

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 創薬に資する高度実験動物霊長類の作製と疾患モデルの構築・解析  
(英語) Development and analysis of disease model in non-human primate for the drug development
- 研究開発担当者 (日本語) 保富 康宏  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター センター長
- 所属 役職 氏名： (英語) Yasuhiro Yasutomi  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Director
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) アレルギー・アトピー性疾患モデルの開発とその病態解析  
開発課題名： (英語) Development and analysis of allergic and atopic disease in non-human primate
- 研究開発分担者 (日本語) 保富 康宏  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター センター長
- 所属 役職 氏名： (英語) Yasuhiro Yasutomi  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Director
- 分担研究 (日本語) 室内飼育下での繁殖技術の高度化のための繁殖特性および生殖関連疾患の解析

開発課題名：（英語）Advance of reproductive technology and analysis about diseases related to reproduction in laboratory-bred cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*)

研究開発分担者（日本語）山海 直  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター 主任研究員

所属 役職 氏名：（英語）Tadashi Sankai  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Senior Researcher

分担研究（日本語）人為的なクイザル生産技術に関する研究

開発課題名：（英語）Reproductive technologies for artificial production of cynomolgus monkeys

研究開発分担者（日本語）下澤 律浩  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター 主任研究員

所属 役職 氏名：（英語）Nobuhiro Shimozawa  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Senior Researcher

分担研究（日本語）霊長類循環器疾患モデルの開発及び解析

開発課題名：（英語）Development and analysis of cardiovascular disease model in nonhuman primate.

研究開発分担者（日本語）揚山 直英  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター 主任研究員

所属 役職 氏名：（英語）Naohide Ageyama  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition.  
Tsukuba Primate Research Center, Senior Researcher.

分担研究（日本語）慢性ウイルス感染症サルモデルの開発・解析

開発課題名：（英語）Analysis and development of a chronic viral infection macaque model

研究開発分担者（日本語）岡村 智崇  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター 研究員

所属 役職 氏名：（英語）National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Researcher

分担研究 (日本語) 結核感染モデルの開発と非発症感染コロニーの作製  
開発課題名: (英語) Development of the experimental models of active and latent  
Mycobacterium tuberculosis infection in cynomolgus macaques

研究開発分担者 (日本語) 辻村 祐佑  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター 研究員

所属 役職 氏名: (英語) Yusuke Tsujimura  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Researcher

分担研究 (日本語) 霊長類を用いたCJDモデルの構築・解析  
開発課題名: (英語) The Non-human primate animal models of Creutzfeldt-Jakob disease

研究開発分担者 (日本語) 柴田 宏昭  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
霊長類医科学研究センター 協力研究員

所属 役職 氏名: (英語) Shibata Hiroaki  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Tsukuba Primate Research Center, Collaborative researcher

分担研究 (日本語) 霊長類を用いたタウオパチーの病態解析  
開発課題名: (英語) The analyses of Tau pathology in cynomolgus monkey brain

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター  
アルツハイマー病研究部・病因遺伝子研究室  
室長  
木村展之

所属 役職 氏名: (英語) Section of Cell Biology and Pathology,  
Department of Alzheimer's Disease Research,  
Center for Development of Advanced Medicine for Dementia,  
National Center for Geriatrics and Gerontology  
Chief  
Nobuyuki Kimura

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

1) アレルギー・アトピー性疾患霊長類モデル作製のために IL-4 および IL-4 変異体の DNA ワクチンを作製した。

2) 医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センターでは年間約 200 頭のカニクイザルの繁殖を実施している。当センターで採用されている隔日にオスが異なるメスと同居する繁殖手法から得られたデータを解析した。オスは経産経験が多いメスを好んで妊娠させていることが判明した。また、未経産メス同士の比較では若い個体の方が妊娠する可能性が高いことが明らかとなった。すなわち、メスは若いうちに妊娠し、その後も妊娠を繰り返すことで多くの子孫を残すという生物学的戦略をとっていると解釈できる。また、カニクイザルの ES 細胞、iPS 細胞の特性解明を行い立体構造をもつナイブ化に成功した。生殖関連疾患である子宮内膜症を解析しヒトのそれと極めて類似していることを見出し、人為的に子宮内膜症を作出する実験を試みた。

