

国立精神・神経センター神経研究所
開設10周年記念

神経研究所10年のあゆみ

1978年～1988年

神経研究所の概要

1. はじめに

私共の国立精神・神経センター神経研究所は昭和53年1月、国立武蔵療養所・神経センターというかたちで8部16室の研究所として誕生した。この研究所は筋ジストロフィー症などの神経・筋の変性疾患、代謝異常などによる精神および神経疾患、染色体異常および周産期異常による発達障害の3つの疾患群の原因解明と治療法の開発を目的として設置されたものである。発足以来次第に内容も充実、拡大し、昭和61年には研究部門は13部門、30室となったが、61年10月、神経センター、国立武蔵療養所、国立精神衛生研究所の3施設が統合され、国立精神・神経センターとして国の第3番目のセンターとなった。神経センターも神経研究所と改まり、現在に至っている。センターには昭和62年4月、国立国府台病院も加わり2病院（武蔵病院、国府台病院）2研究所（神経研究所、精神保健研究所）及び運営部の5部門で構成されるようになった。

研究所は発足当時は4800㎡の施設であったが、昭和61年、約2800㎡の新しい実験動物研究施設が完成し、疾患モデル動物の開発や維持、遺伝子工学による研究に応えることが出来るようになった。また昭和62年度より第2研究棟7800㎡の建設が始まり4年がかりで新しい研究棟が生まれることになっている。

新しい研究施設の整備は研究上欠くべからざるものではあるが、測定器具の開発も長足の進歩をとげているので、新しい研究機器の整備も今後大いに必要となってくる。一方定員も目下部長、室長に限られており、その手足となる研究員、研究補助員の充足も今後の大きな問題として残されている。

2. 組織

開設当時8部門16室で発足した研究所も10年の歳月の中で、14部門、33室の機構に成長してきた。現在定員は所長1名、部長12名、室長33名に企画室係長1名を加え、合計47名となっているが、実働人員としては、所長1名、部長11名、室長24名、研究員6名、併任研究員26名、客員研究員23名、流動研究員23名、研究生76名、賃金研究員及び賃金研究助手38名、企画調査室係長1名、係員1名、賃金事務職員2名であり、研究生76名を除いても総計156名の多数にのぼっている。またヒューマン・サイエンス財団から流動研究員1名が準職員として派遣されている。

3. 研究活動

詳細は各部の報告にまとめてあるため省略するが、業績は年々増加し欧米の雑誌に研究成果を発表されるものが増えつつある。

4. 海外との研究協力

海外の研究者との交流も年々活発となっており、外国研究者のセミナーも頻回に行なわれている。また、流動研究員として研究所に滞在し、数ヶ月から半年にわたる共同研究を行う外国研究者の数も年とともに増加している。（第1表）

5. 精神・神経疾患研究委託費

神経センター発足に際し、神経疾患研究委託費1億9千万円が6課題についての研究に与えられたが、その後年々課題数も、研究費の額も増加し研究プロジェクトの巾もかなり広くなり、現在総額5億5千万円となっている。研究課題も23課題に増加しそれぞれの分野の専門家の協力を得て研究成果も着実にあがっている。

6. その他

国立センターに移行する前後から民間活力の応用、協力が政府によって奨励され、ヒューマン・サイエンス財団やシルバー・サイエンス財団、エイズ予防財団等研究費の供給、流動研究員の派遣、研究生の協力等かなり多くの点で便利となった。いまだ実際の運用面で難点があるが、それが改善されれば一層の実が上がるものと期待される。

外国人研究者数の推移

	客員研究員	流動研究員	研究生
53年度	0	1	0
54年度	0	2	0
55年度	0	2	0
56年度	0	3	0
57年度	0	1	0
58年度	0	3	0
59年度	0	2	0
60年度	0	4	1
61年度	1	4	0
62年度	1	4	6
63年度	0	2	1
(9月現在)			
計	2	28	8

国立精神・神経センター

神経研究所長

里 吉 栄二郎

疾病研究第1部

疾病研究第一部は進行性筋ジストロフィーを中心とする遺伝性筋疾患、及び多発性筋炎などの後天性筋疾患の病因の解明と治療法の開発を主目的とし、形態、生理、生化学的側面から研究を行っている。

I. 人の動き

昭和53年当研究所が国立武蔵療養所神経センターとして発足してから昭和63年8月31日迄の当部の人事面の変動をまとめて報告する。

部長（杉田秀夫）は昭和53年～57年迄は東京大学助教授との併任であったが昭和57年4月より専任となり現在に至っている。

室長は現在荒畑喜一（昭和61年7月）、石浦章一（昭和61年4月）の2名であり、発足当時から室長であった埜中征哉室長は昭和57年8月当研究所微細構造研究部部長、また高木昭夫室長は昭和60年1月虎ノ門病院神経内科部長としてそれぞれ転出している。

研究員は現在塚原俊文（昭和63年7月）がその任にあたっており流動研究員2名、研究生9名、併任研究員4名、客員研究員3名、賃金研究員3名で編成されている。発足以来の延べ人数では現職を含め研究員5名、流動研究員19名、併任研究員9名、客員研究員3名、研究生25名となっている。外国留学生としては中国、北京より人民解放軍総医院沈定国助教授（昭和60年4月1日～10月17日）、中国医学科学院、首都医院陳琳医師（昭和63年4月5日～8月31日）が当部の研究に参加している。

II. 研究の概要

1) 進行性筋ジストロフィー

筋ジストロフィーの病因、病態の研究、治療法の開発は当研究部の最優先課題である。

a. 病因

筋ジストロフィー、特に伴性劣性遺伝形式をとるデュシャンヌ型（DMD）に関する最近の米国における分子遺伝学的研究は目ざましく、遺伝子cDNAのシーケンスが明らかになった。当部は機能研究部・微細構造研究部及び味の素中央研究所と共に研究チームを編成し、DMD cDNAよりペプチドを合成し、それに対する抗体を用いた免疫組織化学的検索により遺伝子産物（ジストロフィンと命名された）は骨格筋、心筋の表面膜においてのみ発現している事を発見した。そしてDMDの骨格筋、心筋はこの蛋白質は発現していない、つまりジストロフィンが完全に欠損している事を確認し、本症が筋表面膜におけるジストロフィンの欠損による疾患である事を明らかにした。以前よりDMDは筋表面膜の疾患であると言う膜異常説が提唱されて来たが、この研究は膜異常説を分子レベルで実証した事になり病因の完全解明に向け大きく前進したと言えよう。

b. 病態

DMDが筋表面膜におけるジストロフィンの欠損による事が明らかになったがこの事がどのような機序で筋細胞壊死、筋萎縮、筋力低下をもたらすかは重要な課題である。当研究部はこの問題を形態、生理、生化学的に追求し、表面膜の障害により筋壊死に至る初期変化としてオペク線維の出現する事、この線維にはCaイオン濃度が高値を示す事、DMD筋蛋白の分解にはCa依存性中性プロテアーゼ（CANP）、細胞内及び浸潤マクロファージ由来のカテプシン群、特にB、Lが主役を演じ

ている事を明らかにした。この研究には患者生検材料のみでなく、薬物投与による実験的筋壊死、筋ジストロフィーモデル動物などを用い当研究部の総力をあげ系統的研究を行った。その結果DMDではジストロフィンの欠損→表面膜異常→血清CKの上昇、細胞内Caイオンの上昇、CANPの活性化→弾性蛋白、Z帯蛋白の分解→筋原線維の分節化→浸潤マクロファージ由来のカテプシンの誘導→筋蛋白分解の完了→筋再生と言う機構が想定されるに至った。

c. 治療

DMDの筋崩壊機構から想定される様に当面薬物治療法として期待されるのは筋蛋白分解に関与する蛋白分解酵素に対する阻害剤による対症療法である。当研究部はCANP、カテプシンB、Lなどのシステインプロテイナーゼの低分子且つ強力な阻害剤であるEST(E-64誘導体)を治療目的に使用すると言う考えに基づいてin vitro研究、マウス、ハムスター、ニワトリ筋ジストロフィーモデル動物に対する投与効果について詳細な研究を行った。その結果完全ではないがESTがある程度疾患の進行を遅らせる効果のある事を明らかにし、現在厚生省新薬開発研究班に於いて臨床効果に関する投与実験が行われており当研究部もこのプロジェクトに直接関与し、更に新しい蛋白分解酵素阻害剤も開発中である。

2) その他の筋ジストロフィー

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSH)は常染色体優性の遺伝形式をとり進行が遅く壊死線維が少ないにもかかわらず細胞浸潤が著明である事が特徴である。細胞表面マーカーを用いた細胞の分析の結果B細胞が多く、DMD、多発性筋炎とも異なる存在様式を示し、この事実は本症の病態に関連していると想定されるに至った。

3) 多発性筋炎

多発性筋炎における浸潤細胞の表面マーカーによる分析の結果、細胞障害性T細胞(CTL)が重要な役割をはたしている事が明らかになった。

当研究部ではCTLに含まれているパーフォリン、及びセリンプロテアーゼの抽出を試みている。パーフォリンはほぼ純化に成功しその機能発現に際し、Caイオンの存在の必要性、ヘパリンによる増強効果、又血清中より高分子阻害物質の抽出も試みている。此等の研究により近い将来多発性筋炎における筋細胞壊死機構も分子レベルで解明されると期待される。

4) その他の筋疾患

a. 空胞を伴う筋萎縮症

下肢遠位部より発症し筋生検で空胞、核の封入体の出現を特徴とする一群の筋疾患がある。

当部では微細構造研究部との共同研究により本疾患では筋細胞内のリソゾームの異常増殖がおこり、リソゾームのカテプシンB、Lにより筋壊死が起こるものと想定した。又同様な組織像を呈する病態はラットに多量のクロロキンを長期に投与する事により実験的に作成可能であり、この様にして得られたクロロキンミオパチーは、システインプロテアーゼ阻害剤であるESTで予防、及び治療が可能

である事が明らかとなった。

b. 糖原病Ⅱ型日本ウズラ

糖原病Ⅱ型日本ウズラは日本生物科学研究所で発見され、当部で診断が確定した遅発型糖原病Ⅱ型のモデルである。常染色体劣性遺伝形式を持ち、ヒトの場合と同様酸性 α -グルコシダーゼの欠損による事が明らかとなった。

本酵素は胎生期よりコントロールの10数%を保持しふ化後骨格筋、心筋、肝に多量のグリコーゲンの蓄積をみる。この日本ウズラでは酸性 α -グルコシダーゼの前駆体である110Kの酵素は存在するが完成した98Kの酵素は全く存在せず、前駆体酵素のプロセッシングに異常がある事が明らかになった。

5) 悪性高熱及び悪性症候群

悪性高熱は麻酔時に、悪性症候群は向精神薬投与中に出現する例数は少ないが重篤な疾患である。此等の疾患の診断には高度の技術、即ちスキンドファイバー法による筋小胞体機能の検索が要求される。その為全国各地より当研究部に送られた筋生検材料について検索が行われ、筋小胞体の機能異常が明らかとなった。また向精神薬として用いられるクロールプロマジンの筋小胞体に対する影響も明らかとなり、今後向精神薬投薬に際し注意すべきであろう。

