

チド (antisense oligonucleotide; ASO)に着目した。本研究でモデルとしたポリグルタミン病の一種である DRPLA (歯状核赤核淡蒼球ルイ体委縮症)は、進行性ミオクロノスτέんかん、小脳失調、舞踏アテトーシス、性格変化、痴呆など多彩な神経症状を示し、歯状核赤核路と淡蒼球ルイ体路の変性を特徴とする常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症である。本症は原因遺伝子;atrophin-1 内の CAG リピートの異常伸長によって発症する (Koide R et al., Nat Genet. 1994.)。本研究の目的は、我々が保有するモデルマウスが呈する DRPLA 病態を ASO 投与によって制御可能であるかどうかを検討することである。

## B. 研究方法

本研究では、発現抑制の手法として、mRNA からの翻訳を抑制する ASO と RNaseH を介した mRNA の分解を誘導する Gapmer 型 ASO の効果を検討した。

本研究では、翻訳抑制型 ASO として、Gene Tool, LLC 社の Morpholino を用いて、atrophin-1 の発現サイレンシングを行うこととした。第 3 世代と呼ばれる ASO である Morpholino ASO は従来の ASO よりも特異性が高く、off-target による非特異的な遺伝子への作用が少ない。

Gapmer 型 ASO には、Exiqon 社の LNA 修飾 ASO を使用した。ヒト atrophin-1 特異的な LNA ASO を 5 種、設計・合成した。

ヒト atrophin-1 サイレンシング効果の最も高い ASO を選抜するため、atrophin-1 の発現を認める、ヒト神経芽細胞腫である SHSY5Y 細胞を用いて *in vitro* にて判定を行った。

*in vivo* の解析は、DRPLA モデルマウスである DRPLA Q129 マウスを用いた。この DRPLA モデルマウスは 129 リピートの CAG トリプレットリピートを exon5 内に保持した

全長型のヒト変異型 atrophin-1 遺伝子をシングルコピーで導入されたラインである。このマウスは生後 3 週程度から運動失調を認め、脳内に週齢依存的に核内ポリグルタミン鎖の凝集物を認める。その後 11 週程度からてんかん様発作の発生をおこし、16 週までに死亡する (Sato T et al., Hum Mol Genet. 1999)。ASO の投与は、生後 1 日齢の DRPLA Q129 マウスに対して、ガラスキャピラリーを用いて両側脳室内投与 (i.c.v)によって行った。

## (倫理面への配慮)

動物の愛護及び管理に関する法律に基づいて行うとともに、新潟大学の動物実験規則および組換え DNA 実験安全管理規則に従い、学長許可を受けて実施した

## C. 研究結果

### <Morpholino>

*in vitro* における検討の結果、翻訳抑制型の morpholino を処理することによって、内在性 atrophin-1 のタンパク質レベルでの減少が確認された。そこで、次に *in vivo* での効果を検討するために、新生仔 DRPLA Q129 マウス脳室内に morpholino の投与を行った。しかしながら、morpholino によって DRPLA Q129 マウスのヒト変異型 atrophin-1 のタンパク質の発現量に減少効果は見られず、本マウスの DRPLA 病態の表現型にも効果は見られなかった。

### <LNA Gapmer>

*in vitro* におけるスクリーニングの結果、ASO のサイレンシングの効果は、ターゲット配列によって差が認められた。いずれの LNA ASO においても、内在性 atrophin-1 の mRNA レベル、タンパク質レベルの減少が認められた。このうち最も効果の高かった 1 種を *in vivo* での効果検証に用いることとした。

新生仔 DRPLA Q129 マウス脳室内に ASO

を投与し、一週間後におけるサイレンシング効果の検討を行った結果、コントロールと比較して ASO 投与マウス脳内ではヒト atrophin-1 の mRNA レベル、タンパク質レベルでの減少が認められた。一方で、内在性マウス atrophin-1 タンパク質レベルに変化はなく、ASO がヒト atrophin-1 特異的にサイレンシング効果を発揮していることが確認された。

#### D. 考察

これまでの研究によって、ASO 投与によって中枢神経系 atrophin-1 が抑制可能であることが示された。ASO は変異遺伝子由来だけではなく、正常型由来の発現も抑制することから、副作用が一部で懸念されているが、atrophin-1 ノックアウトマウスは、正常に出生し、重篤な表現型もなく寿命も野生型とほぼ同様であることが確認されている。従って、ASO を用いた原因遺伝子発現のサイレンシングは、DRPLA の有効な治療戦略になりうることを示唆される。

#### E. 結論

ポリグルタミン病の一種である DRPLA の原因遺伝子;atrophin-1 は ASO によって発現制御可能である。

#### [参考文献]

1. Koide R1, Ikeuchi T, Onodera O, et al.:Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-

pallidoluyasian atrophy (DRPLA). Nat Genet. 1994 Jan;6(1):9-13.

2. Sato T1, Oyake M, Nakamura K, Nakao K, Fukusima Y, Onodera O, et al.: Transgenic mice harboring a full-length human mutant DRPLA gene exhibit age-dependent intergenerational and somatic instabilities of CAG repeats comparable with those in DRPLA patients.Hum Mol Genet. 1999 Jan;8(1):99-106.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当

## 脳内の鉄代謝制御-鉄放出系の解明とそれに作用する新たな鉄除去薬の開発

業務担当責任者：宮嶋裕明 浜松医科大学内科学第一講座

研究協力者：河野 智 浜松医科大学内科学第一講座

### 研究要旨

運動失調症をきたした低セルロプラスミン血症の 31 家系において臨床症候、検査所見、遺伝子変異について検討し、13 家系でセルロプラスミン遺伝子変異（ヘテロ接合体）を 6 つ同定した。その臨床像は、若年発症、緩徐進行性の躯幹を中心とした運動失調症状で歩行障害をきたした。頭部 MRI では鉄沈着は明らかではなく、小脳萎縮は発症後 5 年以上の一部の症例で軽度に認められた。また、これらの症例では血清の亜鉛濃度が低下しており、ドイツの症例では亜鉛治療を行ったところ運動失調の改善をみた。微量金属代謝の相互作用が関与している可能性がある。