3) 個体を作成する際に利用される体外受精や顕微授精などの体外操作にとって重要な材料が卵である。そこでカニクイザルの卵巣発育刺激法において GnRH antagonist (GnRH-ant) の使用について、従来使用していた GnRH agonist (GnRH-ago) との比較を行った。その結果、GnRH-ago 投与群および GnRH-ant 投与群において、採取された卵の内、MII 期卵および MI 期卵に関する採卵成績に差は認められなかった。また、投与開始時と採卵時の体重の変化を調べたところ、GnRH-ago 投与群は GnRH-ant 投与群よりも体重減少が大きかった。GnRH-ant の利用は、短期間の卵巣刺激法であることおよび体調への影響を考慮するとより適した卵巣刺激法になり得ると考えられた。しかし、採取される卵が非常に少ない個体もあり、このような個体の対策が必要である。また、採取された卵で作製した顕微授精卵について、牛血清を含まない培養液で培養したところ、胚盤胞への発生が確認できた。培養液のロット差の無い培養環境が常に利用できるものと考えられた

4) 霊長類循環器疾患モデルの樹立を目指し、カニクイザル繁殖コロニーで維持されている拡張型心筋症等の循環器疾患を中心に心疾患マーカー、心エコー等臨床所見や病理組織学的所見等も含めて精査を行った。その結果、重症の循環器疾患では臨床所見と血中 ANP、BNP に高い相関性が認められ、これらのマーカーが霊長類循環器疾患モデルのスクリーニングに有効である事が示唆された。

5) 粘膜感染サルエイズモデル確立のため、サル免疫不全ウイルス (SIV ; SIVmac239, SIVmac251) およびサルヒト免疫不全ウイルス (SHIV ; SHIV89.6P) を用いて、カニクイザルの直腸粘膜より様々な感染ウイルス力価で接種を行った。感染が認められた各ウイルス力価は SIVmac239 で 5000TCID<sub>50</sub>、SIVmac251 で 300TCID<sub>50</sub>、SHIV89.6P で 500TCID<sub>50</sub>であった。ウイルス感染した個体において、血漿中のウイルス量は高値を示し、また細胞性免疫応答および抗体反応の誘導を確認した。これらの結果、カニクイザルを用いた粘膜感染サルエイズモデルを確立した。これらの動物モデルは、HIV ワクチン研究の評価モデルとして有用であると考えられた。

6) 急性感染、潜伏感染、再活動化といった結核菌のライフサイクルを再現できる動物モデルの構築が結核対策には必要不可欠である。この点において我々の目標とするカニクイザル結核モデルは、ヒトで認められる病変の観察ができる唯一のモデルである。平成 28 年度は、カニクイザルにおける結核感染の病態把握に努めるとともに、至適感染量を定めることでサル結核モデルを構築した。今後はサル結核再活動化モデルの作製、ワクチン効果試験および新たな診断法の確立ができるように結核感染サルの臨床的、生化学的、免疫学的基礎データを解析する。

7) 霊長類 CJD モデル作出のために BSE プリオン接種カニクイザルの選抜をおこなった。具体的には、運動機能、脳機能を測るために行う食物回収試験、FRT に積極的に参加するサル 2 頭を選び出した。選抜したサルは、その後、ABSL3 のアイソレータのケージに移し、環境に馴化後、サル脳内にプリオン病発症サル脳乳剤 (L-BSE) を接種した。その後、経過観察を行うと共に、定期的に体液類 (尿、唾液、血液、脳脊髄液) をサンプリングした。また、運動機能、高次脳機能も定期的に測定した。

