Kato Y, <u>Nishito Y</u>, <u>Takamatsu Y</u>, Uchino S, Miyakawa T, Ikeda K. (2021) Exposure to GABAA receptor antagonist picrotoxin in pregnant mice causes autism-like behaviors and aberrant gene expression in offspring. Front Psychiatry. 2022 Feb 3;13:821354. doi: 10.3389/fpsy.2022.821354. eCollection 2022. 3. Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, <u>Nishito Y</u>, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, B Gowda SG, Ikeda K, Arita M, Murakami M. (2022) Group IIA secreted phospholipase A2 controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota. JCI Insight. 2022 Jan 25;7(2):e152611. doi: 10.1172/jci.insight.152611. 4. Yoshizawa-Sugata N, Yamazaki S, Mita-Yoshida K, Ono T, <u>Nishito Y</u>, Masai H. (2021) Loss of full-length DNA replication regulator Rif1 in two-cell embryos is associated with zygotic transcriptional activation. J Biol Chem. 2021 Dec;297(6):101367. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101367. Epub 2021 Nov 1. 5. Hirai S, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, <u>Nishito Y</u>, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H. (2021) High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. Sci Adv. 2021 Nov 12;7(46):eabl6077. doi: 10.1126/sciadv.abl6077. Epub 2021 Nov 10. 6. Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Tatsumi Y, <u>Nishito Y</u>, Kato K, Sango K. (2021) Role of pyruvate in maintaining cell viability and energy production under high-glucose conditions. Sci Rep. 2021 Sep 23;11(1):18910. doi: 10.1038/s41598-021-98082-w.
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)
なし

その他 (計 5 件) 自由掲載

1. 石田裕昭, 宮下光弘, 大島健一, 河上緒, 関山一成, 関絵里香, 新井信隆, 永田栄一郎, 糸川昌成, 新井誠(2022) 統合失調症患者における小脳ネットワークの糖化ストレス病理. 第 16 回日本統合失調症学会 オンライン開催 [2022/3/20-21]
2. 鈴木マリ, 黒見坦, 進藤真由美, 新見直子, 齊藤実, 三五一憲 (2022) 糖尿病性神経障害モデルショウジョウバエにおけるグリア細胞プロテオスタシスの役割, 第 30 回日本病態生理学会, 福岡 [2022/1/9]
3. 大場柁樹, 進藤真由美, 福井浩二, 三五一憲, 鈴木マリ (2022) オートファジー抑制因子 Rubicon の加齢に伴う翻訳後修飾変化の解析, 第 30 回日本病態生理学会, 福岡 [2022/1/8]
4. Mari Suzuki, Hiroshi Kuromi, Mayumi Shindo, Naoko Niimi, Minoru Saitoe, Kazunori Sango (2022) Role of glial proteasome activity in a *Drosophila* model of diabetic peripheral neuropathy. NEURO2022, 宜野湾 [2021/11/3-5]
5. Kotajima-Murakami H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Kato Y, Takamatsu Y, Nishito Y, Uchino S, Ikeda K. Prenatal exposure of GABA_A receptor inhibitor picrotoxin causes ASD-like behaviors and aberrant gene expression in mice. AsCNP2021. Virtual Congress hosted from Singapore[2021/10/22-23]

III. その他の発表(計 0 件)

なし

IV. 特記事項

プロジェクト名	基盤技術支援センター
---------	------------

I. 論文等発表

原著論文 (計 1 件)
1. Michikawa T, Yoshida T, Kuroki S, <u>Ishikawa T</u> , Kakei S, Kimizuka R, Saito A, Yokota H, Shimizu A, Itohara S, Miyawaki A. Distributed sensory coding by cerebellar complex spikes in units of cortical segments. Cell Rep. 2021 Nov 9;37(6):109966. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109966
その他総説論文、著書、訳書、雑誌編集、報告書等 (計 3 件)
1. <u>本多武尊</u> , “小脳を知る・守る・創るの融合から見える内部モデル仮説の先”, 医学書院 生体の科学 72(1) 「小脳研究の未来」, pp. 78-83, 2021 年
2. Tanaka H, <u>Ishikawa T</u> , Kakei S. Neural Predictive Computation in the Cerebellum. Cerebellum as a CNS hub, Springer, pp 371-390.
3. Kakei S, Tanaka H, <u>Ishikawa T</u> , Tomatsu S, Lee J. The Input-Output Organization of the Cerebrocerebellum as Kalman Filter. Cerebellum as a CNS hub, Springer, pp391-412.

II. 学会等発表

招待講演 (計 1 件)
1. <u>本多武尊</u> , “小脳基礎研究に基づいた小脳障害の理解” 日本小脳学会 小脳リハビリテーション研究セッション 2022 年 2 月 5 日
その他 (計 2 件) 自由掲載
1. <u>本多武尊</u> , 松村謙, 橋本祐二, 石川欽也, 永雄総一, 水澤英洋, ” Changes in adaptation index and SARA score over time in prism adaptation tasks” , 第 44 回日本神経科学大会, no. 1P-057, オンライン, 2021 年 7 月 28 日
2. <u>石川享宏</u> 「姿勢保持に関わる大脳基底核淡蒼球の神経活動 / Neural activities in the globus pallidus relate to maintenance of the current motor set」 第 44 回日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター/オンライン 2021 年 7 月 28 日

III. その他の発表 (計 1 件)

1. <u>本多武尊</u> , “「学習」をめぐる小脳の理論研究：基礎から臨床まで” 名古屋大学 GTR セミナー 2022 年 1 月 11 日 招待講演

IV. 特記事項

1. 本多武尊, GATTEN! ”The Cerebellum: A Center of Stability”, NHK WOLD Japan
<https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/ondemand/video/4031004/> 2022 年 1 月

プロジェクト名	病院等連携支援センター・神経病理解析室
---------	---------------------

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1件)
1. <u>関絵里香</u> 「固定」の技術を極める. 2. 徹底解剖！固定の技術. 脳. 医歯薬出版株式会社 _月刊『 Medical Technology 』2021年8月号特集.

II. 学会等発表

招待講演 (計0件)
なし
その他 (計3件) 自由掲載
1. <u>新井信隆</u> 、 <u>小島利香</u> 、 <u>植木信子</u> 、 <u>八木朋子</u> 、 <u>山西常美</u> 、 <u>赤松敬子</u> 、 <u>関絵里香</u> タイトル： 東京都医学研・脳神経病理データベース 2020年次報告 第62回日本神経病理学会総会 学術研究会 2021年5月28日 Web開催
2. <u>小島利香</u> 、 <u>関絵里香</u> 、 <u>江口弘美</u> 、 <u>植木信子</u> 、 <u>八木朋子</u> 、 <u>山西常美</u> 、 <u>赤松敬子</u> 、 <u>新井信隆</u> タイトル: Essential Brain Anatomy & Neuropathology の紹介 第62回日本神経病理学会総 会学術研究会・神経標本技術フォーラム 2021年5月29日 Web開催
3. <u>関絵里香</u> 、 <u>小島利香</u> 、 <u>新井信隆</u> タイトル：劣化したガラス標本の修繕 第62回日本 神経病理学会総会学術研究会・神経標本技術フォーラム 2021年5月29日 Web開催

III. その他の発表 (計0件)

なし

東京都医学総合研究所年報（2022年版）

2022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 <https://www.igakuken.or.jp/>

印刷 有限会社 太平印刷
東京都豊島区长崎 6-22-10
電話番号 03-3957-3911