

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) 障害者対策総合研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Comprehensive Research for Persons with Disabilities

研究開発課題名： (日本語) イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発
(英語) Development of Objective Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) with Imaging and Novel Biomarkers

研究開発担当者 (日本語) ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長 渡邊恭良
所属 役職 氏名： (英語) Yasuyoshi Watanabe, Director,
RIKEN Center for Life Science Technologies

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) 神経炎症の新規汎用 PET プローブの開発、PET データ解析評価
開発課題名： (英語) Development of novel and comprehensive PET probe to detect neuroinflammation and PET data analyses

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター
センター長 渡邊恭良
所属 役職 氏名： (英語) Yasuyoshi Watanabe, Director,
RIKEN Center for Life Science Technologies

分担研究 (日本語) CFS 患者の臨床病態の把握と新たなリガンドを用いた PET 検査時の安全性
評価
開発課題名： (英語) Clinical evaluation for patients with ME/CFS and safety evaluation for positron-emission tomography (PET) study by using new reagent ligand

研究開発分担者 (日本語) 関西福祉科学大学健康福祉学部 教授 倉恒弘彦
所属 役職 氏名 : (英語) Hirohiko Kuratsune, Professor,
Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of
Welfare Sciences

分担研究 (日本語) CFS 患者における睡眠評価
開発課題名 : (英語) Sleep assessment in ME/CFS patients

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 教授 稲葉雅章
所属 役職 氏名 : (英語) Masaaki Inaba, Professor
Department of Metabolism, Endocrinology, and Molecular Medicine,
Osaka City University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 粒子タンパク等バイオマーカーを用いた特定患者の検出手法の開発
開発課題名 : (英語) Development of novel biomarkers for ME/CFS

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 客員教授 福田早苗
所属 役職 氏名 : (英語) Sanae Fukuda, Visiting Professor, Department of Physiology,
Osaka City University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) CFS イメージング診断技術の最適化へ向けた病態生理学研究
開発課題名 : (英語) Pathophysiological study for optimization of imaging technology for
ME/CFS diagnosis

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター
細胞機能評価研究チーム チームリーダー 片岡洋祐
所属 役職 氏名 : (英語) Yosky Kataoka, Team Leader, Cellular Function Imaging Team,
RIKEN Center for Life Science Technologies

分担研究 (日本語) CFS 患者の脳磁図による脳機能評価
開発課題名 : (英語) Evaluation of brain functions in patients with ME/CFS using
magnetoencephalography

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 講師 田中雅彰
所属 役職 氏名 : (英語) Masaaki Tanaka, Assistant Professor, Department of Physiology,
Osaka City University Graduate School of Medicine

- 分担研究 (日本語) 慢性疲労症候群への応用を目的とした疲労の新規指標の探索
開発課題名: (英語) Exploratory studies on new biomarkers of fatigue to apply for ME/CFS
- 研究開発分担者 (日本語) 中部大学生命健康科学部 教授 下内章人
所属 役職 氏名: (英語) Akito Shimouchi, Professor,
School of Life and Health Sciences, Chubu University
- 分担研究 (日本語) 慢性疲労症候群の血清学的診断法の新規開発
開発課題名: (英語) Serological diagnostics for ME/CFS
- 研究開発分担者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 分子神経治療学寄附講座 特任教授 中根俊成
所属 役職 氏名: (英語) Shunya Nakane, Specially Appointed Professor, Department of Molecular
Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital
- 分担研究 (日本語) 慢性疲労症候群の血液診断マーカーの同定と免疫異常の解明
開発課題名: (英語) Identification of blood diagnostic markers of ME/CFS and elucidation
of immune dysregulation
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
特任研究部長 山村 隆
所属 役職 氏名: (英語) Takashi Yamamura, Director, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry

II. 成果の概要（総括研究報告）

渡邊恭良センター長(理化学研究所)らは、新規に導入する神経炎症の高感度臨床用PETプローブ ^{18}F DPA-714 を ^{18}F で標識し、動物を用いて神経炎症評価としての有用性を検証した。神経炎症モデルにおいて、 ^{18}F DPA-714 の結合特異性を明らかにすることができ、また、これまで臨床PET研究でも用いてきた既存の神経炎症PETプローブの ^{11}C PK11195 の数倍以上の感度が確保されることが判明した。平成29年度に予定していた大阪市立大学医学部附属病院での ^{18}F DPA-714 の臨床研究の準備を進めた。具体的には、平成28年度末に、同病院PET検査部において、 ^{18}F DPA-714 の合成テスト、ならびに、日本核医学会が定めたPET薬剤製造基準に順守した3回連続の合成試験を行い、生成物の発熱試験等の品質調査・管理試験を実施した。また、本試験結果に基づいた倫理委員会への申請・審査も3月末になされて、当初計画より数か月ほど計画を加速できた。倉恒弘彦教授(関西福祉科学大学)らは、平成28年度には、PET検査を含む臨床試験を希望するME/CFS患者リストの作成に着手した。登録決定された患者20名については、問診票(疲労・抑うつ度、PS、QOL)を用いた自覚的な臨床病態評価とともに、睡眠覚醒リズム、酸化ストレス、自律神経機能などの客観的疲労指標評価も終了した。稲葉雅章教授(大阪市立大学)のチームでは、ME/CFS患者28名(41.0 \pm 6.4歳、m/f:6/22)を対象に、睡眠脳波計で客観的睡眠状況を、アクティブトレーサーで自律神経機能を評価した。脳波計で評価した睡眠効率は、健常者に比較し悪かった。睡眠の質についてはノンレム浅睡眠(N1+N2)が292.6 \pm 58.9分(一般人口201分)と延長しているのに対し、ノンレム深睡眠(N3)は2.1 \pm 4.9分(一般人口33分)ときわめて短縮していた。日中活動量は180.4 \pm 27.6回/分(正常:223.1回/分)と低下しており、睡眠時の交感神経活性(LF/HF比(睡眠時/覚醒時比))との間に有意な負の相関を示した($p=0.0451$)。また、LF/HF比(睡眠時/覚醒時比)はノンレム浅睡眠(N1)との間に有意な正の($p=0.0075$)、N2との間に有意な負の相関を示し($p=0.0020$)、N3との間にも負の相関傾向を示した($p=0.0846$)。日中活動量の低下は夜間交感神経の賦活化を惹起し、そのことが質の良い睡眠を減少させていることが示唆された。福田早苗客員教授(大阪市立大学)のチームは、粒子タンパク等バイオマーカーを用いた特定患者の検出手法の開発を行うにあたって、現時点でのデータのME/CFS患者と健常のバイオマーカーに関するデータの再解析を実施し、統計的に最適なモデルを模索した。平成28年度は重症度を反映するモデルについて検証した。いくつかの統計解析を実施した結果、多変量解析がもっとも適合することが明らかとなり、重症度を反映する指標としてパフォーマンスステータスを用いた場合、活動量と計算課題の試行数及びBMIを独立変数とした場合、もっとも適合がよいことが明らかとなった。その他の睡眠や血液中バイオマーカーの項目は、重症度には適合度がよくなかった。個々のバイオマーカーは、その単位にかなり差が認められるので、1つ1つの変数を同時に扱うのは良い手法とは言えないので、今後は1つ1つのバイオマーカーを分布によって分類し標準点数化して取り扱う手法を検討している。また、今後、粒子タンパクについて例数を重ね、PETデータとの関連を検証していく。田中雅彰講師(大阪市立大学)らは、脳磁図研究において、健常者を対象として、閉眼状態、および開眼状態でそれぞれ約3分間脳活動を計測した後、疲労のある状態、および疲労の全くない状態を思い出してもらった課題をそれぞれ約5分間行い、最後にもう一度、閉眼状態、および開眼状態でそれぞれ約3分間脳活動を計測した。開眼によって後頭葉を中心に α 周波数のパワー値が低下すること、疲労感想起に関連する脳部位、さらには慢性疲労と関連のある脳部位が明らかになり、CFS患者の中枢神経系病態を明らかにするための脳磁図試験のプロトコール作成に成功した。下内章人教授(中部大学)らのチームでは、簡易に自由行動化において疲労を定量的に測定することを目的とし、自律神経活動に着目し、身体活動との時差に注目することにより疲労感を有する人における新規定量的指標の開発を目標とした。さらにストレス指標