8) 若齢から老齢まで様々な年齢のカニクイザル脳組織を用いて Tau の生化学的解析を行ったところ、カニクイザルの脳内では実際に Tau 病変が形成される 10 年以上も前から Tau の高度なリン酸化が既に生じていることが明らかとなった。このことから、Tau のリン酸化が亢進するだけでは Tau 病変の形成には至らない可能性が示唆された。一方、Tau 病変が形成される時期のカニクイザル脳組織では、分子量約 35kDa の断片化 Tau の出現とともに、Tau の総蛋白レベル上昇が確認された。リアルタイム PCR 法による mRNA の発現量解析では若齢と老齢個体間において Tau の mRNA 発現レベルに差異は無かったため、Tau の蛋白レベル上昇は発現上昇に伴うものではなく、分解系の低下 (または障害) が原因である可能性が示唆された。またこれらの結果から、Tau 病変の形成には従来支持されている Tau の高度なリン酸化のみならず、断片化とトータル蛋白量の増加という 2 つの変化が伴う必要がある可能性が示唆された。

1) The cynomolgus macaque IL-4 and IL-4 mutant DNA vaccines were constructed to develop the allergic and atopic disease model in cynomolgus monkey.

2) Every year about 200 babies of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) are born in Tsukuba Primate Research Center, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition. I analyzed reproductive data collected through the every-other-day mating system, in which a male alternately lived with each of two females. Multiparous and/or older females became more frequently pregnant. In the nulliparous group, females that became pregnant for the first time tended to be younger than the other non-pregnant females paired in the mating set. The results suggest that while males generally prefer females with higher gravidity, males prefer to mate with younger females among females that have never been pregnant. There is the possibility that females with high reproductive ability are chosen for mating. May be it is a reproductive strategy biologically advantageous for both males and females. In addition, the status of the ES cell, the iPS cell of the cynomolgus monkey was analyzed and those cells were converted to Naïve state. And also it was found that the endometriosis in the cynomolgus monkey is very similar to that in human. And then, I artificially induced endometriosis in monkeys.

3) In an ovarian stimulation method to cynomolgus monkeys, use of a GnRH antagonist (GnRH-ant) was compared with the conventional method treated with a GnRH agonist (GnRH-ago). There were no significant differences between the GnRH-ant and GnRH-ago groups on the rate of collected M II and M I stage oocytes. On the other hand, at the oocyte collection, the weight of the monkeys in the GnRH-ago group decreased significantly compared with that in the GnRH-ant group. In consideration of a short schedule of ovarian stimulation and influence to body condition, use of a GnRH antagonist may be a more suitable ovarian stimulation method than one of a GnRH agonist. However, because there were the monkeys that mature oocytes couldn't be collected, measures to improve this are necessary. In addition, embryos produced by ICSI to mature oocytes developed to blastocyst stage in culture medium that did not include FBS. On culture of cynomolgus monkey embryos, the same culture environment may be always available.

4) We selected cynomolgus monkeys affected with dilated cardiomyopathy in a breeding colony using noninvasive electrocardiography, radiography, echocardiography and blood tests. There were significant positive linear correlations between symptom and ANP, BNP. These results indicate that the ANP and BNP are useful biomarkers for cardiovascular disease model in nonhuman primate.

