

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に
基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
研究課題「精神の表出系としての行動異常の
統合的研究」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：内匠 透
（(独)理化学研究所
脳科学総合研究センター、
シニアチームリーダー）

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

精神疾患は何らかの型で行動異常を来す。研究代表者(内匠)グループは、1)染色体工学的手法を用いて、臨床例に基づくヒト染色体 15q11-q13 重複モデルマウスを開発した。15q11-q13 重複は、自閉症の細胞遺伝的異常としてもっとも頻度が高いもので、実際、本 patDp/+マウスを自閉症様表現型のみならずヒトと同じ生物学的(染色体)異常を有する構成的妥当性をも充たす自閉症ヒト型モデルマウスとして確立した(Nakatani et al, Cell 2009)。一方、2)うつモデル動物を用いて気分障害と概日リズムの新規な分子相関関係を明らかにした。本研究は、これらのモデルを基盤として、研究代表者のグループ(内匠)を中心に、共同研究者の山本(数理科学)グループ及び鈴木(薬理学)グループとの共同研究を通して、1)自閉症をはじめとする脳の発達障害及びリズム障害等の行動異常の分子病態解明を多面的に進めるとともに、2)数理モデル解析等による新規診断法の開発、さらには、3)新規治療法の基盤開発を目標とする統合的な研究である。

1)自閉症ヒト型モデル(patDp/+)に関しては、行動異常の原因としてセロトニン(5-HT)系の異常を見出した(Tamada et al, PLoS ONE 2010)。大脳皮質感覚野を中心とした電気生理学的、形態的解析により、patDp/+マウスでは興奮性・抑制性のインバランスがみられ、感覚刺激に対する異常反応を示すことを明らかにした。小脳の機能異常として、運動異常とその異常回路発達に対する原因としてのシナプス可塑性や刈込みの障害を明らかにした(Piochon et al, Nat Commun 2014)。細胞(シナプス)レベルの異常としては、2光子顕微鏡を用いた in vivo イメージング法により、スパイン動態の異常を見いだした(Isshiki et al, Nat Commun 2014)。また、鈴木グループと共同で、patDp/+マウスに、脳内 5-HT 濃度を上昇させると考えられる SSRI を出生直後から一定期間処置したところ、成長後に社会行動の改善が見られることを明らかにした。さらに、無麻酔科下でのマウス fMRI を確立することにより、patDp/+マウスでは他者認識にかかわる嗅覚系回路に異常があることを見出した。一方、責任ゲノム領域の同定のために、より短い3つの長さを有する重複マウスの作製に成功した。さらに、ゲノム編集技術を用いた次世代染色体工学を確立し、自閉症関連ヒト CNV の網羅的 ES ライブラリー作製中である。

2)気分障害モデルでは、概日リズム周期の短縮、リン酸化 GSK3 β の変動(減少)をエンドフェノタイプとして見出した。また、それらを結びつける GSK3 β の標的として、時計タンパク質 PER2、並びに機能的リン酸化部位を同定した。さらに、これらの特異抗体、ノックインマウスを作製した(内匠透、特願 2012-157812)。これらは、今後の気分障害に関する診断、治療の基盤開発のためのトランスレーショナルな研究に用いることが期待される。また、コア時計転写因子である BMAL1 の標的分子の網羅的解析により、Chrono を同定した(Hatanaka et al, Mol Cell Biol 2010)。Chrono は著明な概日リズム発現を示すが、転写翻訳フィードバックループの中で抑制的働くことを明らかにした。全身及び Avp 特異的 Chrono ノックアウトマウスは概日行動リズムの周期が長くなる。さらに Chrono はグルココルチコイド受容体を介する代謝生理に関与するだけでなく、ストレス刺激に対して、直接視床下部で反応する遺伝子である(Goriki et al, PLoS Biol 2014)。今後精神機能等のより高次な機能との関連性が期待される。

山本グループは、数理モデリングを用いて、自閉症や気分障害を含む種々の精神疾患患者の身体活動データの行動組織化則に成功しており、精神疾患の客観的指標として期待される。

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. 自閉症 CNV ヒト型モデルマウスの分子病態解析

概要:

我々が染色体工学的手法を用いて作製した世界初の自閉症 CNV ヒト型モデルマウス(patDp/+)の統合的解析により、その病態としてセロトニン系の異常、E/I 比のインバランスを発見し、セロトニン濃度を変動させることにより表現型のレスキューに成功した。またシナプスレベルの異常として、スパイン動態の異常を見いだした。さらに小脳の機能異常として、運動異常とその異常回路発達に対する原因としてのシナプス可塑性や刈込みの障害を明らかにした。

2. 新規時計遺伝子 Chrono の同定

概要:

コア時計転写因子である BMAL1 の標的分子の網羅的解析により、Chrono を同定した。Chrono は著明な概日リズム発現を示すが、転写翻訳フィードバックループの中で抑制的働くことを明らかにした。全身及び Avp 特異的 Chrono ノックアウトマウスは概日行動リズムの周期が長くなる。さらに Chrono はグルココルチコイド受容体を介する代謝生理に関与するだけでなく、ストレス刺激に対して、直接視床下部で反応する遺伝子である。今後精神機能等のより高次な機能との関連性が期待される。

3. 早期セロトニン系薬物治療

概要:

自閉症ヒト型モデルマウスである patDp/+マウスを用いて、出生後の 3 週間、母乳を介して選択的セロトニン再取り込み阻害薬を投与したところ、5~7 週齢のマウスにおいて、縫線核セロトニン含有神経細胞の機能が改善し、社会行動の改善がみられた。中脳領域ではセロトニン濃度の回復も確認された。少なくとも一部の自閉症においては、出生早期のセロトニン系薬物治療介入によって社会性行動障害の軽減の可能性が示唆された。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. マウスの fMRI システムの確立

概要:

無麻酔下のマウスの fMRI を確立した。げっ歯類においては嗅覚刺激が重要な感覚情報であることを利用して、匂い刺激を提供する導管をマウスの頭部固定に利用して、無麻酔下の fMRI 測定を可能にした。自閉症ヒト型モデルマウス(patDp/+)を用いた解析では、同マウスの社会性嗅覚反応に変異を見いだした。本システムは、今後モデルマウスの高次脳機能解析に貢献することが期待される。

2. 気分障害バイオマーカーとしてのリン酸化抗体

概要:

気分障害のエンドプエのタイプとして、概日周期の短縮とリン酸化 GSK3 β の変動を明らかにした。両者を結ぶ標的時計タンパク質として、PER2、さらにはそのリン酸化部位を同定、リン酸化部位特異的抗体を作製した。本抗体は気分障害のモニターのみならず、将来の標的分子として期待される。また、GSK3 β によるリン酸化変異を有する PER2 ノックインマウスの作製に成功した。本マウスは、分子的原因の同定された気分障害モデルマウスとして貴重である。

3. 精神疾患・発達障害の行動異常の定量化・診断技術の開発

概要:

近年、健康情報学と呼ばれる情報通信技術の健康医療分野への活用が国際的な潮流となっている。特に、モバイル技術を利用した身体活動等の生体信号やライフログのモニタリングシ

システムの開発が産業界も含め精力的に行われている。これらは、大規模な長期連続データから疾患診断・発症に関わる集団・個人因子を探索・同定しようとする試みであるが、本研究で開発した精神疾患・発達障害の行動異常の定量化・診断技術は、このようなシステム開発の中核的役割を果たすと考えられ、今後の健康情報学の発展に多大な貢献をすると期待される。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「内匠」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
内匠 透	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニア・チームリーダー	H21.10～
山下 英尚	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	講師	H21.10～H25.3
山崎 あい子	同上	助教	H21.10～
渡辺 康仁	同上	助教	H21.10～H22.3
玉田 紘太	理化学研究所脳科学総合研究センター	研究員	H21.10～
大塚 晋	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	研究員	H21.10～H24.3
藤井 律子	同上	研究員	H21.10～H25.3
畠中 史幸	理化学研究所脳科学総合研究センター	研究員	H21.10～
Jihwan Myung	同上	研究員	H21.10～
中井 信裕	同上	研究員	H21.10～
藤田 由香	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	技術員	H21.10～H21.12
田ノ上 信太郎	同上	研究員	H22.1～H23.4
貞包 紗千代	同上	技術員	H22.1～H23.3
山脇 洋輔	同上	研究員	H22.4～H24.3
松田 修二	同上	特任助教	H22.5～H25.3
岸本 瑠衣	同上	D1～4	H22.10～H25.9
梅田 稔子	同上	研究員	H23.4～H24.11
郷力 昭宏	同上	D1～4	H23.4～H26.9
仲川 涼子	理化学研究所脳科学総合研究センター	研究員	H23.5～H26.2
野村 淳	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	特任助教	H23.10～
黒坂 哲	同上	特任助教	H23.10～
古米 亮平	同上	特任助教	H24.4～
福本 景太	同上	D1～3	H24.4～
仲西 萌絵	同上	D1～3	H24.4～
杉浦 智仁	同上	D1～3	H24.4～
大久保 紘子	理化学研究所脳科学総合研究センター	技術員	H24.4～
岸本 恵子	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	D1～2	H24.10～
Dian Eurike Septyaningtrias	同上	D1～2	H25.4～
Xioaxi Liu	理化学研究所脳科学総合研究センター	研究員	H25.4～
大内田 理佳	同上	研究員	H25.4～

前田 知花	同上	技術員	H25.4～
本間 綾香	同上	技術員	H25.4～
Chia-Wen Lin	同上	研究員	H26.2～
唐澤 啓子	同上	技術員	H26.2～H26.3
古屋 亜佐子	同上	技術員	H26.4～
中尾 みのり	神戸大学大学院理学研究科	D1	H26.4～
草刈 百合子	理化学研究所脳科学総合研究センター	技術員	H26.5～

研究項目

- ・分子病態解明（責任神経領域の検索、責任ゲノム領域の同定、概日リズム解析）
- ・新規診断法の開発（OMICS 解析、non-coding RNA の解析、数理モデル解析）
- ・治療法の基盤開発（行動解析、エピジェネティクス解析、薬理学的研究、リード探索、アミノ酸解析）

②「山本」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
山本 義春	東京大学教育学研究科	教授	H21.10～
Struzik R. Zbigniew	同上	特任准教授	H21.10～H23.3
菊地 裕絵	国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所	室長	H21.10～
佐々木 司	東京大学教育学研究科	教授	H21.10～
中村 亨	同上	特任准教授	H21.10～
森田 賢治	同上	講師	H25.4～
神尾 陽子	国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所	部長	H25.12～
高橋 秀俊	同上	室長	H25.12～

研究項目

- ・数理モデル解析

③「鈴木」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
鈴木 秀典	日本医科大学大学院医学研究科	教授	H21.10～
齋藤 文仁	日本医科大学	准教授	H21.10～
永野 昌俊	同上	講師	H21.10～
佐藤 寛栄	同上	助教	H21.10～
坂井 敦	同上	講師	H26.4～

研究項目

- ・薬理学的研究

§ 3 研究実施内容及び成果

3. 1 分子病態解明(理化学研究所 内匠グループ)

(1)研究実施内容及び成果

3. 1. 1)分子病態解明 (責任神経領域の検索)

脳の形態学的、神経化学的、さらにはイメージングを用いた解析等により行動異常の責任領域(部位)の検索を目的とした研究を行い、以下のような成果を得た。

1)モノアミン解析

15q 重複モデル(patDp/+)マウスの病態解析を行った。脳内各部位の神経化学的解析により、patDp/+マウスにおいて、脳内セロニン(5-HT)及びその代謝物である HIAA の減少を発見した。発達期の脳部位でも網羅的なモノアミン量の測定を行ったところ、ドーパミンやノルエピネフリンの異常が一部にみられたが、もっとも著明な異常はセロニンの減少であり、発達時期(1~3週)の調べたすべての脳部位においてみられた。この特に発達期のセロニンの低下が、神経系の発達に影響を及ぼし、異常行動の原因の一つとなっていることが示唆された(図1、Tamada et al, 2010)。