### A. 研究目的

鉄代謝異常症の無セルロプラスミン(CP)血症の研究をする中で、低 CP 血症を伴う運動失調症のなかには、CP 遺伝子変異のヘテロ接合体患者が存在し、比較的早期発症の運動失調を来す傾向がみられることを報告してきた。すなわち CP 遺伝子異常症には、1) CP の loss-of function により脳、肝など全身に鉄蓄積をきたし、このために成人発症の糖尿病、神経症状（運動失調、不随意運動、パーキンソニズム、認知機能障害）をきたし、網膜変性を呈する鉄過剰症の無 CP 血症、2) CP 遺伝子変異のヘテロ接合体で運動失調を主徴とし、必ずしも全身症状は明らかでない低 CP 血症（鉄沈着が組織で見られることがある）、が存在する可能性がある。

今回は、運動失調症をきたした低 CP 血症の 31 家系を対象に CP 遺伝子変異について検討するとともにその臨床像を明らかにし、治療のひとつとして鉄キレート薬のみならず亜鉛療法の可能性について検討した。

### B. 研究方法

世界各地から CP 遺伝子の解析依頼のあった低 CP 血症の 31 家系について、その病歴、神経学的所見、血液検査、頭部 MRI について比較し、CP 遺伝子の解析を行った。この研究は、浜松医科大学「医の倫理委員会」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会」の承認を得ている。

### C. 研究結果

13 家系で CP 遺伝子の変異を同定した。それらの患者は、歩行時のふらつきで発症することが多く、発症年齢は 15-48 歳、構音障害は軽度で、失調は四肢よりも躯幹に強い傾向がみられた。なかには発症後 10 年経過しても独歩可能の患者が存在する。筋トーンは正常からやや亢進、パーキンソニズムはなかった。血清 CP は 7.5-13.2 mg/dl (基準値 21-32mg/dl)、血清銅は低値、血清鉄、フェリチンは基準値内～やや増加傾向であった。血

清の亜鉛濃度は基準値下限より低下していた。尚、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA の遺伝子変異はなかった。患者は CP 遺伝子変異のヘテロ接合体で、ミスセンス変異 (D58H, G176R, P177R, R701W)、truncation 変異 (c.2482delG, W858X) が同定された。

16 歳より右手の巧緻運動障害、歩行時のふらつきで発症したドイツの 19 歳の女性患者では、血清 CP 10mg/dl、亜鉛 80µg/dl (基準値 95-145µg/dl) で、CP 遺伝子変異 R701W のヘテロ接合体であることが分かった。そこで亜鉛製剤を 1 日 100mg 内服したところ 15 ヶ月後には継足歩行が数歩可能になり、書字が改善した

#### D. 考察

CP は体内の鉄代謝、細胞からの鉄排出機構に関与しているので、ホモ接合体では無 CP 血症となり、脳をはじめ全身の組織に著明な鉄沈着が認められる。この過剰鉄から遊離鉄 (redox active iron)、あるいは水溶性の生体不安定鉄で高反応性のフリーラジカル、(オキソ)(パーオキサイド)架橋二核鉄(III)種を生じ、組織傷害を惹起する。このため経口投与の鉄キレート薬が治療に用いられ、症状の改善を認めている。これに対し、低 CP 血症を伴う運動失調症のなかには CP 遺伝子の変異をもつヘテロ接合体が存在するが、著明な鉄沈着はなく、遺伝子変異と運動失調症状との関連は明らかでない。しかし、これらの症例の多くでは血清の亜鉛濃度の減少が認められる。1 例ではあるが亜鉛の内服により運動失調が改善しており、今後細胞レベルでの解析は必要であるが、鉄キレート剤治療以外の治療法として応用できる可能性がある。

#### E. 結論

CP 遺伝子の変異をもつ運動失調症では、鉄代謝の異常だけでなく、亜鉛など他の微量金

属の代謝が関与している可能性がある。

#### [参考文献]

1. Kuhn J, Bewermeyer H, Miyajima H, Takahashi Y, Kuhn KF, Hoogenraad TU. Treatment of symptomatic heterozygous aceruloplasminemia with oral zinc sulphate. *Brain Dev* 2007; 29(7): 450-453.
2. Kono S: Aceruloplasminemia. *Curr Drug Targets* 2012; 13(9): 1190-9, 2012

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

- 1) Tai M, Matsuhashi N, Ichii O, Suzuki T, Ejiri Y, Kono S, Terada T, Miyajima H, Harada M. Case of presymptomatic aceruloplasminemia treated with deferasirox. *Hepatol Res* 2014; 44(12): 1253-1258.
- 2) Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathol* 2015; 35(1): 83-90.
- 3) Kono S, Miyajima H. Aceruloplasminemia. In: Rosenberg RN, Pascual JM eds. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. Fifth Edition.* Elsevier, Academic Press, Chapter 45, p.495-506, 2015.

