

# 神経研究所25年のあゆみ



*National Institute of Neuroscience, NCNP*

国立精神・神経センター

## ステンドグラスに寄せて

杉 田 秀 夫

このステンドグラスは、国立精神・神経センター神経研究所を象徴するものとして、神経研究所本館の落成を記念して作られたものである。

このデザインは、神経研究所所員の公募により所員の投票の結果決定したものである。

ステンドグラスの中央には、人脳の側面像、それを取り巻くように血管、neuron の network が描かれている。

中央には古代エジプト象形文字で脳(Brain)と言う文字が描かれているがこの文字はEdwin SmithのSurgical papyrusから引用したものである。

この Papyrus は、紀元前 3500 年に書かれたものを紀元前 1700 年頃に筆写したものと言われている。

## 神経研究所25周年にあたって

国立精神・神経センター神経研究所がこのたび満25歳の誕生日を迎えることとなりました。誕生以来、厚生労働省の関係者をはじめ多くの方々に支えられて、国際的にも高く評価される研究所に発展して参りました。ここで改めてご支援下さった方々に厚くお礼を申し上げます。

神経研究所の誕生は昭和53年1月のことであり、まず国立武藏療養所に併設されたセンターとして発足しました。当初は8部16室の小さい規模で、建物も現在の神経研究所二号館のみという状態でした。昭和61年10月、国立精神・神経センターの発足とともに神経研究所と改称してからは、部室が増員強化され、現在は14部35室、管理室2室という規模になりました。また同年に動物実験棟、平成3年に研究所本館、平成13年には筋ジストロフィー等の研究のための中型動物実験棟も完成し、名実ともにナショナルセンターに相応しい研究所となりました。

本研究所の役割は申すまでもなく、精神疾患、神経・筋疾患、発達障害等の原因を明らかにして、新たな治療法を開発するために生物学的研究を行うことがあります。幸い、1990年代から始まったアメリカのDecade of the Brainプロジェクトを始めとした世界的な脳科学研究の推進に並んで、わが国でも科学技術基本法の制定、日本学術会議の「脳科学研究推進」の勧告が行われ、それにより研究費も大幅に伸展しました。また、経済的不況の中にあっても、科学立国を目指すわが国では科学研究費は平均以上に高いレベルが維持されました。当研究所は平成6年には科学技術庁のCOE施設(中核研究施設)に指定され、平成12年のミレニアム・プロジェクト、平成13年のメディカル・フロンティア・プロジェクト、平成14年のナノメデイцин・プロジェクトと矢継ぎ早に出される科学推進政策も追い風となりました。さらに、多数の研究者が厚生労働省や文部科学省の大型研究費を獲得するという努力もあって、本研究所は研究資金にも恵まれた環境のもとで、大きな成果を次々と得ることができました。この神経研究所の歴史の前半では分子生物学の導入が重要課題でした。しかし、後半ではゲノム解析の時代になり、今やポストゲノムの時代に突入しています。このような驚異的な進歩に遅れずに、新しい技術や知識を十二分に活用して、国際的評価の高い論文も多数発表されています。このように神経研究所の25年は、所員一同の努力と周囲からの支援があり、順調に発展し続けた四半世紀と言うことができると思います。

しかし、このような脳科学の世界的な進展にも拘わらず、多くの精神疾患や神経疾患がいまだ治療法もなく、患者さんや家族の方々が苦しんでいる状態が続いております。そのような方々の苦しみや苦労を少しでも早く軽減してさしあげるためにも、25周年を契機にして我々所員一同気持ちを新たにして努力して参らなければならぬと考えています。

また、不幸にも精神疾患や神経疾患に罹患した方々は、障害者としてつらい不自由な日常生活を強いられています。その方々に対して、毎日の生活が少しでも明るく豊かになるように支援することも我々の重要な使命であると考えます。そのためには心理社会的な支援の研究も重要になります。また、このような研究を進めるうえで、まず何よりも患者さんの人権を尊重した、研究者として倫理に叶う方法を心がけねばなりません。すなわち、生物・心理・社会・倫理の四つの面からバランスのとれた研究によって初めて治療の難しい病気に罹った、そして障害に苦しむ方々の真のニーズに応える研究成果が得られるものと思われます。

今、25年を経た神経研究所は同じ国立精神・神経センターの研究所である精神保健研究所と統合して、このような新しい研究所に生まれ変わるべく計画を進めています。近い将来新しい体制のもとで、国民の皆様の期待に応えるべく一層の努力を続けていくことをお誓いして、25周年の記念の挨拶と致します。

2002年11月

国立精神・神経センター

総長 高橋 清久



# 明 日 に 向 け て

25年前にこの神経研究所ができたとのことです。ですから四分の一世紀が過ぎたことになります。それを記念してこの小誌を発行することになりました。個人的なことで恐縮ですが、その当時卒業10年目で張り切っていた私が、今や大学を定年退職した身ですから、25年はかなり長い期間です。これまで私は、外からしかこの研究所を見ておりませんでしたが、図らずもこの数か月、内から見る身になりますと、神経研究所は多くの点で押しも押されぬ世界の研究所に成長していることに目を見張っています。ここまで成長したのは、歴代の所長や部長を初めとした研究者集団が頑張ったことは勿論ですが、それとほとんど同程度に事務担当者や本省の関係各位のご努力・ご支援があったればこそとつくづく思います。ここに改めて関係各位には心からの感謝とお礼を、そしてスタッフ諸君にはお祝いをひとまとめにして申し上げたいと思います。

ところで、この神経研究所は間近にせまっている政府機関全体の独立行政法人化への動きにもかかわらず、国立のいわゆるナショナル・センターの一つとして機能し続けることが決まっています。そしてこのことが持つ意味は実は重大であります。現在

わが国には脳科学・神経科学関連の研究を行っている研究所がいくつか存在します。例えば、国立では国立岡崎共同利用機構、東京大学医科学研究所などがありますし、公立では東京都医学研究機構に神経科学総合研究所や精神科学総合研究所などがあります。私立でも理化学研究所、大阪バイオ研究所あるいは三菱化学総合研究所などもあります。問題は、我々の研究所以外の国立の研究施設は法人化することが決定していることであり、また同時に、現在のような経済低成長時代において、国立以外の多くの研究所や研究施設がいわば存亡の危機に瀕していると言ふことがあります。ですから、我々の神経研究所のように、国立として存続する研究所は、今まで以上に使命を強く認識するとともに、責任が倍加していることを覚悟しなければならないと思います。一方、国に残された研究所にいる我々がそうした責任を果たし、使命をまとうためには、現在以上に国民の皆様からの経済的のみならず精神的なご支援、ご援助をいただかねばならないと思っております。

21世紀は脳の時代と言われています。ヒトがヒトらしく生きるために、社会の中で生きる自分自身を見つめる必要があるでしょう。そしてより豊かな明日の社会を作りそれを維持するためには、自分から何かをやると言う姿勢が必要でしょう。こうした希望や喜びに満ちた明るい社会を夢として描くのは、脳の中に描きます。こうした能力こそが「脳力」です。我々神経研究所のスタッフ一同は、我々のもつ「脳力」を最大限に發揮して、21世紀の我が国の脳科学・神経科学の発展を通して社会に尽くす所存であります。どうぞ宜しくお願い申し上げます。



国立精神・神経センター神経研究所  
所長 金澤一郎

## 国立精神・神経センター 施設配置図



①神経研究所本館 ②神経研究所2号館 ③実験動物研究施設

④中型実験動物研究施設 ⑤研究所3号館建設予定地

# 神経研究所 本館

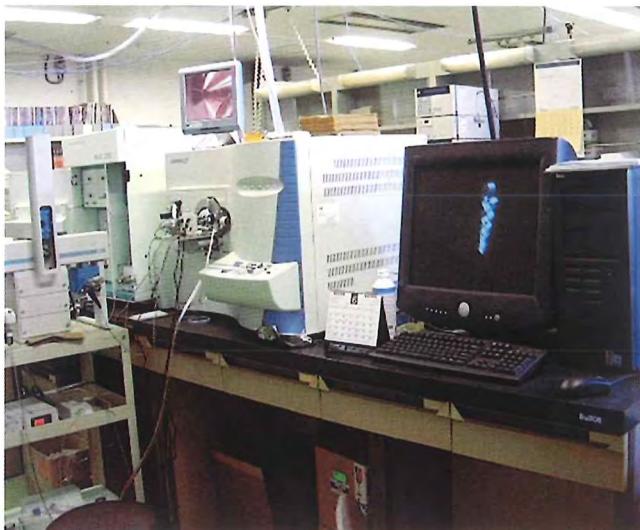


本館



本館

## 質量分析装置



ゲノム解析センター

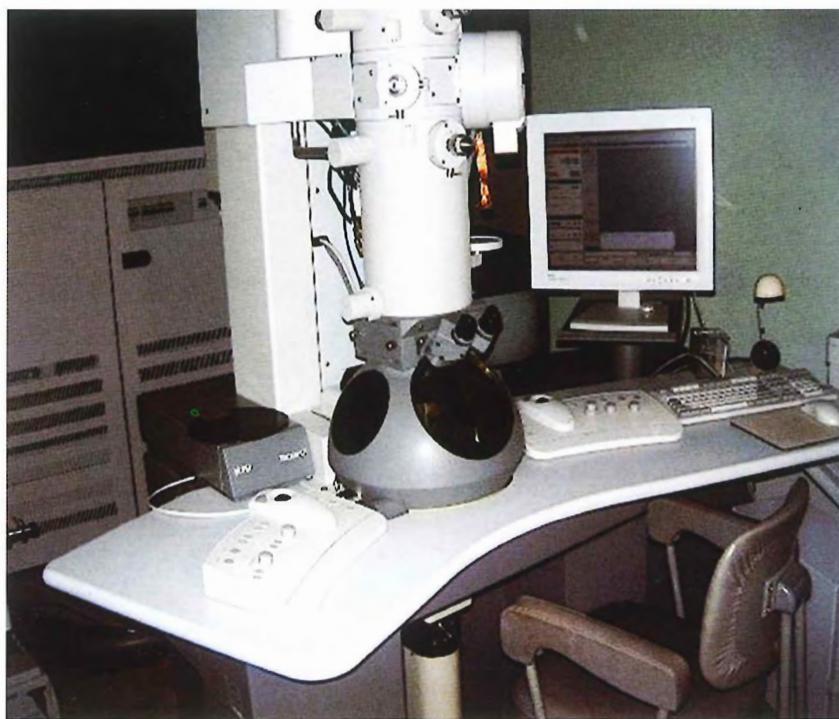
## 神経研究所 2号館



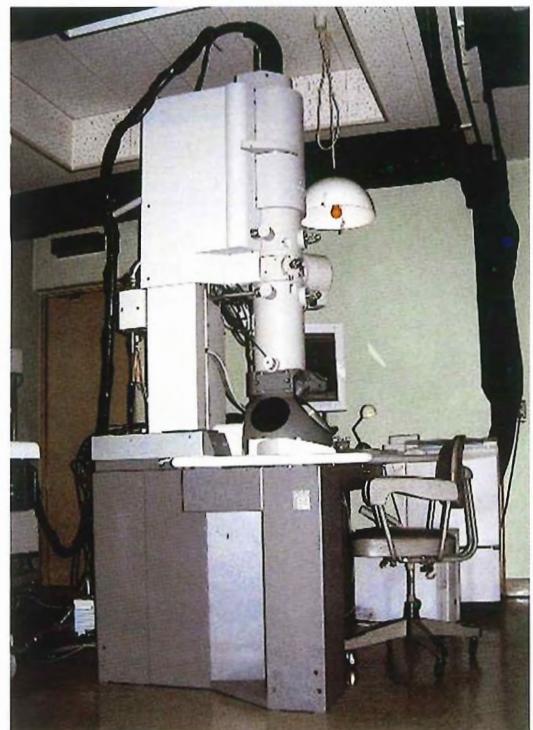
2号館 玄関



コンピューター室



新型電子顕微鏡 Tecnai G



## 実験動物研究施設



実験動物研究施設



実験動物研究施設 玄関

凍結胚保存装置



胚操作室

## 中型実験動物研究施設

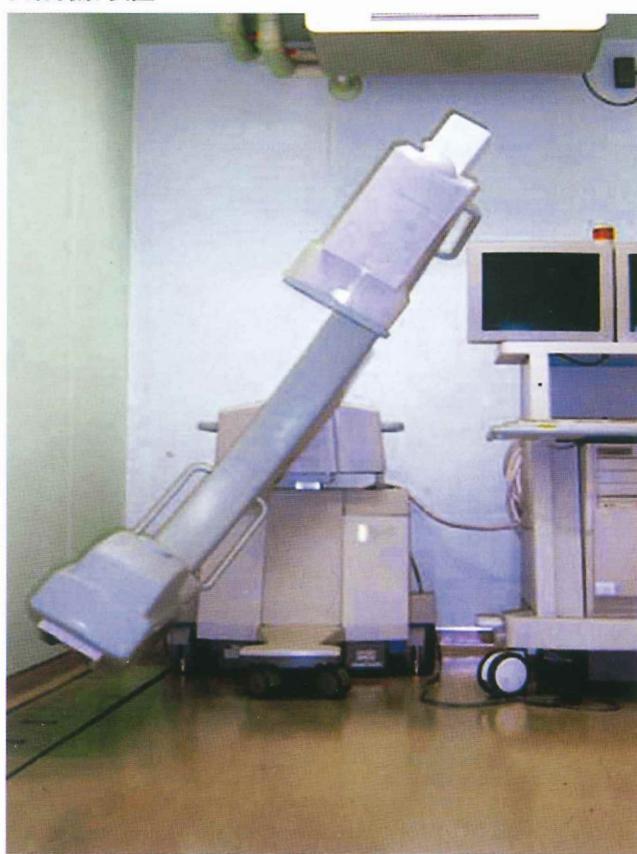


中型実験動物研究施設



中型実験動物研究施設 玄関

X線撮影装置



セルソータ

# 沿革

神経研究所は昭和53年1月、厚生省(当時)組織規定の改正により、脳・神経及び筋の疾病に関し医療の向上のための研究を目的とし、武藏療養所神経センター(8部16室の63名)として誕生した。

昭和54年度には診断研究部、微量定量研究室、アミノ酸代謝異常研究室、神経形態研究室及び病態生理研究室の1部4室が増設され、更に、昭和55年度には疾病研究第五部、第一、第二研究室及び簡易診断研究室の1部3室の増設が行われ10研究部23室となった。

国際障害者年であった昭和56年度には疾病研究第六部、第一研究室、第二研究室の1部2室の増設となり、この3年間で、3部9室の増設で計11部25室の研究室を整えることとなった。

昭和60年度にはモデル動物開発部、動物遺伝解析室、モデル動物診断室及び動物生産室の1部3室が増設された。

昭和61年度、疾病研究第七部(高次機能障害研究部)、第一、第二研究室の1部2室が増設された。

この年の10月には、国立武藏療養所、神経センター及び国立精神衛生研究所の三施設を発展的に改組し(翌年には国府台病院も統合された。)、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(National Institute of Neuroscience, NIN)と改称し、現在に至っている。

センター昇格に伴い昭和61年度末には、実験動物研究棟が完成、更に、昭和62年度には遺伝子工学研究部、遺伝子発現機構研究室、遺伝子構造解析室及び遺伝子導入技術開発室の1部3室が新設され、計14部34室となった。

平成元年度には実験動物管理室が独立して設置された。

平成2年度には、放射性同位元素を用いた研究が急速に広がりつつあるなかRI管理室が設けられ管理体制も充実された。

平成3年9月、厚生省、武藏療養所及びセンター運営部の多くの人々の努力と援助のもと、設計段階から足掛け5年を費やし、地下1階、地上6階の新研究棟が完成し、研究所本館、2号館、実験動物管理棟の合わせて15,000m<sup>2</sup>とナショナルセンターにふさわしい新しい研究環境が整えられた。

平成4年には米国紙Scienceが日本の基礎研究機関活動目安として提供した1981年から10年間のサイーション頻度のリスト中で6位にランクされることとなり、世界的な評価を受けることとなった。

平成5年からはコンピューターネットワークを敷設し、e-mail、インターネットの利用を可能にするとともに、生命科学関係の網羅的な文献検索システムおよび遺伝子解析システムを国立遺伝学研究所からのdaily updateサービスを受けることで整備された。また当研究所の最も重要な財産の一つとも言うべき図書室の購読雑誌は、英文誌361種、和文誌32種と整備されている。

平成7年度には科学技术庁による、国立研究施設の中から特に実力のある研究所のグループを選んで高額の研究費(科学技術振興調整費)を与え、将来世界の中でも中心的な役割を果たす研究グループへの育成をはかる中核的研究拠点(COE)「神経難病の分子機構の解明とその克服に向けた予防・治療法の開発」の育成研究機関に指定された。

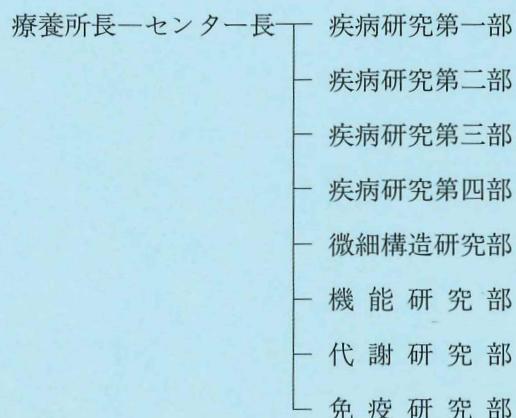
平成12年度には機能研究部と遺伝子工学研究部の一部が改組され遺伝子疾患治療研究部、遺伝子治療技術開発室、機能修復解析室、細胞治療研究室及び遺伝子治療モデル動物開発室の1部4室が新設された。

研究費においては故小渕恵三内閣総理大臣発案による革新的な技術開発プロジェクト「ミレニアムプロジェクト」において遺伝子解析による痴呆(アルツハイマー病等)神経疾患対策・創薬推進事業」研究という大型研究ファンドを与えられた。設備面においては筋ジス犬を主体とする中型実験動物研究棟の新築、また、ゲノム解析センターも開設され、分子・遺伝子治療と遺伝子解析の研究基盤が拡大した。

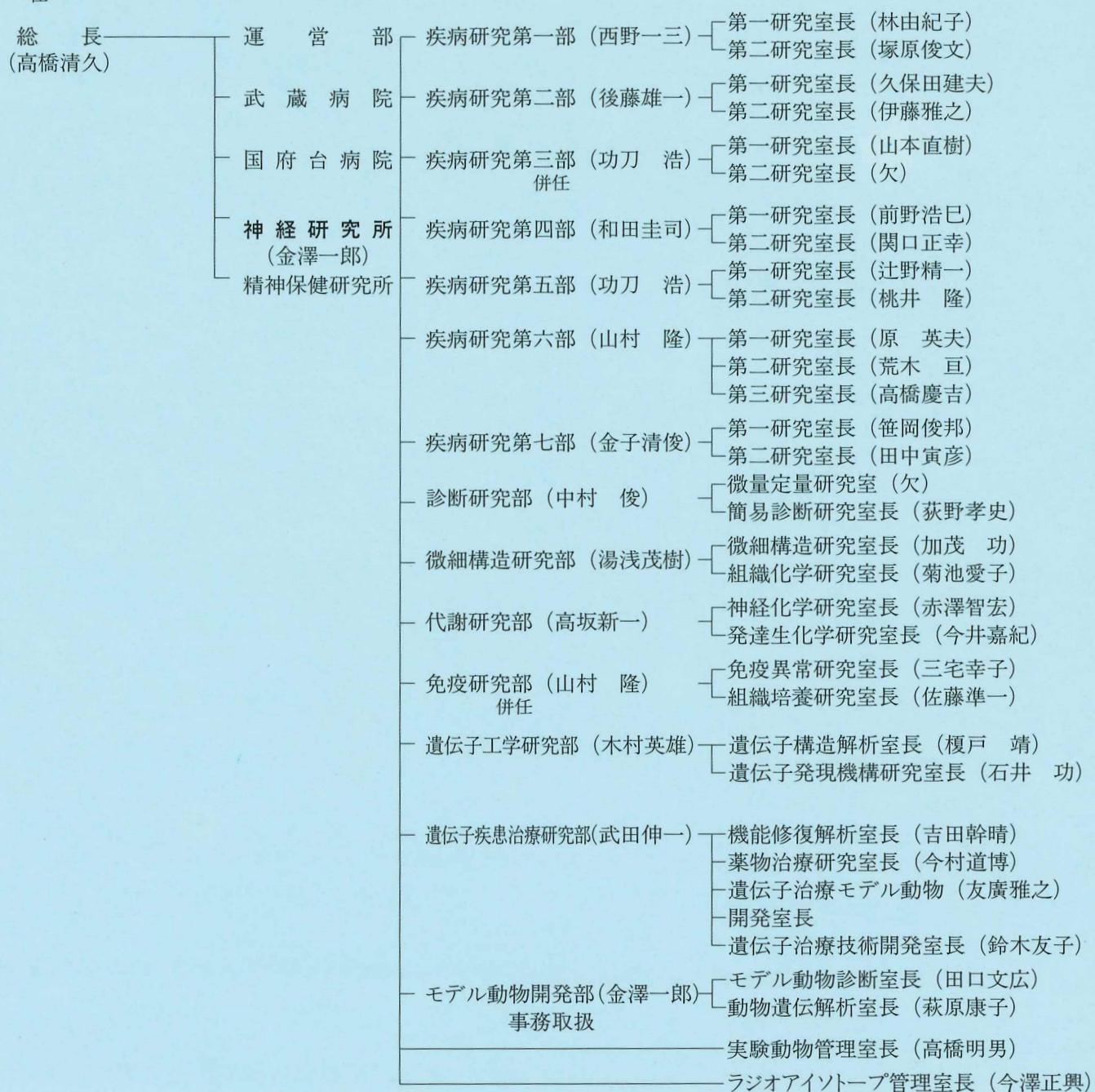
平成13年度からは精神保健研究所との統合を視野に入れ、生物学・社会学・心理学・倫理学の面からスケールの大きい斬新な研究所への発展を目指している。

# 国立精神・神経センター組織図

開設当時



現在



## 研究部の業績および活動

## 1. 研究目的

神経・筋疾患、特に、遺伝性筋疾患の病態解明と治療法開発。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) ヒト筋cDNAマイクロアレイ型DNAチップの開発

筋ジストロフィーの病態の全容を把握し、分子治療への可能性を開くために、独自のヒト筋cDNAマイクロアレイ型DNAチップを開発した。このチップにより、生検筋一検体での網羅的遺伝子発現解析が初めて可能になり、分子病理学と呼ぶべき新しい分野を開きつつある。

### 2) ライソゾーム性筋疾患に関する研究

Danon病がライソゾーム膜蛋白LAMP-2の原発性欠損症であることを明らかにした。Danon病女性例においても致死性心筋症を来すこと、同様の病理所見を示す乳児型が遺伝学的に異なる疾患であることを明らかにした。

Nishino I, et al. Nature 406 : 906-910, 2000. Yamamoto A, et al. Neurology 57 : 903-905, 2001.  
Sugie K, et al. Neurology 58 : 1773-1778, 2002.

### 3) 先天性筋ジストロフィー・ミオパチーに関する研究

骨格筋に発現しているインテグリンサブユニット $\alpha 7$ の遺伝子異常が先天性ミオパチーの原因であることを明らかにした。また福山型先天性筋ジストロフィーの病態に $\alpha$ -ジストログリカンの糖鎖修飾の異常が重要な役割を果たしていることを示唆した。

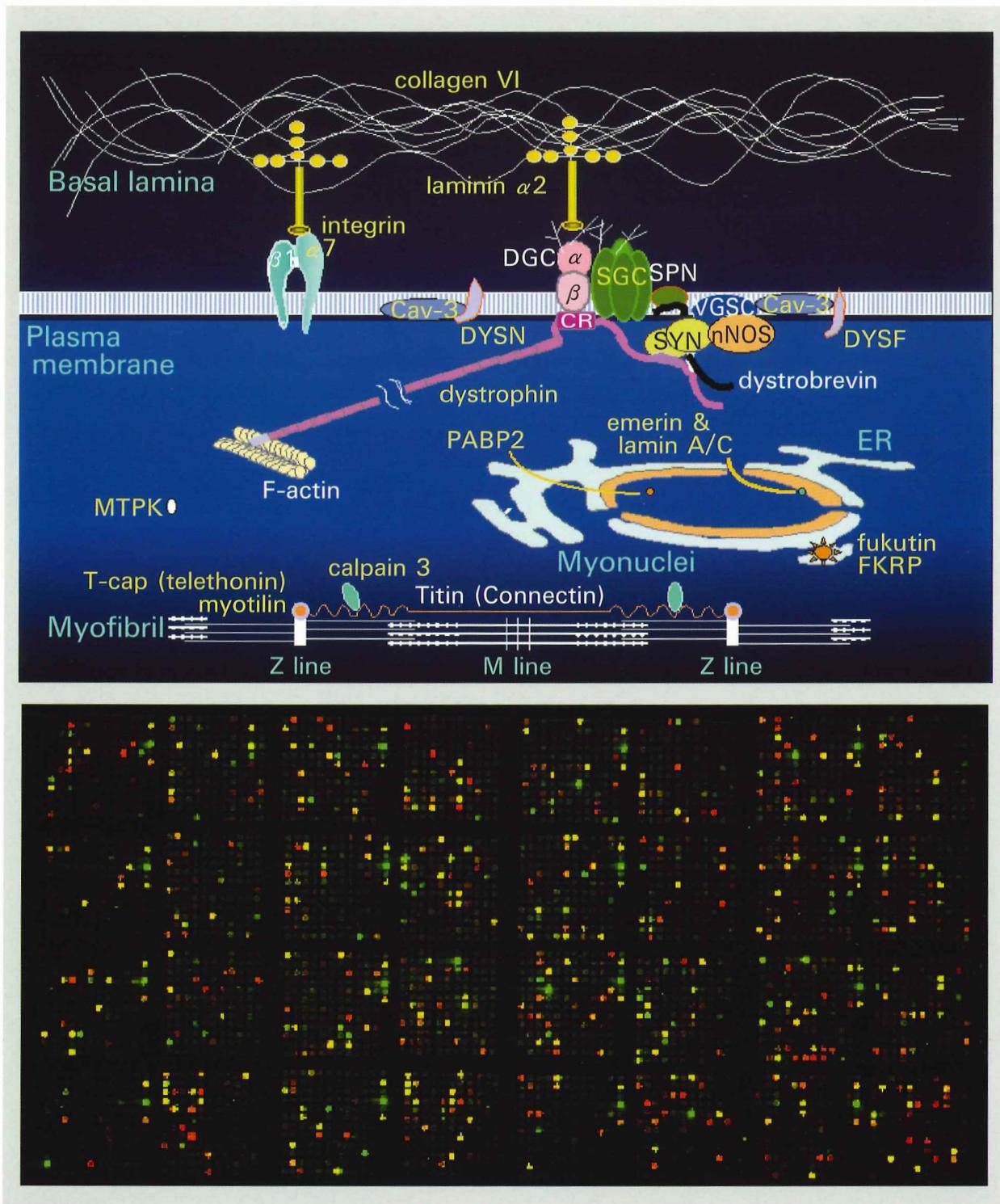
Hayashi YK, et al. Nat Genet 19 : 94-97, 1998. Hayashi YK, et al. Neurology 57 : 115-121, 2001.  
Hayashi YK, et al. Acta Myologica 20 : 87-91, 2001.

