

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第18号 (通巻26号)

平成15年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

— 2003 —

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第18号（通巻26号）

平成15年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成16年3月11日

目 次

I 神経研究所の概要

1. 概 要	1
2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）	4
3. 平成15年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 平成15年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	11
5. 平成15年度神経研究所研究発表会（第25回）（表4）	13

II 研究業績

1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	28
3. 疾病研究第三部	37
4. 疾病研究第四部	45
5. 疾病研究第五部	52
6. 疾病研究第六部	56
7. 疾病研究第七部	59
8. 診断研究部	66
9. 微細構造研究部	69
10. 代謝研究部	74
11. 免疫研究部	79
12. 遺伝子工学研究部	90
13. 遺伝子疾患治療研究部	95
14. モデル動物開発部	102
15. 実験動物管理室	107
16. ラジオアイソトープ管理室	108

III 委員会	111
---------	-----

IV 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所流動研究員運営要領	131
2-A. 国立精神・神経センター神経研究所併任研究員運営要領	133
2-B. 国立精神・神経センター神経研究所客員研究員に関する内規	134
2-C. 国立精神・神経センター神経研究所外来研究員に関する内規	135
2-D. 国立精神・神経センター神経研究所研究生・研究見習生内規	136
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	138
4. 国立精神・神経センターにおける精神・神経疾患研究委託費に係る 運用及び評価に関する規程	139
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	143
6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会事前評価部会委員	144
7. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会中間・事後評価部会委員	145
8. 平成15年度精神・神経疾患研究委託費課題	146

I 神経研究所の概要

1. 概 要

1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は、昭和53年4月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を旨として8部16室の構成で開所された。昭和61年10月1日、国立武蔵療養所は千葉県市川市にある国立精神衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器センターに続く第3の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センター（National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP）に昇格した。その際国立武蔵療養所神経センターは、現在の神経研究所（National Institute of Neuroscience, NIN）と改名した。爾来16年半、神経研究所は研究所員のたゆまぬ努力によって着実に発展し、現在では世界中にその名が知られるに至り、国内でも最も活性のある研究所の一つと評価されている。平成7年より中核的研究拠点（Center of excellence, COE）に指定され、遺伝性変性疾患や外因性疾患の精神・神経難病の病因・病態・治療法の研究が重点的に研究されている。これは遺伝子科学の普及とその脳疾病研究への応用という20世紀最後におしよせた世界的な研究の波に乗り、精神、神経、筋、発達障害の研究のすべて領域に渡っての先端化のために努力をし、多くの成功を納めて来た賜である。さらに我々は単にこの波に対応するだけではなく、来るべき次の波を予想しそれに対する対応策を考えておかなければならない。即ち、21世紀は脳と心の世紀と称して脳とこころの科学研究が立ち上げられている。精神とこころは脳神経の機能を反映しており、分子レベルでとらえられる日も近いであろう。本研究所でも、研究手法として分子生理学的を積極的に取り入れたり、実験動物も霊長類を用いる等、この流れにすみやかに対応している。

2. 研究所の施設

研究所の施設は約8000平米の本館、約4000平米の2号館、約3000平米の実験動物研究施設の3棟から成っていたが、平成12年度には約1500平米の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、ゲノム解析センターが開設され、分子・遺伝子治療と遺伝子解析の基盤が拡大した。しかし、2号館と実験動物研究棟は築後二十数年となり、配管などの老朽化による故障が多い。また、実験動物研究施設では遺伝子改変モデル動物が年々多くなり、スペースの不足と清浄度の異なる動物棟が必要となっている。これを受け、平成15年度末からは第2動物棟および霊長類飼育研究施設の建築が開始された。さらに、平成16年度には精神保健研究所の移転をひかえており、そのために新しい第3号館が建設された。組織的にも統合された暁には、世界に類をみないスケールの大きい斬新な研究所への発展が期待される。

3. 研究所の組織

神経研究所は指定職1名、研究職46名から成り、14部35室及び実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室から構成されている。従って1部当りの研究職の定員は平均約3名である。この2～3年の間に優秀な部長と室長が多数着任し、研究指導者も若返り、更に大きな発展が期待される。平成15年度には、モデル動物開発部長として京大霊長研から中村克樹氏を迎えた。本研究所にはなかったヒトを含めた霊長類の高次脳機能研究分野が加わり、更に幅広い研究が推進できるものと期待されている。

また、一方、神経研究所は非常に開放的であり、外部から多くの研究者を集めている。その主なものとして流動研究員制度があり、定員45名に及ぶ若手研究員が活躍している。その他に、科学技術特別研究員、さきがけ研究員、中核的研究拠点（COE）研究員、ミレニアムプロジェクト研究員、脳科学研究リサーチレジデントなど、外国のpostdoctoral fellowに相当する研究者が合計47名、その他、研究生、併任研究員、客員研究員など156名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。さらに、委託大学院

学生の数の多さである。最も多数なのは東京の大学であるが、北海道大学から、鹿児島大学に至る迄、全国から集まっている。単に神経研究所が外に対して開放的であるということだけではなく、各大学から非常に高い評価を受け、実質的に大学院大学としても機能している。事実平成16年度からは早稲田大学理工学部との連携大学院が開始される。

この様な研究者達は非常に流動的であり、postdoctoral fellowの多くは3年前後あるいは数年の後は、大学の助手、講師、助教授などに就職するもの、又は各種企業の研究所等に於いて活躍するものが殆どである。大学院学生は神経研究所において論文を完成して、もとの大学で学位を授与されることが殆どであるが、その中には大学院を卒業後もpostdoctoral fellowとして神経研究所に残り、更に研究を続けるものもある。このように、本研究所は若手研究員の教育の場ともなっている。又、神経研究所には、外国からの留学生（研究員）も多く、アメリカ、ドイツ、中国、タイ、ガーナなど10名以上に及ぶ。またハーバード大学、マックスプランク研究所、パスツール研究所など世界の一流の研究機関との共同研究も盛んである。

平成15年度から導入された制度として特筆すべきものは、室長の任期付採用である。これは研究者の流動化により柔軟で競争的な研究環境を実現し、研究活動の活性化を図るため平成9年に「科学技術基本計画」として制定されたものである。この制度の導入により、神経研究所がますます活性化されることを期待している。

4. 研究業績

研究所の最も重要な任務は、定められた専門領域において卓越した業績を残すことである。神経研究所の場合には精神・神経・筋・発達障害の疾病研究という四本の柱と、それらの裏打ちをしている基盤研究における論文の質と量ということになる。量としては、例年より増加して150篇程度の英文で書かれた原著と、いくつかの英文総説、それに数多くの日本語の総説などがある。近年、論文の質が重視され、研究所の向上にとって効果を上げている。これはいわゆるインパクトファクターの高い雑誌に出すこと、どれだけ被引用を受けるかということ、更にはピアレビューによる評価とがある。この他にも国の内外の優れたモノグラフ、教科書、総説の著者として、又は学会シンポジウムへの講演者として招待を受けていることなどが挙げられる。これらにおいて神経研究所はNature等の一流雑誌、Ann Neurol等の一流臨床雑誌への掲載をはじめ、常に高いレベルを保っている。何れにしても我々の研究所の成果が、長期に渡って医学のそれぞれの分野で基本的に重要なものとして後世に迄影響を及ぼすような仕事を行い、それが広く受け入れられるように、日夜努力しているのである。

本年の研究成果は各部の研究業績の中に、研究紹介としてまとめられている。英文発表の論文は179篇であり、本年度の最優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、PNAS 100 (22) 13069-70, 2003 (診断研究部)、また優秀論文賞にはHum. Mol. Genetics 12 (16) 1945-1958, 2003 (疾病研究第四部)、J. Immunol. 171 (7) 3451-3458, 2003 (免疫研究部) が選ばれた。また、年度末に研究成果の発表会を毎年行うが、本年度の最優秀研究発表には「I93M 変異型 UCH-L1を用いた新規パーキンソン病モデルの確立とユビキチン・プロテアソームシステム異常による神経変性発症機序の解析」(疾病研究第四部)、「NKT細胞糖脂質リガンドによる多発性硬化症治療法開発に関する研究」(免疫研究部)、ポスター発表賞には「筋ジストロフィー犬における心筋障害の分子病理学的検討」(実験動物管理室)、「ラジアルグリア/アストロサイト細胞系譜で特異的に発現するCystathionine β -synthase (CBS) の神経疾患への関与」(遺伝子工学研究部) が選ばれた。これらの自己評価は研究の活性化に大きく貢献している。

最近では、学術論文に加えて、特許の取得も研究所の業績の一つである。本年度には特許申請が8件提出された。特許取得にはヒューマンサイエンス振興財団(TLO)のバックアップ体制もあるが、センタ

一内でも企画課を中心に体制を備えている。

本年度は科学技術振興調整費による中核的拠点（COE）育成計画9年目に当たるし、平成9年度から開始された厚生労働科学研究費については本研究所からは脳科学研究（こころの健康科学5件）をはじめとして、ヒトゲノム・再生医療、長寿科学総合、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究等、多くのプロジェクトが支援されている。その他にも戦略的基礎研究や医薬品開発等のプロジェクトも進んでいる。ミレニアムプロジェクトとして、痴呆疾患研究と再生医療研究も4年前から開始され、メディカルフロンティアとして、アルツハイマー病の病態解析が長寿医療研究センターと共同で始まっている。これらの大型研究ファンドを与えられたことは神経研究所の業績が高く評価されていることを示しており、これらの大型研究ファンドの支援のもとに益々の研究の発展が望まれる。

平成16年3月

国立精神・神経センター神経研究所 所長 高坂 新一

2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



平成15年度の計

定員	指定職	所長	1
	研究員	部長	12
		管理室長	2
		室長	32
		研究員	-
計		47	
流動研究員		45	
賃金		10	
合計		102	

部	部名	部長	室長	研究員	兼任研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	外来研究員 ※外来研究補助員	研究員 △研究見習生	研究生	研究員上
疾病研究第二部	後藤 雄一	伊藤 雅之 井上 健 (16.1.16~)	加我 牧子 稲垣 真澄 小牧 宏文 中田 和人 (15.4.1~16.3.31) 久保田 健夫 (15.4.1~16.3.31) 中川栄二 (15.4.1~)	福田 哲也	○加藤万由子 *田辺 光子 *大科 京子 *松村 雅世 (15.4.1~15.5.31) *宮村 操子 (15.9.1~)	岡田 武也 沼川 忠広 (15.4.1~) 服部 聡子 (15.12.1~)	※木之下 徹 (~16.3.31) ※山田 祐子 ※新井 治 (~15.5.25) ※甲藤 美幸 ※湯浅 宗光 (~16.3.31) ※山下 典夫 ※腰越 圭津 (~15.8.31) ※児玉 千福 (~16.3.31) ※田中 紀子 (~16.3.31) ※鈴木弥和子 (15.9.1~)	三牧 正和 (~16.3.31) 長島千香子 (~16.3.31) 小林奈麻子 服部 恵子 (~16.3.31) 横銭 拓 小穴 信吾 延時 達朗 (15.4.14~15.9.30) 島 奈緒子 (15.5.6~16.3.31) 野澤 政代 (15.5.12~16.3.31) 加藤俊徳 (15.7.1~) 藤井 幸晴 (15.6.1~) 柚木 克之 (15.6.16~) △岩田那由太 (15.6.16~) △村瀬 真治 (15.6.16~)	熊谷 昭六			
疾病研究第三部	功刀 浩 (兼任)	北條 浩彦 橋本 亮太 (15.4.1~)	小宮山徳太郎 渋谷 治男 中林 哲夫 (15.6.1~) 岡本 長久 (15.7.1~) 穴見 公隆 (15.8.1~)	田所 和幸 (15.4.1~) 矢ヶ崎有希 (15.4.1~) 服部 聡子 (15.5.1~15.11.30) 野口 広子 (16.1.1~16.3.31)	○田村 美子 (~16.3.31) *重盛美貴子 (15.4.1~)	岡田 武也 沼川 忠広 (15.4.1~) 服部 聡子 (15.12.1~)	小見 和也 (~16.3.31) 左合 典子 (~16.3.31) 堀 弘明 (15.8.1~) 森 健之 (15.8.1~) △田中美穂 (15.12.1~) 増井 拓哉 (16.1.26~16.2.6) 後藤有理子 (16.2.1~) 桐林 雅子 (16.2.1~) 岡戸 恵子 (16.2.1~)	吉田満吏子 (15.4.1~15.12.26) 野口 広子 (15.5.1~15.12.31) 豊岡 美子 (15.8.1~15.12.26) 志津野朋子 (15.10.16~) 藤田 玲子 (15.11.1~)				

部	名部	長	室	長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	科学技術振興調整費員(*COE研究員)	○センター研究員*セクター研究助手	外来研究員*外来研究補助員	研究員	研究見習生	研究員
疾病研究第四部	和田 圭司	関口 正幸 前野 浩巳 青木 俊介 (16.3.1~)	重本 隆一 高松 功 (15.4.1~) 永松 謙一 (15.11.1~) 仲間 秀幸 (15.11.1~) 村田 美穂 (16.3.1~)	吉田 瑞子	佐藤 野衣 (15.4.1~) 古田 昌子 (15.4.1~15.6.30) 青木公三子 (15.11.1~16.3.31) 節家理恵子 (15.11.1~16.3.31)	*古田 晶子 (15.7.1~16.3.31)	○佐藤 栄一 *志鎌 昌子 *岡本由紀子 *内田麻由美 (~15.8.31) *岡田 知子 (15.6.1~) *樋川 優希 (15.9.1~)	小坂 仁 (~16.3.31) 和田恵津子 王 玉来 西川 香里 櫻井省花子 青木 俊介 (~16.2.29) *青木公三子 (~15.10.31) *節家理恵子 (~15.10.31) *菊地 寿枝 (15.4.1~) 原 洋子 劉 万兆 鮎川 幸一 山内 玲奈 (15.10.1~)	○セクター研究員*セクター研究助手	藤田恵理子 高鹿 依子	○センター研究員*セクター研究助手	竹尾 仁良 上地 さり 竹田 礼子 (~16.3.31) 深澤 伸名 (~16.3.31) 天野 大樹 馬杉美和子 真子 好正 (~16.3.31) 権 仲基 (15.4.1~) 西本 美香 大橋 洋輝 (15.4.1~) 後藤 章子 (15.4.1~) 萩原 明 (15.7.1~) △荒西 利彦 (15.10.15~16.3.31) 林 美智子 (16.3.1~)	田中亜希子 (15.6.1~) 樋川 優希 (15.6.1~15.8.31) 高山 涼子 (15.6.16~) 藤田 寛美 (16.2.1~)	
疾病研究第五部	功刀 浩	桃井 隆 辻野 精一 (~16.3.31)			大杉 圭子 (~15.7.15) 須原和歌子 (15.6.1~15.11.30) 小林 智則 (15.7.16~15.9.30)		*高崎由美子 (~16.3.31) *尾関 里美 (~15.5.31) *北山 雅子 (15.7.1~)	藤田恵理子 高鹿 依子	城間 直秀 金澤 直美 (~16.3.31) 江添 隆範 岩崎 聡 (~15.6.30) 千葉 有 (~16.3.31) △矢島 寛之 ~16.3.31 田辺 裕子 (15.4.9~16.3.31) 小林 智則 (15.6.1~15.7.15) 小林 智則 (15.10.1~16.3.31)	城間 直秀 金澤 直美 (~16.3.31) 江添 隆範 岩崎 聡 (~15.6.30) 千葉 有 (~16.3.31) △矢島 寛之 ~16.3.31 田辺 裕子 (15.4.9~16.3.31) 小林 智則 (15.6.1~15.7.15) 小林 智則 (15.10.1~16.3.31)	猶綿 和子 (~16.3.31) 尾関 里美 (15.6.1~) 大杉 圭子 (15.7.16~16.3.31)			

部	部名	部長	研究室	部長	研究員	兼任研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	外来研究員 ※外来研究補助員	研究員 △研究員 生	研究員 上
疾病研究第六部	山村 隆	高橋 慶吉 (~16.2.29) 荒木 亘 原 英夫 (~16.2.29)	大西 隆 (~16.3.31) 田平 武	村山紀代子 (15.4.1~)					*澤田 正義 (~15.11.30) *下地 公子 (15.4.1~)	棚橋 浩 (~16.3.31) 斎藤 伸哉 (15.4.1~)	武田 和也 高橋 典子 (15.4.1~16.3.31)	立迫美千緒 (~16.3.16) 石井有美子 (15.10.20~)
疾病研究第七部	金子 清俊	笹岡 俊邦 (~15.7.31) 田中 寅彦	池袋 一典 (15.7.1~)	逆瀬川裕二 斉藤 直子				*南里エバグネス *太田 千秋	逆瀬川如美 ※和島 修子 (16.1.15~)	岸田 日帯 (~16.3.31) 石田 和之 戸田 宏幸 (~16.3.31) 大久保卓哉 野間 崇央 (15.7.1~)	定塚 昌子 山浦 優子 (~15.12.31) 山田真紀子 石橋貴代子 渡邊 光太 (15.4.1~)	
診断研究部	中村 俊	荻野 孝史 井上 高良		刑部 仁美 中田 博子 (~15.6.30) 星野 光伸 (15.4.1~) 國本 正子 (15.10.1~)	高橋 征三 横須賀 誠 (15.4.1~)		*中田 博子 (15.7.1~16.3.31)	○河野 朋子 ○伊丹 千晶 *高山 明美	大崎加奈枝 佐原 資護 船津 宣雄 (~16.3.31) 熊ノ郷晴子 大平 耕司 (15.4.1~) ※浅見 淳子 ※福本 典子 ※佐々木博世 (15.4.1~)	小柴満美子 小牟田 緑 千葉 幸恵 森 典子 (~16.3.31) 井上由紀子		
微細構造研究部	湯浅 茂樹	菊池 愛子 藤井 秀太 (15.4.1~)	埜中 征哉 (~16.3.31) 楠見 明弘 (~16.3.31)	甲斐 信行 (~16.3.31) 中平 英子 (15.4.1~) 長谷川明子 (15.4.1~)	西塚 雅子 (15.10.1~)			*松本千佳子	小塚 芳道 ※鎌形雄美子	諸根 信弘 野口由紀子 (15.4.1~) 齋藤 陽子 (~16.3.31) 前川 素子 (15.9.1~)		
代謝研究部	高坂 新一 (事務取扱)	今井 薫紀 (~15.5.31) 赤澤 智宏 内野 茂夫 (15.12.1~)	井上 和秀 谷藤 高子 (~16.3.31)	星 雅人 平澤 孝枝 (~15.11.30) 與五沢里美 (15.4.1~) 佐々木 洋 (15.4.1~15.7.15)	高松 研 中嶋 一行			○大澤 圭子 ○神島 和代	内野 茂夫 (~15.11.30) ※中村 泰子 ※恩藤由美子 本間 豊 ※平田 理恵 (15.5.1~15.7.31) ※布 由紀子 (15.8.1~) 平澤 孝枝 (15.12.1~)	生駒 悦子 田仲 真弓 (~16.3.31) 和田 英則 (~16.3.31) 都築 早美 小川 順子 (15.4.1~) 堤 も絵 (15.4.1~)		

部	部名	部長	研究室	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○セクター研究員 *セクター研究助手	外来研究員 ※外来研究補助員	研究員 △研究見習生	研究生	研究員上
モデル動物開発部	高坂 新一 (事務取扱) (~15.5.31) 中村 克樹 (15.6.1~)	田口 文広 (~15.6.30) 萩原 康子	田口 文広 (15.7.1~16.3.31)	渡辺 里人 (~16.3.31) 竹本 篤史 (15.12.1~16.3.31)	中垣 慶子 (15.4.1~16.3.31)				*赤間 和子 (~15.7.31) *北原 正子 *建石 幸子 (~16.3.31) *三浦 秀佳 (15.4.1~16.2.16) *渡部麻衣子 (15.8.1~) *宮崎 志寿 (~16.3.31)	陸 青 (15.4.1~16.3.31) 緑川 晶 (15.11.1~)	△近藤 佳代 (15.4.1~16.3.31)	平野 弘美 (~15.5.31) 根本チズル (15.4.1~16.3.31) 川瀬みゆき (15.10.1~16.3.31)	
実験動物管理室		高橋 明男			吉田 悦子 (~16.3.31) 浦澤 延幸 (~16.3.31)						佐々木志野 (16.1.1~16.3.31)		
ラジオアイソトープ管理室		橋戸 和夫 (15.4.1~)			小林 悦子 (~15.7.31)				○小林 悦子 (15.8.1~) *西村 桂子 *山下りえ子				
秘書室									*石崎 律子 (15.4.1~16.3.31)	※馬場 公恵 (15.4.1~)			

4. 平成15年度 神経研究所セミナー及び講演会 (表3)

年月日	講師・所属	演 題	担 当
平成15年 4.18	高橋 正紀 大阪大学医学部 神経内科	筋強直性ジストロフィーの分子病態生理	疾病研究第一部
4.24	石本 哲也 産業技術総合研究所	神経細胞樹状突起中への mRNA 輸送と神経活動依存的局所蛋白合成	疾病研究第三部
5.22	Branch Moody Brigham and Women's Hospital	CD1 and Dendritic Cells activate T cells.	免疫研究部
6.5	Pascale Guicheney Institut de Myologie, INSERM	A new nosologic entity: Selenoprotein N related myopathy.	疾病研究第一部 遺伝子疾患治療研究部
6.25	Alon Monsonogo Center for Neurologic Diseases	Innate and adaptive immune responses to amyloid beta-peptide: Implications for pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease.	免疫研究部
6.26	Shu-ichi Okamoto Center for Neurosci. & Aging, The Burn- ham Inst.	Molecular Mechanisms of Mental Retardation in Down Syndrome and AIDS.	疾病研究第五部
8.4	Robert Baughman Natl. Inst. Neurological Disorder and Stroke	The Challengen of Translation Reseach-A perspective from the NINDS	総長室
9.11	松浦 善治 大阪大学微生物病研究 所	バキュロウィルスを用いた新規遺伝子導入ベクター	遺伝子疾患治療研究部
9.26	反町 洋之 東京大学大学院農学生 命科学研究科	モジュレータプロテアーゼ「カルパイン」による生体制御	遺伝子疾患治療研究部
10.23	Tomomi Fukuchi- Shimogori シカゴ大学	Patterning formation in neocortical area by FGF8.	所長室
11.21	山下 俊英 千葉大学大学院医学研 究院	ミエリン由来蛋白による神経再生阻害の分子機構	疾病研究第四部
12.1	Jeffrey S Chamberlain ワシントン州立大学	筋ジストロフィーに対する治療研究の進歩	遺伝子疾患治療研究部
12.1	樽橋 敏夫 ノースウェスタン大学 医学部	Unique Mechanism of Action of Alzheimer's Drugs on Brain Nicotinic Acetylcholine Receptors and NMDA Receptor.	疾病研究第四部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
12. 8	Margaret Buckingham フランス, パスツール 研究所	横紋筋発生の分子生物学に関する最近の知見	遺伝子疾患治療研究部
12. 16	星野 幹雄 京都大学大学院医学研 究科	細胞骨格制御系が神経細胞移動に果たす役割	疾病研究第四部
平成16年 1. 22	小林 克典 カルフォルニア大学 バークレー校	Spike train timing dependent associative modification of hippocampal CA3 recurrent synapses by mossy fibers.	診断研究部
1. 27	富田 進 カルフォルニア大学 サンフランシスコ校	TARPs (stargazin family) を介した AMPA receptor のシナプス局在分子機構	疾病研究第四部
2. 24	北村 邦夫 三菱化学生命科学研究 所	ARX この大いなる遺伝子 －発達障害克服への挑戦－	疾病研究第二部
3. 4-5	COE シンポジウム	神経の発生と可塑性 －行動発現の基盤を探る－ (於：早稲田大学国際会議場 井深大記念ホ ール)	診断研究部
3. 9	Special symposium supported by Japan Multiple Sclerosis Soci- ety	Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research. (於：全共連ビル)	免疫研究部
3. 10	Stephan von Horsten, MD Hannover Medical School	Phenotyping of rats transgenic for the humman Huntington's disease mutation.	免疫研究部
3. 25	Stephen D. Miller Northwestern Univ. Medi- cal School	Mechanisms of Immunoregulation of Re- lapsing Experimental Autoimmune En- cephalomyelitis by Strategies Targeting T Cell Receptor and Costimulatory Molecule Interactions.	免疫研究部