##### 2. 学会発表

- 1) Miyajima H. Aceruloplasminemia. 55<sup>th</sup> Annual Meeting of JSNP. Tokyo, 2014.6.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

## 上肢小脳機能障害の病態生理本質の解明: 早期発見・治療効果判定に向けて

業務担当責任者: 宇川義一(福島県立医科大学神経内科・教授)<sup>1)</sup>

研究協力者: 寺尾安生(東京大学神経内科・講師)<sup>2)</sup>・松田俊一<sup>2)</sup>・古林俊晃<sup>2, 3)</sup>  
徳重真一<sup>2)</sup>・濱田 雅<sup>2)</sup>・堤涼介<sup>4)</sup>・清水崇宏<sup>2)</sup>・田中信行<sup>2)</sup>・  
寺田さとみ<sup>2)</sup>・花島律子<sup>4)</sup>・松本英之<sup>5)</sup>・辻 省次<sup>2)</sup>

1) 福島県立医科大学神経内科、2) 東京大学神経内科、3) 東北文化学園  
大学、4) 北里大学神経内科、5) 日本赤十字医療センター神経内科

### 研究要旨

脳による時間の情報処理には、時間の長短を判断したり(認知)、提示された時間と同じ長さの時間を再現する(再生)機能などがあり、小脳や大脳基底核、前頭・頭頂葉などが関わるのが近年明らかにされつつある。時間的統合はどのくらいの時間の長さを”一塊り“の時間(時点)として認識し、脳内に保持できるかという能力であり、正常人ではその限界は2-3秒とされる。脊髄小脳変性症における時間保持機能を検討したところ、健常者と比較して有意に短縮していた。この短縮は小脳疾患患者における運動失調症状では説明できず、これとは別の独立した小脳の機能を見ている可能性がある。

### A. 研究目的

脳による時間の情報処理には、時間の長短を判断したり(認知)、時間を再現する(再生)機能などがあり、小脳や大脳基底核、前頭葉・頭頂葉などが関わるのが近年明らかにされつつある。一般には0.5s秒以下の時間処理には小脳が、それ以上の長さの時間処理には大脳基底核が主に関わりとされている。一方である時点と別の時点が同時、あるいはどちらが先か、というような判断をする時間情報処理(時間的統合)についての研究はまだ少ない。時間的統合にはどのくらいの時間の長さを”一塊り“の時間(時点)として認識し、脳内に保持できるかという能力が重要となる。即ちある時間の長さ以下の時間は一つの塊”として捉えられるが、その長さを超えると一塊りとしては認識しにくくなる時間の限界があり、正常人では2-3秒とされる(Matesら、

1994)。脊髄小脳変性症(SCA)における時間保持機能の異常について検討した。この機能の異常を詳細に評価することにより、治療薬の開発の評価に役立てたり、小脳の機能異常を発症初期から検知して早期治療に貢献することが可能になるとと思われる。

### B. 研究方法

対象は純粋小脳型のSCA症例17例(SCA6: 11名, SCA31: 6名、年齢 $65.0 \pm 11.0$ )、年齢をマッチさせた正常人17名(年齢 $63.0 \pm 11.0$ 歳)である。時間保持機能を調べる課題としてタッピング課題を用いた。この課題では被験者に一定の間隔で鳴る音(音自体の持続は50ms)を聞かせ、その音と丁度一致するようなタイミングでボタン押しをさせた。音がなる間隔(interstimulus interval, ISI)は200ms(5Hz)ごとの速い頻度から、5秒に一回程

度 (0.2Hz) までの遅い頻度まで様々に変えた。各 ISI に対し 100 試行を行った。もし被験者がある音と次の音との間隔を正しく“一つのまとまった時間”としてとらえられれば、被験者は次の音のタイミングを予測してボタン押しするので、ボタン押しのタイミングは音のなるタイミングとまったく一致するか、やや先行する。逆に“一つのまとまった時間”としてとらえられなくなれば、被験者は音がしてからボタンを押すようになり、ボタン押しは音より遅れることが予想される。先行するタイミングから、遅れるタイミングでのボタン押しへの「移行」がどの ISI で起きるかを検討し、正常人・SCA の両者での ISI(移行帯)を比較・検討した。

#### (倫理面への配慮)

東京大学医学部研究倫理委員会で承認された方法に従い (審査番号 2814-(4)) 検査に先立ち被験者に方法についてよく説明しインフォームド・コンセントを得た上で実験を行った。被験者が耐え難い不快を感じる事があれば検査を中止した。プライバシー確保のため得られたデータを研究分担者らが所定の場所に責任をもって保管し、研究分担者ら以外がアクセスしないような管理体制とした。

### C. 研究結果 (平成 26 年度)

健常者では移行帯の ISI は 2400-3600ms であった。これに対し SCA 患者では、1200-2400ms と有意に早い ISI で移行が起こっていた。コントロールとして検査を行った球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の患者ではボタン押しのタイミングはばらつくものの移行帯は正常だった。移行帯の短縮は、小脳の運動症状の臨床スコア (ICARS) と有意な相関を示さなかった。

### D. 考察

SCA 患者では保持できる時間の長さが正常

者より有意に短縮していた。小脳の時間保持機能を反映すると思われるが、その短縮の程度は小脳の運動症状の臨床スコアとは有意に相関せず、臨床的に評価される小脳症状とは異なる、運動を実行するための時間予測に必要な能力を評価していると考えられた。

SCA 患者において、音の出るタイミングを予測してキーボードを押す運動準備をする能力が低下しているとの報告もあるが (Molinari ら、2005)、本研究のように ISI を変えて移行帯を検討したものはない。また 500ms と短い ISI の音に対するタッピング課題を用いた脳磁図の検討では、小脳、視床、感覚運動野をつなぐループがこのような正確なタッピングに関わる可能性が示唆されている (Müller ら、2000)。これまで 1 秒以上の時間処理については、小脳より大脳基底核の関与が強いとされてきたが、1 秒以上の時間保持能力については小脳も上記のループを通じて関与している可能性がある。

### E. 結論

小脳の時間保持能力は SCA 患者では健常者と比較して有意に短縮していた。この短縮は小脳疾患患者における失調症状では説明できず、これとは別の独立した小脳の機能を見ている可能性がある。

#### [参考文献]

- 1) Mates J, Pöppel E et al. Temporal integration in sensorimotor synchronization. *J Cogn Neurosci* 1994 ; 6 ; 332-340.
- 2) Molinari M, et al. Sensorimotor transduction of time information is preserved in subjects with cerebellar damage. *Brain Res Bull* 2005 ; 67 ; 448-58.
- 3) Müller K, et al. Neuromagnetic correlates of sensorimotor synchronization. *J Cogn Neurosci* 2000 ; 12 ; 546-555.