## 3. 社会的・学術的活動

### 1) CREST「脳を守る」研究代表者(1999年～)、ミレニアムプロジェクト研究代表者(2000年～)、こころの健康科学研究代表者(2001年～)

### 2) 神経・筋疾患の診断サービス(武藏病院DNA診断・治療室との協力)

## DNA チップを用いた筋ジストロフィーの分子病態に関する研究



筋ジストロフィーの原因遺伝子がコードするタンパク質は筋鞘膜蛋白からサルコメア蛋白や酵素まで多岐にわたる(上図)。独自に開発したDNAチップ(下図)を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、原因が異なるにも関わらず、筋ジストロフィーという共通の病態を来す分子メカニズムを解明しようとしている。

## 疾病研究第二部

### 1. 研究目的

疾病研究第二部においては、知的障害、脳性麻痺その他の脳の器質的又は機能的異常に起因する発達障害を対象に、神経学的及び生物学的方法で研究を行い、病因・病態を解明し、予防・治療法の開発を行うことが目的である。

### 2. 過去5年間の主な研究業績

#### 1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。後藤らは、武藏病院臨床検査部DNA診断・治療室と共同して、その病因としてのミトコンドリアDNA異常、核DNA変異を精力的に研究してきた。Leigh脳症患者に存在する9176変異、13513変異、11777変異の発見、核DNA上に存在するミトコンドリアDNA類似配列の除外方法の確立、組織内のミトコンドリアDNA量の新しい測定法、全ミトコンドリアDNAのハイスクローブット配列決定法の確立、欠失ミトコンドリアDNAをもつマウスモデルの作製とその評価(筑波大学林純一教授との共同研究)等を行い、ミトコンドリア病の病態解析、治療法開発の基盤となる研究成果を挙げている。

Akanuma J, et al., J Hum Genet 45(2000)337-341

Inoue K, et al., Nat Genet 26(2000)176-181

Nakada K, et al., Nat Med 7(2001)934-940

#### 2) DNAメチル化及びインプリンティングに関わる疾患の研究

平成12年7月に着任した久保田は、自身が確立したメチレーションPCR法を応用し、上記研究を行っている。レット症候群の原因遺伝子として同定されたMeCP2を含めたメチル化DNA結合蛋白のインプリンティング遺伝子プロモーター領域への結合能や、臨床重症度とX染色体不活化の関係を検討した。また、ターナー症候群では環状X染色体の不活化不全の程度と精神運動発達遅滞の重症度が相関することを示した。

Kubota T, et al., Brain Dev 23(2001)S 177-S 181

#### 3) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

高嶋前部長(前神経研究所長)時代の研究を継続し、伊藤らは、ダウン症候群などの奇形症候群、早老症をきたす疾患(ウェルナー症候群など)、周産期低酸素性脳症、神経セロイドリポフュシノーシスなどの発達期脳障害をきたす疾患の病因・病態解析研究を行っている。

Kurachi Y, et al., Neurology 54 (2000) 1677-1680

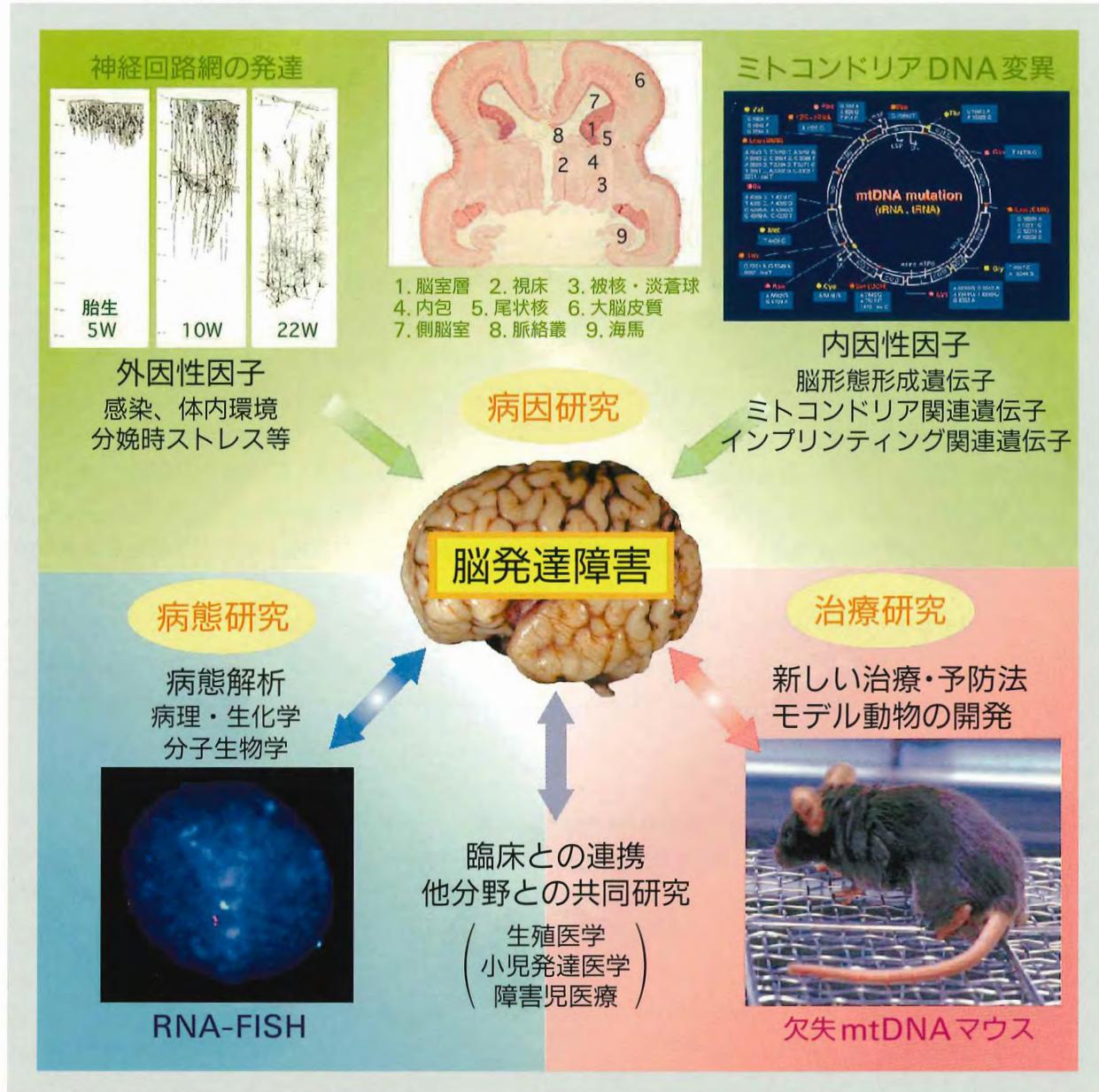
Motonaga K, et al., Brain Res 905(2001)250-253

### 3. 社会的・学術的活動

#### 1) 日本ミトコンドリア研究会事務局(2001.10~)

#### 2) 国立成育医療センター倫理委員会委員(2002.4~)後藤

## 脳発達障害の病因・病態研究と治療・予防法の開発



脳発達障害の病因研究は、周産期低酸素などの外因性因子、ミトコンドリア機能異常やインプリンティング異常などの内因性因子を研究します。そして、分子病理学的、生化学的、分子生物学的方法などを駆使して病態研究を行います。その知見を元に、新しい治療法の開発やモデル動物を用いた治療研究を行います。

## 1. 研究目的

精神分裂病(分裂病：統合失調症)，躁うつ病(気分障害)などの内因性精神疾患の原因と病態を分子レベルで解明し，新しい治療・予防法を開発する。

## 2. 過去5年間の主な研究業績(前部長西川(現 東京医科歯科大学)らによる2002年4月までの業績)

### 1) 内在性D-セリンに関する基礎的・臨床的研究

1996年までに，西川らはNMDA型グルタミン酸受容体グリシン調節部位の作動薬であるD-セリンが，分裂病の難治性症状の動物モデルを改善することや，定説に反して哺乳類の内在性物質であり，脳に選択的にNMDA受容体R2Bサブユニットと類似した分布をもつことを発見した。したがって，D-セリンはNMDA受容体の内在性調節因子で，高次脳機能の制御に重要な役割を果たすと考えられる。

そこで，齧歯類やヒトの脳におけるD-セリンの代謝・機能の研究を続け，最近5年間に，a)L-セリンまたはグリシンからの合成経路(J Neurochem 69 (1997) 1286-1290)，b)グリシン調節部位以外の結合部位(J Neurochem 69 (1997) 399-405)，c)高親和性取り込み(Synapse 42 (2001) 84-86)，d)D-セリンにより発現が誘導される新規遺伝子(BBRC 280 (2001) 1189-1196)等を示す新知見を報告した。

臨床的研究では，NMDA受容体遮断薬が小脳性失調を惹起することに着目して，D-セリンやD-サイクロセリンが小脳変性モデルマウスの運動失調を改善することを見いだし(第四部との共同研究：Brain Res. 808 (1998) 42-47)，武藏病院神経内科と共同でD-サイクロセリンの小脳失調症に対する効果の臨床試験を開始した。

### 2) 精神分裂病の成因と病態に関する発達神経科学的研究

分裂病の分子機構を解明するため，分裂病症状やその薬物によるモデルが一定の発達時期以後に出現することに注目した研究を進めた。分裂病関連分子の候補として，a)基礎的発現が生後発達に伴って著明に変化する遺伝子(BBRC 273 (2000) 723-726)，および b)分裂病の発症・再発のモデルである逆耐性現象が成立し始める時期以降に分裂病様症状発現薬への応答を獲得する遺伝子を(Mol Psychiatry, in press)，ラット大脳新皮質から見いだし，ヒト相同遺伝子の解析も行った。

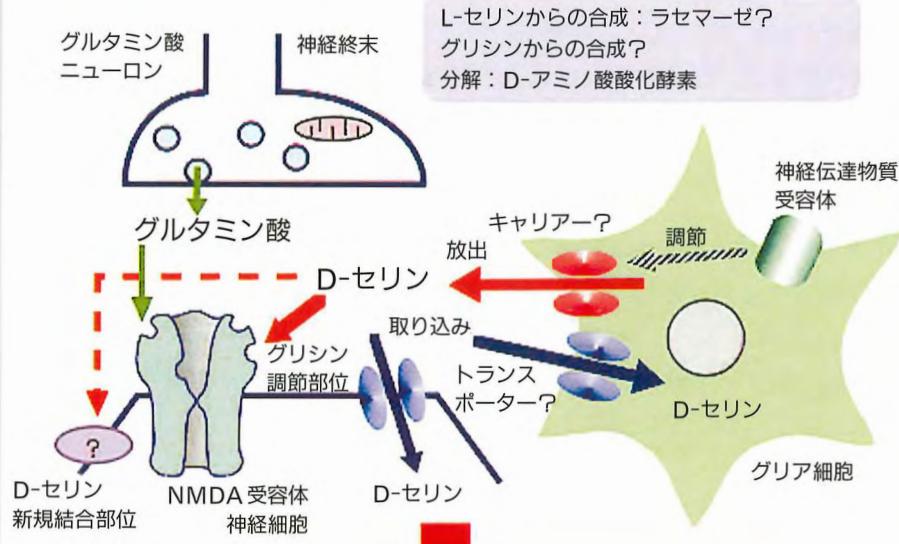
なお，2002年5月より功刀が新部長に就任した。今後は，ヒトゲノム情報を用いて精神分裂病の感受性遺伝子をゲノム・ワイドに探索する研究，躁うつ病の神経内分泌的研究などを進める予定である。

## 3. 社会的・学術的活動

- 1) 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究班主任研究者(西川) (1997～2002)
- 2) 厚生科学研究費補助金 脳科学研究事業主任研究者(西川) (1997～2002)
- 3) 厚生科学研究費補助金 障害保健福祉総合研究事業主任研究者(西川) (2001)
- 4) 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学事業主任研究者(功刀) (2002～)

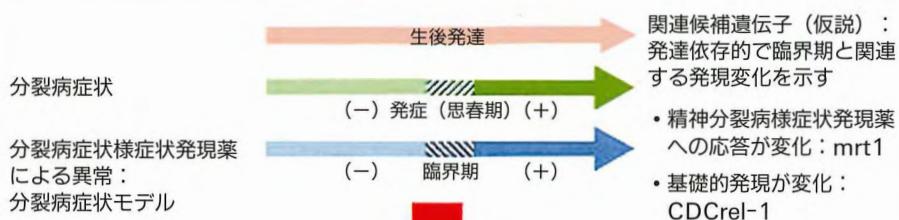
## 内在性 D-セリンに関する基礎的・臨床的研究

### 内在性 D-セリンの代謝・機能の分子機構—病態研究および創薬のターゲット—



- D-セリンシグナル増強によるNMDA受容体活性化
- ◎難治性分裂病症状に対する新しい治療薬開発
- ◎小脳失調症に対する新しい治療薬開発
- 分裂病その他の精神神経疾患の病態解明
- ◎D-セリンシグナル低下→NMDA受容体機能低下  
→分裂病の陽性症状・陰性症状

## 精神分裂病の発達神経科学的研究



精神疾患および脳機能の分子基盤解明への新しい戦略

注) 上記の研究プロジェクトは、現在、西川前部長が東京医科歯科大学で継続中であり、神経研究所では行われていない。

## 1. 研究目的

疾病研究第四部では神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、先駆的治療法を開発することを目指して研究を行なっている。方法論的には分子生物学から電気生理学・行動科学までを網羅した総合戦略的な手法を採用し、人材的には優秀な若手研究者を出身分野にとらわれず登用するなど柔軟性を持たせ、世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう目標を設定している。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 神経変性疾患の病態解明と治療法開発に関する研究

神経研究所が保有する逆行性神経軸索変性モデルマウス(gadマウス)の原因が脱ユビキチン化酵素の一つであるubiquitin C-terminal hydrolase L 1(UCH-L 1)の遺伝子欠失であることを突き止めた(Nature Genetics, 23, 47, 1999; Hum. Mol. Genet., 10, 1963, 2001)。神経変性におけるユビキチンシステムの関与を直接的に証明した貴重な報告である。

### 2) 神経の再生・可塑性に関する研究

変性網膜をモデルにしてニューロン・グリア相互作用を利用した神経変性の治療法を世界に先駆けて報告した(Neuron, 26, 533, 2000)。また、グルタミン酸興奮毒性の個体モデルとしてグルタミン酸トランスポーター欠損マウスを開発した(Science, 276, 1699, 1997)。

### 3) 神経疾患の新規治療薬の開発・病態生理学的解析

AMPA型グルタミン酸受容体特異的な新規リガンド、PEPAを開発し、動物レベルにおいてPEPAが脳血管障害後の記憶障害改善に有効であることを示した(J. Neurosci., 17, 5760, 1997; Br. J. Pharmacol., 136, 1033, 2002)。

### 4) 神経ペプチド受容体と高次脳機能に関する研究

ポンベシン受容体、ニューロテンシン受容体欠損マウスを開発し、ストレス性精神障害モデルマウス、肥満モデルマウスとして極めて有用であることを示した(Nature, 390, 165, 1997; Mol. Psychiat., 7, 113, 2002)。

## 3. 社会的・学術的活動

厚生科学研究費補助金脳科学研究事業「新しい薬理学的および生物学的ツールを利用したグルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発に関する研究」(平成9~11年度)、厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「神経変性疾患におけるユビキチンシステムの分子病態解明と治療法開発への応用に関する研究」(平成12~14年度)、精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の修復機能の解明と治療応用に関する開発的研究」(平成12~14年度)、医薬品機構「タンパク質科学研究による痴呆対策・創薬等推進事業」(平成13年~16年度)、科学技術振興調整費中核的研究拠点(COE)育成プロジェクト「神経難病の分子機構の解明とその克服に向けた予防・治療法の開発」の研究代表者を努め、COE国際シンポジウム等のオーガナイザーを務めた。

## 神経変性とユビキチンシステム

The gad mouse ; 30wks

Intragenic deletion of *Uch/l* in *gad* mice

The gad mouse; 30wks

頸髄薄束における軸索変性所見

(矢印 : spheroid体)

UCH-L1 はユビキチンと結合する。

*gad* マウスでは UCH-L1 は発現しない。

UCH-L1 はユビキチンの代謝を制御すると考えられる。

*gad* マウスでは黄色の部分が欠失している。ユビキチン制御の障害が神経変性に至る可能性が考えられる。

神経研究所が保有する神経変性モデルマウスである *gracile axonal dystrophy (gad)* マウスの原因遺伝子が *ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)* であることを同定した。ユビキチンシステムの変異が実際神経変性を引き起こすことを直接示した貴重な報告である。

Saigoh, K. et al. Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in *gad* mice. Nat Genet 23, 47-51. (1999).

## 1. 研究目的

神経及び筋を侵す遺伝性代謝性疾患の病態解明と治療法の開発

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 羊膜細胞の再生医療への応用に関する研究

培養羊膜細胞がさまざまな組織の特異マーカーを発現していることを見だし多能性幹細胞として再生医療に応用される可能性を示した。

### 2) 脳神経系におけるプログラム細胞死に関する研究

プログラム細胞死の分子機構解明を目的として、マウス全カスパー $\gamma$ (12種類)の活性型を特異的に認識する抗体を作製し、各種欠損マウスを解析した結果、神経系形態形成でのプログラム細胞死にはカスパー $\gamma$ 依存性と非依存性の経路が存在しすることを明らかにした。また、カスパー $\gamma$ 3, 9が相互に活性化すること、欠損細胞では他のカスパー $\gamma$ が代償していることを明らかにした。一方、カスパー $\gamma$ 3欠損マウスでは聴覚系過牛の有毛細胞とラセン神経節が変性し、難聴となっていることを見い出し、カスパー $\gamma$ 依存性細胞死と聴覚形成および変性死との関係を初めて明らかにした。

Urase et al., Dev Brain Res 111 (1999) 77-87

Zheng et al., Nature Medicine 6 (2000) 1241-1247

Fujita et al., Cell Death and Differ 8 (2001) 335-344

Takahashi et al., Brain Res 894 (2001) 359-367

### 3) ポリグルタミン凝集を病因とする神経変性疾患における細胞死に関する研究

ポリグルタミン凝集を病因とするハンチントン病などの神経変性疾患における神経細胞死の機構解明を目的として、カスパー $\gamma$ 活性型に特異的な抗体を用いて細胞死について解析した結果、ポリグルタミン凝集は小胞体でのERストレスを介して、細胞死を誘導することが明らかとなった。この結果はERストレスによる細胞死の阻害剤が神経変性疾患の治療薬に役立つことを示唆しており、神経変性疾患の開発上極めて重要な研究成果であった。

Kuroku et al., Hum Mol Genet 11 (2002) 1505-1515

### 4) Acid maltase欠損症の遺伝子治療を目指した研究

日本ウズラのモデルに対しアデノウイルスベクターによる遺伝子導入が筋に蓄積するグリコーゲンを軽減することを世界で初めて示した。その後、AAVベクターなどを用いたより効率的な方法をさらに検討している。

Tsujino S et al., Hum Gen Therapy 9 (1998) 1609-1616

### 5) 遺伝性代謝性疾患の分子遺伝学的解析

Acid maltase欠損症、ミトコンドリアオルニチントランスポーター欠損症(HHH症候群)、Alexander病、Canavan病、van der Knaap病などさまざまな遺伝性代謝性疾患の日本人患者における分子遺伝学的解析を行った。

Tsujino S et al., Ann Neurol 47 (2000) 625-631

Tsujino S et al., Neuromusc Disord 10 (2000) 599-603

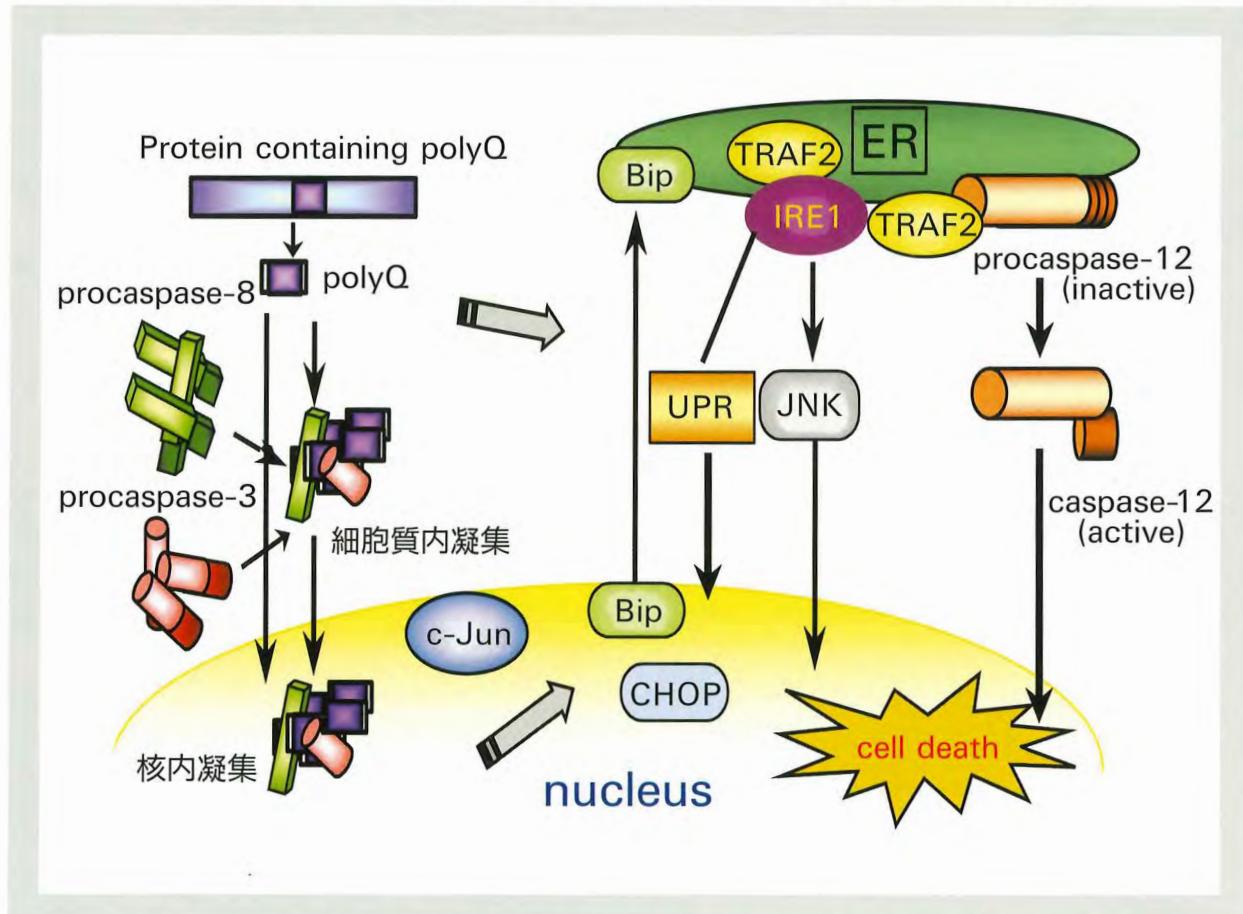
## 3. 社会的・学術的活動

### 1) 厚生科学研究代表(桃井, 2000-2002)

### 2) 第7回金沢神経科学シンポジウム主催(桃井, 2002.10.13-14)

### 3) ポンペ病患者の会顧問(辻野)

## ポリグルタミン凝集による ER ストレスと細胞死の誘導



カスパーーゼの活性型に特異的な抗体を用いて、ポリグルタミン (poly Q) 凝集による細胞死の機構を解析した結果、poly Q 凝集の過程でカスパーーゼ 8 の活性化が起こり、凝集が進むにつれ ER ストレスが誘導され、JNK が活性化し、Bip, CHOP が増大し、修復、除去、分解できないと、カスパーーゼ 12 が活性化し、細胞死の引き金が引かれることが明らかとなった。poly Q 凝集とともに観察されるカスパーーゼ 8 の活性化は必ずしも細胞死を意味するものではなく、むしろ、平行しておこる poly Q 凝集による ER ストレスが神経細胞死の原因と考えられる。

## 1. 研究目的

疾病研究第6部では1983年、田平武部長が就任以来、脱髓疾患、老年期痴呆などの脳器質疾患の病因解明、予防・治療法開発を目的とした研究が行われてきた。特に多発性硬化症とアルツハイマー病の2つのテーマについては集中的かつ精力的な研究活動を展開してきた。1999年12月に山村隆が6部室長から免疫研究部部長に昇任した後は、各種痴呆疾患の病態研究が中心的テーマとなっている。

本研究部の特長は疾患の病態解明を目指して、臨床材料、実験動物、培養細胞、遺伝子、蛋白質など多角的レベルから疾患研究を遂行している事である。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) アルツハイマー病(AD)

〔遺伝学的研究〕家族性ADの原因遺伝子としてアミロイド前駆体タンパク(APP)・プレセニリン1(PS1)・プレセニリン2(PS2)が、また弧発性ADの遺伝的危険因子としてアポリポタンパクE, ε 4多型がある。本邦の家族性ADの遺伝子解析の結果、約20%にPS1遺伝子変異を認めた。従って、未知のAD遺伝子の存在が示唆される(Kamimuraら, J Neurol Sci, 1998)。未知のAD危険因子の検索を目的としていくつかの候補遺伝子についてSNP解析を行って興味ある結果を得ている。

〔分子病態研究〕PS変異がADを引き起こす機序を明らかにするための研究を中心に行ってきた。特に、PS1トランスジェニックマウスの脳病理変化の解析から、高齢の変異PS1マウスで、神経細胞変性促進を示唆する所見と、神経細胞内 $\beta$ アミロイド蛋白42(A $\beta$  42)沈着の増加などが認められ、神経細胞内A $\beta$  42の神経変性への関与が示唆された(Chuiら, Nat Med, 1999)。神経細胞内A $\beta$  42はヒトAD脳組織においても認められており(Chuiら, J Alzheimer Dis, 2001), A $\beta$ が細胞外に沈着する以前に細胞内に蓄積し、神経細胞変性を引き起こす可能性を指摘した。その他に、PS変異によるA $\beta$  42生成亢進機序の解析(Shirotanら, J Biol Chem, 2000), PS2とアポトーシスの関連に関する研究(Arakiら, J Neurochem, 2001), PS2と結合するタンパク質の同定(Tanahashiら, Hum Mol Genet, 2000)などを行った。

〔治療法開発研究〕AD脳に蓄積するA $\beta$ をA $\beta$ に対する抗体を利用して除去するワクチン療法が考案されている。我々はアデノウイルスベクターを用いる新しいワクチン療法の開発などを行っている。

### 2) 非アルツハイマー変性痴呆

前頭側頭型痴呆(FTD)は前頭葉と側頭葉に優位な萎縮をきたすものの総称である。パーキンソニズムを伴い第17番染色体に連鎖する家族性のFTD(FTDP-17)でタウ遺伝子変異が発見された。我々は家族性FTDのタウ遺伝子変異を検索し、新たな変異などを発見した(Miyamotoら, Ann Neurol, 2000; Kowalskaら, Dement Geriatr Cogn Disord, 2001)。

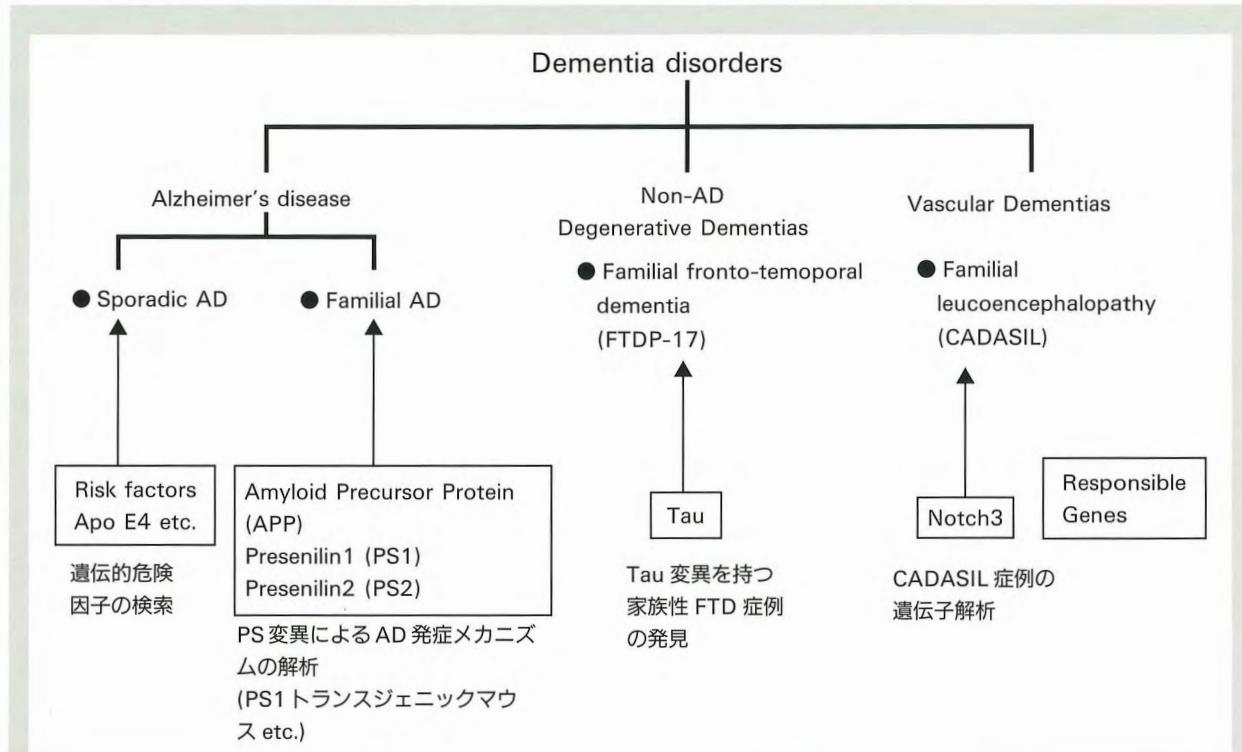
### 3) 遺伝性脳血管性痴呆

遺伝性の脳血管性白質脳症(CADASIL)の原因遺伝子としてNotch 3受容体遺伝子が同定された。我々は日本人CADASIL患者のNotch 3遺伝子解析を行い、新規変異を見出した(Kotoriiら, Dement Geriatr Cogn Disord, 2001)。さらに免疫組織化学によりNotch 3のタンパク発現が脳血管平滑筋に局在していることを明らかにした。

## 3. 社会的・学術的活動

田平は第19回日本痴呆学会(2000年9月)の大会長をつとめ、COE国際シンポジウム(1998年3月, 2000年9月)を主催した。

# Study of dementia disorders



図A：PS1 トランスジェニックマウス脳の Dark neuron 染色像  
左からコントロール、野生型 PS1 発現マウス、変異型 PS1 発現マウス

図B：変異 PS1 発現マウス脳の A<sub>β</sub>42 抗体による免疫染色像  
細胞内 A<sub>β</sub>42 陽性神経細胞が認められる。

図C：AD 患者脳の A<sub>β</sub>42 抗体による免疫染色像  
矢印は細胞内 A<sub>β</sub>42 陽性神経細胞を示す。

## 1. 研究目的

乾燥硬膜移植後クロイツフェルト＝ヤコブ病(CJD)や変異型CJD等のプリオント病をはじめとする高次脳機能障害の病態解明、並びに治療・予防法開発を目的とした基礎研究、及びてんかんを中心とする機能性疾患の病態、治療に関する基礎研究を行うことを目的としている。中でも、1999年以降は特にプリオント病に焦点を絞った研究活動を展開している。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 人工合成型感染プリオント生成に関する研究

プリオント仮説を証明することを目的として、完全人工合成したプリオントペプチドを試験管内で感染型に変換し、マウスに投与することでプリオント病を発症させた。これは、プリオント仮説の最終証明に至る重要な研究成果である。

Kaneko, K. et al. J. Mol. Biol. 295, 997-1007 (2000).

