

07. 薬剤治療研究部

部長:欠員

【ミッション・目標】

近年のオミックス解析等の進展に伴い、これまでの小分子化合物を中心とした薬剤開発以外に、分子標的薬、抗体医薬、細胞医薬、核酸医薬など薬剤の新たな考え方が生まれている。このような背景のもと、薬剤治療研究部では、成育医療における新規薬物療法の開発および薬物薬効薬理・毒性評価法の開発を目的に、分子レベルから個体レベルに至る解析を行い、成育医療における疾患の病態解明・新規薬物療法の開発を目指している。

【研究プロジェクト】

1. ヒト検体を利用した薬剤治療研究基盤の構築
 - 1) 創薬研究に活用可能なヒト組織・細胞材料の開発
 - 2) 遺伝子治療用ウイルスベクターホスト細胞の開発
2. 細胞医薬開発を目指した細胞分化機構研究
 - 1) 下垂体ホルモン産生細胞分化・増殖制御機構の解析
3. 社会性行動の分子基盤に関する研究
 - 1) 親子間の社会性行動調節機構の実験薬理学的解析
4. 小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究

【研究体制】

実験薬理研究室と分子薬理研究室により、研究所の各研究部ならびに病院の様々な診療部との連携を図りながら、臨床検体を用いた検討を行うとともに、遺伝子改変動物を中心とした病態モデル動物の作成・解析、株化細胞、初代培養細胞、iPS 細胞などの組織培養・細胞培養による病態の再現を通じて前臨床試験に向けた研究、治療薬候補の探索を推進している。外部研究機関との共同研究も行い、多角的な観点から成育医療に対する薬剤治療研究を行っている。なお、薬剤治療研究部長は令和2年4月より、分子薬理研究室長は平成29年10月より欠員である。

部長：田上昭人（平成15年11月～令和2年3月）、令和2年4月～欠員

実験薬理研究室長：中村和昭（平成22年4月～）

分子薬理研究室長：欠員（平成29年10月～）

上級研究員：宮本幸（平成22年4月～）

研究員：相澤和子（平成28年10月～）、磯まなみ（令和元年12月～）、田中理恵子（令和2年1月～）

大学院生：清水稀恵（埼玉大学大学院、令和元年4月～）、河野裕子（埼玉大学大学院、令和元年4月～）、陳俊龍（埼玉大学大学院、令和2年4月～）

共同研究員：原田一貴（平成30年8月～）、松田和人（平成30年10月～）、窪田みち（令和2年3月～）、平井悠吾（令和2年3月～）

実験補助員：水野悦子（～令和2年3月）、川崎智恵（平成30年4月～）

事務補助員：大野素子（～令和元年3月）、堀江佳代（令和元年2月～）、羽野まゆみ（令和元年6月～）

【共同研究体制】

1. 大学・研究機関

- 1) 大阪歯科大学 今井教授：ES 細胞を用いた毒性試験
- 2) 国立環境研究所 前川主任研究員：環境化学物質曝露による神経発生・発達障害に関する研究
- 3) 埼玉大学 塚原教授：環境化学物質曝露による神経発生・発達障害に関する研究
- 4) 東京大学 坪井教授：グリア細胞からのバソプレッシン分泌機構に関する研究
- 5) 医薬基盤研究所 小原主任研究員：肝移植手術時に摘出される余剰肝組織由来肝細胞の研究資源化
- 6) 岡山大学 坂本准教授：脳内バソプレッシン産生細胞の超微細形態解析に関する研究
- 7) 帝京科学大学 近藤教授：下垂体後葉ホルモンによる行動制御に関する研究
- 8) 東京医科歯科大学 藤原教授：オキシトシン・バソプレッシンによる行動制御に関する疫学研究
- 9) 自治医科大学 興水教授：バソプレッシン受容体機能の解明
- 10) 目白大学 青木教授：愛着関連障害診断の症例検討および被虐待乳幼児とその親のオキシトシン・バソプレッシン濃度（唾液中）及びそれら受容体の遺伝子多型についての研究
- 11) 金沢大学 加藤教授、荒川助教：ヒト肝臓におけるトランスポーターの化学物質代謝・毒性に与える影響の解析
- 12) 東京大学 楠原教授、前田准教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
- 13) 筑波大学 伊藤教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発
- 14) 崇城大学 石田教授：医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発