- 国際セミナー 13
- 神経研究所セミナー 7
(講師：神経研究所外)
- 国際シンポジウム 2

5. 平成15年度 神経研究所研究発表会（第25回）（表4）

平成16年3月10日（水）～11日（木）
神経研究所セミナー室

平成16年3月10日（水）

12：50～13：00 開会の辞

神経研究所所長 高坂 新一

〈口頭発表〉

13：00～13：30 微細構造研究部

in utero electroporation 法によるマウス海馬層構造の形成機構に関する研究

○中平 英子, 湯浅 茂樹

13：30～14：00 モデル動物開発部

サルの視野計測法の確立

○中村 克樹, 笹岡 正顕¹, 原 英彰¹ (¹参天製薬)

14：05～14：35 遺伝子疾患治療研究部

アデノ随伴ウイルスベクターによる Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の試み

○吉村まどか, 湯浅 勝敏, 坂本 美喜, 池本 円, 望月 靖史, 横田 俊文, 鈴木 友子,
武田 伸一

14：35～15：05 免疫研究部

NKT 細胞糖脂質リガンドによる多発性硬化症治療法開発に関する研究

○三宅 幸子, 大木 伸司, 千葉 麻子, 山村 隆

15：10～15：40 代謝研究部

哺乳動物 Class C VPS ホモログによる神経伝達の調節機構

—ユビキチン・リガーゼ VPS18の基質 SNK の同定—

○赤澤 智宏, 與五沢里美, 中村 泰子, 高坂 新一

15：40～16：10 診断研究部

続・Ras 類似低分子量 GTP 結合タンパク質 Rin/Rit の細胞内機能

○星野 光伸, 中村 俊

16：15～16：30 ラジオアイソトープ管理室

本年度の RI 管理業務について

○橋戸 和夫, 小林 悦子, 西村 桂子, 山下りえ子

16:30~16:45 実験動物管理室

小型実験動物研究施設の現状と研究支援機能の展開について

○高橋 明男, 吉田 悦子

16:45~17:15 疾病研究第一部

α -dystroglycanopathy 責任蛋白質の細胞内局在

○松本 浩, 野口 悟, 小川 恵, 村山久美子, 林 由起子, 西野 一三

平成16年3月11日(木)

9:15~9:45 遺伝子工学研究部

MOCA induces membrane spreading by activating Rac 1

○行方 和彦, 榎戸 靖, 岩沢 和, 木村 英雄

9:45~10:15 疾病研究第二部

レット症候群モデルマウスの機能形態学的解析

○福田 哲也, 伊藤 雅之, 後藤 雄一

10:20~10:50 疾病研究第三部

統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの関連解析と神経細胞における機能解析

○橋本 亮太, 沼川 忠広, 矢ヶ崎有希, 石本 哲也¹, 尾崎 紀夫², 巽 雅彦³, 功刀 浩

(¹産業技術総合研究所人間系特別研究体, ²名古屋大学大学院医学研究科精神医学講座,

³昭和大学医学部精神医学教室)

10:50~11:20 疾病研究第四部

I93M 変異型 UCH-L1を用いた新規パーキンソン病モデルの確立とユビキチン・プロテアソームシステム異常による神経変性発症機序の解析

○節家理恵子, 王 玉来, 小坂 仁, 望月 秀樹¹, 佐藤 野衣, 櫻井省花子, 権 仲基,

青木 俊介, 和田 圭司 (¹順大脳神経内科)

11:25~11:45 疾病研究第五部

Acid maltase 欠損症の多角的研究

○辻野 精一, 小林 智則, 島崎由美子, 金澤 直美, 猶館 和子, 大杉 圭子

11:45~12:05 疾病研究第六部

β -セクレターゼのプロセッシング機序の解析

村山紀代子, 亀谷富由樹¹, 高橋 典子, 斎藤 伸哉, ○荒木 亘

(¹東京都精神医学総合研究所)

12:05~

写真撮影

13:05~13:35 疾病研究第七部

細胞質に蓄積したプリオン蛋白質によって惹起されるミトコンドリア由来アポトーシス機構の解析

○八谷 如美, 渡邊 光太, 大久保卓哉, 定塚 昌子, 川端真紀子, 逆瀬川裕二, 金子 清俊

15:00~17:00 <ポスター発表>

微細構造研究部

放射状グリアの選択的破壊による大脳新皮質形成機構の解析

○長谷川明子, 池島-片岡 宏子¹, 中平 英子, 湯浅 茂樹 (¹慈恵医大)

モデル動物開発部

先天性脳梁欠損症 (agenesis of the corpus callosum) における統合機能障害

○緑川 晶, 中村 克樹

遺伝子工学研究部

ラジアルグリア/アストロサイト細胞系譜で特異的に発現する Cystathionine β -synthase (CBS) の神経疾患への関与

○榎戸 靖, 岩沢 和, 鈴木 恵理, 行方 和彦, 木村 英雄

遺伝子疾患治療研究部

ジストロフィン欠損マウスにおけるずり応力による細動脈拡張障害

○佐藤克二郎, 横田 俊文, 武田 伸一

免疫研究部

多発性硬化症脱髄巢反応性アストロサイトに発現する14-3-3蛋白質のアストログリオシスにおける役割

○佐藤 準一, 山村 隆, 川井 充¹, 有馬 邦正² (¹武蔵病院神経内科, ²臨床検査部)

代謝研究部

レセプター型チロシンキナーゼ様分子 RYK の中枢神経系発生における機能解析

○神鳥 和代, 田仲 真弓, 高坂 新一

診断研究部

Presenilin 1 transgenic マウスにおけるシナプス機能の異常

森 (川上) 典子¹, 横須賀 誠², 河野 朋子, ○佐原 資謹, 中村 俊

(¹東京大学大学院医学系研究科神経生理, ²聖マリアンナ医科大解剖)

ラジオアイソトープ管理室

今後の RI 管理についての提案

○橋戸 和夫, 小林 悦子, 西村 桂子, 山下りえ子

実験動物管理室

筋ジストロフィー犬における心筋障害の分子病理学的検討

○浦澤 延幸, 島津 美樹¹, 武田 伸一¹, 高橋 明男 (¹遺伝子疾患治療研究部)

疾病研究第一部

Characterization of autophagic vacuoles in a new X-linked congenital autophagic vacuolar myopathy

○C. Yan, M. Tanaka, Y. Hayashi, S. Noguchi, K. Sugie, T. Nobutoki, M. Woo, I. Nonaka, I. Nishino

疾病研究第二部

ミトコンドリア tRNA-Leu (UUR) 領域の点変異と臨床病型

○三牧 正和, 小牧 宏文, 後藤 雄一, 伊住 浩史¹, 市山 高志¹, 古川 漸¹, 赤坂真奈美², 藤井 幸晴², 亀井 淳² (¹山口大学小児科, ²岩手医科大学小児科)

疾病研究第三部

慢性的なグルココルチコイド濃度の上昇がBDNFによる神経活動制御, 生存維持作用に与える影響

○沼川 忠広, 矢ヶ崎有希, 橋本 亮太, 功刀 浩

疾病研究第四部

G-蛋白質共役型受容体を標的とした神経系前駆細胞に対する新しい制御因子の同定

○西本 美香¹, ○大橋 洋輝², 原 洋子, 鮎川 幸一, 工藤 佳久¹, 阿部 俊昭², 青木 俊介, 和田 圭司 (¹東薬大高次機能研, ²慈恵医大脳外科)

疾病研究第五部

シナプス形成に関与する新規接着蛋白(イムノグロブリンスーパーファミリー) RA175/TSLC1

○藤田恵里子, 高鹿 依子, 桃井 隆

疾病研究第六部

PS1複合体構成因子 APH-1の発現の特徴

○斎藤 伸哉, 村山紀代子, 荒木 亘

疾病研究第七部

人工抗体を用いた, 糖鎖修飾異常型筋ジストロフィーの新しい治療法開発の試み

○田中 寅彦, 笹岡 俊邦¹, 西野 一三² (¹基礎生物学研究所, ²疾病研究第一部)

18:00~

懇親会(神経研究所本館ロビーにて)

II 研究業績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患をはじめとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と、一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーを中心とする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のものが多く、我々は、臨床医学、病理学、分子生物学、細胞生物学という様々な角度からのアプローチを駆使して、病因・病態の解明から、一日も早い治療法の開発を目指している。研究部には部長1名、室長2名の常勤研究者がおり、組織上2室からなるが、出来るだけ壁をなくし、部員同士の交流を積極的に行うように務めている。

2) 研究者の構成

- (部長) 西野一三
- (室長) 林 由起子, 野口 悟
- (併任研究員) 川井 充, 斎藤深美子, 水野裕司, 南 成祐
- (流動研究員) 蔡 宗璋, 田中幹人, 西垣 裕, Teerin Liewluck
- (センター研究員) 後藤加奈子, 桶田利加
- (センター研究助手) 吉岡千陽
- (研究生) 石河朝子, 石川晴美, 大橋裕子, 小林 治, 杉江和馬, 神 裕子, 曾根 翠, 永野 敦, 原 元彦, 牧野道子, 松本 浩, 村上信行, 村山恵子, 山中 岳, 陳 怡嘉, 小澤律子, 矢崎枝里子, 大熊 彩, 堀之内英雄, 荒畑 創
- (外来研究員) 川原玄理
- (外来研究補助員) 小川 恵, 藤田雅子, 黒川留美, 計良陽子, 村山久美子
- (研究費雇上) 光村征子, 越阪部勝江, 館澤 薫, 植松富美枝, 濱田恵理子

II. 研究活動及び研究紹介

1) DNA チップによる遺伝性筋疾患の分子病態解明 (CREST 研究課題)

筋ジストロフィーは、単一の疾患ではなく、遺伝形式、遺伝子座、罹患筋の分布などにより多くの病型に分類されている。原因も相次いで明らかにされてきており、たとえばデュシェンヌ型筋ジストロフィーや一部の肢帯型筋ジストロフィーにおける、筋細胞膜関連分子 (ジストロフィン, サルコグリカン, ジスフェルリン, カベオリン-3) や、タンパク質分解酵素 (カルパイン3), 先天性筋ジストロフィー/ミオパチーにおける細胞外マトリックス分子 (メロシン) や、その受容体 (インテグリン), エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー (EDMD) や眼咽頭型筋ジストロフィーにおける核内膜および核内分子 (エメリン, ラミン A/C, PABP2) 等の異常を列挙することができる。このように多岐にわたる、筋ジストロフィー/ミオパチーの遺伝子や遺伝子産物の異常が、いかなる過程を経て、最終的に筋病変を形成して行くのかを解明することが、新たな治療法を開発する上でも急務となっている。当部では、骨格筋における遺伝子発現を網羅的に解析することで、このような筋ジストロフィーの分子病態の解明を目指している。これまでに、公開データベース上ヒト骨格筋で発現していることが示されているトランスクリプトの全てを網羅する cDNA マイクロアレイ型 DNA チップを独自に開発した。このマイクロアレイ型 DNA チップは、一枚のチップ上に骨格筋発現遺伝子の大半をカバーすると考えられる5760クローンを載せている。我々のチップは、高い再現性と定量性を有

しているのみならず，世界で初めて，生検筋1検体での網羅的遺伝子発現解析を可能にした．その結果，分子レベルでの遺伝子発現プロファイルと組織変化との1対1の対応が可能となり，「新しい分子病理学」ともいべき世界が開ける可能性が見え始めている．

2) ライツゾーム性筋疾患の病態解明と治療法開発に関する研究

ライツゾーム性筋疾患は，Danon病を初めとする自己貪食空胞性ミオパチーと縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）を代表とする縁取り空胞性ミオパチーに大別できる．ともに，その病態の詳細は不明である．我々は，これらの疾患の病因と病態の解明から，治療法の開発を目指している．我々の一連の研究から，DMRVはシアル酸生合成経路の律速段階酵素をコードするGNE遺伝子の変異により起こること，患者細胞ではシアリル化が低下していること，この低シアリル化はGNE代謝産物の投与で補正可能であることを突き止めた．このことは，同様の手段を用いれば，DMRVが治療可能となるかも知れないことを示しており，治療法開発に大きな期待が寄せられている．現在，モデルマウスを作製中であり，完成を待って治療効果の検討を行う予定である．

3) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

当部では，上記の疾患以外にも，各種先天性筋ジストロフィー，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー，核膜蛋白異常による筋ジストロフィー，コラーゲン異常による筋ジストロフィー，先天性ミオパチー，代謝性ミオパチーなど幅広い神経・筋疾患を対象として，様々な角度から病因・病態研究を進め，治療法の開発を目指している．

4) 神経・筋疾患の診断サービス

疾病研究第一部では，武蔵病院DNA診断・治療室との協力で，神経・筋疾患の各種診断サービスを行っている．当部では，特に筋病理診断，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーのDNA診断，福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断などを担当している．現在，筋病理診断件数は，年間およそ500検体に達している．また，昨今の様々な社会的要請に応じて，随時承諾書の改訂を行い，倫理的問題に配慮している．このようなサービスを通じて集められた検体は，再検査の可能性を踏まえて大切に保管されている．患者の自由意志により研究使用を認められた検体については，その一部を，一日も早い治療法の開発を目指した神経・筋疾患の研究に用いている．

III. 社会的活動

国内においては，厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法開発に関する研究班において積極的な役割を果たしている．また，DNA診断・治療室との協力により神経・筋疾患の診断サービスを提供することにより，臨床医学を後方より支援している．さらに，武蔵病院との協力により，毎年夏に筋病理セミナーを開催し，若手神経内科医・小児神経科医への教育活動を行っている．

諸外国との学術交流も活発に行っており，世界筋肉病学会（WMS），ヨーロッパ神経筋センター（ENMC），米国筋ジストロフィー協会（MDA），日仏国際シンポジウム等においても積極的役割を果たしている．さらに，2001年，アジア・オセアニア地域での神経・筋疾患研究推進を目的として設立されたAsian-Oceanian Myology Center（AOMC）の中心的メンバーも務め，アジアを中心とする諸外国からの留学生の受け入れも積極的に行っている．

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ishikawa H, Nonaka I, Nishino I: Negative result in search for human alpha-dystrobrevin deficiency. *Muscle Nerve* 28: 387-388, 2003
- 2) Sugie K, Koori T, Yamamoto A, Ogawa M, Hirano M, Inoue K, Nonaka I, Nishino I: Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother. *Neuromuscul Disord* 13: 708-711, 2003
- 3) Yoshikawa A, Mitsuhashi H, Sasagawa N, Tsukahara T, Hayashi YK, Nishino I, Goto Y, Ishiura S: Expression of ARPP-16/19 in rat denervated skeletal muscle. *J Biochem* 134: 57-61, 2003
- 4) Marti R, Spinazzola A, Tadesse S, Nishino I, Nishigaki Y, Hirano M: Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 50: 120-124, 2004
- 5) Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Awaya A, Suzuki Y, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Ullrich disease due to deficiency of collagen VI in the sarcolemma. *Neurology* 62: 620-623, 2004
- 6) Ikezoe K, Furuya H, Ohyagi Y, Osoegawa M, Nishino I, Nonaka I, Kira J: Dysferlin expression in tubular aggregates: their possible relationship to endoplasmic reticulum stress. *Acta Neuropathol (Berl)* 105: 603-609, 2003
- 7) Kaneda D, Sugie K, Yamamoto A, Matsumoto H, Kato T, Nonaka I, Nishino I: A novel form of autophagic vacuolar myopathy with late-onset and multiorgan involvement. *Neurology* 61: 128-131, 2003
- 8) Nambu M, Kawabe K, Fukuda T, Okuno TB, Ohta S, Nonaka I, Sugie H, Nishino I: A neonatal form of glycogen storage disease type IV. *Neurology* 61: 392-394, 2003
- 9) Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, Yamanaka G, Matsumura T, Goto K, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK: Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. *J Neurol Sci* 211: 23-28, 2003
- 10) Goto K, Nishino I, Hayashi YK: Very low penetrance in 85 Japanese families with facioscapulohumeral muscular dystrophy 1A. *J Med Genet* 41: e-12, 2004
- 11) Kim DS, Hayashi YK, Matsumoto H, Ogawa M, Noguchi S, Murakami N, Sakuta R, Mochizuki M, Michele DE, Campbell KP, Nonaka I, Nishino I: *POMTI* mutation results in defective glycosylation and loss of laminin-binding activity in α -DG. *Neurology* 62: 1009-1011, 2004
- 12) Noguchi S, Keira Y, Murayama K, Ogawa M, Fujita M, Kawahara G, Oya Y, Imazawa M, Goto Y, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Reduction of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Biol Chem* 279: 11402-11407, 2004
- 13) Hinderlich S, Salama I, Rosenbaum SM, Nishino I, Noguchi S: Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 61: 145, 2003

- 14) Driss A, Noguchi S, Amouri R, Kefi M, Sasaki T, Sugie K, Souilem S, Hayashi YK, Shimizu N, Minoshima S, Kudoh J, Hentati F, Nishino I: Fukutin-related protein gene mutated in the original kindred limb-girdle MD 21. *Neurology* 60: 1341-1344, 2003
- 15) Keira Y, Noguchi S, Minami N, Hayashi YK, Nishino I: Localization of calpain 3 in human skeletal muscle and its alteration in limb-girdle muscular dystrophy 2A muscle. *J Biochem* 133: 659-664, 2003
- 16) 福田冬季子, 杉江秀夫, 伊藤政孝, 杉江陽子, 斎藤加代子, 西野一三, 清水輝夫: 筋型糖原病の全国調査および浜松市発達医療総合センターにおける筋型糖原病診断例の比較検討. *臨床神経学* 43: 243-248, 2003
- 17) 小野寺直樹, 宮本和人, 松原四郎, 林 秀明, 南 成祐, 西野一三: 長期経過ののち多数の lobulated fibers をみとめた皮膚筋炎の 1 例. *臨床神経学* 43: 270-273, 2003
- 18) 森野浩太郎, 喜多也寸志, 米田行宏, 田淵正康, 西野一三, 埜中征哉: Dropped head plus syndrome の 1 例. *臨床神経学* 43: 556, 2003
- 19) 坂田尚広, 川井元晴, 森松光紀, 大橋裕子, 西野一三, 長谷川有紀, 山口清次: 再発性横紋筋融解症を呈し, 生検筋の免疫染色により診断しえた骨格筋型極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の 1 例. *臨床神経学* 43: 564, 2003
- 20) 吉岡三恵子, 杉江和馬, 西野一三, 戸田達史: 福山型と遺伝学的に異なる先天性筋ジストロフィーの免疫組織化学的検討. *脳と発達* 36: 55-59, 2004

(2) 著 書

- 1) Nishino I: Lysosomal Membrane Disorders-LAMP-2 Deficiency. *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, Elsevier Science, USA, pp.309-314, 2003
- 2) 林 由起子: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー. *小児内科 増刊号 小児疾患診療のための病態生理* 2. 35 東京医学社, 東京, pp.918-921, 2003
- 3) 林 由起子: 進行性筋ジストロフィー. *分子病態学 第3版* 一瀬白帝, 鈴木宏治編, 中外医学社, 東京, pp.340-344, 2003
- 4) 山中 岳: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. *小児内科 増刊号 小児疾患診療のための病態生理* 2. 35 東京医学社, 東京, pp.913-917, 2003

(3) 総 説

- 1) Nishino I: Inflammatory myopathies: from diagnosis to treatment. *J Watch Neurol* 5: 53-54, 2003
- 2) Hayashi YK: Membrane-repair machinery and muscular dystrophy. *Lancet* 362: 843-844, 2003
- 3) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの原因遺伝子と分子病態. *ゲノム医学* 4: 21-26, 2004
- 4) 西野一三, 埜中征哉: インフルエンザと筋痛. *神経内科* 60: 149-152, 2004
- 5) 田中幹人, 西野一三: 自己貧食空腔性ミオパチー. *生体の科学 (財) 金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院* 54: 556-561, 2003
- 6) 野口 悟, 黒川留美, 藤田雅子: cDNA アレイを用いた筋ジストロフィーの病態の解析と創薬.