### 2) Dominant Negative効果を用いたDrug designに関する研究

プリオント病の治療に向けて、プリオント蛋白質関連分子(Factor X)と正常型プリオント蛋白質の結合を阻害する薬剤をデザインし、その効果を検討した。

これは、プリオント病治療薬開発に向けて極めて重要な研究成果である。

Perrier, V. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6073-8 (2000).

### 3) 抗プリオント抗体を用いたプリオント病治療法開発に関する研究

プリオント病の治療に向けて、感染型プリオントと正常型プリオント蛋白質の結合を阻害する抗体を作成し、その効果を検討した。これは、プリオント病治療薬開発に向けて極めて重要な研究成果である。

Peretz, D. et al. Nature 412, 739-43. (2001).

### 4) プロテオーム解析、超微量蛋白質解析に関する研究

プリオント病関連分子の探索にむけて、2次元電気泳動に展開した蛋白質スポット、及び組織切片上の超微量抗原に対する抗体の同定法を開発した。これは、今後のプリオント病研究における最重要課題のひとつである、プリオント蛋白質関連分子の検索に向けての重要な研究成果である。

Furuta, M. et al. J. Biochem. 132, 245-51. (2002).

Tanaka, T. et al. J. Biol. Chem. 277, 4(2002).

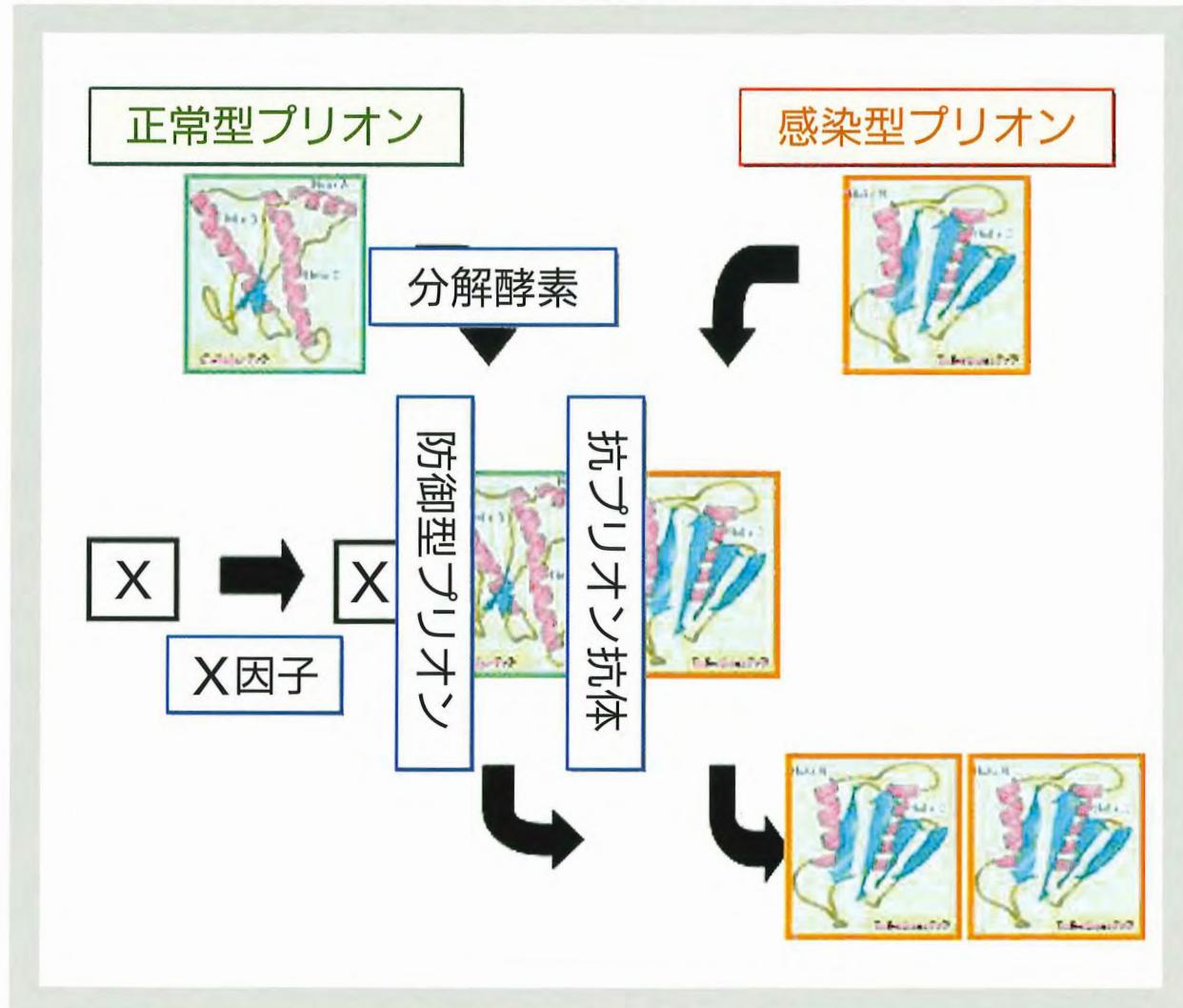
## 3. 社会的・学術的活動

### 1) 科学技術振興事業団 戰略的基礎研究推進事業 (CREST)「脳を守る」「プリオント複製に関与する新しい因子の同定とプリオント病治療開発への応用」研究代表者(1999- )

### 2) 精神・神経疾患特定疾患対策事業 硬膜移植後プリオント病に対する進行阻止薬の開発に関する基礎研究」班長 (2001- )

### 3) 厚生労働科学研究費(厚生労働特別研究費)「医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者(疑い含む)に対する医療行為についてのガイドライン策定」班長(2002- )

## プリオント病治療・予防法の開発とプリオント蛋白質関連分子の同定



1. 硬膜移植後 CJD、変異型 CJD 等を含むプリオント病治療・予防法開発に向け、プリオント蛋白質関連分子（分解酵素や X 因子）の同定を行っている。
2. 具体的な治療・予防戦略として、(1) 分解酵素による正常型プリオント分解、(2) 防御型プリオントによる Dominant Negative 効果、(3) 抗プリオント抗体による感染型プリオント結合阻害を組み合わせた手法の開発を行っている。

## 1. 研究目的

進化の過程で神経系は前方に集中した中枢神経、つまり脳とよばれる構造に変化してきた。個体発生においては、脳は神経板という一枚の板状の構造から褶曲と膨大をへて、球状の緻密な組織に発達してゆく。ヒトの言語機能や精神機能も脳という器官を基盤に営まれていることを思うと不思議の念にうたれる。脳は統一のとれたシステムとして機能しているが、異なる機能を分担している脳半球、見たり、聞いたり、体を動かしたりする機能を司る特別な領域など、多様なサブシステムから構成されており、さらに細かく観察すると、数百個の神経細胞からなる機能素子(機能モジュール)が密に集積した様子がわかる。

神経細胞同士は、さまざまなやり方で相互にコミュニケーションをしているが、そこで情報の流れの調節(可塑性)が脳機能の基盤であると考えられている。私たちは、動物をモデルに、脳の機能領域がどのようにつくられるか、神経細胞同士のコミュニケーションの可塑的な調節がいかに特定の脳機能を生み出すかについて研究を行っている。この研究によって、心のすこやかな発達、発達障害の病因解明、脳機能の老化と神経変性の病因解明などに対して基盤的な知見を提供することが期待される。

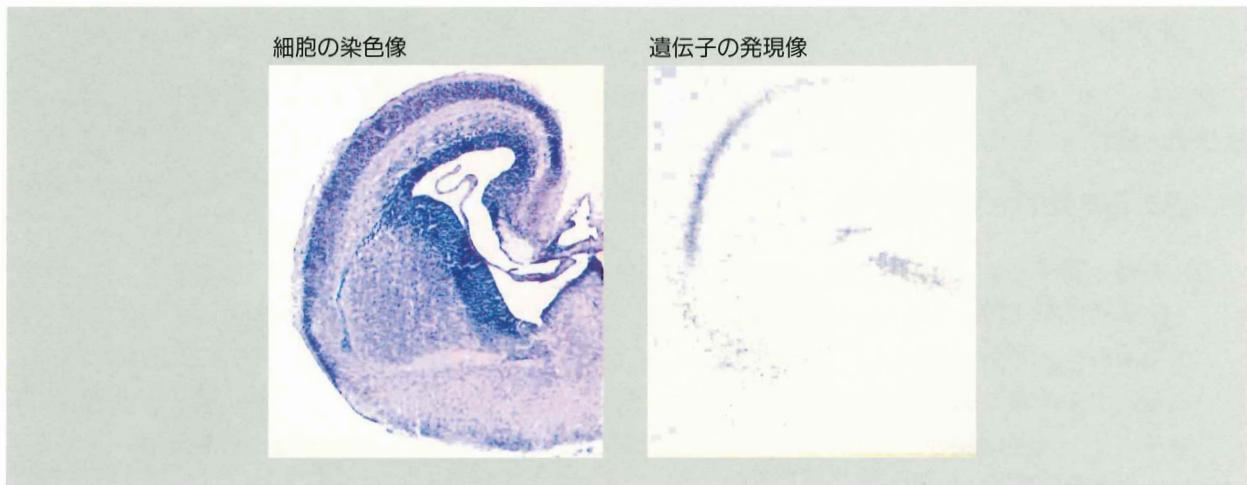
## 2. 過去5年間の主な研究業績

- ◎ 脳の領域性は視床からの入力が到達する時期には、両者の相互作用を介してより精密な決定が起こると考えられている。そこで、この時期に皮質の特定の領域に発現する遺伝子をDNACHipを用いて網羅的に解析した。さらにin situ hybridizationなども行って遺伝子候補を絞り込んだ。
- ◎ 触覚などの情報を処理する体性感覚野は頬ひげを受容器とする感覚を受け取るために感覚器の2次元的な配列を反映した地図(トポグラフィックマップ)を用意している。この地図の形成は末梢の受容器の配列が変わるとそれに応じて改定されることを明らかにした。
- ◎ 神経細胞のコミュニケーション機能の発達は神経活動に依存しているが、この過程は神経栄養因子の一つである脳由来神経栄養因子、BDNFによるイオンチャネルの応答性の制御によることを明らかにした。

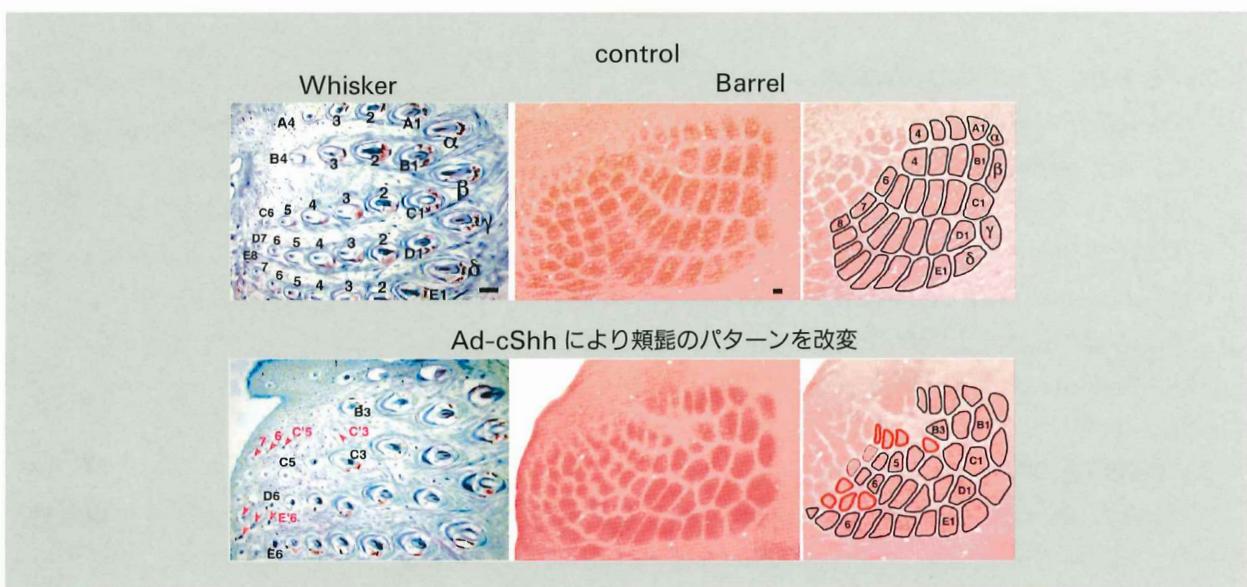
## 3. 社会的・学術的活動

当研究所において「一分子イメージングによる神経機能分子の動態解析」を研究課題とするナノメディシンプロジェクト(厚生労働省)を主催している。

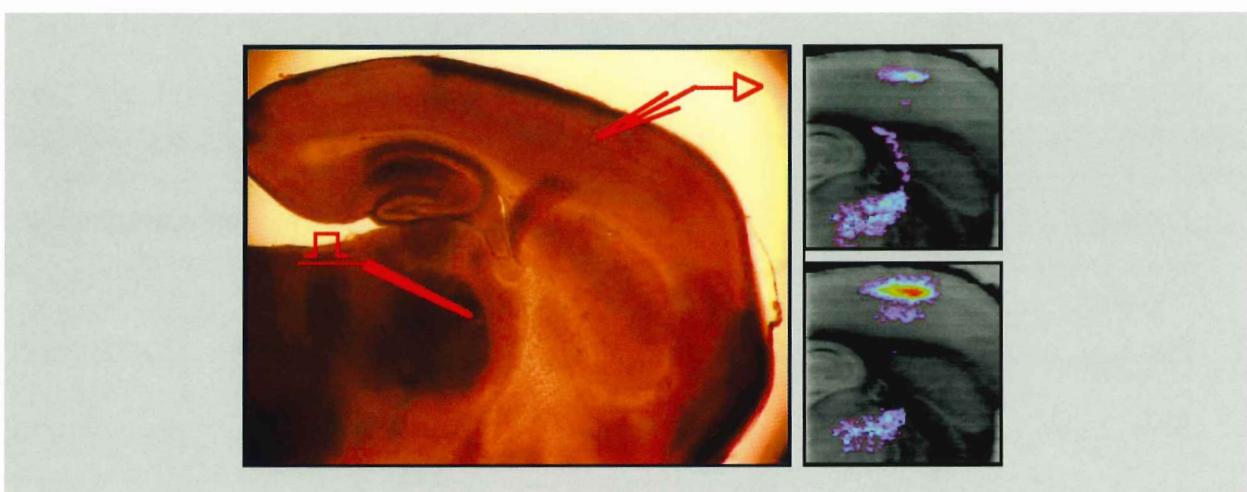
## 1. DNA chip を用い大脳皮質の特定領域に発現する遺伝子を探索



## 2. 頬鬚パターンを改変すると皮質のバレルパターンは追隨する



## 3. 脳切片における神経興奮の伝搬を可視化する



## 1. 研究目的

患者から得た検体、培養細胞、モデル動物からの組織などを電子顕微鏡を主な研究手段として用い、神経疾患、筋疾患の病態、病因を解明する事を目的としている。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 神経・筋疾患生検バンクの確立と研究への応用

疾病研究第1部や武蔵病院DNA診断・治療室との共同で、神経・筋疾患の診断センターとしての機能を果たし、国内各地のみならず世界各地からの依頼をうけている。検体は10,000件以上に及び-80°Cの超低温冷凍庫で保管されている。世界各国の研究者に研究用にも供与され、福山型先天性筋ジストロフィー<sup>1)</sup>やDanon病<sup>2)</sup>の遺伝子変異の発見へと結びついた。さらに本邦における肢帶型筋ジストロフィーの実態を明らかにした<sup>3)</sup>。

- 1) Kobayashi K et al., Nature 394(1998)388-392.
- 2) Nishino I et al., Nature 405(2000)906-910.
- 3) Chae J et al., Neuromuscul Dis 11(2001)547-555.

### 2) ミトコンドリア病の病態解明

筑波大学 林純一研究室、疾病研究第2部との共同研究で人ミトコンドリア病の新しい遺伝子の発見、モデル動物の作成<sup>1)</sup>、モデル動物を使っての電子顕微鏡的研究<sup>2)</sup>に大きな成果をあげた。ミトコンドリア病のモデル動物は世界初であるので大きな注目を集めた。後者の業績は変異ミトコンドリアDNAと正常DNAがミトコンドリア内に共存するが、正常が多いと機能を代償することを証明し、その成果はNature Medicineの表紙を飾ることになった<sup>2)</sup>。

- 1) Inoue K et al., Nature Genet 26(2000)176-181.
- 2) Nakada K et al., Nature Med 7(2001)934-940.

### 3) 胸腺筋様細胞の生物学的研究

新規二因子の研究：胸腺筋様細胞株を樹立、产生新規物質、80-kDa・100-kDa二因子を分離精製した。重症筋無力症では二因子過剰供給による過形成・抗体産生誘導を証明した。脳にも二因子の独立产生系が存し、ミクログリア・ニューロンに対する活性を見出した<sup>1)</sup>。mAb・cDNA・組替え体等を獲得し(特許3)，生理活性の機構解明を進めている。

- 1) Kikuchi A et al., J Neuroimmunol 106(2000)76-86.

## 3. 社会的・学術的活動

平成14年4月に湯浅が着任した。今後の研究方針として次の二つの課題を中心に、電子顕微鏡を含む種々の形態学的手法と発生工学・分子細胞生物学的手法を有機的に活用して、神経発生と高次脳機能を結びつけうるような領域を開拓する。

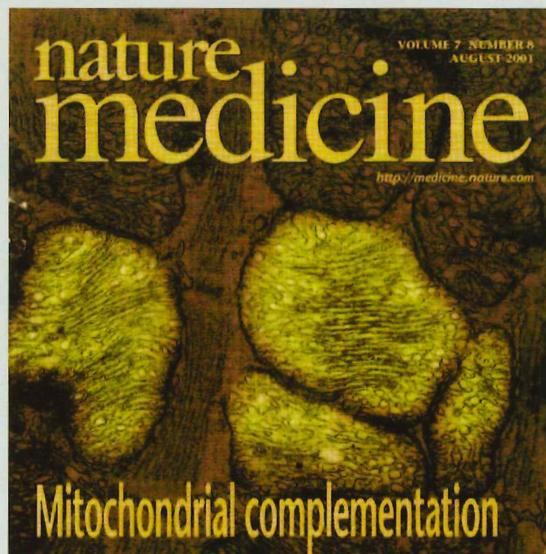
- 1) 皮質構造の形成における細胞の分化、移動の機構とその障害にかかる病因、病態の解明(Yuasa S et al., J Neurosci Res 70(2002)501-513).
- 2) 扁桃体を中心とする情動に関わる神経系の発生、発達と機能障害の分子機構 (Hattori K et al., Brain Res 905(2001)188-198)。

## 電子顕微鏡で病態解明へ



### 分子の世界へ挑戦

デジタル化した新型電子顕微鏡を前に湯浅部長。  
(後は塙中前部長)



世界初のミトコンドリア病モデル動物の心筋。  
巨大なミトコンドリアで暗いのと明るいのと2種類  
がある。(中田和人先生撮影)



### 縁取り空胞型遠位型ミオパシー(Nonaka myopathy)

下肢の前脛骨筋(矢印)から侵され、歩行異常をみる病気(A)。  
筋細胞(線維)の中央に赤い顆粒で縁取られた空胞があり(B)、  
その顆粒は電子顕微鏡では渦巻きのように見える(C)。シアル  
酸代謝に関する酵素(GNE)遺伝子に変異がある。

## 1. 研究目的

代謝研究部では神経細胞の発生分化・成長・生存維持・再生を支えている分子基盤に関し、特に神経細胞とグリア細胞の相互作用の観点から明らかにすることにより、各種神経疾患の病態解明並びに治療法の開発に貢献することを目的としている。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) アミロイド前駆体蛋白(APP)の脳内生理機能に関する研究

アルツハイマー病で注目されている $\beta$ アミロイドの前駆体蛋白であるAPPの生理機能について研究を行い、以下のことを明らかにした。①APPは未分化な神経幹細胞の分裂増殖を促進させる。②成熟した神経細胞に対しては神経突起の伸展を促進させる。③シナプス部位に作用しシナプスの伝達効率を修飾する。④これらの生理作用のメカニズムを解明する目的でATP結合蛋白を探査した結果、9回のEGF様リピートを有するFibulin-1を同定することに成功した。(J. Neurosci. 18, 9386–9393, 1998., Eur. J. Neurosci. 11, 1907–1913, 1999., J. Neurochem. 76, 1411–1420, 2001.)

### 2) 肝細胞増殖因子(HGF)の脳内作用とシグナル伝達に関する研究

肝細胞の増殖因子として発見されたHGFの脳内細胞に対する作用を検討した結果、神経細胞に対しては神経突起の伸展や生存維持活性を示し、アストロサイトに対しては細胞移動を促進することを明らかにした。HGFによる細胞内のシグナル伝達を解析した結果、神経細胞ではPLC $\gamma$ が、またアストロサイトではPI 3-Kが活性化されることを示した。

(J. Neurochem. 71, 592–602, 1998., J. Biol. Chem. 275, 31392–31398, 2000.)

### 3) ミクログリア活性化の分子機構に関する研究

当研究室において同定したミクログリア特異的カルシウム結合蛋白(Iba 1)の機能解析を行った。その結果Iba 1は単量体G蛋白であるRacの活性化調節を介し、細胞のラッピング運動や貧食作用を調節することを明らかにした。更にmCSFあるいはPDGF刺激による細胞内シグナル伝達について検討を加えた。Iba 1否存在下ではPI 3 Kを介しRacの活性化が起こるのに対し、Iba 1存在下ではPLC $\gamma$ を介する新たな経路が付加されることを示した。一方、ATPがGi/o共役型受容体であるP 2 Y 12を介してミクログリアを顕著に活性化し、細胞の遊走能を亢進することを明らかにした。(J. Cell. Sci. 113, 3073–3084, 2000., J. Neurosci. 21, 1975–1982, 2001., J. Biol. Chem. 277, 20026–20036, 2002.)