として唾液による疲労の定量化の可能性の検討を目的として研究計画を立て、所属施設の倫理委員会へ申請し平成28年6月に受理された。臨床試験を実施して得られたデータをもとに、時系列解析ならびにストレス関連唾液成分の分析を行った。以上の検討と併せて、大気圧イオン化質量分析ならびにイオン移動度スペクトロメータによる生体ガス成分の検討から疲労に関連する活性酸素が存在することが示唆された。ME/CFS患者での計測に進めるための生体ガス採取法の検討を行った。山村隆特任研究部長（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）のチームでは、ME/CFSの診療および臨床治験実施に有用な血液バイオマーカーの同定を手がけて、平成28年度は特にBリンパ球細胞系の詳細な解析を実施し、海外で実施されているB細胞除去療法の理論的な背景の検証を進めた。フローサイトメーター解析により、B細胞亜分画頻度の偏倚ことを見出したほか、レパトア解析でのME/CFS患者B細胞受容体の多様性の変化も確認した。これらは、B細胞系列の異常を反映するものと考えられた。中根俊成特任教授（熊本大学医学部附属病院）のチームでは、ME/CFSの血清学的診断を可能にすることを目標として、末梢血中における自己抗体の産生を確認し、その抗体レベルがME/CFSの経過を追跡するにあたって適切なバイオマーカーたり得るかを検証していくプラットフォームを作った。CFSではこれまでムスカリン性アセチルコリン受容体に対する自己抗体が知られているが、新規の自己抗体をも含んだプロファイリングを進めている。片岡洋祐チームリーダー（理化学研究所）らは、ME/CFSならびに中枢神経炎症のモデル動物として、(1)ラット腹腔内に合成二本鎖RNAであるPoly I:Cを投与し、大脳皮質や海馬においてIL-1 α やIL-6、TNF α などの炎症性サイトカインの発現を惹起したモデル、(2)エネルギー代謝を司る酵素であるアコニターゼの活性を抑制することで、筋力低下と軽微な脳内神経炎症を誘発したモデル、(3)脳内神経炎症の制御に与るグリア前駆細胞を特異的に脱落させたモデル等を作製した。特に、モデル(1)と(2)は脳内への直接的な薬液投与を必要としないため、新規脳機能イメージング技術開発の基礎実験系として適し、さらに、モデル(3)は長期に遷延化する神経炎症病態を説明するものとして有用であると考えられた。

Prof. Yasuyoshi Watanabe (RIKEN Center for Life Science Technologies) and his colleagues prepared [¹⁸F]DPA-714 and evaluated this compound for detection of neuroinflammation in two different animal models. The PET data were quite successful in terms of detection of mild neuroinflammation, a few-fold up sensitivity as compared with [¹¹C]PK11195 used in the previous PET study on the patients with ME/CFS. The ethics committee of Osaka City University Hospital approved our application for PET study with [¹⁸F]DPA-714 and exploration study on the other new biomarkers for ME/CFS. In 2016, Prof. Hirohiko Kuratsune (Kansai University of Welfare Sciences) and his colleagues are engaged on the preparation of ME/CFS patients list who desire to take a clinical investigation including PET, and they have enrolled 20 CFS patients in this clinical investigation. They finished not only the clinical evaluation (fatigue, depression, Performance Status (PS), Quality of Life (QOL)) by using medical interview sheet, but also the objective examination for evaluating fatigue status such as sleep-wake rhythm, oxidant stress, and autonomic nervous function. Prof. Masaaki Inaba (Osaka City University Graduate School of Medicine) examined 28 ME/CFS patients (male/female 6/22, age 41.0 \pm 6.4) concerning the sleep efficacy and autonomic nerve function by using EEG and active tracer. The patients show the lower quality of sleep. Diurnal physical activity correlated negatively with nocturnal sympathetic nerve activity (p=0.0451). Visiting Prof. Sanae Fukuda (Osaka City University Graduate School of Medicine) has been developing a method for dividing specific patients using