ゲノム医学 4: 45-50, 2004

- 7) 川原玄理, 野口 悟, 西野一三: 筋肉組織での遺伝子発現. *Clinical Neuroscience* 22: 134-135, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I, Sugie K, Ishikawa H, Noguchi S, Ogawa M, Hayashi YK, Nonaka I: Collagen VI deficiency is the second leading cause of congenital muscular dystrophy in Japan. Vth Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies. A challenge to knock out muscular dystrophies, Tokyo, 6.13, 2003
- 2) Nishino I: Autophagy in human muscle disease. Gordon Research Conference Autophagy in stress, development and disease, Waterville, Maine, USA, 7.26, 2003
- 3) Nishino I: Transmembrane lysosomal and enzyme lysosomal proteins and their roles in neuromuscular disorders. XVth Congress of the International Society of Neuropathology, Turin, Italy, 9.17, 2003
- 4) Nishino I: Clinical and molecular aspects of Japanese patients. Hereditary Inclusion Body Myopathy Workshop, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 11.20, 2003
- 5) Nishino I: Danon disease-formerly, lysosomal glycogen storage with normal acid maltase. 3rd Asian & Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting, Singapore, 1.9, 2004
- 6) Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Diagnostic approaches to limb-girdle muscular dystrophy. The 20th Annual Conference on Neuromuscular Diseases in Childhood, Tokyo 8.9, 2003
- 7) 西野一三: 筋再生・分化から見た遺伝性筋疾患の分子病態—独自に開発した cDNA マイクロアレイを用いて—. 徳島大学分子酵素学研究センターシンポジウム ポストゲノム時代の再生医学研究, 徳島, 11.7, 2003
- 8) 西野一三: 自己食異常を伴う筋疾患. 特定領域研究・第4回公開シンポジウム 蛋白質分解のメカニズムとバイオロジー, 岡崎, 12.20, 2003
- 9) 西野一三: DNA チップによる遺伝性筋疾患の分子病態解明. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1.23, 2004
- 10) 林 由起子, 黒川留美, 後藤加奈子, 野口 悟, 西野一三: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) の遺伝子発現解析. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1.23, 2004
- 11) 野口 悟: cDNA マイクロアレイによる遺伝性筋疾患の病態解析. SIG/TDB GeneSpring ユーザーミーティング, 東京, 9.19, 2003
- 12) 野口 悟, 藤田雅子, 黒川留美, 西野一三: 骨格筋培養細胞系を用いた IGF 刺激応答遺伝子の発現様式. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1.23, 2004
- 13) 藤田雅子, 野口 悟, 村山久美子, 黒川留美, 西野一三: cDNA マイクロアレイを用いたミオチューブラーミオパチーの遺伝子発現解析. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推

進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1.23, 2004

- 14) 黒川留美, 野口 悟, 南 成祐, 藤田雅子, 西野一三: オリゴヌクレオチドチップによる筋強直性ジストロフィーの遺伝子発現解析. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1.23, 2004
- 15) 小川 恵, 野口 悟, 松本 浩, 村山久美子, 林 由起子, 西野一三: 骨格筋におけるフクチン関連タンパク質群の局在. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1.23, 2004

(2) 国際学会

- 1) Nishino I, Sugie K, Nobutoki T, Noguchi S, Nonaka I: A new X-linked autophagic vacuolar myopathy. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.4, 2003
- 2) Ohashi Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Fukao T, Nonaka I, Nishino I: Mutations in Japanese patients with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.5, 2003
- 3) Sugie K, Noguchi S, Arikawa-Hirasawa E, Nonaka I, Nishino I: Unique autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and its related autophagic vacuolar myopathies. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.5, 2003
- 4) Yoshioka M, Silan F, Asano Y, Minagawa K, Tanizawa T, Sugie K, Nishino I, Toda T: Deficiency of alpha-dystroglycan in congenital muscular dystrophies: clinical and genetic heterogeneity. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.5, 2003
- 5) Matsumoto H, Noguchi S, Ogawa M, Murayama K, Hayashi YK, Nishino I: Subcellular localization of fukutin and FKRP in muscle cells. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.5, 2003
- 6) Hayashi YK, Noguchi S, Matsumoto H, Ogawa M, Murayama K, Nonaka I, Nishino I: Molecular analysis of alpha-dystroglycanopathy. Vth Japanese-French workshop on muscular dystrophies. A challenge to knock out muscular dystrophies, Tokyo, 6.13, 2003
- 7) Kim DS, Hayashi YK, Matsumoto H, Ogawa M, Noguchi S, Michele DE, Campbell KP, Nonaka I, Nishino I: Abnormal glycosylation and loss of laminin binding activity of alpha-dystroglycan is associated with POMT1 mutation causing Walker-Warburg syndrome. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.5, 2003
- 8) Noguchi S, Kurokawa R, Fujita M, Tsukahara T, Tsujimoto A, Nishino I: New cDNA microarray for human skeletal muscles. Vth Japanese-French workshop on muscular dystrophies. A challenge to knock out muscular dystrophies, Tokyo, 6.12, 2003
- 9) Noguchi S, Kurokawa R, Fujita M, Tsukahara T, Tsujimoto A, Nishino I: Comprehensive gene expression analysis of the inhibitory effect of myostatin on skeletal myocyte differentiation. 8th International Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.4, 2003

(3) 一般学会

- 1) 西野一三, 野口 悟, 塚原俊文, 藤田雅子, 黒川留美, 戸田達史, 辻本敦美: 独自に開発したヒト骨格筋用 cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 2003
- 2) 西野一三: 先天性筋ジストロフィー研究 -最近の進歩-. 第7回阪神小児神経筋疾患研究会, 大阪, 1.17, 2004
- 3) 西野一三: 自己貧食空胞性ミオパチーの分子病態. 第31回遺伝医学研究会, 東京, 2.27, 2004
- 4) 池添浩二, 古谷博和, 西野一三, 埜中征哉, 吉良潤一: Tubular aggregates における dysferlin の発現: 小胞体ストレスとの関連. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 2003
- 5) 高橋俊明, 青木正志, 堅山真規, 小野寺好明, 日沼雄二, 吉岡 勝, 今野秀彦, 西野一三, 埜中征哉, 齋藤 博, 糸山素人: 肢帯型筋ジストロフィーの表現型をしめす dysferlinopathy の検討. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 2003
- 6) 吉村まどか, 湯浅勝敏, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉, 辻 省次, 武田伸一: Canine X-linked muscular dystrophy の組織学的検討. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 2003
- 7) 飯島尚子, 中村昭則, 吉田邦広, 武田伸一, 西野一三, 池田修一: ヒトジストロフィン欠損骨格筋における ERK1/2, p38MAPK の検討-他の筋疾患との比較-. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 2003
- 8) 松本 浩, 小川 恵, 金 大成, 野口 悟, 林 由起子, 西野一三: 臨床的に WWW/MEB と診断された6例における α -DG 発現の検討. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 9) 杉江和馬, 埜中征哉, 西野一三: Danon 病の自己貧食空胞に関する病理学的検討. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 10) 石川晴美, 杉江和馬, 南 成祐, 埜中征哉, 西野一三: Ullrich 病-collagen VI の筋鞘膜特異的欠損例における検討. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 11) 南 成祐, 金 大成, 杉江和馬, 村山久美子, 西野一三: 日本人におけるサルコグリカン異常症の原因サブユニット. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 12) 喜多也寸志, 森野浩太郎, 米田行宏, 田淵正康, 西野一三, 埜中征哉: 首下がり姿勢を認めた4例の臨床的検討. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 13) 井上昌彦, 若山吉弘, 小嶋宏子, 澁谷誠二, 鬼木弘明, 西野一三, 埜中征哉: Myoferlin の骨格筋における超微局在と dysferlin 欠損骨格筋での myoferlin 発現の解析. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 14) 戸田達史, 斎藤加代子, 山内秀雄, 大沼 晃, 林 由起子, 西野一三: Muscle-eye-brain 病患者の世界各地における分布とその広い臨床スペクトラム. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 15) 杉江和馬, 埜中征哉, 西野一三: 筋鞘膜特異蛋白を有する膜で囲まれた筋線維空胞の疾患特異性に関する検討. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 16) 大橋裕子, 長谷川有紀, 山口清次, 深尾敏幸, 埜中征哉, 西野一三: 日本人極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症患者の遺伝子変異. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 17) 三牧正和, 須藤 章, 小牧宏文, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア DNA3243A \rightarrow G 変異を有する203例の臨床, 病理, 遺伝学的検討. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡,

5.22, 2003

- 18) 藤井幸晴, 福水道郎, 須貝研司, 佐々木征行, 三牧正和, 久保田健夫, 後藤雄一, 西野一三: 偶然見つかった高CK血症の診断と問題点. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 19) 林 由起子, 野口 悟, 藤田雅子, 黒川留美, 後藤加奈子, 塚原俊文, 西野一三: エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー (EDMD) における遺伝子発現解析. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 20) 後藤加奈子, 林 由起子, 西野一三: 顔面甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 患者とその両親の遺伝子解析. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 21) 松本 浩, 林 由起子, 西野一三, 埜中征哉: 福山型先天性筋ジストロフィー患者における遺伝子診断. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 22) 野口 悟, 黒川留美, 藤田雅子, 塚原俊文, 辻本敦美, 西野一三: ヒト骨格筋 cDNA マイクロアレイを用いた筋発生過程における遺伝子発現解析. 情報計算化学生物学会, 東京, 9.17, 2003
- 23) 野口 悟, 計良陽子, 村山久美子, 小川 恵, 埜中征哉, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける *GNE* 遺伝子変異と変異型タンパク質の生化学的解析. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 2003
- 24) 藤田雅子, 野口 悟, 村山久美子, 南 成祐, 辻本敦美, 西野一三: cDNA マイクロアレイを用いたミオチューブラーミオパチーの遺伝子発現解析. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 2003
- 25) 黒川留美, 野口 悟, 藤田雅子, 南 成祐, 塚原俊文, 辻本敦美, 西野一三: オリゴヌクレオチドチップによる筋強直性ジストロフィーの遺伝子発現解析. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 2003

3. 班会議発表

- 1) 西野一三, 野口 悟, 計良陽子, 村山久美子, 小川 恵, 藤田雅子, 川原玄理, 林 由起子, 後藤雄一, 埜中征哉: DMRV におけるシアル化異常. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003
- 2) 西野一三, 野口 悟, 埜中征哉: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの原因遺伝子と分子病態. 「ライソゾーム病の病態の解明と治療法の開発に関する研究」桜川班班会議, 東京, 1.24, 2004
- 3) 青木正志, 高橋俊明, 小野寺好明, 鈴木直輝, 堅山真規, 近藤恵美, 伊藤真理子, 三浦優子, 今野秀彦, 林 由起子, 西野一三, 埜中征哉, 齋藤 博, 木村 格, 糸山泰人: 日本人 dysferlinopathy における遺伝子変異の特徴と臨床型. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003
- 4) 戸田達史, 谷口真理子, 倉橋浩樹, 野口 悟, 塚原俊文, 西野一三, 瀬々 潤, 森下真一: 福山型先天性筋ジストロフィー症の病態解析: FCMD の遺伝子プロファイリングと, FCMD の筋分化遅延について. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003
- 5) 杉江秀夫, 福田冬季子, 伊藤政孝, 鈴木輝彦, 杉江陽子, 大関武彦, 西野一三, 斎藤加代子, 清水輝夫: 筋型糖尿病の生化学・遺伝子診断法の確立および病態に即した治療法の開発. (1)McArdle病に対するビタミンB6, コーンスターチ併用療法:実施中間報告. (2)筋型

phosphoglycerate kinase 欠損症に対するケトン食療法. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003

- 6) 水野裕司, 水島和幸, 西野一三, 埜中征哉, 岡本幸市: 神経筋疾患における β -synemin の免疫学的検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003
- 7) 林 由起子, 小澤律子, 小川 恵, 後藤加奈子, 野口 悟, 西野一三: エメリン欠損マウスの解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003
- 8) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 藤田雅子, 野口 悟, 依藤 宏: カベオリ-3とジストロフィンの二重遺伝子変異筋ジストロフィーマウスの解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003
- 9) 南 成祐, 堀之内英雄, 蔡 宗璋, 村山久美子, 甲藤美幸, 黒川留美, 西野一三: X-linked ミオチューブラーミオパチー: 日本人患者の遺伝子変異スペクトラム及び臨床・筋病理学的検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.5, 2003

2. 疾病研究第二部

I. 研究部の概要

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の研究を、主として神経学的及び生物学的方法を用いて行っている。同じ対象疾患を扱いながら、主として神経生理学的、心理学的に研究をしている精神保健研究所知的障害部（加我牧子部長、稲垣真澄室長）と連携し、当センターの4つの柱の一つである脳発達障害研究を担っている。

具体的には、病因として、胎児環境や周産期における外因（薬物、胎児感染、分娩時低酸素など）と各種の脳形成障害や代謝性脳障害などを起こす内因（遺伝子異常、染色体異常など）を取り扱い、その病態を主に生化学的、病理学的に研究し、新たな治療法や予防法の開発を目指している。

本年度は研究者の異動があり、久保田健夫室長が平成15年4月から山梨大学医工学部保健学I講座の教授となり、その後任として井上健室長が平成16年1月に米国ペイラー医科大学から赴任した。平成12年度から始まったミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」において、当研究部ではアルツハイマー病患者のミトコンドリアDNA多型の解析を行うとともに、試料の収集や同意に関する倫理面と遺伝カウンセリングを後藤（武蔵病院併任）が担当している。このプロジェクト研究を推進させるため多くの研究補助者を必要とし、武蔵病院で働く8名が外来研究補助員として当部に所属している。

II. 研究活動

1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

担当者：後藤雄一，三牧正和，小牧宏文

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。後藤は、武蔵病院臨床検査部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。本年度の成果として、11777変異や13513変異によるLeigh脳症の発見、3243変異の変動に関するミトコンドリアDNA内のシス変異の関わりについて、新たな知見を得た。また、併任研究員である筑波大の中田和人博士との共同研究も進めている。

2) レット症候群の研究

担当者：伊藤雅之，福田哲也，久保田健夫

メチル化DNA結合蛋白（MeCP2）の異常で発症することが判明したレット症候群に対し、分子生物学的方法でMeCP2の下流で働く遺伝子の同定と遺伝子工学的的方法で遺伝子発現を調節できるモデルマウスの作製を行っている。両者とも、レット症候群の病態理解に寄与することが期待できる。

3) 遺伝性精神遅滞の病因解明とリサーチ・リソースの構築

担当者：後藤雄一，井上 健，中川栄二

精神遅滞の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝子検査を行うとともに、その試料を将来の研究に活用するために保存するシステムを当センターに構築する研究を開始した。

4) 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

担当者：伊藤雅之，延時達朗，加我牧子，稲垣真澄

他施設との共同研究で、周産期低酸素性脳症、ダウン症候群などの奇形症候群、自閉症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。

Ⅲ. 社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は、市民公開講座「ミトコンドリア tRNA 異常症の分子病態解明の戦略」(平成15年12月20日、九州大学百年講堂、福岡)で講演と質疑応答を行った。

2) 専門教育面における貢献

後藤は、信州大学医学部、北海道大学医学部、山梨大学医工学部、東京医科歯科大学医学部の非常勤講師として、学生もしくは大学院生への講義を行った。また、ミトコンドリアに関係する基礎研究者と臨床研究者が一堂に会して討論を行うために、「日本ミトコンドリア研究会」(当研究部内に事務局を設置)の第3回学術集会在、平成15年12月18日～20日に、九州大学医学部百年講堂で開催され、200名以上の参加者を得た。

3) 神経研究所の研修の主催

武蔵病院の埜中院長が当研究所微細構造研究部、疾病研究第一部と共催する筋病理セミナーで、「ミトコンドリア病」の講義を行った。また、武蔵病院小児神経科主催の小児神経セミナーで、「遺伝子診断の初歩」の講義(後藤)、「神経病理学入門」の講義(伊藤)、「出生前診断、発症前診断」の実習(久保田)を行った。

4) 保健医療行政・政策に関連する研究・調査、委員会への貢献

後藤は、平成14年度から成育医療センター倫理委員会委員となり、月1回の委員会に出席している。

5) センター内における臨床的活動

後藤は、武蔵病院小児神経科併任医師として定期的に患者を診療している。特に、外部からの遺伝に関する相談を受け付けている。また、平成13年4月から遺伝カウンセリング外来を本格的に稼働させ、後藤が臨床遺伝専門医(日本人類遺伝学会認定)として、山田(外来研究補助員)とともに平成15年度中に全21例の遺伝カウンセリングを行った。伊藤は、武蔵病院臨床検査部の医師(併任)として、特に小児神経疾患患者の剖検を院内・院外で行っている。

6) その他

武蔵病院 DNA 診断・治療室では、筋疾患の病理学的・生化学的・分子遺伝学的診断サービスを行ってきており、そこで検査された患者試料は、重要な研究資源として当研究所の研究に使用されてきた。このシステムを基盤にして、精神遅滞に関するリサーチ・リソースの整備を行ってゆくプロジェクトを今年度から開始した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

1) Komaki H, Akanuma J, Iwata H, Takahashi T, Mashima Y, Nonaka I, Goto Y: A novel

- mtDNA C11777A mutation in Leigh syndrome. *Mitochondrion* 2: 293-304, 2003
- 2) Santo-Yamada Y, Yamada K, Wada E, Goto Y, Wada K: Blockade of bombesin (BN)-like peptide receptors impaired inhibitory avoidance learning in mice. *Neurosci Lett* 340: 65-68, 2003
 - 3) Tomitsuka E, Hirawake H, Goto Y, Taniwaki M, Harada S, Kita K: Direct evidence for two distinct forms of the flavoprotein subunit of human mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone reductase). *J Biochem* 134: 191-195, 2003
 - 4) Tomitsuka E, Goto Y, Taniwaki M, Kita K: Direct evidence for expression of type II flavoprotein subunit in human complex II (succinate-ubiquinone reductase). *Biochem Biophys Res Commun* 311: 774-779, 2003
 - 5) Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K: Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. *Ann Neurol* 54: 553-554, 2003
 - 6) Noguchi S, Keira Y, Murayama K, Ogawa M, Fujita M, Kawahara G, Oya Y, Imazawa M, Goto Y, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Biol Chem* 279: 11402-11407, 2004
 - 7) Sudo A, Honzawa S, Nonaka I, Goto Y: Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13513A mutation: frequency and clinical features in Japan. *J Hum Genet* 49: 92-96, 2004
 - 8) Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S: Regulation of glutamate receptor RNA editing and ADAR mRNA expression in developing human normal and Down's syndrome brains. *Brain Res Dev Brain Res* 148: 151-155, 2004
 - 9) Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN, Barr M, Bonneau D, Brady A, Carpenter NJ, Frisone F, Fukuda T, Eri Iida RG, Itoh M, Lewanda AF, Nanba Y, Oka A, Proud VK, Russel KL, Saugier-veber P, Schelley SL, Selicorni A, Shaner R, Silengo M, Stewart F, Sugiyama N, Toyama J, Toutain A, Vargas AL, Yanazawa M, Zackail EH, Dobyns WB: Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 23: 147-159, 2004
 - 10) Mizuguchi M, Mori M, Nozaki Y, Momoi MY, Itoh M, Takashima S, Hino O: Absence of allelic loss in cytomegalic neurons of cortical tuber in the Eker rat model of tuberous sclerosis. *Acta Neuropathol* 107: 47-52, 2004
 - 11) Matsuda J, Suzuki O, Oshima A, Yamamoto Y, Noguchi A, Takimoto K, Itoh M, Matsuzaki Y, Yasuda Y, Ogawa S, Sakata Y, Nanba E, Higaki K, Ogawa Y, Tominaga L, Ohno K, Iwasaki H, Watanabe H, Brady R, Suzuki Y: Chemical chaperone therapy for brain pathology in G_{M1}-gangliosidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 15912-15917, 2003
 - 12) Shiraishi K, Itoh M, Sano K, Takashima S, Kubota T: Myelination of a fetus with Pelizaeus-Merzbacher disease: immunopathological study. *Ann Neurol* 54: 259-262, 2003
 - 13) Saito Y, Kobayashi M, Itoh M, Saito K, Mizuguchi M, Sasaki H, Arima K, Yamamoto T, Takashima S, Sasaki M, Hayashi K, Osawa M: Aberrant neuronal migration in the

- brainstem of fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 497-508, 2003
- 14) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, Ozawa H, Okazaki E, Kobayashi Y, Takahashi M, Ohtani K, Ogawa A, Narita M, Togashi T, Takashima S: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. *Acta Neuropathol* 105: 233-239, 2003
 - 15) Hirayama A, Horikoshi Y, Maeda M, Ito M, Takashima S: Characteristic developmental expression of amyloid beta 40, 42 and 43 in patients with Down syndrome. *Brain Dev* 25: 180-185, 2003
 - 16) Hirayama A, Oka A, Ito M, Tanaka F, Okoshi Y, Takashima S: Myelin transcription factor 1 (MyT1) immunoreactivity in infants with periventricular leukomalacia. *Brain Res Dev Brain Res* 140: 85-92, 2003
 - 17) Matsumura M, Kubota T, Hidaka E, Wakui K, Kadowaki S, Ueta I, Shimizu T, Ueno I, Yamauchi K, Herzing LB, Nurmi E, Sutcliffe JS, Fukushima Y, Katsuyama T: Severe Prader-Willi syndrome with a large deletion of chromosome 15 due to an unbalanced t (15; 22) (q14; 11.2) translocation. *Clin Genet* 63: 79-81, 2003
 - 18) Ida T, Miharuru N, Hayashitani M, Shimokawa O, Harada N, Samura O, Kubota T, Niikawa N, Matsumoto N: Functional disomy for Xq22-q23 in a girl with complex rearrangements of chromosomes 3 and X. *Am J Med Genet* 120A: 557-561, 2003
 - 19) Jo EK, Futatani T, Kanegane H, Kubota T, Lee YH, Jung JA, Song CH, Park JK, Nonoyama S, Miyawaki T: Mutational Analysis of WASP Gene in Two Korean Families with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Int J Hematol* 78: 40-44, 2003
 - 20) Chen C-S, Matsuoka R, Arai S, Momiyama Y, Murakami H, Kuno S, Ishikawa K, Nakada K, Tawata M, Hayashi J-I: Determination of normal ranges of mitochondrial respiratory activities by mtDNA transfer from 54 human subjects to mtDNA-less HeLa cells for identification of the pathogenicities of mutated mtDNAs. *J Biochem* 135: 237-243, 2004
 - 21) Ono T, Kasahara Y, Nakada K, Hayashi J-I: Presence of interaction but not complementation between human mtDNAs carrying different mutations within a tRNA-Leu (UUR) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 314: 1107-1112, 2004
 - 22) Okamoto M, Ohsato T, Nakada K, Isobe K, Spelbrink JN, Hayashi J-I, Hamasaki N, Kang D: Ditercalinium chloride, a pro-anticancer drug, intimately associates with mammalian mitochondrial DNA and inhibits its replication. *Curr Genet* 43: 364-370, 2003
 - 23) Kaga K, Kaga M, Tamai F, Shindo M: Auditory agnosia in children after herpes encephalitis. *Acta Otolaryngol* 123: 232-235, 2003
 - 24) 小林奈麻子, 稲垣真澄, 内山 真, 後藤雄一, 高橋明男: Bronx waltzer mouse にみられるサーカディアンリズム障害: 照明条件による行動パターンの変化. *日本神経精神薬理学雑誌* 23: 305, 2003
 - 25) 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: AD/HD 児の高次脳機能評価: 視覚性弁別課題による検討. *臨床脳波* 45: 767-772, 2003