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. Visual scanning area is abnormally enlarged in hereditary pure cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2014 [Epub ahead of print]

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. Top-down but not bottom-up visual scanning is affected in hereditary pure cerebellar ataxia. *PLoS One* 2014;9(12):e116181.

### 2. 学会発表

松本英之、寺尾安生、古林俊晃、弓削田晃弘、福田秀樹、江本正喜、花島律子、宇川義一。パーキンソン病の注視範囲狭小化は脳基底核障害に由来する。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 22 日、福岡。

田中信行、堤涼介、清水崇宏、松田俊一、寺田さとみ、濱田雅、寺尾安生、宇川義一、花島律子。4 連発磁気刺激(QPS)を用いたゾニサミドによる大脳皮質可塑性変化の検討。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 22 日、福岡。

堤涼介、花島律子、寺尾安生、代田悠一郎、清水崇宏、田中信行、宇川義一。一次運動野の反復単相性 4 連発経頭蓋磁気刺激 QPS による対側一次運動野への可塑性誘導。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 23 日、福岡。

榎本 博之、寺尾安生、門脇傑、榎本 (中谷) 雪、小林俊輔、宇川義一。QPS による運動野 intrinsic plasticity の誘導。第 55 日本神経

学会学術大会。2014 年 5 月 23 日、福岡。

徳重真一、松田俊一、寺尾安生、清水崇宏、田中信行、堤涼介、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田雅、花島律子、辻省次、宇川義一。パーキンソン病における書字動作中の眼と手の協調運動の解析。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 23 日、福岡。

花島律子、内村元昭、北澤茂、大南伸也、堤涼介、清水崇宏、田中信行、寺尾安生、辻省次、宇川義一。脊髄小脳変性症患者におけるプリズム順応障害と古典的運動失調症状との関連。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 24 日、福岡。

清水崇宏、花島律子、堤涼介、代田悠一郎、濱田 雅、田中信行、松田俊一、寺尾安生、宇川義一。前補足運動野に対する四連発経頭蓋反復磁気刺激がヒト視覚運動系列学習に与える影響。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 24 日、福岡。

徳重真一、寺尾安生、松田俊一、清水崇宏、田中信行、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田雅、宇川義一。パーキンソン病の小字症に及ぼす眼球運動の影響。第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会、2014 年 11 月 19 日、福岡。

寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、清水崇宏、田中信行、弓削田晃弘、濱田雅、宇川義一、寺尾安生。脊髄小脳変性症における眼球運動の解析。第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会、2014 年 11 月 19 日、福岡。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## 小脳疾患における高次脳機能障害の評価と病態生理の解明 — 脊髄小脳変性症と多系統萎縮症での検討

業務担当責任者：田中真樹 北海道大学神経生理学分野  
研究協力者：吉田篤司 北海道大学神経生理学分野・放射線診断科  
植松明子 北海道大学神経生理学分野  
松山 圭 北海道大学神経生理学分野  
伊藤さやか 北海道大学神経内科学分野  
矢部一郎 北海道大学神経内科学分野  
佐々木秀直 北海道大学神経内科学分野

### 研究要旨

脊髄小脳変性症を対象に種々の心理物理検査を行い、高次機能障害を抽出して小脳の新たな機能評価法を開発することを目指して研究を進めている。今年度は脊髄小脳変性症6型 (SCA6) で認められたオドボール検出課題での反応遅延の責任部位を脳画像を用いた相関解析で探った。神経内科外来を受診した SCA6 の 12 名と統制群 12 名を対象に、心理物理検査と MRI 撮像を行った。拡散強調画像を用いて小脳半球領域ごとの白質の平均 FA 値を求め、心理物理検査で得られた反応時間と相関を示す部位を探索したところ、患者群でのみ、タイミング予測を必要とする条件で右上小脳半月に有意な相関を認めた。今後、別の行動課題でも同様の解析を行い、小脳半球の各部位の機能を抽出するための行動パラメータの探索を進める。また、類似の行動課題を訓練したサルに脊髄小脳変性症と同様の障害を生じさせ、その病態生理を明らかにするための準備を並行して進める。

### A. 研究目的

小脳障害における高次機能障害は既存の認知機能バッテリーを用いた臨床研究で指摘されているが、障害の内容を明らかにして定量化するためには、より詳細な検査法の開発が望まれる。こうした研究は医薬品開発に必要な実効的な臨床評価法を確立するために不可欠である。本研究では、心理物理実験で用いられてきた認知課題を純粋小脳型の脊髄小脳変性症に適用し、その高次機能障害を抽出できる行動パラメータを探索する。本年度

は、脊髄小脳変性症6型で認められた時間予測を必要とする行動課題での成績低下の責任病巣を拡散強調画像 (DTI) を用いた相関解析で探った。また、同様の行動課題を訓練したサルに神経生理・薬理学的手法を適用して脳内メカニズムを探究するとともに、ウイルスベクターを用いたモデル動物を作成して病態生理を明らかにすることを目指して準備を進めている。

## B. 研究方法

北大病院神経内科外来を受診している患者群 12 名 (62.4±5.8 歳) と統制群 12 名 (63.2±6.2 歳) を対象とした。心理物理検査として、外来に設置した端末を用いてオドボール検出課題を行わせた。この課題では、一定の時間間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激が不意に一拍抜ける (missing 条件) か、刺激の色と音が変化する (deviant 条件) ので、被験者はそれに気づいたら素早くボタンを押すように指示される。脳画像は心理物理検査とは別に 3.0T MRI (Achiva TX, Philips) を用いて DTI (MPG32 軸, b 値: 0, 1000 [s/mm<sup>2</sup>], TE/TR 85/6158 ms, FOV: 256×256 mm<sup>2</sup>, slice thickness: 3.0 mm) を撮影し, FSL4.1 を用いて tract-based spatial statistics (TBSS) 解析を行い, 小脳アトラスを用いて小脳半球領域ごとの白質の平均 FA (fractional anisotropy) 値を求め, 心理検査で得られた反応時間の相関を示す小脳領域を同定した。