5) To establish a mucosal infection model, we analysed cynomolgus macaques infected intrarectally with a repeated low, medium or high dose of SIVmac239, SIVmac251 or SHIV89.6P. The mucosal infection doses were determined to be more than 5000, 300 and 500 TCID<sub>50</sub> for SIVmac239, SIVmac251 and SHIV89.6P, respectively. The plasma viral loads in macaques infected with either SIVmac239/251 or SHIV89.6P were maintained at high levels. Moreover, all infected monkeys elicited antibody and cellular immune responses. We established a mucosal SIV or SHIV challenge model for closely mimicking HIV transmission in humans. These studies demonstrated that these mucosal challenge models of cynomolgus macaques may be valuable tools for the evaluation of candidate HIV vaccines

6) Construction of the animal models that present with the life cycle of Mycobacterium tuberculosis such as reactivation of latent infection to active TB is indispensable for developing effective interventions to prevent active TB. Therefore, I proposed the development of TB model using Cynomolgus monkey that is the only animal that produce human TB lesions. In fiscal 2016, I clarified the pathogenesis of TB infection in cynomolgus monkeys and determined the optimal infective dose for construction of a monkey active TB model. In the following fiscal year, I will continue to analyze clinical, biological and immunological data of this active TB monkeys so that I prepare TB reactivation model, vaccine efficacy test and establishment of novel TB diagnostic methods.

7) We selected two cynomolgus macaques that accepted a food recovery test to measure both functions of finger movement and brain. The selected macaques were moved into the gage isolator and acclimated to the environment of ABSL3 and then were intracerebrally inoculated

the brain homogenate of the L-BSE-affected macaque. The urine, saliva, blood, and CSF were collected from two macaques under anesthesia at intervals of approximately 3 months after inoculation. Both the movement and brain function were measured every month.

8) In cynomolgus monkey brains, biochemical analyses revealed that the phosphorylation level of tau was significantly induced even 10 years earlier before the histopathological changes. In aged monkey brains with tau pathology, we observed a ~35kDa tau fragment, and the total tau level was clearly increased. Since the mRNA level of tau was not affected by aging, the alteration in proteolysis may be responsible for tau accumulation in aged monkey brains. Moreover, these findings suggest that both the fragmentation and the accumulation would be necessary for the pathological changes of tau as well as hyperphosphorylation.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌1件、国際誌17件）

1. Okamura T., Tsujimura Y., Soma S., Takahashi I., Matsuo K., Yasutomi Y. Simian immunodeficiency virus SIVmac239 infection and simian human immunodeficiency virus SHIV89.6P infection result in progression to AIDS in cynomolgus macaques from Asian country origin. *J General Virol* 97;3413-3426,2016
2. Uchihara T., Endo K., Kondo H., Okabayashi S., Shimozawa N., Yasutomi Y., Adachi E., Kimura N. Tau pathology in aged cynomolgus monkeys is progressive suranuclear palsy/corticobasal degeneration - but not Alzheimer disease -like-ultrastructural mapping of tau by EDX-. *Acta Neuropathologica Commun.* 2016 4;118-126,2016
3. Kobayashi M., Koyama T., Yasutomi Y., Sankai T. Male mate choice among captive long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) *Int J Comp Physiol* in press
4. Kimura N., Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N., Yasutomi Y. Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency: Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Is Required for Alteration in  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein Metabolism. *Am J Pathol* 186:1952-1966, 2016.
5. Tajiri K., Yasutomi Y., Aonuma K. Recent advances in the management of autoimmune myocarditis: insights from animal studies. *Curr Pharm Des.* 2016;22;427-439
6. Suzuki S., Mori KI., Higashino A., Iwasaki Y., Yasutomi Y., Maki N., Akari H. Persistent replication of a hepatitis C virus genotype 1b-based chimeric clone carrying E1, E2 and p6 regions from GB virus in a New World monkey. *Microbiol Immunol.* 2016;60;26-34.
7. Yasuyo Fujishiro, Hiroshi Koie, H.Shibata. Sachi Okabayashi, Yuko Katakai, Chieko Ohno, Kiichi Kanayama, Y.Yasutomi., N.Ageyama. Tracking cells implanted into cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) using MRI. *Exp Anim.* 2016 Jul 29;65(3):311-8.