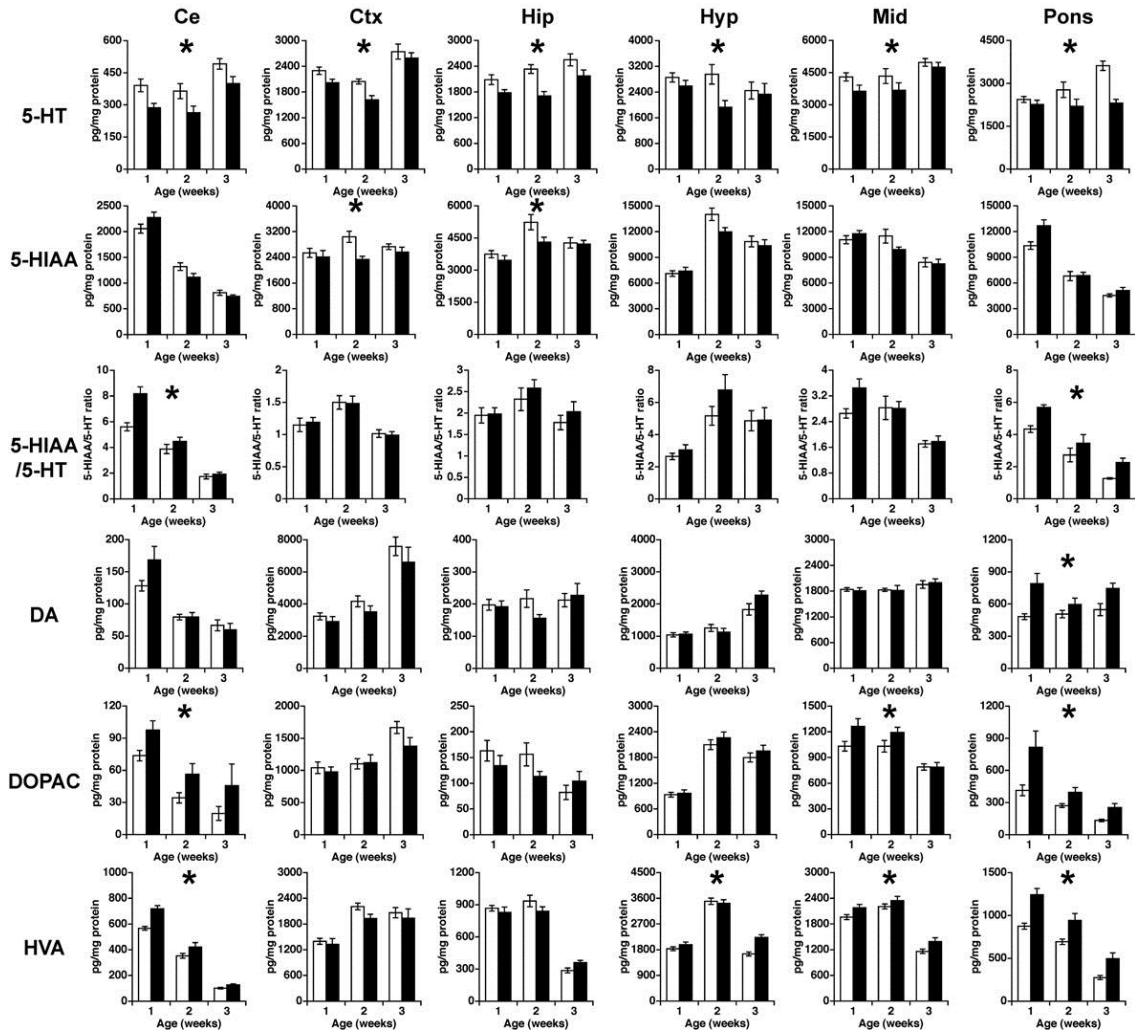


図 1. 発達期脳のモノアミン解析。1、2、3週のマウス脳の脳各部位 (Ce,小脳、Ctx,大脳皮質、Hip,海馬、Hyp,視床下部、Mid,中脳、Pons,橋)のモノアミン及びその代謝物の HPLC を用いた解析、白は野生型、黒は patDp/+マウス

patDp/+マウスではセロトニンの異常はみられなかった(Farook et al, 2012)。また、snoRNAの解析から patDp/+マウスにおける5-HT_{2c}受容体のRNA editingの異常、初代神経細胞における5-HTシグナルの異常を見いだしているが(Nakatani et al, 2009)、in vivo マイクロダイアリスによる解析から、側坐核における5-HT_{2c}刺激によるドーパミン放出の低下が patDp/+マウスでは見られないことを発見した。脳の組織レベルでの形態学的解析では大きな差異が認められなかった。

図1.発達期脳のモノアミン解析。

2) スパインの in vivo イメージング

二光子顕微鏡を用いた in vivo イメージングの解析により、大脳皮質の定常状態のスパインには変化がなかったが、スパインダイナミクスが patDp/+マウスにおいて、変化していた。すなわち、皮質内投射を受ける PSD-95 陽性スパインのダイナミクスの増加がみられた。一方、視床からの入力を受ける gephyrin 陽性スパインでは変化がなかった。このスパインダイナミクスの異常は、他の自閉症モデルマウスでも見られるので、共通のエンドフェノタイプと考えることができる。この皮質内投射を受ける PSD-95 陽性スパインの選択的なスパインダイナミクスの障害が初期の病態変化のコアであり、早期治療介入の標的となりうる(Isshiki et al, 2014)。

4) 小脳機能解析

patDp/+マウスの小脳機能の異常を明らかにした。すなわち運動失調はないものの、歩幅間隔が長くなり、頻度は短くなるなど、運動プログラムの異常を見いだした。また、瞬目反射において条件反応(CR)獲得に異常を認めるが消失には異常がないことなどの運動学習の異常、それに関連した長期抑圧(LTD)の異常を認めるが長期増強(LTP)には異常を認めないなどの小脳皮質における可塑性の異常を明らかにした。さらに、余剰登上線維の発達による消失過程を調べたところ、若い patDp/+マウスでは野生型に比べて多くの登上線維に支配されるプルキンエ細胞の数が増加しており、活動依存性のシナプス刈り込みに障害があることを見いだした。これらの発見は、自閉症における運動異常とその異常回路発達に対する原因としてのシナプス可塑性や刈り込みの障害を示すものである(Piochon et al, 2014)。

5) 肥満解析

症例でも報告されているように、patDp/+マウスは late onset な肥満を呈する。本ヒト染色体15q11-q13領域の父性欠損であるプラダー・ウイリー症候群は、著名な肥満を示し、本領域の肥満表現型への関与が示唆されている。

6) マウス fMRI の確立

社会行動に関する脳内部位、回路を明らかにするために、嗅覚系を指標とするパラダイムを用いて、無麻酔下でのマウス fMRI の系を立ち上げた。

3. 1. 2) 分子病態解明（責任ゲノム領域の同定）

発生工学、染色体工学的手法等を用いて、行動異常の責任領域、遺伝子を同定することを目的とした研究を行い、以下のような成果を得た。

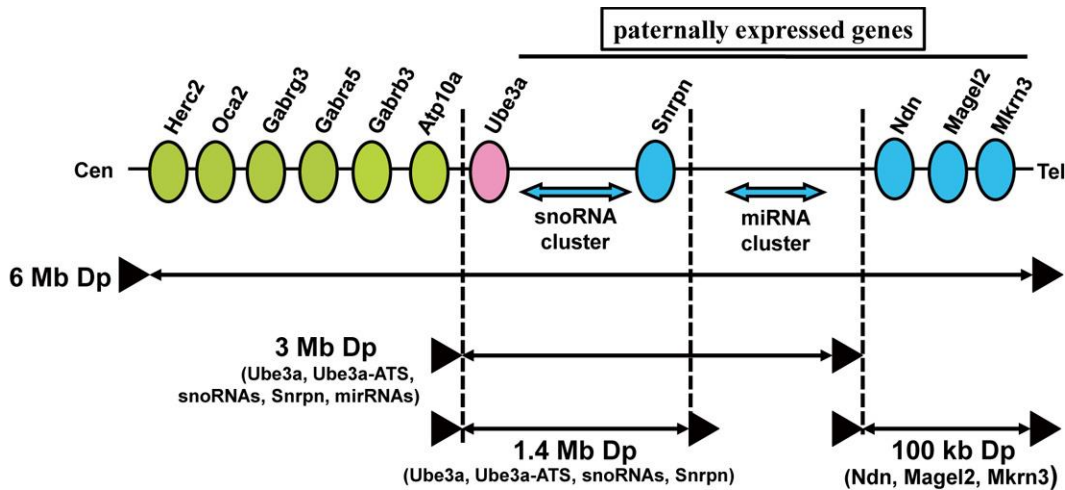


図 4. ヒト染色体 15q-q13 のマウス染色体相同領域における重複領域

1) 責任ゲノム領域の同定のための多種類の長さの重複マウスの作製

patDp/+マウスの ES 細胞を樹立した。体系的にゲノム欠失変異体を作製するために、数百 Kb から 1~2Mb 間隔に loxP 配列を挿入したターゲティングコンストラクトを構築した。一方、Francois Spitz 博士 (EMBL) らの構築したトランスポゾンを利用した loxP 挿入ライブラリーから本領域内に関与するマウスの供与を受けた。これらを組みあわせて、6Mb 内で新たに 3Mb, 1.4Mb, 100Kb の重複マウスを作製した (図 4)。3Mb 重複マウスは 6Mb 重複マウスと同様に late onset の肥満を呈し、新奇環境下での不安度の上昇のような行動学的異常のみならず、成体および生後発達期における脳内セロトニンのインバランスをも有することが分かった。

2) 次世代染色体工学の開発

15q11-q13 重複を含むコピー数多型 (CNV) は、遺伝学的解析から様々な疾患と相関する可能性が示唆されており、自閉症や統合失調症といった精神疾患でも様々な CNV が報告されている。遺伝要因が反映する疾患の解析には、CNV を反映したモデル (細胞・動物) が疾患の病態生理、発症メカニズムの解明、創薬に必須と言える。しかし、既存の染色体操作技術である (Cre-LoxP 法に基づく) 染色体工学は、“技術的に難易度が高い”、“ターゲティング効率が低い”さらに“作製プロセスが長期に渡る”といった理由から、未だ成功例は世界中で我々のものを含む数例にとどまっていた。今回、我々は現状を打開すべく、マウス胚性幹 (ES) 細胞を基に数百キロベースに及ぶ欠失を高効率、簡便かつ迅速に行うプロトコルを開発した。

3) 自閉症関連ヒト CNV の ES ライブラリー作製

上記ゲノム編集技術による簡便迅速かつ高効率な次世代染色体工学の開発の成功により、CNV 変異モデルの作製が比較的容易になった。現在自閉症に関連するヒト CNV 領域は百のオーダーで報告され、さらに増加している。また一方で、モデルからのアプローチにとって、単一モデルでなく、複数モデルの同一プラットフォームにおける解析の意義は大きくなってきた。そこで、新規なプロジェクトとして、自閉症関連ヒト CNV の網羅的マウス ES ライブラリー作製を開始した。バイオインフォマティクス解析により、報告されているヒト CNV を重要度、頻度、注目度の観点から順位付けを行った。

3. 1. 3) 分子病態解明 (概日リズム解析)

概日リズムの視点からとらえた研究を行い、以下のような成果を得た。

1) patDp/+マウスの概日リズム行動解析

patDp/+マウスの概日リズム行動解析を行ったが、光反応を含めて野生型との大きな差はみられなかった。

3) 新規時計遺伝子 Chrono の同定

コア時計転写因子である BMAL1 の網羅的標的分子を探索するために、BMAL1 の特異抗体を作製し、マウスおよびヒト線維芽細胞を用いて、ChIP-chip 及び ChIP-seq を行った。BMAL1 結合領域としては、E-box に加えて CCAATG 領域を同定した。gene ontology 解析では、BMAL1 の標的分子は代謝関連分子であることを明らかにした。異なるサンプル、手法を用いた総合的な解析の結果、BMAL1 の強固な標的として、Per1, Per2, Cry1, Cry2, Rev-erb α , Dbp, Tef, Gm129 の8個の遺伝子を同定した。未知の Gm129 を除くすべてはよく知られた時計 (関連) 遺伝子であった (Hatanata et al, 2010)。

Gm129 はほ乳類にのみ保存される機能ドメインを持たない新規の分子で、Chrono と命名し、細胞から個体に至る統合的解析を行った。Chrono は著明な概日リズム発現を示すが、転写翻訳フィードバックループ (TTFL) の中で HDAC 依存性に抑制的働くことを明らかにした。Chrono ノックアウトマウス及び Avp 特異的 Chrono ノックアウトマウスは概日行動リズムの周期が長くなることがわかった。さらに Chrono はグルココルチコイド受容体 (GR) と結合し、GR を介する代謝生理に関与するだけでなく、ストレス刺激に対して、直接視床下部で反応する遺伝子であることを明らかにした (Goriki et al, 2014)。今後精神機能等のより高次な機能との関連性が期待される。

4) SCN リズム形成と双極性障害

視交叉上核 (SCN) はほ乳類概日リズムの中核であり、約2万個の神経細胞からなる神経核である。SCN 個々のリズムは多様性があり、個々の細胞の周期が長日、短日の季節リズムをコードしていることを明らかにした (Myung et al, 2012)。

3. 2 新規診断法の開発 (理化学研究所 内匠グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

3. 2. 1) 新規診断法の開発 (OMICs 解析)

マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析、ダイレクトナノフロー HPLC システムを用いた MS 解析によるプロテオーム解析、さらにメタボローム解析を行った。それぞれの結果は、他項の研究に活かされている。

3. 2. 2) 新規診断法の開発 (non-coding RNA の解析)

筋緊張低下・性腺発達不全・知的障害・肥満を四大特徴とする遺伝性精神疾患プラダー・ウィリー症候群は、15 番染色体上にクラスターを形成する Snord115, 116 という二種類の小さなノンコーディング RNA の欠失で起こる。これらの RNA は、small nucleolar RNA (snoRNA) という一般にリボソーム RNA の修飾に関わるノンコーディング RNA のファミリーに属するが、Snord115, 116 の特徴的な点は脳で高発現していることであり、特に Snord116 は脳でのみ発現されている。しかしながら、これらの RNA の脳内における機能は不明である。

3. 2. 3) 新規診断法の開発 (数理モデル解析)

山本グループの項参照

3. 3 治療法の基盤開発(理化学研究所 内匠グループ)

(1)研究実施内容及び成果

3. 3. 1) 治療法の基盤開発 (行動解析)