また, 類似の行動課題を訓練したサルに生理・薬理学的手法を適用し, 小脳変性症における病態生理を探っている。

### (倫理面への配慮)

脊髄小脳変性症を対象とした心理物理検査に関しては, 北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を受けた上で行っている。同委員会の規定に従い, 被験者には書面と口頭で研究の趣旨と生じうる不利益について担当者から説明をし, 被験者の同意を書面で確認してこれを保存している。被験者の個人情報, とくに遺伝子診断の結果など疾患に関する情報の扱いには細心の注意を払いながら研究を進めている。なお, 本研究で行う心理物理検査では侵襲的な操作は行っていない。

実験動物を用いた研究に関しては, 北海道大学動物委員会の承認を受けた上で, 同委員会の定める動物実験に関する指針を遵守して

行っている。

## C. 研究結果

オドボール課題での反応時間に 2 要因分散分析を行ったところ, 群間による主効果のみに有意差を認め, 課題条件による主効果と交互作用に有意差を認めなかった。また, 患者群の臨床スコア (SARA および BBS) と反応時間の間に有意な相関は無かった。

小脳半球の各領域ごとに ROI を設定して相関解析を行ったところ, 患者群で missing 条件では右上小脳半月 (crus I) で, deviant 条件では右後四角小葉 (lobule VI) で FA 値と反応時間に有意な負の相関を認めた ( $p < 0.05$ , Spearman's rank correlation)。一方, 健常統制群では有意な相関を認めなかった。

動物実験に関しては, オドボール課題を行っている際の小脳核および視床ニューロンの活動を調べるとともに, 小脳外側部の機能を調べるための行動課題の開発を進めている。

## D. 考察

今回の画像解析の結果からは, 外界からの刺激に反応する際には右後四角小葉, 内的リズムを用いたタイミング予測には右上小脳半月が関与していることが示唆された。特に上半月小葉は前頭連合野と視床・橋核を介した双方向性の強い結合が知られており, 前頭葉と小脳とのネットワークがタイミング予測の機能に関与している可能性が考えられる。今後, 別の行動課題でも同様の解析を行い, 小脳外側部の各領野の機能を抽出するための行動パラメータの探索を進める。また, 動物実験に関しては, 現在遅れているベクター開発の進捗を見ながら, モデル動物に適用する行動課題の開発を続ける。

## E. 結論

純粋小脳型の脊髄小脳変性症を対象とした

心理物理検査により、運動を伴わない知覚判断が低下していることが明らかとなり、その責任病巣として右小脳半月が示唆された。脊髄小脳変性症では同部と前頭葉皮質との機能連関が低下している可能性が考えられ、今後はその病態生理をモデル動物などで詳しく調べるとともに、他の小脳部位の機能を抽出できる検査法の開発を進めることが必要と思われる。

#### [参考文献]

1. Ohmae S, Uematsu A & Tanaka M : Temporally specific sensory signals for the detection of stimulus omission in the primate deep cerebellar nuclei. *Journal of Neuroscience*, 2013 : 33 ; 15432-15441.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshida A & Tanaka M : Two types of neurons in the primate globus pallidus external segment play distinct roles in antisaccade generation. *Cerebral Cortex*, 2015 : doi:10.1093/cercor/bhu308 (Advanced online publication)
- 2) Matsushima A & Tanaka M : Different neuronal computations of spatial working memory for multiple locations within versus across visual hemifields. *Journal of Neuroscience*, 2014 : 34 ; 5621-5626.
- 3) Matsushima A & Tanaka M : Differential neuronal representation of spatial attention dependent on relative target locations during multiple object tracking. *Journal of Neuroscience*, 2014 : 34 ; 9963-9969.
- 4) 4) 植松明子, 田中真樹 : 高次脳機能と小脳 In : 鈴木則宏, 祖父江元, 宇川義一他編, *Annual Review 神経 2015*, 東京, 中外医学社, 2015 ; 107-114.

##### 2. 学会発表

- 1) 田中真樹. 計時と予測の神経機構. 日本神経回路学会オータムスクール (ASCONE). 諏訪市, 2014年11月2日.
- 2) 田中真樹. Neural mechanisms of temporal monitoring and prediction. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム. 東京, 2014年12月13日.
- 3) 伊藤健史, 田中真樹. 眼球運動における時空間予測の学習. 第8回 Motor control 研究会. つくば, 2014年8月8日.
- 4) 伊藤健史, 田中真樹. 予測性眼球運動の空間および時間学習. 日本生理学会北海道地方会. 札幌, 2014年8月30日.
- 5) Kunimatsu J, Suzuki T & Tanaka M. Anti-saccade signals in the primate cerebellar dentate nucleus. 2014年日本神経科学大会. 横浜, 2014年9月11日.
- 6) Matsuyama K & Tanaka M. Neuronal correlates of temporal prediction in the primate central thalamus. 2014年日本神経科学大会. 横浜, 2014年9月11日.
- 7) 植松明子, 田中真樹. 2つの時間課題でのサル小脳歯状核の神経活動の比較. 日本神経回路学会オータムスクール (ASCONE). 諏訪市, 2014年11月1日.
- 8) Kunimatsu J, Suzuki T & Tanaka M. Contribution of the cerebellar dentate nucleus to the generation of anti-saccades. Society for Neuroscience. Washington DC, 2014年11月15日.