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. キーワード精神, 第3版(樋口輝彦他編)先端医学社, 東京, pp.140-141, 2003
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病の診断プロセス. 小児神経学講義(有馬正高, 加我牧子編)診断と治療社, 東京, pp.275-287, 2003
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症研究の進歩. 脳科学研究の現状と課題(杉田秀夫, 高橋清久編)じほう, 東京, pp.145-160, 2003
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. 遺伝カウンセリングマニュアル, 改訂第2版(新川詔夫監修, 福嶋義光編)南工堂, 東京, pp.87-88, 2003
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. 図説分子病態学(一瀬白帝, 鈴木宏治編著)中外医学社, 東京, pp.345-350, 2003
- 6) 後藤雄一: 先天性ミオパチー. 小児疾患治療のための病態生理2, 小児内科増刊号 東京医学社, pp.948-953, 2003
- 7) 伊藤雅之: 小児神経病理学入門. 小児神経学講義(有馬正高, 加我牧子編)診断と治療社, 東京, pp.171-200, 2003
- 8) 伊藤雅之: 病理解剖検査—その目的と注意. 小児神経科診断・治療マニュアル(加我牧子編)診断と治療社, 東京, pp.239-242, 2003
- 9) 水口 雅, 伊藤雅之, 山田光則, 稲葉俊哉: 神経細胞死を中心とした脳発達障害研究の進歩. 脳科学研究の現状と課題(杉田秀夫, 高橋清久編)じほう, 東京, pp.175-185, 2003
- 10) 久保田健夫: 染色体検査. 小児神経科診断治療マニュアル(加我牧子編)診断と治療社, 東京, pp.227-231, 2003
- 11) 久保田健夫: 遺伝子診断入門. 小児神経学講義(有馬正高・加我牧子編)診断と治療社, 東京, pp.212-219, 2003
- 12) 久保田健夫: レット症候群. 遺伝子カウンセリングマニュアル 改訂第2版(新川詔夫監修, 福嶋義光編)南江堂, 東京, pp.56-57, 2003
- 13) 久保田健夫, 和田敬仁: エピジェネティックス機構に異常のある遺伝病. エピジェネティックス(佐々木裕之編)シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, pp.203-212, 2004
- 14) 加我牧子: 精神遅滞. こころの病気を知る事典(大塚俊男, 上林靖子, 福井進, 丸山晋編)弘文堂, 東京, pp.168-176, 2003
- 15) 加我牧子: ことばの遅れ. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針 第2版(森山寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之編)医学書院, 東京, pp.56, 2003

(3) 総 説

- 1) 後藤雄一: 核遺伝子変異によるミトコンドリア異常症. 脳の科学 25: 321-328, 2003
- 2) 小牧宏文, 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝子変異による病態I(ホモプラスミー): Leigh脳症, Leber病, アミノグリコシド難聴. 脳の科学 25: 335-342, 2003
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症の病因・病態解析. 遺伝子医学 7: 374-379, 2003
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病の分子メカニズム. Molecular Medicine 41: 299-305, 2004
- 5) 小牧宏文, 後藤雄一: 核とミトコンドリアの相互干渉およびその異常による疾患. Molecular Medicine 41: 299-305, 2004
- 6) 久保田健夫: 加齢・疾患とエピジェネティックス. 現代医療 35: 122-128, 2003

- 7) 中田和人, 林 純一: ミトコンドリア病の研究に有効なモデル細胞とモデルマウス. *Molecular Medicine* 41: 306-312, 2004
- 8) 中田和人, 林 純一: ミトコンドリア遺伝子疾患モデルマウスとミトコンドリア病. *実験医学* 21: 1724-1729, 2003
- 9) 中田和人, 小野朋子, 林 純一: ミトコンドリア連携説. *遺伝子医学* 7: 273-276, 2003
- 10) 中田和人, 井上貴美子, 小野朋子, 林 純一: ミトコンドリア遺伝子疾患の細胞・動物モデル. *脳の科学* 25: 349-356, 2003

(4) その他

- 1) Kaga M, Horiguchi T, Inagaki M: Assessment of Chromosome and Gene Analysis for the Diagnosis of the Fragile X Syndrom in Japan: Estimated Prevalence Rate in Various Facilities. 16th Asian Conference on Mental Retardation Proceedings: 666-669, 2003

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病の治療: オーバービュー・治療薬の現況. 第45回日本小児神経学会総会イブニングセミナー. 福岡, 5.22, 2003
- 2) Goto Y, Mimaki M, Sudo A, Akanuma J, Komaki H, Nishino I, Nonaka I: MELAS: Overview on 200 patients. The 5th Japanese-French workshop on muscular dystrophies, Tokyo. 6.13, 2003
- 3) 中田和人, 林 純一: マイトマウス: 欠失変異型 mtDNA 導入マウスの思いがけない病態発症. 第26回日本分子生物学会大会シンポジウム, 神戸, 12.12, 2003

(2) 国際学会

- 1) Mimaki M, Komaki H, Mimaki M, Nonaka I, Goto Y: Clinical pathological and genetic analysis in 203 patients with the mtDNA A3243G mutation. The19th International Congress of Genetics, Melbourne, Australia, 7.10, 2003

(3) 一般学会

- 1) 三牧正和, 須藤 章, 小牧宏文, 西野一三, 桒中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア DNA3243A → G 変異を有する203例の臨床, 病理, 遺伝学的検討. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 2) 小牧宏文, 和泉美奈, 桒中征哉, 後藤雄一: 良性乳児型チトクローム c 酸化酵素欠損症の分子病態解析. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 3) 藤井幸晴, 福水道郎, 須貝研司, 佐々木征行, 三牧正和, 久保田健夫, 後藤雄一, 西野一三: 偶然見つかった高 CK 血症の診断と問題点. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 4) 久保田健夫, 後藤雄一, 白根聖子, 佐々木征行: Rett 症候群一卵性姉妹に認められた顕著な重症度の差異. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 5) 岡田麻里, 須貝研司, 福水道郎, 佐々木征行, 後藤雄一, 久保田健夫: 非典型的な臨床症状を呈し MeCP2遺伝子に変異を認めた Rett 症候群の 2 例. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003

- 6) 佐藤弘之, 久保田健夫, 齊藤伸治, 三川武志, 平山優美, 市橋いずみ, 山口克彦, 古荘純一, 熊谷公明, 飯塚洋治: Prader-Willi 症候群と見間違われた片親性ダイソミー型 Angelman 症候群患者. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 7) 大澤麻記, 小沢 浩, 野間清司, 伊藤雅之, 大野耕策, 高嶋幸男: 特異な症候と脳病理を認めた先天性グリコシル化異常症の一例. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 8) 金海武志, 井上貴仁, 廣瀬伸一, 安元佐和, 小川 厚, 大府正治, 満留昭久, 後藤雄一, 内藤悦雄: 乳児期早期発症の mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) の1例. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 9) 森 雅人, 野崎靖之, 伊藤雅之, 水口 雅, 桃井真里子: Eker rat にみられた皮質結節の巨大神経細胞における loss of heterozygosity (LOH) の検討. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 10) 鶴見映子, 斎藤義朗, 山本智子, 伊藤雅之, 岡 明, 水口 雅, 加藤陽一郎, 小林慎雄, Thomas Voit, 斎藤加代子, 大澤真木子: 脳および体性臓器における fukutin と α -dystroglycan の発現パターンの共通性について. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 11) 山形崇倫, 諏訪清隆, 後藤珠子, 森 雅人, 桃井真里子, 伊藤雅之: セクレチン受容体の中枢神経系における発現と自閉性障害への関与の解析. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 12) 岡 明, 斎藤義朗, 赤星進二郎, 水口 雅, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 大野耕策: 福山型先天性筋ジストロフィー原因蛋白 Fukutin の神経系培養細胞での発現. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 13) 田北智裕, 渡邊聖樹, 箕田修治, 今村重洋, 後藤雄一, 内野 誠: ミトコンドリア DNA (G14459A) 変異を有する leber 病/ジストニア姉妹例. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 14) 中尾直樹, 藤掛彰史, 衣斐達, 中森太郎, 岩田 学, 佐橋 功, 後藤雄一: 肢帯型ミオパチーの臨床像を主徴としたミトコンドリア病の検討. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 15) 長嶋淑子, 岩崎素之, 北村 淳, 寺坂俊介, 布村 充, 高田 珠, 滝沢英樹, 村上弘則, 中馬孝容, 真野行生, 後藤雄一, 西野一三, 埜中征哉, 澤 洋文, 長嶋和郎: 糖尿病・腎不全の高齢透析患者に生じた亜急性代謝性脳症. 第44回日本神経病理学会総会, 名古屋, 5.31, 2003
- 16) 長嶋淑子, 島 功二, 中馬孝容, 真野行生, 後藤雄一, 西野一三, 埜中征哉, 澤 洋文, 長嶋和郎: Parkinsonism, 顔面・体幹・四肢近位優位の筋萎縮を呈する神経原性筋萎縮症. 第44回日本神経病理学会総会, 名古屋, 5.31, 2003
- 17) 水口 雅, 森 雅人, 野崎靖之, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 樋野興夫: Eker ラット大脳皮質結節の巨大神経細胞における Tsc2 遺伝子変異と tuberin 蛋白発現. 第44回日本神経病理学会総会, 名古屋, 5.29, 2003
- 18) 岡 明, 伊藤雅之, 堀 映, 高嶋幸男: Ataxia Telangiectasia における小脳神経細胞での酸化物質の蓄積. 第44回日本神経病理学会総会, 名古屋, 5.29, 2003
- 19) 滝本一広, 山本美江, 野口 章, 竹川奈穂, 鈴木 治, 野口洋子, 高野 薫, 小浦美奈子, 伊藤雅之, 松田潤一郎: GM1 ガングリオシドーシス幼児型ヒト β -ガラクトシダーゼ変異酵素を発現するモデルマウスの病態解析. 第50回日本実験動物学会, さいたま市, 5.29, 2003
- 20) 福田哲也, 伊藤雅之, 後藤雄一: MeCP2 欠損マウス脳の免疫組織化学的研究. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.24, 2003

- 21) 後藤雄一, 久保田健夫, 山田祐子: 武蔵病院におけるミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. 第48回日本人類遺伝学会, 長崎, 10.23, 2003
- 22) 久保田健夫, 松村雅世, 森田純代, 畑田出穂, 奥村克純, 佐渡 敬, 佐々木裕之, 後藤雄一: RNA-FISH 法を用いた染色体機能異常症の新しい診断法に関する基礎的検討. 第48回日本人類遺伝学会, 長崎, 10.23, 2003
- 23) 柚木克之, 岩田那由太, 村瀬真治, 三牧正和, 後藤雄一, 富田 勝: ミトコンドリア代謝系のコンピュータ・シミュレーション. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.12, 2003
- 24) 富塚江利子, 後藤雄一, 北 潔: ヒトにおける二種類の Fp アイソフォームにより構成される複数の複合体 II (コハク酸-ユビキノン酸化還元酵素) の解析. 第3回日本ミトコンドリア研究会, 福岡, 12.19, 2003
- 25) 岩田那由太, 柚木克之, 村瀬真治, 三牧正和, 後藤雄一, 富田 勝: 細胞シミュレーションを用いたミトコンドリア病薬剤候補の探索. 第3回日本ミトコンドリア研究会, 福岡, 12.19, 2003

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 新生児期に発症するミトコンドリア病. 第28回新生児神経研究会, 東京, 6.7, 2003
- 2) 後藤雄一, 三牧正和, 須藤 章, 赤沼 順, 小牧宏文, 西野一三, 埜中征哉: MELAS200例の臨床症状, 検査所見, 分子遺伝学. 第3回日本ミトコンドリア研究会市民公開講座, 福岡, 12.20, 2003
- 3) 中田和人, 林 純一: ミトコンドリア病モデルマウス (mito-mouse) の開発. 第3回日本ミトコンドリア研究会市民公開講座, 福岡, 12.20, 2003

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一: 精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と倫理に関する研究—本研究班の目的と活動計画—. 厚生労働省精神・神経疾患委託費15公-3「精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と分子遺伝学的研究」班, 小平, 11.28, 2003
- 2) 後藤雄一: 「精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と分子遺伝学的研究」班, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費発達障害関係研究班公開合同シンポジウム, 東京, 1.21, 2004
- 3) 後藤雄一, 小牧宏文, 三牧正和, 和泉美奈, 埜中征哉: ミトコンドリア脳筋症の分子治療に関する基盤研究—乳児良性型チトクローム c 酸化酵素欠損症の分子病態解析—. 厚生労働省精神・神経疾患委託費13公-1「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班, 東京, 12.4, 2003
- 4) 伊藤雅之: レット症候群モデルマウスの分子機能形態学的解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費15公-3「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」班, 小平, 11.21, 2003
- 5) 伊藤雅之: 小児脳組織バンキングの現状と課題についての研究. 「死後脳を用いた研究の現状と課題」厚生労働省科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) こころの健康科学研究事業に係わる企画および評価に関する研究, 小平, 7.18, 2003
- 6) 伊藤雅之, 高嶋幸男: 高次脳機能の形成過程における神経伝達物質の発達の役割: レット症候群モデルマウスの形態学的解析. 科学技術振興機構 社会技術研究推進事業「脳科学と教育」瀬川チーム「神経回路の発達からみた育児と教育の臨界齢の解明」, 東京, 11.29, 2003
- 7) 伊藤雅之, 後藤雄一, 小塚芳直, 新村 核, 大槻泰介, 須貝研司: Leukoencephalopathy with

vanishing white matter と考えられた小児例の分子遺伝学的，神経病理学的考察，平成15年度
国立病院・療養所共同臨床研究神経・筋疾患政策医療分野，「脳組織リサーチリソースネットワ
ークを用いた神経・筋疾患の発生機序と治療に関する研究」，小平，1.9, 2004

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能的な精神疾患を中心に主として生物学的研究を行い、診断・治療法の開発を目指している。本研究部は、平成14年5月より西川徹前部長の後に功刀が部長に就任し、研究部の立ち上げを行ってきたが、本年度は4月より橋本室長ほか新しいメンバーが多数加わり、遺伝子研究を中心とした臨床研究、動物実験、細胞生物学的研究が軌道に乗ってきた。研究員の構成は以下の如くである。

- (部長) 功刀 浩
- (室長) 北條浩彦, 橋本亮太 (4.1~)
- (外来研究員) 岡田武也, 沼川忠広 (4.1~), 服部聡子 (12.1~)
- (流動研究員) 田所和幸 (4.1~), 矢ヶ崎有希 (4.1~), 服部聡子 (5.1~11.30), 野口広子 (1.1~3.31)
- (併任研究員) 渋谷治男, 小宮山徳太郎, 中林哲夫 (6.1~), 岡本長久 (7.1~), 穴見公隆 (8.1~)
- (センター研究員) 田村美子 (~3.31)
- (センター研究助手) 重盛美貴子 (4.1~)
- (研究費雇上) 吉田満吏子 (~12.31), 野口広子 (5.1~12.31), 豊岡美子 (8.1~12.31), 志津野朋子 (10.16~), 藤田玲子 (11.1~)
- (研究生) 小見和也 (~3.31), 佐合典子 (~3.31), 堀 弘明 (8.1~), 森 健之 (8.1~), 田中美穂 (12.1~), 増井拓哉 (1.26~2.6), 桐林雅子 (2.1~), 岡戸恵子 (2.1~), 後藤有里子 (2.1~)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 精神疾患の遺伝子解析研究

機能的な精神疾患の病因は不明の部分が多いが、集団遺伝学的研究の知見から遺伝的要因が重要であることは明らかである。そこで、当研究部では、中枢神経系の発達や可塑性において重要な働きをする遺伝子のSNPs解析や、培養細胞を用いた遺伝子機能解析を行っている。また、武蔵病院の斉藤治第一病棟部長、有馬邦正臨床検査部長、原田誠一外来部長など諸先生方の御協力を得て、患者様のゲノムDNAなどのリサーチリソースの収集を行っている。本年度は、統合失調症の患者様や健常者のゲノムおよそ200例を収集した。(担当：功刀, 橋本, 沼川, 岡田, 田所, 吉田, 矢ヶ崎, 堀, 志津野, 藤田)

2) エピジェネティックなゲノム変化と統合失調症との関連研究

従来のDNA多型マーカーを使ったゲノム関連研究では解析できなかったゲノムDNA上のメチル化(特に遺伝子プロモーター領域について)と統合失調症との関連について死後脳サンプルを用いた研究を行っている。新規の解析方法を開発し、複雑な多因子疾患である統合失調症とゲノムメチル化との関連の可能性について検証している(担当：北條, 田村, 功刀)。

3) 統合失調症の生物学的指標に関する臨床研究

統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、もっぱら面接によって行われており、生物学的・客観的指標がないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、武蔵病院との共同研究を行っている。心理士による認知機能検査、感覚刺激のフィルター機構をみるプレパルス抑制テスト（専修大学廣中直行教授との共同研究）、MRIを用いた構造画像や機能的画像（放射線部やモデル動物開発研究部との共同研究）などによる多面的アプローチを行っている（担当：功刀，橋本，中林，森，堀，野口，後藤，岡戸，桐林，田中）。

4) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスの飼育環境による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析を行うとともに神経新生などに関する免疫組織学的解析や遺伝子発現解析を行っている（担当：橋本，服部，功刀）。

5) 細胞生物学的研究

上記のように精神疾患との関連が示唆された遺伝子に関する機能解析のほか、ストレスによって分泌が亢進するグルココルチコイドが培養神経細胞機能に与える影響についての解析、さらにいまだに不明の部分が多い抗うつ薬の作用メカニズムなどについて、ラット初代培養系を中心に、解析している（担当：沼川，矢ヶ崎，橋本，功刀）。

6) 哺乳動物神経細胞を用いた RNAi 研究

RNAi は配列特異的な転写後抑制機構であり、近年、簡便な遺伝子ノックダウン法として様々な分野で応用されている。われわれは、RNAi を神経細胞さらには脳組織内で誘導するための基礎的な研究を行っている（担当：北條，小見，左合）。

（部長 功刀 浩）

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kunugi H, Urushibara T, Nanko S: Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. J Psychiatr Res 38: 123-128, 2004
- 2) Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Association analysis of the -308G>A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene in Japanese patients with schizophrenia. J Neural Transm 111: 217-221, 2004
- 3) Nakanishi S, Kunugi H, Takahashi T: Efficacy of milnacipran for depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders. Psychiatry Clin Neurosci 58: 226-227, 2004
- 4) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Kusumi I, Sasaki T, Kato T: Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor of bipolar disorder. Nat Genet 35: 171-175, 2003
- 5) Nanko S, Kunugi H, Hirasawa H, Kato N, Nabika T, Kobayashi S: Brain-derived

- neurotrophic factor gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Schizophr Res* 62: 281-283, 2003
- 6) Washizuka S, Kakiuchi C, Mori K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kato T: Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder. *Am J Med Genet* 120B: 72-78, 2003
 - 7) Kunugi H, Urushibara T, Murray RM, Nanko S, Hirose T: Prenatal underdevelopment and schizophrenia: a case report of monozygotic twins. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 271-274, 2003
 - 8) 中野祐子, 赤羽晃寿, 田中裕志, 上野美華子, 功刀 浩, 南光進一郎: アルツハイマー病と統合失調症における Fyn 遺伝子多型の検討. *脳と神経* 56: 153-156, 2004
 - 9) Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Expression Analysis of Neuregulin-1 in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Mol Psychiatry* 9: 299-307, 2004
 - 10) Hashimoto R, Senatorov V, Kanai, H, Leeds P, Chuang D-M. Lithium Stimulates Progenitor Proliferation in Cultured Brain Neurons. *Neuroscience* 117: 55-61, 2003
 - 11) Hashimoto R, Fujimaki K, Jeong MR, Christ L, Chuang D-M. Lithium-induced Inhibition of Src Tyrosine Kinase in Rat Cerebral Cortical Neurons: A Role in Neuroprotection against N-methyl-D-aspartate Receptor-mediated Excitotoxicity. *FEBS Lett* 538: 145-8, 2003
 - 12) Jeong MR, Hashimoto R, Senatorov VV, Fujimaki K, Ren M, Lee MS, Chuang DM: Valproic acid, a mood stabilizer and anticonvulsant, protects rat cerebral cortical neurons from spontaneous cell death: a role of histone deacetylase inhibition. *FEBS Lett* 542: 74-78, 2003
 - 13) Matsumoto N, Nakamura Y, Kashiwagi Y, Hashimoto R, Kudo T, Tanaka T, Shinosaki K, Takeda M: Involvement of Rho-associated kinase in neurite sprouting and amyloid beta production of rat cortical neurons cultured in insulin-free medium, *Psychogeriatrics* 3: 21-28, 2003
 - 14) Omi K, Tokunaga K, Hohjoh H: Long-lasting RNAi activity in mammalian neurons. *FEBS Lett* 558: 89-95, 2004
 - 15) Hohjoh H: Enhancement of RNAi activity by improved siRNA duplexes. *FEBS Lett* 557: 193-198, 2004
 - 16) Hohjoh H, Ohashi J, Takasu M, Nishioka T, Ishida T, Tokunaga K: Recent divergence of the HLA-DRB1*04 allelic lineage from the DRB1*0701 lineage after the separation of the human and chimpanzee species. *Immunogenetics* 54: 856-861, 2003
 - 17) Hohjoh H, Takashu M, Shishikura K, Takahashi Y, Honda Y, Tokunaga K: Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics* 4: 151-153, 2003
 - 18) Numakawa T, Nakayama H, Suzuki S, Kubo T, Nara F, Numakawa Y, Yokomaku D, Araki T, Ishimoto T, Ogura A, Taguchi T: Nerve growth factor-induced glutamate release is via p75 receptor, ceramide, and Ca²⁺ from ryanodine receptor in developing cerebellar neurons. *J Biol Chem* 278: 41259-69, 2003

- 19) Nakahata Y, Okumura N, Otani H, Hamada J, Numakawa T, Sano S, Nagai K: Stimulation of BIT induces a circadian phase shift of locomotor activity in rats. *Brain Res* 27; 976: 194-201, 2003
- 20) Yokomaku D, Numakawa T, Numakawa Y, Suzuki S, Matsumoto T, Adachi N, Nishio C, Taguchi T, Hatanaka H: Estrogen enhances depolarization-induced glutamate release through activation of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase in cultured hippocampal neurons. *Mol Endocrinol* 17: 831-44, 2003
- 21) Otomo A, Hadano S, Okada T, Mizumura H, Kunita R, Nishijima H, Showguchi-Miyata J, Yanagisawa Y, Kohiki E, Suga E, Yasuda M, Osuga H, Nishimoto T, Narumiya S, Joh-E Ikeda: ALS2, a novel guanine nucleotide exchange factor for the small GTPase Rab5, is implicated in endosomal dynamics. *Hum Mol Genet* 12: 1671-1687, 2003
- 22) Hattori S, Murakami F, Song W-J: Rundown of a transient potassium current is attributable to changes in channel voltage-dependence. *Synapse* 48: 57-65, 2003
- 23) Hattori S, Murakami F, Song W-J: Quantitative relationship between Kv4.2 mRNA and A-type potassium current in rat striatal cholinergic interneurons during postnatal development. *J Neurophysiol* 90: 175-183, 2003
- 24) Saitoh K, Hattori S, Song W-J, Isa T, Takakusaki K: Nigral GABAergic inhibition upon cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *Eur J Neurosci* 18: 879-86, 2003