6) 新しい蛋白分解酵素、インゲンシンの発見

当研究部では高分子量、脂肪酸によって活性化される新しい酵素を発見し、セリン性高分子蛋白分解酵素であると言う意味でインゲンシンと命名した。

この酵素は骨格筋、肝、脳、胎盤など普遍的に存在し、免疫組織化学的に細胞質に存在する事がわかった。その後この酵素は国内外で注目され今日マルチカタリテックプロテイナーゼと呼ばれている。当研究部でこの酵素がATP依存性プロテイナーゼと同一のものである事が示され今後生理、病態生理的意義が評価されるであろう。

疾病研究第2部

本研究部は、発達障害、特に精神遅滞および運動障害に関連の深い疾病の機序の解明、予防・治療法を開発するとともに、健やかな頭脳を育てることを目的としている。昭和53年5月の開設とともに、有馬正高部長は発達障害と代謝異常に関する研究を開始された。

I. 人の動き

それらの研究に参加したメンバーは、毎年一部の変動はあったが、〔部長〕有馬正高、〔室長〕田中晴美、桜川宣男、許斐博史、〔研究員〕工藤英昭、〔流動研究員〕多田愛子、青木継穂、渡辺和行、

鈴木伸幸、桜庭均、吉田豊、岩崎説雄、佐藤充、笠間透、中澤一治、村上晶、丸山悦子、〔研究員・賃金〕牧野月子、竹花美博、林昭子、〔客員研究員〕猪俣賢一郎、〔併任研究員〕関口時彦、中村和成、林利彦、中込弥男、豊田桃三、〔研究生〕高田邦安、河野義恭、東条恵、伊藤秀晴、中安清夫、金子慶賛、本多修、糸数直哉、小山和弘等である。昭和61年10月1日に、国立精神・神経センターの発足と機構の改正にともない、有馬部長は武蔵病院副院長へ、桜川室長は同病院第2病棟部長へ昇任された。神経研究所疾病研究第2部では、里吉所長が部長事務取扱となられ、第1室は田中室長、第2室は許斐室長を中心として研究活動が続けられた。昭和62年10月1日より、高嶋幸男が部長に着任し、その後、〔室長〕水戸敬、〔研究員・賃金〕田村頼子、〔併任研究員〕小野寺清一、鈴木文晴、〔研究生〕杉田克生、千葉貴子、小畑蘭子、来田裕美、八尾良司等が参加した。

II. 研究の概要

開設とともに有馬正高部長は1) 結節性硬化症の生化学的ならびに細胞学的研究、2) 胎児性アルコール症候群に関する臨床的ならびに実験的研究、3) コレステロール代謝阻害剤による実験的 Niemann-Pick 病の作製と関連諸酵素の動態、4) 脳障害児における発生異常の頻度および奇形症候群の徴候解析、5) 多胎児と脳障害の関連、6) 低セルロプラスミン血症の早期マスキング法の技術開発などの研究を開始された。これらの研究課題はそれぞれが年毎に拡大し、増加し、今日に続いている。

研究業績については各年の年報および原著として報告されているが、トピックス毎にまとめると、以下になる。

1) 神経皮膚症候群の生化学的ならびに細胞学的研究。

結節性硬化症、レックリングハウゼン病などを主な対象として、臨床検体、剖検材料、皮膚病変の切除検体などを用いて、生化学的に検索し、皮膚および腫瘍部線維芽細胞を用いて細胞生物学的に検索した。結節性硬化症患者では、尿中ヒドロキシプロリン/クレアチニン比が高く、血清プロリン増加、腫瘍部のヒドロキシプロリン増加を見だし、プロリン代謝の変化の可能性を指摘した。病変皮膚および線維芽細胞のコラーゲンはIとIII型が主で、V型も増加していた。しかし、V型コラーゲンのアミノ酸組成は正常皮膚線維芽細胞と差がなかった。患者皮膚線維芽細胞のX線感受性は本質的に正常であるが、腫瘍部の線維芽細胞では高かった。レックリングハウゼン病でも、線維腫由来培養線維芽細胞に42KD蛋白の欠失、コラーゲン増加等を認めた。病的細胞および細胞外マトリックスの特性の明確化とともに、細胞遺伝学的に研究中である。

2) 母体環境による胎児脳障害の研究

日常ありふれた原因による胎児脳障害の機序と予防の確立を目指し、一連の研究を行ってきた。精神遅滞の原因としてわが国の胎児性アルコール症候群につきはじめて全国的な実体調査を実施し、患者の分布、臨床像、社会的背景因子等についてわが国の実態を明らかにした。母体のアルコール飲料

が子供の脳発達におよぼす影響をラットを用いて検討した。アルコール投与により脳細胞分裂の抑制、髄鞘関連のCNPaseの発達遅延がみられること、DNAに比しRNAの回復がおくれること、海馬に多い亜鉛酵素であるcarbonic anhydraseなどの活性に変化をきたしうること、低血糖、亜鉛の低下などをともなうことである。このような知見にもとづき、亜鉛、または、糖の補充による障害軽減の試みも検討した。母体のカフェインの飲用が胎児に及ぼす影響について、高速液体クロマトにより生体カフェイン量を定量し、母仔間の濃度の相関を得た。世間に普及している飲料物中のカフェイン濃度を測定し、実験胎仔に対する危険量は、人間にも時として起こりうる範囲であると推察し、脳内アミノ酸のチロジン代謝への影響を指摘した。また、低線量放射線の胎児に対する影響について、DNA構造の変化や樹状突起発達障害を認め、ビタミンEの防御効果を証明した。

3) 発達脳に対するコレステロール合成阻害剤および類以構造薬剤の影響と sphingomyelinase の分離精製ならびに矯正因子についての検討

AY9944、Boxidineなどの投与により、幼若期のみ、酸性 sphingomyelinase 活性の低下を証明したが、その機序について検討を継続してきた。5,000倍に精製した酵素に対して各種薬剤を添加しても活性阻害効果はなく、さらに、in vivo では投与量によっては活性上昇もありうることを見出した。これらのことから、薬物が酵素の合成調節に働くことが考え易い。幼若期のみに作用する理由は脳血液関門の発達との関連を推察させるが、標識した薬物を用いて証明を進めている。これらの研究に関連して、発達と関連があり脳に特徴的に高濃度に存在する中性 sphingomyelinase についても、精製、性質を検討をした。DMSOの培養細胞酵素の回復に着目し、C型Niemann-Pick病細胞の酵素低下を回復させることについて応用した。

4) 脳性小児麻痺、遺伝性代謝異常症などの成因、発生状況の経年的変遷

20～30年間に、周産期の管理、低体重児出生率、近親婚率、出生数、母体年齢などが変化してきたが、それらが疾病構造に大きく影響していることを統計的に分析した。

5) ウイルソン病、メンケス病に関する検討

ウイルソン病では、剖検材料と培養線維芽細胞を用いたメタロチオネイン誘導の動態、および、ペニシラミン使用不可能な患者に対するトリエチレンテトラミン・2HClの精製法とキレート効果等の検討を続けてきた。メンケス病についても、培養線維芽細胞やモデル動物を用いて病態の解明、早期治療の開発を研究中である。

6) サイクロトロンの医学的応用

サイクロロンにより生成される超短半減期のRIを用いて、非観血的、非侵襲的に生体内の代謝および脳循環血液量の測定を行うことを目的として、動物実験および臨床応用を、主に武蔵病院で行ってきた。

7) コラーゲン代謝異常に関する研究

結合組織疾患の培養細胞が産生するコラーゲン蛋白およびDNAの解析を実施しながら、コラーゲン

各型の分析、精製および抗体作製などを行ってきた。脳の発生、発達およびその障害機転における各種コラーゲンの意義について検討中である。

それぞれの研究分野で、研究成果は着実に進み、発達障害の病因・病態の解明と予防・治療の開発へと向かっている。正常な神経系の発生・発達の機序とその障害の成因解明を軸として研究は続くだろう。

疾病研究第3部

当研究部は内因性精神病（精神分裂病、躁うつ病など）の病因と治療法の開発を目的として、主として生物学的側面からの研究を行なう事を目的としている。

I. 人の動き

発足時は東京医科歯科大学教授（神経精神医学講座）島蘭安雄が併任部長として着任、昭和57年、武蔵療養所所長に就任するまでその任にあった。初年度は東京医科歯科大学講師の融道男、同助手の渡部修三が専任室長として、また翌年から国立武蔵療養所医員の渋谷治男研究員がこれに加わって研究に従事した。昭和57年成瀬浩診断研究部長が暫定的に部長を併任した後、昭和58年から融室長が専任部長に昇任した。同年渋谷研究員は東京医科歯科大に転出し、それに代わって野田恭平が研究員に就任した。さらに翌年渡部室長は東京都清瀬病院に転出したため、三ッ汐洋研究員がスタッフとして加わった。

昭和60年融部長が信州大学医学部教授（精神医学教室）として転出し、その後任として昭和61年滋賀医科大学助教授であった高橋清久が就任した。ついで、それまで診断研究部室長であった加藤進昌が室長として当部に移った。同年野田研究員が埼玉医科大学に転出した後、北大医学部精神科講師三国雅彦が室長として就任、またそれまで流動研究員であった西川徹が昭和62年から室長に採用された。三ッ汐研究員は昭和63年4月国立精神・神経センター武蔵病院に転出した。

この間、毎年2-3名ずつの流動研究員および賃金研究員が研究活動に参加するとともに、2-4名の若い研究生が活動を共にした。また、武蔵病院からの併任研究員をはじめ、10名近い併任、客員研究員の外部からの支援があった。

II. 研究の概要：

1) 精神分裂病の死後脳の生化学的研究

精神分裂病ではこれまで脳脊髄液、血液、尿などの体液を用いた研究が盛んに行なわれて来たが、何の特異的な変化は見いだされていない。そこで分裂病患者の死後の脳について調べ対照群の死後

脳と比較し、特異的な変化を探ろうという意図のもとに、17人の分裂患者について死後脳の生化学的分析が行なわれた。その結果、次のような有意な所見が得られた。

- a. ドーパミン活動の増加
- b. グルタミン酸活動の低下
- c. サブスタンスPの増加
- d. メチオニンエンケファリン増加

2) 精神分裂病モデル動物の作製

精神分裂病様症状をひきおこす薬物が幾つか知られている。そのうちメタンフェタミン（MAP）とフェンサイクリジン（PCP）を動物に投与し、これらの薬物が脳内の神経伝達物質にどのような影響を持つかを調べ、分裂病の成因に近づきたいと考え実験を行なっており、これまで以下のような成績を得ている。

- a. MAPの慢性投与でドーパミンアゴニストへの感受性が昂進し、逆耐性の生じたラットではドーパミン代謝が昂進する。
- b. MAP投与後、一定期間休薬し、再投与すると、少量のMAPでドーパミン合成酵素の活性誘導が起こる。
- c. PCPが拮抗する興奮性アミノ酸の作用を遮断すると、ドーパミン代謝が昂進する。これは興奮性アミノ酸がドーパミン系を抑制する働きをもつことを示唆している。