a biomarker such as extravasicle. They reanalyzed the previous data of biomarkers on patients with ME/CFS and healthy samples and examined statistically optimal models, to seek for the model which could reflect the severity of syndrome. As a result of several statistical analyzes, multi-variate analysis was the best. When the performance status was used as an index reflecting the severity as a dependent variable, activity levels, the number of trials of the calculation task, and the BMI are entered as independent variables, it became the best statistical model. Other biomarkers, such as sleep quality and blood biomarkers, were not well fit for the statically model of severity. Since individual biomarkers differ considerably in their units, it is not a good technique to handle each variable at the same time, so in the future they will classify each biomarker in the standardized manner. Dr. Masaaki Tanaka (Osaka City University Graduate School of Medicine) and his team advanced the magnetoencephalography (MEG) study. Healthy male volunteers performed 6 MEG sessions: 3-min eye-closing, 3-min eye-opening, 5-min recalling of fatigue, 5-min recalling of non-fatigue, 3-min eye-closing, and 3-min eye-opening sessions. MEG data were analyzed using narrow-band adaptive spatial filtering methods. Alpha-frequency band (8-13 Hz) power in the visual cortex was decreased after eye-opening. Dr. Tanaka identified the brain regions related to chronic fatigue as well as those related to recalling of fatigue sensation. They therefore succeeded to establish the MEG protocol to clarify the central mechanisms of ME/CFS. Prof. Akito Shimouchi (Chubu University) ' s team investigated whether or not fatigability is associated with the coordination between the physical activity (PA) and heart rate variability (HRV). Ninety-five adult women were divided into non-elderly and elderly. The non-elderly group comprised 50 women aged 22 to 59 years, and the elderly group comprised 45 women aged ≥ 60 years. HRV and PA data were simultaneously obtained every minute for 24 h during the free-moving day. The ratio of low frequency/high frequency and HFnu were used as HRV indices. Prof. Shimouchi defined %Lag0 as the % ratio of the lag = 0 min between HRV and PA in 1 h. Cornell Medical Index (CMI) was used to determine the presence of physical and psychiatric symptoms or fatigability. In non-elderly group, %Lag0 between HRV and PA in the hour before sleep subjects with high fatigability scores was significantly lower ($p < 0.05$) than that with low fatigability, but not significant in elderly group. There were not significant differences between %Lag0 after wake-up both in elderly and non-elderly. The scores of fatigability were correlated with those of several symptoms, depending upon ages. Prof. Shimouchi will focus on this point with the patients with ME/CFS in the next fiscal year 2017. Director Takashi Yamamura (National Institute of Neuroscience, NCNP) and his team aimed to elucidate immune-related mechanism of ME/CFS, especially of B cell lineage abnormalities. By flow cytometric analyses of lymphocytes of patients, they found a significant change of B cell subsets. Moreover, they observed a substantial change of B cell receptor repertoires in ME/CFS patients. These findings would help to understand the immune-related pathogenesis of ME/CFS. Specially Appointed Prof. Shunya Nakane (Kumamoto University Hospital) investigated the auto-antibodies in the patients with ME/CFS. They are preparing the profiling platform for a variety of auto-antibodies for objective and/or differential diagnosis of ME/CFS. Dr. Yosky Kataoka (RIKEN Center for Life Science Technologies) and his

team developed animal models for ME/CFS and/or neuroinflammation of the central nervous system. They got the results as follows: (1) Rats expressing inflammatory cytokines including IL-1 α , IL-6, and TNF α in the cerebral cortex and hippocampus by intraperitoneal injection of poly I:C, artificial double strand RNA; (2) Rats showing muscle weakness and neuroinflammation by suppressing enzyme activity of aconitase involved in energy production; (3) Rats undergoing the ablation of glial progenitor cells regulating neuroinflammation in the brain. Especially, models (1) and (2) will be useful for development of imaging techniques for brain function, since direct injection of drugs into the brain is not necessary for making the models. The model (3) is thought to be useful for studying long-lasting neuroinflammation.

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 11 件、国際誌 27 件)

1. Fukuda, S., Nojima, J., Kajimoto, O., Yamaguti, K., Nakatomi, Y., Kuratsune, H., Watanabe, Y.: Ubiquinol-10 supplementation improves fatigue, autonomic nervous function, and cognitive function in patients with chronic fatigue syndrome: An open-label study and a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Biofactors*, 2016, 42(4): 431-40.
2. Fukuda, S., Nojima, J., Motoki, Y., Yamaguti, K., Nakatomi, Y., Okawa, N., Fujiwara, K., Watanabe, Y., Kuratsune, H.: A potential biomarker for fatigue: Oxidative stress and anti-oxidative activity. *Biol. Psychol.*, 2016, 118: 88-93.
3. Aoki, R., Kobayashi, N., Suzuki, G., Kuratsune, H., Shimada, K., Oka, N., Takahashi, M., Yamadera, W., Iwashita, M., Tokuno, S., Nibuya, M., Tanichi, M., Mukai, Y., Mitani, K., Kondo, K., Ito, H., Nakayama, K.: Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, 478(1): 424-30.
4. Nakano, M., Tamura, Y., Yamato, M., Kume, S., Eguchi, A., Takata, K., Watanabe, Y., and Kataoka, Y.: NG2 glial cells regulate neuroimmunological responses to maintain neuronal function and survival. *Sci. Rep.*, 2017, 7: 42041.
5. Yamano, E., Sugimoto, M., Hirayama, A., Kume, S., Yamato, M., Jin, G., Tajima, S., Goda, N., Iwai, K., Fukuda, S., Yamaguti, K., Kuratsune, H., Soga, T., Watanabe, Y., and Kataoka, Y.: Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 34990.
6. Tamura, Y., Takahashi, K., Takata, K., Eguchi, A., Yamato, M., Kume, S., Nakano, M., Watanabe, Y., and Kataoka, Y.: Noninvasive evaluation of cellular proliferative activity in brain neurogenic regions in rats under depression and the treatment by enhanced [^{18}F]FLT PET imaging. *J. Neurosci.*, 2016, 36: 8123-8131.