2. 企業等

- 1) ライフバンクジャパン：胎盤組織及び同組織由来間葉系幹細胞のバンキング技術の開発
- 2) ソニー株式会社：ソニーのエンターテイメントロボット aibo による介在療法が慢性疾患を有する小児に与える癒し効果の検証
- 3) 株式会社ちとせ：次世代バイオ医薬品製造技術研究組合成育分室における最適化ウイルスホスト細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築
- 4) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合：最適化ウイルスホスト細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築
- 5) 大陽日酸株式会社：分離肝細胞の凍結保存技術の開発
- 6) 株式会社フェニックスバイオ：肝細胞のマウスへの移植、飼育、性状解析
- 7) 日本ユニシス株式会社：診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト
- 8) 株式会社 情報通信総合研究所：秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
- 9) NTT コミュニケーションズ株式会社：秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
- 10) 株式会社 NTT データ経営研究所：秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
- 11) 株式会社カネカ：再生医療に使用可能な羊膜組織供給システムの構築及び同組織由来間葉系幹細胞の品質適合性確認
- 12) 株式会社セルシード：多指(趾)症患者由来余剰組織から単離した軟骨供給システムの構築
- 13) 株式会社ツーセル：ヒト滑膜組織供給システムの構築

【研究の概要】

1. ヒト検体を利用した薬剤治療研究基盤の構築

1) 創薬研究に活用可能なヒト組織・細胞材料の開発

これまでの研究成果

従来は動物細胞や動物個体を用いた実験を行い、開発過程での医薬品の薬理効果や副作用の有無等を解析してきた。しかし、動物を用いた評価はヒトへの外挿性の問題が指摘され、動物実験で検証された化合物が実際にヒトへ投与されると予期しない副作用が発現したり、複数の薬の相互作用による副作用が発現することが報告されてきている。特に、体内での薬物の代謝は肝細胞の薬物代謝機能に依存するものが多く、創薬研究や薬物動態研究においてヒトの肝機能発現に関する検討は極めて重要な研究課題となっている。他の臓器・細胞を対象とした研究と同様に、肝細胞/肝機能の研究においても培養系でのヒト肝細胞の検討が有効であると考えられるが、肝細胞は単離・培養により肝特異的機能が急速に減衰し、初代培養系では生体内の肝機能を維持することが難しい。また、一般的に不死化した肝細胞株は肝特異的機能を有してはいるものの、その機能は著しく低い。このような背景より、培養系における肝細胞/肝機能に関する研究は、他の組織・細胞に比べ困難である。

培養過程における肝細胞の機能低下は、組織分散・細胞単離による組織形態の崩壊と細胞間コミュニケーションの消失が原因と考えられる。培養系において肝機能を維持する試みとして、これまでにマトリゲルによるサンドイッチ培養法や細胞塊を形成させる等の組織構造を模倣するような三次元培養系が検討されてきた。薬剤治療研究部ではこれまでに肝細胞株 HepG2 細胞の肝機能亢進を目指し、新規三次元培養法を開発し、HepG2 細胞の肝機能を亢進させることに成功している。さらに HepG2 細胞において培養液中に DNA メチル化阻害剤であるゼブラリンを添加することにより、薬物代謝酵素の遺伝子発現が亢進することを見出した。その機序として、ゼブラリンによる DNA メチル化酵素の阻害と double-stranded RNA (dsRNA)-activated protein kinase (PKR) の抑制が薬物代謝酵素遺伝子発現に関与することを明らかにした。さらに薬物代謝酵素の発現亢進に伴い、薬物代謝産物による肝障害への感受性の増強を確認した。これらの知見から、三次元培養、薬物添加、遺伝子導入等の手法を組み合わせることにより、さらなる培養肝細胞の機能が亢進可能となり、より感度・特異性の高い *in vitro* 薬物毒性・安全性評価系の構築が可能となると考えられた。

当該年の研究成果

これまでの成果を元に、DNA メチル化酵素である DNMT1 と PKR をダブルノックダウンした HepG2 細胞改変株 (epi-HepG2 細胞) を樹立した。epi-HepG2 細胞では薬物代謝酵素である CYP1A2 や CYP2C19 の他、アルブミンの遺伝子発現量の有意な増加を認めた。現在は Huh7 細胞などの他の肝細胞株からも DNMT1/PKR ノックダウン細胞を作製しており、これらの細胞株についてさらに詳細な肝機能解析を進めている。

一方、上述のように、平面培養と比較して、スフェロイド培養あるいは三次元培養は肝特異的機能を向上させる。これらの成果からも、肝細胞としての機能を発現する為には細胞間接着と細胞の極性が重要であると考えられる。HepG2 細胞は低密度で培養するとコロニー状に増殖し、細胞間の接着面積が増加する。当該年度では、低密度で培養した HepG2 細胞で CYP 及びアルコールデヒドロゲナーゼ、胆汁酸トランスポーター (MRP2)、胆汁酸抱合酵素 (BAAT) の遺伝子発現が有意に増加することを見出した。また、低密度で培養したコロニー状の HepG2 細胞ではタイトジャンクション関連タンパク質 (ZO1, Occludin, Tricellulin) の発現が増加することを見出した。siRNA による Occludin と Tricellulin のノックダウンは低密度培養による肝特異的遺伝子の発現誘導を有意に抑制した。これらの知見は、肝細胞機能制御に細胞間接着が重要であることを示している。今後は Occludin 及び Tricellulin の過剰発現によって HepG2 細胞の機能が亢進するか検討を進める予定である。