3) 中脳皮質ドーパミン系の調節機構

分裂病の原因はドーパミン系の働きに異常があることを、いくつかの事実が示唆している。とりわけ、脳内で最も高等な機能を営んでいると思われる前頭葉を支配している中脳皮質ドーパミン系の機能が重要である。そこで、この系の働きがどのように調節されているかを知る目的で、ラットを用い脳の種々の部位を破壊して、その影響を調べ次の二点を確認した。

- a. 手綱核が中脳皮質ドーパミン系の機能に抑制的に作用している。
- b. 黒質線条体はこの系の機能に促進的に作用している。

4) うつ病患者のセロトニン受容体機能

内因性うつ病（DSM-Ⅲの診断基準による大うつ病）患者の血小板を用いて、セロトニン受容体の働きをしらべたところ、セロトニン刺激に対する反応が有意に上昇していた。このことから、うつ病ではセロトニン受容体の機能昂進があることが示唆された。

5) PCPA（セロトニン合成酵素阻害剤）によるうつ病モデル動物の作製

PCPAをラットに投与し、海馬切片を用いてセロトニン刺激により受容体機能を調べると、明らかな機能昂進が見られた。これはうつ病患者の血小板にみられた所見と共通するものである。この動物に種々のストレスを負荷し、うつ病モデル動物を作製し、うつ病の成因をさぐる。あるいは有効的な治療法を開発する一助としたい。

6) うつ病患者のリズム障害

うつ病患者の体温、睡眠覚醒などのリズムを調べ、それらの患者の一部に三種類のリズム異常が見られることを見いだした。すなわち(1)睡眠覚醒の周期が変化するもの、(2)体温のリズムの位相が変化するもの、(3)体温の振幅が小さくなるもの、である。

7) 環境因子のリズムにおよぼす影響

うつ病の発症には社会的、心理的ストレスなどが誘因として働く。そこで様々な環境因子、ストレスなどがリズムを変える可能性を考え、ラットを用いた実験を行ない以下の結果を得た。

- a. 飼育環境の違いによって、リズムの周期が変化する。
- b. 幼若ラットのリズムは母親の接し方をかえると変化する。
- c. 拘束ストレス、フットショックストレスはリズムの周期を変化させる。

以上の結果はうつ病がリズムの変化により生じるという仮説と矛盾しない。

これまでの研究から得られた人での異常所見や動物での特異的な実験事実が、精神分裂病あるいは躁うつ病の成因にどのような関係を持っているかは現在のところ不明であるが、今後の内因性精神病研究に有力な手掛かりを与えるものであると考える。

この他にも多くの研究員により種々の課題がとりあげられてきた。紙面の都合で課題のみを記する。

- a. 多動児症候群モデルラットの受容体及び行動薬理学的研究
- b. 躁うつ病治療薬のペプチドへの影響
- c. ストレスと脳内ペプチド
- d. 睡眠覚醒リズムの発現機構に関する研究

疾病研究第4部

本研究部は中枢神経変性疾患、とくに脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病など変性性神経難病についての原因・病態の解明と治療開発に重点をおいて研究を行ってきた。

I. 人の動き

部長：安藤一也は昭和53年7月に就任し8年9ヶ月在職後、62年4月に国立療養所中部病院長に転任し、63年8月より柴崎 浩が後任に就任し現在に至っている。

室長：53年7月に向山昌邦と真野生が就任し、この中で真野室長は56年9月に奈良県立医大神経内科助教授に転任し、後任には足立皓岑が就任した。なお、63年10月に足立室長は愛知医大第4内科講師に転任した。63年10月に小田健一郎が就任した。

研究員：吉田瑞子が53年5月に就任し、現在に至っている。

流動研究員：10名が就任して研究を行ったが、その氏名と在職期間および以後の転任先は以下のごとくである。

横山基子(53年10月～54年4月、東大医科学研究所)、豊島英徳(53年12月～57年3月、賃金研究員後米国留学)、寺本 純(54年10月～56年9月、奈良県立医大神経内科)、平井房子(54年5月～9月)、木ノ下秀子(55年10月～57年12月、米国留学)、松井京子(57年4月～60年3月、賃金研究員)、紀平房子(57年5月～59年3月、和歌山県立医大神経研究部大学院)、熊沢武志(60年4月～61年7月、浜松医大法医学)、森田勇二(60年4月～62年3月、奈良県立医大神経内科)、鈴木良弘(61年12月～62年12月、日大医学部微生物)

賃金研究員：松井京子(53年12月～57年3月、60年4月～63年9月)、木ノ下秀子(55年4月～9月)、豊島英徳(57年4月～10月)、大杉圭子(57年5月～現在)

併任研究員：村本 治(神経筋病棟医、53年7月～56年3月、筑波大神経内科、56年4月～57年3月)、横井風児(神経筋病棟医、56年4月～現在)、間野忠明(名大環研教授、53年9月～57年3月)、飯田光男(名大第1内科、53年11月～57年3月)

客員研究員：安井昌之(和歌山県立医大講師、60年4月～63年3月)

研究生：山口鶴子(59年4月～60年3月)、中村信之(慈恵医大整外、60年4月～61年12月)

賃金研究助手：佐藤高志(53年10月～63年9月)、中村昌子(57年9月～63年9月)、和田恵子(58年6月～59年2月)、保坂由美子(59年3月～60年2月)、天沼美千代(60年2月～61年5月)、佐久間真喜子(61年5月～現在)

II. 研究の概要

1) 運動失調モデル動物の生化学的研究

遺伝性運動失調マウスは現在10種類ほどあり、明確な形態学的異常を呈するものと病理所見の乏しいものがある。生化学的にもアミノ酸、モノアミンと代謝物、神経ペプチドなどは部位差、濃度差はあっても比較的共通した所見と種による特異性のみられるものもある。本研究部では、

Rolling Mouse Nagoya (RMN) の小脳グルタミン酸の低下、タウリン、グリシンの増加、RMN、Weaver、Reeler、Staggerer および cytosine arabinoside による Ara-C マウスでの大脳、小脳、脊髄におけるノルアドレナリン代謝の亢進、Shambling の中枢神経全般でのセロトニン代謝の亢進とドパミン代謝の低下を明らかにし、Wriggle Mouse Sagami (WMS) ではアミノ酸やモノアミンには異常はないが、その受容体に異常が認められた。また、TRH 濃度は RMN の小脳では低下し、Weaver では脳幹、小脳で、Purkinje cell degeneration (PCD) では大脳、脳幹で、Ara-C では全般的な上昇がみられ、ソマトスタチン濃度は RMN、Weaver、PCD、Staggerer、Reeler のすべてで小脳、大脳とも上昇していた。

2) 運動失調モデル動物の薬理学的研究

各種運動失調マウスに対する種々の薬物の効果を ANIMEX II および open-field 上で検討した。TRH は RMN、Weaver、Staggerer、Ara-C の運動失調を有意に改善するが、Reeler、WMS などでは効果はみられなかった。また、この TRH の効果に硫酸アトロピンと β 遮断薬は増強効果があり、逆にフィソスチグミンは効果を抑制した。ソマトスタチン拮抗薬であるシステアミンの投与では運動失調は Reeler と Weaver でもっとも効果があり、RMN と PCD でも一過性の効果がみられたが、Staggerer では無効であった。モノアミンやアミノ酸系に作用する薬剤では明確な効果はみられなかった。

3) 動物における実験的神経障害

オピオイド拮抗薬であるナロキソンをラットに出生翌日から投与すると用量依存的に大脳、小脳の發育不全がみられ、ノルアドレナリンとセロトニンが橋では増加し、延髄では減少、TRH は小脳で減少していたが、形態学的変化はみられなかった。

6 アミノニコチナミド投与ラットでは数日後に後肢痙性麻痺が発現し、病理学的に脊髄でアストログリアの腫大、空胞変性、小出血果がみられ、遊離アミノ酸や TRH 含量は変化しないが、TRH 投与により麻痺に対する一過性の効果と脊髄内 TRH は有意な増加をみた。低 $\text{Ca} \cdot \text{Mg}$ 食高 A1 液で 3 カ月飼育したラットでは延髄、脊髄での TRH の有意な増量と胸髄前半部のセロトニンの低下を認めた。キノホルム中毒ラットでは急性期には TRH は脳・脊髄各所で上昇し、セロトニンは視床で低下、脊髄前半部で増加、P 物質は橋、延髄、胸髄で減少、慢性期にはセロトニンは延髄、橋で増加、P 物質は延髄、頸髄前半部で増加していた。

ラットの坐骨神経挫減後の Waller 変性とその後再生過程について電気生理学的、およびときほぐし線維法により病理学的に検索してその病態を明らかにし、再生神経線維の軸索直径と髄鞘の厚さとの関係は 3~6 週で急速な変化をみた。このような再生過程に及ぼすガングリオシドなどの薬物の影響についても検索を行った。また、軸索流を阻害するビンクリスチンによる末梢神経障害ラットの軸索流障害に対応した形態学的変化も明らかにし、病変部位の分布を検討して dying back 型であることを示した。

4) 筋萎縮性側索硬化症の病理学的および生化学的研究

19 剖検例の病理学的検索を行い Bunina 小体の分布、錐体路変性の部位、脊髄後索の病変について検討し、舌下神経核神経細胞数の型別定量を行った。また、剖検例の中樞神経各部位で TRH を測定し、脊髄前角でのみ有意な低下を認めたが、セロトニン代謝についてはいずれの部位にも有意な変化はみられなかった。また、頸髄前角での CGMP、Ca 磷脂質依存性プロテインキナーゼ活性は対照群に比べ低下していた。高周波プラズマ発光分析法による脊髄内 Ca 含量測定法を確立し、脊髄内に Ca が斑状に沈着している可能性を示した。

5) GAD (gracile axonal dystrophy) マウスの病理学的研究

本邦で発見された遺伝性モデルマウスで 80 日齢頃から後肢をひきずり、ふるえを呈する。このマウスの病理学的検索を行い、延髄 Goll 核と脊髄 Goll 索に局限した変性病変で球状構造物を認め、そ

の病変の分布の程度から感覚一次ニューロンの central distal axonopathy であることを明らかにした。

6) パーキンソン病の臨床的研究

多数のパーキンソン病についてレボドパ長期治療における成績と経過を明らかにし、特殊なジスキネジア、経時的各種心理テストによる知的機能の推移、痴呆の発現要因、視覚追跡運動、歩行時の重心移動、言語機能について検討し、高齢発症例の特長、PET による検索、特殊な剖検例の病理学的検討なども行った。

7) デュシャンヌ型筋ジストロフィー症

本症患者の赤血球は外液に Ca^{2+} (0.9 mM) が存在すると、Ca 含量が高く、形態異常が高率に出現した。Ca²⁺代謝に関与するフォスファチジン酸の含量は約 25% 少なく、赤血球の温度変化に対し、トリフォスフォイノシタイドとフォスファチジン酸の含量変化が対照に比べ逆方向の傾向を示した。

疾病研究第 5 部

遺伝子の突然変異によっておこる病気の数も多く、1986 年現在、3,907 種の遺伝病の記載がある。その大部分は神経系の障害を伴う。本研究部は、これらの病気の原因を細胞、組織の代謝異常遺伝という側面から解明し、診断法を確立し、さらに治療法を開発することを目的としている。