Open field test, Y-maze test, fear-conditioning test などのあらたな行動解析の結果、patDp/+マウスでは新奇環境における不安度の上昇を見出した(Tamada et al, 2010)。また超音波啼鳴(Ultrasonic vocalization, USV)では、あらたに adult においては、求愛コールに相当する USV が patDp/+マウスにおいて著明に減少していた。また詳細な周波数解析の結果、USV の量的な異常だけでなく、質的な異常も見出した(Nakagawa et al, 投稿準備中)。げっ歯類における社会性行動にとって、嗅覚は重要であるが、Olfactory habituation/dishabituation test の結果、patDp/+マウスでは、社会性の匂いに対する dishabituation が見られなかった。さらに、母性行動異常がみられることも見出しており、オキシトシンをはじめとするホルモンとの関連を現在解析中である。

4. 3. 2) 治療法の基盤開発(エピジェネティクス解析)

1) 重複領域上の遺伝子の転写開始領域における DNA メチル化状態の解析:patDp/+マウス脳における詳細なメチル化状態を明らかにするため、バイサルファイトシークエンシングによる DNA メチル化状態の解析を試みた。重複領域上のゲノム刷り込み遺伝子である Snrpn の制御領域、Ube3a および Gabrb3 遺伝子の転写開始点近傍の CpG アイランドについて、大脳皮質、海馬、小脳および肝臓におけるメチル化状態の解析を行った。Snrpn はアレル特異的なメチル化状態を維持し、コピー数に応じたメチル化状態が認められた。Ube3a,Gabrb3 は各組織非メチル化状態であり、patDp/+と野生型に差は認められなかった。解析を行った組織においてゲノム刷り込み遺伝子のメチル化は部位ごとの差は小さく、コピー数変化によるメチル化のかく乱は非常に少ないと思われる。

2) ChIP-seq による小脳における H3K4me3 の解析:H3 サブユニットの 4 番目リジンのトリメチル化(H3K4me3)は発生期より遺伝子発現活性化に関与し、脳の機能に関与する遺伝子や自閉症への関連が示唆されている。これまでに小脳におけるセロトニンの関与が示唆されたため、10 週齢マウスにおいて H3K4me3 に対する抗体を用いてクロマチン免疫沈降を行い、次世代シークエンサーにより解析を行った(ChIP-seq)。Refseq 上の転写開始領域周囲 1Kb および、その他の enrich された領域の周囲 2Kb について比較を行った。patDp/+マウスにおいて染色体 7c 重複領域上の遺伝子の転写開始領域近傍の H3K4me3 修飾は 2 倍程度の明確な差が認められた。他の領域は明確な差が認められなかった。

ウエスタンブロッティングによるヒストン H3 修飾解析:patDp/+マウスと野生型マウスにおけるヒストン修飾の違いを明らかにするため、ヒストン H3 修飾に対する抗体を用いてウエスタンブロッティングを行った。遺伝子発現活性化に関与する H3K4me3 および H3 のアセチル化(H3Ac)、遺伝子発現抑制に関与する H3 の 27 番目リジンのトリメチル化(H3K27me3)を認識する抗体を用い、10 週齢マウスの小脳、中脳、橋/延髄および海馬について解析を行った。patDp/+マウスと野生型マウスに明確な差は認められなかった。

3) 軽微なストレス負荷後における免疫組織化学によるヒストン H3 修飾解析:オープンフィールド試験後のマウスにおけるヒストン修飾状態の解析を行った。patDp/+においてオープンフィールド装置の中央付近に滞在する時間が優位に低く、新規環境下における不安度が高いことが示された。試験後の patDp/+マウスの海馬 CA1 領域の顆粒細胞層において H3Ac が濃く染色され、有意差が認められた。自閉症様行動の表出とヒストン修飾の関連が示唆される。

3. 3. 3) 治療法の基盤開発 (薬理学的研究)
鈴木グループの項参照。

3. 3. 4) 治療法の基盤開発 (リード探索)
1) SSRI
社会行動に関しては、鈴木グループの項参照。

3. 3. 5) 治療法の基盤開発 (アミノ酸解析)
patDp/+マウスの血漿では野生型マウスに比べ、アルギニン、チロシン、アラニン、メチオニン、ヒスチジン、リジン、アンセリン、タウリンなどのアミノ酸がいずれも減少していた。さらに本マウスの脳内では海馬においてスレオニン、ロイシンの減少、中脳・前頭前皮質においてはセリンの減少などが認められた。

3. 4 新規診断手法の開発 (東京大学 山本グループ)
(1) 研究実施内容及び成果

身体活動時系列に基づく精神疾患・発達障害の客観的評価手法の確立を目的に、多様な疾患・病態の長期身体活動連続計測(アクチグラフ計測; >1 週間以上)を行い、疾患・病態(大うつ病性障害、季節性感情障害、不安障害、統合失調症、躁うつ病性障害)に依存した精神行動異常の質的特徴を明らかにし、それらを客観的に特徴づける行動指標(間欠性に関する統計指標)の開発およびその臨床医学的・神経学的妥当性の検証を行ってきた。ここで、本研究で開発してきた間欠性に着目した行動異常の指標とは、身体活動時系列より高活動期間(活動期間)と低活動期間(休息期間)をそれぞれ定義し、それらの継続時間の累積分布の数学的特徴を評価したものである。先行研究において(Nakamura et al., PRL, 2007; Nakamura et al., PLoS ONE, 2008)、休息期間の持続時間分布は広範囲(約1分から約40分)にわたり、両対数表示で直線性を持つべき乗分布に従うが、大うつ病性障害患者では、分布を特徴付けるパラメータ(べき指数) γ の値に高度に有意な低下が見られることを示した。これは、長期にわたる低活動期間頻度の系統的増加を意味し、活動開始という行動面の変化が起こりにくくなったことを意味している。また、うつ病患者における長期休息期間の頻度の増加は、時系列パターンとしては、間欠性(不規則な時間間隔で発生するバースト状パターン)の増大を反映したものと考えられる。すなわち、うつ病患者では健康人と比較して、非一様性がより強い非ポアソン過程となり、この特徴が休息期間分布の γ 値の変化と対応していると考えられる。一方、野生型マウスの微細身体活動から求めた休息/活動期間分布がヒト健康人と全く同一の分布に従うことを発見し、行動制御様式に関連する休息/活動パターンの統計的特性が種を超えて保存されていることを示している(Nakamura et al., PLoS ONE 2008)。さらに、概日リズムの生成に関与する時計遺伝子(Period 2 遺伝子)に変異を有するマウスではうつ病患者と同様なパラメータ変化が見られることを確認している。以上のことが、身体活動時系列の休息/活動期間分布もしくは間欠性指標が精神疾患の客観的評価指標の候補になりうること、またヒトとマウスの行動を同一測度で評価・比較可能であることの根拠を与えている。以下、本プロジェクトで取り組んだ行動指標の疾患・病態特異性や種を超えた普遍的統計則(行動組織化則とする)の機序解明に関する研究成果を簡潔にまとめる。

① 行動異常の客観的評価指標の開発

季節性感情障害: 時計遺伝子との関連が示唆されている季節性感情障害患者の身体活動の行動組織化解析の結果、非定型の病態を持つとされる季節性感情障害患者では、非季節性大うつ病性障害患者で確認された顕著な行動指標 γ の低下(間欠性の増大)は見られなかった。一方、身体活動時系列の周期性成分を解析した結果、季節性・非季節性とも長周期のウルトラディアンリズム成分の有意な減少が確認された。ヒト季節性の大うつ病性障害患者と同様の行動指標の低下が確認された Per2 マウスでも長周期リズム(約3~10時間)の不安定化と崩壊が確認された。この

ことは、行動指標と長周期リズムとの独立性を示唆する。

不安障害: 不安や緊張を伴うことの多い心身症(緊張型頭痛等)や不安障害患者のデータ解析を行った。行動組織化解析の結果、大うつ病性障害患者で確認された間欠性の増大は、これらの疾患患者では確認されず、むしろ不安・緊張の高まりにより指標が増加(間欠性が低下)する傾向を示すことを確認した。このことにより、間欠性指標が抑うつ気分のみでなく、不安・緊張状態も評価可能であることを示唆した。

統合失調症: 陰性症状を持つ統合失調症患者の身体活動データの解析を行った。大うつ病性障害患者と同様な低活動期間の系統的な増加を確認するとともに、うつ病患者では確認できなかった高身体活動の継続性の増大を確認した(Sano et al., PLoS ONE, 2012)。これらのことは、両疾患で低活動・不活動期間の増加という日内身体活動の特徴変化は共有されているものの、活動の継続性が病態の違いを反映していることを意味する。

双極性障害: 躁・うつ状態を高頻度で繰り返す急性交代型の双極性障害患者の対象に、長期連続身体活動計測(>6ヶ月)を行い、病相転移時期を含む身体活動と主観的気分の同時連続記録を得ることに成功した。双極性障害においてもうつ病相では、大うつ病性障害患者と同様、行動指標 γ の低下が確認され、(軽)躁病相では、そのような行動変化の改善が確認された。また、主観的気分と行動指標 γ との間に、有意な相関が存在することを確認し、開発指標が病態・病相の客観的評価に有用であることを確認した。

自閉症スペクトラム障害: 自閉症スペクトラム障害および定型発達の児童の身体活動計測を開始し、行動異常や生体リズム異常等の変調を多角的側面から検討している。

② 身体活動の間欠性による日内の抑うつ気分変動の推定

精神疾患の治療による病態変化や躁うつ病相間の病相転移の評価・予測等を考えた場合、より時間解像度の高い診断指標の確立が重要である。そこで、時間解像度の高い診断手法の確立を目的に、Ecological Momentary Assessment(情報端末等を電子日記として用いて、日常生活下での気分や身体症状等の自覚症状を実時間の問診により記録する手法)で計測した健常人および大うつ病性障害患者の日内の自覚症状の変動と間欠性の増大を反映する統計量との共変性をマルチレベルモデルにより解析した。両群において、身体活動の局所的な間欠性の増大が日内の抑うつ気分と有意に相関することを確認した(Nakamura et al., IJBEM, 2010; Kim et al., PLoS ONE, 2013)。さらに、うつ病患者の1週間のデータを学習データとして用いて個人適合化モデルを構築したところ、モデル構築に使用していない評価データにおいて、身体活動の統計指標のみから有意に抑うつ気分が推定可能であることを確認した。これは、客観的かつ連続計測可能な身体活動により、日常生活下の抑うつ気分を連続的に評価することが可能であることを意味し、うつ病患者の病態変化、さらには発症過程のモニタリングに利用可能な基盤技術となりうる。

③ 時計遺伝子と行動異常との関連および行動組織化則の機序解明:

時計関連遺伝子(BMAL1, Per2, Clock)の欠損・変異マウスの活動データを多角的に検討した。行動解析の結果、Bmal1 や Clock といった主要な概日リズム生成要素は、行動組織化則で記述されるヒト精神疾患様行動異常とは独立であり、ヒトうつ病患者と同様な行動変化は Per2 変異マウスに特有であることを示した(Nakamura et al., PLoS ONE, 2013)。さらに、Per2 遺伝子変異マウスと脳報酬系機能異常との関係に関する報告が存在すること、また、我々が提案した優先度に基づき行動選択を行う意思決定過程を組み込んだ待ち行列モデル(脳内意思決定システム、もしくは、脳内の情動・報酬系のパラメータ値の変化)により、身体活動における統計則とその変化を再現できることから、行動則の変化に報酬系機能異常が関連することを示唆した。これは、遺伝子発現とそれによって引き起こされる脳機能変化を介した行動異常との関連を評価したものと考えられる。

3. 5 発達障害モデル動物における行動異常の薬理学的研究(日本医科大学 鈴木グループ) (1)研究実施内容及び成果

①研究のねらい

自閉症モデルとして patDp/+マウスを用いて、自閉症における行動異常病態を説明しうる神経伝達および修飾機構の異常を解明し、早期薬物治療の可能性を検討することを目的とした。そのために、他の自閉症様症状を示すマウスでも観察されている「低セロトニン状態」に焦点を当て、本状態の責任部位候補と考えられる脳内セロトニン神経細胞核およびその投射部位に関して、細胞特性、受容体、神経伝達の修飾機構について明らかにし、薬理的介入の効果を検討した。

②研究実施方法

1) 妊娠期ラットに対しストレスホルモンのグルココルチコイドであるデキサメタゾン投与し、その母親から生まれた仔の脳内セロトニン関連分子の変化及び行動変化を解析した。また、出生直後から脳内セロトニン濃度を上昇させる SSRI あるいはセロトニン受容体作働薬を一定期間投与した。

2) セロトニン神経細胞が多く分布しており、小脳、間脳、大脳皮質や辺縁系など広く中枢神経系に軸索を投射している中脳背側縫線核(DRN)において、電気生理学的特性を検討した。5~7週齢のマウスを用いて DRN における神経細胞の膜特性(静止膜電位、膜入力抵抗)や活動電位発生に関わる因子(閾値、活動電位幅、入力-出力関係)を電流固定法により調べた。これらの結果を基に、patDp/+マウスの同領域における神経細胞あるいはシナプス修飾作用などを野生型と比較検討することにより、病態を説明しうる神経伝達およびその修飾機構の異常を検索した。

3) 自閉症における早期薬物治療介入の可能性を検討するために、モデルとして patDp/+マウスを用いて、脳内セロトニン濃度を上昇させると考えられる SSRI を出生後3週間投与し、その成長後の効果について、生化学、生理学、行動学的に検討した。

4) 自閉症の随伴症状としてよくみられる不安症状に対する治療の可能性を検討するために、patDp/+マウスを用いて、脳内ミクログリアの形態的異常を探索した。さらに、ミクログリア活性を修飾するミノサイクリンを周産期にのみ母体に投与し、成長後の不安様行動に対する効果を観察した。