8. Tsujimura Y., Yasutomi Y. Allergy vaccines using Mycobacterium secreted antigen and IL-4 antagonist. *Methods Mol. Biol.* 2016;1403:723-738.
9. Honda A, Kawano Y, Izu H, Choijookhuu N, Honsho K, Nakamura T, Yabuta Y, Yamamoto T, Takashima Y, Hirose M, Sankai T., Hishikawa Y, Ogura A, Saitou M. Discrimination of Stem Cell Status after Subjecting Cynomolgus Monkey Pluripotent Stem Cells to Naïve Conversion. *Sci. Rep.* 2017 Mar. 28; 7: 45285. doi: 10.1038/srep45285
10. Nishimoto-Kakiuchi A, Netsu S, Matsuo S, Hayashi S, Ito T, Okabayashi S, Yasmin L, Yuzawa K, Kondoh O, Kato A, Suzuki M, Konno R, Sankai T. Characteristics of histologically confirmed endometriosis in cynomolgus monkeys. *Hum. Reprod.* 2016 Oct;31(10): 2352-2359. doi: 10.1093/humrep/dew209. Epub 2016 Sep 2.
11. Nishiguchi KM, Yokoyama Y, Fujii Y, Fujita K, Tomiyama Y, Kawasaki R, Furukawa T, Ono F, Shimozawa N., Togo M, Suzuki M, Nakazawa T. Analysis of Macular Drusen and Blood Test Results in 945 Macaca fascicularis. *PLoS One.* 11: e0164899. 2016.
12. Okamoto Y, Yoshida N, Suzuki T, Shimozawa N., Asami M, Matsuda T, Kojima N, Anthony P, Takada T. DNA methylation dynamics in mouse preimplantation embryos revealed by mass spectrometry. *Sci. Rep.* 6: 19134. 2016.
13. Shunya Nakayama, Hiroshi Koie, Kiichi Kanayama, Yuko Katakai, Yasuyo Ito-Fujishiro, Tadashi Sankai. Yasuhiro Yasutomi. Naohide Ageyama. Establishment of reference values for complete blood count and blood gases in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Vet Med Sci.* in press.
14. Murayama Y, Ono F, Shimozaki N, Shibata H. L-Arginine ethylester enhances in vitro amplification of PrPSc in macaques with atypical L-type bovine spongiform encephalopathy and enables presymptomatic detection of PrPSc in the bodily fluids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016, 470, 563-568.
15. Kimura N. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological evidence in animal models. *International Journal of Molecular Science.* 2016, 17(4), 503.
16. Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Kimura N. Retromer and Rab2-dependent trafficking mediate PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance. *Journal of Neurochemistry.* 2016, 137(4), 647-658.