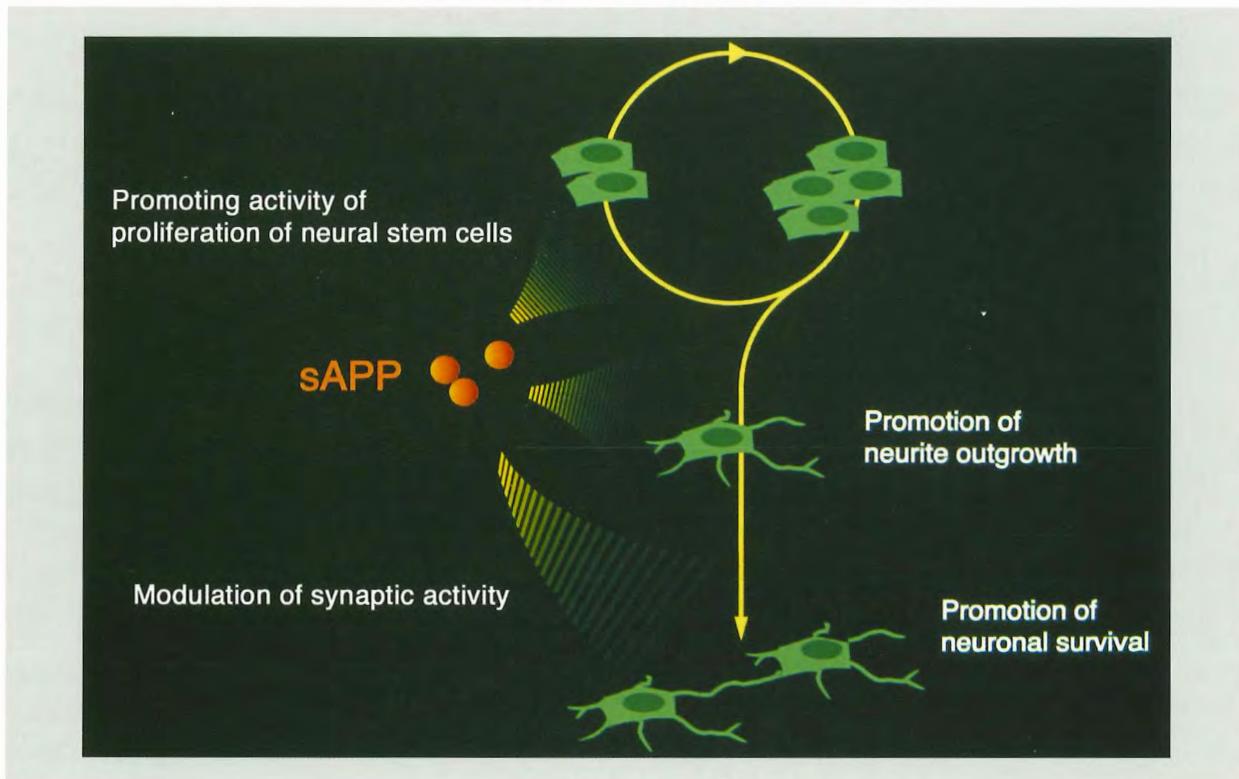
### 4) 神経再生時に変動する遺伝子群の探索的研究

神経線維の再生に重要な機能を担っている分子を同定するため、成熟ラット顔面神経の片側切斷を行い顔面神経核内で発現上昇する遺伝子を検討した。その結果、脳の発生の過程で重要な役割を演じているソニックヘッジホッグ(Shh)が顔面運動ニューロンで発現上昇していることを明らかにした。一方、神経切断後運動ニューロンが死滅する幼若ラットにおいては上記の変化は認められなかった。更に幼若ラットの顔面神経線維を切断後、アデノウィルスベクターを用いShhを強制的に発現上昇させたところ、運動ニューロンの死滅が軽減されることが明らかとなった。

## 3. 社会的・学術的活動

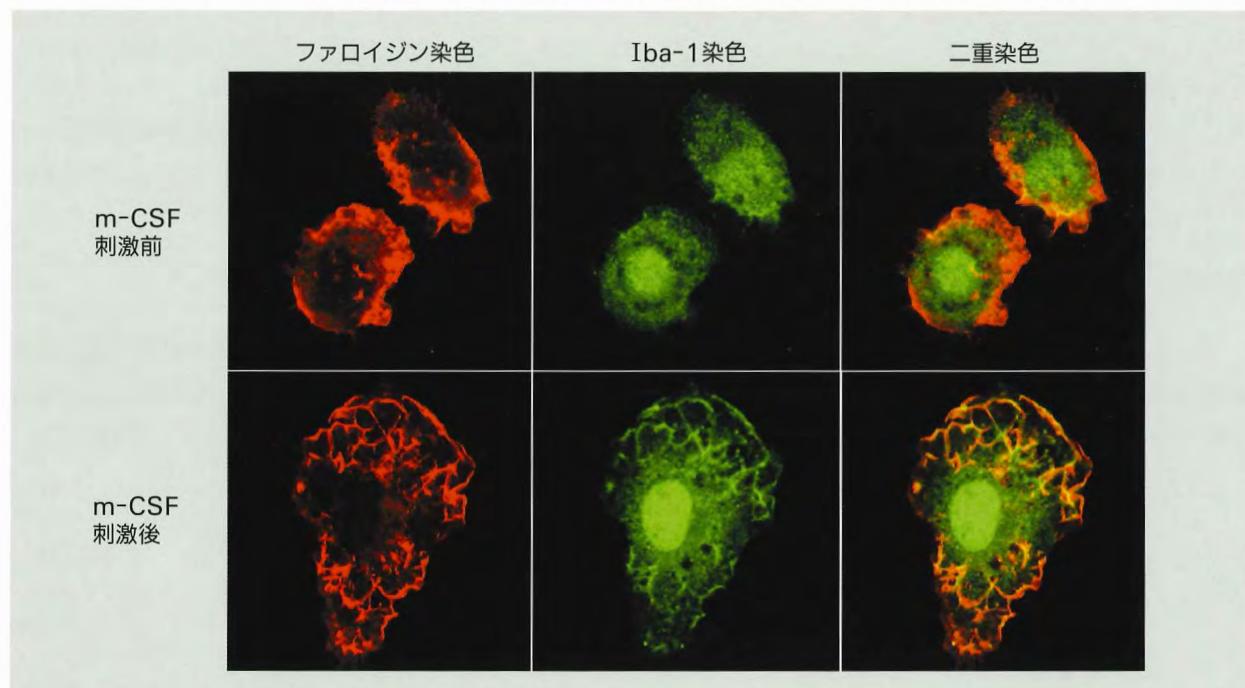
- 1) 精神・神経疾患研究委託費主任研究者(1993～1999)
- 2) 目標達成型脳研究管理統括(1998～現在)
- 3) ヒトノゲム・再生医療研究プロジェクト研究代表者(2000～現在)
- 4) 日本神経化学会理事(1990～1993, 1995～1999, 2001～現在)

## アミロイド前駆体蛋白の脳内生理作用



アミロイド前駆体蛋白 (APP) は神経幹細胞の分裂や神経細胞の突起の伸展を促進したり、シナプスの伝達効率を修飾するなど多彩な生理作用を持っていることが明らかとなった。

## ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白 (Iba1) の機能



ミクログリアに特異的に発現している Iba1 は単量体 G 蛋白である Rac の活性化制御を通じ、ミクログリアの貪飢能やラッフリング運動の調節に重要な役割を演じている。写真はミクログリアを m-CSF 刺激後に形成されるラッフリング部位に Iba1 が局在する様子を示したもの。

## 1. 研究目的

当研究部では多発性硬化症(multiple sclerosis ; MS)に代表される免疫性神経疾患の診断、予防、治療の確立を目的としている。MSは未だ決定的な治療法のない神経難病で、本疾患の治療法の開発は医学・生命科学のフロンティアの一つである。分子・細胞レベルの基礎研究、動物モデルを使った治療法開発研究と、ヒトの血液や生検材料を使った分子免疫、分子神経学的研究を平行して進めている。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 自己免疫病の新規治療物質の発見

NKT細胞のIL-4産生を促進する新しい糖脂質OCHを合成し、この糖脂質がEAEを抑制する活性を持ち自己免疫疾患の治療薬として有望であることを証明した(Miyamoto K, Miyake S, Yamamura T. *Nature* 413 : 531-534, 2001)。Nature論文に発表した合成糖脂質およびその関連物質に関して特許を出願した。

### 2) MSとNK細胞、NKT細胞異常に関する研究

NK細胞とNKT細胞がMSの寛解維持に関与することを世界に先駆けて明らかにした(Takahashi K et al. *J Clin Invest* 107 : R 23-29, 2001; Araki M et al. 投稿中)。MSの寛解期にはNK細胞はIL-5を産生し、CD 4<sup>+</sup>NKT細胞はIL-4を産生して、病原性Th1細胞の活性化を抑制する経路が明らかになった。

### 3) MSにおけるベータ・インターフェロン(β-IFN)の作用発現機構に関する研究

特定疾患対策研究事業「多発性硬化症に対するインターフェロン療法に関する研究班(主任：山村)」を組織した。cDNAマイクロアレイを導入し、β-IFNの治療効果発現に関する新規な物質を複数同定した(論文投稿中)。

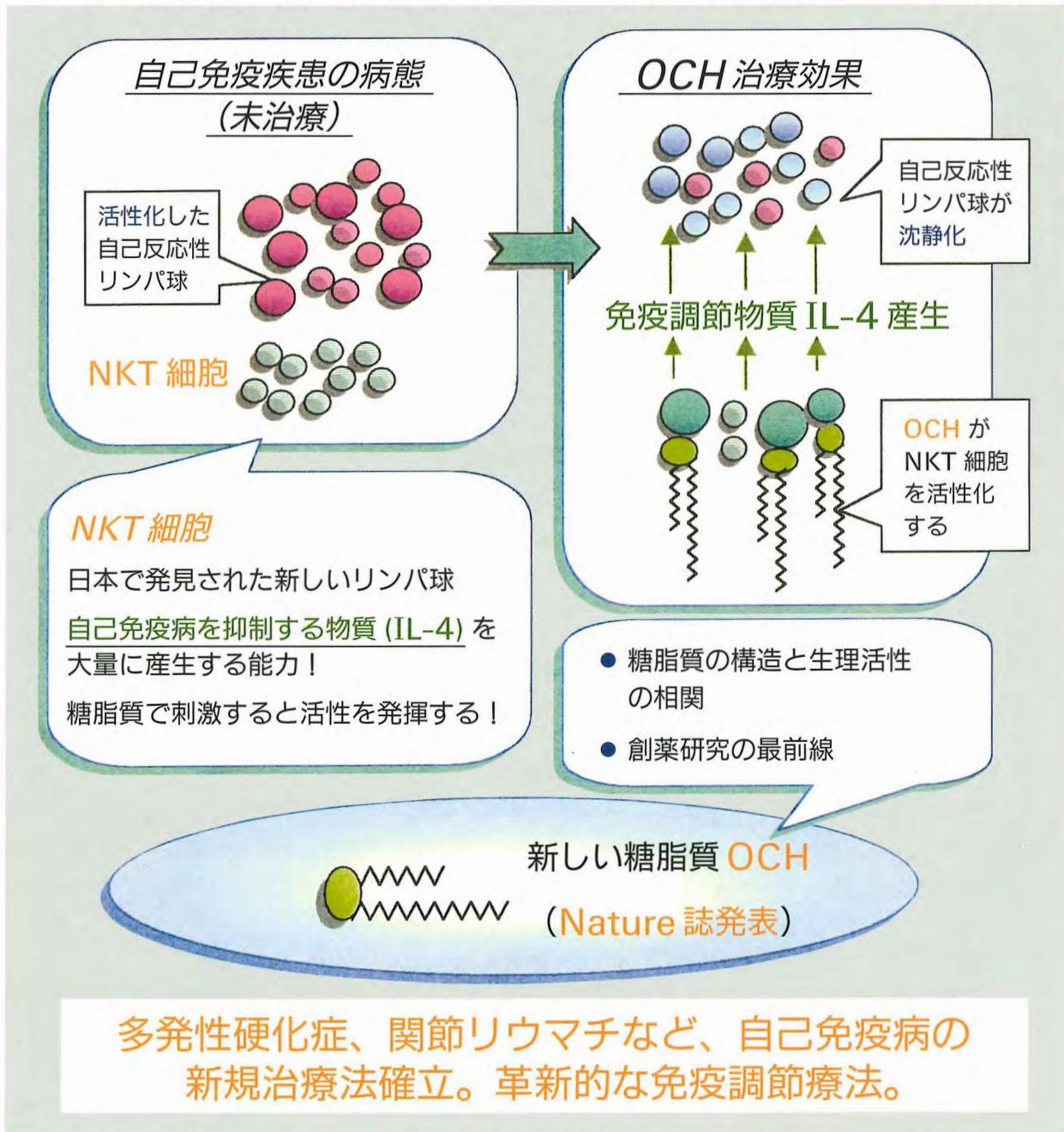
### 4) 那須-Hakola病の原因遺伝子に関する研究

早期発症の痴呆と多発骨折で特徴づけられる本疾患で、免疫シグナル伝達に関するDAP 12の点突然変異を同定した(Neurology 59 : 1105-1107, 2002)。免疫系を巻き込む痴呆疾患として、今後の研究の発展が期待される。

## 3. 社会的・学術的活動

厚労省特定疾患「多発性硬化症に対するインターフェロン療法に関する研究班」、脳科学研究「多発性硬化症の発症機構解明と治療法開発」、ヒューマンサイエンス総合研究国際研究「NKT細胞解析に有用なCD1d/糖脂質テトラマーの開発」を組織した他、その他の研究班で部長、室長が分担研究者を務めた。

## 自己免疫疾患に対する NKT 細胞糖脂質リガンド療法の開発と実用化



自己免疫疾患では、病原性のある自己反応性リンパ球 (Th1 細胞) が活性化状態にある。我々が新たに開発した OCH という糖脂質は、NKT 細胞 (natural killer T 細胞) を刺激し、自己免疫疾患の動物モデル EAE を強く抑制する活性を持つ (Nature 413 : 531, 2001)。これは、OCH が NKT 細胞に免疫調節物質 IL-4 を産生させて、自己反応性リンパ球を沈静化 (Th2 傾倒) させるからである。NKT 細胞を刺激する糖脂質は他にもあるが、OCH は NKT 細胞の持つ IL-4 の産生能力だけを刺激するために、著しい治療効果を発揮すると考えられる。OCH は他の糖脂質に比較してスフィンゴシン鎖が短い。なぜ短い lipid tail を持つ糖脂質が、このような疾患抑制活性を持つのか、今後詳細に検討する必要がある。糖脂質は臨床への応用が比較的容易であり、自己免疫疾患の治療薬として大いに期待される。

## 1. 研究目的

遺伝子疾患治療研究部は、原因遺伝子の追究と病態解明が進められている筋ジストロフィーを始めとする遺伝性神経・筋疾患に対して根治的な治療法を確立するために、旧機能研究部と遺伝子工学研究部の機能修復解析研究室を統合した上で、平成12年4月設立された。新研究部では、旧機能研究部で進めてきたジストロフィン複合体の機能解析を基盤として、旧機能修復解析研究室で推進してきた遺伝子治療研究を更に発展させて臨床プロトコールを提出することが求められている。一方では、筋の発生と再生に関する研究を基盤とした筋細胞系譜の幹細胞を用いた再生移植治療研究を押し進めるこも重要である。こうした研究を臨床に応用するためには、モデル動物の利用が欠かせないが、従来から進めてきたマウス・モデルに加えて、筋ジストロフィー犬を用いた研究を中型実験動物研究施設との連携の下で行っている。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) ジストロフィン複合体の構造と機能の解明に関する研究

ジストロフィン複合体に含まれるジストロフィン結合タンパク質発現と機能を明らかにすると共に、そのノックアウトマウスを作製し、病態解明に関する研究を行った。これらの研究は、筋ジストロフィーの病態を解明する上で、極めて重要な基礎的研究と位置付けられる。(Laminin  $\alpha 2$  chain ; Miyagoe Y, et al. FEBS Letters(1997)415 : 33-39, Nakagawa M, et al. Glia(2001)35 : 101-110.  $\alpha 1$ -syntrophin ; Kameya S, et al. J Biol Chem(1999)274 : 2193-2200, Yokota T, et al. Proc Japan Acad(2000)76, Ser. B No.2 22-27, Hosaka Y, et al. J Cell Biol (2002)158 : 1097-1107.  $\beta$ -sarcoglycan ; Araishi K, et al. Hum Mol Genet(1999)8 : 1589-98.  $\gamma$ -sarcoglycan ; Sasaoka T, et al. Neuromuscul Disord(in press). caveolin-3 ; Hagiwara Y, et al. Hum Mol Genet (2000)9 : 3047-3054.)

### 2) ジストロフィンの機能ドメインに関連する研究

ジストロフィンの構造と機能を明らかにするために、分子の中央に位置するロッド・ドメインを短縮したマイクロ・ジストロフィンを発現するトランスジェニックマウスを作製した。この研究は、ジストロフィン欠損症に対して用いる治療用遺伝子の開発に直結する重要な研究である。(Sakamoto M, et al. Biochem Biophys Res Commun(2002)293 : 1265-72.)

### 3) 骨格筋に対する遺伝子導入法の確立に関する研究

アデノウイルスベクター及びアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた骨格筋に対する遺伝子導入法を確立した。その過程でジストロフィン欠損筋では高度の免疫応答が誘導されることが明らかになった。これは筋ジストロフィーに対して遺伝子治療を開発する上で重要な研究成果である。(Adenovirus vector ; Yuasa K, et al. FEBS Letters(1998)425 : 329-336, Ishii A, et al. Muscle Nerve (1999)22 : 592-599. Utrophin up-regulation ; Yamamoto K, et al. Hum Gene Ther (2000)11 : 669-680, Fujimori K, et al. Hum Gene Therapy (2002)13 : 509-518. AAV vector ; Yuasa K, et al. Gene Ther (in press).)

## 3. 社会的・学術的活動

### 1) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 主任研究者 武田伸一

「遺伝子筋疾患の根本治療への基盤研究」(1998-2000)

「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」(2001-2003)

### 2) 日仏科学技術協力協定に基づく「筋ジストロフィーの分子生物学」のワークショップの相互開催

1997年10月 フランス・パリ, 1999年5月 東京, 2001年6月 フランス・パリ, 2003年6月 東京(予定)

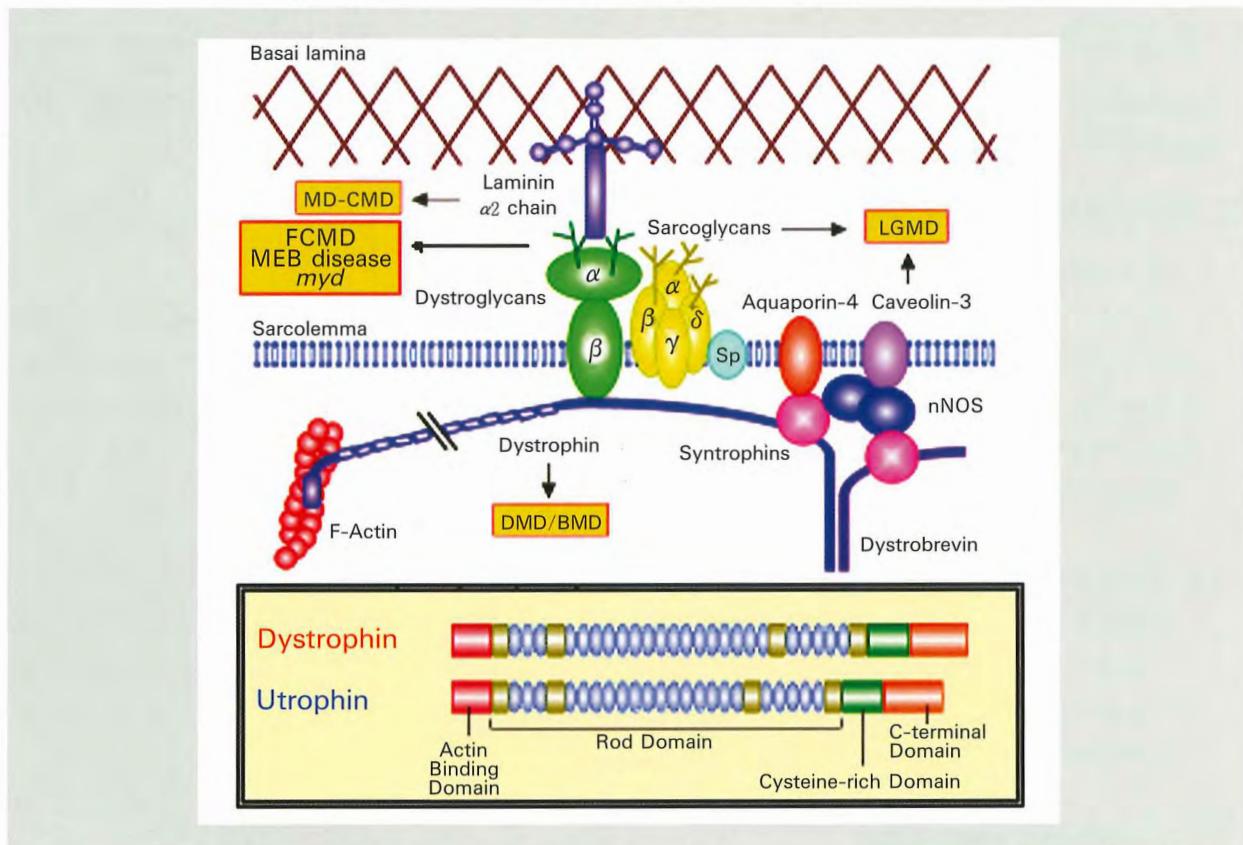
### 3) アジア・オセアニア筋病学センターの創立と年次総会の開催

財務担当理事 武田伸一(2001- )

2001年1月 創立総会(東京), 2001年11月 第1回年次総会(タイ・チェンマイ),

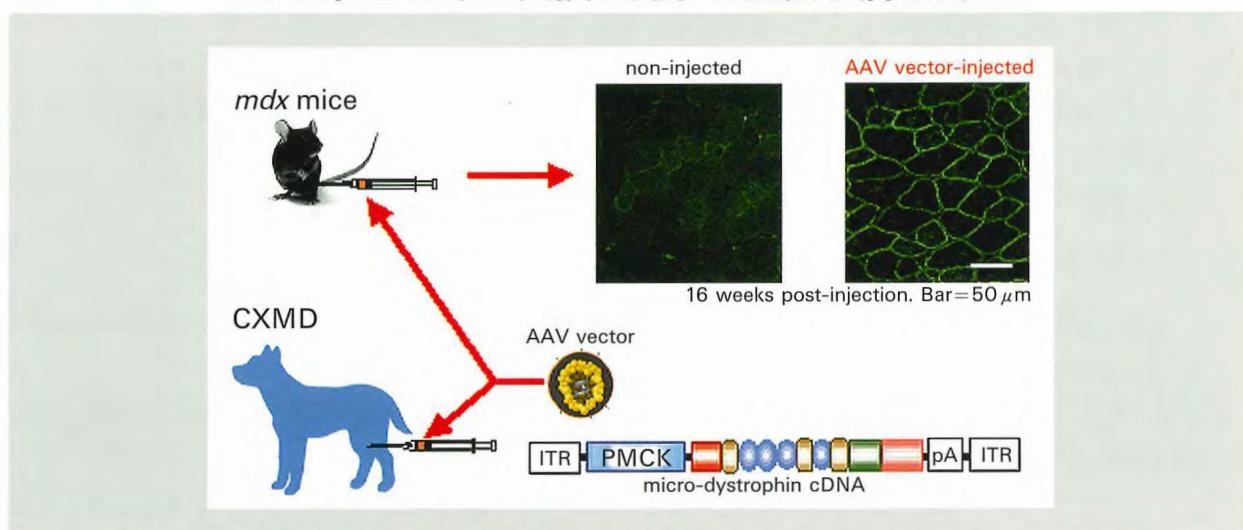
2002年9月 第2回年次総会(中国・北京), 2003年10月 第3回年次総会(シンガポール)予定

## ジストロフィンとジストロフィン糖蛋白質複合体



Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の原因遺伝子産物ジストロフィンは骨格筋線維の筋鞘において、ジストロフィン結合タンパク質とジストロフィン・糖タンパク質複合体を形成する。遺伝子疾患治療研究部では、同複合体に含まれる分子のうち、ラミニン  $\alpha 2$  鎖、 $\alpha 1$ -シントロフィン、 $\beta$ -サルコグリカン、 $\gamma$ -サルコグリカン、caveolin-3 についてノックアウトマウスを作製し、その病態解析を行い、筋ジストロフィーの病態の基礎的研究を行った。

## ジストロフィン欠損に対する遺伝子治療研究



骨格筋に対する遺伝子導入法としてアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いる方法を確立すると共に、同ベクターへも組み込み可能なマイクロ・ジストロフィン遺伝子が筋ジストロフィーの病態を改善し得ることをトランスジェニックマウスを用いて明らかにした。現在ジストロフィン欠損の *mdx* マウスにマイクロ・ジストロフィン遺伝子を AAV ベクターに組み込んで導入した場合の改善効果を検討すると共に、筋ジストロフィー犬 (CXMD) に対する導入実験を試みている。

## 1. 研究目的

生体内活性物質としてのガスや脂質の機能を明らかにし、これら生体内活性物質が関わる疾患の治療への応用を目指す。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) ガス性神経伝達物質としての硫化水素

1996年に脳内硫化水素生産酵素を同定、硫化水素( $H_2S$ )の生理活性を明らかにし、硫化水素が脳内神経伝達物質の有力な候補であることを提案した。さらに翌年、平滑筋においても新たな硫化水素生産酵素が存在し、平滑筋弛緩因子として機能している可能性を提案した。最近、硫化水素の生産が神経細胞の活動によって調節されていることを明らかにした。

Eto *et al.*, J. Neurosci. 22 : 3386-3391 (2002)

### 2) プレセニリン結合タンパク質のアルツハイマー病への関与

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子産物プレセニリンと相互作用する新規タンパク質、プレセニリン結合タンパク質(PBP)を同定した。PBPは中枢神経系に特異的に発現しており、健常人脳とアルツハイマー病患者脳ではPBPの状態が異なっていることを明らかにした。

Kashiwa *et al.*, J. Neurochem. 75 : 109-116 (2000)

### 3) 生理活性脂質に関する研究

炎症・アレルギー性および神経系疾患の原因解明を目的として、血小板活性化因子(PAF)・リゾホスファチジン酸(LPA)・スフィンゴシン1リン酸(S1P)・アナンドマイド(AEA)などの生理活性脂質とその細胞膜受容体に関する研究を行った。受容体の部位特異的変異体やノックアウトマウスを作製して、生体における各受容体の役割・意義を明らかにした。

Ishii *et al.*, J. Biol. Chem. 277 : 25152-25159 (2002)

### 4) DNA修復遺伝子変異によって生じる神経変性疾患の発症機構に関する研究

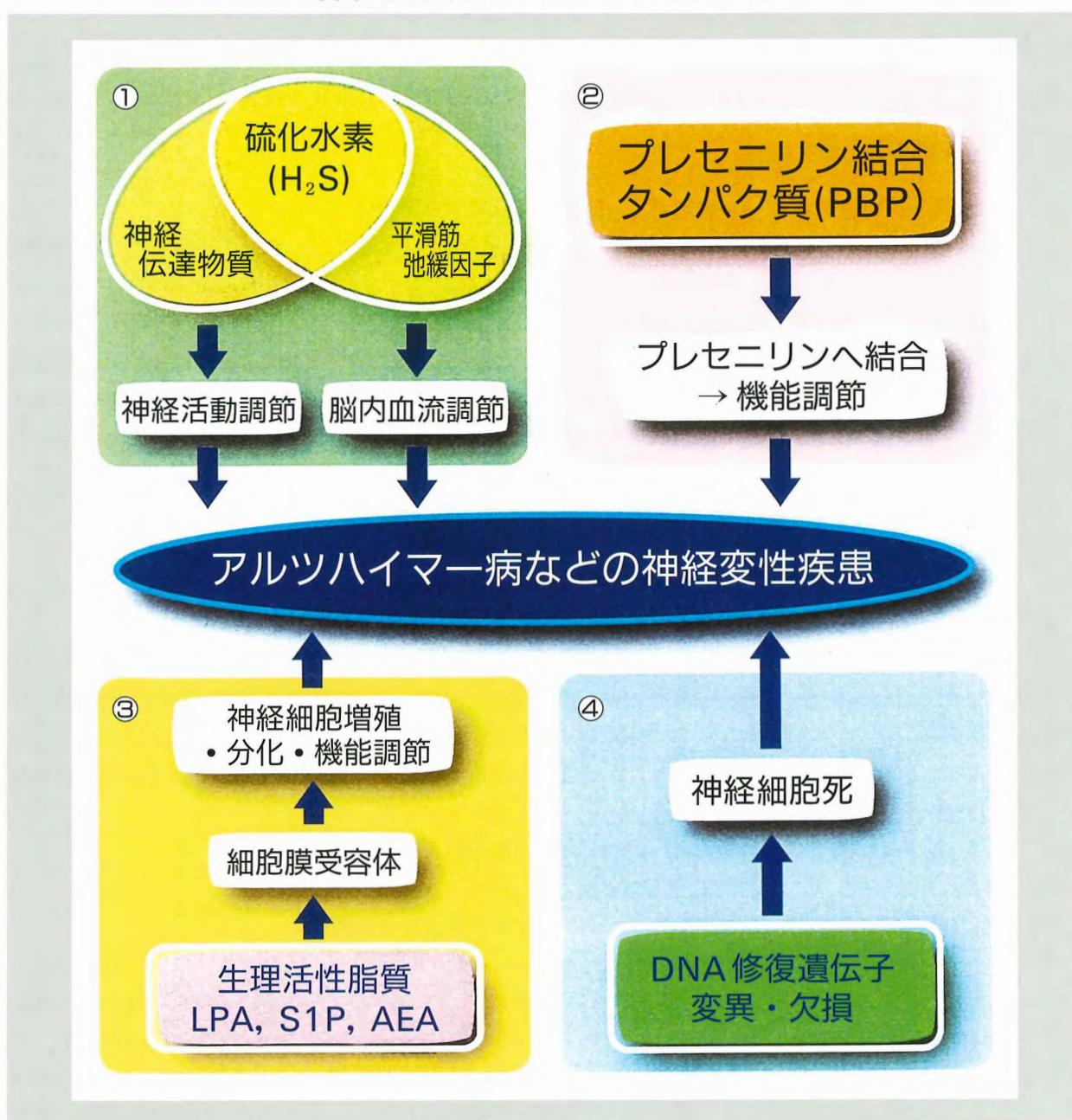
ヒトA群色素性乾皮症(XPA)ならびにB群コケイン症候群(CSB)に対するモデルマウスを用い、これらの神経症状発症機構の解析を行い、本疾患がDNA修復遺伝子変異による脳発達障害に起因したものであるという新たな知見を得た。