薬剤治療研究部では、倫理委員会承認の下、生体肝移植時のレシピエント摘出肝やドナー余剰肝より、

日本人ヒト肝細胞の単離・保存・培養を行っている。国内において、手術摘出肝を摘出直後に単離できる施設は当部のみである。これまでに300例を超える手術摘出肝より肝細胞の単離を行っている。これまでの単離経験から、単離した肝細胞で培養基材に接着性を有する割合は低い。市販の凍結肝細胞においても、接着性/非接着性ロットが販売されているが、非接着性ロットに比べ接着性ロットは種類が少なくかつ高価である。通常、薬物相互作用や化合物による薬物代謝酵素誘導作用を検討するためには接着肝細胞を用いるため、非接着性のロットを接着培養することができれば、より多くのロットにより試験が実施でき、かつ安価な非接着細胞を用いることが可能となり、試験効率とともにコストパフォーマンスの向上にもつながる。このような背景の下、薬剤治療研究部では単離ヒト初代培養肝細胞の接着性について検討を行っている。接着性/非接着性初代培養肝細胞間で、マイクロアレイによる細胞接着関連遺伝子の網羅的解析を行い、両細胞の特性の差を検証した。その結果、非接着性の肝細胞において発現低下が見られる接着因子としてフィブロネクチンとビトロネクチンを同定し、コラーゲンにフィブロネクチンとビトロネクチンを含む混合コート上で肝細胞培養する事で、初代培養肝細胞の接着性が向上する事を明らかにした。現在は播種培地及び増殖培地の組成等と併せて、培養条件の最適化を行なっている。

創薬における開発化合物の安全性および薬物動態を検討する上で、これら成果は培養系における高機能な肝細胞の提供につながる成果であり、薬剤治療研究における意義及び波及効果は大きいと考えられる。

2) 遺伝子治療用ウイルス宿主細胞の開発 当該年の研究成果

現在、遺伝子治療に用いるウイルスベクターを産生するための宿主細胞として、ヒト胎児腎臓由来細胞である HEK293 細胞株やその亜株が用いられている。しかし、HEK293 細胞は組織提供者が不明であり、由来細胞も神経系系譜由来であることが指摘されるなど、その由来は不明である。またウイルスベクター産生に汎用されている HEK293 細胞の亜株である HEK293T 細胞にがん因子が確認されたこと等、安全な遺伝子治療用ウイルスベクターの産生において課題が確認されている。さらに、HEK293 細胞は海外企業がライセンスを取得しており、国内製薬企業等が使用する場合に、高額なライセンス契約を要求されるなど、日本の遺伝子治療の発展の妨げとなっている。これまでも研究レベルでは HEK293 に代わるウイルスベクター産生細胞が開発されているが、商業利用可能な細胞の開発はできていない。従って、国内において商業ベースで遺伝子治療用ウイルスベクターを産生するために、HEK293 細胞に代わる新たな宿主細胞の樹立が求められている。

上記背景を基に、薬剤治療研究部では、遺伝子治療用アデノ随伴ウイルスベクター産生宿主細胞の樹立に取り組んでいる。成育医療研究センター病院および近隣の医療機関より、成育医療研究センター倫理委員会承認の下、手術摘出検体の提供を受け、ヒト組織の分離・初代培養等の初期加工処理を行い、ウイルスベクター宿主細胞の原材料となり得る組織・細胞を取得している。出産後の胎盤からは、間葉系肝細胞をはじめとする細胞が単離・培養できる。また、胎盤は出生直後に処理することにより、外来のウイルス感染のリスクが極めて低く抑えられる。これらの特徴を生かし、胎盤由来細胞からの治療用ウイルスベクター産生宿主細胞の樹立を行っている。

当該年は、ウイルスベクター宿主細胞樹立の原材料としてのヒト組織・細胞の初期加工を行うため、BSL2 の組織・細胞加工設備を整備し、稼働を開始した。複数のヒト胞衣組織より細胞の単離を行い、ヒトアデノウイルス E1 遺伝子の導入による不死化細胞の樹立、ウイルス産生能の評価を行い、ウイルスベクター宿主細胞の樹立を行っている。本検討は次世代バイオ医薬品製造技術研究組合と共同で行っており、樹立されたウイルス宿主産生細胞は、広く産業界に利用される予定である。