I. 人の動き

本研究部は、昭和 57 年度に発足した。57 年 8 月に鈴木義之部長（東京大学医学部と併任）が、同年 11 月に桜庭 均研究員、12 月に桃井 隆研究員がそれぞれ東京大学医学部、東京大学医科学研究所より着任した。そして流動研究員として、飯森裕一（東京大学医学部）、古屋達子（東京女子医科大学）、加藤梧郎（東京大学農学部）の 3 名が加わり、研究室としての態勢がととのった。

以後、このメンバーで研究を進めたが、桜庭研究員の辞任にともない、59 年 11 月に大村 清が東北大学医学部より室長として研究グループに加わり、更に桃井研究員は 61 年 4 月に室長に昇任した。鈴木部長は 4 年あまりの間、東京大学医学部との併任の状態にあったが、61 年 10 月、国立武蔵療養所神経センターが国立精神・神経センターに改組されると同時に、専任部長として本研究所で研究に専念することになり、鈴木部長、大村・桜井両室長のメンバーでこの研究部の運営にあたってきた。ただし大村室長は 63 年 3 月末日を以て退職し、現在は空席となっている。

流動研究員にも交代があり、飯森研究員の後任として難波栄二が鳥取大学医学部より 60 年 1 月に、加藤研究員の後任として辻 明彦が長崎大学医学部より 60 年 10 月に、古屋研究員の後任として大楢

弘順が東北大学理学部より 61 年 4 月にそれぞれ着任した。更に大槻研究員の後任として、62 年 4 月に東京大学理学部の北本年弘が、難波研究員の後任として、62 年 9 月にセントルイス大学医学部の大島章弘が参加し、現在に至っている。

この間、外国より短期の流動研究員として、Audré T. Hoogeveen (Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University, Rotterdam; 58.10.7 ~ 58.11.11)、Shimon Gatt (Department of Biochemistry, Hadassah University, Jerusalem; 60.5.1 ~ 5.18)、Gideon Bach (Department of Human Genetics, Hadassah University, Jerusalem; 62.5.1 ~ 6.30) の 3 氏に参加してもらい、共同研究を行なった。

II. 研究の概要

本研究部の研究内容は、疾患の病態に直接かわりをもつ研究と、その基礎となる細胞内の生物学的現象の解析とに分けられる。これまでに以下のような研究成果をあげてきた。

1) 遺伝性ライソゾーム病診断法

主に酵素活性測定による診断法を、個々の病気について詳細に検討すると共に、多数検体につき、多数項目を処理し得るシステムを確立した。主に患者血液を用いた解析であるが、これまで年間 300 検体ほどの処理を行ない、現在知られているほとんどすべてのライソゾーム病患者を発見すると共に、新しい病気、既知の病気の新しい病型を発見した。

2) 培養線維芽細胞の新しい増殖株の確立

合成開始部欠損 SV40 を線維芽細胞に導入することにより、本来の酵素異常という性質を失うことなく、活発な分裂を繰り返す変異増殖株を作ることができた。数種類のライソゾーム酵素欠損症はすべて長時間の維持が可能であった。病気の材料の提供という意味で、重要な業績となった。

3) X染色体遺伝子異常による疾患の遺伝子解析

Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィー、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、Fabry 病、その他の遺伝性疾患について、X染色体上の特異的多型プローブ或いは遺伝子を用いた遺伝子解析を行なった。連鎖解析により日本人に特有な多型の頻度、制限酵素断片の特有なサイズが存在が明らかにされた。そして筋ジストロフィー 60 家系以上の解析を行ない、極めて正確な保因者診断が可能であることを確認した。またそれぞれの疾患座位の遺伝子を用いた解析も行ない、塩基置換、欠失、エクソンスキッピングなどを含む、多くの形の遺伝子構造の変化を見出した。その中には、遺伝子の働きを考察するのに極めて貴重な症例が含まれており、今後詳細な分析をすすめる予定である。

4) β -ガラクトシダーゼ

この酵素は生体内で複雑な反応動態を示す。代表的な欠損症としては GM-1 -ガングリオシドーシス、ガラクトシアリドーシスがあげられる。パルスチェイス法により線維芽細胞解析の結果、 β -ガラクトシダーゼは分子量 84 K の前駆体として細胞内で合成され、88 K の中間体を経て、64 K の成熟体に

プロセスされること、そしてその活性維持には、別の 30 K の蛋白質が必要であり、これも 45 K の前駆体からプロセスされることが分った。前者の遺伝情報の異常により GM-1 -ガングリオシドーシスが、後者の遺伝情報の異常によりガラクトシアリドーシスの起こることも確認された。しかもそれぞれの分子異常には極めて大きな多様性があり、遺伝子のレベルでは決して単一の病態を示すものでないことが明らかにされた。現在、蛋白質ならびに遺伝子自体の解析が進行中である。

5) β -グルコシダーゼ

やはりパルスチェイス法による解析により、この酵素の細胞内動態が詳細に明らかにされ、病気との関係が追求された。正常な線維芽細胞では、110 K の蛋白質として合成された後、105 K、95 K の中間体を経て、80 K、71 K の成熟蛋白質としてライソゾームではたらくことが分った。この酵素の欠損症であるポンペ病患者の細胞においては、上記の前駆体そのものの合成異常から、その後のプロセッシング障害、そして蛋白質分子としては安定であるが、基質に対する親和性を失った K_m 変異体まで、やはり極めて多様な遺伝子異常の存在が明らかにされた。

更にこの酵素分子の詳細な解析も行なわれ、生合成時には一部が膜に取り込まれた形で存在するこの分子が、ペプチド鎖の部分的な切断により遊離した形となり、しかもマンノース磷酸認識型のレセプター以外の細胞内輸送系により運ばれる分子があることを確認した。

6) コレステロール代謝と脳障害

コレステロールのエステル化障害の存在により注目されている、いわゆる Niemann-Pick 病 C 型において、コレステロールのみならず、ライソゾーム酵素蛋白の細胞内輸送に障害があり、その結果細胞内酵素活性に異常の存在することが分った。酵素前駆体はライソゾームに到達する以前の状態でとどまっており、ライソゾーム内の活性は低下している。これをどう考えるかが問題であり、今後ライソゾーム膜との関係を明らかにする必要があると考えられる。

7) 細胞内レセプター

上に述べたマンノース磷酸レセプターを牛肝臓より抽出精製し、その特性、ライソゾーム酵素との相互作用を検討した。蛋白質としての物理化学的性質とともに、I-cell 病における細胞内輸送機構の障害のメカニズムが明らかにされた。この病気では、マンノース磷酸以外の認識系の存在が示唆され、特にマンノース、フコース、N-アセチルグルコサミンなどの関与が予想された。

またラット脳に存在する PNA レセプターの分析を行ない、これがミエリン及びミエリン形成細胞で表現される 130 K の糖蛋白であることを見出した。これが免疫系とどのようなかわりを持つのかは明らかでないが、先天性代謝異常における脱髄という現象の研究に対し、なんらかの手がかりを与えるのではないかと期待される。

8) 個体発生における遺伝子発現

ニワトリの肢芽形成期における細胞内レチノイン酸結合蛋白質の発現と分布を調べたところ、4 日胚ではこの蛋白質が高濃度に肢芽全体にわたってほぼ均一に存在しており、形態形成に重要な役割を

果たしている可能性が示された。これは個体発生、ヒトの四肢奇形との関連において注目すべき成果であり、今後更に解析をすすめる予定である。

疾病研究第6部

本研究部は、主として脱髄疾患および、初老期、老年期痴呆の原因究明と治療、予防法の開発を目的としている。

I. 人の動き

本研究部は昭和58年2月、田平 武（神経内科学専攻）が部長に就任し、研究活動を開始した。第1室が主として脱髄疾患と感染症を、第2室がアルツハイマー病等の初老期、老年期痴呆の研究を行なう方針をたてた。その後、高齢化社会の到来と共に老年期痴呆の問題が大きくクローズアップされ、1室では対応できなくなった為、昭和63年10月より第3室が追加された。現在は、以下の3研究室で研究を行なっている。

第1室 発足当初中心的役割を果たした並河 正研究員が郷里の労災病院科長として転出した為、昭和62年1月西澤正豊（神経内科学）を室長に迎えた。本研究室は多発性硬化症、特にその動物モデルとされる自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を中心に、ワクチン接種後脳炎、HTLV-1-associated myelopathy（HAM）、Balo病、神経と免疫の相互作用などの研究に取り組んでいる。

第2室 国下龍英室長（農芸化学）を中心にアルツハイマー病を中心に初老期老年期痴呆の発病機序を解明し治療法を開発することを目指す。現在老人斑アミロイド形成機序の解明、診断法・予防法の開発をめざし、主として生化学的にアプローチしている。

第3室 昭和63年4月高橋慶吉室長（薬学）が併任として準備開始、10月より専任として研究を開始した。本研究部は脳血管性痴呆を中心に初老期老年期痴呆の発病機序を解明し、治療法を開発することとされている。現在、神経細胞栄養因子の遺伝子発現・作用機序、アミロイド前駆体遺伝子発現機序、老年期痴呆患者脳特異的マーカーの検索等を中心に、主として分子生物学的アプローチを行なっている。

本研究部はヒューマンサイエンス振興財団の受託研究費、あるいは厚生省新薬開発研究費その他により民間企業と積極的に共同研究を行なっている（エーザイ、藤沢、中外、東レ、明治製菓など）。また国外ではStanford大学（Dr. L. Steinman）と多発性硬化症に関し、米国NIA（Dr. S. I. Rapoport）と老年期痴呆に関し共同研究を行なっている。

これまでに当研究部に在籍した流動研究員、full-timeの研究生・賃金研究員は以下の通りである。遠藤真澄（58.4～62.11, NIH 留学中）、酒井宏一郎（58.9～62.1, Stanford 大学留学中）、吉村健

夫（58.10～59.11, Washington 大学留学後、九州大学助手）、山村隆（59.8～62.6, Max-planck 研究所留学中）、鈴木 聡（59.12～60.10, NIH 留学中）、佐藤準一（60.4～63.8, British Columbia 大学留学中）、亀谷雅洋（60.6～）、小池文彦（60.12～63.5）、Yao Da-Lin（61.9～62.8、中国白求恩医科大学講師）、本山和徳（62.4～、ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員）、R. S. Javier（63.2～、フィリピン・サントトマス大学）、二瓶淳子（63.4～）、宇宿功市郎（63.6～）、大八木保政（63.6～）、得地史郎（63.9～）

また、国内外から下記の研究者が流動研究員、併任研究員、神戸大学国際交流センター交換留学生として研究に参加した。

M. W. Kies（59.3～4、NIH）、G. Pálffy（61.5～6、ハンガリー・Pécs 大学）、A. T. Ordinario（62.1～3、フィリピン・サントトマス大学）、M. Gose（62.10～12、フィリピン大学）、小山内たか（63.5～10）。