③当初の研究計画に対する現在の研究進捗状況と得られた成果

1) 妊娠時に母体に負荷されるストレスが子供に与える影響を調べるために、妊娠期ラットへストレスホルモンのグルココルチコイドであるデキサメタゾン投与し、その母親から生まれた仔の脳内分子レベルの変化及び行動変化を解析した。オスの仔は発達期に 5-HT_{1A} 受容体 mRNA と脳内セロトニン濃度の変化が先行し、不安様行動が成長後に出現することを見出した。この仔を出生直後に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)および 5-HT_{1A} 受容体アゴニストで処置すると行動異常が回復した。

本研究から低セロトニン状態が成長後の不安様行動と関連し、出生後早期の SSRI 投与によって、成長後の行動の改善がみられることが明らかになった。この結果は、脳内低セロトニン状態を示す patDp/+マウスにおいても、早期治療効果の可能性を示唆した。

2) patDp/+マウスを用いた生化学的な先行研究では、脳内セロトニン濃度の低下が示されているため、セロトニン神経細胞が多く分布しており、小脳、間脳、大脳皮質や辺縁系など広く中枢神経系に軸索を投射している中脳背側縫線核(DRN)を電気生理学的研究の関心領域とした。自閉症モデル動物における GABA 作動性神経細胞の特性を比較検討する為に、先行研究として GAD67-GFP マウスを用いた背側縫線核内の GABA 作動性神経細胞、セロトニン作動性神経細胞、グルタミン酸作動性ニューロン、それぞれの生物物理学的・薬理的細胞特性を比較して各々の特徴を明らかにした。さらに背側縫線核 GABA ニューロンにおけるセロトニン修飾作用の多様性と、それを担う 5-HT 受容体サブタイプの同定を行った。これらの結果は、十分解明されていなかった

DRNに分布する神経細胞の特性を明らかにし、patDp/+マウスを用いた縫線核の電気生理学的検討の基礎となった。

以上の結果から、当初の計画どおり、自閉症における行動異常病態を説明する神経伝達および修飾機構の異常を解明し、早期薬物治療の可能性を検討する目的は概ね達成できたと考える。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際 (欧文) 誌 27 件)

1. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R and Kawakami H: Optineurin mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, vol. 465, No.7295, pp223-226, 2010. (DOI:10.1038/nature08971)
2. Kota Tamada, Shozo Tomonaga, Fumiyouki Hatanaka, Nobihiko Nakai, Keizp Takao, Tsuyoshi Miyakawa, Jin Nakatani and Toru Takumi, Decreased exploratory activity in a mouse model of 15q duplication syndrome; implications for disturbance of serotonin signaling. *PLoS ONE*, vol. 5, No 12, e15126, 2010. (DOI:10.1371/journal.pone.0015126)
3. Takako Noguchi, tomoko Michihata, Wataru Nakamura, Toru Takumi, Ritsuko Shimizu, Masayuki Yamamoto, Masaaki Ikeda, Yoshihiro Ohmiya and Yoshihiro Nakajima. Dual-color luciferase mouse directly demonstrates coupled expression of two clock genes, *Biochemistry*, vol. 49, No. 37, pp8053-8061, 2010. (DOI:10.1021/bi100545h)
4. Fumiyouki Hatanaka, Chiaki Matsubara, Jihwan Myung, Takashi Yoritaka, Naoko Kamimura, Shuichi Tsustumi, Akinori Kanai, Yutaka Suzuki, Paolo Sassone-Corsi, Hiroyuki Aburatani, Suimio Sugano and Toru Takumi, "Genome-wide profiling of the core clock protein BMAL1 targets reveals strict relationship with metabolism" *Molecular and Cellular Biology*, vol. 30, No 24, pp5636-5648, 2010. (DOI:10.1128/MCB.00781-10)
5. Nakamura, T., M. Sone, N. Aoyagi, Z. R. Struzik, and Y. Yamamoto. Association of local statistics of locomotor activity with momentary depressive mood. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 12: 121-126, 2010.
6. Hiroshi Ito, Masatoshi Nagano, Hidenori Suzuki and Takayuki Murakoshi. Chronic stress enhances synaptic plasticity due to disinhibition in the anterior cingulate cortex and induces hyper-locomotion in mice. *Neuropharmacology*, 58: 746-757, 2010. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.12.011
7. Mitsumasa Murano, Fumihito Saitow and Hidenori Suzuki. Modulatory effects of serotonin on glutamatergic synaptic transmission and long-term depression in the deep cerebellar nuclei. *Neuroscience*, vol. 172, pp 118-128, 2011 (DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.037)
8. Hirono M, Saitow F, Kudo M, Suzuki H, Yanagawa Y, Yamada M, Nagao S, Konishi S, Obata K. Cerebellar Globular Cells Receive Monoaminergic Excitation and Monosynaptic Inhibition from Purkinje Cells. *PLoS ONE*, 7: e29663. (2012) doi:10.1371/journal.pone.0029663
9. M Febin Farook, Michael DeCuypere, Keith Hykand, Toru Takumi, Mark S LeDoux, Lawrence T Reiter: Altered serotonin, dopamine and norepinephrine levels in 15q duplication and Angelman syndrome mouse models. *PLoS ONE* 2012;7(8):e43030. doi: 10.1371/journal.pone.0043030.
10. Boris Rogelj, Laura E Easton, Gireesh K Bogu, Lawrence W Stanton, Gregor Rot, Tomaz Curk, Blaz Zupan, Yoichiro Sugimoto, Miha Modic, Nejc Haberman, James Tollervey, Ritsuko Fujii, Toru Takumi, Christopher E Shaw, Jernej Ule: Widespread binding of FUS along nascent RNA regulates splicing in the brain. *Scientific Reports*, 2012;2:603. doi: 10.1038/srep00603.
11. Vijayalaxmi C Nalavadi, Laura E Griffin, Philip Picard-Fraser, Andrew M Swanson, Toru Takumi, Gary J Bassell: Regulation of zipcode binding protein 1 transport dynamics in axons by myosin Va. *The Journal of Neuroscience*, Oct 24;32(43):15133-41. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2006-12.2012.

12. Kazima Bulayeva, Todd Lencz, Stephen Glatt, Toru Takumi, Farida Gurganova, Hideshi Kawakami, Oleg Bulayev: Mapping genes, related to early onset major depression disorder in Dagestan genetic isolates. *Turkish Journal of Psychiatry*, 2012 Fall;23(3):161-70.
13. Jihwan Myung, Sungho Hong, Fumiyuki Hatanaka, Yoshihiro Nakajima, Erik De Schutter, Toru Takumi: Period coding of Bmal1 oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 2012 Jun 27;32(26):8900-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5586-11.2012.
14. G Mazzocchi, Y Cai, S Liu, M Francavilla, F Giuliani, A Piepoli, V Pazienza, M Vinciguerra, T Yamamoto, T Takumi. REV-ERBa and the clock gene machinery in mouse peripheral tissues: a possible role as a synchronizing hinge. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 2012 Apr-Jun;26(2):265-76.
15. Gianluigi Mazzocchi, Massimo Francavilla, Valerio Pazienza, Giorgia Benegiamo, Ada Piepoli, Manlio Vinciguerra, Francesco Giuliani, Takuro Yamamoto, Toru Takumi: Differential patterns in the periodicity and dynamics of clock gene expression in mouse liver and stomach. *Chronobiology International*, 2012 Dec;29(10):1300-11. doi: 10.3109/07420528.2012.728662.
16. Wataru. Sano, Toru Nakamura, Kazuhiro Yoshiuchi, Tsuyoshi. Kitajima, Akiko Tsuchiya, Yuichi Esaki, Yoshiharu Yamamoto, Nakao Iwata, "Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia", *PLoS ONE*, 7(8), e43539, 2012 (DOI: 10.1371/journal.pone.0043539)
17. Toru Nakamura, Toru Takumi, Atsuko Takano, Fumiyuki Hatanaka, Yoshiharu Yamamoto, "Characterization and modeling of intermittent locomotor dynamics in clock gene-deficient mice", *PLoS ONE*, 8(3), e58884, 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0058884)
18. Masatoshi Nagano, Mingyan Liu, Hirofumi Inagaki, Tomoyuki Kawada, Hidenori Suzuki. Early intervention with fluoxetine reverses abnormalities in the serotonergic system and behavior of rats exposed prenatally to dexamethasone. *Neuropharmacology*, 63: 292-300, 2012. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.03.027
19. Yoshihiro Gocho, Atsushi Sakai, Yuchio Yanagawa, Hidenori Suzuki, Fumihito Saitow. Electrophysiological and pharmacological properties of GABAergic cells in the dorsal raphe nucleus. *The Journal of Physiological Sciences*, 63:147-154, 2013. (DOI: 10.1007/s12576-012-0250-7)
20. Ritsko Matsumura, Chiaki Matsubara, Koichi Node, Toru Takumi and Makoto Akashi, "Nuclear receptor-mediated cell-autonomous oscillatory expression of the circadian transcription factor, neuronal PAS domain protein 2", *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, No 51, pp36548-36553, 2013 (DOI: 10.1074/jbc.M113.517235)
21. Akihiko A. Adachi, Atsuko Fujioka, Mamoru Nagano, Kohhei. Matsumoto, Toru Takumi, Takashi Yoshimura, Sshizufumi Ebihara, Yoshifumi Yokota and Yasufumi Shigeyoshi, "Helix-loop-helix protein Id2 stabilizes mammalian circadian oscillation under constant light conditions", *Zoological Science*, vol. 30, No. 12, pp1011-1018, 2013 (DOI: 10.2108/zsj.30.1011)
22. Jinhyuk Kim, Toru Nakamura, Hiroe Kikuchi, Tsukasa Sasaki and Yoshiharu Yamamoto, "Co-variation of depressive mood and locomotor dynamics evaluated by ecological momentary assessment in healthy humans", *PLoS ONE*, 8(9), e74979-1-12, 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0074979)
23. Hiromasa Satoh, Lihui Qu, Hidenori Suzuki and Fumihito Saitow, "Depolarization-induced depression of inhibitory transmission in cerebellar Purkinje cells", *Physiological Reports*, 1, (3) e00061, 2013. (DOI: 10.1002/phy2.61.)
24. Akihiro Goriki, Fumiyuki Hatanaka, Jihwan Myung, Jae Kyoung Kim, Takashi Yoritaka, Shintaro Tanoue, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Katsumi Fujimoto, Yukio Kato, Takashi Todo, Akio Matsubara, Daniel Forger and Toru Takumi. A novel protein,

- CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. *PLoS Biology*, vol. 12, No 4, e1001839, 2014. (DOI: 10.1371/journal.pbio.1001839)
25. Masaaki Isshiki, Shinji Tanaka, Toshihiko Kuriu, Katsuhiko Tabuchi, Toru Takumi and Shigeo Okabe. Enhanced synapse remodeling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nature Communications*, vol. 5, 4742, 2014. (DOI: 10.1038/ncomms5742)
26. Ellegood J, Anagnostou E, Babineau BA, Crawley JN, Lin L, Genestine M, DiCicco-Bloom E, Lai JK, Foster JA, Peñagarikano O, Geschwind DH, Pacey LK, Hampson DR, Laliberté CL, Mills AA, Tam E, Osborne LR, Kouser M, Espinosa-Becerra F, Xuan Z, Powell CM, Raznahan A, Robins DM, Nakai N, Nakatani J, Takumi T, van Eede MC, Kerr TM, Muller C, Blakely RD, Veenstra-VanderWeele J, Henkelman RM, Lerch JP. Clustering autism: using neuroanatomical differences in 26 mouse models to gain insight into the heterogeneity. *Molecular Psychiatry*, vol. 20, No. 1, pp118-125, 2015. (DOI: 10.1038/mp.2014.98)
27. Claire Piochon, Alexander Kloth, Giorgio Grasselli, Heather Titley, Hisako Nakayama, Kouichi Hashimoto, Vivian Wan, Dana Simmons, Tahra Eissa, Jin Nakatani, Adriana Cherskov, Taisuke Miyazaki, Masahiko Watanabe, Toru Takumi, Masanobu Kano, Samuel Wang, and Christian Hansel. Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy number variation mouse model of autism. *Nature Communications*, vol. 5, 5586, 2014. (DOI: 10.1038/ncomms6586)
28. Ellegood J, Anagnostou E, Babineau BA, Crawley JN, Lin L, Genestine M, DiCicco-Bloom E, Lai JK, Foster JA, Peñagarikano O, Geschwind DH, Pacey LK, Hampson DR, Laliberté CL, Mills AA, Tam E, Osborne LR, Kouser M, Espinosa-Becerra F, Xuan Z, Powell CM, Raznahan A, Robins DM, Nakai N, Nakatani J, Takumi T, van Eede MC, Kerr TM, Muller C, Blakely RD, Veenstra-VanderWeele J, Henkelman RM, Lerch JP. Clustering autism: using neuroanatomical differences in 26 mouse models to gain insight into the heterogeneity. *Molecular Psychiatry*, vol. 20, No. 1, p1, 2015. (DOI: 10.1038/mp.2014.168)
29. Ellegood J, Nakai N, Nakatani J, Henkelman RM, Takumi T, Lerch JP. Neuroanatomical phenotypes are consistent with autism-like behavioral phenotypes in the 15q11-13 duplication mouse model. *Autism Research*, in press. (DOI: 10.1022/aur.2014.1469)
30. J. Nomura, H. Jaaro-Peled, E. Lewis, P. Nunez-Abades, F. Huppe-Gourgues, Tyler Cash-Padgett, F. Emiliani, M. A. Kondo, A. Furuya, M. A. Landek-Salgado, Y. Ayhan, A. Kamiya, T. Takumi, R. Haganir, M. Pletnikov, P. O'Donnell and A. Sawa: Role for neonatal D-serine signaling: prevention of physiological and behavioral deficits in adult Pick1 knockout mice. *Molecular Psychiatry*, in press
31. T. Shigemori, A. Sakai, T. Takumi, Y. Itoh and H. Suzuki: Altered microglia in the amygdala are involved in anxiety-related behaviors of a copy number variation mouse model of autism. *Journal of Nippon Medical School*, in press.
32. Y. Kino, C. Washizu, M. Kurosawa, M. Yamada, H. Miyazaki, T. Akagi, T. Hashikawa, H. Doi, T. Takumi, H. Adachi, G. Sobue, G. Hicks, N. Hattori, T. Shimogori and N. Nukina: FUS/TLS is an aggregation-dependent modifier of neurodegeneration and essential for normal brain integrity and function. *Acta Neuropathologica Communications*, in press.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