(2) 著 書

- 1) Kunugi H: Obstetric and delivery complications as risk factors for schizophrenia: neurodevelopmental perspectives. In: Preventive strategies for schizophrenic disorders: basic principles, opportunities and limits (ed. by Grispini A), Giovanni Floriti Editore, Roma, Italy, pp. 159-187, 2003
- 2) 橋本亮太: 「神経突起の可塑性」. 新世紀の精神科治療, 認知の科学と臨床 (六巻), 編集: 松下正明ほか, 中山書店, pp. 230-238, 2003

(3) 総 説

- 1) 功刀 浩: 内分泌面からみたうつ病. *Clinical Neuroscience* 22: 154-157, 2004
- 2) 功刀 浩: 双生児・同胞研究が明らかにした気分障害の成因. *臨床精神医学* 32: 1329-1337, 2003
- 3) 橋本亮太, 藤巻康一郎, 鄭美羅, Vladimir Senatorov, Lori Christ, Peter Leeds, 荘 徳茂, 武田雅俊: リチウムの神経保護作用. *精神神経誌* 105, 81-86, 2003
- 4) 武田雅俊, 大河内正康, Kiminori Sugaya, Chuang De-Maw, Ryota Hashimoto, 黒田信也, 篠崎和弘, 工藤 喬, 田中稔久, Ramon Cacabelos: 神経可塑性と神経変性におけるポストゲノム研究戦略. *精神神経誌* 105: 43-46, 2003
- 5) 橋本亮太: 気分障害治療薬の脳神経保護作用. 月刊「精神科」4巻, 2004
- 6) 橋本亮太, Daniel R. Weinberger: 統合的アプローチから精神疾患の病態にせまるー統合失調症とCOMT. 「多角的アプローチから迫る精神疾患のサイエンスー原因候補遺伝子から高次脳機能までー」*実験医学* 21: 1304-1308, 2003

- 7) 橋本亮太: 分裂病 (統合失調症) 関連遺伝子の死後脳解析. メディカルレビュー社 Schizophrenia Frontier 4: 37-56, 2003
- 8) 橋本亮太: リチウムの神経保護効果. 分子精神医学 3: 72-73, 2003
- 9) 小見和也, 北條浩彦: 神経細胞の RNAi と応用. 医学のあゆみ 208: 659-663, 2004
- 10) 北條浩彦: RNAi—その基礎と応用, はじめに. 医学のあゆみ 208: 647-648, 2004
- 11) 北條浩彦: 哺乳類細胞での RNA 干渉. バイオインダストリー 21: 44-51, 2004
- 12) 北條浩彦: HLA と精神神経疾患 (ナルコレプシー). 分子精神医学 3: 153-155, 2003

(4) その他

- 1) 功刀 浩, 橋本亮太, 田所和幸, 岡田武也, 吉田満吏子, 巽 雅彦, 上島国利: 神経栄養因子遺伝子多型の気分障害における病因的役割と機能解析. 精神薬療研究年報 第36集: 25-30, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 功刀 浩: 特別講演「機能的な精神疾患におけるニューロトロフィンの役割」第28回クロマフィン研究会, 軽井沢, 1.24, 2004
- 2) 橋本亮太: 精神医学奨励賞受賞講演 第99回日本精神神経学会総会, 東京, 5.29, 2003

(2) 国際学会

- 1) Hata T, Kunugi H, Kaminaga T, Nanko S: Structural Brain MRI findings and relation with birth weight in schizophrenia. 8th International Congress of Biological Psychiatry. Sydney, 2.15, 2004
- 2) Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Iwata N, Suzuki T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Association analysis of the G308A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene in Japanese patients with schizophrenia. 8th International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, 2.14, 2004
- 3) Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR: Expression Analysis of Neuregulin-1 in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. Society for neuroscience annual meeting, New Orleans, 11.12, 2003
- 4) Hashimoto R, Shannon-Weickert C, Matsumoto M, Hyde T, Kleinman J, Weinberger D, Straub R: Expression Analysis of Dysbindin: Upregulation of One Class of Transcripts in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Schizophrenics. International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, Colorado, USA, 3.31, 2003
- 5) Kunita R, Hadano S, Otomo A, Mizumura H, Okada T, Suzuki K, Narumiya S, Ikeda J E: The DH/PH domain of ALS2 strongly enhances the C-terminal MORN/VPS9 domain-mediated endosome fusions. Keystone Symposia Meeting, Traffic Control: Rab GTPases in Vesicular Transport (J3) (Breckenridge, Colorado), 1.22 & 24, 2004

(3) 一般学会

- 1) 矢ヶ崎有希, 沼川忠広, 功刀 浩: 抗うつ薬 (imipramine) が脳由来神経栄養因子 (BDNF) の神経伝達制御機能に与える影響. 第28回クロマフィン研究会, 軽井沢, 1.24, 2004

- 2) 橋本亮太, 吉田満吏子, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 山之内芳雄, 鈴木竜世, 北島剛司, 巽 雅彦, 上島国利, 功刀 浩: 統合失調症の候補遺伝子 dysbindin の検討. 第11回日本精神・行動遺伝医学会, 長崎, 10.25, 2003
- 3) 宗像可枝, 森 加奈子, 米田 誠, 田中雅嗣, 功刀 浩, 南光進一郎, 加藤忠史: 双極性障害に関連する新規ミトコンドリア DNA 多型. 日本人類遺伝学会第48回大会, 長崎, 10.24, 2003
- 4) 漆原貴子, 南光進一郎, 功刀 浩: うつ病と健常者における DEX/CRH テストの変動について. 第2回日本ドイツ精神科 CRH 研究フォーラム, 神戸, 6.6, 2003
- 5) 田中裕志, 南光進一郎, 功刀 浩: NO 合成酵素と統合失調症との関連研究. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.7, 2003
- 6) 鷲塚伸介, 垣内千尋, 森 加奈子, 田島 治, 秋山 剛, 功刀 浩, 南光進一郎, 加藤忠史: ミトコンドリア Complex I サブユニット遺伝子 (NDUFV2) と双極性障害との関連. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.7, 2003
- 7) 秦 孝憲, 南光進一郎, 神長達郎, 功刀 浩: 統合失調症における低出生体重と脳構造異常. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.18, 2003
- 8) 漆原貴子, 南光進一郎, 功刀 浩: DEX/CRH テストを用いたうつ病における HPA 系機能異常と通電療法による変化. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.18, 2003
- 9) 中野祐子, 赤羽晃寿, 田中裕志, 功刀 浩, 南光進一郎: 統合失調症とアルツハイマー病における reelin 関連遺伝子の解析. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.18, 2003
- 10) 橋本亮太, 吉田満吏子, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 山之内芳雄, 鈴木竜世, 北島剛司, 巽 雅彦, 上島国利, 功刀 浩: 統合失調症の候補遺伝子 dysbindin の検討. 第11回日本精神・行動遺伝医学会, 長崎, 10.25, 2003
- 11) Ryota Hashimoto, Richard E. Straub, Cynthia Shannon Weickert, Thomas M. Hyde, Joel E. Kleinman, Daniel R. Weinberger: 統合失調症の背外側前頭前皮質におけるニューレグリン1の発現解析. 第46回神経化学学会, 新潟, 9.24, 2003
- 12) 橋本亮太, Cynthia L. Shannon Weickert, 松本光之, Thomas M. Hyde, Joel E. Kleinman, Daniel R. Weinberger, Richard E. Straub: 統合失調症の脆弱性遺伝子である Dysbindin のトランスクリプトの統合失調症の背外側前頭前皮質における発現の異常な増加. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.25, 2003
- 13) 橋本亮太, Cynthia L. Shannon Weickert, 松本光之, Thomas M. Hyde, Joel E. Kleinman, Daniel R. Weinberger, Richard E. Straub: 統合失調症の脆弱性遺伝子である Dysbindin のトランスクリプトの統合失調症の背外側前頭前皮質における発現の異常な増加. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.18, 2003
- 14) 橋本亮太, 松本光之, Cynthia L. Shannon Weickert, Thomas M. Hyde, Joel E. Kleinman, Daniel R. Weinberger, Richard E. Straub: 統合失調症の脆弱性遺伝子である Dysbindin のトランスクリプトの発現解析. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.17, 2003
- 15) 橋本亮太, 藤巻康一郎, 鄭美羅, Vladimir Senatorov, Lori Christ, Peter Leeds, 莊 徳茂: リチウムの神経保護効果とそのメカニズム: 臨床的作用機序への可能性. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢, 4.17, 2003
- 16) 宋文杰, 服部聡子, 村上富士夫: 線条体コリンニューロンにおける A 電流と Kv4 遺伝子発現の量的関係. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.23, 2003
- 17) 齋藤和也, 服部聡子, 宋文杰, 伊佐 正, 高草木 薫: Nigral GABAergic inhibition upon

mesopontine cholinergic neurons. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.23, 2003

- 18) 大友麻子, 秦野伸二, 岡田武也, 水村光, 國田竜太, 西嶋 仁, 将口(宮田)淳子, 柳澤佳子, 古曳英理, 須賀恵津子, 安田政実, 大須賀等, 西本毅治, 成宮 周, 池田穰衛: 筋萎縮性側索硬化症2型遺伝子産物 ALS2の Rab5GEF 活性とエンドソーム動態調節機能. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 2003

(4) その他

- 1) 功刀 浩, 橋本亮太, 吉田満吏子, 田所和幸, 岡田武也, 巽 雅彦, 上島国利: 神経栄養因子遺伝子多型の気分障害における病因的役割と機能解析. 第36回精神神経系薬物治療研究報告会, 12.5, 2003
- 2) 功刀 浩: 統合失調症の発症メカニズムにせまる. 早稲田大-神経研究所合同シンポジウム「システムとしての脳のはたらきを探る -医学的視点と工学的視点-」, 早稲田大学, 10.1, 2003

3. 班会議発表

- 1) 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 橋本亮太, 功刀 浩: 気分障害における視床下部-下垂体-副腎系異常に関する研究-副腎皮質ステロイドが脳由来神経栄養因子(BDNF)の機能に与える影響について-. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「精神疾患の分子病態解明による新しい治療・予防法の開発に関する研究」(主任研究者山脇成人)班会議, 東京, 12.17, 2003

III. 社会的活動

1. 厚生労働科学研究:

- 1) こころの健康科学事業, 「自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明」主任研究者(功刀)
- 2) 化学物質リスク研究事業, 「アルミニウムなど金属とアルツハイマー病発症機構との因果関係における研究」分担研究者(橋本)

2. 学会活動

- 1) 日本生物学的精神医学会評議員, 第26回日本生物学的精神医学会事務局(功刀)

3. 講演

功刀 浩: 「統合失調症と脳」第1回国府台地区精神保健臨床研究セミナー, 国府台, 千葉, 7.24, 2003. 「統合失調症の原因の話」国立武蔵病院家族会(むさしの会)例会, 国立武蔵病院会議室, 7.26, 2003

橋本亮太: 「統合失調症の包括的遺伝子解析研究」精神医学セミナー, 名古屋大学大学院, 名古屋, 11.27, 2003. 「Comprehensive research on Mental Disorder Research, Monday discussion group」NIH, Bethesda, USA, 11.14, 2003. 「精神疾患の包括的研究」東京大学精神神経科集団会, 東京, 10.2, 2003. 「統合失調症の死後脳における遺伝子発現解析」第16回北海道ニューロトランスミッターと疾患研究会, 札幌, 9.12, 2003. 「リチウムの神経保護作用」第71回ニューロサイエンス談話会, 札幌, 9.11, 2003. 「統合失調症の統合的研究」北海道大学医学部精神科教室行事, 札幌, 9.10, 2003. 「海馬障害モデル〈精神神経疾患の仮説と最新モデル研究〉」第32回新潟神経学夏期セミナー, 新潟, 7.17, 2003. 「精神医学奨励賞受賞講演」第99回日本精神神経学会総会, 東京, 5.29, 2003

北條浩彦:「RNAi について」東京大学大学院医学研究科, 東京, 11.25, 2003. 教員・大学院生向けセミナー, 九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設, 福岡, 11.28, 2003

4. 学術雑誌編集活動

Molecular Psychiatry 誌 editorial board, 「脳と精神の医学」 advisory editor (功刀)

5. 論文審査

Am J Psychiatry, Mol Psychiatry, Biol Psychiatry, Pharmacogenom J, Am J Med Genet, J Hum Genet, BMC Psychiatry, Psychiatry Clin Neurosci への投稿論文査読15件 (功刀)
Psychiatry Clin Neurosci (橋本)

6. 受賞

平成15年度 日本精神神経学会・精神医学奨励賞 (橋本)

4. 疾病研究第四部

I. 研究部の概要

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標に研究を行なっている。人事面に関しては3月1日付で青木君が室長（任期付き）に昇任した。今後の一層の発展を期待したい。その他今年度新たに古田さん、藤田さん、山内さん、大橋君（慈恵医大大学院生）、岡田さん、樋川さん、田中さん、高山さん、高松君、村田さん、仲間君、永松君、林さんが当部に参加した。また長年研究補助でお世話になった内田さんが8月で退職した。

平成16年3月現在の当部の構成は以下の通りである。

部長 和田圭司；室長 関口正幸，前野浩巳，青木俊介；併任研究員 重本隆一，高松 功，永松謙一，仲間秀幸，村田美穂；日本学術振興会特別研究員 鮎川幸一；COE研究員 古田晶子；流動研究員 青木公三子，節家理恵子，佐藤野衣；客員研究員 吉田瑞子；外来研究員 和田恵津子，王 玉来，劉 万兆，西川香里，櫻井省花子，山内玲奈，原 洋子，小坂 仁；外来研究補助員 菊地寿枝；研究生 竹田礼子，竹尾仁良，権 仲基，上地さり，大橋洋輝，深澤伸名，天野大樹，真子好正，西本美香，後藤章子，林美智子，時田（馬杉）美和子，萩原 明；センター研究助手 佐藤栄一，岡本由紀子，志鎌昌子，岡田知子，樋川優希；研究雇上 藤田寛美，田中亜希子，高山涼子

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究委託費のほか厚生労働科学研究費補助金，文部科学省科学研究費補助金・科学技術振興調整費など競争的原理に基づく外部研究資金を複数導入し，研究を展開した。以下に記すように画期的な研究成果をあげたり，新たな研究分野を開拓するなどの先駆的研究が進行した。

1) 神経変性疾患の病態解明と治療法開発に関する研究：

逆行性神経軸索変性モデル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 1 (UCH-L1) の遺伝子の欠失であることを突き止めた成果にもとづき神経変性におけるユビキチンシステムの重要性を追求する研究を引き続き展開した。本年度は UCH-L1 の重要な機能としてユビキチン単量体の安定化作用を見出すなどの成果を上げ，また UCH-L1 の I93M 変異がパーキンソン病家系で報告されていることから同変異体を発現するパーキンソン病モデルマウスの作製を行った。これら研究には青木室長，王君，小坂君，櫻井さん，節家さん，権君，山内さん，西川さん，佐藤さん，竹田さん，菊地さんなど多数が参加した。またミレニアムプロジェクトではこの UCH-L1 遺伝子を中心に SNP 解析を行い，メディカルフロンティアプロジェクトにおいてもユビキチンシステムを活用した予防・治療法の開発研究を推進した。今年度発足したプロテオームファクトリープロジェクトではパーキンソン病の診断法開発に向けた研究を開始した。また，金澤総長，劉君，王君とともにハンチントン病原因遺伝子の発現制御に関する研究を行った。その他，西川さんが小脳変性症モデルマウス (pcd マウス) から見出されたプルキニエ細胞特異的遺伝子産物の機能解析を行った。

2) 脳・神経系の再生医学的研究：

青木室長を中心に鮎川君，大橋君，原さん，深澤さん，西本さんなどが参加した。選択的神経幹細胞

胞の賦活化開発をめざして神経幹細胞に高発現するG蛋白質共役型受容体群を網羅的解析により同定した。さらにこれら受容体が実際に神経幹細胞の増殖・分化を制御していることを機能形態学的に示し、今後の賦活化開発に向けた礎を築いた。またナノメディスンプロジェクトではこれまでのG蛋白質共役型受容体解析の成果をもとに *in silico* drug screening 法の開発などに努めた。その他、新規神経再生関連遺伝子の細胞生物学的研究を昨年度に引き続き展開し、また天野君はノルエピネフリントランスポーターに関する研究を行った。

3) 疾患モデルの病態生理学的解析：

関口室長が電気生理学的研究手法を用いてシナプス可塑性の研究を *gad* マウス, *mdx* マウスで行い、UCH-L1ならびにジストロフィンの高次脳機能における役割の解明をめざした。AMPA型グルタミン酸受容体特異的な新規リガンド、PEPAの解析も昨年度に引き続き進行した。また、関口室長、前野室長、和田さん、山田さん、櫻井さん、青木さん、佐藤君、上地さん、山内さんらはこれまでに作製したボンベシン受容体、ニューロテンシン受容体欠損マウスなどを題材に行動科学的・動物心理学的解析、分子生物学的解析を継続して行い、新規記憶形成やストレス反応性、情動における両ペプチドの重要性を示すとともこころの健康、脳の健やかな発達に関する新たな研究を展開した。

4) ニューロン・グリア相互作用に関する研究：

九州大学医学部から移籍した古田さんがこれまでのグルタミン酸トランスポーター研究をさらに発展させた。また青木室長、鮎川君、深澤さんを中心に新規のグリア特異的遺伝子の細胞生物学的解析が昨年度に引き続き進行した。

5) その他、吉田元室長は客員研究員として参加しモデル動物を用いた筋ジストロフィーの治療研究を推進した。

gad マウス, PEPA, ボンベシン受容体欠損マウス, ニューロテンシン受容体欠損マウス, UCH-L1発現トランスジェニックマウス, G蛋白質共役型受容体データベースなど疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性は国内外の認めるところであり、多数の内外研究機関との共同研究が今年度も進行した。人材的には理系に限らず文系出身の研究者も登用し、また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長期研究プロジェクトを進めるべく部を運営している。研究面ではこれまで個々に進行していた変性研究、再生研究、個体を用いた研究が治療をキーワードに有機的に集約するようになってきており今後の研究の展開が楽しみな状況となっている。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることに感謝するとともに、実験補助でお世話になった岡本さん、志鎌さん、岡田さん、藤田さん、樋川さん、田中さん、高山さんにお礼を申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

世界脳週間行事に参加するなどの活動を行い国立精神・神経センターの紹介に努めた。専門教育面、研修に関しては、シンポジウム等の招待講演(Ⅳ. 参照)を行うとともに派遣大学院生の教育を行った。受け入れた大学院生は東京薬科大学大学院生命科学研究科、九州大学大学院薬学研究院、早稲田大学大学院人間科学研究科、東京大学大学院農学生命科学研究科、慈恵会医科大学大学院などから短期滞在者も含めて計8名であった。保健医療行政、政策に関する研究に関しては、和田が厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「神経変性疾患の根本的治療の実現をめざした新規モデル動物での先端

的治療法の開発と確立」および精神・神経疾患研究委託費研究課題「中枢神経系の潜在的損傷修復能の賦活化に関する開発的研究」の主任研究者，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」の研究代表者，厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業ならびに同萌芽的先端医療技術推進研究事業の分担研究者などを勤めた。関口室長は精神・神経疾患研究委託費研究課題の分担研究者を勤めた。和田はまた科学技術振興調整費中核的研究拠点育成プロジェクト「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」の総括責任者，同目標達成型脳科学研究の分担研究者ならびに科学技術振興事業団重点研究支援課題「神経の再生と可塑性の分子基盤の解明に関する研究」の総括責任者，文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「神経グリア回路網」計画班員，九州大学非常勤講師，日本神経学会，日本神経化学会，日本疾患モデル学会，日本病態生理学学会などの評議員を勤めた。

(部長 和田 圭司)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yamada K, Santo-Yamada Y, Wada K: Stress-induced impairment of inhibitory avoidance learning in female neuromedin B receptor-deficient mice. *Physiol Behav* 78: 303-309, 2003
- 2) Santo-Yamada Y, Yamada K, Wada E, Goto Y, Wada K: Blockade of bombesin (BN)-like peptide receptors impairs inhibitory avoidance learning in mice. *Neurosci Lett* 340: 65-68, 2003
- 3) Nishikawa K, Li H, Kawamura R, Osaka H, Wang YL, Hara Y, Hirokawa T, Manago Y, Amano T, Noda M, Aoki S, Wada K: Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem Biophys Res Comm* 304: 176-183, 2003
- 4) Ogawa M, Sigeto H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, Kawai M: D-cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 210: 53-56, 2003
- 5) Mitamura Y, Harada T, Harada C, Ohtsuka K, Kotake S, Ohno S, Tanaka K, Takeuchi S, Wada K: NF- κ B in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. *Diabetologia* 46: 699-703, 2003
- 6) Osaka H, Wang YL, Takada K, Takizawa S, Setsuie R, Li H, Sato Y, Nishikawa K, Sun YJ, Sakurai M, Harada T, Hara Y, Kimura I, Chiba S, Namikawa K, Kiyama H, Noda M, Aoki S, Wada K: Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron. *Hum Mol Genet* 12: 1945-1958, 2003
- 7) Subramaniam M, Sugiyama K, Coy DH, Kong Y, Miller YE, Weller PF, Wada K, Wada E, Sunday ME: Bombesin-like peptides and mast cell responses: relevance to bronchopulmonary dysplasia? *Am J Respir Crit Care Med* 168: 601-611, 2003
- 8) Sekiguchi S, Yoshikawa Y, Tanaka S, Kwon J, Ishii Y, Kyuwa S, Wada K, Nakamura S, Takahashi K: Immunohistochemical analysis of protein gene product 9.5, a ubiquitin carboxy-terminal hydrolase, during placental and embryonic development in the mouse.