II. 研究の概要

以下に本研究部で行なった研究の一部を紹介する。

1) プロテオリビッドアポ蛋白（PLP）は自己免疫性脳脊髄炎の抗原となる。

自己免疫が本態の脳脊髄炎（EAE）は多発性硬化症、ワクチン接種後脳炎の動物モデルとして多くの研究が行なわれている。その抗原としては、ミエリン塩基性蛋白（MBP）が1950年代に証明され最近まで唯一の抗原と考えられてきた。しかし、本研究室ではPLPに特異的に反応するT細胞株の樹立に成功し、PLPが自己免疫性脳炎の抗原であることを確実に証明した。このEAEは広汎な脱髄を伴い再発性を示すところからよりMSに近い病像を呈する。

2) 自己免疫性脳炎（EAE）は単一のT細胞クローンによってひきおこされる。

EAEの発症にはエフェクターT細胞の単一クローンのみで十分であるのか、他のクローンの共同作用が必要なのかは明らかでなかった。そこで、MBP特異的T細胞クローンを樹立し、機能的T細胞を欠き主要組織適合抗原が一致するヌードマウスに移入することにより、単一クローンで十分であることを証明した。

3) 自己免疫性脳炎の発症には中枢神経系に主要組織適合抗原（MHC）陽性細胞の浸潤を伴う。

エフェクターT細胞クローンがEAEをひきおこす為にはMHCクラスII抗原陽性の細胞から抗原提示を受ける必要がある。正常中枢神経はMHC陰性であり、その機序は明らかでなかった。しかしT細胞ラインによりひきおこされた急性期及び再発期の病巣はクラスII抗原陽性の細胞の出現を伴う。

4) エフェクターT細胞クローンはアロ抗原により活性化される。

MBP反応性T細胞が自己免疫性脳炎をひきおこす為には、Ia抗原陽性の抗原提示細胞とMBPで活性化される必要がある。再発に際しMBPを欠く末梢組織でMBP反応性T細胞が活性化される

為には他の機序を考える必要がある。この研究はMBP反応性T細胞クローン（H-2^s）がH-2^kを認識して活性化されることを明らかにした。

5) 動物モデルを用いて自己免疫性脳炎に有効な治療薬をいくつか見出した。

微生物二次代謝産物の中から15-デオキシシパガリン、バクトボリン（微化研）がEAEを抑制することを見出した。また抗CD4モノクローナル抗体は抗原特異的免疫応答の低下をひきおこすことを示した。

6) Balb病（同心円硬化症）がフィリピンに多発していることを見出した。同心円硬化症は中枢神経系の脱髄疾患で、病巣が木の年輪状になることからこの病名がある。本疾患は極めて稀で、世界中に20例足らずの剖検例が報告されているにすぎない。しかし本症がフィリピンに多発していることを黒岩義五郎前九州大学教授とともに明らかにし、多数の剖検例を記載した。

7) β 蛋白抗体に反応する物質はアルツハイマー病脳の老人斑、血管壁のみでなく、軟膜下組織（アストログリア?）にも存在する。

8) β 蛋白抗体に反応する物質が血清中に存在し、臍帯血、老人で高い傾向を示す。

9) モデル動物開発部（花岡室長）と共同で、ダウン症の動物モデル16トリソミーキメラマウスを作製することに成功した。

10) マウス中隔野神経細胞の無血清単離培養に成功し、ある種のサイトカインに突起伸展作用が有ることを見出した。

現在進行中の研究

- 1) アロ抗原によるエフェクターT細胞活性化機序の分子レベルでの解明
- 2) PLP起炎部位の決定
- 3) サプレッサーT細胞株、クロノタイプ抗体によるEAEの特異的治療法の開発
- 4) 自己免疫性脳炎に有効な薬剤の開発
- 5) 多発性硬化症の免疫遺伝学的研究
- 6) Balb病の臨床・病理・免疫学的研究
- 7) HAMの発症機序の解明
- 8) トランスジェニックマウスを用いた自己免疫性脳炎の解析
- 9) 16トリソミーキメラマウスを用いたダウン症における老化促進機序の解明
- 10) アミロイド前駆体遺伝子を用いたアミロイド形成機序の解明
- 11) アルツハイマー病診断法の開発
- 12) 培養神経細胞を用いた新しい神経栄養因子のスクリーニング
- 13) 神経系と免疫系の相互作用に関する研究

診断研究部

本研究部は、精神神経疾患の診断、殊に疾患の早期診断、或いは本態解明に役立つ診断技術の開発を目的としている。生化学的あるいは物理化学的な、アプローチが中心である。

I. 人の動き

診断研究部は、昭和53年1月、成瀬 浩が国立精神衛生研究所から部長として着任した。心身障害、小児精神障害、高次脳機能異常状態を対象として、早期診断のための新しい情報の収集法の開発応用に関する諸研究が部の主要課題として掲げられ、簡易定量研究室と微量定量研究室の二室が設けられた。発足当時には、簡易定量研究室については、成瀬部長が室長を兼任し、石井澄和研究員とともに、東邦大学第一内科入江実教授、昭和大薬品分析化学辻 章夫教授らの協力のもとに、新生児スクリーニングの研究を開始した。微量定量研究室については、諸般の事情により、室長未着任ではあったが、東大薬学部田村善蔵、坪井正道両教授の協力のもとに、レーザーを利用した高速液体クロマトグラフィーの超高感度検出器の開発に関する研究が開始された。

昭和55年4月には、それまで空席であった微量定量研究室長として、林 時司が着任し、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーを用いたアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常の診断法の開発、さらには安定同位元素トレーサーを利用するアミノ酸、アミンの生体内代謝の分析に関する研究が新たに開始された。

昭和56年3月には石井澄和研究員が武蔵療養所研究検査科の強化のため配置転換され、その後任として加藤進昌（後、簡易定量研究室長）が迎えられ、精神疾患に関係があると考えられる各種神経ペプチドの研究を診断研究部の研究課題として加えた。加藤室長は昭和60年12月に疾病研究第三部の室長として転出するまでの4年半の間、この研究課題を精力的に推進させた。

簡易定量室長は、加藤室長転出後、約半年間空席となったが、生体内代謝の新しい研究手段として注目されているin vivo NMR スペクトロスコピーに関するプロジェクトを推進するため、昭和61年7月荻野孝史が迎えられた。

診断研究部は神経研究所の創設とともに十年を歩んできたわけであるが、その間に進められたプロジェクトの多くは、多くの大学、研究機関との共同で実施され、流動研究員、賃金研究員、大学研究機関からの研究生として数十人にも及ぶ方々の参加協力があつた。このように、活発な研究活動が続けられてきたが、診断研究部々長として終始その先頭にたってきた成瀬 浩は定年により、昭和63年3月をもって勇退し、部としての創設期に幕を閉じ、次期における大いなる躍進に期待が寄せられるところである。

II. 研究の概要

1) 新生児スクリーニングに関する研究

先天代謝異常マススクリーニングに関しては、ガスリー法による新生児スクリーニングが実施されており、全国で50余のスクリーニングセンターが存在している。成瀬は日本公衆衛生協会から、各スクリーニングセンターで行なわれている日常検査の精度管理に関する研究を行ない、日本における新生児スクリーニングを国際的にも高く評価される水準にまで至らしめた。その他に、ガスリー法で用いる乾燥濾紙上血液試料を用いたガラクトース-1-Pのガラクトース脱水素酵素とアルカリフォスファタースを利用する定量法、クレチン症のスクリーニングのためのTSHの酵素免疫法による定量法、Biotinidase欠損症のスクリーニング法等についても研究が進められた。また、TSH測定によるクレチン症スクリーニングと、カナダで発表されたTiによる方法との比較検討を行い、TSH法で発見可能なクレチン症の一部が、Ti法では見逃されることを確かめたことは高く評価されているところである。

2) 代謝異常症の精査法の開発に関する研究

分析技術の進歩発展にともない先天代謝異常症にも種々の亜型が見いだされるようになり、先天代謝異常のスクリーニングに利用されてきた簡易な方法の他に、関連代謝産物の信頼性の高い分析法が必要とされるようになってきている。この様な要求に答えるための研究として、高速液体クロマトグラフィーあるいはガスクロマトグラフィーを利用する高感度アミノ酸アナライザー、 α -ケト酸の一斉分析法、有機酸代謝異常症のハイリスクスクリーニング法等の開発について研究が進められた。開発した方法は徐々に諸施設で利用され始めている。

3) 安定同位元素トレーサー法による生体内代謝の分析に関する研究

うつ病、小児自閉症をはじめとする種々の精神神経疾患におけるカテコールアミン、インドールアミンの生体内動態を詳細に検討するために、主として負イオン化学イオン化質量分析法と安定同位元素標識体を利用する高感度安定同位元素トレーサー法の開発を行ってきた。また、安定同位元素トレーサー法を用いた検討から、うつ病におけるチロシンの代謝回転の低下、小児自閉症におけるセロトニン代謝の異常等興味深い結果を得つつあり、さらに関連した研究が継続されている。

4) 神経ペプチドに関する研究

精神神経疾患との関連性が考えられるペプチドの高感度分析法の開発と臨床診断への応用を目的として、DSIP、CCK、GRP、ソマトスタチン等の超微量定量法の開発が行われた。これらの方法を用いて脳内の分布を整理するとともに分裂症、てんかん等の疾患との関連性について研究が行われた。

5) in vivo NMRによる生体内代謝の研究

NMRスペクトロスコピー(MRS)は、生体内の物質/エネルギー代謝や生化学的情報を、無侵襲・非破壊的に計測できる手段として注目されている。MRSにより中枢神経系の代謝調節や神経伝達物質代謝のコンパートメンテーションの機能を解明することを目的として研究を行なっている。既に、

安定同位体 ^{13}C 標識グルコースを投与したラット大脳皮質領域において、TCA回路の回転に伴い、グルコースが、神経伝達物質として注目されているグルタミン酸に、更にグルタミンに代謝される過程や、低酸素状態で乳酸に代謝される過程を追跡可能とした。ヒト全身用MR装置を用いた測定についても、感度・分解能・シグナル局在化・定量性の問題と取り組みながらヒト脳を対象として研究を続けている。

微細構造研究部

微細構造研究部門は形態学的手段や方法論を中心に、従来の病理解剖学といった狭い範囲を越え、関連する領域と共同して神経、筋疾患の病因解明、治療への足がかりを作る基礎的分析を行う部として発足した。

I. 人の動き

昭和53年1月1日、ウィスター研究所で多発性硬化症を中心に研究を進めていた岩崎祐三が初代部長として着任、10月1日からは東北大学で担癌動物の免疫機能を研究していた加茂功が室長として加わった。透過型電子顕微鏡2台、走査型1台が購入され、組織実験室も充実して研究が開始された。54年4月から菊池愛子(旧姓多田)が、55年1月には相川久志がそれぞれ研究員となったことから、現在の3つの大きなテーマ、①神経筋疾患の形態、②培養細胞を用いての生物学的研究、③実験神経病理の基礎が築かれ、発展してきた。

国際的交流も盛んで55年11月に菊池研究員がペンシルバニア大神経病理Kim教授の下に1年間留学、その間にペンシルバニア大より梶教授が来室した。56年にはカンサス大、ペンシルバニア大、アルバートアインシュタイン大より共同研究のため3教授が来室し、活気溢れる雰囲気となった。