2. 細胞医薬開発を目指した細胞分化・増殖機構研究

1) 下垂体ホルモン産生細胞分化・増殖制御機構の解析

当該年の研究成果

内分泌系において中枢組織と末梢組織のインターフェースとして働く下垂体前葉からは、6種類のホルモン；成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、黄体形成ホルモン(LH)、濾胞刺激ホルモン(FSH)が視床下部因子および末梢器官からのフィードバック制御の下に分泌され、末梢の標的器官の機能を制御している。例えば、GHは小児期の成長に重要であるとともに、成人においても脂質代謝、筋肉、骨量、心血管などで重要な役割を果たしている。GH分泌不全症では、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、心筋梗塞のリスクが高まる。日常生活においても集中力・記憶力の低下や疲労、気力の低下など、精神面に影響を与えている。このようなGHの臨床上の重要性から、日本ではGH分泌不全患者に対して、2006年からGH製剤の皮下注射が保険適応となった。しかし、治療費が高額であることからやむを得ず中断する患者も多い。下垂体は一度損傷すると自立的再生が不可能であり、その重篤性から下垂体ホルモン分泌不全症は難病に指定されている。下垂体ホルモン分泌不全患者に対する治療には一般的にホルモン補充療法等の対処療法が行われるが、ホルモン補充療法では日内変動やストレス下における応答を再現するのは難しく、成長期や思春期の成長段階に応じた調整が必要となるなどの理由から、ホルモン補充療法に代わる根治療法が求められる。

近年マイクロRNA(miRNA)による遺伝子発現・翻訳制御機構と生体恒常性維持・疾患発症との関連が注目されている。薬剤治療研究部では新規創薬標的としてのmiRNAによる生体機能制御機構の解明として、下垂体の細胞分化・機能制御におけるmiRNAの機能について検討を行っている。

当該年ではGH非産生細胞とGH産生細胞におけるmiRNA発現プロファイルを比較し、GH産生細胞において発現が高い複数のmiRNAを同定した。これらmiRNAをGH非産生細胞へ発現させ、GH産生を制御するmiRNAを同定した。さらに、GH産生細胞特異的に成熟miRNA合成を阻害したマウスでは、低体重を示し、下垂体の矮小化を呈することを明らかにした。これらの結果から、miRNAはGH産生を制御し、個体の成長に重要な役割を有することが示唆された。この知見は、miRNAの機能制御が下垂体機能低下症の治療標的になる可能性を示している。また、PRL非産生細胞とPRL産生細胞におけるmiRNA発現プロファイルを比較し、PRL産生細胞において発現が高い複数のmiRNAを同定した。現在これらmiRNAのPRL産生細胞分化における機能の解析を行っている。

3. 社会性行動の分子基盤に関する研究

1) 親子間の社会性行動調節機構の実験薬理的解析

これまでの成果

脳下垂体後葉ホルモンには、オキシトシンとバソプレシンが存在し、末梢作用に加えて中枢神経系においても学習・記憶や社会行動、愛情・不安・抑うつ、知覚・痛覚など様々な生理機能に関与していることが明らかになっている。オキシトシンは母性ホルモンとして抗不安、抗うつ効果を発揮し、バソプレシンは父性ホルモンとして不安・抑うつ関連行動を増加させることが報告されている。幼少期に親子間の相互的な愛情やスキンシップのやり取りができていないと、オキシトシンの分泌が低下し、愛着障害が発症しやすくなると考えられている。オキシトシンの分泌低下は、不安感や孤独感を増悪し、ストレス耐性が弱く他者不信・攻撃性が強い傾向につながると考えられている。また、子育て中の母親はオキシトシンレベルが高く、不安感が減少するが、幼少期の虐待経験をもつ女性はオキシトシンレベルが低く、不安スコアが高い。一方、バソプレシンはオスのつがい形成や父性愛を生み出すホルモンとして知られ、バソプレシンの分泌とバソプレシン受容体の数・感度は、幼少期の親子関係・養育環境に大きく影響を受ける。オキシトシンはストレスや不安感を和らげて落ち着ける作用を持っているのに対して、

バソプレシンは愛する妻や大切な子供を守るために攻撃性・行動力を高めるといった異なる作用も持っている。

母性/父性ホルモンとして知られるオキシトシン (OXT) /バソプレシン (AVP) 機能を検討するため、研究部ではこれまでにバソプレシン受容体 (V1a受容体、V1b受容体) トランスジェニックマウス、バソプレシン受容体 (V1a受容体、V1b受容体) 遺伝子欠損マウスを作成してきた。さらに、バソプレシン受容体 (V1a受容体、V1b受容体) 遺伝子領域をCreリコンビナーゼ標的配列loxPで挟んだ遺伝子座を持つマウス (floxedマウス) を作出し、共同研究等によりAVP-floxedマウス、オキシトシン受容体-floxedマウス、オキシトシン分泌制御因子であるCD38遺伝子のKOマウスを入手・維持してきている。同時に細胞選択的遺伝子欠損を生じさせるための各種Creリコンビナーゼマウスを入手してきており、世界でも最も多くのオキシトシン/バソプレシン関連因子遺伝子改変マウスを有する体制を整えてきている (これらマウスをOXT/AVP関連因子遺伝子改変マウスと総称する)。これまでに、これらのOXT/AVP関連因子遺伝子改変マウスを用いてバソプレシンによる社会行動に及ぼす影響について解析を行ってきた結果、V1a受容体及びV1b受容体の両方を欠損した動物 (V1a/V1bR-KOマウス) では、野生型やV1aR-KOあるいはV1bR-KOマウスに比べ新規環境への適応が著しく低下していることが明らかとなった。このV1受容体欠損マウスで見られる社会性行動の障害は、自閉症スペクトラムの主症状と一致すると考えられた。