Exp Anim 52: 365-369, 2003

- 9) Harada C, Harada T, Quah HMA, Maekawa F, Yoshida K, Ohno S, Wada K, Parada LF, Tanaka K: Potential role of glial cell line-derived neurotrophic factor receptors in Muller glial cells during light-induced retinal degeneration. Neuroscience 122: 229-235, 2003
- 10) Liu W, Goto J, Wang YL, Murata M, Wada K, Kanazawa I: Specific inhibition of Huntington's disease gene expression by siRNAs in cultured cells. Proc Japan Acad 79 SerB: 293-298, 2003
- 11) Shan L, Emanue RL, Dewald D, Torday JS, Asokanathan N, Wada K, Wada E, Sunday ME: Bombesin-like peptide (BLP) receptor gene expression, regulation, and function in fetal murine lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286: L165-L173, 2004
- 12) Harada T, Harada C, Wang YL, Osaka H, Amanai K, Tanaka K, Takizawa K, Setsube R, Sakurai M, Sato Y, Noda M, Wada K: Role of ubiquitin carboxy terminal hydrolase-L1 in neural cell apoptosis induced by ischemic retinal injury *in vivo*. Am J Pathol 164: 59-64, 2004
- 13) Maeno H, Yamada K, Santo-Yamada Y, Aoki K, Sun YJ, Sato E, Fukushima T, Ogura H, Araki T, Kamichi S, Kimura I, Yamano M, Maeno-Hikichi Y, Watase K, Aoki S, Kiyama H, Wada E, Wada K: Comparison of mice deficient in the high- or low- affinity neurotensin receptors, Ntsr1 or Ntsr2, reveals a novel function for Ntsr2 in thermal nociception. Brain Res 998: 122-129, 2004
- 14) Harada C, Harada T, Mitamura Y, Quah HM, Ohtsuka K, Kotake S, Ohno S, Wada K, Takeuchi S, Tanaka K: Diverse NF-kappaB expression in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Mol Vis 10: 31-36, 2004
- 15) Noda M, Higashida H, Aoki S, Wada K: Multiple signal transduction pathways mediated by 5HT receptors. Mol Neurobiol 29: 31-40, 2004
- 16) Castegna A, Thongboonkerd V, Klein J, Lynn B, Wang YL, Osaka H, Wada K, Butterfield DA: Proteomic analysis of brain proteins in the gracile axonal dystrophy (*gad*) mouse, a syndrome that emanates from dysfunctional ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L-1, reveals oxidation of key proteins. J Neurochem 88: 1540-1546, 2004

(2) 著 書

- 1) 野田百美, 前野浩巳, 和田圭司: トランスポーター. 脳神経科学 (伊藤正男監修) 三輪書店, 東京, pp.302-307, 2003
- 2) 和田圭司, 滝澤修一, 山田祐子, 山田一之: 認知の分子遺伝学的基盤. 「新世紀の精神科治療」(松下正明総編集, 第6巻武田雅俊編「認知の科学と臨床」) 中山書店, 東京, pp.3-14, 2003

(3) 総 説

- 1) 和田恵津子, 山田一之, 和田圭司: ボンベシンファミリーとニューロメジンU. 日本臨床 61, suppl 6: 77-81, 2003
- 2) 滝澤修一, 小坂 仁, 和田圭司: Ubiquitin-proteasome 経路と unfolded protein response. 脳の科学 26増刊パーキンソン病のすべて: 148-154, 2004

- 3) 節家理恵子, 小坂 仁, 和田圭司: UCH-L1と神経変性疾患. 神経研究の進歩 48: 63-73, 2004
- 4) 節家理恵子, 小坂 仁, 和田圭司: パーキンソン病とユビキチンリサイクリング酵素. ニューロサイエンス 22: 6-7, 2004
- 5) 和田圭司, 節家理恵子: ユビキチンシステムとパーキンソン病 -UCH-L1の役割-. 医学のあゆみ 208: 498-503, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 和田圭司: 精神神経難病の克服と脳の健やかさをめざして. 九州大学生体防御医学研究所セミナー, 7.11, 2003
- 2) 西本美香, 原 洋子, 鮎川幸一, 大橋洋輝, 工藤佳久, 阿部俊昭, 青木俊介, 和田圭司: 胎児由来神経幹細胞におけるG蛋白質共役型受容体の網羅的解析. 第46回日本神経化学会大会ミニシンポジウム「神経再生」, 新潟, 9.24, 2003
- 3) Wada K: Pathophysiological role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegeneration. Symposium on the Ubiquitin-proteasome System and Neurological Diseases, 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Niigata, 9.26, 2003
- 4) 和田圭司: 精神神経疾患と生命工学的創薬. 国立精神・神経センター神経研究所・早稲田大学大学院理工学研究科合同シンポジウム「システムとしての脳のはたらきを探る」, 10.1, 2003
- 5) 和田圭司: パーキンソン病と脱ユビキチン化酵素UCH-L1. 慶應ニューロサイエンス研究会, 11.22, 2003
- 6) 和田圭司: 機能的な精神障害モデル動物の開発とreverse pharmacologyによる創薬. 生理研研究会「機能的な精神障害の分子生物学的基盤: 統合失調症と双極性障害の病態解明をめざして」, 岡崎, 1.24, 2004
- 7) Noda M, Kariura Y, Kosai Y, Pannasch U, Wang L, Kettenmann H, Nishikawa K, Okada S, Aoki S, Wada K: Inflammation in the CNS: The role of bradykinin in glial cells. Symposium on the Mechanism of Neuron-microglia Interaction. The 6th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Hong Kong, 2.7, 2004

(2) 国際学会

- 1) Maeno H, Yamada K, Sato E, Santo-Yamada Y, Wada E, Wada K: Low affinity neurotensin receptor (NTR2) revealed to be involved in thermal nociception using NTR2 KO mice. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 11.8, 2003
- 2) Hara Y, Nishimoto M, Ayukawa K, Ohashi H, Kudo Y, Abe T, Aoki S, Wada K: Analysis of expression profiles of G-protein coupled receptor genes in embryonic neural stem cells. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 11.8, 2003
- 3) Noda M, Amano T, Aoki S, Wada K: KCN channels in glial cells. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 11.8, 2003
- 4) Kaplan MP, Wood MA, Kurihara LJ, Wada K, Sekiguchi M, Takada K, Abel T: A role for ubiquitin C-terminal hydrolase 3 (UCH-L3) in learning and memory, 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 11.10, 2003

- 5) Yang Y, Joshi I, Sekiguchi M, Wada K, Wang L: Prbing determinants of the time course of ampar-EPSCs at the calyx of held synapses. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 11.12, 2003
- 6) Noda M, Kariura Y, Wang B, Wada K: Function of bradykinin receptors in microglia. Sixth European Meeting on Glial Cell Function in Health and Disease, Berlin, Germany, 9.5, 2003

(3) 一般学会

- 1) 坂本光伸, 吉田瑞子, 櫻井省花子, 山田祐子, 滝澤修一, 野田百美, 和田圭司, 関口正幸: mdx マウスにおける高次脳機能及びシナプス可塑性の研究. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 2) 原 洋子, 西本美香, 鮎川幸一, 工藤佳久, 青木俊介, 和田圭司: 神経幹細胞におけるG蛋白質共役型受容体の発現プロファイルの解析. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.24, 2003
- 3) 大橋洋輝, 原 洋子, 西本美香, 鮎川幸一, 青木俊介, 阿部俊昭, 工藤佳久, 和田圭司: G蛋白質共役型受容体を利用した新しい神経幹細胞の増殖・分化制御系の開発. 第8回グリア研究会, 名古屋, 10.25, 2003
- 4) 野田百美, 狩浦幸弘, 末吉歩美, 王 泳, 小佐井有紀, 西川香里, 岡田知子, 青木俊介, 和田圭司: ブラジキニンの脳内作用: ミクログリアにおける役割. 第8回グリア研究会, 名古屋, 10.25, 2003
- 5) 山田一之, 和田恵津子, 山田祐子, 和田圭司: ボンベシン様ペプチド受容体欠損マウスの解析. 第63回日本動物心理学会・第22回基礎心理学会合同大会, 筑波, 10.31, 2003
- 6) 山田一之, 山田祐子, 佐藤栄一, 和田恵津子, 和田圭司, 前野浩巳: 高親和性ニューロテンシン受容体欠損マウスの解析. 第63回日本動物心理学会・第22回基礎心理学会合同大会, 筑波, 10.31, 2003
- 7) 山田祐子, 山田一之, 和田恵津子, 古田晶子, 和田圭司: ボンベシン受容体サブタイプ3欠損マウスの加齢変化. 第63回日本動物心理学会・第22回基礎心理学会合同大会, 筑波, 10.31, 2003
- 8) 滝澤修一, 山田一之, 山田祐子, 和田圭司: ボンベシン様ペプチド受容体欠損マウスにおける恐怖条件付けの分析. 第63回日本動物心理学会・第22回基礎心理学会合同大会, 筑波, 10.31, 2003
- 9) 前野浩巳, 山田一之, 山田祐子, 佐藤栄一, 青木公三子, 和田恵津子, 和田圭司: ニューロテンシン受容体遺伝子欠損マウスの作成と解析. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.11, 2003
- 10) 山田一之, 前野浩巳, 山田祐子, 佐藤栄一, 和田恵津子, 和田圭司: ニューロテンシン受容体遺伝子欠損マウスの行動解析. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.11, 2003
- 11) 天野大樹, 青木俊介, 櫻井省花子, 節家理恵子, 和田圭司, 野田百美: ノルエピネフリントランスporter機能を制御するシグナル伝達系の解析. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 2003

3. 班会議発表

- 1) 和田圭司: 神経幹細胞に発現するG蛋白質共役型受容体の同定ならびに神経再生医療への応用. 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」班第一回班会議, 東京, 10.28, 2003
- 2) 和田圭司: 神経損傷とユビキチンシステム. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系

- の潜在的損傷修復能の賦活化に関する開発的研究」班班会議，東京，12.2, 2003
- 3) 関口正幸, 坂本光伸, 吉田瑞子, 上地さり, 佐藤栄一, 山田祐子, 山田一之, 和田圭司: 遺伝性筋・神経疾患モデルマウスにおける高次脳機能障害についての研究 -Dystrophin の中枢における役割の検討-. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班班会議，東京，12.4, 2003
 - 4) 和田圭司: パーキンソン病における脱ユビキチン化酵素 UCH-L1の役割. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」班班会議，東京，12.5, 2003
 - 5) 鮎川幸一, 深澤伸名, 工藤佳久, 木山博資, 青木俊介, 和田圭司: 神経再生・細胞死関連遺伝子 AIGP ファミリーの機能解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立及び治療に関する研究」班班会議，東京，12.11, 2003
 - 6) 和田圭司, 王 玉来, 金澤一郎: gracile axonal dystrophy マウスにおけるガンマ・シヌクレインの病態生理学的役割. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究」班班会議，東京，1.9, 2004
 - 7) 関口正幸, 和田恵津子, 前野浩巳, 山田一之, 山田祐子, 和田圭司: ストレス性精神障害モデル動物の開発と新たな予防・治療法確立への応用に関する研究. 文部科学省目標達成型脳科学研究「ストレス性脳機能障害とその修復過程の分子機構解明および治療法の開発」班班会議，東京，1.10, 2004
 - 8) 和田圭司: in silico 創薬の試み. 厚生労働科学研究費補助金萌芽的先端医療技術推進研究事業ナノイメージング成果報告部会，東京，1.13, 2004
 - 9) 関口正幸, 坂本光伸, 吉田瑞子, 上地さり, 佐藤栄一, 山田祐子, 山田一之, 和田圭司: Dystrophin の中枢における役割の研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー関連班総合班会議，東京，1.16, 2004
 - 10) 和田圭司: 疾患モデル動物を用いたグリア・ニューロン相互作用の解明. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「神経グリア回路網」班会議，東京，1.29, 2004
 - 11) 鮎川幸一, 原 洋子, 西本美香, 大橋洋輝, 青木俊介, 和田圭司: G蛋白質共役型受容体による神経系前駆細胞の制御機構解析. 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」班第二回班会議，東京，2.13, 2004
 - 12) 和田圭司, 和田恵津子, 関口正幸: 記憶形成回路における神経ペプチド受容体，グルタミン酸受容体の役割解明と創薬. 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」研究発表会，大府，2.20, 2004

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

疾病研究第五部は、中枢神経症状を伴う先天代謝異常症、遺伝性神経変性疾患の病態解明と治療法の開発研究を目的として、研究を行なっている。

研究者の構成

- (部長) 功刀 浩 (疾病研究第3部部長併任)
- (室長) 辻野精一, 桃井 隆
- (流動研究員) 大杉圭子, 小林智則, 須原和歌子
- (外来研究員) 高鹿依子, 藤田恵理子
- (研究生・見習生) 江添隆範, 金澤直美, 城間直秀, 千葉 有, 矢島寛之, 小林智則, 田辺裕子, 岩崎 聡
- (センター研究員) 島崎由美子
- (センター研究助手) 北山雅子
- (研究雇用者) 大杉圭子, 猶館和子, 尾関里美

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遺伝性代謝異常症の病態の解明と治療法の開発:

Acid maltase 欠損症, HHH 症候群, Alexander 病, van der Knaap 病などの遺伝性代謝性神経および筋疾患における分子遺伝学的病態の解析を行っている。また Acid maltase 欠損症の新しい治療法の開発を目指した研究を行っている。Alexander 病の分子病態を解析するために変異 GFAP を培養細胞内, 実験動物脳内に発現し, 凝集, 蓄積などを観察する実験を行っている。

2) 遺伝性神経変性疾患の病態の解明と治療薬の開発

ER ストレス細胞死はパーキンソン病, ポリグルタミン病などのさまざまな遺伝性神経変性疾患の原因と考えられており, ER ストレス細胞死の分子機構解明と治療薬の開発を目的として ER ストレス細胞死を防御する化合物を探索し, 有効な化合物 MY5273 を見い出した。現在, この標的蛋白の解析を通して, ER ストレス細胞死と遺伝性神経変性疾患の病態解明をおこなっている。

3) 脳高次機能形成の分子機構と自閉症

われわれの発見したイムノグロブリンスーパーファミリーに属する新規細胞接着蛋白 RA175 は機能シナプスの形成に関与する蛋白 TSLC1/SynCAM のアイソフォームであることが明らかになった。同様な蛋白である Neuroligin の欠損が自閉症の原因のひとつであることから RA175/TSLC1/SynCAM と脳高次機能形成, および自閉症との関連を解析している。

III. 社会活動

辻野は acid maltase 欠損症患者会 (ポンペの会) の顧問として会員の相談に応じ, また海外で開発された治療法の日本へのいち早い導入を支援している。

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Saijo H, Nakayama H, Ezoe T, Araki K, Sone S, Hamaguchi H, Suzuki H, Shiroma, Kanazawa N, Tsujino S, Hirayama Y, Arima M: A case of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (van der Knaap disease) : molecular genetic study. *Brain Dev* 25: 362-366, 2003
- 2) Mancuso M, Filosto M, Tsujino S, Lamperti C, Shanske S, Coquet M, Desnuelle C, DiMauro S: Muscle glycogenosis and mitochondrial hepatopathy in an infant with mutations in both the mtphosphorylase and the deoxyguanosine kinase genes. *Arch Neurol* 60: 1445-1447, 2003
- 3) Tsujino S, Kanazawa N, Yoneyama H, Shimono M, Kawakami A, Hatanaka Y, Shimizu T, Oba H: A frequent mutation and a novel mutation in Japanese patients with van der Knaap disease. *J Hum Genet* 48: 605-608, 2003
- 4) Pipo JR, Feng J-H, Yamamoto T, Ohsaki Y, Nanba E, Tsujino S, Sakuragawa N, Martiniuk F, Ninomiya H, Oka A, Ohno K: New GAA mutations in Japanese patients with GSDII (pompe disease). *Pediatr Neurol* 29: 284-287, 2003
- 5) Suzuki Y, Kanazawa N, Takenaka J, Okumura A, Negoro T, Tsujino S: A case of infantile Alexander disease with a milder phenotype and a novel GFAP mutation, L90P. *Brain Dev* 26: 206-208, 2004
- 6) Korman SH, Kanazawa N, Abu-Libdeh B, Gutman A, Tsujino S: Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria (HHH) with evidence of mitochondrial dysfunction due to a novel SLC25A15 (ORNT1) gene mutation in a Palestinian family. *J Neurol Sci* 218: 53-58, 2004
- 7) Ganguly A, Oo T. F, Rzhetskaya M, Pratt R, Yarygina O, Momoi T, Kholodilov N, Burke R E: CEP11004, a novel inhibitor of the mixed lineage kinases, suppresses apoptotic death in dopamine neurons of the substantia nigra induced by 6-hydroxydopamine. *J Neurochem* 88: 469-480, 2004
- 8) Yoneda K, Furukawa T, Zheng YJ, Momoi T, Izawa I, Inagaki M, Manabe M, Inagaki N: An autocrine/paracrine loop linking keratin 14 aggregates to TNFalpha-mediated cytotoxicity in a keratinocyte model of epidermolysis bullosa simplex. *J Biol Chem* 279: 7296-7303, 2004
- 9) Urase K, Kouroku Y, Fujita E, Momoi T: Region of caspase-3 activation and programmed cell death in the early development of the mouse forebrain. *Dev Brain Res* 145: 241-248, 2003
- 10) Fujita E, Soyama A, Momoi T: RA175, which is the mouse ortholog of *TSLC1*, a tumor suppressor gene in human lung cancer, is a cell adhesion molecule. *Exp Cell Res* 287: 57-66, 2003
- 11) Yamashita T, Tonchev A.B, Tsukada T, Tada M, Saido T C, Imajoh-Ohmi S, Momoi T, Kominami E: Sustained Calpain Activation and Lysosomal Rupture Prevailing Apoptosis Cascade, Execute Necrosis of the Postischemic CA1 Neurons in Primates. *Hippocampus*

13: 791-800, 2003

- 12) Momoi T, Fujita E, Urase K: Region-specific caspase-3-dependent programmed cell death in the developing forebrain. *Neuroreport* 14: 111-115, 2003
- 13) Jimbo A, Fujita E, Kouroku Y, Ohnishi J, Inohara N, Kuida K, Sakamaki K, Yonehara S, Momoi T: ER stress induces caspase-8 activation stimulating the cytochrome c release and caspase-9 activation. *Exp Cell Res* 283: 156-166, 2003

(2) 著 書

- 1) DiMauro S, Servidei S, Tsujino S: Glycogen storage diseases. In *The Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease* (edited by Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Nestler EJ), 3rd ed, Butterworth-Heinemann, Boston, pp. 583-590, 2003
- 2) 辻野精一: 先天代謝異常症. *小児神経学講義* (有馬正高, 加我牧子編) 診断と治療社, pp. 90-96, 2003

(3) 総 説

- 1) 辻野精一: 糖原病Ⅱ型(酸性マルターゼ欠損症)小児疾患診療のための病態生理 2. *小児内科増刊号* Vol. 35: pp. 398-400, 2004
- 2) 辻野精一, 城間直秀: Alexander病と van der Knaap病の分子病態. *Annual Review 神経* 2004: pp. 221-226, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

桃井 隆, 高鹿(村上)依子, 藤田恵理子, 内山安男, 木南英紀: 小胞体ストレス細胞死とオートファジー. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.23, 2003

(2) 国際学会

- 1) Tsujino S, Kanazawa N, Saijo H, Nakayama H, Yoneyama H, Shimono M, Kawakami A, Hatanaka Y, Shimizu T, Oba H: Molecular genetic study of Japanese patients with van der Knaap disease: a common mutation, S93L. IXth International Congress on Inborn Error of Metabolism, Brisbane, Australia, 9.5, 2003
- 2) Kanazawa N, Miyamoto T, Ihara K, Miyoshi Y, Sakai N, Inui K, Hagiwara K, Kawamoto M, Kouhara N, Sasaki M, Sugie H, Sakai F, Tsujino S: Novel mutations and a frequent mutation in Japanese juvenile patients with acid maltase deficiency. IXth International Congress on Inborn Error of Metabolism, Brisbane, Australia, 9.3, 2003

(3) 一般学会

- 1) 金澤直美, 米山均, 下野昌幸, 川上章弘, 大場洋, 畑中浩己, 清水輝夫, 坂井文彦, 辻野精一: 日本人 van der Knaap病患者における高頻度および新規遺伝子変異. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 2) 中居淑子, 竹中純子, 奥村彰久, 根来民子, 辻野精一: GFAP 遺伝子に新規変異 L90P を認めた

- Alexander 病の 1 例. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
- 3) 鳥巢浩幸, 實藤雅文, 酒井康成, 武本環美, 吉良龍太郎, 原 寿郎, 辻野精一: 新規 ORNT1 遺伝子変異 R275X を認めた日本人 Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH 症候群) の同胞例. 第45回日本小児神経学会総会, 福岡, 5.22, 2003
 - 4) 藤田恵理子, 高鹿(村上)依子, 桃井 隆: プロテアソーム阻害と神経変性疾患. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.24, 2003
 - 5) Yoriko Kouroku, Eriko Fujia, Yasuo Uchiyama, Eiki Kominami, Takashi Momoi: Involvement of ER stress in the polyglutamine-induced autovacuole formation. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10.16, 2003
 - 6) 藤田恵理子, 高鹿(村上)依子, 桃井 隆: Membrane fusion function of Dysferlin. 第26回日本分子生物学会, 神戸, 12.10, 2003
 - 7) 高鹿(村上)依子, 藤田恵理子, 桃井 隆, 内山安男, 木南英紀: ポリグルタミン凝集によるオートファジー形成と ER ストレスの関与. 第26回日本分子生物学会, 神戸, 12.13, 2003

3. 班会議発表

- 1) 辻野精一: 代謝性疾患に対する分子治療の基盤研究—acid maltase 欠損症の治療法開発の現状—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班班会議, 東京, 12.3, 2003
- 2) 辻野精一, 小林智則: Acid maltase 欠損症における高コレステロール血症. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」班班会議, 東京, 12.4, 2003
- 3) 桃井 隆: 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法開発に関する研究」班会議, 東京, 12.3, 2003
- 4) 桃井 隆: 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

疾病研究第六部ではアルツハイマー病などの脳器質疾患の病因解明、予防・治療法開発を目指した研究を進めている。平成15年度の研究体制は下記のものであった。

(部長)	山村 隆
(室長)	高橋慶吉, 荒木 亘, 原 英夫
(流動研究員)	村山紀代子
(外来研究員)	棚橋 浩, 斎藤伸哉
(併任研究員)	田平 武, 大西 隆
(センター研究助手)	下地公子, 澤田正義
(研究生)	武田和也, 高橋典子
(研究費雇上)	立迫実千緒, 石井有実子