- 9) Matsuyama K & Tanaka M. Neurons in the primate central thalamus predicting the timing of periodic stimulus. Society for Neuroscience. Washington DC, 2014年11月18日.
- 10) Matsuyama K & Tanaka M. Role of the primate thalamus in temporal prediction. 2014 International Symposium "Vision, Memory, Thought". 東京, 2014年12月6日.
- 11) 伊藤健史, 田中真樹. Spatiotemporal adaptation of predictive saccades in monkeys. 第92回日本生理学会. 神戸, 2015年3月21日.
- 12) 植松明子, 田中真樹. Effects of electrical microstimulation to the primate cerebellar dentate nucleus on the detection of stimulus omission in the missing oddball paradigm. 第92回日本

生理学会. 神戸, 2015年3月23日.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

## 脳内運動制御器の非侵襲的分析を利用した加齢性小脳萎縮を持つ 高齢者の転倒リスク早期発見・対応システムの開発

業務担当責任者：笥 慎治 東京都医学総合研究所・運動失調プロジェクト

研究協力者：李 鍾昊<sup>1)</sup>、石川享宏<sup>1)</sup>、岡田安弘<sup>2)3)</sup>

1)東京都医学総合研究所・運動失調プロジェクト、2)神戸大学医学部、  
3)加古川脳神経・認知リハビリテーション研究センター

### 研究要旨

加齢性小脳萎縮は、小脳機能の低下により姿勢制御の劣化をもたらし、高齢者の転倒リスクを高め、ひいては転倒事故の増加に寄与している可能性が懸念されている。しかし加齢性小脳萎縮の運動制御への影響については定量的な評価が未だ行われていない。そこで我々は加齢性小脳萎縮と転倒リスクの関係について検討するために、脳内の運動制御器の異常による転倒のハイリスクパターンを高感度で検出する評価システムを開発する。今年度はシステム構築のための動作分析装置の選定を行うとともに、並行して脳内の運動制御器評価システムの精度向上に努め、来年度以降のシステム開発の基本デザインを確立した。

### A. 研究目的

小脳加齢性萎縮と転倒リスクの相関について検討するために、脳内の制御器の異常による転倒のハイリスクパターンを高感度で検出する評価システムを開発する。

### B. 研究方法

転倒リスクの上昇を脳の運動制御系の機能低下と筋力低下の相乗効果と捉え、これまで困難であった前者の評価を独自技術(文献1-4)(下記米国特許および国内特許を登録済み)で実現し、転倒リスク評価の質的転換と精度向上を図る。そのために、1)高齢者施設(リハビリテーション病院併設)に入所する、介護記録から予め転倒リスクが既知の高齢被験者で手関節運動に関する脳の予測制御系の精度とフィードバック制御系の精度の2つのパ

ラメータを計測する。さらに、2)同じ被験者で歩行および姿勢が変化する全身運動(立ち座り等)を計測する。1)と2)を総合して、運動制御器の精度と全身運動の異常パターンの相関関係を分析する。次に、MRIデータが得られる被験者について、小脳加齢性萎縮の有無と運動制御器の精度および転倒リスクの関係についてベイズ統計の手法で分析を行い、最終的に小脳加齢性萎縮の転倒リスクへの寄与度について評価を行う。

#### (倫理面への配慮)

研究の実施に当たっては、研究倫理および安全面に十分に配慮し、具体的には予め危険性の排除に努め、インフォームド・コンセントのもとに被験者への不利益を排除したうえで計測を行う。

### C. 研究結果

本研究の成否は、客観的な転倒リスクが既知の多数の高齢者からデータを収集し、リスクパターンを発見できるかにかかっている。我々はこの課題の前半部分を解決するためのアイデアとして、介護記録の完備している高齢者施設の入居者を対象被験者とすることにした。そのためには候補施設との間に個人情報入手に関して特別な信頼関係を築き、共同研究体制を確立することが不可欠である。

初年度の今年度は、共同研究施設である加古川脳神経・認知リハビリテーションセンターとの共同研究の実施体制、特に個人情報の保護について十分な打合せを行い、臨床情報へのアクセスを含む研究契約を締結するとともに、全身運動を記録するためのモーションキャプチャーシステム選定のための feasibility study を進めた。検討したモーションキャプチャーシステムは、簡易・低コスト品としては、米国マイクロソフト社の Kinect および Kinect2 を、高スペック品としては VICON 社の VICON MX システムの、計 3 システムである。

Kinect および Kinect2 は、モーションキャプチャーとしては市販価格が 3 - 4 万円と破格の低コストである反面、ゲーム用に速い動きに最適化されているため、高齢者のゆっくりとした動きや微妙な動きの検出や、静止状態での検出の安定性に大きな問題があり、データの精度に十分な信頼性が置けないことがわかった。一方、VICON MX システムゆっくりとした動きの検出における安定性も、静止状態での安定性も申し分なく、高齢者の全身運動を記録するには

### D. 考察

今回の結果から、Kinect および Kinect2 は、本研究における転倒のハイリスクパターンを

検出する目的には適さない。そこで、今後の研究では VICON MX システムを用いて歩行・全身動作を記録・分析することが必要である。しかしながら、将来のシステムの実用化・普及を考えると、システムの低コスト化が必須であるため、今後の研究で発見されるハイリスクパターンの検出に、Kinect2 等の低コストシステムの利用を模索するべきである。

### E. 結論

#### [参考文献]

#### [雑誌]

1. Lee JH, \*Kakei S. Functional evaluation of motor commands based on a simple linear model in human wrist movements and its clinical application. *ISITC 2014 proceeding 2014; in press.*
2. Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Lee J, Hoffman DS, \*Kakei S. Releasing dentate nucleus cells from Purkinje cell inhibition generates outputs from the cerebrocerebellum. *PLoS One* 2014; 9:e108774 (pp.1-16).
3. Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Hoffman DS, \*Kakei S. Mossy fibers in the cerebellar hemisphere show delay activity in a delayed response task. *Neurosci Res* 2014; doi: 10.1016/j.neures.2014.07.006.