劣悪施設で養育を受けた (従って愛着関連障害すら疑われる) 経験のある子どもや被虐待歴のある成人女性では、オキシトシン濃度が低下していることが報告されている。薬剤治療研究部では、被虐待児を診断しているクリニックと連携し、現在虐待を行っていると確認されている養育者とその被虐待乳幼児を対象として唾液中のオキシトシン・バソプレシン濃度を解析し、オキシトシン・バソプレシンともに虐待児で低い傾向を見出した。

当該年度の成果

行動制御にけるバソプレシンの機能をバソプレシンの脳内における2種類の受容体、V1a受容体、V1b受容体 をダブルノックアウト(dKO)した雄マウスと野生型(WT)雄マウスの行動を比較し解析した。性行動テストにおいてdKO雄マウスはWT雄マウスに比べ雌に対する追従回数が多く、またマウント回数も多いことを見出した。同時に不安行動の評価のために、オープンフィールド(OF)テストや高架式十字迷路(EPM)を含む複数のテストを行ったところ、dKO雄マウスの不安様行動はWT雄マウスに比べて低いことを見出した。従って、dKO雄マウスでは不安行動が低減され、性行動の亢進に寄与したと考えられた。これらの結果は、バソプレシン受容体が不安行動を制御し、さらに性行動にも影響を与えることを示しており、家族間の行動調節機構の理解に重要な知見である。

さらに親子間の社会性行動調節機構として、子の母親への愛着形成に関する神経基盤を解明するため、実験動物モデルを用いた検討を行った。幼若マウスを用いて、母親あるいは見知らぬ雌 (新奇雌) のいずれに選好性を示すかを評価する母親選好性試験を行い、仔マウスを、母親に対して選好性を示す群 (MP群)、見知らぬ雌に対して選好性を示す群 (SP群)、どちらに対しても選好性を示さない群 (NP群) の3群に分類できることを見出した。これら3群において、母親との接触時の神経細胞の活性を比較したところ、脳内の前帯状皮質と分界条床核領域において神経細胞の活性化に変化があることを見出した。特に、前帯状皮質ではグルタミン酸作動性神経がNP群とSP群でMP群と比較し有意に活性化していた。これらの結果から、前帯状皮質および分界条床核が仔の母親選好性を制御していることが示唆された。

4. 小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究

当該年の研究成果

成育医療研究センターでは、現在、内閣府が所管する戦略的イノベーション創造プログラム (SIP)

の一つとして、「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム研究事業」（以下、AIホスピタル事業）として、「小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究」を進めている。この事業ではAI技術を用いた「AIホスピタルシステム」を開発・構築・社会実装することにより、高度で先進的な医療サービスを提供することを目的とし、さらに医療機関における効率化を図り、医師や看護師などの医療従事者の抜本的な負担の軽減を実現し、患者満足度の向上を目指している。近年、機械学習（machine learning ; ML）などのいわゆる人工知能（artificial intelligence ; AI）が搭載された医療・診断支援のためのプログラムの開発が世界中で行われており、疾患の予防、診断、治療方針、予後等に関する医師の判断等を支援するための技術開発や、患者のケアを支援する研究が進められている。薬剤治療研究部は本事業のマネジメント機能を果たしており、院内各診療科、研究所、臨床研究センター、情報管理部、事務部門の担当者との調整、AIホスピタルへ参画している他の機関との連携、センター内実証課題のマネジメント等、事業全体のマネジメントを行うことにより、本事業を推進している。

【令和元年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Naoto Matsumoto, Natsumi Watanabe, Noriko Iibe, Yuriko Tatsumi, Kohei Hattori, Yu Takeuchi, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Hypomyelinating leukodystrophy-associated mutation of RARS leads it to the lysosome, inhibiting oligodendroglial morphological differentiation. *Biochem. Biophys. Rep.* 20, 100705
2. Naoko Imaizumi, Yu Takeuchi, Haruka Hiranoa, Tomohiro Torii, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Yuki Miyamoto, Hiroyuki Sakagami, and Junji Yamauchi (2019) Data on the effects of Charcot-Marie-Tooth disease type 2N-associated AARS missense mutation (Arg329-to-His) on the cell biological properties. *Data Brief* 25, 104029
3. Yuriko Tatsumi, Naoto Matsumoto, Noriko Iibe, Natsumi Watanabe, Tomohiro Torii, Kazunori Sango, Keiichi Homma, Yuki Miyamoto, Hiroyuki Sakagami, and Junji Yamauchi (2019) CMT type 2N disease-associated AARS mutant inhibits neurite growth that can be reversed by valproic acid. *Neurosci. Res.* 139, 69-78r