Enokido *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 : 13379-13384 (2001)

## 3. 社会的・学術的活動

- 1) 遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業、遺伝子解析による痴呆(アルツハイマー病等)神経疾患対策・創薬推進事業、研究代表者(2000-) (部長 木村英雄)
- 2) 厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業、痴呆性疾患の危険因子と予防介入、研究分担者(2001-) (部長 木村英雄)

## 神経疾患発症メカニズムの解明



①  $H_2S$  は神経伝達物質として神経活動を調節し、血管平滑筋弛緩因子として脳内血流を調節する。脳内  $H_2S$  量はアルツハイマー病患者脳では減少。② PBP はアルツハイマー病原因遺伝子 prseverin と結合し、その機能を調節すると考えられる。③ LPA、S1P、AEA などの生理活性脂質は神経細胞の細胞膜受容体に作用し、その機能を調節する。④ DNA 修復遺伝子の変異・欠損は、神経細胞死を誘導し、神経系発達障害・神経変性に至る。

# モデル動物開発部

## 1. 研究目的

種々の神経・筋疾患の病態・病因解明やそれらの治療法開発のために有用な疾患モデル動物を確立する。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 自然発症ミュータントの遺伝子解析と治療法開発に関する研究

糖原病II型ウズラ(AMD)の系統を確立し、その異常遺伝子を特定した。本疾患の治療として酵素補充療法が期待されているが、AMDウズラを用いて遺伝子組換えヒト型酵素(rhGAA)の投与実験を行ったところ、骨格筋、心筋、肝臓に顕著な改善がみられた。この動物実験をもとに現在患者に対して臨床試験が行われ、良好な結果がでている。軸索ジストロフィーマウス(gad)は脱ユビキチン化酵素のひとつ、ubiquitin c-terminal hydrolase(Uch-L1)遺伝子の異常により発症するが、UCH蛋白は複数のアイソザイムからなり、生体内で互いに影響しあっている。Uch-L3遺伝子KOマウスとgadマウスを使い、両蛋白をもたない重複欠損マウスをつくり、それらの部位特異的な生理機能を明らかにした。

Kikuchi T et al., J Clin Invest., 101(1998) 827-833

Kurihara LJ et al., Hum Mol Genet., 10(2001) 1963-1970

### 2) マウスを用いたウイルスの脱髓性脳脊髄炎に関する研究

マウス肝炎ウイルス(MHV、マウスコロナウイルス)はマウスに急性、慢性の脳脊髄炎、脱髓などを引き起こし、ヒトの脱髓性脳炎の動物モデルとして研究されている。MHVの神経病原性を解明するために神経系細胞への感染機構をMHVとその受容体の相互作用の面から研究してきた。その結果、可溶性受容体やウイルス表面蛋白がウイルス感染の阻止に関連することを見い出し、抗ウイルス剤の開発や感染防御法の確立に大きく貢献した。

Taguchi F and Matsuyama S., J. Virol., 76(2002) 950-958

### 3) 遺伝子操作による疾患モデルマウスの作製と筋ジストロフィーの研究

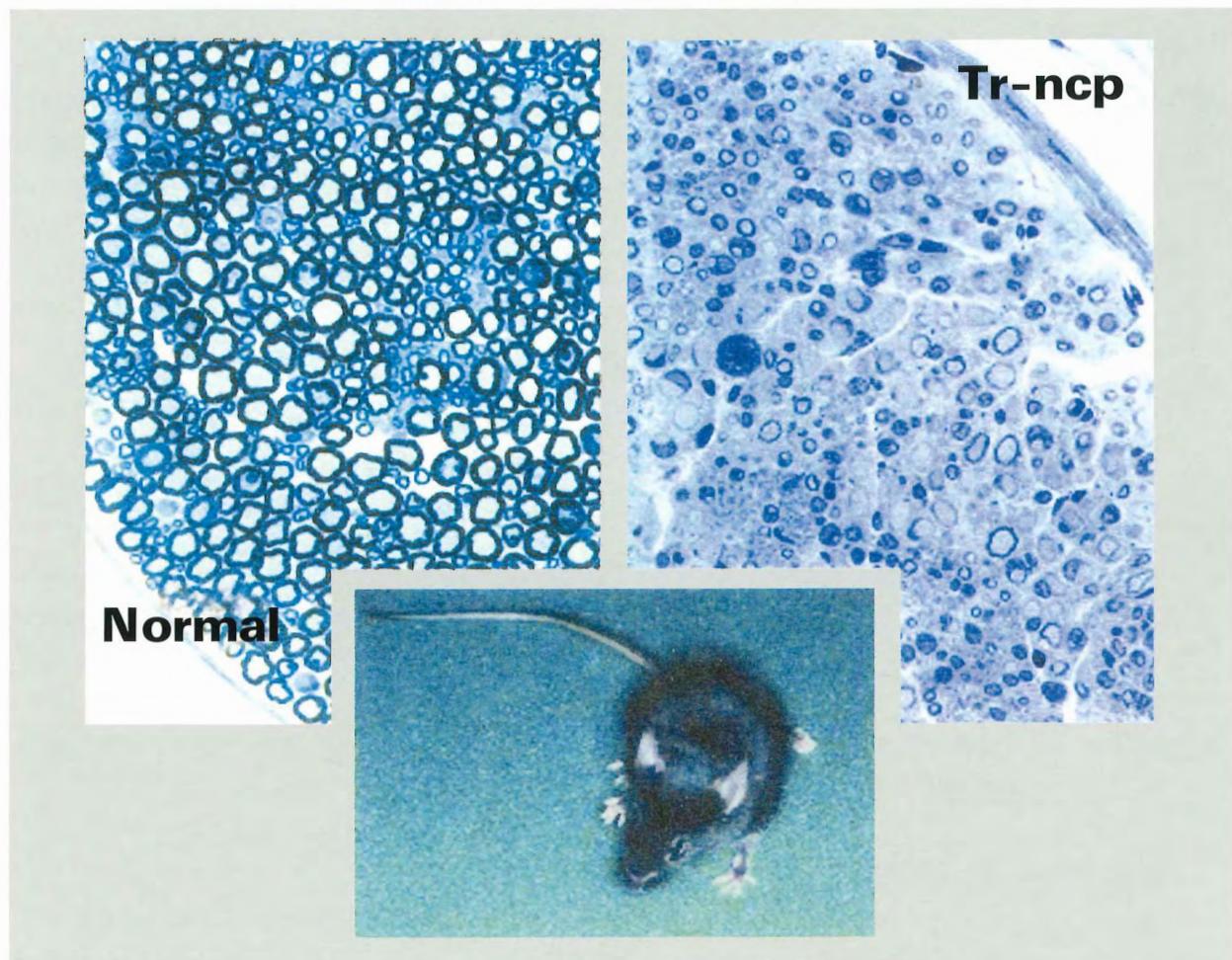
カベオリン-3遺伝子異常筋帯型筋ジストロフィーのモデル動物の開発を目的として、カベオリン-3遺伝子ノックアウトマウスを作製した。ホモ変異マウスでは軽度の筋変性が認められたのに対し、ヘテロ変異マウスでは正常のmRNAおよびタンパク質が50%発現していて筋変性が認められず、正常カベオリン-3が筋細胞膜に50%発現していると筋変性が起こらないことを明らかにした。このマウスは、筋変性の分子機構やカベオリン-3遺伝子異常筋帯型筋ジストロフィーの治療法開発の研究に有用である。

Hagiwara Y et al., Hum. Mol. Genet., 9(2000) 3047-3054

## 3. 社会的・学術的活動

ヒューマンサイエンス振興財団官民共同プロジェクト研究主任研究者 菊池建機(1987-2000)及び田口文広(2001-現在)

## 神経疾患モデル動物の開発



遺伝性末梢性ニューロパチーの中で最も患者数の多い Charcot-Marie-Tooth 病 IA 型の疾患モデルマウスである。Trembler マウス (Tr-ncp) の pmp-22 遺伝子のエクソンIVを含む大きな領域に欠失があり、シュワン細胞に PMP-22 の変異蛋白が蓄積する。正常（左図）と Trembler マウス（右図）の座骨神経を比較すると、Trembler マウスの軸索の周囲には髓鞘はほとんどみられない。

# 実験動物管理室

## 1. 研究目的

実験動物管理室は神経研究所の共同利用施設である小型実験動物研究施設における実験動物飼育業務の管理実務を担当し、動物愛護・福祉への配慮のもとに動物実験データの信頼性を保証する動物実験環境の維持・管理および研究支援としての実験動物研究分野における基礎研究と技術開発を目的としている。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

### 1) 実験動物飼育方法に関する研究

遺伝子改変マウスを主な対象とした飼育管理方法並びに新規飼育機材の応用について研究を行い、特に胚操作関連実験で高度な清浄度維持に効果的であることを明らかにした。これらは動物実験データの信頼性保証の観点から重要な成果である。

### 2) マウス受精卵の凍結保存に関する研究

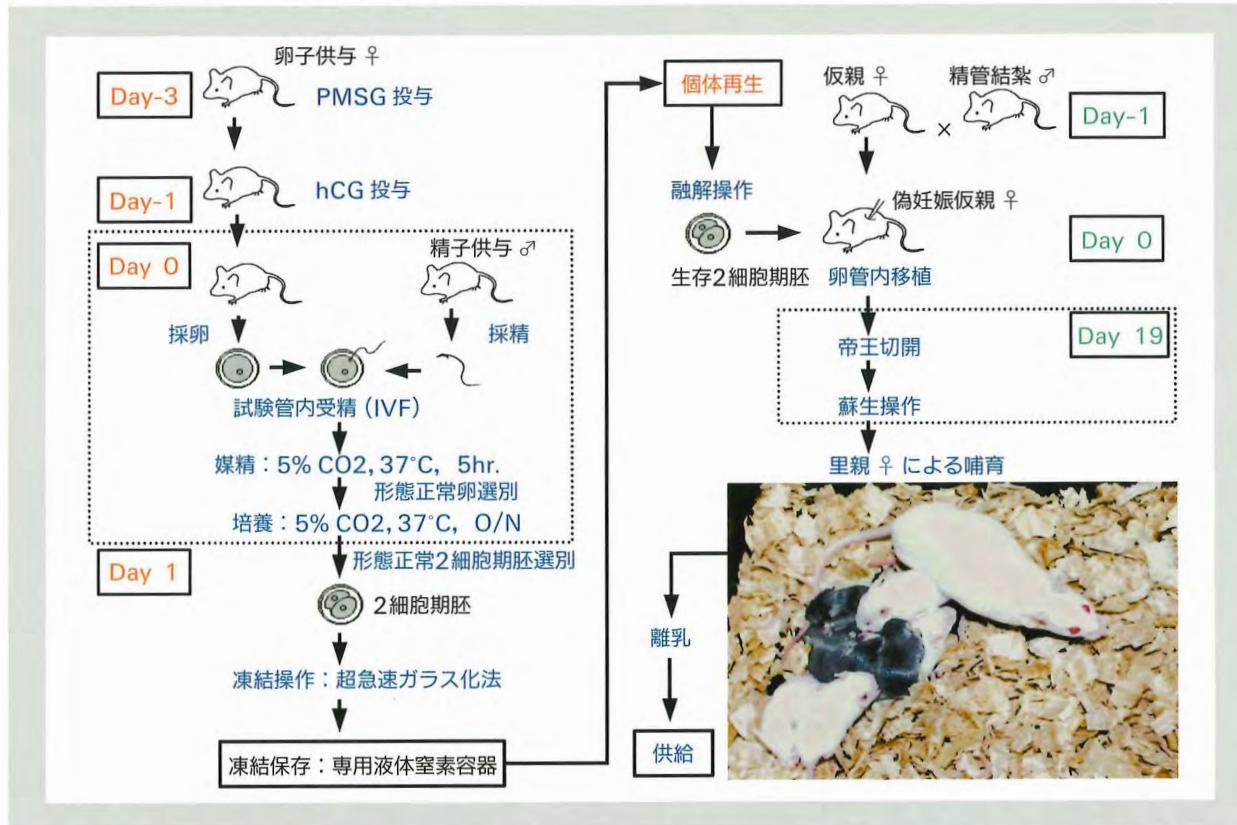
病態モデルマウスや遺伝子改変マウス等の貴重な動物遺伝資源保存について、緩慢凍結法・超急速ガラス化法による受精卵凍結保存に関する研究を行った。両法による良好な保存システムの構築、および新規な個体保存的精子採取法等の技術開発等の実施は、研究支援基盤の強化において重要な成果である。

高橋明男 厚生科学研究費「実験動物の胚・精子及びそれらの品質保証技術開発に関する研究」総合研究報告書(2000) p 37-44

### 3) 動物行動解析および運動解析に関する研究

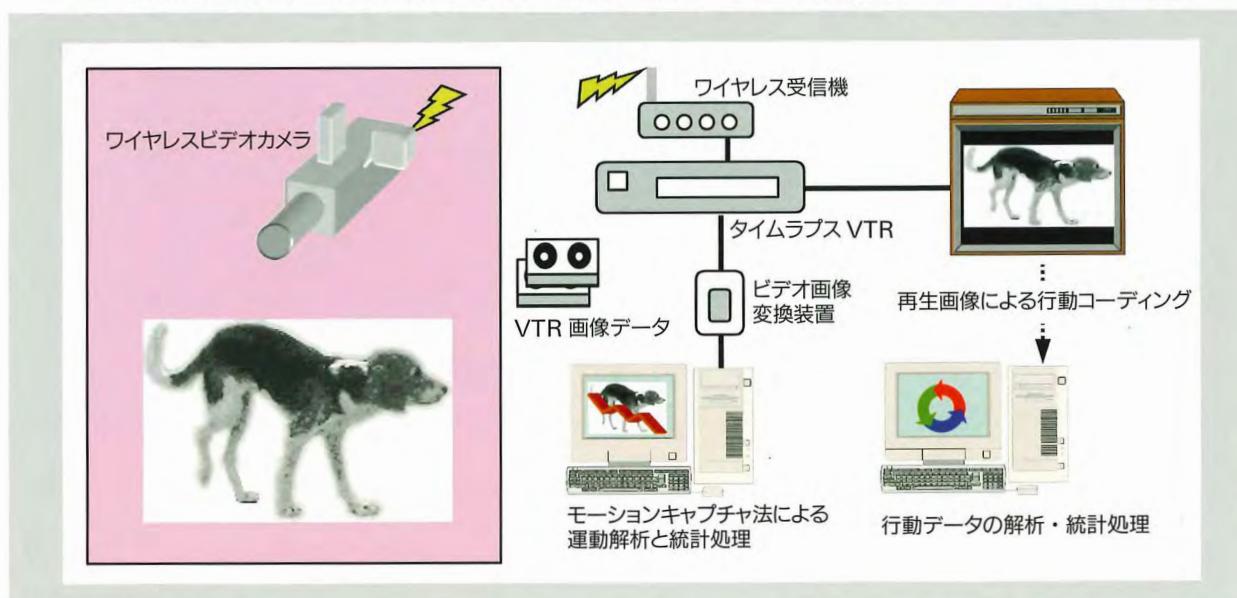
筋ジストロフィーモデル犬(筋ジス犬)の病態解析において行動および運動機能を定量的に解析するため行動学的解析手法の応用について基礎的な研究を行った。これにより筋ジス犬と対照犬との間に定量的な行動の差を示すデータが得られてきている。これらは今後、病態解析や遺伝子治療効果の判定が行動学的側面から客観的に評価可能なことを示す成果である。

## マウス受精卵の凍結保存と個体再生における標準的な操作手順の模式図



凍結保存については1回の操作により100~300個の受精卵を凍結することが可能。右下の写真は里親に里子として哺育されている新生仔で、黒い毛色の仔マウスが凍結受精卵から再生された個体である。

## 筋ジストロフィー犬における行動解析および運動解析システムの模式図



行動解析は情動や高次脳機能に関連する意味のある動きを、運動解析は筋肉や関節の運動機能そのものを解析する。

# ラジオアイソトープ管理室

## 1. 研究目的

当管理室は、本研究所の放射性同位元素（ラジオアイソトープ、RI）使用研究施設における放射線安全管理と、RIを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。

## 2. 過去5年間の主な研究業績

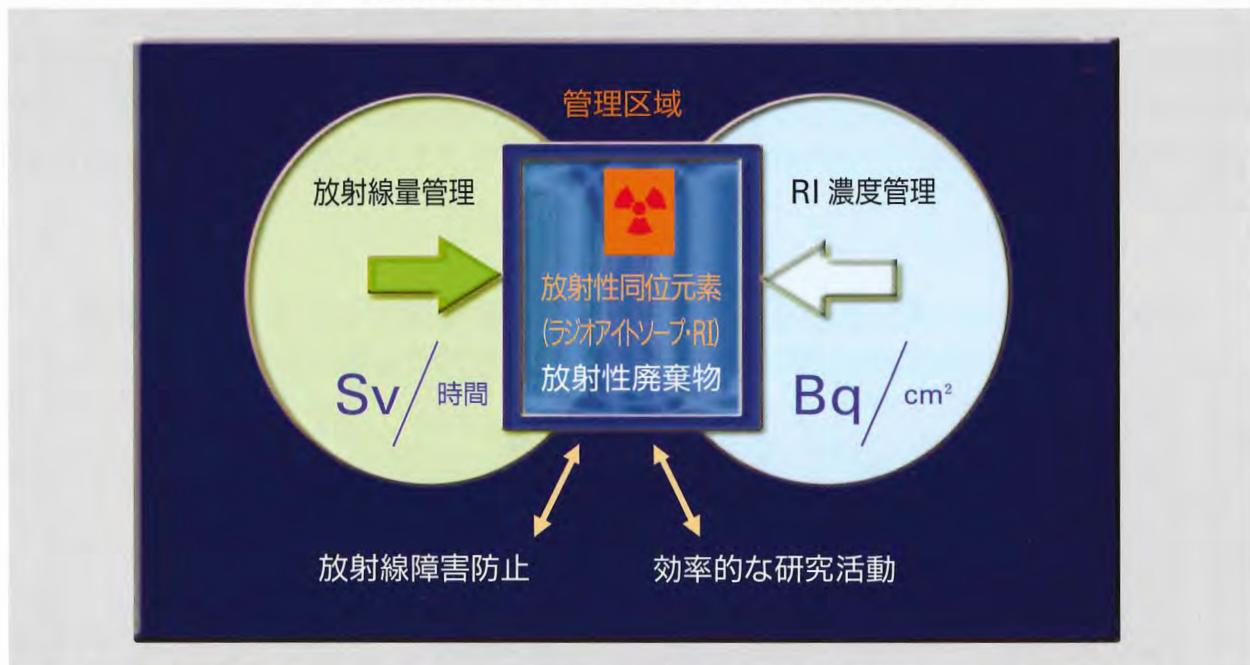
### 1) 効率的な放射線安全管理技術の開発研究－放射性有機廃液の処理に関する研究－

RIを用いた研究の結果生じる放射性有機廃液は、処理が最も困難な放射性廃棄物である。この廃液の処理の過程でダイオキシンを排出しないために実験の際に注意すべき諸点を明らかにし、またこの廃液から放射性物質の大部分を除去することができる簡便な方法を開発した。

### 2) 毛細管電気泳動法を用いた脳神経系の微量構成物質の分析法の開発研究

生化学的な新しい分析法である毛細管電気泳動法を、レーザー蛍光法と組み合わせることにより、高感度で高分解能の、生体組織由来の微量な多成分系試料に適した分析法を開発した。本法により、最近脳内においてその機能が注目されているD-アミノ酸の高感度分析に成功した。

## 効率的な放射線安全管理技術の開発研究



放射線施設における、万全な安全管理を実施し、研究者の放射線障害を防止し、公共の安全を確保する。又、施設の能力を最大限に発揮させ、RI を用いた高いレベルで効率的な研究の場を確保する。

## 1. 研究目的

筋ジストロフィーを始めとする遺伝性神経・筋疾患に対する治療法に関する研究を進め、ヒトへの応用を図るために、モデル動物が極めて重要な位置を占める。筋ジストロフィー犬は、重症かつ進行性の経過を辿り、また繰り返し生検が可能であることから、近年、治療用モデル動物として注目を受けるようになった。筋ジストロフィーの病態解明に関して神経研究所による多大な貢献があったことを背景として厚生労働省に対して申請を行ったところ、筋ジストロフィー犬を飼育し、実験するための中型実験動物研究施設の設立が許可され、平成13年3月竣工した。

## 2. 設立以来の研究業績

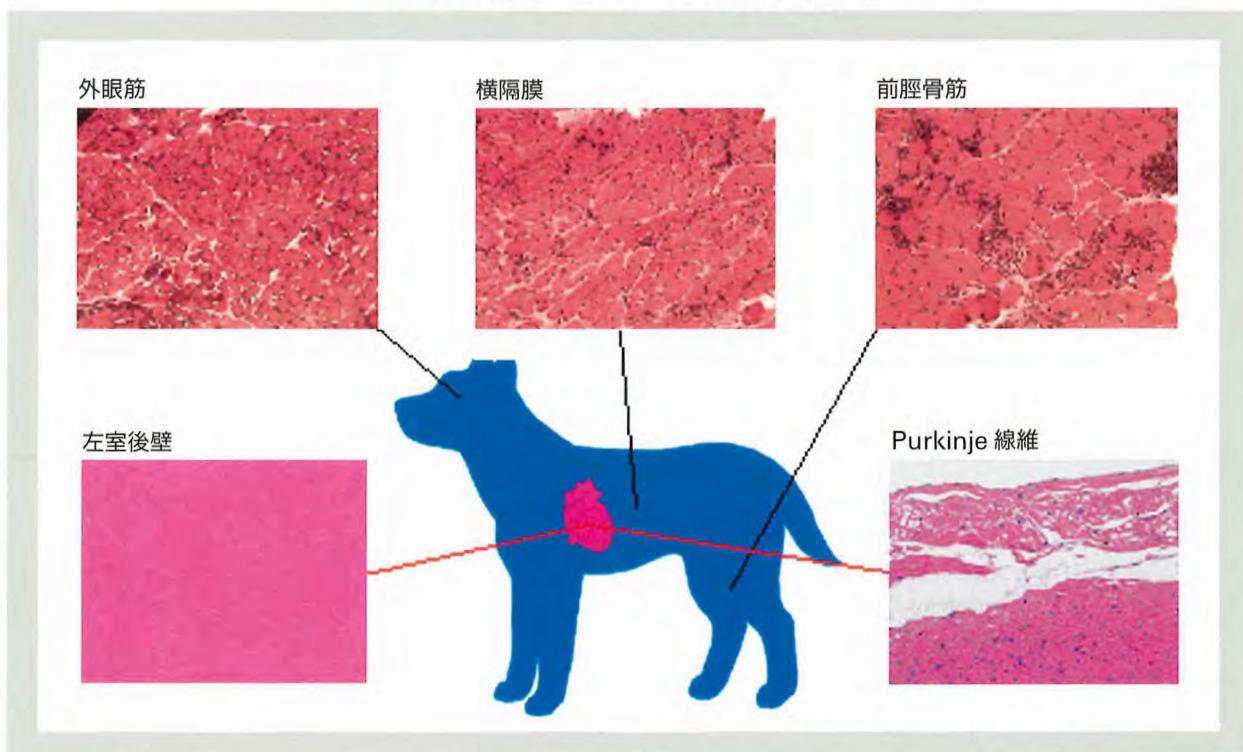
### 1) 筋ジストロフィー犬の病態解明に関する研究

平成13年11月から筋ジストロフィー犬の飼育を開始した。近年、筋ジストロフィー患者においては、人工呼吸器等の整備による呼吸管理の進歩に伴って呼吸不全が減少したことで、心障害が大きな関心を集めている。筋ジストロフィー犬は筋ジストロフィーにおける心障害を追究するための格好のモデル動物であるが、詳細な病理学的な検討により刺激伝導系の一部に特異的な障害を見出した。

### 2) 筋ジストロフィー犬を用いた治療法の開発に関する研究

オーストラリア・マードック大学のHowell名誉教授と共同することにより、AAVベクターを用いた骨格筋に対する遺伝子導入に関する研究を進めている。

## 筋ジストロフィー犬の組織像



Beagle犬に導入された筋ジストロフィー犬 (canine X-linked muscular dystrophy in Japan) では、骨格筋によって、その障害パターンが異なることが観察される。前脛骨筋では、急性の骨格筋変性、壊死が、横隔膜では慢性のミオパチー様変化が認められるのに対し、外眼筋は概ね正常である。心筋では作業心筋 (左室後壁) が比較的正常に保たれるのに対し、刺激伝導系の一部 (Purkinje 線維) に高度の空胞変性が観察される。

寄 稿 文

# 国立精神・神経センター神経研究所 25周年記念に寄せて

篠崎秀夫 厚生労働省医政局長



国立精神・神経センター神経研究所が、このたび創立25周年を迎えたことに対しまして、心よりお祝いを申し上げますとともに、一言、ご挨拶を申し上げます。

国立精神・神経センター神経研究所は、今を遡ること25年前の昭和53年1月に、当時の国立武藏療養所における神経センターとして、神経・筋・発達障害の病因、病態の研究や治療法に関する開発を目指して設置されました。

その後、昭和61年に精神疾患や神経・筋疾患、知的障害その他の発達障害に係る診療、精神保健も含めた研究、研修、情報発信の4つの高度な機能を担うナショナルセンターとして国立精神・神経センターが発足した折、その母体の一つである国立武藏療養所の神経センターも結合され、現在の国立精神・神経センター神経研究所として新たに質量ともに格段の充実を果たしました。

そして国立精神・神経センター神経研究所は、以来、世界の最先端をいく研究を推進し、研究論文誌の最高峰である「NATURE」にも研究成果が掲載されるなど、その輝かしい研究実績を全世界に轟かせております。

私はこのような神経研究所の変遷を通じ、精神保健や精神・神経医療分野の行政に直接関わる精神保健課長、国立療養所課長、厚生科学課長、障害保健福祉部長、科学技術担当大臣官房審議官、保健医療局長、健康局長を歴任する中で、精神研究所をはじめとした国立精神・神経センターが抱えたその時々の課題に深く関わったことを今でも誇りに思っております。

21世紀は、ライフサイエンスの時代であるといわれておりますが、その中でも特に、高度・複雑な脳と心の領域を解明し、人類の最も崇高な部分を司る関連領域疾患を克服するとともに、社会科学的にもこれらの適切な応用を図ることが、高度・複雑化した現代社会にとって最も重要な課題といえるでしょう。

このためには、最先端の新しい理論や技術を踏まえた上で、新たな生化学や遺伝子工学的手法を駆使した関連疾病遺伝子や遺伝子産物の解明、治療法の開発に向けての研究が一層積極的に進められるとともに、社会科学との緊密な連携をより一層図ることが今後は必要不可欠であると考えられます。

このような観点から、2年後には神経研究所は千葉県市川市国府台地区にある精神保健研究所と小平地区において統合されることが予定されておりますが、この統合により、神経科学と精神科学の統合、自然科学と社会科学の統合など、今後の時代をリードするにふさわしい我が国のみならず世界的にも最先端をいく統合された神経・精神科学に関する研究の殿堂が完成することになるのではないかと大いに期待を寄せております。