①査読審査の入る proceedings 等

1. Toru Takumi, "A humanoid mouse model of autism", *Brain & Development*, vol. 32, No. 9, pp.753-758, 2010. (DOI:10.1016/j.braindev.2010.05.001)
2. Toru Takumi, "The neurobiology of mouse models syntenic to human chromosome

- 15q”, *Journal of Neurodevelopmental Disorder*, Vol. 3, pp270-281, 2011 (DOI: 10.1007/s11689-011-9088-1)
3. R. Fujii and T Takumi: Animal models of ALS. J. Avila, J.J. Lucas and F. Hernandez ed: Animal models for neurodegenerative disease. RSC Publishing, Cambridge, UK, pp177-213, 2011.
4. Jun Nomura, Toru Takumi Animal models of psychiatric disorders that regulate human copy number variation. *Neural Plasticity*, 2012;2012:589524. doi: 10.1155/2012/589524.
5. Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto, “Behavioral organization of locomotor activity and its modeling”, Proceedings of SCIS&ISIS2012, pp. 1013-1016, 2012
6. Toru Nakamura, Toru Takumi, Atsuko Takano, Yoshiharu Yamamoto, “Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice”, Proceedings of BSI12, pp. 9-12, 2012
7. Saitow F, Hirono M, Suzuki H. Serotonin and Synaptic Transmission in the cerebellum. In: Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders, (eds. M. Manto, D.L. Gruol, J.D. Schmahmann, N.Koibuchi, F. Rossi), Springer. 2012.
8. Xiaoxi Liu and Toru Takumi. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. vol. 452, No. 2, pp244-253, 2014. (DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.108)
9. J. Kim, T. Nakamura, H Kikuchi, K. Yoshiuchi, Y. Yamamoto, Co-variation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity Evaluated by Ecological Momentary Assessment in Major Depressive Disorder, Proceedings of IEEE EMBC 2014, pp. 6635-6638, 2014.
10. Kota Tamada and Toru Takumi: Serotonin disturbance in mouse models of autism spectrum disorders. Pierre L Roubertoux ed: Organism Models of Autism Spectrum Disorders. Humana Press, New York, pp239-262, 2015.

②その他

1. 内匠 透:発達障害ヒト型モデルマウス、生体の科学、61:65-70、2010
2. 内匠 透:自閉症ヒト型モデルマウスの開発、最新医学、65:294-309、2010
3. 内匠 透:自閉症ヒト型モデルマウスの開発、日本医師会雑誌、138:2575-2577、2010
4. 内匠 透:染色体工学を用いた発達障害のヒト型モデルマウスの作製と解析、実験医学、28:693-698、2010
5. 内匠 透:体内時計のからくり、NPO 法人 脳の世紀推進会議編:こころの働きと病・覚醒剤、pp75-96、クバプロ、東京、2010
6. 内匠 透. noncoding RNAと精神疾患. 実験医学 28:1509-1514, 2010.
7. 内匠 透. 概日時計と気分障害. Clinical Neuroscience 28:720-721, 2010.
8. 内匠 透. 自閉症のモデルマウス. Medical Practice 27:1588-1589, 2010.
9. 中村 亨, 内匠 透, 吉内一浩, 山本義春. 身体活動時系列にみる動物行動の組織化とその生成機序. 計測と制御 49: 844-849, 2010.
10. 中村 亨, 菊地 裕絵, 吉内 一浩, 山本 義春. 数理科学モデルから行動障害を解く. 精神科 18(5), 2010.
11. 内匠 透. 自閉症のモデルマウス. 脳21 14:78-83, 2010.
12. 内匠 透. 自閉症ヒト型モデルマウスの開発と小児神経学への展開. 脳と発達 43:91-94, 2011.
13. 内匠 透. 分子生物学から疾患生物学へ. 分子精神医学 11:214-215, 2011.
14. 内匠 透. 精神疾患の基礎と臨床、特集編輯. MSD メディカル・サイエンス・ダイジェスト, 37. 2011.
15. 内匠 透. 総論:生物学的異常としての精神疾患、MSD メディカル・サイエンス・ダイジェスト, 37: 395-397, 2011.
16. 福本景太, 内匠 透. 自閉症患者における染色体異常を基にしたモデルマウスの作成と精神

疾患へのアプローチ、化学と生物, 49: 672-677, 2011.

17. 玉田紘太, 中井信裕, 内匠 透. 自閉症ヒト型モデルマウスの開発、生化学 83: 841-845, 2011.
18. 五林優子, 内匠 透. ヒト型自閉症モデルマウス、BRAIN and NERVE. 63, 1111-1116, 2011.
19. 内匠 透. ヒト型自閉症マウスモデル、医学のあゆみ、239, 708-712, 2011.
20. 内匠 透. 自閉症のモデルとしてのヒト染色体領域重複モデルマウス、BIO Clinica、26, 1146-1150, 2011.
21. 内匠 透. 自閉症ヒト型モデルマウスの作製と解析. 日本神経精神薬理学雑誌 31:219-222, 2011.
22. 内匠 透. 自閉症モデルマウスとしてのヒト染色体 15q11-13 重複モデル、疾患モデルの作製と利用:脳・神経疾患 三品昌美編. エル・アイ・シー、東京:pp242-253, 2011.
23. 中井信裕、内匠 透. 発達障害、疾患モデルマウス表現型解析指南 山村研一、若菜茂晴編. 中山書店、東京:pp84-92, 2011.
24. 築沢良亮、畠中史幸、内匠 透. 食物栄養とリズム、文教臨床栄養研究会誌 29:5-6, 2011.
25. 福本景太, 内匠 透. 自閉症の動物モデル、Clinical Neuroscience, 30: 345-348, 2012.
26. 内匠 透. 自閉症と睡眠・消化管障害、実験医学 30, 2018-2021, 2012.
27. 内匠 透. Duplication of human chromosome 15q11-q13. 分子精神医学 12:38-40, 2012.
28. 仲西萌絵、内匠 透、A mouse model of 15q duplication towards understanding of the pathophysiology of autism, 日本生物学的精神医学会誌、23, 267-271, 2012.
29. 内匠 透. リズムと精神疾患. 時間生物学. 海老原史樹文、吉村崇編. 化学同人、京都: pp103-104, 2012.
30. 岸本恵子、内匠 透、シナプスの破綻としての発達障害、日本生理学雑誌、75, 82-83, 2013.
31. 内匠 透、自閉症、日本臨床、71, 2179-2181, 2013.
32. 中井信裕、内匠 透、オプトジェネティクスを用いた異常行動の神経メカニズムの解明. オプトジェネティクスー光工学と遺伝学による行動制御技術の最前線ー エヌ・ティー・エス、東京: pp177-190, 2013.
33. 内匠 透、自閉症の疾患モデル、糸川昌成監修:メンタル医療、シーエムシー出版、東京: pp113-122, 2013.
34. 中村 亨, 武井邦夫, 種市摂子, 金 鎮赫, 佐々木司, 山本義春, “身体活動時系列に基づく双極性障害の病相転移予測”, pp. 179-195(『不安障害と双極性障害』, 貝谷久宜・佐々木司/不安・抑うつ臨床研究会編, 日本評論社), 2013年10月出版.
35. 中村 亨, 山本義春, “自発的身体活動の生成機序と精神疾患における破綻原理の解明”, 日本神経回路学会誌, 第20巻, 第3号, pp. 123-134, 2013.
36. 中村 亨, 武井邦夫, 種市摂子, 金 鎮赫, 佐々木司, 山本義春, “潜在する双極性障害を見つげるためにー行動解析の観点からー”, 精神科, 第22巻, 第6号, pp. 599-604, 2013
37. 仲西萌絵、内匠 透、コピー数多型と精神疾患、生体の科学、65, 16-19, 2014.
38. 岸本恵子、野村 淳、内匠 透、自閉症のモデル動物、分子精神医学、14, 119-124, 2014.
39. 野村 淳、内匠 透、TALEN および CRISPR/Cas9 を用いた染色体改変法、山本卓編、実験医学別冊、今すぐ始めるゲノム編集、羊土社、東京:pp73-80, 2014.
40. 内匠 透、櫻井武、Developmental psychiatric disorders: Understanding genes, circuits, and neurobiology using mouse models, 日本生物学的精神医学会誌、25, 187-189, 2014.
41. 畠中史幸、中尾みのり、内匠 透、新たな時計遺伝子 Chrono の機能、分子精神医学、15, 48-50, 2015.
42. 岸本恵子、野村 淳、内匠 透、自閉症スペクトラム障害の動物モデル、Clinical Neuroscience, 33, 201-205, 2015.
43. 黒坂 哲、内匠 透、神経細胞におけるRNA障害と脳内環境の関連研究、高橋良輔、漆谷真、山中宏二、樋口真人編 脳内環境ー維持機構と破綻がもたらす疾患研究、遺伝子医学 MOOK 26、メディカルドゥ、東京:pp43-47, 2014.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 52 件、国際会議 29 件)

(国際)

1. Takumi T (Hiroshima University): Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human chromosome 15q11-13 duplication seen in autism 2009 Autumn Meeting of Korean Endocrine Society (KES), Busan, South Korea, 6-7 Nov 2009
2. Y. Yamamoto (The University of Tokyo), T. Takumi, T. Nakamura, H. Kikuchi, K. Yoshiuchi, and Z. R. Struzik. Universality of dynamical properties of locomotor activity in mice and humans and its breakdown in depression. *EMBL Workshop on Translating Behaviour: Bridging Clinical and Animal Model Research*. EMBL, Heidelberg, Germany, November 14 - 16, 2009.
3. Yamamoto, Y (The University of Tokyo). Universal laws of behavioral organization in mice and humans and the breakdown in depression. *The 3rd International Symposium on Mobiligence*, Awaji, Japan, November 19 - 21, 2009.
4. Takumi T (Hiroshima University): A mouse model for developmental brain disorder made by a chromosome-engineering technique. International Conference on Brain Function and Development, Fukui, 25-26 Jan 2010
5. Takumi T (Hiroshima University): A mouse model for autistic spectrum disorder. The 13th Conference of Peace through Mind Brain Science, Hamamatsu, 23-25 Feb 2010
6. Toru Takumi (Hiroshima University), Neurobiology of chromosome 15 copy variants in mice, Keystone Symposia, Snowbird, UT, USA, April 11-15, 2010
7. Toru Takumi (Hiroshima University), Molecular Neurobiology of TLS/FUS, BRI International Symposium 2010, Niigata, Nov 22-23, 2010
8. Toru Takumi (Hiroshima University), Towards molecular understanding of neuropsychiatric behavioral diseases, *Chinese Academy of Science*, Beijing and Wuxi, China, May 2011.
9. Toru Takumi (Hiroshima University), A mouse model for 15q duplication towards understanding the pathophysiology of autism, *Institut Pasteur*, Paris, France, June 2011.
10. Toru Takumi (Hiroshima University), Rhythm and the blues, Worldsleap 2011, Kyoto, Oct 16-20, 2011
11. Toru Takumi (Hiroshima University), A mouse model for 15q duplication syndrome towards understanding of molecular pathophysiology of autism, The 32nd Naito Conference, Hokuto, Yamanashi, Oct 18-21, 2011
12. Toru Takumi (Hiroshima University), Significance of model mouse of ASD, Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, Tokyo, December 1-3, 2011
13. Toru Takumi (Hiroshima University), The humanoid mouse model of autism by a chromosome-engineering technique, Conference on Systems Neuroscience and Rehabilitation, SNR2012, Tokorozawa, Saitama, March 14-15, 2012
14. Yoshiharu Yamamoto (The University of Tokyo), Noise and fluctuations in human physiology: anomalous statistics in health and diseases, The 21st International Conference on Noise and Fluctuations, Toronto, Canada, June 12-16, 2011 (基調講演)
15. Toru Nakamura (The University of Tokyo), Depressed Human Dynamics: Behavioral Organization of Locomotor Activity and its Modeling, 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Boston, MA, USA, August 30 - September 3, 2011
16. Toru Takumi (Hiroshima University), Circadian network of Bmal1, SRBR 2012, Destin, FL, USA, 19-23 May, 2012.
17. Toru Takumi (Hiroshima University), Molecular links between rhythm and mood, 1st Swiss Chronobiology Meeting, Fribourg, Switzerland, 6 Sept, 2012.
18. Toru Takumi (Hiroshima University), A mouse model of 15q duplication syndrome

towards understanding of molecular pathophysiology of autisms, UK-Japan Workshop, Tokyo, 26-27 Feb, 2013

19. Yoshiharu Yamamoto (The University of Tokyo), Of mice and men -- Universality in behavioral organization, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Sapporo, Japan, September 9, 2012.