(2) 英文総説・著書

1. Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi: Chapter 1. Cellular Signal-Regulated Schwann Cell Myelination and Remyelination. *Basic and Clinical Advances* (2019) (Springer's book) pages 3-21
2. Kohei Hattori, Arisa Ochiai, Marina Tanaka, Sui Sawaguchi, Rimi Suzuki, Natsumi Watanabe, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Inhibitory effect of spinocerebellar ataxia type 3-associated mutant ataxin-3 on oligodendroglial cell differentiation. *J. Clin. Neurol. Neurosurg. Spine* 2, 119
3. Minami Yamawaki, Masumi Akiba, Naoto Matsumoto, Natsumi Watanabe, Kohei Hattori, Yu Takeuchi, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Defective neuronal and oligodendroglial differentiation by FTD3- and ALS17-associated Ile29-to-Val mutation of CHMP2B. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 19, 100458

(3) 和文原著

該当なし

(4) 和文総説

1. **Good Cell Culture Practice** 検討のためのワーキンググループ、（青井貴之、浅香勲、阿久津英憲、伊藤弓弦、片岡健、諫田泰成、小島肇、関野祐子、末盛博文、中川誠人、中村 和昭、中村幸夫、藤井万紀子、古江-楠田美保、山崎大樹；五十音順）、「多能性幹細胞培養の留意点」の提案、*Tiss.*

Cult. Res. Commun. 2019, 38, 135-143

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

該当なし

(2) 国際学会等一般演題発表

1. K Shimizu, K Nakamura, Y Kondo. Sex-specific regulation of central vasopressin in mouse sociosexual behavior. Neuroscience 2019: 49th annual meeting of Society for Neuroscience (2019, Chicago)

(3) 国内講演・シンポジウム等

1. 中村和昭、石田誠一、「疾患モデル・安全性評価モデルとしてのヒト iPS 細胞技術の利用」、日本動物実験代替法学会第 32 回大会シンポジウム (2019、つくば)
2. 中村和昭、前川文彦、「動物学から考える動物モデルの活用戦略：種の選択と健康・環境研究への応用」、日本動物学会第 90 回大阪大会 (2019、大阪)

(4) 国内学会一般演題

1. 清水稀恵、中村和昭、近藤保彦、Impaired sexual behavior in female mice deficient for vasopressin receptor genes, v1a and v1b.、日本動物心理学会第 79 回大会 (2019、神奈川)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 文部科学省 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)、主任研究者 田上昭人 (総額 1,200 千円、このうち 840 千円をセンター内主任研究者一括経理) 「マイクロ RNA を介した下垂体ホルモン産生制御とホルモン産生細胞間情報伝達」
2. 文部科学省 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)、主任研究者 中村和昭 (総額 1,300 千円、このうち 940 千円をセンター内主任研究者一括経理) 「アストロサイトを中心とした脳内バソプレシンネットワーク機能の検討」
3. 成育医療研究開発費、主任研究者 宮本幸 (直接経費 990 千円) 「グリア細胞側から神経疾患の病態メカニズムを解く」
4. 文部科学省 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)、主任研究者 宮本幸 (総額 1,100 千円、このうち 770 千円をセンター内主任研究者一括経理) 「中枢ミエリン形成を司る分子ネットワークの解明」

公的研究費 (研究分担者)

1. 成育医療研究開発費、研究分担者 中村和昭 (配分額 300 千円) 30-2 「小児臓器移植医療の標準化・次世代育成に関する研究」
2. 文部科学省 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)、研究分担者 中村和昭 (配分額 200 千円) 「愛着スペクトラム評価システムの開発とその有用性の検討」
3. AMED 日本医療研究開発機構研究費 再生医療実用化研究事業、研究分担者 中村和昭 (配分額 10,000 千円) 「iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究」
4. AMED 日本医療研究開発機構研究費 再生医療実用化研究事業、研究分担者 中村和昭 (配分額 20,000 千円) 「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築」
5. 内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) 第 2 期 「AI (人工知能) ホスpitalによる高度診断・治療システム」、研究分担者 中村和昭 (主任一括計上) 「小児・周産期病院における AI ホスpital機能の実装に基づく実証研究」