7. Tamura, Y. and Kataoka, Y.: PET imaging of neurogenic activity in the adult brain: toward in vivo imaging of human neurogenesis. *Neurogenesis*, 2017, 4(1): e1281861.
8. Yamano, E., Ishii, A., Tanaka, M., Nomura, S., Watanabe, Y.: Neural basis of individual differences in the response to mental stress: a magnetoencephalography study. *Brain Imaging Behav.*, 2016, 10(4): 1160–71.
9. Ishii, A., Tanaka, M., Watanabe, Y.: The neural mechanisms of re-experiencing physical fatigue sensation: a magnetoencephalography study. *Exp. Brain. Res.*, 2016, 234(9): 2433–46.
10. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y.: Roles of the right dorsolateral prefrontal cortex during physical fatigue: a magnetoencephalographic study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior.*, 2016, 4(3): 146–157.
11. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y.: Neural effect of physical fatigue on mental fatigue: A magnetoencephalography study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior.*, 2016, 4(2): 104–114.
12. Ishii, A., Tanaka, M., Watanabe, Y.: Neural mechanisms to predict subjective level of fatigue in the future: a magnetoencephalography study. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 25097.
13. Yokokawa, T., Sugano, Y., Shimouchi, A., Shibata, A., Jinno, N., Nagai, T., Kanzaki, H., Aiba, T., Kusano, K., Shirai, M., Takeishi, Y., Yasuda, S., Ogawa, H., Anzai, T.: Exhaled Acetone Concentration Is Related to Hemodynamic Severity in Patients With Non-Ischemic Chronic Heart Failure. *Circ. J.*, 2016, 80(5): 1178–1186.
14. Yokokawa, T., Sugano, Y., Shimouchi, A., Nakayama, T., Ohara, T., Jinno, N., kanzaki, H., Anzai, T.: A case of acute decompensated heart failure evaluated by series of exhaled acetone concentration as noninvasive biomarker of heart failure severity. *Int. J. Cardiol.*, 2016, 204: 112–113.
15. Morimoto, N., Takahashi, S., Inaba, T., Takamiya, M., Kageyama, Y., Morimoto, M., Takahashi, Y., Nishimura, H., Nakane, S., Abe, K.: A case of seropositive autoimmune autonomic ganglionopathy with diffuse esophageal spasm. *J. Clin. Neurosci.* [Epub ahead of print]
16. Sakai, W., Nakane, S., Urasaki, E., Nagaishi, A., Toyoda, K., Sadakata, E., Fukudome, T., Yamakawa, Y., Matsuo, H.: The cross-sectional area of paraspinal muscles predicts the efficacy of deep brain stimulation for camptocormia. *J. Parkinsons Dis.* [Epub ahead of print]
17. Nakane, S., Furutani, K., Harada, M., Urushihara, R., Matsui, N., Izumi, Y., Kaji, R.: Multimodal analysis based on high-field magnetic resonance and motor evoked potentials. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* [Epub ahead of print]
18. Nakahara, K., Nakane, S., Nakajima, M., Yamashita, S., Mori, T., Ando, Y.: Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J. Neuroimmunol.*, 2017, 305: 182–185.
19. Takahashi, H., Noto, Y.I., Makita, N., Kushimura-Okada, Y., Ishii, R., Tanaka, A., Ohara, T., Nakane, S., Higuchi, O., Nakagawa, M., Mizuno, T.: Myasthenic symptoms in

- anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol.*, 2016, 16:229-233.
20. Nakane, S., Mukaino, A., Maeda, Y., Higuchi, O., Matsuo, H., Ando, Y.: Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2017, 88: 367-368.
 21. Kamada, M., Nakane, S., Matsui, N., Higuchi, O., Sakai, W., Fujita, K., Izumi, Y., Matsuo, H., Kaji, R.: Ocular myasthenia gravis with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies: Two new cases and a systematic literature review. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 2016, 7: 168-173.
 22. Higuchi, O., Nakane, S., Sakai, W., Maeda, Y., Niino, M., Takahashi, T., Fukazawa, T., Kikuchi, S., Fujihara, K., Matsuo, H.: Lack of KIR4.1 autoantibodies in Japanese patients with MS and NMO. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2016, 3: e263.
 23. Nakane, S., Izumi, Y., Oda, M., Kaji, R., Matsuo, H.: A Potential Link between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Bullous Pemphigoid: Six New Cases and a Systematic Review of the Literature. *Intern. Med.*, 2016, 55: 1985-1990.
 24. Nakane, S., Higuchi, O., Hamada, Y., Maeda, Y., Mukaino, A., Sakai, W., Kusunoki, S., Matsuo, H.: Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Guillain-Barré syndrome. *J. Neuroimmunol.*, 2016, 295-296: 54-59.
 25. Mukaino, A., Nakane, S., Higuchi, O., Nakamura, H., Miyagi, T., Shiroma, K., Tokashiki, T., Fuseya, Y., Ochi, K., Umeda, M., Nakazato, T., Akioka, S., Maruoka, H., Hayashi, M., Igarashi, S., Yokoi, K., Maeda, Y., Sakai, W., Matsuo, H., Kawakami, A.: Insights from the ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol.*, 2016, 26: 708-15.
 26. Maeda, Y., Migita, K., Higuchi, O., Mukaino, A., Furukawa, H., Komori, A., Nakamura, M., Hashimoto, S., Nagaoka, S., Abiru, S., Yatsushashi, H., Matsuo, H., Kawakami, A., Yasunami, M., Nakane, S.: Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. *PLoS One*, 2016, 11: e0146048.
 27. Kuki, I., Kawawaki, H., Okazaki, S., Hattori, Y., Horino, A., Higuchi, O., Nakane, S.: Autoimmune autonomic ganglionopathy in a pediatric patient presenting with acute encephalitis. *Brain Dev.*, 2016, 38: 605-608.
 28. 倉恒弘彦, メンタルヘルス関連疾患と治療 慢性疲労症候群, 臨牀と研究 2016, 93(5): 45-50.
 29. 倉恒弘彦, 疲れやすさと慢性疲労症候群, 教育と医学 2016, 64(6): 68-75.
 30. 倉恒弘彦, 慢性疲労症候群と脳内炎症, 感染・炎症・免疫 2016, 46(3): 67-69.
 31. 片岡洋祐, 渡辺恭良, PET を用いた分子イメージング, 日本レーザー医学会誌 2017, 37: 473-478.
 32. 久米慧嗣, 大和正典, 片岡洋祐, 複合疲労モデル動物を利用した疲労の潜在的代謝物バイオマーカーの探索研究, 日本疲労学会誌 2016, 11: 26-31.

33. 久米慧嗣, 大和正典, 中野真行, 田村泰久, 江口麻美, 高田孔美, 片岡洋祐, 疲労モデル動物における血漿メタボローム解析、およびオルニチン投与による抗疲労研究, Medical Science Digest 2016, 42: 10-14.
34. 石井聡, 田中雅彰, 山野恵美, 渡邊恭良, 脳磁図による疲労の神経メカニズムの研究, 日本疲労学会誌 2016, 11(2): 1-6.
35. 近藤孝晴, 堀田典生, 奥村直也, 松本敦史, 申ウソク, 佐藤一雄, 山根則夫, 下内章人, 神野直哉, 糖尿病患者における呼気アセトン及びイソプレレン測定の意義, 安定同位体と生体ガス 2016, 8(1): 4-10.
36. 奥村直也, 堀田典生, 近藤孝晴, 下内章人, 北辻浩司, 申ウソク, 佐藤一雄, 呼気成分の随時値に及ぼす要因の検討, 安定同位体と生体ガス 2016, 8(1): 20-31.
37. 近藤孝晴, 奥村直也, 下内章人, 生体ガス研究の動向, 空気清浄 2016, 54(5): 4-11.
38. 神野直哉, 下内章人, 呼気検査の診断的価値と市場, PharmStage 2016, 10: 48-51.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 新たな ME/CFS 臨床診断基準, 口頭, 倉恒弘彦, 伴信太郎, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/21, 国内.
2. 新たな ME/CFS 臨床診断基準, ポスター, 倉恒弘彦, 伴信太郎, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/21, 国内.
3. 活動量による睡眠状況の評価の試み(慢性疲労症候群患者と健常者の比較), ポスター, 山口浩二, 笹部哲也, 中富康仁, 田中邦彦, 福田早苗, 倉恒弘彦, 稲葉雅章, 渡辺恭良, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/21, 国内.
4. 慢性疲労症候群の筋肉量、筋力低下が日常に与える影響, ポスター, 田中邦彦, 福田早苗, 榊弥香, 雪野皐月, 山口浩二, 山田真介, 絵本正憲, 松本美富士, 稲葉雅章, 渡辺恭良, 倉恒弘彦, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/21, 国内.
5. 中国の日本人学校の中学生に対する客観的健康評価, ポスター, 大川尚子, 森岡郁晴, 宮井信行, 松村歌子, 福田早苗, 長見まき子, 八田武志, 倉恒弘彦, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/21, 国内.
6. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-1) 6 及び HHV-7 量による病的疲労と生理的疲労との鑑別に
関する検討, ポスター, 小林伸行, 青木亮, 岡直美, 佐藤麻弓, 嶋田和也, 玉井将人, 山寺亘,
岩下正幸, 倉恒弘彦, 伊藤洋, 中山和彦, 近藤一博, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会,
2016/5/21, 国内.
7. 疲労代謝の分子機構の解明、および疲労の潜在的代謝物マーカーの探索研究, 口頭, 久米
慧嗣, 大和正典, 山野恵美, 片岡洋祐, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/20-
21, 国内.
8. 疲労代謝の分子機構の解明、および疲労の潜在的代謝物マーカーの探索研究, ポスター,
久米慧嗣, 大和正典, 山野恵美, 片岡洋祐, 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/20,
国内.