#### [書籍]

1. 筧 慎治, 李鍾昊 「小脳症状の解析 - predictive control and feedback control (Chapter 1 の 2)」, *Annual Review 神経* 2014, 中外医学社, 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆 編, pp.11-17 (2014)

## F. 健康危険情報

記載すべき事なし。

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Lee JH, \*Kakei S. Functional evaluation of motor commands based on a simple linear model in human wrist movements and its clinical application. *ISITC 2014 proceeding 2014; in press.*
- 2) Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Lee J, Hoffman DS, \*Kakei S. Releasing dentate nucleus cells from Purkinje cell inhibition generates outputs from the cerebrocerebellum. *PLoS One* 2014; 9:e108774 (pp.1-16).
- 3) Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Hoffman DS, \*Kakei S. Mossy fibers in the cerebellar hemisphere show delay activity in a delayed response task. *Neurosci Res* 2014; doi: 10.1016/j.neures.2014.07.006.
- 4) 笥 慎治, 李鍾昊 「小脳症状の解析 - predictive control and feedback control (Chapter 1 の 2)」, *Annual Review 神経* 2014, 中外医学社, 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆 編, pp.11-17 (2014)

### 2. 学会発表

(招待講演)

- 1) Kakei S. “Dissociation and evaluation of outputs from predictive and feedback controllers for tracking movements in normal subjects and patients with neurological disorders” INCF Japan Node International Workshop, *Advances in Neuroinformatics 2014 @ RIKEN BSI* (9月25日)

- 2) 笥 慎治 「手首の動きから探る脳内の運動制御器の状態—基礎と臨床応用」 第6回神経科学・リハビリテーション・ロボット工学のシナジー効果に関する研究会@九州工業大学 (1月28日)

(一般発表)

- 1) Ishikawa T, Tomatsu S, Hoffman DS, Kakei S. “Mossy fibers in the cerebellar hemisphere show activity during an instructed delay period” 第44回北米神経科学学会@ Washington D.C. (11月18日)
- 2) Ishikawa T, Tomatsu S, Hoffman DS, Kakei S. “Releasing dentate nucleus cells from Purkinje cell inhibition generates output from the cerebrocerebellum” *Vision, Memory, Thought—国際シンポジウム* (12月6日@東京大学伊藤記念ホール)
- 3) 石川享宏, 戸松彩花, 笥 慎治. 「遅延運動課題における小脳半球部への苔状線維入力」 第37回日本神経科学大会 (9月11日)
- 4) 関庚甫, 李鍾昊, 笥 慎治 “Estimation of pulling directions of wrist prime movers on the wrist with a musculoskeletal model” 第37回日本神経科学大会@パシフィコ横浜 (9月11日)
- 5) 李鍾昊, 織茂智之, 笥 慎治. “Evaluation of motor symptoms of patients with Parkinson's disease in terms of three components of tracking movement of the wrist” 第37回日本神経科学大会@パシフィコ横浜 (9月11日)
- 6) 石川享宏, 笥 慎治 「歯状核ニューロンのバースト活動は脱抑制によって形成される」 第8回 Motor Control 研究会 @筑波大学 (8月9日)
- 7) 石川享宏, 笥 慎治 「大脳小脳における

出力生成メカニズム」 包括脳ネットワーク 冬のシンポジウム @東京医科歯科大学 (12月12日)

2) 国内特許登録「筋電図信号に基づいた脳内の並列運動制御機能の同定及び評価法」 (登録日:平成26年10月3日) 【特許登録番号】特許第5623759号【発明者】筧 慎治, 李 鍾昊, 鏡原 康裕 (2014)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

##### 1. 特許取得

1) 米国特許登録【発明の名称】 Quantitative motor function evaluation system. 【特許登録日】 Jul. 29, 2014 【US 特許番号】 US 8,792,977 B2 【発明者】 Kakei S, Lee JH

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

なし



### Ⅲ. 学会等発表実績

## 学会等発表実績

委託業務題目「運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究」  
機関名 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Machado-Joseph病と筋萎縮性側索硬化症の合併例ではポリグルタミン凝集と核TDP43脱失とが同一神経細胞に共存する	山田哲夫、内原俊記、伊藤栄作、伊藤陽子、大八木正貴、石橋 哲、三條伸夫、石川欽也、明石 功、横田隆徳、水澤英洋、江石義信	第55回日本神経病理学会総会	2014年6月	国内
易転倒性で発症し、早期に小脳失調が見られた進行性核上性麻痺の1剖検例	新宅 洋、融 衆太、内原俊記、日熊麻耶、石川欽也、水澤英洋、今田安津子、竹本 暁、北川昌伸、廣川勝昱、斎藤和幸、小林高義	第55回日本神経病理学会総会	2014年6月	国内
小児失調症59例における自己抗体陽性率、免疫治療効果についての検討	南里和紀、大熊美咲、佐藤沙紀、田口文士、上田優樹、田中伸幸、石河朝子、三苫 博、水澤英洋	第26回日本神経免疫学会総会学術集会	2014年9月	国内
Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 cases progressive neurodegeneration in Drosophila.	Ishiguro T, Fujikake N, Sato N, Wada K, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K	第37回日本神経科学大会	2014年9月	国内
Internal model mechanisms of slow and fast prism adaptation in human hand-reaching movement	Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Ito M	第37回日本神経科学大会	2014年9月	国内
小脳失調症 臨床と研究最前線	水澤英洋	第10回国立精神・神経医療研究センター神経内科短期臨床研修セミナー	2014年7月	国内
脳を守る 運動失調症をきたす小脳の病態とその診断・治療	水澤英洋	第22回脳の世紀シンポジウム	2014年9月	国内
ビデオセッション 内科疾患における movement disorders	水澤英洋	第8回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス	2014年10月	国内
Present and future of gene therapy in neurology	Mizusawa H	69 <sup>th</sup> Annual Congress of the Chilean Neurology, Psychiatry and Neurosurgery Association, Puerto Varas, Chile	2014年10月	国外
脊髄小脳変性症の克服に向けて.	水澤英洋	第14回 信州Neuro CPC (日本医師会生涯教育講座)	2014年10月	国内