民間財団等

1. 次世代バイオ医薬遺品製造技術研究組合、主任研究者 中村和昭 (13,000 千円) 「最適化ウイルス宿主細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築」

【その他】

該当なし

[講演等]

該当なし

[教育活動]

1. 中村和昭 埼玉大学理学部非常勤講師 (基礎生体機能学、基礎生体情報学担当)、平成 28～
2. 中村和昭 埼玉大学大学院理工学研究科連携教授、平成 30 年度～

[社会貢献]

1. 中村和昭 日本毒性学会専任査読員
2. 中村和昭 日本組織培養学会細胞培養基盤教育委員会 (2014 年 4 月～)
3. 中村和昭 日本組織培養学会幹事 (2016 年 4 月～)
4. 中村和昭 医療法人社団弘恵会杉浦医院治験審査委員会委員 (2017 年 6 月～2019 年 6 月)
5. 中村和昭 医療法人社団弘恵会杉浦医院認定再生医療等委員会委員 (2017 年 6 月～)

[受賞]

該当なし

[研究所運営への貢献]

1. 中村和昭 国立成育医療研究センター倫理委員会基礎医学研究部会委員 (2015 年 4 月～)

[倫理委員会承認研究課題]

1. 396 ヒト肝細胞・組織を用いた創薬研究および肝疾患・病態に関する基礎研究
2. 411 ヒト肝型マウスを用いた肝胆道疾患の病態解明と新規治療法の開発研究
3. 1539 愛着関連障害診断の症例検討および被虐待乳幼児とその親のオキシトシン・バゾプレシン濃度 (唾液中) 及びそれら受容体の遺伝子多型についての研究
4. 385 肝移植時に生じる手術摘出肝組織の研究利用
5. 2019-028 診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト
6. 2019-089 HAES 移植後に肝移植を受けた新生児期発症型先天性尿素サイクル異常症患者の予後に
関する臨床研究
7. 2019-173 秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価

【令和 2 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Nawa N, Nakamura K, Fujiwara T. Oxytocin response following playful mother-child interaction in survivors of the Great East Japan Earthquake. *Frontiers in Psychiatry, section Child and Adolescent Psychiatry*. 2020, 3;11:477.
2. Yuki Miyamoto, Marina Tanaka, Hisanaka Ito, Hiroaki Ooizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Tomohiro Torii, and Junji Yamauchi (2020) Expression of kinase-deficient MEK2 ameliorates Pelizaeus-

Merzbacher disease phenotypes in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 531, 445-451

3. Yu Takeuchi, Marina Tanaka, Nanako Okura, Yasuyuki Fukui, Ko Noguchi, Yoshihiro Hayashi, Tomohiro Torii, Hiroaki Ooizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2020) Rare neurologic disease-associated mutations of AIMP1 are associated with inhibitory neuronal differentiation which is reversed by ibuprofen. *Medicines* 7, E25
4. Naoto Matsumoto, Yuki Miyamoto, Kohei Hattori, Akihiro Ito, Hironori Harada, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi (2020) PP1C and PP2A are p70S6K phosphatases whose inhibition ameliorates HLD12-associated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Biomedicines* 8, 89

(2) 英文総説・著書

1. Umezawa A, Sato Y, Kusakawa S, Amagase R, Akutsu H, Nakamura K, Kasahara M, Matsubara Y, Igarashi T. Research and Development Strategy for Future Embryonic Stem Cell-Based Therapy in Japan. *JMA J.* 2020;3(4):287-294.
2. Kohei Hattori, Yu Takeuchi, Arisa Ochiai, Marina Tanaka, Sui Sawaguchi, Naoko Imaizumi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2020) Inhibitory effects of early infantile epileptic encephalopathy 29 (EIEE29)-associated alanyl-tRNA synthetase 1 (AARS1) mutations on neuronal differentiation. *J. Clin. Mol. Med.* 3, 138

(3) 和文原著

該当なし

(4) 和文総説・著書

1. 中村和昭、「再生医療のためのヒト間葉系幹細胞の安定供給」、*医学の歩み*、2020、272、1102-1107.
2. 中村和昭、8 細胞を用いた評価、「細胞培養実習テキスト 第 2 版」、日本組織培養学会編、99-101、2020.
3. 中村和昭、第 4 章 動物の細胞 4.9 がん、「動物の事典」、末光隆志総編集、朝倉書店、182-187 2020.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