9. エネルギー代謝を低下させた疲労動物モデルにおける脳内神経炎症の惹起, ポスター, 大和正典, 久米慧嗣, 中野真行, 江口麻美, 高田孔美, 田村泰久, 片岡洋祐, 第12回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/20, 国内.
10. 疲労病態のメカニズム解明と健康産業への新展開, 口頭, 片岡洋祐, 日本ビタミン学会, 2016/6/17-18, 国内.
11. Research platform for overcoming stress and fatigue, 口頭, Kataoka, Y, The 3rd International Conference on Universal Village (UV2016), 2016/10/6-8, 国内.
12. メタボローム解析による慢性疲労症候群診断バイオマーカーの探索, ポスター, 山野恵美, 久米慧嗣, 大和正典, 田島世貴, 福田早苗, 倉恒弘彦, 渡辺恭良, 片岡洋祐, 第10回メタボロームシンポジウム, 2016/10/19-21, 国内.
13. 急性身体的疲労によって誘発される脳活動の亢進: 脳磁図研究, 口頭, 田中雅彰, 第12回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/20, 国内
14. 脳磁図計を用いた新規開発香料の抗疲労効果に関する検討, 口頭, 山野恵美, 第12回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/20, 国内.
15. 疲労レベルの予測に関わる神経メカニズムの脳磁図研究, ポスター, 石井聡, 第12回日本疲労学会総会・学術集会, 2016/5/20, 国内.
16. 未来の疲労レベルの予測に関わる神経メカニズムの脳磁図研究, ポスター, 石井聡, 第39回日本神経科学大会, 2016/7/20-22, 国内.
17. Effect of change in exercise intensity and subsequent alteration in oxygen uptake on hydrogen consumption in humans, ポスター, Hotta, N., Sugitani, A., Okubo, N., Matsuo, K., Naruse, K., Okumura, N., Jinno, N., Kondo, T., and Shimouchi, A., International Association of Breath Research Summit 2016, 2016/9/14-16, 国外.
18. Breath constituents collected randomly in non-fasting state, ポスター, Okumura, N., Hotta, N., Kitatsuji, K., Shimouchi, A., Kondo, T., Shin, W., Sato, K., International Association of Breath Research Summit 2016, 2016/9/14-16, 国外.
19. Detection of hydroxyl radicals in the skin gas by using a novel compact laser induced florescence system, ポスター, Jinno, N., Shimouchi, A., International Association of Breath Research Summit 2016, 2016/9/14-16, 国外.
20. 呼気成分の随時値に及ぼす要因の検討, 奥村直也, 堀田典生, 近藤孝晴, 下内章人, 北辻浩司, 申ウソク, 佐藤一雄, 口頭, 第8回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会, 2016/10/15, 国内.
21. 分子状水素吸引が運動時のアセトン排出量に及ぼす影響, 堀田典生, 杉谷綾美, 成瀬貴代生, 大久保信恵, 松尾加菜江, 奥村直也, 神野直哉, 下内章人, 近藤孝晴, 口頭, 第8回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会, 2016/10/15, 国内.
22. 中等度自転車運動がヒトの水素摂取量に及ぼす影響, 堀田典生, 杉谷綾美, 大久保信恵, 松尾香菜江, 成瀬貴代生, 奥村直也, 神野直哉, 近藤孝晴, 下内章人, 口頭, 日本分子状水素医学生物学会 第6回年会, 2016/5/28-29, 国内.
23. Depression affect the coordination between heart rate variability and physical activity, ポスター, Taniguchi, K., Shimouchi, A., Jinno, N., Seiyama, A., The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2017/3/28-30, 国内.