20. Toru Takumi (RIKEN), Identification of novel targets and pharmacotherapeutic strategies in a mouse model of autism, Roche Autism Collaboration & Innovation Network Meeting, (Basel, Switzerland), June 6-7, 2013.

21. Toru Takumi (RIKEN), Development of chromosome-engineered mice towards understanding pathophysiology of autism, WFSBP Congress 2013: 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 23-27 June, 2013.

22. Toru Takumi (RIKEN), The final core clock gene, Chrono, 2nd Swiss Chronobiology Meeting, Fribourg, Switzerland, Sept 5, 2013.

23. Toru Takumi (RIKEN), Synapses and serotonin in a CNV mouse model for autism, ESF-FENS Conference "The Neurobiology of Synapses and their Dysfunction", Stresa, Italy, 13-17 October, 2013.

24. Toru Takumi (RIKEN), Rhythm and blues in mammals, The 2nd Annual IIS Symposium, Tsukuba, Ibaragi, 20 January, 2014.

25. Toru Takumi, Rhythms and blues in mice and cells, Symposium on "Sleep, circadian rhythms and psychiatric disorders", Paris, France, May 13, 2014

26. Toru Takumi (RIKEN), A mouse model of 15q duplication towards understanding the pathophysiology of autistic behaviors, Gordon Research Conferences "Molecular & Cellular Neurobiology", Hong Kong, China, June 29-July 4, 2014

27. Jihwan Myung (RIKEN) and Toru Takumi, Plasticity in spatial patterning of clock phases in the neuron of the mammalian circadian center, Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka, July 28-Aug 1, 2014.

28. Toru Takumi (RIKEN), CNV models for autism spectrum disorder, Cold Spring Harbor Asia Conferences "Disease Modeling and Drug Discovery", Suzhou, China, Aug 25-29, 2014

29. Toru Takumi (RIKEN), CNV models for autism spectrum disorder: towards understanding the molecular pathophysiology, KAIST Department Seminar, Daejeon, South Korea, Oct 7, 2014

30. Toru Takumi (RIKEN), A mouse model for 15q duplication towards understanding the pathophysiology of autism, 1st IBRO/APRC Chandigarh Neuroscience School, Chandigarh, India, Nov 2-8, 2014

31. Toru Takumi (RIKEN), Rhythm and blues in mammals, 1st IBRO/APRC Chandigarh Neuroscience School, Chandigarh, India, Nov 2-8, 2014

32. Toru Takumi (RIKEN), Copy number variation model of autism, Symposium "Advances in Brain Science", Rehovot, Israel, Jan 21-22, 2015

(国内)

1. Takumi T (Hiroshima University): Molecular correlations between circadian rhythm and mood disorder. 第82回日本生化学会大会、神戸、2009年10月21-24日

2. 内匠透(広島大学): 発達障害モデルとしてのヒト染色体15q11-13重複モデルマウスの作製第64回日本解剖学会中国・四国支部学術集会、南国、高知、2009年10月24-25日

3. 内匠透(広島大学): 時計と気分、第62回日本自律神経学会総会、和歌山、2009年11月5-6日

4. Takumi T (Hiroshima University): The chromosome-engineered mouse model for human chromosome 15q11-13 duplication 第32回日本分子生物学会年会、横浜、2009年12月9-12日

5. 鈴木秀典(日本医科大学): 難治性疼痛の緩和に向けた基礎研究からのアプローチ、第3回日本緩和医療学会年会、横浜、平成21年10月17日~18日

6. 内匠透(広島大学)、自閉症、第106回日本精神神経学会学術総会、広島、2010年5月20-22日
7. 内匠透(広島大学)、自閉症ヒト型マウスモデルの開発と小児神経学への展開、第52回日本小児神経学会総会、特別講演、福岡、2010年5月20-22日
8. 内匠透(広島大学)、TLS/FUSと精神神経疾患、厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「筋萎縮性側索硬化症の病態に基づく画期的治療法の開発」班ワークショップ、東京、2010年6月18日
9. 山本義春(東京大学)、自由行動下の生体信号におけるバースト生成と病態、計測自動制御学会第16回創発システムシンポジウム・チュートリアル講演、富山、2010年8月
10. 内匠透(広島大学)、自閉症ヒト型モデルマウスの作製と解析、第20回日本臨床精神神経薬理学会、第40回日本神経精神薬理学会合同年会、仙台、2010年9月15-17日
11. 玉田紘太(広島大学)、内匠透、ヒト染色体異常モデルマウスを用いた自閉症責任分子の探索、平成22年度生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」、岡崎、愛知、2010年9月30日-10月1日
12. 内匠透(広島大学)、染色体 15q11-13 重複のモデルマウスの作製、第44回日本てんかん学会、岡山、2010年10月14-15日
13. 内匠透(広島大学)、発達障害の分子基盤、千里ライフサイエンスセミナー「精神疾患の分子的基盤」、豊中、大阪、2010年11月1日
14. 内匠透(広島大学)、食物栄養とリズム、第28回広島文教食物栄養研究会、特別講演、広島、2010年11月20日
15. 内匠透(広島大学)、ヒト型自閉症マウスモデル、日本実験動物学会第3回疾患モデルシンポジウム、東京、2010年11月18日
16. Toru Takumi (Hiroshima University)、Chromosomal abnormality as a model of autism、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
17. 玉田紘太(広島大学)、中谷仁、畠中史幸、中井信裕、大塚晋、内匠透、インプリンティング領域であるヒト染色体 15q11-13 相同領域重複マウスの解析、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
18. 齋藤文仁(日本医科大学) 小脳核におけるセロトニン作動性シナプス修飾作用の役割 生理学研究所研究会「シナプス伝達概念志向型研究」、岡崎、愛知、12月7-8日
19. Toru Takumi (Hiroshima University)、Genome-wide profiles of the core clock BMAL1 targets by using multiple high-throughput techniques、第88回日本生理学会大会、第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会、横浜、2011年3月28-30日(誌上開催)
20. Toru Takumi (Hiroshima University)、Developmental brain disorders caused by synaptic abnormality、第88回日本生理学会大会、第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会、横浜、2011年3月28-30日(誌上開催)
21. 内匠透(広島大学)、マウスモデルからこころの物質的基盤を探る、第58回日本生化学会近畿支部例会、モーニングレクチャー、守口(大阪)、2011年5月21日
22. 内匠透(広島大学)、マウスで発達障害がわかるのか?、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ、神戸、2011年8月
23. 内匠透(広島大学)、RNAと社会性、第3回日本 RNAi 研究会、広島、2011年8月26-27日
24. Toru Takumi (Hiroshima University)、The mouse model of 15q duplication as a developmental brain disorder、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14-17日
25. Toru Takumi (Hiroshima University)、Developmental brain disorders caused by synaptic abnormality、第89回日本生理学会大会、松本、長野、2012年3月29-31日
26. 内匠透(広島大学)、気分障害と概日時計を結ぶリチウム、第31回リチウム研究会、教育講演、東京、2012年4月14日
27. 内匠透(広島大学)、リズムと気分、第19回日本時間生物学会学術大会、札幌、2012年9月15-16日
28. 内匠透(広島大学)、時計遺伝子 Per2 と気分、第34回日本生物学的精神医学会、神戸、201

2年9月28-30日

29. Toru Takumi (Hiroshima University)、A mouse model of 15q duplication towards understanding of the pathophysiology of autism、第34回日本生物学的精神医学会、神戸、2012年9月28-30日
30. 内匠透(広島大学)、概日リズムと医学研究、第24回日本脳循環代謝学会総会、教育講演、広島、2012年11月8-9日
31. 内匠透(広島大学)、15q 重複モデルマウスの統合的解析、第35回日本分子生物学会年会、福岡、2012年12月11-14日
32. Toru Takumi(Hiroshima University)、A molecular link between mood and circadian clock、第85回日本生化学会大会、福岡、2012年12月14-16日
33. 内匠透(広島大学)、創薬を目指した精神疾患のヒト型マウスモデル、日本薬学会第133年会、特別講演、横浜、2013年3月27-30日
34. 永野昌俊(日本医科大学) 胎児期ストレス誘導性の行動異常とセロトニンシグナリング、第18回「性と生殖」公開シンポジウム・第5回早稲田大学-日本医科大学合同シンポジウム、早稲田大学国際会議場(東京)、2012.12.22.
35. 内匠透(理化学研究所)、創薬を目指した自閉症ヒト型マウスモデルの開発、第60回日本実験動物学会総会、つくば、茨城、2013年5月15-17日
36. Toru Takumi (RIKEN)、A mouse model of 15q duplication syndrome toward understanding of molecular pathophysiology of autisms, Neuro 2013 第36回日本神経科学大会、第56回日本神経化学大会、第23回日本神経回路学会大会、京都、2013年6月20-23日
37. 内匠透(理化学研究所)、生物時計のからくり、第36回関東腎研究会、東京、2013年6月29日
38. 内匠透(理化学研究所)、創薬を目指した自閉症マウスモデルの開発、第23回日本臨床精神神経薬理学会、第43回日本神経精神薬理学会合同年会、宜野湾、沖縄、2013年10月24-26日
39. 内匠透(理化学研究所)、ネズミが自閉症になるのか? :基礎研究の最先端、NCNP 市民公開講座「発達障害の子どもたちのために社会ができること-最新研究からみえてきたもの」、東京、2013年11月4日
40. 畠中史幸(理化学研究所)、内匠透、新たなコア時計遺伝子 Chrono、第20回日本時間生物学会学術大会、東大阪、大阪、2013年11月9日
41. 内匠透(理化学研究所)、増える発達障害-病態理解と治療を目指して-、神戸市医師会学術講演会、神戸、2014年1月11日
42. Toru Takumi (RIKEN)、Stress and circadian clock、第91回日本生理学会大会、鹿児島、2014年3月16-18日
43. Toru Takumi (RIKEN)、Abnormal serotonin in a CNV mouse model for autism、第91回日本生理学会大会、鹿児島、2014年3月16-18日
44. 内匠透(理化学研究所)、自閉症スペクトラム障害の病態解明にむけたヒト型マウス及び細胞モデルの開発、第4回鶴友エビリファイフォーラム、特別講演、名古屋、2014年3月25日
45. 山本義春(東京大学)、“人間行動のネットワーク情報にもとづく社会的健康保持システムの構築”、第5回横幹連合カンファレンス、香川、2013年12月21-22日
46. 中村亨(東京大学)、“精神疾患における行動制御系のゆらぎ”、続日本ゆらぎ現象研究会、東京、2014年1月12日
47. 牛腸義宏(日本医科大学)、齋藤文仁、柳川右千夫、坂井 敦、鈴木秀典、マウス背側縫線核における GABA 作動性細胞の電気生理学的特性の解析 第91回日本生理学会大会 鹿児島大学 郡元キャンパス 2014年3月16-18日
48. 内匠透(理化学研究所)、恒常性維持機構の時間的变化、さきがけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」第3回領域会議、特別講演、福岡、2014年4月26-27日
49. 内匠透(理化学研究所)、自閉症ヒト型マウスモデル、第44回新潟神経学夏期セミナー、新潟、2014年7月31-8月2日

50. 内匠透(理化学研究所)、概日リズムと臨床医学への展開、第2回白翁会東日本支部同窓会、特別講演、東京、2014年9月26日
51. 内匠透(理化学研究所)、自閉症ヒト型マウスモデルの開発、第36回日本生物学的精神医学会、第57回日本神経化学大会合同年会、奈良、2014年9月29日-10月1日
52. 内匠透(理化学研究所)、次世代染色体工学、第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月15-18日
53. Toru Takumi(RIKEN)、Molecular approaches towards understanding the pathophysiology of mental disorders、第37回日本分子生物学会年会、横浜、2014年11月25-27日
54. 野村淳(広島大学)、佐久間哲史、神田暁史、岸本恵子、前田知花、外丸祐介、山本卓、内匠透、ゲノム編集技術による簡便迅速かつ高効率な次世代染色体工学の開発、第37回日本分子生物学会年会、横浜、2014年11月25-27日
55. 内匠透(理化学研究所)、自閉症ヒト型モデルマウスの開発、第4回日本情動学会、名古屋、2014年11月29日
56. Toru Takumi(RIKEN)、Autism and epigenetics、第88回日本薬理学会年会、名古屋、2015年3月18-20日
57. 内匠透(理化学研究所)、自閉症病態生理の理解を目指した 15q 重複モデルマウスの解析、第120回日本解剖学会全国学術集会、第92回日本生理学回大会合同大会、神戸、2015年3月21-23日
58. Keita Fukumoto (Hiroshima University), Shinji Tanaka, Shigeo Okabe, Toru Takumi, Molecular mechanisms for altered spine dynamics among ASD model mice、第92回日本生理学回大会合同大会、神戸、2015年3月21-23日

② 口頭発表 (国内会議 28 件、国際会議 4 件)

(国内)