終わりに、国立精神・神経センター神経研究所員の益々のご尽力をご期待申し上げますとともに、関係者各位の一層のご理解、ご支援を引き続きお願い申し上げまして、創立25周年記念に寄せてのご挨拶といたします。

# 神経研究所 25周年記念に寄せて

滝澤秀次郎 厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長



国立精神・神経センター神経研究所創立 25 周年、誠におめでとうございます。私自身、医学部を卒業しましたのが、昭和 51 年ですので、神経研究所とほぼ同じ経験年数ということになり、我が身の人生経過と重ね合わせていろいろと感慨もあります。

昭和 50 年代はじめというと、EMI スキャンが我が国にも導入され……という時代であったと記憶しておりますが、我が母校医科歯科大の脳神経外科の稻葉教授が、「医科歯科にも、我が国で三台目の EMI スキャンが入った。」と話していたことを思い出します。

何も医療機器だけではありませんが、医学・医術が急速に進展していく時代であったと言っていいでしょう。

神経研究所の歩みもそのような医療界の発展もあって、急速にその実績を積み重ねていったものと思われます。この間の「先達」のめざましい業績・成果はもちろんのこと、そうした累計実績にさらに上乗せしていく研究成果が、益々期待されていることもまた研究所のすばらしい未来像への継続という意味から、私自身大いに誇らしく思っております。

神経分野の研究に関しては、全くの素人である私ですが、神経難病と称される様々な疾患群や痴呆性疾患等の原因・治療法等に関する臨床・基礎研究の進展に、様々な基礎的な研究手法の開発も重要な要素と思われます。

国立のナショナルセンター付属研究所としての地球規模での役割、ポジショニングを十二分に見極めて、今後とも益々の発展を遂げられることを念願するものです。

ところで、平成 15 年度中には、現中部病院が改組されて、国立長寿医療センター(仮称)がスタートすることになっております。六番目のナショナルセンターとして、長寿医療の我が国における中核機関として大いに期待されているところですが、その付属研究所との連携も将来的に重要な課題となるでしょう。神経研究所と長寿医療センター付属研究所とが、様々な研究分野で密接な連携・協力をしていくことによって、我が国における当該分野の研究が相乗的に発展していくこともまた多くの関係者が期待しているところです。

このような関連研究機関との連携は、何も長寿医療センターだけではなく、ゲノム解析、ES 細胞、ナノメディシン等の横断的な研究技術・手法等をめぐる各研究分野間の情報・技術交換さらにはそれぞれ相互の協力・支援体制の確立といった課題も重要であろうと思います。

# 創立 25 周年をお祝いして

伊 藤 正 男 理化学研究所脳科学総合センター



国立精神・神経センター神経研究所の 25 周年をこころからお祝い申し上げます。

25 周年ということは、5 年を一期として 5 期を終わり、6 期に入る節目ということでしょうか。実は、私共の理研脳科学総合研究センターは、5 年一期の 4 期、つまり 20 年时限で設立されました。平成 14 年 9 月に 1 期目を終わり、2 期目に入ります。そう思ってみると、25 年という歳月の重みをずっしりと感じます。神経研究所がこの 25 年間にあげられた目覚ましい業績をたたえるとともに、今後の更なるご発展を祈ります。

折しも、神経疾患の研究が目覚ましく進み、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病といった代表的な神経疾患の病因に深くメスが入れられました。5 年前と比べて隔世の感があります。まだ難しい統合失調症や感情病にも病因解明の手が着々と及んでゆくようで、おそらくこれから 5 年間に大きな発展があるでしょう。

このような急速な進歩は、遺伝子に関わりの深い神経・精神疾患の病因解明に有効な新らしい技術、方法が得られたところにあります。貴神経研究所は国立精神・神経センターの中核として、大規模な病院施設と共に存し、研究試料の入手や、臨床的な試行に我が国でもっとも有利な条件にあります。その利点を生かして、神経・精神疾患の克服に向けて基礎医学と臨床医学・病理学を統合し、さらに他の多くの病院や大学、研究機関の間を調整し、この分野の強力な推進力となってこられたことにこころから敬意を表します。

脳科学研究の現状をみると、過去 5 年間の特徴は、脳細胞の信号伝達、その遺伝子制御を巡って著しい進展があり、多くの病気の原因がその異常としてかなり詳細に把握された所にあり、今後の 5 年間には、さらに大きく臨床応用に近づくと期待されます。一方、脳のマクロの働きの仕組みを理解し、これを工学的な応用に結びつけようとする「脳を創る」研究は地道な土台作りの 5 年間でしたが、次の 5 年間には目指しい成果があげられるものと期待されます。脳の発達過程についての知識から育児・教育への有効な助言を引きだそうと意図する「脳を育む」研究も、ようやく発進の機が熟し、これから 5 年間に大きく成長すると期待されます。理研脳科学総合センターは貴神経研究所からいただいた数々のご助力に感謝し、今後とも密接に協力して脳科学の進展に寄与したいと願っています。

# 日本脳疾患研究の礎を創られた 25 年

生田房弘 新潟脳外科病院ブレーンリサーチセンター  
(新潟大学名誉教授、神経病理学)



早や二十五年が過ぎた、とも、長い二十五年であったとも思う。

最初の忘れ得ぬ想い出は、発足の前、数年間に亘る構想を纏める委員会であった。委員は豊倉康夫先生や里吉榮二郎先生など、錚々たる「神経内科学」の諸先輩と、「精神科」或いは「精神医学」の大御所の方々であった。そんな中、私などが指名されそっと座っていた。病院と研究所の間にブリッジの形では非とも本格的な「神経病理学」を据えたいという願望からであった。

その基本構造を創る席で私は初めて、「精神」と言う言葉と「神経学」という語は同じ脳に由来しながら、それ程まで相譲れないものがあるものか、としみじみ思った。同じ議論が余りに繰り返されるので、「精神は脳から出てくるものではないのでしょうか?」などと単細胞発言をして、苦々しく思われてしまったあの瞬間は、今も記憶している。

これが後に、精神と神経を、上下に並列させ印刷されることにも連なったと思われる。

神経センターの開所式が済むと、精神・神経疾患研究委託費による研究班が幾つも立ち上げられた。その時、昔駐英武官であったという、とてもお元気な、今は亡き仲野好雄様といわれる方と里吉先生の御尽力で、当時の厚生省は「胎児と酸素」の関係に関する研究班も作られ、私がまず昭和五十四年から六年間班長を務め、次いで神戸の松本 悟先生、高嶋幸男先生、更に中村 肇先生へと時代の流れに沿って引き継がれることとなった。私自身はこの研究班のお陰で、胎児発生は病態修復の原点であり、その絶妙なメカニズムに大きな興味を抱き、没頭できたことは本当に幸せであったと今も感謝している。

その後も、精神・神経疾患研究委託費の運営委員会や、評価部会等の委員の末席を汚し得た経験も私にとって大きな勉強であった。それなのに、私自身の定年退官の一九九五年、時の総長 杉田秀夫先生がわざわざ新潟まで御足労下さったことは、誠に光栄な事で、今も忘れ得ない。

他方、年々送ってくださる神経研究所の年報や業績集の膨大で高度な内容には、ただ圧倒されるばかりである。しかも加えて種々の精神・神経疾患委託費によって、二十五年間、日本全国の脳とその病の研究は如何ほど大きく進展したことか。その研究費は日本に於ける研究の原動力で、「日本」にとって如何ほど幸せであったことか。思えば、実に貴重な二十五年に亘る研究所の足跡であり、日本の将来の脳疾患研究の礎を築かれた歴史であったと、心からの感謝と賞賛と期待を述べさせて戴いた。

# 神経センター設立時の歩みと 設立時の苦しみ

里吉栄二郎 国立精神・神経センター名誉総長



国の政策で設立された国立がんセンターや日本学術会議の決議で造られた国立循環器病センターとは異なり、私どもの国立精神・神経センターは、昭和48年から6年余り、関係のある団体と研究者が一体となって推し進めて来た国立センター構想に基づいて造られたものである点が特異である。

進行性筋ジストロフィー、精神薄弱、脳性麻痺、変性性精神疾患、精神疾患など、精神、神経、筋、発達障害の原因究明と治療法の開発を進める大きな国立センターの案を造り、厚生省に提出しようという考えをまとめるために私と島薗教授、福山幸夫教授、成瀬浩部長、森山豊教授、筋ジス協会川端二男会長、精神薄弱者育成会の仲野好夫氏、皆川正治氏らがその内容、方向付けを話し合った結果、昭和48年4月新しい大きなセンターの建設をお願いしたいという要望書を当時の齊藤厚生大臣に提出した。これを受けた大臣官房科学技術審議官の山中 和氏を中心となり、森山 豊委員長のもとで昭和50年3月「精神・神経・筋・発達障害研究体制について」と題する中間報告が科学審議官室で造られた。一方昭和49年に筋ジストロフィーのセンターを造ってほしいと訴え、百億程度のセンターなら造ってよいという内諾を得て、厚生省は準備を開始し、昭和51年1月には厚生省事務次官発令の「国立神経センター(仮称)設立準備委員会」が発足した。秋元波留夫委員長、私が副委員長で、16名の委員が決定した。委員には島薗安雄、椿忠雄、豊倉康夫、祖父江逸郎、黒岩義五郎、成瀬浩、森山豊、福山幸夫、塙田裕三、勝沼信彦、江橋節郎、生田房弘、山中和、石丸隆治の諸氏である。ここでは8回にわたる委員会でセンターの骨格、構成、組織が検討され、「国立神経センター(仮称)案」が決定され、当座の計画、予算要求も検討された。詳細は神経センター年報第一巻に掲載されているので参考にされたい。

昭和48年(1973年)より始まった第一次オイルショックは急速に発展、経済状態は悪化し、昭和49年田中首相は辞職、昭和51年春には、ロッキード事件で逮捕され、本センターの建設も難しくなってきた。当初は場所も新たに造る予定であったが、交通の便の良い場所も少なく、国立武藏療養所が土地も広い点でここに設置することに決定し、予算も通っている点で昭和53年1月、4800m<sup>2</sup>、4階建ての研究所と3階建て病棟が完成し、4月24日小澤辰男厚生大臣臨席の元で開所式が行われた。当時はスタッフは鳥取大学教授をやめて参加した有馬正高部長以下8部長16室長、定員は研究職20名、併任研究員20名で、私は6月1日に神経センター長として東邦医大から着任した。

## ～神経センター発足後の苦しみ～

発足時研究所の定員は8部16室、研究職は20名、併任研究員20名で、政府の定員削減計画の為に定員は計画案の1/3しか得られなかった。そこで、これでは研究が出来ないので大蔵省と直接交渉を重ね、非常勤職員として流動研究員という新しい制度を準公務員として取り扱うことが承認され、総額7千万円の予算を頂けた。これは3年限りの準公務員として給与、規則も研究所のスタッフが作成した。この新しい制度は他の国立研究所や財団も応用するようになり、現在に至っている。一方研究費も規定ではかなり不足する為に1億9千万円の神経疾患委託研究費を頂

---

き、神経疾患研究推進委員会を造ってその運営に当たることになった。これは学識研究者 10 名と国立武藏療養所長、神経センター長、厚生省科学審議官、母子衛生局長、公衆衛生局長の 5 名の委員で運営され、その御陰で研究費の不足は補えるようになった。

神経センターはその後も年々整備、拡張を行い、昭和 56 年には 11 部門 25 室、病院特殊診療等の外来部門、160 床の病棟部門、小児神経部門には、重症心身病棟 2 病棟、神経疾患委託研究費も 4 億円 16 課題となり、57 年にはリハビリ機能訓練棟、昭和 61 年には動物研究棟 2700 m<sup>2</sup>が完成した。

昭和 60 年(1985 年)神経センター発足以来 7 年を経過し、研究所も 12 部 28 室となったので、国立センターへの移行を考え、当時の自民党副総裁、金丸信幹事長に移行を御願いしたところ、厚生大臣渡辺恒三氏が来院、視察をして国立センターになることを内外に発表して頂いた。昭和 60 年 6 月国立病院、療養所の統廃合と一緒に国立センターになることが同年 10 月に厚生省から発表された。ところが、行政改革案では国立武藏療養所、神経センター、国立精神衛生研究所、国立国府台病院の 4 施設を統合してセンター化することが提案され、従来進められて来た国立神経センター案ではおさらなくなってきた。この問題を解決のため国立武藏療養所神経センターに関する懇談会が委員、関係団体の役員、研究者など 27 名の委員と大池保険医療局長、木戸修審議官、佐々木国立療養所課長の 30 名で数時間にわたる激しい討論を 6 回行い、名称は、国立精神・神経センター、縦書きの場合は精神と神経を並列して書くことが決まり、英文では National Center of Neurology and Psychiatry に決定した。当時の約束では全施設を小平に移し、新しい総合病院と研究所を造る予定であった。

昭和 61 年(1986 年)国立精神・神経センターが発足し、総長は島薗安雄氏、私は神経センター長から神経研究所長に就任し、第 3 番目の国立センターが発足した。平成元年には私が総長に就任したが、当時研究所は所長以下 12 部長、35 室長、併任部長 2 名、併任研究員 28 名、流動研究員 28 名、賃金研究員 2 名の計 108 名の研究者に大学院生を加え、當時 200 名の研究者が活躍するようになった。

平成元年私が総長に就任したあと、念願であった新しい研究所を設計し、地下 1 階、地上 6 階約 6000 m<sup>2</sup>の新研究棟が平成 2 年末に完成させることが出来た。研究所はその後発展し、定員も増加し、委託研究費も 7 億に増加している。

設立後 25 年を迎えるが、設立当時の事情を記録に止めておきたいと思って長々と述べてみた。設立以来大変優れた業績をあげ、研究所の評価を高めて頂いた多くの研究者、スタッフには心から感謝したい。創立当時のスタッフからは多くの教授、研究指導者が出ており、この研究所の目的の一部は充分に果たせたものと思っている。また、初期には長期に宿舎に泊まってご指導を頂いた Kim 教授、J.H. Austin 教授、M. Norman 教授など大変懐かしく想い出しが、神経研究所が今後益々発展し、成果をあげて行くことを心から期待している。

# 神経研究所開設25周年を祝って

大熊輝雄 国立精神・神経センター名誉総長・大熊クリニック院長



国立精神・神経センター神経研究所が昭和53年に開設されて、本年で25周年を迎えることを、心からお祝いしたい。

神経研究所は、最初は国立武藏療養所に付属する「神経センター」として設立されたことはご存じの通りである。これは秋元波留夫先生が国立武藏療養所長時代の昭和40年代に、国立の精神神経学研究所、あるいは脳研究センターの設立に熱意を燃やされ、武藏療養所を基盤にして研究、臨床を包括するかなり大規模な研究センターを設立する計画を立てられたことに始まる。しかしこの計画は当時は国の認めるところとならず、その頃たまたま筋ジストロフィー協会、知的障害児の手をつなぐ親の会などによって国立研究所設立運動が行われていたので、これらと合わせる形で、原計画よりもはるかに小規模の形で、国立武藏療養所神経センターが設立されたのであった。

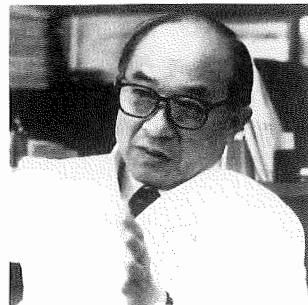
しかし、神経センターが神経科学に関するわが国最初の国立研究所として設立されたことの意義はきわめて大きかったと思う。事実、これが基盤になって、その後歴代の優れた所長並びに研究員の方々のご努力によって、現在ではわが国だけでなく、世界でも有数の先端的研究施設に発展し、当初の精神医学、神経学の総合的研究所という構想に近づきつつあると思われる。

神経センター設立当時は、武藏療養所は病床数が1000前後の古い形の大きな精神病院であり、神経内科、神経小児科などが併設されたが、全体的にはとても国立センターの病院とは言えなかった。一方、神経センターは神経学出身の研究者の方が多く、研究部の数が少なかったこともあり精神医学に関する研究部は第3部一つだけという状態だった。このようなアンバランスは、昭和61年に、神経センターが神経研究所として武藏病院、国府台病院、国立精神保健研究所とともに国立精神・神経センターとして統合されてからも必ずしも解消されているとは言えない。近いうちに国立精神保健研究所が小平キャンパスに移転、新築されると伺っているので、精神保健研究所の生物学的研究部門が充実されれば、神経研究所と合わせて、わが国を代表する精神・神経学の研究施設になるであろう。出来れば病棟部分も出来るだけ早く新築し、わが国を代表するバランスのとれた精神医学、神経学の臨床研究の場が作られることが望ましい。

神経研究所の一層のご発展を祈念する次第である。

# This is the place

杉田秀夫 国立精神・神経センター名誉総長



”This is the place” 記念碑は、米国 Utah 州、Salt Lake City に建てられている州を象徴する碑である。1830 年ジョセフ・スミスによって Jesus Christ, Latter-Day Saint 即ち Mormon 教が創立されたが、異教徒として迫害を受けブリガム・ヤング率いる信徒等は、New York から幌馬車にゆられながら西方へと逃げて来た。途中幾多の苦難に耐え、Salt Lake City 郊外の渓谷を越え、この場所こそ我々の安住の場所と決めた。今日この歴史的事実を記念して記念碑が建てられているわけである。私は、国立精神・神経センター神経研究所は、我国の Neuroscience の This is the place であると信じている。

1978 年 4 月、国立武藏療養所神経センターは、8 部 16 室の研究所で発足した。開所式当時私の所属していた疾病研究第一部には、備品と名の付く者は皆無で、アイスクリームストッカーが 2, 3 個あるだけであった。式典に出席されたゲストの一人は、この研究室を見て、ここはダンスホールにでもするのですかと嘲笑とも聞こえる言葉を発せられた。その時の屈辱感は、今もって忘れる事は出来ない。第一次オイルショックの苦しい経済状態の元で建設されたとは言え、これが国立の研究所かと疑いたくなるような粗末な建築であり同時に極めて狭かった。1989 年 1 月初代の里吉所長より所長職を引き継いだがすでにその時研究所本館新築の構想が具体化しつつあった。

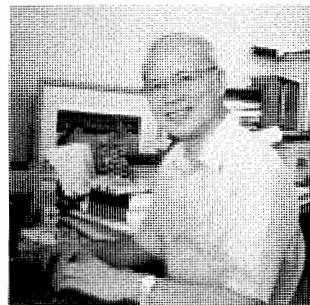
1991 年念願の研究所本館の竣工の運びとなったが、この間 5 年の歳月を要した。この 5 年間は、決して平坦な道のりではなかった。小澤部長(現名誉所長)を委員長とする建築委員会では、失望したり時には激怒したり実りの少ない議論を繰り返した事を鮮明に思い出す。

研究所本館落成後は皆が水を得た魚のようにそれぞれの分野で成果を挙げ研究所のその後の発展に大いに寄与したのである。時はめぐりはや 1/4 世紀が過ぎ、その間研究所長も代わり本年 4 月から金澤所長を第 5 代目の所長に迎えることとなった。1989 年 1 月から 1994 年 2 月までの 5 年間私は所長を勤めたが、この 5 年間は私の一生の中で最も充実した楽しい時期であったと思っている。私は研究所に有形のものは何も残さなかったが強いて言えば、研究所本館前の林の中にバーベキューの為の石のブロックを作った事と研究所各部の親睦の意味も考えて所内の各部対抗ソフトボール大会を始めた事くらいであろうか。今は大枚をはたいて購入した杉田杯の授与式に毎年出席出来るのを楽しみにしている。時はすでに 21 世紀に入っている。

神経研究所が今後永く Neuroscience の This is the place であり続ける事を祈っている。

# 神経研究所と共に歩んだ激動の歳月

小澤謨二郎 神経研究所名誉所長



30年以上前、精神・神経・筋の疾患や神経系の発達障害(正確な用語ではないので異論もあろうが、簡単のためにここでは以上を総称して神経難病と表現しておく)に悩む患者さん達が、自分たちの疾患の本態を解明し治療手段の開発を目的とする専門の研究所を造って欲しいと厚生省に日参し、ついには当時の田中首相にまで陳情して出来たものが、現在の神経研究所である。

1978年、本研究所が神経センターという名前で発足した頃には、誰も知らない全く無名な施設に過ぎなかった。当時の学問のレベルでは神経難病はその本態や治療を研究するには難しすぎた。研究の焦点が定まらなかったのである。こうした研究所が、開所間もなくから脚光を浴びることは期待することの方が無理であった。本研究所では、このような状況を補うために、基礎医学の研究部を多く作り、神経難病研究を援護し、学問的な牽引車として働くような構成がとられていた。

1987年クンケルらのジストロフィン遺伝子のクローニング以来、状況は激変した。この時に当たって、神経研究所は世界的な神経難病の本態解明と治療法開発の研究の大革命のうねりの中心に躊躇うことなく突入した。研究所の評価はその業績によって定まる。世界の神経難病研究の専門家がその研究業績をどう評価するか、それに尽きる。それ以後神経研究所は、人手不足にあえぎながらも神経難病に関する最上級の業績を数多く挙げて、世界の指導的立場を確立してきた。一方基礎医学においても、世界の誇る数多くの優れた業績を上げ、牽引車としての役割を十分に果たしてきた。

本年は、神経難病研究の新時代への道が開かれてから丁度15年、25歳となった神経研究所は日本では神経難病研究のメッカであり、世界でも知名度の高い研究所に成長した。この間に示された研究所員の神経難病克服への熱意と、努力はこの限られた誌面で語り尽くせるものではない。さらに日頃あまり注目されない管理部門などの担当者の功績も強調しなければならない。

私は、1978年開所時から部長として、1994年から6年間所長として、学問の大変革の歴史の渦の中にあって、多くの変遷を身をもって体験してきた。現在外国での国際学会などで受ける神経研究所の評価と称賛とは、昔を知る私にはこの上なく嬉しい。

古くから、「守ることは作るよりも難しい」ともいう。しかし、現在・未来の優秀な研究所員によって、神経研究所がますます発展し、神経難病の解決に貢献し、多くの患者さん達の期待に報いるであろう事を私は信じている。

# 桜と組織

堺 宣道 公害等調整委員会  
(前 精神保健研究所長)



桜というと、本居宣長の「敷島の大和心を人間わば朝日ににおう山桜花」を思い浮かべる。日本・桜・ワシントン・ポトマックの連想もあるうし、人それぞれであろう。

国府台の地では、里見公園のソメイヨシノ 枝垂桜 病院の入り口の八重桜 中庭の早咲きの桜などさまざまな桜がある。特に私のお勧めスポットは、運動公園と千葉商大の間の桜並木で、風のない穏やかな日に満開のそこを歩くと、とても良い桜の花の香りを満喫できるのを今年発見した。来年も楽しみにしていたが残念ながら退職になってしまい、通勤のたのしみがなくなってしまった。

国府台のセンターの桜も良く見ると天狗巣病に罹っている桜が散見される。かの並木道の桜も同様である。また、苔が生えている桜もある。これらは、老齢化による等して木自体の勢いが無くなつて来ているためで、そろそろ更新の時期に差し掛かっているのかもしれない。東京の桜の名所のひとつに、千鳥ヶ淵があるがあの桜もそろそろ更新の時期だそうだ。名所といわれる千鳥ヶ淵の桜もそれほど古いものではなく、第2次大戦の後に植えられたものだそうで、それほど昔からの桜ではないらしい。50年がひとつの目安であろうか。企業も同様で、50年が目安といわれており、米国(多国籍)のGEが珍しい一つと言われている。GEにしても、つい冷蔵庫等の家電メーカーや医療器械メーカーと思いがちであるが収入の大半は今や金融業である。組織もおそらく同様であろう。精神保健研究所は50年、神経研究所25年であるからその2つの研究所を基として新研究所の設立は時宜を得たものといえよう。ただ単純に両研究所の延長であつては今後の展望は開けないのであって、あくまでも新しい苗木を植えることによって素晴らしい未来が開けるに違いない。病院も同様であることはいうまでもない。その際、過去との決別になるが、先人たちの辛苦に対しての敬意は決して忘れてはいけないことである。

## 神経研究所への期待

高嶋 幸男 柳川療育センター長  
(前 神経研究所長)



昭和 62 年に神経研究所疾病研究第 2 部長として赴任したとき、国立精神・神経センターとは何か、その神経研究所の役目は何かと、使命を自問しつつ、名答を得る間もなく退官を迎えたようと思う。試行錯誤した幾つかの仕事を振り返り、統合後の研究所の弛まぬ、末永い発展に期待したい。

九州大学から鳥取大学へ移った頃、精神・神経疾患委託費の生田班へ参加させていただいた。この委託費の研究班は当時は新鮮であり、日本の精神・神経疾患の研究を活性化し、神経研究所の認知と発展に大いに役立っていた。発達障害研究でも、小児神経のみならず、代謝異常や先天異常等の小児医学分野、生化学、神経生理や神経病理等の基礎医学分野、更に周辺の産科学や公衆衛生等の精神・神経の周辺医学へ拡大して、大きな交流の輪ができたように思う。今は、研究費も大型化したが、しっかりと根を下ろしたセンターの真髓を大きく育てることが重要である。

流動研究員制度によって、全国から多くの若い研究者が集まり、一定期間研究に没頭し、各地へ帰って行った。これもまた長期的にみて、センターの大きな知的財産となる。各人が立派な研究をし、多くの研究成果を論文として完成させることは本人の貴重な業績であり、本人の飛躍につながる。また、ここでの人作りの努力は国内外で人を育て、次の世代へ継承されていることは大きな喜びである。

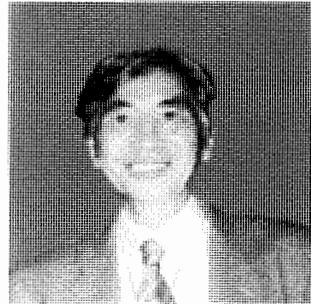
私の発達障害の研究では、関東を初めとして、全国各地の病院の協力で、周産期疾患や小児神経疾患の剖検脳の神経病理学的検査をさせていただき、研究の基盤となり、ヒトの疾患の研究ができた。剖検を承諾していただいた方々のためにも、脳組織バンクとして、難病の研究資源とする努力したが、センターの役目として重要性が認識されていたにもかかわらず、確立することができなかったことは残念である。しかし、情報のネットワークとして残ったことは誠に幸いである。

平成 10 年に武蔵病院の臨床検査部長となり、病院と研究所との交流の重要性を改めて認識した。病院は診療に多忙であり、研究所は独自の基礎研究に専念しており、間に何か必要なものがあると感じた。臨床研究の活性中心となるように、臨床研究室を作ったが、もっと交流できる体制が必要である。センターにしかできない仕事は多いと思う。

最後に、神経研究所長を短期間務めた。ここでは、一人一人を大切に伸ばすことの重要性を学んだ。個人が伸びることが各部の発展であり、各部が伸びることが神経研究所全体の発展となるという信念は小さいところで実行できた。今後、神経研究所と精神保健研究所が統合されても永遠に伸び続けてほしい。

## 草創期の想い出

有馬正高 武藏病院名誉院長・東京都立東大和療育センター長  
(元 疾病研究第2部長)



厚生省が国立神経センター(仮称)設立に関する中間答申を発表し、建設に取りかかるまで話を聞いたのは、鳥取大学脳研に勤務している時であった。暫くして、武藏療養所秋元所長や東邦大学里吉教授からお声がかかり、当時の厚生省の担当課長が学部長に直接交渉におよんで、慌ただしく赴任の話が決まった。

昭和53年初め、武藏療養所の管理棟の一室で新しい部長予定者の人たちと顔を合わせる機会があった。中間答申にある4階建ての研究所と7号館は建築途上で、そこに入る機材と人達や運営方針について思いを巡らせた。

新年度となり、開設記念式と厚生大臣の植樹が新しい玄関前で行われ、新任の猪瀬療養所長の指示でセンター職員を代表して、しっかりとります。という意味の挨拶を行った。ほどなく、里吉センター長が着任され、部長会を意志決定の場とする運営方針が次第に固まって、各研究部とも研究が進展するようになった。