該当なし

(2) 国際学会一般演題発表

該当なし

(3) 国内学会講演・シンポジウム

1. 中村和昭、国内医療機関からのヒト体性幹細胞原料の安定供給のためのモデル事業と今後の課題、シンポジウム「同種由来再生医療等製品の原料としてヒト細胞を供給するための公的仕組みのあり方 —英国の制度に学ぶ— / 我が国における細胞バンクのあり方」、第 19 回日本再生医療学会 (2020 年 5 月、WEB 開催)
2. 中村和昭、商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築、AMED ワークショップ「商業利用可能な他家細胞の安定供給の将来展望 —再生医療産業の活性化に向けて—」(2020 年 2 月、東京)
3. 宮本幸、山内淳司、拡がる遺伝性のオリゴデンドロサイト疾患と治療標的分子のハンティング、シンポジウム (2020 年 9 月・日本生化学会年会・横浜)
4. 宮本幸、山内淳司、拡がるペリチェウス・メルツバッヘル病を改善する新しい分子経路、シンポジウム (2020 年 9 月・日本神経化学会年会・八王子)

5. 福井康之、宮本 幸、三五一憲、山内淳司、低分子量 GTP 結合タンパク質 Arf6 と新規の Arf6 エフェクター DHPS は、シュワン細胞の分化とミエリン化を制御する、ワークショップ (2020 年 2 月・日本ミエリン研究会・横浜)

(4) 国内学会一般演題

1. 清水稀恵、近藤保彦、中村和昭、脳領域の活性化の違いが母親選好性を引き起こす、日本動物学会第 91 回大会 2020 (2020、Web 開催)
2. 松田和人、清水稀恵、中村和昭、近藤保彦、マウス線維芽細胞成長因子 5 の学習・記憶機能の調節、第 32 回日本行動神経内分泌研究会 (2020、Web 開催)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 文部科学省 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究、主任研究者 田中理恵子 (総額 1,300 千円、このうち 10,000 千円をセンター内主任研究者一括経理) 「ビタミン E が脂肪細胞の分化を制御する転写因子や microRNA の発現に与える影響」

公的研究費 (研究分担者)

1. 成育医療研究開発費、研究分担者 中村和昭 (配分額 300 千円) 30-2 「小児臓器移植医療の標準化・次世代育成に関する研究」
2. AMED 日本医療研究開発機構研究費 再生医療実用化研究事業、研究分担者 中村和昭 (配分額 15,000 千円) 「iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究」
3. AMED 日本医療研究開発機構研究費 再生医療実用化研究事業、研究分担者 中村和昭 (配分額 20,000 千円) 「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築」
4. 文部科学省 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)、研究分担者 中村和昭 (配分額 200 千円) 「愛着スペクトラム評価システムの開発とその有用性の検討」
5. 内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) 第 2 期 「AI (人工知能) ホスピタルによる高度診断・治療システム」、研究分担者 中村和昭 (主任一括計上) 「小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究」

民間財団等

1. 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合、主任研究者 中村和昭 (13,000 千円) 「最適化ウイルスホスト細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築」
2. 内藤記念女性研究者研究助成金、研究代表者 宮本幸 (直接経費 2,000 千円)

【その他】

[講演等]

該当なし

[教育活動]

1. 中村和昭 埼玉大学理学部非常勤講師 (基礎生体機能学、基礎生体情報学担当)、平成 28～
2. 中村和昭 埼玉大学大学院理工学研究科連携教授、平成 30 年度～

[社会貢献]

1. 中村和昭 日本毒性学会専任査読員
2. 中村和昭 日本組織培養学会細胞培養基盤教育委員会（2014年4月～）
3. 中村和昭 日本組織培養学会幹事（2016年4月～）
4. 中村和昭 医療法人社団弘恵会杉浦医院認定再生医療等委員会委員（2017年6月～）
5. 中村和昭 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合バイオセーフティ委員会委員（2020年4月～）
6. 中村和昭 ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス（初版）、2020年3月経済産業省

[受賞]

該当なし

[研究所運営への貢献]

1. 中村和昭 国立成育医療研究センター倫理委員会基礎医学研究部会委員（2015年4月～）

[倫理委員会承認研究課題]

1. 396 ヒト肝細胞・組織を用いた創薬研究および肝疾患・病態に関する基礎研究
2. 411 ヒト肝型マウスを用いた肝胆道疾患の病態解明と新規治療法の開発研究
3. 1539 愛着関連障害診断の症例検討および被虐待乳幼児とその親のオキシトシン・バゾプレシン濃度（唾液中）及びそれら受容体の遺伝子多型についての研究
4. 385 肝移植時に生じる手術摘出肝組織の研究利用
5. 2019-028 診療記録を用いた医師支援 AI の研究開発プロジェクト
6. 2019-089 HAES 移植後に肝移植を受けた新生児期発症型先天性尿素サイクル異常症患者の予後に関する臨床研究
7. 2019-173 秘密分散・秘密計算技術を使った DPC データのベンチマーク分析ツールの開発とその評価
8. 2020-015 ヒト由来周産期試料を用いた遺伝子治療用ウイルスベクター産生用細胞株の新規樹立
9. 2020-056 再生医療等製品の原材料としての間葉系幹細胞の *quality by design* に基づいた品質評価手法の開発