1. 玉田紘太(広島大学)、中谷仁、畠中史幸、伊勢聖子、太田尚、井上浄、友永省三、渡辺康仁、岩本和也、加藤忠史、高雄啓三、宮川剛、Allan Bradley、内匠透:染色体工学を用いて作製したヒト染色体15q11-13相同領域重複マウスの解析、第82回日本生化学会大会、神戸、2009年10月21-24日
2. 高野敦子(大阪大学)、内匠透:うつ病ラットモデルを用いたリチウムシグナルとサーカディアンリズム解析、第82回日本生化学会大会、神戸、2009年10月21-24日
3. 中井信裕(広島大学)、渡辺康仁、都甲めぐみ、廣木遥、三嶋亮、笹西美和子、高橋哲也、松本昌泰、玉田紘太、内匠透、ヒト染色体 15q11-13 重複モデルマウスにおける興奮・抑制性神経の形態学的解析、第65回日本解剖学会中国・四国支部学術集会、呉、広島、2010年10月9-10日
4. 玉田紘太(広島大学)、友永省三、畠中史幸、中井信裕、高雄啓三、宮川剛、内匠透、染色体工学を用いて作製したヒト染色体15q11-13相同領域重複マウスの行動および脳内モノアミン解析、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
5. 畠中史幸(広島大学)、松原千明、寄高崇志、上村直子、堤修一、金井昭教、鈴木讓、油谷浩幸、菅野純夫、内匠透、転写因子 BMAL1 のゲノム網羅的研究、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
6. Hirofumi Maruyama (Hiroshima University), Hiroyuki Morino, Hidefumi Ito, Yuishin Izumi, Koichi Hagiwara, Toru Takumi, Hideshi Kawakami, New causative gene of amyotrophic lateral sclerosis: Optineurin、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
7. 畠中史幸(広島大学)、松原千明、Jihwan Myung、寄高崇志、上村直子、堤修一、金井昭教、鈴木讓、油谷浩幸、菅野純夫、内匠透、転写因子 BMAL1 のゲノム網羅的研究、第52回日本生化学会大会中国・四国支部例会、広島、2010年5月13・14日

8. 玉田紘太(広島大学)、中谷仁、友永省三、畠中史幸、中井信裕、内匠透、ヒト染色体15q11-13相同領域重複マウスの解析、第52回日本生化学会大会中国・四国支部例会、広島、2010年5月13・14日
9. FumiYuki Hatanaka (Hiroshima University), Chiaki Matsubara, Jihwan Myung, Takashi Yoritaka, Naoko Uemura, Shuichi Tsutsumi, Akinori Kanai, Yutaka Suzuki, Hiroyuki Aburatani, Sumio Sugano, Toru Takumi、Genome-wide profiling of the core clock protein BMAL1 targets reveals strict relationship with metabolism、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14-17日
10. Kota Tamada (Hiroshima University), Shozo Tomonaga, FumiYuki Hatanaka, Nobihiro Nakai, Toru Takumi、Analysis of chromosome engineered mouse model of 15q duplication、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14-17日
11. 森健太郎(福井大学)、中村ハルミ、宮地均、玉田紘太、Chi-Chung Hui、内匠透、横田義史、転写抑制因子 Id2 による消化管上皮細胞の運命決定機構、第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月13-16日
12. 福本景太(広島大学)、渡辺康仁、中井信裕、五林優子、玉田紘太、高橋哲也、松本昌泰、樋田一徳、内匠透、ヒト染色体15q11-13重複モデルマウスにおける E/I 比の解析、第 117 回日本解剖学会全国学術集会、甲府、2012年3月26-28日
13. 中村亨(東京大学)、内匠透、吉内一浩、山本義春、身体活動時系列にみる行動組織化とその生成機序、第50回日本生体医工学会大会、東京、2011年4月29日-5月1日
14. 中村亨(東京大学)、Behavioral Organization of Locomotor Activity and its Mechanism、第26回生体生理学シンポジウム、滋賀、2011/9/20-22
15. 岡田佳奈(広島大学)、武田梢、氏田麻美、崎本裕也、玉田紘太、内匠透、坂田省吾、ゲノム工学的手法を用いた自閉症モデルマウスの新奇性および低頻度性に対する反応、第72回日本動物心理学会大会、西宮(兵庫)、2012年5月12-13日
16. 田中慎二(東京大学)、内匠透、岡部繁男、安定な樹状突起スパインにおける PSD-95 動態の in vivo イメージング、第68回日本顕微鏡学会学術講演会、つくば(茨城)、2012年5月13-16日
17. J. Myung (Hiroshima University), H. Sungho, Y. Nakajima, T. Takumi、Heterogeneity of intrinsic period as a basis of coding in the SCN、第19回日本時間生物学会学術大会、札幌、2012年9月15-16日
18. 五林優子(広島大学)、中井信裕、福本景太、渡辺康仁、内匠透、染色体 15q11-13 重複モデルマウスの形態学的解析、第67回日本解剖学会中国・四国支部学術集会、宇部(山口)、2012年10月20-21日
19. 中村亨(東京大学)、身体活動時系列による精神疾患の客観的診断技術の開発、第55回自動制御連合講演会、京都、2012年11月18日
20. 中村亨(東京大学)、Continuous and quantitative evaluation of locomotor dynamics in bipolar disorder、第14回八ヶ岳シンポジウム、東京、2012年11月3日
21. 中村亨(東京大学)、身体活動時系列による双極性障害フェーズ変化の予測可能性、うつ病治療を考える会、東京、2012年10月23日
22. 中村亨(東京大学)、身体活動における行動組織化とその数理モデル、第56回システム制御情報学会研究発表講演会、2012年5月21日
23. 牛腸義宏(日本医科大学)、齋藤文仁、柳川右千夫、坂井 敦、鈴木秀典 マウス背側縫線核における GABA 作動性細胞の電気生理学的特性の解析 第91回日本生理学会大会 鹿児島大学 郡元キャンパス 2014年3月16-18日
24. Jihwan Myung (RIKEN), Toru Takumi, Plasticity in the suprachiasmatic nucleus lies in individual neurons、第37回日本神経科学大会、横浜、2014年9月11-13日
25. 野村淳(広島大学)、佐久間哲史、神田暁史、岸本恵子、前田知花、外丸祐介、山本卓、内匠透、ゲノム編集技術による簡便迅速かつ高効率な次世代染色体工学の開発、第4回ゲノム編集研究会、広島、2014年10月6-7日
26. 金鎮赫(東京大学)、大うつ病性障害における自発的身体活動に基づく抑うつ気分の連続評価法の開発、第53回日本生体医工学会、仙台、2014年6月24日~26日。

27. 中村亨(東京大学)、連続行動モニタリング情報に基づく精神疾患の早期発見技術の開発、ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014、金沢、2014年9月17日～19日。
28. 齋藤文仁(日本医科大学)、鈴木秀典、背側縫線核セロトニン作動性ニューロンにおけるGABA作動性シナプスによる調節、第18回活性アミンに関するワークショップ 高松 2014.8.30

(国際)

1. Toru Nakamura (The Tokyo of University), Behavioral organization of locomotor activity and its modeling, The 6th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems & The 13th International Symposium on Advanced Intelligent Systems, Kobe, Japan, 2012/11/22
2. Toru Nakamura (The Tokyo of University), Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice, The 7th International Workshop on Biosignal Interpretation, Como, Italy, 2012/7/3
3. T. Nakamura (The Tokyo of University), “Intermittent Locomotor Dynamics and Its Transitions in Bipolar Disorder”, The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Osaka, 3-7 July, 2013
4. J. Kim (The Tokyo of University), Co-variation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity Evaluated by Ecological Momentary Assessment in Major Depressive Disorder, The 36rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Chicago, USA., August, 26-30, 2014

③ ポスター発表 (国内会議 27 件、国際会議 18 件)

(国内)

1. 齋藤文仁(日本医科大学)、鈴木秀典:小脳核グルタミン酸作動性シナプスにおけるモノアミンを介した修飾作用、第47回日本生物物理学会年会 徳島文理大学 徳島キャンパス・アクティとくしま(徳島市) 平成21年10月30日～11月1日
2. 丸谷俊之、八幡憲明、池田裕美子、山本愛実、伊藤岳人、松浦雅人、松島英介、鈴木秀典、松田哲也:SSRI、プラセボが報酬予測に与える影響。第39回日本臨床神経生理学会学術大会 北九州国際会議場(北九州市)、平成21年11月18日～20日
3. 伊藤岳人、丸谷俊之、山本愛実、下條信輔、鈴木秀典、松田哲也:顔の選好意思決定へ及ぼす影響の検討 第39回日本臨床神経生理学会学術大会 北九州国際会議場(北九州市) 平成21年11月18日～20日
4. 戸田 繁(日本医科大学)、坂井 敦、池田裕美子、坂本篤裕、鈴木秀典:神経成長因子は神経因性疼痛における局所麻酔薬ロピバカインの鎮痛作用を仲介する、第83回日本薬理学会年会 大阪国際会議場(大阪市) 平成22年3月16日～18日
5. 内匠透(広島大学)、自閉症ヒト型マウスモデルの開発、第10回日本分子生物学会春季シンポジウム、松島、宮城、2010年6月7-8日
6. 玉田紘太(広島大学)、友永省三、畠中史幸、中井信裕、高雄啓三、宮川剛、内匠透、染色体工学を用いて作製したヒト染色体15q11-13相同領域重複マウスの行動および脳内モノアミン解析、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
7. 畠中史幸(広島大学)、松原千明、寄高崇志、上村直子、堤修一、金井昭教、鈴木譲、油谷浩幸、菅野純夫、内匠透、転写因子BMAL1のゲノム網羅的研究、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
8. Hirofumi Maruyama (Hiroshima University), Hiroyuki Morino, Hidefumi Ito, Yuishin Izumi, Koichi Hagiwara, Toru Takumi, Hideshi Kawakami, New causative gene of amyotrophic lateral sclerosis: Optineurin, 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7-10日
9. 齋藤文仁(日本医科大学)、村野光和、鈴木秀典 小脳核苔状線維シナプスのセロトニンを介

したシナプス可塑性調節機構 第 87 回日本生理学会大会、盛岡、5 月 19–21 日

10. Shinji Tanaka (The Tokyo of University), Toru Takumi, Shigeo Okabe, Altered dynamics of the cortical neuronal circuit in a mouse model of autism、第 117 回日本解剖学会全国学術集会、甲府、2012 年 3 月 26–28 日

11. 佐藤寛栄(日本医科大学)、齋藤文仁、鈴木秀典、プルキンエ細胞の脱分極による IPSC の抑制 Depolarization-induced depression of IPSCs in the Purkinje cells、第 34 回日本神経科学大会 パシフィコ横浜、2011.9.14–17

12. 廣野守俊(日本医科大学)、齋藤文仁、工藤もゑこ、鈴木秀典、柳川右千夫、山田真久、永雄総一、小西史朗、小幡邦彦、小脳グロブユラー細胞へのシナプス入力の研究 Cerebellar globular cells receive strong inhibition mediated by axon collaterals of Purkinje cells、第 34 回日本神経科学大会 パシフィコ横浜、2011.9.14–17

13. 森健太郎(福井大学)、中村ハルミ、宮地均、玉田紘太、Chi-Chung Hui、内匠透、横田義史、転写抑制因子 Id2 による消化管上皮細胞の運命決定機構、第35回日本分子生物学会年会、福岡、2012年12月11–14日

14. 永野昌俊(日本医科大学)、劉 明妍、鈴木秀典 フルオキセチンによる早期介入が胎生期にグルココルチコイドに暴露されたラットにおけるセロトニン神経系と行動の異常を改善する Early intervention with fluoxetine reverses abnormalities in the serotonergic system and behavior of prenatally glucocorticoid-exposed rats. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場、2012.9.18–21

15. 牛腸義宏(日本医科大学)、齋藤文仁、柳川右千夫、鈴木 秀典 縫線核における GABA 作動性ニューロンの形態的特徴と電気生理学的特性の解析 Morphological and Electrophysiological Properties of GABAergic Cells in the Dorsal Raphe Nucleus. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場、2012.9.18–21

16. 牛腸義宏(日本医科大学)、齋藤文仁、柳川右千夫、坂井敦、鈴木秀典 マウス背側縫線核におけるニューロンの電気生理学的特性 第 90 回日本生理学会大会、タワーホール船堀(東京)、2013.3.27–29

17. 山脇洋輔(広島国際大学)、高野敦子、仲西萌絵、玉田鉦太、畠中史幸、内匠透、概日リズムとうつ病の調節機構としての PERIOD2-glycogen synthase kinase 3 α 経路、Neuro 2013 第36回日本神経科学大会、第56回日本神経化学大会、第23回日本神経回路学会大会、京都、2013年6月20–23日

18. 郷力昭宏(広島大学)、畠中史幸、Jihwan Myung、寄高崇志、田ノ上信太郎、阿部高也、清成寛、藤本勝巳、加藤幸夫、松原昭郎、内匠透、新規時計遺伝子 Chrono の統合的解析、第86回日本生化学会大会、横浜、2013年9月11–13日

19. Fumiyuki Hatanaka (RIKEN), Akihiro Goriki, Jihwan Myung, Toru Takumi, A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian clock. 第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013年12月3–6日

20. 岸本瑠衣(広島大学)、玉田鉦太、中西修平、河野修興、内匠透、ヒト染色体 15q11–13 相同領域重複マウスにおける肥満メカニズムの解析、第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013年12月3–6日

21. 中村亨(東京大学)、“自発的身体活動に基づく双極性障害の病相変化の客観的評価とその予測”、第 6 回日本不安障害学会学術大会、東京、2014 年 2 月 1 日～2 日

22. 金鎮赫(東京大学)、“大うつ病性障害患者における不安・抑うつ気分と身体活動度の実時間モニタリングとその関係”、第 6 回日本不安障害学会学術大会、東京、2014 年 2 月 1 日～2 日