56年9月岩崎祐三は東北大学医学部脳疾患研究施設微細構造部教授となり、後任部長として本研究所疾病研究第一部より埜中征哉が着任した。埜中は神経筋疾患の病理が主な研究テーマであるので、筋再生を中心とした形態学的研究が盛んとなった。

58年3月に相川研究員がアルバートアインシュタイン大神経病理の鈴木衣子教授の下に留学した。59年度にはワシントン大学よりS.M.Sumii教授が来室、この頃より週1~2回研究に来る研究生が増加し、研究室は多くの人で溢れるようになった。60年にはカナダからNorman教授、韓国、台湾からの研究生と国際色の強い時期が増えてきた。62年には相川研究員が室長となった。

現在は部長(埜中)、室長(加茂、相川)、研究員(菊池)に加え、流動研究員2名、研究生25名、賃金研究員3名、計34名の大世帯で前述した3つの研究の柱を中心として研究を進めている。

II. 研究の概要

1) 神経筋疾患の病理学的研究

部長（埜中）を中心として、ヒト神経筋疾患の病理診断、筋ジストロフィーモデル動物を用いての病因の追求、治療実験などが行われている。

神経筋疾患の患者にはしばしば骨格筋が生検され、生検組織には組織化学染色、電子顕微鏡的検索、生化学的分析がなされ、時に遺伝子解析が行なわれて診断にいたる。このような系統的な検索を全て行う施設は本邦では皆無に等しかったことから、検索依頼が急増し、本研究所が本邦における神経筋疾患のセンター的役割を果たすようになってきた。日本全国、時に台湾、韓国などから検索依頼があり、現在は年間 400 を越える検体が集まっている。全ての組織はディープフリーザーに保管され、さらに代表的疾患の培養細胞も集積され、細胞バンクが作られている。必要に応じて、本研究所だけでなく、国内外多くの研究者に貸し出しも行ない、センターとして重要な役割を果たしている。

我々のところで行った検索結果を含めての研究、症例報告が全国の数多くの施設より発表されるようになってきた。また我々の研究室もこの多くの検体を利用して研究成果をあげることが出来て、多くの論文が出版された。例えば多くの進行性筋ジストロフィーの病理、病態、ミトコンドリア病は病理、生化学だけでなく遺伝子レベルでの解析にまで研究が進んでいる。Duchenne 型筋ジストロフィーにジストロフィンが欠けていることの証明にもこのバンクが役立った。

2) 培養細胞を用いての細胞生物学的研究

加茂室長、菊池研究員を中心として以下の研究が進められてきた。まずヒト型モノクローナル抗体産生細胞の樹立である。

重症筋無力症では胸腺の過形成を示す例が多く、B細胞からなる胚中心も存在することが知られている。このことを利用し、重症筋無力症患者胸腺からリンパ球を調整し、ヒトB細胞をトランスフォームさせる EB ウイルスを感染させることによって、抗アセチルコリンレセプター抗体産生細胞をクローン化できることを報告した。この方法は他の自己免疫疾患に対する抗原の検索や、癌患者の癌組織からそれに対するモノクローナル抗体を作成する方法に応用されるようになった。

胸腺筋様細胞の生物学的特性に関する研究もここ数年大きな進展をとげた。重症筋無力症では胸腺が過形成するとともに骨格筋様の細胞も認められる。本細胞はアセチルコリンレセプターを有することから何らかの形で、この抗原等が周辺の新鮮なT細胞に認識された結果重症筋無力症が発症すると考えられている。本細胞は他の胸腺間質細胞と同様にT細胞の分化増殖に何らかの作用を有することも考えられるので、ラットより本細胞をクローン化し、生物活性を調べたところ、IL-1 様因子、CSF、アストロサイト生長因子等が見い出されている。またこの細胞はThy -1 抗原を有し、融合とともに細胞表面より消失し、細胞外と細胞質内に見出されるようになる。Thy -1 による自己免疫疾患が知られているがそのモデルになるものと思われる。

3) 実験神経病理学的研究

相川室長を中心として中枢神経系の病理形態学的研究が行われている。急性ビタミンB₁欠乏ラットには中枢神経系に浮腫状の変化が来ることが知らされているが、脳病変がどのようにして起るか、電顕的研究を行い、さらにエネルギー代謝にも着目し生化学的検索を行った。相川は昭和 58 年アルバートアインシュタイン大学病理学教室に留学し、鈴木衣子教授の指導の下、ニコチン酸の代謝拮抗剤（6-AN）を用いた実験を開始した。本剤をラットの新生児に投与すると、ペラグラ、水頭症、enteric gliopathy が出現することを見出した。帰国後も6-ANによる水頭症、それに続発する硬膜下血腫の病理発生解明の研究を進めている。特に硬膜下血腫は動物モデルの作成に初めて成功したものであり、その研究成果は脳外科領域で大きな注目を集めている。

このような実験病理学的研究に加え、新しいモデル動物の病理学的研究を開始し、ヒト神経筋疾患の病因解明に役立てようと考えている。その代表的なものに、神経細胞移動障害を示す Shaking rat Kawasaki (SRK) がある。このラットはヒト脳回形成不全、福山型先天性筋ジストロフィーの中枢神経異常の病理発生の解明に役立つモデルに動物として期待を集めている。

以上のように本研究部は 10 年間で研究の基礎作りにはじまり、神経筋疾患の診断では全国レベルでのセンター的役割を果たすまでに発展した。病気の診断、原因解明にはまだ多くの問題を残している。それを解明するため、研究は我々の部内にとどまらず、他の研究部との、また全国の多くの施設との共同で行われてきた。今後もその協力関係を保って研究を進めていきたいと考えている。

機能研究部

本研究部は、現在殆んど未知の領域である変性疾患の伸展及び治療過程について、その細胞学的及び分子生物学的機構を明らかにすることを目的としている。そのため我々は主としてトランスフェリン (Tf) を取上げ、生体への作用を研究している。

I. 人の動き

機能研究部の設立は昭和 53 年 4 月である。当初部長と二室長の定員で発足し、昭和 55 年度より室長一名の定員が追加されて現在に至っている。昭和 53 年 4 月、当時東京医科歯科大学難治疾患研究所実験薬理研究部門助教授であった小沢鉄二郎が部長に任命された。昭和 54 年 1 月、当時東京理学部生物化学科助手であった木村一郎が室長に、また東京医科歯科大学難治疾患研究所実験薬理研究部門教務職員だった萩原康子が研究員（室長を研究員に充当）に任命された。その後、昭和 56 年 1 月、当時北海道大学獣医学部薬理学教室助手であった斎藤公が室長に任命された。

昭和 62 年 4 月、室長の木村一郎は、新設された早稲田大学人間科学基礎科教授として転出した。

同月、当時北海道大学理学部化学第二学科助手吉田幹晴が木村の後任として任命された。昭和 63 年 5 月室長の斎藤公が東京医科歯科大学医学部薬理学教室助教授として転出した。

この他に、部開設より現在に至る迄、流動研究員 11 名、併任研究員 4 名、客員研究員 2 名、研究生 5 名が研究に参加した。

II. 研究の概要

本研究部の研究分野は主として骨格筋である。骨格筋の成長・保持という生存の基礎を支える現象・骨格筋の収縮、及びジストロフィン（筋ジストロフィー症の発症を防いでいるタンパク質）等の研究を行った。

a) トランスフェリン

ニワトリ胚抽出液が細胞の成長を大きく促進するという事は古く今世紀の初頭から知られていた。そして多くの研究者が有効成分の精製にチャレンジして来たが全く未解決であった。我々は胚抽出液に含まれる骨格筋の成長を促進する物質を追求した結果二つの物質を得た。第一にはトランスフェリンで、分子量、免疫的性質、鉄との結合能と成長促進活性の関係とから同定した（1981）。トランスフェリンは鉄を結合して細胞へ内入り、鉄を能率よく細胞に与える物質である。第二には線維芽細胞成長因子（FGF）様の因子で、分子量、ヘパリンへの結合能、等から判定した（1985）これらは、長い間細胞培養学者によって追求されていた胚抽出液中に含まれる細胞成長促進物質を初めて明らかにしたものである。

b) トランスフェリン欠乏による筋管細胞の変性と再生

我々はトランスフェリンや鉄イオン、または鉄含有物すなわちヘミン、ミオグロビン、ヘモグロビンなど、鉄そのものを細胞に与えることにより、筋細胞の成長が促進されることを示した。一方大きな筋管細胞迄発達した筋細胞をトランスフェリン欠乏培養液中で培養すると萎縮・変性しついには死んでしまう。しかし単核の筋芽細胞の発達の悪い筋管細胞は比較的強く、再びトランスフェリンの補給を受けると分裂・成長して大きな筋管細胞を作ることを見つけた。これは筋細胞の変性とその再生とを試験管にとじ込めることに成功したことを意味する。（1982）。

c) トランスフェリンとタンパク代謝

トランスフェリン欠乏により筋の萎縮が来ることからその条件下でタンパク代謝を調べた。トランスフェリン欠乏によってタンパク質合成が低下した。これは RNA 合成の低下による効果が大いようである。しかしタンパク質分解はあまり変わらなかった。（1986）。

d) Sciatic Concept との関係

米国の Oh と Markelonis 達は坐骨神経（sciatic nerve）から培養筋細胞の成長を促す物質を取り、sciatin と名づけ、神経から分泌される栄養物質であると提唱した。除神経によって筋萎縮が起こることは古くから知られており、多くの人々はこれは、神経よりの栄養物質の欠乏によると考え

ていたので、広く注目を集めた。しかしその後我々の指摘に従ってこの物質はトランスフェリンであると訂正した。現在でも彼はトランスフェリンは神経性栄養物質であると主張しているが、筋の場合もトランスフェリンは組織液に由来するという我々の主張が主流となってきている。

e) トランスフェリンの網特異性

トランスフェリンの作用に種特異性があるらしいということは、以前から少しずついわれていた。我々はこれを系統的に研究し、例外はわずかにあるが哺乳類のトランスフェリンは、哺乳類細胞には効くが、鳥類細胞には効かない、また逆も真であることを示した。またそれはトランスフェリンとそのリセプターの親和性の差によることを示した。これを、網特異性と呼ぶが、このような特異性は他には知られていないパターンであろう。（1982、1986）

f) 鉄と細胞分化

筋細胞は培養下で明瞭な分化を示すので、この系を用い、トランスフェリンタンパク質の作用を調べた。鉄結合トランスフェリンと鉄イオンの分化に及ぼす作用を調べたところ両者は定性的には同じであって、トランスフェリンタンパク質そのものは分化には殆ど影響を与えていないことを示した。（1987）

g) トランスフェリンとジブカイン

我々は低濃度の局所麻酔薬ジブカインが、筋細胞の分裂も、分化も抑えることを見出した。これらの効果は、トランスフェリンの欠乏による効果と定性的にはよく似ているので、ジブカインのトランスフェリンの細胞への取り込みに対する影響について調べた。ジブカインはトランスフェリンのリセプターへの結合には影響しなかったが、リセプターに結合したトランスフェリンが細胞内へ入るのも、更に細胞外に出てゆくのも抑えた。この結果細胞内に鉄が入り込む速度も遅くなった。鉄の不足が細胞増殖や分化を遅くしていることの一つの原因となっているのだろう。（1988）。

h) 培養細胞の収縮

発生期にある筋細胞の収縮の研究は全くなかった。これは収縮を測定する手段がなかったからである。我々は、培養筋細胞の上にガラスの細片を置いてその動きを見ること、および筋管細胞を糸でしばってトランスジェンサーで収縮を測定するという二つの方法を開発した。（1986、1988）。現在これを用いて研究中である。

i) ジストロフィンの発生生物学

我々は、疾病研究第一部と共同で、Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋には存在しないタンパク質ジストロフィンの抗体を作製した。抗体は分子量 400kd のタンパク質と結合した。またマウスやヒトの発生期には、筋管細胞では免組織化学的に全く染まらない時期、不完全にしか染まらない時期、完全に染まる時期があることが明らかになった。（1988）。