17. Ishiguro A, Kimura N., Watanabe Y, Watanabe S, Ishihama A. TDP-43 recognizes RNA G-quadruplex structures, and controls neurite mRNA transport for local protein synthesis *Genes to Cells.* 2016, 21(5), 466-481.
18. 柴田 宏昭. プリオン感染ザルを用いた抗プリオン治療薬の有効性・安全性評価. *臨床評価.* 2017, 44(4), 732.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 保富康宏 結核ワクチンの開発 大阪シンポジウム 2016年12月17日 大阪
2. 保富康宏 Novel TB Vaccine シンポジウム 第6回国債結核肺疾患予防連合学術大会 2017年3月22-25日 東京
3. Why didn't a male long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*) mate in a harem cohabitation system?, 国内, Kobayashi M, Koyama T, Yasutomi Y, Sankai T, 口頭, The 76th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology, 2016/11/23-25, 国内.
4. カニクイザルの臍内脂肪酸が繁殖に及ぼす影響, 小林麻衣子, 小山高正, 渕野裕之, 保富康宏, 山海直, 口頭, 第109回日本繁殖生物学会, 2016/09/11-15, 国内.
5. 心疾患罹患カニクイザルの血液ガスにおける特徴的所見, 中山駿矢, 鯉江洋, 金山喜一, 片貝祐子, 山海直, 揚山直英, 口頭, 第159回日本獣医学会, 2016/09/06-08, 国内.
6. 特別講演: 先端医科学研究における霊長類の有用性, 口頭, 山海直, 第29回医薬品研究におけるサル類研究会, 2016/09/02, 国内.
7. What factors affect male's preference for female as a mating partner in cynomolgus monkey?. Kobayashi M, Koyama T, Yasutomi Y, Sankai T, ポスター, 31st International Congress of Psychology, 2016/7/24-29, 国内.
8. ニホンザルの骨密度は季節性変動を示す, 森川 誠, Pomchote Porrawee, 山海直, 濱田 穰, 松尾 光一, ポスター, 第34回日本骨代謝学会, 2016/07/20-23, 国内.
9. カニクイザルにおける交尾が成立しやすいペアについて, ポスター, 小林麻衣子, 小山高正, 山海直, 第25回サル類疾病ワークショップ, 2016/07/02, 国内.
10. Skeletal aging in Japanese macaque (*Macaca fuscata*) and long-tail macaque (*Macaca fascicularis*): bone density, osteoarthritis and vertebral column shortenings, Hamada Y, Pomchote P, Morikawa M, Sankai T, Matsuo K, 口頭, **The 8<sup>th</sup> Congress of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology (AOSCE)**, 2016/06/20-24, 国外.
11. 精巢の異種異所移植の新しい試み, 越後貫成美, 小倉淳郎, 山海直, 口頭, 第63回日本実験動物学会, 2016/5/18-20, 国内.
12. 心疾患カニクイザルの血液ガスに関する研究, 中山駿矢, 鯉江洋, 金山喜一, 片貝裕子, 山海直, 揚山直英, 口頭, 第63回日本実験動物学会, 2016/05/18-20, 国内.
13. カニクイザル脳 oligodendrocyte にみられたタウ陽性線維 DAB-Ni 標識を EDX mapping で描出した免疫電顕による検討, ポスター, 内原俊記, 遠藤堅太郎, 近藤ひろみ, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康宏, 安達栄治郎, 木村展之, 第57回日本神経病理学会, 2016/6/1-3日, 国内.
14. カニクイザル繁殖技術としての人工授精の検討, 下澤律浩, 大津佳美, 東郷 睦, 冷岡昭雄, 岡林佐知, 保富康宏, 第63回日本実験動物学会, 2016/5/18-20, 国内.
15. 霊長類における心拍変動およびアドレナリン受容体の加齢性変化, ポスター, オスマン ボラン, 鯉江洋, 岡林 佐知, 金山 喜一, 保富 康宏, 揚山直英. 第63回日本実験動物学会総会, 2016年5月18日~20日, 国内(神奈川).
16. 心疾患カニクイザルの血液ガスに関する研究, 口頭, 中山 駿矢, 鯉江 洋, 金山 喜一, 片貝 裕子, 山海直, 揚山直英, 第63回日本実験動物学会総会, 2016年5月18日~20日, 国内(神奈川).