24. Heterogeneity and continuum of clinical features in autoimmune autonomic ganglionopathy: A nationwide study in Japan, 口頭, Nakane, S., Mukaino, I., Higuchi, O., Matsuo, H., Ando, Y., 68th American Academy of Neurology, Annual Meeting, 2016/4/20, 国外.
25. シェーグレン症候群の神経病変, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第60回日本リウマチ学会シンポジウム「シェーグレン症候群の腺外病変」, 2016/4/22, 国内.
26. 神経系と免疫系のクロストーク, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 産業医科大学大学院特別講義, 2016/5/6, 国内.
27. 免疫性末梢神経と血液浄化, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第57回日本神経学会生涯教育「神経難病と血液浄化」, 2016/5/19, 国内.
28. Anti-nicotinic acetylcholine receptor autoantibodies spectrum disorder, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第57回日本神経学会シンポジウム「Autoantibodies in neuroimmunological disorders」, 2016/5/20, 国内.
29. 自己免疫性自律神経節障害を考える。そして治療する, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第57回日本神経学会ランチョンセミナー, 2016/5/20, 国内.
30. 神経疾患と自己抗体のあいだ, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, メイヨーニューロサイエンスフォーラム, 2016/5/21, 国内.
31. 病因論的自己抗体論 Overview, 中根俊成, 犬塚貴, 安東由喜雄, 口頭, 第28回日本神経免疫学会シンポジウム「病因論的自己抗体論」, 2016/9/29, 国内.
32. パーキンソン病における camptocormia の病態, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresシンポジウム「明日から役立つ unmet medical needs への対応」, 2016/10/8, 国内.
33. 自律神経障害と自己抗体のインターフェース, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第69回日本自律神経学会教育講演, 2016/11/11, 国内.
34. アセチルコリン受容体とそれに対する自己抗体に焦点づけた臨床研究, 中根俊成, 安東由喜雄, 口頭, 第56回日本臨床化学学会シンポジウム「神経と臨床化学」, 2016/12/3, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. CFS の診断基準改定について, 倉恒弘彦, 慢性疲労症候群 (CFS)・化学物質過敏症世界啓発デー in あおもり 市民公開セミナー, 2016/5/14, 国内.
2. ME/CFS—最近の知見—, 倉恒弘彦, ME(筋痛性脳脊髄炎)/CFS(慢性疲労症候群) —公開市民講座—, 2016/12/3, 国内.
3. 筋痛性脳脊髄炎 (ME) /慢性疲労症候群 (CFS), 倉恒弘彦, 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の患者の救済を進める議員連盟勉強会 (衆議院第2議員会館 B1F 第9会議室), 2017/3/3, 国内.
4. 認知症への理解～脳科学の視点で～, 片岡洋祐, ベネッセ地域医療セミナー, 2016/7/9, 国内.
5. マルチモダルイメージング—個体から細胞まで—, 片岡洋祐, 分子イメージングサマースクール, 2016/8/4, 国内.

6. 認知症への理解～脳科学の視点で～, 片岡洋祐, ベネッセ地域医療セミナー, 2016/12/14, 国内.
7. 疲労および情動変化の科学的解明とヘルスケア産業への応用, 片岡洋祐, 健康科学ビジネス推進機構「快適性の追及」事業化コンソーシアム講演会, 2017/1/20, 国内.
8. 慢性疲労症候群研究の最近の進展, 片岡洋祐, 糖尿病と疲労を考える会, 2017/3/11, 国内.
9. 脳磁図を用いた疲労の評価方法, 田中雅彰, メディカルジャパン 2017 大阪 研究成果企業化促進セミナー, 2017/2/16, 国内.
10. 脳科学から考える疲労, 田中雅彰, 「疲労研究」とヘルスケアビジネスの最新動向セミナー, 2016/10/5, 国内.
11. 現代人と慢性疲労, 田中雅彰, 第 202 回市民医学講座, 2016/5/18, 国内.
12. 呼気診断について, 下内章人, アルク (ボランティア団体) 講演会, 2016/5/14, 国内.
13. 種々のフィールドにおける呼気ガス検査の試み, 下内章人, 第 8 回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会ミニシンポジウム, 2016/10/15, 国内.
14. 呼気ガス診断の過去・現在と未来への展開, 下内章人, アロマサイエンスフォーラム講演会, 2016/10/15, 国内.

(4) 特許出願
該当なし