代謝研究部

本研究部は、脳・神経系の細胞（神経細胞やグリア細胞）と、その特異的な生体膜（ミエリン、シナプスなど）について、その化学的構成物質（蛋白、脂質など）を分析し、これら物質の代謝と調節機構を分子レベルで研究することを目的としている。

I. 人の動き

国立武蔵療養所神経センター開設とともに宮本侃治部長（昭 53. 1、国立武蔵療養所より）のもとに発足し、発達生化学室長として今澤正興（昭 54.3、北大薬学部より）が任に当たっている。また、神経化学室研究員として加藤進昌（昭 53.5、国立精研より）が研究を遂行した。流動研究員としては、当初村上一行（昭 53.5、岩手大学農芸化学、大学院より）と、四宮由美子（昭 53.5～56.10）が、その後西村成子（昭 55.8～58.9）、大泉信行（昭 57.4～60.3）、熊谷博道（昭 58.4～61.1）、島村道夫（昭 60.4～61.3）、田口文子（昭 61.4～63.3）大原たかね（昭 61.4～63.3）が研究に参加した。加藤進昌は昭和 57 年 4 月に本研究所診断研究部に移籍し、その後任の研究員として中嶋（旧姓村上）一行が採用された（昭 58.2）。室長以下のそれぞれの研究員が分担してきた主な研究対象について記すと、今澤が脂質およびてんかん発現機序、加藤がイムノアッセイ法および神経ペプチド、中嶋が脳蛋白合成、後に特にミエリン蛋白合成、四宮がイムノアッセイおよびミエリン蛋白、大泉がミエリン蛋白、後にてんかん発現機序、西村、田口がてんかん発現機序、熊谷がミエリン形成細胞の培養とミエリン蛋白、島村、大原がミエリン糖蛋白に関する研究を行った。

他に賃金研究員として中嶋サカエ（昭 53.4～57.12）、佐藤七枝（昭 55.12～63.3）、田口文子（昭 58.4～61.3）、奥村展枝（昭 60.4～62.4）、甲有理（昭 62.4～）が研究に協力してきた。

本研究所開設以来、研究部長の任にあった宮本は昭和 63 年 3 月に定年退官した。

II. 研究の概要

1) 発達過程における脳の蛋白合成

発達のごく初期に著しい増殖、分化を認める中枢神経系において、発達過程に伴う生化学的変化および発達障害機構を研究するために、生体の基本的単位の一つである脳の蛋白合成、特にその制御機構を検討した。蛋白合成系の中で重要な因子の一つであるポリペプチド延長因子（EF-1_H と EF-1_i）に関する研究を行い、この因子の中で高分子量の EF-1_H が発達のやや遅い時期に、蛋白合成能の高い時期と一致して出現することを認めた。この EF-1_H の中に、従来脳には存在しないとされていた蛋白合成機能促進因子、EF-1_β が含まれていることを初めて明らかにした。またその他の因子も含めて脳の蛋白合成の翻訳段階における調節機構の存在の可能性を示した。

2) 神経ペプチドと精神神経機能

本研究により神経ペプチドを指標として精神神経機能および向精神薬作用機序を解明することを目標とした。発達初期に一過性に甲状腺機能障害をおこさせたモデル動物、および向精神薬ハロペリドールを連続投与した動物における神経ペプチドと、それらのレセプターの変動を検索した。強い抗ドパミン作用を有するハロペリドールにより脳内β-エンドルフィン量の変動が認められ、ドパミン受容体のβ-エンドルフィン分泌への関与を示すことができた。

3) 脳発達過程におけるミエリン塩基性蛋白

脳神経系に特異的な生体膜の一つであるミエリンは、発達のある時期に形成され、遺伝性または免疫性疾患により障害される。発達過程のミエリン形成とその障害の機構を生化学的に解明する一環として、ミエリン特異的な塩基性蛋白（MBP）の脳発達に伴う量的、および質的な変動を検索した。まずMBPの分析法として酵素イムノアッセイによる定量法（感度 100 pg）を確立した。本法を用いてミエリン形成期にMBPが急激に増大することを認め、ミエリン形成の正確な指標としてMBP含有量を用いることを可能とした。また、ニワトリ脳中に従来知られている分子量 18.5 K のMBPの他に、分子量がわずかに大きく、アミノ酸配列の異なる新しいMBP分子種を認めた。

4) ミエリン脂質分析法の開発

ミエリンに多いリン脂質であるプラズマローゲンをGCまたはGCMSにより定量する方法を確立した。また、CMセルロースを用いた脂質分離法を開発し、ミエリン構成糖脂質であるセレブロシド、スルファチドの分離分析を容易にするとともに、微量リン脂質であるフォスファチジン酸がミエリンに比較的多量に存在することを明らかにした。

5) ミエリン形成細胞、オリゴデンドロサイトの成熟過程

ミエリン形成細胞、オリゴデンドロサイト（O1g）の発達に伴う成熟過程を、われわれの開発したイムノアッセイ法を用い、MBP量を指標として追究している。ニワトリ脳より単離したO1gでは孵化時期にMBP量の著明なピークが観察された。孵卵 17 日胚からの培養O1gでは、培養 3 日後までMBPが増加するがその程度は大きくない。O1g成熟にアストロサイト、ニューロン（Neu）等の他の神経系細胞の関与を想定し検索を行ったところ、Neu培養上清にO1gのMBP量増大と、突起形成を促す蛋白性成分が存在することを見出し、現在これを精製中である。一方培養O1gの細胞骨格は、チューブリンおよびアクチンであることを解析し、アクチンフィラメントと他の構造物との相互作用を抑制するサイトカラシンBの添加により、O1gの突起形成が促進されることを認めた。

6) HPLCによるmyelin-associated glycoprotein（MAG）の精製

MAGはミエリン蛋白の1%を占め、分子量 100K の酸性糖蛋白であり、ニューロン-グリア間の接合に関与していると想定されているが、良い調製法が知られていない。われわれは逆相系HPLCを用いた簡便、迅速なMAGの精製法を確立した。

7) イノシトールトリリン酸（IP3）の調製とその性質

われわれは細胞の情報応答と関連してその機能が注目されているイノシトールリン脂質であるトリホスホイノシチドの脳からの簡便な調製法を開発し、その水解とHPLCによる精製により、細胞外からの刺激を細胞内の反応へと仲介するセカンドメッセンジャーであるIP₃を効率よく得る方法を開発した。このIP₃の挙動に大きな影響を与えるIP₃のリン酸基の解離定数をNMRを用いて決定した。現在IP₃と、細胞内カルシウム遊離に関与するIP₃レセプターとの相互作用を検討している。

8) てんかん発現機序の生化学的研究

てんかんの発現機序は何らかの生化学的機構の障害によるものと推測されるが、その解明はまだ端緒についたばかりである。われわれはまず抗てんかん薬の作用の機序の研究を試みた。代表的抗てんかん薬フェニトイン(PHT)の特異的結合部位をラット脳の膜分画に見出し、部分精製を行い、その結合部位がある化学的構造に対して結合特異性を示すことを認めた。次に、けいれん促進性とされる興奮性アミノ酸、ムスカリン性アセチルコリンアゴニストなどが、共通して脳内サイクリックGMP濃度を増加させる作用を有することを認めた。

免疫研究部

生体は、外界の異物、例えば細菌やウイルス等が侵入すると「免疫」という防御反応を起こす。時には自己の組織に対する免疫応答が生じ、免疫反応により組織を破壊する結果、自己免疫疾患という難病を引き起こす。本研究部では、ヒトの自己免疫疾患の研究を中心に動物モデルや神経組織の培養系を用いて、神経系を巻き込む免疫反応の基礎的研究を進めている。

I. 人の動き

免疫研究部が実質的に研究を開始したのは昭和54年度からで、当時免疫異常による神経疾患の研究班長をしていた里吉所長が開設したものである。当初は重症筋無力症の原因に関する研究と神経成長因子の生化学的研究を主体とし、古川昭栄、古川美子、赤沢左衛門らがこれに当たった。研究内容については後にふれるが、全国の病院で困っていた重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリン受容体のスクリーニングのサービスを行い、また未知抗原物質の検索を行っている。神経成長因子については高感度測定法の開発、成長因子の合成とその制御機構の解明を行い、すばらしい業績をあげてきた。一方昭和61年渡辺里仁がドイツより着任、ウイルス脳炎の免疫、病理について研究を開始し、また最近ではエイズ予防財団より流動研究員が派遣され、エイズの神経障害についても研究が始められている。

現在研究スタッフとしては室長2名、流動研究員2名、研究員3名、併任研究員1名、客員研究員

2名、研究生8名、計18名が研究に従事している。

II. 研究の概要

1) 重症筋無力症患者の血清中の抗アセチルコリン受容体抗体価スクリーニング

重症筋無力症は神経・筋シナプスの自己免疫疾患と考えられ、シナプス後膜にあるアセチルコリン受容体が障害されている。患者血清中には高頻度に抗アセチルコリン受容体抗体が検出され、その抗体の存在、抗体価の変動は疾患の同定、治療の奏功をみる上で有力な指標となっている。56-58年度の4年間に全国52ヶ所の病院、研究所から抗アセチルコリン受容体抗体価の測定依頼を受け、延べ3904検体を測定した。それまでは各所での測定系に統一性がなく、抗体価の評価に一貫性が乏しかったが、これによって抗体価の全国的レベルでの比較が可能となった。

2) 重症筋無力症における未知抗原物質の検索

重症筋無力症の臨床症状と、抗アセチルコリン受容体抗体価は必ずしも一致していない。そこで、59年度からアセチルコリン受容体以外の抗原の検索を開始し、これを筋肉の生理食塩水抽出物中に見いだした。現在までにこの抗原物質に対する、患者血清中の抗体価測定法の開発、モノクローナル抗体の作成に成功している。

3) 神経成長因子の高感度測定法の開発

生体内で機能する神経成長因子(NGF)はきわめて微量であり、これを検出するのは容易ではなかった。57年、当研究部で、NGFの高感度酵素免疫測定法が開発された。この方法は感度がこれまでの方法よりはるかに優れ、2-3年をへずして世界各地で利用されるようになった。この方法の開発はこの分野の研究の発展に大きく貢献し、西ドイツのグループによる、末梢組織内NGFの検出、脳NGFの発見につながった。