各研究部が責任をもつ年度予算の執行と事務手続きの内規、流動研究員採用の方針、文部省科研費の申請資格の取得、大型機器や図書室等の共用備品の整備、部長選考要領の内規など、数年間に、神経研究者は大小さまざまな業務が受け持ちになったことは、その後の内外の活動に大きな礎となったように思う。療養所という全く違う機構のなかに、大型の予算をもつ研究組織ができる、事務管理者にとってもとまどいうことが多かったであろう。

先頭に立ち道を開拓した里吉センター長や家主となった猪瀬所長にとってもそれぞれの理想と現実の狭間で苦渋の道程と思えた。

ともかくスタートした神経センターであったが、6号館、7号館の開設と運営についても考えるようにとの猪瀬所長からの指示があり、人事や物的整備について意見を述べることになった。内科的な日常診療の体験からすると、居住保護を主体とする精神療養所の一般医療機能の落差は大きく、病棟医に任命された人達は絶望的な気持ちに陥りがちであった。

しかし、これは武藏療養所に限らず、隔離して、長期ケアを主務とする方へ、当時の国立療養所にとっては、平均的な水準だったのであろう。念願であった国立センター化への道は平坦ではなかったが、昭和61年公式に発足し、それと同時に筆者は武藏病院長に配置換えをとなり、さらに、国府台病院勤務も体験できた。自分たちを育ててくれた神経センターを懐しみつつ、国立精神・神経センターが後世に残る実績を築くよう願っている。

# 神経研究所 25 周年を祝って

安藤一也 介護老人保健施設ルミナス大府施設長  
(元 疾病研究第4部長)



私は現在の神経研究所の前身である武藏療養所神経センターの発足半年後から国立精神・神経センター神経研究所と改称されて半年後の 1978 年 4 月に国立療養所中部病院長に転任するまでの 9 年弱の間、疾病研究第 4 部の部長を務めました。第 4 部は神経変性疾患研究部門で、運動ニューロン疾患、パーキンソン病(PD)、脊髄小脳変性症(SCD)の 3 つの代表的神経難病が研究対象でした。

私はそれまでひたすら臨床に従事していましたので、出来るだけ治療に結びつく研究を行いたいと思っていました。幸い室長に神経病理の向山昌邦先生、電気生理とリハビリの眞野行生先生、眞野先生が 3 年後に転任された後は、神経化学の足立皓岑先生が就任して研究室での研究、病院の神経内科の診療に従事し、流動研究員、賃金研究員、研究生の方々と一緒に研究を推進してくれました。特に、SCD のモデル動物である数種の遺伝性運動失調マウスや薬物性運動失調ラットの運動分析、脳の生化学、病理学、TRH などによる臨床薬理学的研究は、4 部をあげての多面的総合的な研究で、多くの実績をあげ、祖父江逸郎先生を中心に行われた SCD の治療薬としての TRH の開発研究の基礎資料として貢献することができました。

私は 1970 年から名大で PD に対するレボドバの開発治験を始め、その後もドパミン系を強化する新薬の臨床研究を行い、PD 友の会とも親しかったこと也有って、週 1 回の武藏療養所神経内科外来の私の診察日は PD の患者さんが遠方からも来院され、夕方暗くなるまで診察することも少なくありませんでした。

多摩地区の保健所の難病検診も積極的に行っていましたので、沢山の患者さんが来院され、神経内科スタッフの協力も得て種々の検査や長期にわたる治療効果のフォローを行うことができました。1985 年頃からは、長期治療中に痴呆化する人が少くないことから PD に伴う痴呆の問題に関心を持ち、びまん性レヴィ小体病との関連にも注目して、研究発表を行ってきました。

私は、中部病院長に就任してからは、療養所を長寿医療のナショナルセンターに昇格させるため努力を重ね、7 年前に長寿医療研究センターが竣工し、来年秋に病院も含め国立長寿医療センター(仮称)に昇格することになりました。私はこうして 2 つのナショナルセンターと関係をもつ事ができて幸せと思っています。東京での 9 年弱の研究所在任中、多摩地区はもとより首都圏の方々と広く交流をもち豊富な経験を積むことができ感謝しております

神経研究所の今後の御発展を祈っています。

# センター設立運動初期の思い出

成瀬 浩 財団法人東京顕微鏡院内  
マスクリーニング精度管理センター施設長  
(元 診断研究部長)



センター設立運動に多少関係した小生にとっては、この運動の初期の事を現在のセンターの方々に知って頂きたいと思い寄稿させて頂きます(詳しい歴史的な事実は、里吉元総長その他の方が書かれるとと思いますので、個人的な印象を中心に)。小生は、昭和41年から、新生児スクリーニングの研究を始め、その全国的実施の為に、当時の日本母性保護医協会の会長だった故森山豊先生には随分お世話になりました。当時の先天異常研究の中心だった先生は、新しい発達障害予防の研究にも強い関心を持たれ、その後、色々な事で指導・援助して下さいました。

日本での障害関係の研究の発展を強く希望して居られた先生は、普段から親しかった、障害者の家族会の中心的な方々と、何人かの広義の発達障害の研究者を含め、研究センター設立運動推進のための努力をされました。小生にもその集まりに参加しないかと誘われました。昭和46年頃の事と記憶しています。研究者としては、里吉先生、東大神経内科豊倉教授が初めから参加され、家族会関係では、手をつなぐ親の会の専務理事(後の理事長)の故仲野好雄さん、筋ジス協会理事長の故河端二男さん、その他2~3の各種障害の家族会の熱心な方々が中心だったと思います。筋ジス患者会代表の方も参加して居られました。これ等の方々が、その後のセンターを設立運動の民間側の推進力だったと思います。

初めは、発達障害、筋ジスの問題など比較的限られた対象について議論していましたが、より広い研究課題のための研究センターを目標にしようという話に拡がりました。昭和47年には、故内村祐之先生・故沖中重雄先生・故森山豊先生を中心とした、ほかに10人の研究者、5人の家族会関係者、そして福祉行政分野の代表格の太宰博邦元厚生省事務次官が加わり、総勢19名の「国立精神・神経・発達障害センター(仮称)設立懇談会」が正式に発足しました。数回の会議の末、正式の要望書が国に提出されたのが48年4月と記憶しています。

小生は、当時は種々の理由で厚生省に伺う事が多かったのですが、この要望書の実施のため、科学審議官(初めは岩城さん、途中から山中さん)が随分とご苦労されていた事を覚えています。また、この他にも、何人かの中堅官僚の方々が実現に向けて努力されたとも伺っています。この方々のお陰で、昭和49年には検討費が予算化され、49年度後半、科学審議官室主官の精神・神経・筋・発達障害研究体制検討委員会(委員7名)が組織されました。

この頃になり、小生は、初めて、国立武藏療養所で当時の秋元波留夫所長を中心に、昭和44年頃から、国立の研究センターを設立する必要性について論議が行われ、48年には「国立精神神経センターの基本構想」の書類が作られていたという事を知りました。(この流れについては、武藏療養所に関係した方からの寄稿があると期待します。)この秋元先生を中心とした方々の永年のご努力と、上記の流れが統一され、昭和50年度後半から、国立療養所課が事務局となり、全国から選ばれた壱拾数名の委員を擁したセンターの設立準備委員会の発足し、今のセンターが誕生するに至ったのだと思います。

センター設立を強く望んだ人たちのためにも、益々センターが活躍をされる事を心から期待しています。

# センター誕生の歴史

宮本侃治

(元 代謝研究部長)

1978年(研究所建築は、1977年)以来1/4世紀経ったのだと思うと夢のようです。開設に至るまで深く関わった私も、その歴史についての記憶が曖昧になってきて、生みの苦しみの記録を残しておくことが必要だと考え筆をとりました。

まず、脳・神経系の諸疾患について、その病因解明、治療、予防までを包含した「国立脳・神経センター構想」という小冊子(1968年)が秋元波留夫国立武藏療養所(以後「武藏」と略す)所長から所管の厚生省療養所課に提出されたのが最初です。秋元先生は、東大退官後、武藏に移られこの構想のための委員会を設置され、帰国後すぐ武藏に移った私も出勤の第一日目からこの委員会に参加しました。しかし、厚生省は既に病院課所管の国立がんと循環器病の二つのセンター、および精神衛生課所管の国立精神衛生研究所(精研, nonbiologicalの研究所)を持ち、事態は簡単には進捗しませんでした。特に精研との併立が問題となり、武藏と精研の委員が数回にわたり話し合いを持ちましたが、精研の先行権のことで進捗しませんでした。この案について、各領域の医学者が、基礎医学研究者、知能障害や筋ジストロフィーなど患者家族会代表の思惑がそれぞれ異なり、八方すくみの状態が続きました。

6年経って1974年やっと厚生省科学技術審議官室の調整により精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会(委員長森山豊)が設置されました。その段階で1975年私も厚生省療養所課の併任となり、着任当日より大谷藤郎課長のもとで市山事務官とセンター計画の10億の備品予算の積み上げ作業を深夜までさせられることとなりました。1976年にやっと予算の裏付けをもった療養所課所管の「国立精神・神経・筋・発達障害センター(仮称)設立準備委員会」(委員長秋元波留夫、委員16名、別表)が発足したわけです。以後8回にわたり研究領域、研究員(医学領域以外の研究者、研究員の流動性)、研究費、設置場所、名称などが白熱討議されました。その結果は「同準備委員会中間報告(1977. 1)」としてまとめられ、場所は武藏に、国立がんセンター方式として、武藏は病院部門に包括される。また、研究部門に臨床研究(8部)と基礎研究(10部)の計18部および共同利用部門を設けるというものです。まず、1977年に7億の予算により4400m<sup>2</sup>の研究所の建築が行われ、1978年予算として第一次案の臨床研究4部と基礎研究4部、定員26名が13億の予算で発足したわけです。余談ですが、センターの名称が最後までもめて、脳・神経センター、精神・神経センター、神経センター、心身障害センター、発達障害センターなどの案が出て、結局精神・神経センター(National Center of Neurology and Psychiatry, 英文では順序が逆になっていることに注意)に落ち着きましたが、最後までその順序についてもめ、精神を並列することになりました。

下記の委員の方々と共に、厚生省の当時の歴代療養所課長(大谷藤郎、吉崎正義、北川定謙)、課長補佐(金森仁作、佐々木輝幸、広瀬省、上田茂)、また家族会(仲野好雄、川端)の諸氏の尽力を忘れられません。以上の流れの中で終始一貫ねばり強く尽力下さった秋元波留夫武藏療養所所長と後の大谷藤郎医務局長のご努力がなかったら、本センターの実現は難しかったと思う程です。以上センター誕生の記録を簡単に書き留めました。

---

## 国立精神・神経・筋・発達障害(仮称)設立準備委員会名簿

秋元波留夫	国立武藏療養所所長(精神科委員長)	塚田 裕三	慶應義塾大学医学部教授(生理学)
里吉栄二郎	東邦大学医学部教授(神経内科副委員長)	勝沼 信彦	徳島大学医学部教授(生化学)
島薗 安雄	東京医科大学教授(精神科)	江橋 節郎	東京大学医学部教授(薬理学)
椿 忠雄	新潟大学医学部脳研究所教授(神経内科)	生田 房弘	新潟大学医学部脳研究所教授(病理学)
豊倉康夫	東京大学医学部脳研究所教授(神経内科)	黒岩 義五郎	九州大学医学部脳研究施設教授(神経内科)
祖父江逸郎	名古屋大学医学部教授(神経内科)	山中 和	厚生省大臣官房科学技術審議官
成瀬 浩	国立精神衛生研究所部長	石丸 隆治	厚生省医務局長
森山 豊	日本母性保護医協会長		
福山 幸夫	東京女子医科大学教授(小児科)		

# 疾病第三部を振り返って

融 道 男 東京医科歯科大學名誉教授  
(元 疾病研究第3部長)



私が東京医歯大の神経精神医学教室で専任講師をしていた時に、島薦教授より国立武藏療養所神経センターがこれから始まるから、参加して研究するようにと話された。そのために秋元波留夫武藏療養所所長とお会いし、センターの展望を説明されたのである。

1978年5月に、島薦教授が併任部長となり、私は、渡部修三氏と共に室長として赴任した。精神疾患を研究する疾病第三部を作るために、渡部君と2人で考えながら奔走した。構成員は、私たち2名、センター研究員侯賀、高嶋氏、暫くして流動研究員として西川、仙波氏が参加し、T大理学部の卒業研究生が2、3人加わった。その後、流動研究員は、三ツ汐、野田、市川、車地氏ら、卒業研究員も毎年入れ替わった。また併任研究員として渋谷氏も参加した。原因不明の、人格の病である精神分裂病を解明しようとする目的に向かって、全員が心を一つにして研究に励んだことであった。たくさんの先生方から研究方法も学んだが、市山新教授(生化学)、岸清先生(脳解剖学)には、直接教えていただき、またB.Scattton(仏)、P.Seeman(カナダ)先生お二人の許へは、研究員それぞれが留学して親身な指導を受けた。

疾病第三部は、精神疾患に対する生物学的解明を目的としていたが、最初は主に分裂病を対象として研究を開始した。分裂病の治療と予防のために、その病因と病態を解明することがわれわれの目的であり、課題であった。まず、神経伝達物質を中心に、代謝物、酵素、各種受容体、神経ペプチドを含めて、脳各部位を測定することが最初の研究方向であった。

当初に分裂病の動物モデルに、覚醒剤を与えて動物脳の神経伝達物質などを測定する研究をした。1980年になって、分裂病のpost-mortemの脳の研究を始めた際に、外部の精神科医と内科医の方々にも協力をいただき感謝している。

4年後の1984年6月には、第14回国際神経精神薬理学会がフィレンツェで開催されたので、第三部の研究員らが参加し、発表した。当地では、内外の分裂病の研究者と交流し、その後の研究の展開にとっても有意義な学会参加となったことが嬉しかった。

トスカナは麦秋にして旅なれば今振り返ると、センターの開設から7年間は、自分にとっても精神医学徒として、かけがえのない充実した7年間の研究生活であったと思う。

## 【写真説明】

1984年6月中旬に第14回国際神経精神薬理学会がフィレンツェで開催された時、参加した疾病第三部の面々。左より、三ツ汐、渋谷、高橋(東医歯大)、稻永(久大)、融、車地各氏。学会看板の前で(1984年6月22日)。

## 小平・萩山の思い出

鈴木 義之

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授  
重症心身障害児なす療育園施設長

(元 疾病研究第5部長)



私の小平(神経センター、神経研究所)とのつながりは1982年に始まり、あまり長期間ではありませんでしたが、充実した数年間を過ごすことができました。疾病研究第5部の新設ということで、張り切って研究室の設立に取り掛かったことを覚えています。当時としては決して少くない研究費をいただき、こんなに優雅な仕事ができる世界があるのかと、当時の大学の状況と比べてあまりの落差に驚きました。

自分で習って始めかけていた細胞生物学の実験を軌道に乗せることから始めました。大学との併任だったので、毎日でないにしても、自宅と大学と研究施設を三角形に1日4時間かけて通勤するというのは決して楽ではありませんでした。それでもやりたかった仕事が少しづつ進み、1986年、センター化とともに専任部長として赴任し、そのころ習い覚えた分子生物学的手法を使った分析をはじめました。猛烈なデッドヒートの末、88年には $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子cDNAのクローニングに成功し、以後は常にこの世界では目に見える仕事をすることができます、現在に至っています。専任職員としてはわずか2年間でしたが、この時期がなかったら、現在私たちがすすめている新しいアプローチによる脳の遺伝病治療の研究が始まることはなかったでしょう。

都合により2年間という短い期間で他の施設に移動することになりましたが、その後も疾病研究第2部、第5部の小児神経学グループとの共同研究を継続するとともに、精神・神経センターの研究委託費もいただくことにより、何とか研究を続けることができました。関係の先生方に厚く御礼申し上げます。

学問とは関係ないのですが、空いている西武線で通勤している数十分は私にとって貴重な時間でした。言語学に関心をもつ関係上、この時間は外国語学習の時間となりました。しばらくは、イタリア語の基礎を学び、何とか日常のやり取りができる程度にはなりました。イタリアで講義をするたびに、次はイタリア語でと締めくくることが多かったのですが、それは結局実現しませんでした。あと10年ぐらい勤務が続いていれば、イタリア語のみならず、現在遅まきながら始めている他の東洋語ももう少しできるようになったのではないかと、これは後悔の念に駆られています。

それはとにかく、研究所創立25周年とは感無量です。ますますのご発展を祈念いたします。

# 雜 感

岩崎祐三 国立療養所宮城病院長  
(元 微細構造研究部長)



創立 25 周年を迎えるおめでとうございます。国立武藏療養所神経センターの開所式で時の厚生大臣小澤辰男氏が、これは国立神経センターであると述べられたことが、昨日のことのように思い出されます。数々の世界的業績をあげられ、COE に発展されるまでのご努力に心から敬意を表します。

微細構造研究部にお世話になったのは昭和 53 年 4 月の開設時から 56 年 9 月までですが、7 年振りの日本の生活の第一歩でしたので印象深い 3 年半でした。40 才にもならない生意気な若造をよく引き受けさせていただいたものと今でも感謝しております。その後、東北大学に 13 年いて、国立療養所宮城病院に移って 7 年が過ぎました。神経センターでは広々とした空き部屋をすこしづつ埋めていく楽しみを味わわせていただきました。流動研究員制度の導入も当時としては斬新なことで、その待遇についての議論も懐かしい思い出です。国家公務員としての制約があるにしても、運用の自由度が大きい流動研究員制度は優れた制度だと思います。

日本の医療制度は大きく揺れ動いておりますが、医療のあるべき姿について、もう少し本質的な議論が欲しいと思います。近隣の農村地帯の自治体がともに 160~180 億円の巨費を投じて、二つの病院を開設しました。すばらしい建物に最新の医療機器が並んでおりますが、患者と医療従事者の姿がよく見えないようです。医療は物より人であることがよく理解されていないようです。

神経疾患中心の病院においては、最近の保険診療制度の改変にも関心をもたずにはいられません。急性期医療中心の議論のなかで、慢性疾患入院患者の外来診療への移行と介護施設への移動が誘導されておりますが、急性期を過ぎた患者や慢性疾患患者の入院医療の確保に強い危機感を抱いております。急性期医療中心の診療報酬体系には、長期の入院治療が必要な神経疾患患者の居場所がありません。介護施設に移った神経疾患患者が悲惨な状態になった例が多くあります。多くの公的病院が採算のとれない長期入院から手を引きつつあり、国立療養所も独立採算でとなると同じ運命をたどるかもしれません。病院経営の効率化と長期入院の必要性は次元が異なる問題であり、長期入院即非効率と言うのはあまりに短絡的だと思います。神経センターは研究の中心であるとともに、神経疾患の医療に関しても、政策立案、制度設計の段階から積極的に関与し、その指導力を發揮されることを切望いたします。

# 神経研究所2号館に漂う怨霊

埜中 征哉 国立精神・神経センター武蔵病院長



国立精神・神経センター神経研究所が発足した当初は、神経研究所というと多くの人は府中市にある東京都神経科学総合研究所をまず思い浮かべ「えっ、小平に神経の研究所があるの？」といわれていました。研究所として情けないと涙流して口惜しがった部長が居られ、みなはいつの日か日本一の研究所にと心したことを憶えています。それが今は世界に誇る研究所になったのですから、その発展ぶりのすばらしさに目をみはります。

神経研究所が発足した当時、実験動物飼育室は2号館の5階にありました。当時はわずかのスペースで十分足りたのです。主にラットが飼育され、小さなケージに大きなラットが何匹も詰め込まれていました。管理人は一人居られたのですが、床敷き交換、給餌、給水は実験者が行うことになっていました。実験者全てがルールを守らないのは世の常です。床敷きは糞で踏み固まれ、部屋には悪臭が漂っていました。餌が枯渇したのかもしれません。ラットがケージで死んでいるのを見かけたことも何回かあります。換気は悪く、ラットはゼーゼーと荒い呼吸をしているものもありました。ラットには毎日が試練の日々だったのでしょうか。申し訳ないことをしたと今も痛みます。

現在の新しい動物実験棟ができ、動物たちは快適な生活を送れるようになりました。2号館の5階は実験室となり、その後、今の筋・脳バンク室となりました。わたしはそのバンク室に行くと何となく背筋が寒くなる気がするのです。まだ動物の靈がただよっているような気がするのです。靈感とはまったく縁がない私ですら何か感じるのです。私が以前所属していた微細構造研究部の女性研究者の一人はとても靈を感じるといって、一人では5階まで行こうとはしませんでした。この研究員の方はよくいろいろと予言し、それがびっくりするくらい当たる人でした。世の中には靈感の鋭い人がいると感心したものです。また研究部の中の何人かの人は5階には何か不気味なものを感じと言っています。私がファンだった女優のシャーリー・マックレーンさんも靈感を鋭く感じる人で、彼女の本をみてびっくりしたことがあります。

動物実験棟に動物たちの怨念が残らないように動物福祉には十分配慮して研究を進めていかなければならぬと思っています。尊い実験動物の御靈に報いるのはきちんとしたデータをだし、世に報告し、人類だけでなく自然界全体に成果を還元することだと思います。今は神経研究所では動物福祉の考えが徹底しています。2号館の靈もまもなく、天国に行き、安らかに眠ってくださいるように祈っています。

【写真説明】 筋ジストロフィー鶏を前にした20年前の私

# 設立 25 周年をお祝いして

柴崎 浩 京都大学医学研究科脳病態生理学講座・臨床神経学領域教授  
同大学付属病院高次脳機能総合研究センター長  
(元 疾病研究第4部長)



設立25周年を心からお祝い申し上げます。私は1988年8月1日から1990年6月15日までの2年足らずという短い期間でしたが、疾病研究第4部の部長を務めさせていただきました。ご存じのように4部は神経変性性疾患の病因を研究する部門でありますので、分子生物学とはおよそ縁がなかった私にとりましては、多少無謀な決意であったかもしれません。その前私は佐賀医科大学内科の助教授(神経内科部門主任)を努めていましたが、当時の里吉栄二郎研究所長からお話をいただきました時に、恩師の黒岩義五郎先生(丁度私が神経研究所に移る約1ヶ月前にお亡くなりになりました)の「君ね、人から誘われたときは従うものだよ」という言葉がふと頭をよぎりまして、お誘いをお受けする決心をしたことを覚えています。まずは新しい研究体制の発足に当たり、すでに室長でありました吉田瑞子先生に加えて、郭伸先生(現在東京大学神経内科助教授)と小田健一郎先生(現在京都第1赤十字病院神経内科部長)のお二人に室長として加わっていただいたことは、力強い限りでした。必要機器もある程度設置して、やっと軌道に乗りかかった頃、丁度京都大学医学部に新設されました脳病態生理学講座に転出することになった次第であります。その時に快く送り出していただいた当時の杉田秀夫研究所長に大変感謝しております。

このように、いわば専門外の者が部長を務めましたので、研究所にはかえってご迷惑をおかけしたのではないかと存じますが、臨床的視点に立った研究とはどういう心構えで行わなければならぬかという基本的な面につきましては、多少貢献できたのではないかと考えております。また、研究所での苦労は私自身にとりましてもこの上ない経験となりました。それは、分子生物学を中心とする病因研究の最先端がどのようなものであるか、またどのようなものでなければならないかがある程度把握できたことが1つであります。もう1つは、研究所の内部はもちろんですが、関東地方の多くの先生方とお知り合いになる事が出来たことであります。この2つのことは、京都大学医学部へ転出しましてからも、私の人生に大きな資源となったことは間違ひございません。また在任中を通じまして、里吉先生のご厚意で、武藏病院神経内科の患者さんを存分に診察させていただく機会を得まして、この点でも非常に貴重な経験を積ませていただき、感謝しております。

金澤一郎先生を所長に迎えられた神経研究所が、文字通りわが国における神経病研究のメッカとして、益々発展されますことを心からお祈り致します。

## 【写真説明】

当時疾病研究第4部に客員スタッフとして滞在しておられたコロラド大学神経内科のJames Austin 名誉教授ご夫妻(前列右のお二人)を囲んで、4部研究室で開かれたパーティー。里吉栄二郎総長(前列中央)、杉田秀夫研究所長(Austin夫人後方)、小澤鉄二郎部長(杉田所長の左隣)、郭伸室長(前列左から2人目)、小田健一郎室長(郭室長後方)、吉田瑞子室長(右端)、およびその他のメンバー。筆者は杉田所長の右隣。私は、Austin先生からbird watchingなど専門領域以外のことにも教わりました。

# 18年間をふりかえって

田平 武 国立療養所中部病院  
長寿医療研究センター長  
(前 疾病研究第6部長)



## 【歓迎会】

私は昭和58年2月1日付で疾病研究第6部の部長として赴任しました。37歳と6ヵ月という若輩でしたから選考ではもめたらしく、いやな雰囲気が残っていました。しかし、杉田先生と小澤先生の力強い御支持があり、何とかスタートを切ることができました。そういう雰囲気でしたので、新任部長の歓迎会というのも勿論なく、杉田先生と小澤先生が歓迎会をして下さいました。それは一つ橋学園近くのある料理屋のお座敷で開かれたのですが、お二人ともお酒を飲まない方なので、私一人だけに次々とビールをついで下さり、有り難いような地獄のような思いをしたことを懐かしく思い出します。神経研究所の部長選考は少しでもよい人を探ろうとするので、時には険悪な雰囲気になることもあります。しかし今日の神経研究所を築いたのは、この厳しい部長選考の姿勢があるからだと思われます。しかし一旦選んだ以上は、全員でその人を最大限支援する姿勢が必要であろうと自分にいいきかせています。

## 【氣宇壮大】

やがてナショナルセンター化の気運が高まり、統合の相手として国府台病院と精神保健研究所が選ばれました。小平には神経研究所の本館建設が認められ、場所をどこにするかが論議されました。ある担当官は武藏療養所の建物がバラバラと豆を蒔いたように建っており効率が悪いので集約を強く勧められ、当時の神経センター(現研究所2号館)の玄関前が候補として選ばれ、作図も行われました。しかし、必要な広さを確保する為には南側と東側の隣にかなり近づいて建つことになり、どん詰まり感は免れません。そこで私は、この辺に建てましょうと提案したのです。当時、今の本館がある場所は広い畠で3月にはもうもうと砂煙りが立ち上っていました。当時の神経センターからそんなに遠くに離れて建てたら不便ではないかとの反対意見もありましたが、長老格の宮本部長が「若い田平部長の氣宇壮大な計画を支持する」と発言され、今の場所に決まりました。一部に裏の畠を売って研究棟の建設資金を稼ごうとした案が裏にあったようで、加えて社会経済事情の影響もあって建設費はかなり圧縮されました。私が強く主張した壁のタイルは削られてしましましたが、今から思えばこの場所を選んだのは本当によかったです。先日久し振りに神経研究所を訪れ建物を見ましたが、もう外壁が薄汚くなつてみすぼらしい感じを受けるのを見て、あと5千万円でタイルが貼れたのにと、とても残念に思いました。武藏病院の敷地には沢山の樹木があって私が赴任した頃にはくぬぎ林にカブト虫もいました。このままよい環境が維持されることを願っております。

【応援団】 精神・神経センターには微妙な違和感がありました。精神科の療養所に神経内科と小児神経科が作られた為でしょうか、精神科の先生の中には変な危機感を抱いておられる方もありました。名称を神経センターとすると短くて良いのですが、精神・(ナカポツ)神経センターとしたのはそういったことの産物ではないかと思われます。研究所にはMDとPhDと一緒に仕事をするという恵まれた環境があり、そのことで少し違和感を感じる人もあるかも知れません。