17. 霊長類を用いた再生医療評価システムの検討, 口頭, 揚山 直英, 鯉江 洋, 藤城 康世, 中山 駿矢, 柴田 宏昭, 片貝 祐子, 金山 喜一, 長船 健二, 保富 康宏, 第 159 回日本獣医学会学術集会. 神奈川. 2016 年 9 月 6 日~8 日, 国内 (神奈川).
18. 心疾患罹患カニクイザルの血液ガスにおける特徴的所見, 口頭, 中山 駿矢, 鯉江 洋, 金山 喜一, 片貝祐子, 山海 直, 揚山 直英, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016 年 9 月 6 日~8 日, 国内 (神奈川).
19. L-Arginine ethylester enhances *in vitro* amplification of PrP<sup>Sc</sup> in macaques with atypical L-type bovine spongiform encephalopathy and enables presymptomatic detection of PrP<sup>Sc</sup> in the bodily fluids. 口頭, Murayama Y, Ono F, Shimozaki N, Shibata H. Prion2016, Tokyo, 2016/5/10-13, 国内
20. Interspecies transmission of atypical L-BSE prion to non-human primates (cynomolgus macaques) alleviates PrP<sup>Sc</sup> glycoform profile of cattle L-BSE trait, but preserves incompetent transmissibility to inbred mice. ポスター, Hagiwara K, Sato Y, Yamakawa Y, Hara H, Shibata H, Ono F. Prion2016 Tokyo, 2016/5/10-13, 国内
21. マカクを用いたBSE由来プリオンの実験的継代. ポスター, 飛梅 実, 萩原 健一, 小野 文子, 佐藤 由子, 柴田 宏昭. 第105回日本病理学会総会, 仙台, 2016/5/12-14, 国内
22. 霊長類プリオン病モデル. 口頭, 柴田宏昭, 保富康宏. 第3回One World One Health研究会, 札幌, 2016/7/8, 国内
23. Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency: Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Alters APP Metabolism, Poster, Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, ADPD2017, 2016/3/28-4/2, 国外
24. Retromer and Rab2-dependent trafficking are involved in PS1 degradation by proteasomes in endocytic disturbance, Poster, Kimura N, Ueda N, Tomita T, Yanagisawa K, Society for Neuroscience 2016, 2016/11/12-16, 国外
25. mRNA グアニン四重鎖の酸化はTDP-43による特異的結合を低下させる, 石黒亮, 野間崇志, 木村展之, 昆隆英, 石浜明, Poster, 第 39 回日本分子生物学会, 2016/11/30-12/2, 国内
26. mRNA グアニン四重鎖との分子間相互作用に影響する TDP-43 ALS 変異の同定, 野間崇志, 山本遼介, 下理恵子, 木村展之, 石黒亮, 昆隆英, Poster, 第 39 回日本分子生物学会, 2016/11/30-12/2, 国内
27. II型糖尿病発症カニクイザル脳組織を用いた生化学的検索, 木村展之, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康弘, 第 35 回日本認知症学会, 2016/12/1-3, 国内
28. Dynein dysfunction causes endosomal accumulation of APP via alteration in retromer trafficking, Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, 第 89 回日本生化学, 2016/9/25-27, 国内
29. Presenilin-1 の細胞内局在調節: Retromer と ERAD による共役機構, 木村展之, 上田直也, 富田泰輔, 柳澤勝彦, 第 59 回日本神経化学会, 2016/9/8-10, 国内
30. アストログリア細胞における老年性エンドサイトーシス障害と A $\beta$  病理, 木村展之, 岡林佐知, 小野文子, 第 39 回日本基礎老化学会, 2016/5/27-28, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. カニクイザルの膈内脂肪酸量と繁殖特性の関係, 小林麻衣子, 小山高正, 保富康宏, 山海 直, 霊長類医科学フォーラム (医薬基盤・健康・栄養研究所主催、厚生労働省および文部科学省共催) 2016/11/18
2. カニクイザルの初潮から妊娠するまでの期間の性成熟過程, 小林麻衣子, 小山高正, 保富康宏, 山海 直, 霊長類医科学フォーラム (医薬基盤・健康・栄養研究所主催、厚生労働省および文部科学省共催) 2016/11/18
3. カニクイザルのまるごと卵巣の凍結, 伊東 彩, 湯沢和明, 京野廣一, 大和田哲男, 山海 直, 霊長類医科学フォーラム (医薬基盤・健康・栄養研究所主催、厚生労働省および文部科学省共催) 2016/11/18
4. 生殖補助医療 (ART) - 胚培養の理論と実際 - 研究倫理: 動物を対象とする医科学研究に関する倫理, 山海 直. 共著 (副編集委員長)、近代出版 2017年3月発行

(4) 特許出願