4) 神経成長因子合成細胞と合成制御機構

高感度酵素免疫測定法を用いて、末梢組織の線維芽細胞、脳のアストログリア細胞が培養下でNGFを合成・分泌することを明らかにした。特にアストログリアがNGFを合成することを明確に示した点が評価されている。さらにアストログリアのNGF合成は細胞増殖依存性であることを見だし、脳が損傷された際におこるアストログリアの増殖とNGF合成が関連していることを示唆した。また、神経伝達物質であるカテコールアミンがNGF合成を促進することを見だし、カテコールアミン作動性神経系によるNGF合成制御機構の存在を示唆した。一方、カテコールアミンの構造-活性相関を調べ、さらに強いNGF合成促進効果を持つ化合物を創出した。これによって人為的に脳内NGF合成を高め老年痴呆症の治療薬として応用しようという試みも進行中である。

5) 中枢神経親和性レトロウイルス産生細胞株の樹立

HAMや、AIDS脳症などのレトロウイルスによる中枢神経障害の成立機序、治療の研究のための動物モデル作成の目的で、中枢神経親和性レトロウイルス株の分離を試みた。この結果、フレンド

白血病ウイルス（FLV）をマウス、ラットの脳内で継代感染させることにより、いくつかのFLV産生性細胞株が樹立された。このなかには、ラットに垂急性の壊死性脳炎を惹起する株、髄膜に高度の細胞浸潤を誘導するもの、海綿状脳症をきたす株のほか、ラット神経膠細胞由来C6細胞株に持続感染する株などが含まれる。

6) ラットにAIDS様免疫不全を惹起するFLV産生細胞株の解析

フレンド白血病ウイルス（FLV）感染ルイスラットの脾細胞由来細胞株Fleelyが産生するウイルスFLV-Leelyは、ラットの脳内で増殖するほか、感染標的細胞にルイスラット脾細胞より樹立した、羊赤血球特異的ヘルパーT細胞（HTL）株を用いたところ、*in vitro*におけるFLV-Leely感染による細胞死と、HTL活性の極端な低下も認められた。*in vivo*においても、FLV-Leely感染ラットでは羊赤血球免疫後のプラット形成細胞数は、正常ラットの1/10以下となった。サザンブロットの結果、Fleely細胞ゲノムあたり3-4コピーのウイルスDNAが組み込まれていることが示され、欠損ウイルスのDNAも認められた。

7) コロナウイルスJHM株（JHM）によるラットの脱髄病変の解析

JHMをルイスラットとBNラットに感染させ脱髄病変の成立機序、病態の違いに宿主の免疫能が関与していることを示した。また、*in vivo*における炎症性細胞浸潤の解析により、Ia抗原陽性の単球系細胞の重要性が明らかとなった。

モデル動物開発部

神経難病の成因の究明、治療法の確立のためには、ヒト疾患になるべく近いモデル動物を開発することが重要な課題となる。当部は、自然発症ミュータントの探索や実験的誘発動物モデルに加え、発生工学的手法によるモデル動物の人為的作出を目指している。

I. 人の動き

研究部長は昭和60年10月1日付で東北大学農学部より菊池建機が発令され、早速研究部の研究室の設計、内部設備の整備、そして研究員の選考が開始された。昭和61年4月、動物遺伝解析室長に三菱化成生命科学研究所より花岡和則を、モデル動物診断室長に東大医科研より田口文広を迎えた。同年8月、細胞培養と胚操作の実験助手として、同じく三菱生命研より早坂美智子を賃金研究員として採用した。同年11月、疾患モデル動物のSPF化を実施するため、勸実験動物中央研究所より松崎哲也を、また昭和62年4月には向神経性マウス肝炎ウイルスの膜表面糖蛋白E2の合成について研究するため、北海道大学より余田 明の両名を流動研究員として採用した。また、昭和62年4月には麻布大学より守屋弘美を病理形態学的研究のため賃金研究員として迎えた。余田 明は本年、エ

イズ予防財団流動研究員として転出した。

II. 研究の概要

イ) 研究部の発足

モデル動物開発部は昭和60年10月1日の部長発令をもって発足し、現在満3年目を迎えている。部門は動物生産室、動物遺伝解析室、モデル動物診断室の3室で構成されている。動物生産室は、すでに開発された遺伝的背景の明らかとなったモデル動物を維持、生産し継代の困難な個体の配偶子や胚を保存したり、体外受精や卵巣移植の手技により種を永久に維持する方法を開発する。動物遺伝解析室は発見された異常動物の遺伝解析により遺伝様式や疾患遺伝子の染色体上の位置を明らかにする。モデル動物診断室は発見された異常動物を主に臨床、病理学的に検査し、ヒト疾患との異同を検討する。当部は遺伝子や胚操作により人為的に疾患動物を作出する道を目指しており3室の協同により作出された異常動物の系統化や、臨床病理学的評価を加える。

研究部は建設中の実験動物研究施設の中に研究室を持つこととなり、昭和61年7月の竣工を待って研究設備の整備を開始した。異常動物の臨床病理学的診断と研究を主体とする第1研究室は一階に、発生工学を応用する胚操作室、遺伝子を調整する核酸生化学を主体とする第2研究室、そして特殊機器室としての第3研究室がそれぞれ三階に完成した。施設開所式は昭和62年4月16日に挙行され、以後待望の動物実験が可能となった。同年8月かねて申請中の「遺伝子導入動物の作成」に関する実験が科学技術庁より認可され、発生工学を応用した実験が開始され、研究活動は一層加速されている。

ロ) 業績のまとめ

1) GADマウスの研究

ヒトの軸索ジストロフィーの動物モデルとして開発されたGAD（gracil axonal dystrophy）マウスについて遺伝解析、病理学的解析を行った。gad 遺伝子は第5常染色体にあり、Pgm-1とW遺伝子と密に連鎖していた。本疾患マウスの主病変は脊髄後索、特に薄束に認められ、脱髄、スフェロイド小体蓄積等の変性病変を示す。この動物モデルはヒトの脊髄小脳変性症のモデルとして期待されている。

2) 筋ジストロフィーマウスの研究

筋ジストロフィーマウスは従来のdyマウスに加え、伴性劣性遺伝を示すmdxマウスが注目されている。特に後者はヒトのDuchenne型筋ジストロフィー症と相同性が高いことが明らかになった。当部はmdxマウスの骨格筋の再生について研究すると同時に、SPF化に成功し、多くの研究者に供給を始めている。

3) 遺伝子導入の研究

動物個体への遺伝子導入の担体として期待されるES細胞株の樹立を試み、そのキメラ形成能を検討した。8細胞期マウス胚と接着させた後2日間培養し、得たキメラ胚をGPIをマーカーに解析し

た結果、ES細胞株由来の細胞が存在することが解った。

新規購入したDNA合成装置によりMHV・RNAポリメラーゼに対するAnti-dense RNAを作るDouble Stranded DNAを合成し、MHV感受性L細胞へtransfectionし、いくつかの細胞クローンについて抵抗性のあるものを認めた。さらにJHMV:E2遺伝子の発現がバキュロウィルスベクターを介して培養細胞へ導入され、E2蛋白産生とその構造を解析した。

本年9月には、約5,000匹の遺伝子導入動物を飼育し研究できる領域を施設三階にオープンする。当研究部は昨年4月に実質的な研究を開始した若い部であるが、これらの動物飼育領域を使って、その研究を展開しようとしている。

遺伝子工学研究部

I. 遺伝子工学研究部の発足とスタッフ

62年度から遺伝子工学研究部が新設されることとなり、62年11月に発足した。

本研究部は分子遺伝学的手法により、神経筋関係の基礎研究を行い、神経・筋疾患の発生機序の解明や治療法の確立に貢献することを目的としている。

部の構成は遺伝子構造解析室、遺伝子発現解析室、遺伝子治療開発室の三室からなっている。

神経研究所にスペースがないため、第二研究棟ができるまで実験動物棟の一部を使用することになり、電気工事を中心に改造を行う一方、実験に必要な機器類の購入を進め、63年4月より実験を開始した。

11月に癌研究所生化学部より鍋島陽一が部長として赴任して以来、スタッフの人選を進め、本年1月より、癌研究所生化学部より藤沢室長を、4月には東大医科学研究所より流動研究員として植月太一を迎えた。又研究部として鍋島曜子（1月から賃金研究員）、細田葉子（4月から、研究助手）を雇っている。本年12月には米国ロックフェラー大学神経研究所より松崎文雄、カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部生物物理化学教室より、浜千尋が着任することになっている。

協同研究者として九大伊藤助教授（4月から9月まで）、東大・医・大学院生、小宮透（1月から）、東大理・大学院生、中尾啓子（7月から）が当研究部で研究を行っている。更に二名の大学院生が当研究部での実験を希望しており、メンバーの充実が期待されている。

70年代後半より始まった組み換えDNA実験の波は80年代初頭には日本全国に拡がり、バイオブームの到来となった。これほどまでに速やかに、しかもあらゆる分野に拡がった理由はこの技術が応用範囲の極めて広い革新的な技術であったからに他ならない。言うまでもなく、神経研究において

も本技術を基礎としためざましい成果が続々と報告されている。このような状況のなかで神経センターにおいても遺伝子工学技術を研究の一部に取り入れようとの気運があったが、本格的に方向転換をはかるには至らなかったとのことである。遅ればせながらの感はぬぐえないが、遺伝子工学研究部が発足したことは本センターにとって重要な一歩であると考えている。

II. 我々の科学的興味

当研究部の目標は神経筋肉系の発生分化、形態形成過程の分子機構の解明である。

第一の課題として、なぜ特定の遺伝子が特定の組織でしかも発生ステージの特定の段階で発現するのかを解明するためにミオシン軽鎖遺伝子群を例にとって、その発現をコントロールするシス、及びトランスの要素の解析を行っている。また、発生途上の未分化な細胞を神経細胞や筋細胞へと分化誘導をもたらす遺伝子群の単離とそれらのカスケードの解明を第二の課題としている。

第三の課題は神経細胞の増殖、移送、突起の伸長、ネットワークの形成、グリアと神経の相互認識など細胞間認識やシグナルの伝達に関する遺伝子の解析である。本プロジェクトのためにショウジョウバエを用いて神経系の突然変異体を集め、その遺伝学的解析を進めている。このようなストラテジーで興味ある遺伝子が単離されたら、その遺伝子産物の機能の解明を進めると共にヒトやマウスの相同遺伝子の単離を行い、高等動物の神経機能の解明に結びつけたい。

当研究部が発足して以来、ようやく一年を迎えようとしているが、当初より私（鍋島陽一）が希望した方々がスタッフとして参加してくれて着実な第一歩をふみ出している。

神経研究は興味ある課題が多く最もホットな分野となっているが当研究部での研究が神経・筋細胞の基本的な課題の解明をもたらす、ひいては、神経・筋疾患の解明と新しい治療法の発展に結びついていくことを念じつつ研究を進めたい。