---

厚生労働省の研究所で病気のことを探査する訳ですから、ある程度 MD を意識的に選択しなければならない面もあり、時には不公平感を抱かせることになりかねませんが、少なくとも給与面で MD と PhD の差を設けていないのは良いことだと思います。この他筋肉の研究が強すぎるというもののが違和感として感じる人もあるようでした。これは違和感というよりジェラシーかも知れません。委託費の半分近くを筋肉の研究にあて、多くの研究部が筋肉の研究をし、立派な犬の御殿が簡単に建ってしまうといったことに対する羨望であります。杉田先生は「研究費が欲しかったらとてこい」とよく言っておられましたが、本当に体をはって研究費をとってきて下さる応援団がおられるというのは羨ましい限りです。

### 【線引き】

私は脱髓の研究が成功し、私のラボが世界的に有名になると、早い時期からアルツハイマー病の研究に力を入れてきました。ある時、故荒畠喜一部長がネーベン先で診られたアルツハイマー病の患者さんを私に紹介され、家系を辿ると東北地方の大家系に行き着きました。地元の医師と御家族の惜しみない御協力により原因遺伝子を 14 番染色体長腕のある領域に絞り込み、もう少しで原因遺伝子に到達するというとき、St. George-Hyslop に先を越されてしまい大変悔しい思いをしました。私のアルツハイマー研究を熱心にサポートして下さったのは仲野好雄先生で、先生の御努力により日米共同研究がスタートしました(私にも強力なサポーターがおられたのです)。日本から若手研究者を米国に派遣し、米国の研究者を招聘して国際シンポジウムを毎年開きました。その恩恵に浴し、米国留学を果たして現在も活躍されている方が何人もおられます。また、国際シンポジウムによって精神・神経センターの名声は高まりました。しかし、平成 7 年に長寿医療研究センターが開設されると、どこからともなく横槍に入るようになりました。精神・神経センターでアルツハイマー病のことを表立ってやっては困るとさえ云われ、アルツハイマー病の国際シンポジウムは廃止されました。その後も折にふれ問題が生じるので、高橋清久総長と当時の中部病院院長の柳澤信夫先生が話し合われ、アルツハイマー病を含む老年期痴呆は長寿医療研究センターで、ピック病などの若年性痴呆は精神・神経センターでという一応の線引きが行われました。私は杉田先生も小澤先生も定年退官されたので自由の身となり、2001 年 4 月より長寿医療研究センターに移りました。線引きというのはいかにも日本的な考え方ですが、今では堂々とアルツハイマーを口にすることができるようになりました。

# 東京人

## 菊池建機

(前 モデル動物開発部長)



仙台から東京へでてきた頃(昭和 60 年 10 月), 「東京へこられてからどのくらいいたしましたか。そろそろ慣れてこられたでしょう。仙台に比べてどうですか」と研究所の方によく訊かれた。私が長く住んでいた仙台にくらべ、東京の暮らしはどう感じるのか、との問いかけだが、仙台人の私には随分とちがって感じられた。

物価に関しては東京は高いものが多い。スーパーの食品売り場をみるとすぐわかる。特に、魚介類は鮮魚も乾物類も、どちらも高い。仙台市は海に近く、魚市場は市内から車で 30 分ほど行った塩竈市にある。市のスーパーで売られている魚介類のほとんどはこの市場からくる。東京には築地魚市場があり、神奈川や静岡の港に入る魚介類も、築地に送られて、そこでセリにかかる。仙台市にくらべ、東京は広いので、築地魚市場に水揚げされた物は、もう一度周辺都市にある小さな卸店に集められる。小平市近郊では消費者の口にはいるまでに、仲介する業者が間に何度も入るため、中間マージンが加算され、値段をつりあげるのである。この現象は野菜や肉類などでも同じである。

当時は、萩山駅前の 11 階建ての公団アパートの谷間に、夕方になると野菜、豆腐、納豆、魚などを売る露店が並んでいたものである。妻も駅からの道すがら、しばしばここで夕食の買物をすませていた。産地直送と銘打って、たいていのものは近場のスーパーよりよほど安価であった。この中に、刺し身にしたいような新鮮で質のよい魚を運んでくる魚屋がいた。妻が訊いたところでは、築地魚市場に日が昇らないうちにでかけ、毎日いい魚を仕入れてくるとのことだった。家人は小平でもいい魚をたのしめたことをありがたいと思っているが、ひとつだけ困ったのは、彼がもってくる魚の値段が特段に高かったことである。築地魚市場で安く仕入れて、そこで高く売っていたわけで、労賃を差し引いても余りある儲けだったと思う。築地魚市場で仕入れた鮮魚というだけで付加価値がついたのであり、東京での魚は、産地直送でも安価にならない仕組みになっていた。

私は仙台市では車生活をしていたが、東京では車がなくても不都合を感じたことがなかった。もっぱら自転車と電車をつかっていた。ただし、朝夕のラッシュアワーにみられる電車の混み具合は目に余るものがあった。近くの踏切りで、通過する電車の窓越しにぎっしりとつめこまれた乗客をみると、センターの敷地内に住んでいてつくづくよかったと思った。電車の運賃は私鉄はいいとしても、JR はもう少し安いほうがよい。仙台市の地下鉄乗車料金は高く、東京で私鉄をつかえば、同じ料金でほぼ 3 倍の距離を移動できる。

仙台市から赴任して 2 ヶ月目で過ごした最初の冬は、私にとっては春のように暖かく感じられた。そして、最初の夏はやや蒸し暑かったが、小平市は都心から遠く北に位置するせいか、それほど苦痛ではなかった。「徳川家康が江戸幕府を東京においた理由は、このような温暖な気候もあったのではないかでしょうか」、と東京人に言うと、「それはそうかもしない、名古屋や大阪の夏の暑さほど不快感はなく、あなたのいらした東北の冬の寒さほどではないでしょうかね。菊池先生、よかったです」との返事がきた。しかし、この心地よい気分は 3 年ほど続いたが、その後は、「東京の冬は寒い、夏は蒸し暑い」などと小言をいうようになるのだから、人間、慣れというものは困るものである。

【写真説明】 研究部の歓送迎会。国分寺の豆腐料理屋にて(平成 10 年 5 月)

# 発展期のセンターに参加して

鍋島陽一 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座教授  
(元 遺伝子工学研究部長)



私が国立精神・神経センターに新設された遺伝子工学研究部長として赴任したのは87年の11月であった。部長会で就任を祝って頂いたが、里吉所長をはじめ、杉田先生、小澤先生が全くお酒を飲まず、全体でビールが2本?の実に紳士的な食事会であった。

新設のラボのセットアップは事務方との楽しい闘いであった。がんがん要求する新任の若僧に古い体質の事務は多いに面喰らったことと思うが、きっちと説明すると次第に理解者が増え、6ヵ月後には動物センターの飼育室を改造したものではあったが、希望通りのラボができ上がった。

部長に決まった日の夜にニューヨークに留学中の松崎君(現・理研発生再生研グループディレクター)に電話をし、「日本に帰ってショウジョウバエの神経の研究をしないか」と話した。最年少室長の誕生である。一方、がん研の同僚であった藤沢(瀬原)さん(現・京大再生研教授)が私と一緒に移ることとなった。これが後にプロスペロ、ミランダ、メルトリン遺伝子の発見を産んだきっかけである。

コンバーゲ研から帰国した浜君(現・理研発生再生研チームリーダー)がハエチームに加わり、筋細胞分化の研究に加えて、「ショウジョウバエ突然変異体の分子遺伝学的解析を基盤とした中枢神経系の形成と機能の研究」を開始した。浜君の動かないハエがhikaru genki, still lifeと名付けられた過程は今となっては楽しい思い出である。私の赴任後、杉田先生が研究所長になられたが、闘達、明快な方で先のわからない私共のプロジェクトを大いにエンカレージしてくれた。また、研究所の在り方や運営についても、過激で向う見ずな意見をよく聞いて頂き、ジョブセミナー、発表賞、論文賞など研究所の活性化を目指して様々なことが実現した。また、動物センターのSPF化とその維持のために、数度の感染事故の際に断固とした態度をとり続けた花岡さん、松崎さんは動物センター改革の同士であったが、そのがんばりも杉田、小澤所長のサポートなしでは困難であったはずである。後半には、若輩にもかかわらず私は遺伝子治療、難病対策、ヒトゲノム、モデル動物、神経疾患、H.S財団など多岐にわたる厚生省の研究事業に関わることとなつたが、これも杉田・小澤所長の後ろ楯によるところ大であったと推察している。とはいえ、一つだけ実現できなかつたことがある。部長会で何度も口走った「全研究者の任期制導入」である。

小澤所長の時代に筋ジストロフィーの遺伝子治療研究の発展を目指して武田君(現部長)が私の研究室に合流し、5階に研究室をセットアップした。困難な研究であるが多年にわたる杉田、小澤、埜中、荒畑先生らが積み上げてきた成果と武田君の真摯な努力によってジストロフィー犬の導入へと発展した。「一日も早く」治療に結びつくことを祈っている。COE獲得を目指して議論を重ねた田平、西川部長は既に研究所を去っており、荒畑先生の突然の訃報にふれることとなつた。多くの先達に支えられて今日のセンターがある。研究機関は立ち止まることはできない。発展あるのみである。

現在の私の研究はセンターでの研究を基盤にしている。ノックアウトを教えてくれた花岡さん、Klotho遺伝子の発見につながった黒尾君との出会い、現在のスタッフである星野君、吉田君、ポストドクの曾根君はセンターからこちらに移ってきた。また、藤澤、松崎、浜君らはそれぞれ、今や我が国の研究を牽引している。素晴らしい人達との出会いに恵まれて今日がある。我が国の科学政策が、大学がどのように進むか不透明ではあるが、どのような時代が来ようとも「自らの研究に依拠する以外に生きる術がない」ことは古今東西かわらない。

【写真説明】 90年夏、テクニシャンの宮原さんが寿退職となり、そのお祝いと納涼会を兼ねた飲み会。研究室がちょうど立ち上がった時期のものです。やたら飲んでいる写真ばかりが残っています。みんな若かったですね。

# ますますの発展を祈ります

山元 弘 大阪大学大学院薬学研究科教授  
(元 免疫研究部長)



この度は、神経研究所の創立 25 周年のこと、おめでとうございます。

私が研究所に赴任しましたのは、1990 年 4 月であり、当時(もちろん今も)研究所は、まさに日の出の勢いで成長していたときでした。それまで在籍しておりました高知医科大学から研究所の免疫研究部に赴任しました私にとっては、研究所の仕組みや研究内容、頻繁に開かれるセミナーや年度末の研究発表会、どれ一つをとっても大変刺激的でわくわくする毎日でした。

なかでも研究所には研究方法論、研究スタイル、研究者の個性が違ったいくつかの筋肉研究グループがあって、それぞれがたがいを補いあいながら切磋琢磨されていることに強い印象を受けました。まさに、目的志向型の研究機関があるべき理想的な研究形態といえます。

気が付けば、私は知らず知らずのうちに筋肉研究の魔力に取り憑かれてしまいました。今では、研究所時代に新しく着手したテーマ(神経免疫学研究)に加えて、小澤先生、埜中先生、武田先生のご助言を受けながら筋再生の応用研究に取り組んでおります。まだ奮にも成長していない段階ですが、若い仲間と一緒に精一杯頑張りたいと思います。

卒業研究時代を過ごした母校の研究室に戻って、はや 6 年目になりました。いま、先が不透明な多くの課題や矛盾を残しながらも、国立大学は法人化に向けて様々な制度設計が進められています。しかし組織や制度がどのように変わろうとも、国立試験研究機関や国立大学が本来的に持つ使命が変わることはありません。神経研究所が持つ目的志向型研究プロジェクトの展開手法のメリットを取り入れながらも、新しい国立大学はさらに成長しなければならないと考えています。

神経研究所がますます発展されることを心から祈っております。

## 【写真説明】

お世話になった、事務室の桜井真理子さん(左)と斎藤洋子さん(中)と私(右)。(1992 年の研究所忘年会にて)

# 神経研究所の思い出

西川 徹 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野教授  
(前 疾病研究第三部長)



神経研究所が創立 25 周年を迎えることを心よりお祝い申し上げます。私は、卒業後 2 年間の精神科研修を終えた 1979 年、島薗先生(故人、元総長)が部長をされていた武蔵療養所神経センター時代の疾病研究第三部に流動研究員として初めて採用していただきました。仏留学から戻った後 1987 年には、高橋先生(現総長)に流動研究員に続き室長として再び第三部に加えていただき、それ以来長い間お世話になりました。

萩山、小平の周辺は、小学生の頃に遠足や友人宅を訪れた時に遊び回ったところでしたので、当初から親しみがあり、研究所の生活ものびのびと大いに楽しんできました。私が現在のように精神疾患の分子機構を探る課題に取り組むことになったのは、最初の第三部流動研究員時代に、融先生(元部長)や渡部先生(故人、元室長)に精神疾患の生化学的研究の手ほどきを受けたことがきっかけです。この問題は予想通りに難しいものでしたが、神経研究所の先生方から折にふれて指導を受け、研究環境を整えていただいた御陰で、希望をもって研究を続けることができました。筋ジストロフィーの解明が急速に進み、世界をリードする新発見が続くのを目の当たりにしたことにも、随分と刺激され勇気づけられました。その頃の研究所は、経験や年齢・立場にかかわらず、自由に研究の話ができる雰囲気に満ちており、1994 年からスタートした COE の研究計画作りの時などには、杉田先生(現名誉総長、元神経研究所長)の号令のもと、若手の部長・室長を中心にワイワイ言いながら深夜までかかって準備が行われたものです。こうした恵まれた研究環境で、同僚たちと、脳の内在性 D-セリンや発達とともに発現応答を変える新規遺伝子等のささやかな発見ができ、武蔵病院の先生方も現在まで続く共同研究に結びつけられたことは非常に幸運でした。

このように、神経研究所の節目の年を迎えて、いかに多くの面で神経研究所に育まれたかを改めて実感し、感謝を新たにしているところです。今後も、神経研究所が益々発展することを祈念しております。

## 【写真の説明】

ある日の疾病研究第三部歓送迎会

1990 年 3 月 22 日に研究所近くの中華料理店で。高橋先生、三国先生、渡部先生(故人)の御顔も見えます。

# 実験動物施設あれこれ

松崎哲也 株式会社ジー・エー・シー  
(前 実験動物管理室長)



精神・神経センター神経研究所に新しい動物施設が完成した期に、私は昭和61年11月にモデル動物開発部菊池建機部長の下で非常勤流動研究員及び生産室長としてお世話になりました。また、平成2年1月には実験動物管理室長に就任し、動物施設の管理を担当させて戴きました。当時、新動物施設は同じフロアにSPFとコンベンショナル動物の飼育エリアがあり、飼育管理が動線上非常に難しかったことやSPF動物の飼育スペースが少ない等の理由から動物施設全体をSPF施設として立ち上げたこと、また、旧動物棟で飼育されていたコンベ動物をビニールアイソレータに隔離し、微生物クリーニングを行ってから飼育室に搬入したことを記憶しております。

こうして動物施設は、管理体制を整えると共に利用者マニュアルに沿ってスタートしました。しかし、平成2年5月、最も恐れていた感染事故が発生し、飼育室の動物は次々とHVJに汚染され、その伝播の速さには目を見張るものがありました。動物委員会では汚染された動物は速やかに処分することに決めましたが、研究者にとっては感染事故が発生するたびに実験中の動物が処分されることには大変な抵抗がありました。この抵抗は昔も今も変わりありませんが、研究者はこうした手痛い代償を払いながらもSPF動物としてのグレードを維持し、研究成果をインパクトファクターの高い既刊誌に次々と発表していました。私は、こうした時期に神経研究所に居合わせることが出来ましたことを光栄に思っております。また、10年ものあいだ無事に勤めることができましたのも、里吉榮二郎所長、杉田秀夫所長、小沢鎧二郎所長の下でご指導を頂き、更に又、部長、室長の多くの先生方にご協力をいただいたお陰と深く感謝しております。

私は神経研究所を離れてからも、SPF施設の出入りの簡素化や汚染された動物であっても他の研究者に迷惑をかけずに最後まで実験できる飼育装置の改善策を考えておりました。そんな折、某大学の動物施設の設計に関与させて戴いたことで、神経研究所の経験を生かすことができ、その施設を満足できる形で立ち上げることが出来ました。

精神・神経センター神経研究所がこれからも難病等の治療研究に益々貢献されることを期待しております。

## 歴代総長・運営部長・研究所長・研究部長一覧

総長				
島蘭安雄	里吉榮二郎	大熊輝雄	杉田秀夫	高橋清久
昭57.4.1～昭64.1.1	昭64.1.2～平3.12.31	平4.1.1～平6.2.28	平6.3.1～平10.3.31	平10.4.1～
運営部長	昭61.10.1			
尾崎明	高野正義	福原毅文	本條喜紀	曾根啓一
昭61.10.11～昭63.6.14	昭63.6.15～平2.6.28	平2.7.20～平3.7.16	平3.7.17～平5.6.28	平5.6.29～平7.3.30
芝池伸彰	杉田秀夫	大高道也	清水博	北井暁子
平7.4.1～平8.7.15	平8.7.16～平8.7.31	平8.8.1～平10.3.31	平10.4.1～平11.7.30	平11.7.31～平13.7.5
河合誠義				
平13.7.6～				
所長	昭53.1.1			
里吉榮二郎	杉田秀夫	小澤謙二郎	高嶋幸男	金澤一郎
昭53.6.1～昭64.1.1	昭64.1.2～平6.2.28	平6.3.1～平12.3.31	平12.4.1～平14.3.31	平14.4.1～
疾病研究第一部	昭53.1.1			
杉田秀夫	荒畠喜一	高嶋幸男	西野一三	
昭53.4.1～平4.6.30	平4.7.1～平12.12.20	平成12.12.～平13.7.31	平13.8.1～	
疾病研究第二部	昭53.1.1			
有馬正高	高嶋幸男	後藤雄一		
昭53.1.1～昭61.9.30	昭61.10.1～平11.4.30	平11.5.1～		
疾病研究第三部	昭53.1.1			併任
島蘭安雄	成瀬浩	融道男	成瀬浩	高橋清久
昭53.7.1～昭57.3.31	昭57.4.1～昭58.9.30	昭58.10.1～昭60.3.31	昭60.4.1～昭60.9.30	昭60.10.1～平4.6.30
杉田秀夫	小澤謙二郎	西川徹	功刀浩	
平4.7.1～平6.2.28	平6.3.1～平6.4.30	平6.5.1～平14.4.30	平14.4.1～	
疾病研究第四部	昭53.1.1			
安藤一也	里吉榮二郎	柴崎浩	杉田秀夫	和田圭司
昭53.7.1～昭62.3.31	昭62.4.1～昭63.7.30	昭63.8.1～平2.6.15	平2.6.16～平4.8.31	平4.9.1～
疾病研究第五部	昭55.4.5			事務取扱
里吉榮二郎	鈴木義之	里吉榮二郎	櫻川宣男	功刀浩
昭55.4.5～昭57.7.31	昭57.8.1～昭63.10.30	昭63.10.31～昭64.1.1	昭64.1.2～平14.3.31	平14.4.1～
疾病研究第六部	昭56.4.3			
里吉榮二郎	田平武	山村隆		
昭56.4.3～昭58.1.31	昭58.2.1～平13.3.31	平14.4.1～		
疾病研究第七部	昭61.10.1			
里吉榮二郎	杉田秀夫	小澤謙二郎	金子清俊	
昭64.1.2～昭64.1.1	昭64.1.2～平6.2.28	平6.3.1～平11.4.30	平11.5.1～	
診断研究部	昭55.4.4			
成瀬浩	里吉榮二郎	杉田秀夫	中村俊	
昭54.4.4～昭63.3.31	昭63.4.1～昭64.1.1	昭64.1.2～平1.5.31	平1.6.1～	
微細構造研究部	昭53.1.1			
岩崎祐三	塙中征哉	山村隆	湯浅茂樹	
昭53.1.1～昭57.7.31	昭57.8.1～平12.3.31	平12.4.1～平14.3.31	平成14.4.1～	
機能研究部(平12.3.31閉鎖)	昭53.1.1			
小澤謙二郎				
昭53.4.1～平12.3.31				
代謝研究部	昭53.1.1			
宮本侃治	里吉榮二郎	杉田秀夫	高坂新一	
昭53.1.1～昭63.3.31	昭63.4.1～昭64.1.1	昭64.1.2～平1.2.28	平1.3.1～	
免疫研究部	昭53.1.1			
成瀬浩	里吉榮二郎	杉田秀夫	山元弘	小澤謙二郎
昭53.1.1～昭54.4.3	昭54.4.4～昭64.1.1	昭64.1.2～平2.3.31	平2.4.1～平9.1.31	平9.2.1～平11.4.30
山村隆				
平11.5.1～				
遺伝子工学研究部	昭62.10.1			
里吉榮二郎	鍋島陽一	小澤謙二郎	木村英雄	
昭62.10.1～昭62.10.31	昭62.11.1～平11.3.31	平11.4.1～平11.4.30	平11.5.1～	
遺伝子疾患治療研究部	平12.4.1			
武田伸一				
平12.10.1～				
モデル動物開発部	昭60.10.1			
菊池建機	金澤一郎			
昭60.10.1～平14.3.31	平14.4.1～			
実験動物管理室	平1.10.1			
杉田秀夫	松崎哲也	高橋明男		
平1.10.1～平1.12.31	平2.1.1～平11.5.30	平11.8.1～		
ラジオアイソトープ管理室	平2.10.1			
今澤正興				
平2.10.1～				

図配置職員・センター神経研究研究所精神・国立

2002.10.16現在

所長	現員 定員	所長室秘書 所長室研究員 計	所長 1名	[14] 部		[35] 室		研究員		流動研究員		併任研究員		客員研究員		外來研究員・研究員(○補助員)		研究員上																				
				疾患研究第一部長 西野一郎	疾患研究第二部 後藤雄一	第一研究室長 林由起子	第二研究室長 環原後文	第一研究室長 久保田健夫	第二研究室長 伊藤雅之	第一研究室長 北條浩彦	第二研究室長 丸久	第一研究室長 前野浩巳	第二研究室長 閑口正幸	第一研究室長 大杉精一	第二研究室長 高橋吉	第一研究室長 中村邦彦	第二研究室長 田中寅彦	第一研究室長 原英夫	第二研究室長 高橋吉	第一研究室長 前野孝史	第二研究室長 鈴木重義	第一研究室長 河野利香	第二研究室長 小牧宏文	第一研究室長 野村哲也	第一研究室長 河野梨香	第一研究室長 田村美子	第一研究室長 岩間久行	米山祥平	米山祥平	野口悟	野口悟	研究員上						
神経研究所長 金澤一郎	1	所長室秘書 堤田昌子	1	第一研究室長 林由起子	1	第一研究室長 久保田健夫	1	第一研究室長 北條浩彦	1	第一研究室長 前野浩巳	1	第一研究室長 原英夫	1	第一研究室長 中村邦彦	1	第一研究室長 田中寅彦	1	第一研究室長 原英夫	1	第一研究室長 高橋吉	1	第一研究室長 前野孝史	1	第一研究室長 河野利香	1	第一研究室長 小牧宏文	1	第一研究室長 野村哲也	1	第一研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
疾患研究第一部長 西野一郎	1	所長室秘書 堤田昌子	1	第二研究室長 環原後文	1	第二研究室長 伊藤雅之	1	第二研究室長 丸久	1	第二研究室長 閑口正幸	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 鈴木重義	1	第二研究室長 田中寅彦	1	第二研究室長 原英夫	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 鈴木重義	1	第二研究室長 河野利香	1	第二研究室長 小牧宏文	1	第二研究室長 野村哲也	1	第二研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
疾患研究第三部 功刀浩(併任)	1	所長室秘書 後藤晶子	1	第一研究室長 久保田健夫	1	第一研究室長 伊藤雅之	1	第一研究室長 北條浩彦	1	第一研究室長 丸久	1	第一研究室長 高橋吉	1	第一研究室長 中村邦彦	1	第一研究室長 田中寅彦	1	第一研究室長 原英夫	1	第一研究室長 高橋吉	1	第一研究室長 鈴木重義	1	第一研究室長 河野利香	1	第一研究室長 小牧宏文	1	第一研究室長 野村哲也	1	第一研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
疾患研究第四部 和田圭司	1	所長室秘書 後藤晶子	1	第二研究室長 環原後文	1	第二研究室長 伊藤雅之	1	第二研究室長 丸久	1	第二研究室長 閑口正幸	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 鈴木重義	1	第二研究室長 田中寅彦	1	第二研究室長 原英夫	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 鈴木重義	1	第二研究室長 河野利香	1	第二研究室長 小牧宏文	1	第二研究室長 野村哲也	1	第二研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
疾患研究第五部 功刀浩	1	所長室秘書 後藤晶子	1	第三研究室長 伊藤雅之	1	第三研究室長 高橋吉	1	第三研究室長 丸久	1	第三研究室長 閑口正幸	1	第三研究室長 高橋吉	1	第三研究室長 鈴木重義	1	第三研究室長 田中寅彦	1	第三研究室長 原英夫	1	第三研究室長 高橋吉	1	第三研究室長 鈴木重義	1	第三研究室長 河野利香	1	第三研究室長 小牧宏文	1	第三研究室長 野村哲也	1	第三研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
疾患研究第六部 山村隆	1	所長室秘書 後藤晶子	1	第一研究室長 原英夫	1	第一研究室長 高橋吉	1	第一研究室長 丸久	1	第一研究室長 閑口正幸	1	第一研究室長 高橋吉	1	第一研究室長 鈴木重義	1	第一研究室長 田中寅彦	1	第一研究室長 原英夫	1	第一研究室長 高橋吉	1	第一研究室長 鈴木重義	1	第一研究室長 河野利香	1	第一研究室長 小牧宏文	1	第一研究室長 野村哲也	1	第一研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
疾患研究第七部 金村清俊	1	所長室秘書 後藤晶子	1	第二研究室長 原英夫	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 丸久	1	第二研究室長 閑口正幸	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 鈴木重義	1	第二研究室長 田中寅彦	1	第二研究室長 原英夫	1	第二研究室長 高橋吉	1	第二研究室長 鈴木重義	1	第二研究室長 河野利香	1	第二研究室長 小牧宏文	1	第二研究室長 野村哲也	1	第二研究室長 河野梨香	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
診断研究部 中村後	1	所長室秘書 湯浅茂樹	1	微量定量研究室 久村	1	简易诊断研究室 萩原	1	微量梯度研究室 史	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 加茂	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
微細構造研究部 高橋	1	所長室秘書 湯浅茂樹	1	微量梯度研究室 久村	1	微量梯度研究室 萩原	1	微量梯度研究室 史	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 高橋	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
代謝研究部 山村	1	所長室秘書 新一	1	微量梯度研究室 赤堀	1	微量梯度研究室 発生化学研究室 今井嘉紀	1	微量梯度研究室 功	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	微量梯度研究室 鈴木	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上
遺伝子工学研究部 木村英雄	1	所長室秘書 堤田昌子	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	遺伝子構造解析室 長	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上				
遺伝子疾患治療研究部 武田伸一	1	所長室秘書 堤田昌子	1	機械修復解析室 石井功	1	機械修復解析室 吉田幹晴	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	機械修復解析室 長	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上				
モルヒーノ動物開発部 (事務取扱)	1	所長室秘書 堤田昌子	1	動物修復室 田口文弘	1	動物修復室 萩原康子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	動物修復室 吉田悦子	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上				
定員現員 所長 長	1	所長室秘書 堤田昌子	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
所長 長	1	所長室秘書 堤田昌子	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		
所長 長	1	所長室秘書 堤田昌子	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	第二研究室長 長	1	米山祥平	1	野口悟	1	研究員上		

## 神経研究所25年のあゆみ

---

発行人 国立精神・神経センター 総長 高橋清久

編集 国立精神・神経センター神経研究所  
25周年記念誌編集委員会 委員長 金澤一郎

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

TEL 042-341-2711 FAX 042-344-6754

<http://www.ncnp.go.jp>

発行日 平成14年11月12日

---

印刷=株式会社 盈進社



National Center of Neurology and Psychiatry