II. 研究活動及び研究紹介

1) アルツハイマー病 (AD) の研究

ADにおけるアミロイド β タンパク ($A\beta$) の蓄積メカニズム解明、治療法開発を目的として、 $A\beta$ 生成に直接的に関与するプレセニリン1 (PS1) - γ セクレターゼ複合体の研究を最も重点的に実施した。当研究部で同定された新規 PS1関連膜タンパク Adoplin について、その発現、機能の解析を行い、Adoplin が γ セクレターゼ機能に関連性を持つことを示唆する結果が得られた。PS1複合体構成因子の一つである APH-1の3種 APH-1aS, APH-1aL, APH-1b の遺伝子、タンパク発現について解析し、新知見を得た。

AD治療の標的として非常に重要である β セクレターゼ (BACE1) についても研究を開始し、BACE1のプロセシング機序の細胞科学的解析から興味ある知見を得た。BACE1と相互作用するタンパクの検索も進めた。また、AD発症における細胞内 $A\beta$ の役割に着目し、細胞内 $A\beta$ 42の局在を調べ、その細胞下分布を明らかにした。

孤発性 AD 患者の遺伝子多型の遺伝学的解析から、タウ遺伝子の多型の一つと男性の早発性 AD との関連を明らかにし、この知見に関連する特許を出願した。

アデノ随伴ウイルスを用いる経口 $A\beta$ ワクチン療法の有効性、安全性を AD モデルマウスにおいて明確に示すことができた。

2) その他の痴呆性疾患の研究

遺伝性脳血管性痴呆 CADASIL の原因遺伝子 Notch3の変異は Notch3受容体タンパクのプロセシングやシグナル伝達活性には影響を与えないことを明らかにした。

レビー小体型痴呆の病態研究として、新規 α シヌクレイン結合タンパク (α SNBP) の脳内発現を解析し、 α SNBP が神経細胞に発現していることを示した。

なお、上記研究の一部は厚生労働省メディカルフロンティアプロジェクト、ミレニアムプロジェクト研究事業の一環としてなされた。

(部長 山村 隆)

Ⅲ. 研究業績

1. 刊 行 物

(1) 原 著

- 1) Takeda K, Araki W, Tabira T: Enhanced generation of intracellular Abeta42 amyloid peptide by mutation of presenilins PS1 and PS2. *Eur J Neurosci* 19: 258-264, 2004
- 2) Tanahashi H, Asada T, Tabira T: Association between tau polymorphism and male early-onset Alzheimer's disease. *Neuroreport* 15: 175-179, 2004
- 3) Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima M, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T: Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis. *J Neurol Sci* 212: 79-84, 2003

(2) 著 書

- 1) 荒木 亘: α シヌクレインの分子生物学と生物学的作用. 痴呆症学(1) 日本臨床 61巻増刊号9 日本臨床社, 大阪, pp. 73-76, 2003

(3) 総 説

- 1) 棚橋 浩: アミロイド前駆体と結合する Fe65L2の遺伝子多型とアルツハイマー病との相関. *ゲノム医学* 3: 57-62, 2003
- 2) 原 英夫: 多発性硬化症-免疫機能検査. *最新医学* 47: 527-533, 2003
- 3) 原 英夫: Alzheimer 病に対する経口ワクチン療法の開発. *医学のあゆみ* 206: 990, 2003
- 4) 原 英夫: アルツハイマー病のワクチン療法. *基礎老化研究* 27: 122-127, 2003

(4) そ の 他

- 1) 田平 武, 原 英夫: アルツハイマー病のワクチン療法 updated. 第125回日本医学会シンポジウム記録集: 54-60, 2003

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Takahashi K, Santa Y, Tabira T: The expression and processing of Notch3 with CADASIL mutation. UK-Japan Conference: Horizons in Ageing and Health-New Targets for Therapies, Newcastle, 7.14, 2003
- 2) 原 英夫, 高橋慶吉, 田平 武: Development for a safe vaccine. 第23回日本老年学会総会シンポジウム, 名古屋, 6.19, 2003

(2) 国際学会

- 1) Araki W, Chui D, Takahashi N, Saito S, Takeda K, Takahashi K, Tabira T: A family of novel membrane proteins possibly associated with presenilin 1 functions. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 11.11, 2003

(3) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 崔 得華, 高橋典子, 田平 武: プレセニリン1と相互作用する新規膜タンパク Adoplin. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 2) 武田和也, 荒木 亘, 秋山治彦, 田平 武: Caspase cleavage of APP increases the production of N-terminally truncated A β 5-40/42. 第26回日本基礎老化学会, 名古屋, 6.20, 2003
- 3) 村山紀代子, 亀谷富由樹, 高橋典子, 斉藤伸哉, 荒木 亘: β セクレターゼのプロセッシングとタンパク質相互作用の解析. 第46回日本神経化学会, 新潟, 9.23, 2003
- 4) 斉藤伸哉, 村山紀代子, 白石博久, 駒野宏, 田平 武, 荒木 亘: 新規膜タンパク Adoplin とプレセニリンの関連性の解析. 第22回日本痴呆学会, 東京, 10.4, 2003
- 5) 高橋慶吉, 田平 武: 家族性脳血管痴呆症 CADASIL の発症機序の解析. 第26回基礎老化学会, 名古屋, 6.20, 2003
- 6) 原 英夫, 田平 武: AAV ベクターを用いたアルツハイマー病の治療法の開発. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.17, 2003

(4) その他

- 1) 原 英夫: アルツハイマー病—その発症メカニズムと創薬への展望—ワクチン療法. 第16回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 9.30, 2003

3. 班会議発表

- 1) 荒木 亘, 田平 武: 脳の老化により発現・機能が変化し, アルツハイマー病の発症を促進する因子の同定. 文部科学省特定領域研究「先端脳」班会議, 東京, 12.20, 2003

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

研究部および研究室の研究目的

平成15年度の研究室の陣容を下記に記すとともに、テーマ毎に概要を述べる。

プリオン病：

日本における乾燥硬膜移植による医原性プリオン病並びに BSE の発生とそれに伴うヒトへの伝播が大きな問題となっている現状を踏まえ、高次機能障害をきたす疾患としてのプリオン病に関与する新しい因子の同定と治療法開発への応用を主要な研究目的としている。現在、(1)異常感染型プリオン蛋白質生成に関与する新規補助因子の同定、(2)正常型プリオン蛋白質の代謝及び生理機能の研究、(3)プリオン病に対する治療法の臨床応用に向けての試みを行っている。また、異常感染型プリオン蛋白質生成に関与する新規補助因子の同定に関わる新しい方法論として、新しい蛋白質解析法・組織解析法の開発を行っている。

発作性機能性疾患：

てんかんの発症機序解明、及び更に有効な治療法の開発を研究目的に、主に神経伝達物質とその受容体に関する細胞及び動物個体レベルでの研究を展開している。標的分子としては特に神経伝達物質受容体に注目している。

人工抗体テクノロジーを用いた難治性疾患の治療法開発：

人工抗体 (single chain Fv やその誘導体) のテクノロジーには、自己抗原を含む多様な抗原に対して抗体を樹立できることや、ヒト型抗体を容易に樹立できるなど、医学へ応用する上で大きな利点がある。第一研究室では、この技術を用いて、筋ジストロフィーや神経疾患など難治性疾患に対する、新しい治療法開発の可能性を追求している。

その他、ミレニアムプロジェクト、メディカルフロンティアプロジェクト、ナノメディシンプロジェクトに関わる研究を進めている。

研究者の構成

本年度の当研究部における研究体制は以下の通りであった。

- | | |
|-----------|--|
| (部 長) | 金子清俊 |
| (室 長) | 笹岡俊邦 (H15.7.31まで)、田中寅彦 |
| (流動研究員) | 逆瀬川裕二、斎藤直子 |
| (外来研究員) | 逆瀬川如美 |
| (外来研究助手) | 石橋貴代子、定塚昌子、山田真紀子、渡邊光太、山浦優子 (H15.12.31まで)、和島修子 (H16.1.15より) |
| (研 究 生) | 岸田日帯、戸田宏幸、石田和之、大久保卓哉 |
| (研 究 助 手) | 南里・エバ・アグネス、太田千秋 |

II. 研究活動及び研究紹介

1) 感染型プリオン蛋白質生成に関与する新しい分子シャペロン因子の研究：

感染型プリオン蛋白質の生成に関与する分子シャペロン様の補助因子の同定に関する研究を展開している。ATP 存在下に ATP 存在下においてアンフォルジンがプリオン蛋白質、アミロイドベータペプチド (1-42), alpha-synuclein を基質として、これらの高次構造を unfold しトリプシン感受性をあげる事ができた。この極めてユニークな解きほぐし活性をプリオン病の治療法開発に応用するため、その活性調節機構についての検討を行った。我々は、まずアンフォルジンの細胞内局在とその活性が、細胞周期によって変化していることを見出した。すなわち、(1)出芽酵母分裂期において、アンフォルジンが分裂溝に集積すること、(2)分裂溝に集積したアンフォルジンが極めて高い活性を示すことが確認された。アンフォルジンには試験管内での基質特異性が認められないにもかかわらず、細胞内においては細胞周期依存性に活性調節機構が存在しており、それには ATP の結合が関与していると示唆された。この ATP 結合調節には、未知の因子が関与していることが推測されるため、現在この ATP 結合調節因子を同定している。また、本法を用いてプリオン蛋白質を基質とした同様の機能分子を同定している。

2) 正常型プリオン蛋白質の生理機能解明：

主に高分解能蛍光イメージングや一分子リアルタイムイメージング等による正常型プリオン蛋白質の細胞内代謝の検討を通じ、プリオン蛋白質の生理機能を研究した。その結果、細胞内骨格蛋白質やモーター蛋白質との相互作用を新たに見出した。また、overexpression syndrome として知られてきた、正常型プリオンタンパク質の過剰発現マウスにおける神経細胞死のメカニズムを明らかにした。加えて、新しい SNP 発見及び痴呆性疾患との関連を検索するため、1000例規模の PrP シークエンス解析を行った。

3) プリオン病治療法の開発：

UCSF との共同研究で同定したドミナント・ネガティブ効果を有する防御型プリオン蛋白質 (218K) や、抗プリオン抗体ファージミド D18 (Dr. Stanley B. Prusiner より供与) を用いたプリオン病の治療法を基盤とし、それらを用いた複合療法の有効性に関する検討を行っている。また、新しいプリオン複製阻害薬を同定し、その詳細を検討している。さらに、人間の健康を守る「食の安全」と言う観点から、農林水産省、畜産技術協会と共同で、ウシ型トランスジェニックマウスの開発や牛の遺伝子スクリーニングといった BSE 抵抗性牛に関する研究に、引き続き参加している。

4) 新しい蛋白質解析法・組織解析法の開発：

今年度は、組織 Western blot 法の検討と、aptamer の応用に関する検討を行った。Aptamer のサイズ並び多様性を利用することで、submicron order の分子、構造物を標的にすることができる。国内 5 施設の協力を得て、種々の検討を行ってきたところである。

5) 神経伝達物質受容体関連の研究：

NMDA 受容体に着目して遺伝子操作マウスを用いたモデル動物実験系による機能解析研究を展開している。特に、新しい遺伝子操作マウス作成法の開発を進めており、独自の方法で「マウス個体の特定組織・特定時期において標的分子にアミノ酸変異による機能変換を導入する変異導入法 (コンディショナル変異導入法)」の開発をおこない、NMDA 受容体にアミノ酸置換による異常活性化を導入

したマウスを作成し、神経細胞障害の機構の解析を行った。

6) 人工抗体テクノロジーを用いた難治性疾患の治療法開発：

治療に有用な人工抗体を自由に開発するまでには、二つの大きな技術的課題があり、本年度はその解決に取り組んできた。第一は、目的に合った配列レパートリーを含む大規模人工抗体フェージディスプレイライブラリーを簡便・自在に作製できる技術の確立であり、我々は超高効率のサブクローニング法を開発することにより、この課題をほぼ解決した。現在、国内の研究者にライブラリーを供給可能な状況になっている。第二は、ライブラリー中に存在する、最もターゲット（抗原）に対するアフィニティの高い、人工抗体を選別する方法論の確立である。われわれの経験では、従来のバイオニング法では最善の人工抗体が適切に選別できるとは言えず、この目的のために新しい方法論を検討しなおす必要があった。これについて、欧米の企業などが構築した莫大な特許網を回避可能な新しい手法を開発し、現在最適な実験条件を検索している。また、これらに基づいて選別したプロトタイプ治療用抗体について、アフィニティ増強を行っている。

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献

専門家のみならず、BSEやプリオン病に対する一般国民の関心の高まりに応えるべく、以下のような講演活動等を行った。

金子清俊：「痴呆の早期診断と予防」スコープ 信濃毎日新聞 5.5, 2003, 金子清俊：「重症急性呼吸器症候群（SARS）の流行と人獣共通感染症」スコープ 信濃毎日新聞 6.23, 2003, 金子清俊：「生命科学研究の流れ」スコープ 信濃毎日新聞 8.18, 2003, 金子清俊：「長野に学ぶ長寿」－生活習慣病の克服－9.29, 2003, 金子清俊：「長野に学ぶ長寿」－生活習慣病の克服－スコープ 信濃毎日新聞 9.29, 2003, 金子清俊：「新型牛海綿状脳症（BSE）について」スコープ 信濃毎日新聞 11.17, 2003, 日本テレビ「スーパーテレビ」 12.24, 2003, フジテレビ「スーパーモーニング」出演 12.24, 2003, フジテレビ2件 12.24, 2003, 日本テレビ 12.24, 2003, 金子清俊：「科学研究拠点としての廃校の再利用」スコープ 信濃毎日新聞 1.5, 2004, 週刊文春 1.6, 2004, フジテレビ 1.13, 2004, 読売新聞 1.14, 2004, フジテレビ 1.14, 2004, 信濃毎日新聞 1.16, 2004, 日本テレビ 1.21, 2004, 金子清俊：「高病原性鳥インフルエンザと食の安全」スコープ 信濃毎日新聞 2.23, 2004

2) 保険医療行政・政策に関連する研究・調査、委員会等への貢献

平成15年度には、厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員、厚生労働省厚生科学審議会委員、厚生労働省伝達性海綿状脳症対策調査会調査員、厚生労働省霊長類共同施設運営委員、農林水産省牛海綿状脳症に関する技術検討委員会委員、農林水産省牛海綿状脳症対策検討委員、厚生労働省伝達性海綿状脳症対策調査会調査員、内閣府食品安全委員会プリオン専門調査会専門委員（座長代理）、内閣府食品安全委員会リスクコミュニケーション専門調査会専門委員、農林水産省食料・農業・農村政策審議会専門委員としての、諸活動を行った（金子清俊）。

（部長 金子 清俊）

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Korth C, Kaneko K, Groth D, Heye N, Telling G, Mastrianni J, Parchi P, Gambetti P, Will R, Ironside J, Heinrich C, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB: Abbreviated incubation times for human prions in mice expressing a chimeric mouse-human prion protein transgene. PNAS 100: 4784-4789, 2003
- 2) Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Yanagisawa T, Kato Y, Sato K, Takano K, Sakasegawa Y, Kaneko K: Stimulation of cellular prion protein expression by TSH in human thyrocytes. Biochem Biophys Res Commun 305: 1034-1039, 2003
- 3) Sekijima M, Motonon C, Yamasaki S, Kaneko K, Akiyama Y: Molecular dynamics simulation of dimeric and monomeric forms of human prion protein: insight into dynamics and properties. Biophys J 85: 1176-1185, 2003
- 4) Sakasegawa Y, Hachiya NS, Tsukita S, Kaneko K: Ecm10p localizes in yeast mitochondrial nucleoids and its overexpression induces extensive mitochondrial DNA aggregations. Biochem Biophys Res Commun 309: 217-221, 2003
- 5) Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K: Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. Ann Neurol 54: 553-554, 2003
- 6) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Kaneko K: Therapeutic approaches in prion disease. J Health Sci 49: 267-272, 2003
- 7) Sakasegawa Y, Kishida H, Sakurai M, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Kuroiwa Y, Hachiya NS, Kaneko K: Lack of association between TrkA single nucleotide polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. Neurosci Lett 353: 49-52, 2003
- 8) Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K: Microtubules-associated intracellular localization of the NH₂-terminal cellular prion protein fragment. Biochem Biophys Res Commun 313: 818-823, 2004
- 9) Tremblay P, Ball HL, Kaneko K, Groth D, Hegde RS, Cohen FE, DeArmond SJ, Prusiner SB, Safar SJ: Mutant PrP^{Sc} Conformers Induced by a Synthetic Peptide and Several Prion Strains. J Virol 78: 2088-2099, 2004
- 10) Hachiya NS, Watanabe K, Yamada M, Sakasegawa Y, Kaneko K: Anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein. Biochem Biophys Res Commun 315: 802-807, 2004
- 11) Kishida H, Sakasegawa Y, Watanabe K, Yamakawa Y, Nishijima M, Kuroiwa Y, Hachiya NS, Kaneko K: Non-glycosylphosphatidylinositol (GPI) -anchored recombinant prion protein with dominant-negative mutation inhibits PrP^{Sc} replication in vitro. Amyloid 11: 14-20, 2004
- 12) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K: Interaction of D-lactate dehydrogenase protein 2 (Dld2p) with F-actin: Implication for an alternative function of Dld2p. Biochem Biophys Res Commun in press

- 13) Sasaoka T, Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Mizuno Y, Takagoshi N, Hama H, Wakabayashi-Takai E, Yoshimoto-Matsuda Y, Nonaka I, Kaneko K, Yoshida M, Ozawa E: Pathological analysis of muscle hypertrophy and degeneration in muscular dystrophy in gamma-sarcoglycan-deficient mice. *Neuromuscul Disord* 13: 193-206, 2003

(2) 著 書

- 1) 金子清俊: 新世紀の感染症学 (下). 日本臨牀 (増刊号 3) 61 日本臨牀社, 東京, pp. 9-16, 2003
- 2) 金子清俊: プリオン病の治療法: 牛海綿状脳症と人変異型 C J D. 老年医学 update 2003-04 メジカルビュー社, 東京, pp. 171-176, 2003
- 3) 金子清俊: プリオン病の謎に挑む. 岩波科学ライブラリー-93巻 岩波書店, 東京, 2003
- 4) Prusiner SB, Legname G, DeArmond SJ, Cohen FE, Safar J, Riesner D, Kaneko K: Some Strategies and Methods for the Study of Prions. *Prion Biology and Diseases* (2nd edition) Cold Spring Harbor, New York, pp. 857-920, 2003

(3) 総 説

- 1) 金子清俊: プリオン蛋白質異常化のメカニズム. *神経研究の進歩* 7: 37-44, 2003
- 2) 金子清俊: 病原体プリオンに強い遺伝子. *Medical Technology* 31: 351-352, 2003
- 3) 金子清俊: プリオン説. *脳の科学* 25: 365-368, 2003
- 4) 金子清俊: プリオン病研究の歴史と最近の進歩. *最新医学* 58: 959-964, 2003
- 5) 八谷如美, 金子清俊: リコンビナント抗体によるプリオン複製阻止効果および感染細胞からの異常プリオン除去効果. *Brain and Nerve* 12: 4, 2003
- 6) 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: プリオン病とラフト. *生体の科学* 54: 316-320, 2003
- 7) 金子清俊: 蛋白質のフォールディングとプリオン病. *炎症と免疫* 11: 30-36, 2003
- 8) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病 最近の知見. *老年精神医学雑誌* 14: 12, 2003
- 9) 大久保卓哉, 水澤英洋, 金子清俊: 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病. *日本臨牀* 62巻 (増刊号 1) 痴呆症学 2: 252-256, 2004
- 10) Paul Brown, Rainer Seitz, 水澤英洋, Henry Baron, 金子清俊: プリオンに関する日本と欧米の現状と今後—特に血漿分画製剤に関連して—. *JAMA* 2: 120-121, 2004
- 11) 金子清俊: BSE—最新の知見. *日本医事新報* 4165: 46-51, 2004
- 12) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病の現況と将来. *Current Concepts in Infectious Disease* 23: 18-19, 2004
- 13) 金子清俊: BSE, SARS, 鳥インフルエンザ等の感染症とつきあう方法. *環境会議* 21: 214-217, 2004
- 14) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病治療の新たな可能性. *バイオインダストリー* 21: 60-66, 2004
- 15) 田中寅彦, 笹岡俊邦: 人工抗体テクノロジーの基本と医学への応用. *生化学* 75: 1551-1555, 2003

(4) その他 (特許出願)

- 1) 「連結 DNA の調製方法及びトランスフォーマントの調製方法」特願2004-20810 発明者: 田中寅彦, 笹岡俊邦

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 金子清俊: 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 徳島県病院薬剤師会, 徳島, 4.9, 2003
- 2) 金子清俊: 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 兵庫県病院薬剤師会, 神戸, 4.17, 2003
- 3) 金子清俊: プリオン病の免疫療法. 第11回神経免疫フォーラム, 金沢, 4.19, 2003
- 4) 金子清俊: プリオン蛋白質関連因子としての unfolding chaperone. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 2003
- 5) 金子清俊: プリオン蛋白質代謝に関与する因子(群)の同定. BSE等プリオン病の制圧のための技術開発プロジェクト, つくば, 6.30, 2003
- 6) Kaneko K: Therapeutic Approaches in Prion Disease. The 2nd Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA), Tokyo, 9.5, 2003
- 7) 金子清俊: 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 日本赤十字社特別講演会, 東京, 9.8, 2003
- 8) 金子清俊: 牛海綿状脳症と人への感染. (社)日本臨床検査薬協会主催学術講演会, 東京, 9.26, 2003
- 9) 金子清俊: 正常型プリオンタンパク質のバイオイメージング. 早稲田大学理工学部セミナー「システムとしての脳の働きを探る」, 東京, 10.1, 2003
- 10) 金子清俊: Conformation modulating factor and prion replication. 第76回日本生化学会大会, 東京, 10.16, 2003
- 11) 金子清俊: クロイツフェルト・ヤコブ病. 国際ヤコブデー, 東京, 11.12, 2003
- 12) 金子清俊: Prion protein and the conformation modifying activity. 分子研研究会 生体分子ダイナミクスと機能・立体構造形成研究会, 岡崎, 12.22, 2003
- 13) 金子清俊: 牛海綿状脳症(BSE)と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 第10回原子力安全シンポジウム, 東京, 2.7, 2004
- 14) 金子清俊: 欧州の食のリスクコミュニケーション. 食のリスクコミュニケーション意見交換会, 東京, 2.16, 2004
- 15) 金子清俊: 牛海綿状脳症(BSE)と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 食の安全安心フォーラム, 大阪, 3.4, 2004
- 16) 金子清俊: BSEとその食へのリスク. 食のリスクコミュニケーション講演会, 東京, 3.13, 2004
- 17) 田中寅彦: 人工抗体テクノロジーを用いた新たな医療分野の創生. 国立成育医療センター特別セミナー, 東京, 8.5, 2003