Neuropathological feature of SCA 31	Mizusawa H	the 3 <sup>rd</sup> Congress of Asian Society of Neuropathology (CASN)、Seoul, Korea	2014年11月	国外
難治性神経疾患における病態機序解明と治療法開発への展望	水澤英洋	平成26年度厚生労働科学研究(難治性疾患等克服研究(難治性疾患等実用化研究))推進事業 研究発表会 公開講座 これからの難病研究～新しい治療法の開発～	2015年1月	国内
小脳疾患の克服に向けて-プルキンエ細胞からのアプローチ-	水澤英洋	第6回公開シンポジウム 脳とこころの病気の克服をめざして～脳科学からのアプローチ～ CREST 「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」	2015年1月	国内
生涯にわたる脳の健康を目指して	水澤英洋	第7回脳プロ公開シンポジウム 育ち・暮らし・古い 人生を支える生涯健康(脳) 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」	2015年2月	国内
「これからの難病医療」	水澤英洋	第9回ファブリ病シンポジウム.	2015年3月	国内
パーキンソン病の注視範囲狭小化は大脳基底核障害に由来する.	松本英之、寺尾安生、古林俊晃、弓削田晃弘、福田秀樹、江本正喜、花島律子、宇川義一	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
4連発磁気刺激(QPS)を用いたゾニサミドによる大脳皮質可塑性変化の検討	田中信行、堤涼介、清水崇宏、松田俊一、寺田さとみ、濱田雅、寺尾安生、宇川義一、花島律子	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
一次運動野の反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激QPSによる対側一次運動野への可塑性誘導	堤涼介、花島律子、寺尾安生、代田悠一郎、清水崇宏、田中信行、宇川義一	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
QPSによる運動野intrinsic plasticityの誘導	榎本博之、寺尾安生、門脇傑、榎本(中谷)雪、小林俊輔、宇川義一	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
パーキンソン病における書字動作中の眼と手の協調運動の解析.	徳重真一、松田俊一、寺尾安生、清水崇宏、田中信行、堤涼介、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田雅、花島律子、辻省次、宇川義一.	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
脊髄小脳変性症患者におけるプリズム順応障害と古典的運動失調症状との関連	花島律子、内村元昭、北澤茂、大南伸也、堤涼介、清水崇宏、田中信行、寺尾安生、辻省次、宇川義一	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内

前補足運動野に対する四連発経頭蓋反復磁気刺激がヒト視覚運動系列学習に与える影響	清水崇宏、花島律子、堤涼介、代田悠一郎、濱田雅、田中信行、松田俊一、寺尾安生、宇川義一	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
パーキンソン病の小字症に及ぼす眼球運動の影響	徳重真一、寺尾安生、松田俊一、清水崇宏、田中信行、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田雅、宇川義一	第44回日本臨床神経生理学会学術大会	2014年11月	国内
脊髄小脳変性症における眼球運動の解析	寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、清水崇宏、田中信行、弓削田晃弘、濱田雅、宇川義一	第44回日本臨床神経生理学会学術大会	2014年11月	国内
Comprehensive Phosphoproteome Analysis Unravels the Core Signaling Network that Initiates the Earliest Synapse Pathology in Preclinical Alzheimer's Disease Brain", ISP	Okazawa, H	Symposium 2014 - Ageing and Metabolis, Tokyo Medical and Dental University,	2014年8月	国内
Systems biology analysis of Drosophila in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1	Tamura, T., Barclay, S, S., Fujita, K., Ito, H., Motoki, K., Shimamura, T., Tagawa, K., Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Tagawa, K., Imoto, S., Miyano, S., Okazawa, H.	Neuroscience2014, Yokohama	2014年9月	国内
A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine disease	Fujita, K., Nakamura, Y., Oka, T., Ito, H., Tamura, T., Tagawa, K., Sasabe, T., Katsuta, A., Motoki, K., Shiwaku, H., Yoshida, C., Sone, M., Okazawa, H.	Neuroscience2014, Yokohama	2014年9月	国内
脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワーク解析	田村拓也、Barclay S Sam、藤田慶大、伊藤日加瑠、本木和美、島村徹平、田川一彦、勝田明寿香、曾根雅紀、井元清哉、宮野悟、岡澤均	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
TERA/VCP/p97のDNA修復機能不全は複数の神経変性疾患に関与する	藤田慶大、中村蓉子、岡努、伊藤日加瑠、田村拓也、田川一彦、笹邊俊和、勝田明寿香、本木和美、塩飽裕紀、吉田千里、曾根雅紀、岡澤均	第55日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワーク解析	田村拓也、Barclay S Sam、藤田慶大、伊藤日加瑠、本木和美、島村徹平、田川一彦、勝田明寿香、曾根雅紀、井元清哉、宮野悟、岡澤均	第55回日本神経病理学会総会学術研究会	2014年6月	国内
複数のポリグルタミン病に共通する TERA/VCP/p97のDNA損傷修復機能不全	藤田慶大、中村蓉子、岡努、伊藤日加瑠、田村拓也、田川一彦、笹邊俊和、勝田明寿香、本木和美、塩飽裕紀、吉田千里、曾根雅紀、岡澤均	第55回日本神経病理学会総会学術研究会	2014年6月	国内
昆虫モデルから見る神経疾患の特異性と普遍性	田村拓也、岡澤均	第7回分子高次機能研究会	2014年8月	国内