23. 張娜(東京大学)、“EMAによる自覚症状、睡眠、身体活動量の関係に関する探索的研究”、第 6 回日本不安障害学会学術大、東京、2014 年 2 月 1 日～2 日

24. 佐藤寛栄(日本医科大学)、齋藤文仁、鈴木秀典 プルキンエ細胞における脱分極による GABA シナプスの可塑性 第 91 回日本生理学会大会 鹿児島大学 郡元キャンパス 2014 年 3 月 16–18 日

25. 齋藤文仁(日本医科大学)、永野昌俊、鈴木秀典 深部小脳核 GABA シナプス神経伝達の発

達変化とその役割 第91回日本生理学会大会 鹿児島大学 郡元キャンパス 2014年3月16-18日

26. Kana Okada (Hiroshima University), Kota Tamada, Asami Ujita, Jin Nakatani, Toru Takumi, Shogo Sakata, Perseveration behavior and impaired detection in sensory information processing with the social and non-social situation of the model mice for autism、日本動物心理学会第74回大会、犬山、愛知、2014年7月19-21日
27. Shinji Tanaka (The Tokyo of University), Masaaki Isshiki, Toshihiko Kuriu, Katsuhiko Tabuchi, Toru Takumi, Shigeo Okabe, Enhanced remodeling of specific synapses in mouse models of autism、第37回日本神経科学大会、横浜、2014年9月11-13日
28. 今田裕尊(広島大学)、栗栖薫、内匠透、青山裕彦、勇木清、右田圭介、貞友隆、桑原政志、山田徹、Cadaver 標本を用いた medial frontal cortex と周辺脳回の形態についての検討、日本脳神経外科学会第73回学術総会、東京、2014年10月9-11日
29. 野村淳(広島大学)、佐久間哲史、神田暁史、岸本恵子、前田知花、外丸祐介、山本卓、内匠透、ゲノム編集技術による簡便迅速かつ高効率な次世代染色体工学の開発、第37回日本分子生物学会年会、横浜、2014年11月25-27日
30. 重盛朋子(日本医科大学)、坂井敦、内匠透、伊藤保彦、鈴木秀典、染色体重複自閉症モデルマウスにおける周産期ミノサイクリン投与による扁桃体ミクログリアと不安行動への効果、第88回日本薬理学会年会、名古屋、2015年3月18-20日
31. 北村陽二(金沢大学)、管谷望、黒宮里紗、三輪大輔、小阪孝史、小川数馬、内匠透、柴和弘、15q 重複モデルマウスにおける脳内ドーパミン神経系の変化、日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月25-28日

(国際)

1. T. Nakamura (The Tokyo of University), T. Takumi, A. Takano, H. Kikuchi, and Y. Yamamoto. Alterations of locomotor activity dynamics in circadian-clock mutant mice. *EMBL Workshop on Translating Behaviour: Bridging Clinical and Animal Model Research*. EMBL, Heidelberg, Germany, November 14 - 16, 2009.
2. H. Kikuchi (The Tokyo of University), T. Nakamura, K. Yoshiuchi, R. Nakahara, K. Ohashi, M. H. Teicher, and Y. Yamamoto. Change in behavioral organization and ultradian rhythm of locomotor activity commonly seen in non-seasonal and seasonal depression. *EMBL Workshop on Translating Behaviour: Bridging Clinical and Animal Model Research*. EMBL, Heidelberg, Germany, November 14 - 16, 2009.
3. Masatoshi Nagano (Nippon Medical School), Mingyan Liu, Hitoshi Ozawa, Hidenori Suzuki. Effects of early intervention with fluoxetine on anxiety-related behaviors induced in prenatally glucocorticoid exposed rats. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma 2010) Copenhagen, Denmark, 7.17-23, 2010
4. Kota Tamada (Hiroshima University), Shozo Tomonaga, Fumiyuki Hatanaka, Nobuhiro Nakai, Jin Nakatani, Toru Takumi, analysis of chromosome engineered mouse model of 15q duplication syndrome, The 32nd Naito Conference, Hokuto, Yamanashi, Oct 18-21, 2011
5. Yousuke Yamawaki (Hiroshima University), Atsuko Takano, Toru Takumi, The phosphorylation of PERIOD2 via glycogen synthase kinase 3 α has the possibility of the regulator in the depression-like behavior, The 32nd Naito Conference, Hokuto, Yamanashi, Oct 18-21, 2011
6. C. Piochon (University of Chicago), T. Takumi, C. Hansel, Impaired cerebellar synaptic transmission and plasticity in a mouse model of autism, Cell symposia: Autism Spectrum Disorders: From Mechanisms to Therapies, Arlington, VA, USA, November 9-11, 2011
7. C. Piochon (University of Chicago), T. Takumi, C. Hansel, Impaired cerebellar synaptic transmission and plasticity in a mouse model of autism, Neuroscience 2011, Washington, DC, USA, November 9-11, 2011
8. Stephanie M McTighe (Pfizer), Edward Guilmette, Sarah J Neal, Toru Takumi, Daniel G Smith,

- Assessment of attentional function in the 15q11-13 paternal duplication and BTBR mouse models of autism spectrum disorders, Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, October 13-17, 2012
9. Ryoko Nakagawa (Hiroshima University), Michael Saxe, Maria-Clemencia Hernandez, Joseph G Wettstein, Toru Takumi, Investigation of pharmacotherapeutic strategies in a mouse model of human chromosome, Roche Symposium, Penzberg, Germany, Nov 19-20, 2012
10. Jihwan Myung (RIKEN), Sungho Hong, Erik De Schutter, Toru Takumi, Negative coupling as a mechanism of photoperiodic encoding, Gordon Research Conference "Chronobiology", Newport, RI, USA, July 14-19, 2013.
11. Jihwan Myung (RIKEN), Sungho Hong, Erik De Schutter, Toru Takumi, Negative coupling as a mechanism of photoperiodic encoding, EBRS XIII Congress, Munich, Germany, 18-22 August, 2013.
12. Nobuhiro Nakai (RIKEN), Yasuhiro Watanabe, Kouichi Hashimoto, Toru Takumi, Excitatory/inhibitory imbalance in a model mouse for human 15q11-13 duplication seen in autism, Cell Symposia "The Networked Brain", San Diego, CA, USA, Nov 7-8, 2013.
13. T. Nakamura (The Tokyo of University), "Intermittent locomotor dynamics and its transitions in bipolar disorder", 22nd Int. Conf. on Noise and Fluctuations (ICNF), Montpellier, France, 24-28 June, 2013
14. Moses A Akanmu (Obafemi Awolowo University), Fumiyuki Hatanaka, Kota Tamada, Toru Takumi, Integrative analysis on neuropharmacological effects of honey, The 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Cape Town, South Africa, 13-18 July, 2014
15. Fumiyuki Hatanaka (RIKEN), Dominica D Li Puma, Asako Furuya, Toru Takumi, Mental Disorders in cerebral organoids, Cold Spring Harbor Asia Conferences, "Disease Modeling and Drug Discovery", Suzhou, China, August 25-29, 2014
16. Fumiyuki Hatanaka (RIKEN), Akihiro Goriki, Jihwan Myung, Jae Kyoung Kim, Katusmi Fujimoto, Yukio Kato, Ako Matsubara, Daniel Forger, Toru Takumi, A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock, Neuroscience 2014, Washington DC, USA, Nov 15-19, 2014
17. Claire Piochon (University of Chicago), Alexander D Kloth, Giorgio Grasselli, Heather K Titley, Hisako Nakayama, Kouichi Hashimoto, Vivian Wan, Dana H Simmons, Tahra Eissa, Jin Nakatani, Adriana Cherskov, Taisuke Miyazaki, Masahiko Watanabe, Toru Takumi, Masanobu Kano, Samuel S-H Wang, Christian Hansel, Deficits in cerebellar plasticity and motor learning in a copy number variation mouse model of autism spectrum disorder, Neuroscience 2014, Washington DC, USA, Nov 15-19, 2014
18. Jacob Ellegood (Hospital for Sick Children), Nobuhiro Nakai, Jin Nakatani, Toru Takumi, J P Lerch, Consistency between the neuroanatomical and behavioural phenotype in the 15q11-13 duplication mouse model, Neuroscience 2014, Washington DC, USA, Nov 15-19, 2014

(4)知財出願

国内出願 (2 件)

1. ストレス状態推定装置、ストレス状態推定方法、プログラム、および記録媒体、蔭地謙作、山本義春、国立大学法人東京大学、2010/10/1、2010-223957
2. 抗-S977リン酸化PER2特異的抗体、内匠透、国立大学法人広島大学、平成24年7月13日、特願 2012-157812

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 内匠 透、2009年ベルツ賞
2. 第26回 計測自動制御学会 生体・生理工学部会 研究奨励賞(中村亨 2011/09)
3. 第23回 日本生体医工学会科学新聞賞・研究奨励賞・阪本研究刊行助成賞・阿部賞、中村亨、2012年5月11日
4. 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞
Hiroshi and Aya Irisawa Memorial Award for Excellent Papers in the Journal of Physiological Sciences
受賞論文: Electrophysiological and pharmacological properties of GABAergic cells in the dorsal raphe nucleus (The Journal of Physiological Sciences 63(2013)147-154)
受賞者: Yoshihiro Gocho, Atsushi Sakai, Yuchiro Yanagawa, Hidenori Suzuki, Fumihito Saitow* (*corresponding author)
受賞月日: 2014.3.
5. Fumiyuki Hatanaka, Cold Spring Harbor Asia Conferences “Disease Modeling and Drug Discovery” Fellowship Award, August 29, 2014

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 健康や情報守る研究上位、日経産業新聞、平成21年10月8日
2. 広大教授らにベルツ賞、中国新聞、平成21年11月19日
3. 第46回ベルツ賞に放医研の須原グループリーダーら、Medical Tribune、平成21年12月17日
4. 放医研の須原氏、広島大の内匠氏らに第46回ベルツ賞、MMJ, 12: 778, 2009.
5. ベルツ賞に内匠氏、広島大学新聞、平成21年12月20日
6. 第46回ベルツ賞、広大通信、平成22年2月5日
7. 37人に学術奨励金、中国新聞、平成22年7月8日
8. 生活リズム糖尿病に影響、中国新聞、平成22年11月13日
9. 体内時計乱れ生活習慣病に、朝日新聞、平成22年11月18日
10. 「体内時計」の遺伝子生活習慣病に影響、読売新聞、平成22年12月6日
11. 自閉症解明へ光、中国新聞、平成22年12月17日
12. 発達期にセロトニン減、日刊工業新聞、平成22年12月17日
13. 発達期、セロトニン減少、日本経済新聞、平成22年12月20日
14. 専門枠越え発達障害研究、読売新聞、平成23年2月16日
15. ほ乳類の新たな時計遺伝子、科学新聞、平成26年5月16日

平成22年12月14日プレス発表

JST 課題解決型基礎研究の一環として、広島大学 大学院医歯薬学総合研究科の内匠(たくみ) 透 教授らは、自閉症ヒト型モデルマウスを使った研究で、発達期にセロトニン異常が生じていることを発見しました。

自閉症に見られる社会性の行動異常は、臨床のデータなどからセロトニンとの相関関係があると知られていましたが、原因はほとんど分かっておらず、診断や治療法の開発のために、その病態解明が望まれていました。内匠教授らはこれまでに、染色体工学の手法を用いて、ヒト15番目の染色体の一部に相当する領域が重複した、ヒト染色体15q11-q13重複モデルマウスの作製に成功しています。このマウスは、社会性の行動異常をはじめとする自閉症行動を示すだけでなく、自閉症の原因である染色体異常をヒトと同じように持つ世界初の自閉症ヒト型モデルマウスです。

本研究グループは今回、この自閉症ヒト型モデルマウスで脳内の異常を詳しく調べたところ、発達期において脳内のセロトニン濃度が減少していることを発見しました。また、神経細胞におけるセロトニンシグナルの異常もあることから、発達期におけるセロトニンの異常が社会性行動異

常の原因となる可能性を明らかにしました。

この研究成果は今後、自閉症に対するセロトニン系を中心とした治療法の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2010年12月15日(米国東部時間)発行のオンライン科学雑誌「PLoS ONE」に掲載されます。

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成23年5月25日	第1回発達脳公開講演会	広仁会館	60人	一般への公開講演会
平成24年6月4日	第2回発達脳公開講演会	広仁会館	50人	一般への公開講演会
平成25年8月17日	第3回発達脳公開講演会	広仁会館	50人	一般への公開講演会
平成25年10月22日	第4回発達脳公開講演会	広仁会館	50人	一般への公開講演会
平成26年11月12日	第5回発達脳公開講演会	広仁会館	100人	一般への公開講演会
平成26年12月4日	第7回 CREST ミーティング(非公開)	理化学研究所	30人	研究進捗報告のためのミーティング

§ 6 最後に

精神疾患の研究はヒトからスタートしなければならないという思いを、この CREST 研究を通じてさらに強く感じています。我々基礎科学者ができることは、ヒトサンプルから、症例を学び、脳機能の本質に迫ることです。私個人的には、iPS 研究のみならず、日本オリジナルのレアミューテーションを発見し、動物モデルの作製、解析という一連の取り組みが、時間はかかるが着実な方法と理解しております。そのためにも、精神疾患、とりわけ、自閉症をはじめとする発達障害の患者の全日本コンソーシアムをぜひとも構築していきたいと願っております。

チーム全体の写真を撮るのを忘れてしまいました。うちの研究室の CREST 最終日(平成27年3月31日)の写真です。背景は研究室のある理化学研究所脳科学総合研究センター中央研究棟