(2) 国際学会

- 1) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Kaneko K: Unfoldin, an ATP-dependent chaperone with novel grappling mechanism in a cell cycle-dependent manner. 43th American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.15, 2003

(3) 一般学会

- 1) 岸田日帯, 逆瀬川裕二, 山河芳夫, 黒岩義之, 八谷如美, 金子清俊: 遺伝子多型を用いたプリオ

- ン病の治療開発に向けた培養細胞による検討 (第二報). 第44回日本神経学会総会, 東京, 5.15, 2003
- 2) 戸田宏幸, 逆瀬川裕二, 有馬邦正, 黒岩義之, 金子清俊: 神経変性疾患にみられる神経内封入体の構成蛋白質の解析. 第44回日本神経学会総会, 東京, 5.16, 2003
 - 3) 八谷如美, 渡邊光太, 川端真紀子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: Microtubule dependent intracellular traffic of prion protein. 第76回日本生化学会大会, 東京, 10.16, 2003
 - 4) 八谷如美, 定塚昌子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: Making of F-actin ring formation through the Unfoldin's activity in vitro. 第76回日本生化学会大会, 東京, 10.18, 2003
 - 5) 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: Purification of an ATP-dependent protein unfolding activity from mouse neuroblastoma N2a cells. 第76回日本生化学会大会, 東京, 10.16, 2003
 - 6) 岸田日帯, 逆瀬川裕二, 山河芳夫, 西島正弘, 黒岩義之, 八谷如美, 金子清俊: Combination treatment with the recombinant prion protein (rPrP-Q218K) reduced cytotoxicity of quinacrine in manmarian culture cells. 第76回日本生化学会大会, 東京, 10.16, 2003
 - 7) Iwanami N, Sankawa U, Saido TC, Yamakawa Y, Nishijima M, Kaneko K: Screening study of prion binding agents and their inhibitory effect on the conversion of prion protein. 第76回日本生化学会大会, 東京, 10.16, 2003
 - 8) 渡邊光太, 八谷如美, 逆瀬川裕二, 金子清俊: 蛋白質高次構造を unfold するシャペロン: Unfoldin による病因性蛋白質凝集体の unfolding. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.11, 2003
 - 9) 渡邊光太, 八谷如美, 逆瀬川裕二, 金子清俊: Microtubule-dependent anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.11, 2003
 - 10) 逆瀬川裕二, 岸田日帯, 桜井総子, 朝田 隆, 木之下徹, 後藤雄一, 木村英雄, 黒岩 義, 八谷如美, 金子清俊: 日本人における NGF レセプター遺伝子 TrkA の一塩基多型とアルツハイマー病発症リスクとの関連性について. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 2003
 - 11) 大久保卓哉, 逆瀬川裕二, 朝田 隆, 木之下徹, 後藤雄一, 木村英雄, 水澤英洋, 八谷如美, 金子清俊: Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.11, 2003
 - 12) 八谷如美, 大久保卓哉, 川端真紀子, 渡邊光太, 逆瀬川裕二, 金子清俊: 細胞質に蓄積したプリオン蛋白質 (PrPC) によって惹起されるミトコンドリア由来アポトーシス機構の解析. 第3回ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.19, 2003

3. 班会議発表

- 1) 笹岡俊邦, 今村道博, 石田和之, 武田伸一, 金子清俊: 遺伝子改変マウスを用いた神経・筋疾患モデルの作出—サルコグリカン分子群の新しい遺伝子改変マウスの作成—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基礎研究」研究会議, 東京, 12.4, 2003
- 2) 大久保卓哉, 逆瀬川裕二, 戸田宏幸, 有馬邦正, 内原俊記, 水澤英洋, 八谷如美, 金子清俊: Pick 小体の構成成分の同定. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003

8. 診断研究部

I. 研究部の概要

診断研究部は発達障害、高次脳機能障害、さらに発達期の脆弱性を背景にもつ精神障害などの神経学的基盤解明につながる神経発生とシナプス可塑性の分子機構を明らかにするための研究を行っている。この研究はまた、シナプス機能の変性として痴呆など神経変性疾患の発症過程を理解するためにも重要である。具体的には、動物モデルを用いて、脳のシステム性を解析する行動・神経生理学的研究をはじめ、その基盤となっている神経回路ネットワークの発生と可塑性に関し、実験発生的、細胞生物学的方法を用いて総合的な解析を進めている。

II. 研究活動及び研究紹介

- 1) Ras は GTP を結合する分子量 21 kD のタンパク質でがん遺伝子産物であるが、神経分化を促進するニューロトロフィンのシグナルを核に伝達するうえで中心的な役割をはたしており、中枢神経細胞シナプスの長期増強にも必須であることが明らかにされている。我々は Ras のファミリーであり、神経系に特異的な発現が認められる Rin の機能について解析を行い、それが Ras/MAPK とは独立な経路で、Rho ファミリーの GTPase である Cdc42/Rac の活性化およびカルシウムシグナリングを介して神経分化および神経突起の伸長を引き起こすことを明らかにした（星野光伸 流動研究員）。
- 2) 神経回路は遺伝子プログラムと個体の経験によって形成される。この相互作用は生後の臨界期と呼ばれる外的刺激に高感受性の時期にとくに顕著に生じ、その効果はその後の神経回路の機能特性を規定する。我々はこの時期の神経活動に依存した回路形成機構について、脳由来神経栄養因子 BDNF の作用を解析した。その結果、中枢性の興奮性シナプスの発達に BDNF が必須であることを明らかにした（伊丹千晶、河野朋子センター研究員）。即ち、幼弱なシナプスはグルタミン酸受容体のうち、NMDA 受容体のみが機能しているが、神経活動と BDNF の相乗的な作用で、AMPA 受容体も機能するシナプスに変換される。この過程にはカルシウムイオンの上昇が必要で AMPA 受容体のシナプス部位への移動および安定化を伴うことが明らかにされた。この研究の発展として AMPA 受容体のシナプス部位への移動、安定化の詳細な仕組みを解析している（中田博子 外来研究員）。一方 BDNF 受容体の機能については、そのサブタイプの機能を解明するために研究が進行している（大平耕司、熊ノ郷晴子 外来研究員）。
- 3) 大脳皮質は高次脳機能の基盤であり、多様な機能領野に分割されている。ヒトの言語野のように、種特異的な行動の基盤としても重要である。したがって大脳皮質の領域性の発生と進化の仕組みを明らかにすることは、皮質の発達異常にもとづく疾患の病因解明のためにも重要な課題となっている。とくに終脳は発生初期に区域化を受けることが明らかになったが、それ以後、機能領野がどのように形成されるかは不明である。そこで我々は胎生中期以後のマウスで、皮質の特定の領域に特異的に発現している遺伝子を DNA chip を用いてスクリーニングを行い、新規遺伝子を含む複数の遺伝子を単離することに成功した（船津宣雄、外来研究員）。これらの遺伝子が、皮質の領域特異的な層構造の形成、および視床との結合性において果たす役割の解析を進めている（小牟田緑 東京理科大学大学院）。
- 4) 大脳皮質の領域性を明らかにするうえで、領域特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解析は特

に重要である。このため、領域特異的に発現するカドヘリン分子に注目しその発現調節領域の特定を、BAC システムとトランスジェニックマウスの系を用いて研究している（井上高良室長，刑部仁美，浅見淳子外来研究補助員，井上由紀子研究生）。

- 5) 脳の領域性の顕著なあらわれは、脳半球の側性化であり、その発生機構と機能制御の仕組みを明らかにすることは、人の言語野の機能を理解するうえでも重要な研究課題である。このため我々は、ニワトリをモデル系としてその側性化の発生学的基盤を解析し、臨界期の光刺激に依存して非対称的に発達する神経回路を同定した（小柴満美子，東京農工大大学院，高山明美，センター研究補助員）。この回路は視覚行動に必要であることが示唆されているため、行動のすり込みの神経機構，その学習による発達の仕組みを明らかにするための研究が重要となっている。
- 6) 大脳皮質の機能領野は発生過程で遺伝的なプログラムにしたがって決定される局面と，末梢の感覚入力に依存して決定される局面がある。我々は，後者の過程を，齧歯類の頬髭とその体性感覚受容野をモデルに解析し，体性感覚地図が，最終的には末梢のパターンに依存していることを明らかにした。末梢から，中枢に至る経路に沿って末梢側から順次，パターン形成されてゆくことも明らかにされつつある（大崎加奈枝 外来研究員）。
- 7) 我々は脳機能の発生学的，発達の見方は成体の脳機能の理解のみならず，神経変性疾患のように老化に伴伴すると考えられている現象の理解にも重要であると考えている。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であるプセセニリンの過剰発現マウスをモデルに，その発症機構を解析しているが，すでに生後3週間で，脳機能の異常が認められ，3ヶ月後にはこの疾患の発症部位に関連して，機能低下が認められた（佐原資謹 外来研究員，横須賀誠 客員研究員）。この研究グループではフェロモン受容体からその中枢における情報処理に至る過程についても生理学的に詳細な解析を行っている。この研究は今後，情動系の発達を明らかにする上でも重要な研究である（國本正子 流動研究員）。
- 8) 脳のシステムとしての働きを明らかにするためには，脳機能の非侵襲的計測が必須である。このために，我々はマイクロイメージング法による脳機能画像法（fMRI）の開発し，マンガンプローブとして用いることにより，高感度な脳機能画像の計測に成功している（荻野孝史室長，高橋征三客員研究員）。

III. 社会的活動

前年度に引き続き，ミレニアムプロジェクトとし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・創薬推進事業に参加している。このプロジェクトは多型解析を通じて創薬の基盤的情報を得，そのことにより診断，治療法の開発を行うことを目的としている。我々は，これまでに明らかにされた遺伝性アルツハイマー型痴呆症の責任遺伝子に関する細胞内情報伝達機構の研究から推定される危険因子の候補を絞りそれに対して多型解析を進めている（浅見淳子，福本典子外来研究補助員）。これもまた，前年度に引き続き，萌芽的先端医療技術開発研究事業，通称ナノメディシンに参加し，神経機能分子のイメージングという研究課題につき，疾病研究第4部和田部長，疾病研究第7部金子部長とともに研究を行っている。これらの研究は神経科学研究が十分な成熟度に達した分野で，創薬など治療法の開発を具体的な成果として目指すという点で新しく，そのための研究組織および運営については独自の目的意識的な取り組みが必要とされている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kohara K, Kitamura A, Adachi N, Nishida M, Itami C, Nakamura S, Tsumoto T: Inhibitory but not excitatory cortical neurons require presynaptic brain-derived neurotrophic factor for dendritic development, as revealed by chimera cell culture. J Neurosci, selected as This Week in The Journal 23: 6123-6131, 2003
- 2) Itami C, Kimura F, Kohno T, Matsuoka M, Ichikawa M, Tsumoto T, Nakamura S: Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of "silent" synapse in the developing mouse barrel cortex. Proc Natl Acad Sci USA 100: 13069-13074, 2003
- 3) Hoshino M, Nakamura S: Small GTPase Rin Induces Neurite Outgrowth through Rac/Cdc42 and Calmodulin in PC12 Cells. J Cell Biol 163: 1067-1076, 2003
- 4) Ohira K, Funatsu N, Nakamura S, Hayashi M: Expression of BDNF and TrkB receptor subtypes in the postnatal developing Purkinje cells of monkey cerebellum. Gene Exp Patterns 4: 257-261, 2004

2. 学会発表

(1) シンポジウム

- 1) 中村 俊, 船津宣雄, 大崎加奈枝, 井上高良: 大脳皮質の領域および機能地図の決定機構, 日本神経科学会, 名古屋, 7.25, 2003

(2) 国際学会

- 1) Iami C, Yokosuka M, Sahara Y, Tabira T, Nakamura S: Developmental regulation of dendritic apine morphology in cortical neurons by presenilin-1, American Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 11.9, 2003

(3) 一般学会

- 1) Ohsaki-Suzuki K, Nakamura S: Altered whisker-pattern induced by Ad-Shh are serially represented in barreloid and in barrelette. 日本発生生物学会第36回大会, 札幌, 6.11, 2003
- 2) 伊丹千晶, 木村文隆, 津本忠治, 中村 俊: 発達期マウスバレル皮質に存在するサイレントシナプスの活性化における BDNF の作用機構. 日本神経科学会, 名古屋, 7.23, 2003
- 3) 大平耕司, 中村 俊: ドーパミンによる大脳皮質抑制性ニューロンの分化と移動の制御. 日本神経科学会, 名古屋, 7.23, 2003
- 4) Hoshino M, Nakamura M: Rin induces neurite outgrowth through Rac/Cdc42 and calmodulin. 日本生化学会, 横浜, 10.16, 2003
- 5) 星野光伸, 中村 俊: 神経特異的 Ras 類似低分子量 GTP 結合タンパク質 Rin の細胞内機能. 日本分子生物学会, 神戸, 12.13, 2003

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

本研究部の目的は、電子顕微鏡技術を含む機能形態学的手法と発生工学を統合的に駆使して、神経系の形態形成と高次脳機能発現のメカニズムを明らかにし、精神・神経疾患の原因究明、治療法開発の基盤を形成することにある。研究活動の概要は、湯浅が平成14年に着任以来開始したニューロン、グリアの発生・分化の機構、大脳辺縁系における情動機能とその障害に関わる分子神経機構、先導的手法を用いた神経系の微細形態に関する研究と、従来行なわれていた胸腺筋様細胞由来の活性物質に関する研究である。

本年度は西塚雅子が客員研究員、中平英子、長谷川明子が流動研究員、野口由起子、前川素子が研究生として新たに参加した。2年間にわたって研究室のセットアップと維持を一手に引き受けてくれた甲斐信行流動研究員は本年度末をもって退職し福島県立医科大学へ転出した。平成15年度の本研究部の構成は下記の通りである。

(部 長)	湯浅茂樹
(室 長)	菊池愛子, 藤井秀太
(研 究 員)	先崎浩次
(併 任 研 究 員)	埜中征哉, 楠見明弘
(客 員 研 究 員)	西塚雅子
(流 動 研 究 員)	甲斐信行, 中平英子, 長谷川明子
(センター研究助手)	松本千佳子
(外 来 研 究 員)	小塚芳道, 鎌形雄美子
(研 究 生)	諸根信弘, 斎藤陽子, 野口由起子, 前川素子,

II. 研究活動及び研究紹介

1) Fyn tyrosine kinase 欠損マウスの大脳新皮質形成異常の解析 (湯浅)

Fyn 欠損マウスは情動行動異常を示すが中枢神経の構築にどのような異常があるかは不明であった。大脳新皮質の層構造とその形成を詳細に調べた結果、II-III層の calbindin 陽性ニューロンがより深層へシフトしており、胎生後期に発生移動する神経細胞の特異的層形成異常があることが明らかになった。

2) Fyn tyrosine kinase 欠損マウス扁桃体における遺伝子発現の網羅的解析 (甲斐)

Fyn 欠損マウスは強い恐怖情動を示し、情動表出に関わる扁桃体の興奮性が亢進している。この分子メカニズムを調べる目的で、NMDA 刺激した Fyn 欠損マウスと野生型の扁桃体垂核をレーザーマイクロダイセクションで切り出し、遺伝子発現の違いを cDNA アレイを用いて調べた。その結果、Fyn 欠損マウスの中心核で発現が特異的に低下する遺伝子を見いだした。

3) 神経前駆細胞の細胞周期と分化とを結びつける分子機構の解明 (藤井)

脊椎動物発生過程で細胞周期の停止と細胞分化が連鎖しているが、その分子機構は未だ解析が進んでいない。チキン網膜では Cip/Kip ファミリーの CDK Inhibitor が細胞周期の調節を介して神経発生・分化のタイミングを計っていると考えられる。本研究では神経分化のタイミングを規定する分子機構を明らかにするため、チキン網膜の神経発生過程において CDK Inhibitor の転写調節領域の解

析を行なう。CDK Inhibitor 遺伝子座領域と lacZ からなるコンストラクトをチキン胎児網膜に *in ovo* electroporation する方法により解析を行ない、現在までに 5'-上流約 7 kb 領域に主要な神経分化の調節領域が存在することが分かった。今後、突然変異の導入等により詳細に調節領域を特定し、その調節因子（群）の単離を手がかりに、分化のタイミングを規定する分子機構を明らかにする。

4) Cadherin-related neuronal receptors (CNR) 分子群の機能解析 (野口, 先崎)

CNR 分子群は新規カドヘリン型受容体で、マウスでは14種類からなるファミリーを形成しており、そのゲノム構造は免疫系に類似している。生後に発現量が変動しシナプスにも局在することから複雑な脳の神経回路網形成に関わる重要な分子と考えられるがその機能は不明である。本研究では14種類の CNR の機能的相違を解析するため、各 CNR に対する特異抗体を作製しマウス脳組織における詳細な局在解析をおこなった。またノックインマウス、ノックアウトマウスの作製をおこなっている。更にニューロblastoma C1300細胞を用いて CNR の接着能の検証、接着分子探索、神経様細胞に分化したときの CNR の局在解析をおこなっている。

5) 子宮内エレクトロポレーション法によるマウス海馬原基における神経細胞の発生・移動の解析 (中平)

海馬層構造形成機構について、EGFP 発現プラスミドを脳室層へ遺伝子導入して神経前駆細胞を標識し移動細胞の形態、放射状グリアとの相関を観察することにより解析した。アンモン角錐体細胞は広い領域の神経上皮から早期に発生し放射状グリアの突起に沿って移動するのに対し、歯状回顆粒細胞は海馬采に隣接した限局された神経上皮からより遅く発生し、遠距離を移動して移動過程で放射状グリアとの相関性が変化することが明らかになった。

6) 放射状グリアの皮質形成における機能解析 (長谷川)

胎生期放射状グリアは移動神経細胞をガイドするとともに神経前駆細胞であることも明らかになってきた。神経細胞の発生過程で時期ならびに部位特異的に *in vivo* で放射状グリアを選択的に破壊することによりその機能を明確にすることを計画した。放射状グリアで特異的に発現する tenascin-C 遺伝子上流領域4.2Kbp をプロモーターとして利用し、その下流に HSV-TK 遺伝子を結合して *in utero* electroporation 法を用いてマウス胎仔脳内に導入し、ganciclovir 投与により放射状グリアを破壊するシステムを構築した。

7) ラット生後海馬のニューロン新生における Pax6の機能解析 (前川)

Pax6の機能が一部失われた rSey2/+ラットを用いて、生後海馬ニューロン新生における転写因子 Pax6の機能解析を行った。野性型ラット海馬歯状回に存在する Pax6陽性細胞が神経幹/前駆細胞様の性質を持つことから *in vivo* での BrdU 標識実験を行うと、rSey2/+ラットでは野生型に比し標識細胞数が30%減少し、標識細胞のアストロサイトへの分化が50%減少していることがわかった。この結果から、Pax6が生後海馬で神経幹/前駆細胞の増殖と分化の方向性の決定に関与していることが示唆された。

8) 新規造血因子の多機能性と自己免疫疾患に関する研究 (菊池)

新規80-kDa, 100-kDa 造血因子が胸腺筋様細胞や脳細胞の一部から産生され、胸腺、脳で生理機能をしていることを報告してきた。重症筋無力症過形成胸腺には多数の80-kDa/100-kDa 産生細胞が

クラスター状に存在し、AChR や myogenin 陽性細胞はそれらの一サブセットとしてのみ存在することを見出した。すなわち、本疾患では筋様細胞前駆細胞が異常増加をしていること意味する。また、本胸腺には IL-2 産生細胞、IL-2R(+)B-細胞の異常増加も見られる。80-kDa/100-kDa 両造血因子は、IL-2 との相乗的作用、抗原特異的 B-細胞の分化増殖、Ig のクラススイッチ作用など多様な免疫作用を有し、これが、胸腺内抗体産生増強、免疫寛容の破綻に密接に関与することが新たに判明した。

9) 細胞膜裏打ち構造の電顕コンピュータトモグラフィ (EM-CT) (諸根, 楠見, 小塚)

細胞膜内側表面の膜骨格の 3 次元構造を知ることは、細胞の形態変化、運動、細胞膜機能などの制御機構を理解するために重要であり、培養細胞の細胞膜を急速凍結/ディープエッチし、そのレプリカを用いて FEI Tecnai G2 電顕を用いた EM-CT 法により膜骨格の 3 次元構造を可視化した。EM-CT で決定された細胞膜内側表面の膜骨格メッシュサイズとリン脂質 1 分子の運動から決められたコンパートメントサイズはかなりよく一致し、膜骨格が細胞膜をコンパートメント化していることを支持する。

10) マウス脳内蛋白質発現プロフィールの網羅的データベース作成 (湯浅, 小塚, 鎌形)

かずさ DNA 研究所と共同して平成14年度より 5 ヵ年計画で2000クローンの未解析マウス脳内長鎖 cDNA に対応する蛋白質の抗体を用いた免疫組織化学による発現解析を進めており、平成16年度には塩基配列、蛋白質化学のデータと組み合わせた Integrative gene and protein expression database の構築を開始する。

III. 社会活動

湯浅茂樹：厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」班 主任研究者

湯浅茂樹：千葉県地域結集型共同研究事業「ゲノム情報を基本とした次世代先端技術開発」共同研究推進委員

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Saegusa T, Mine S, Iwasa H, Murai H, Seki T, Yamaura A, Yuasa S: Involvement of highly polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM)-positive granule cells in the amygdaloid-kindling-induced sprouting of a hippocampal mossy fiber trajectory. *Neurosci Res* 48: 185-194, 2004
- 2) Ohtori S, Isogai E, Hasue F, Ozaki T, Nakamura Y, Nakagawara A, Koseki H, Yuasa S, Hanaoka E, Shinbo J, Yamamoto T, Chiba H, Yamazaki M, Moriya H, Sakiyama S: Reduced inflammatory pain in mice deficient in the differential screening-selected gene aberrative in neuroblastoma. *Mol Cell Neurosci* 25: 504-514, 2004
- 3) Nakajima M, Yuasa S, Ueno M, Takakura N, Koseki H, Shirasawa T: Abnormal blood vessel development in mice lacking presenilin-1. *Mech Dev* 120: 657-667, 2003
- 4) Shiraishi Y, Mizutani A, Yuasa S, Mikoshiba K, Furuichi T: Glutamate-induced declustering of post-synaptic adaptor protein Cupidin (Homer 2/vesl-2) in cultured

cerebellar granule cells. J Neurochem 87: 364-376, 2003

- 5) MacLaren A, Clark W, Black EJ, Gregory D, Fujii H, Gillespie DAF. v-Jun stimulates both cdk2 kinase activity and G1/S progression via transcriptional repression of p21 CIP1. Oncogene 22: 2383-2395, 2003
- 6) Ivanova A, Nakahira E, Kagawa T, Oba A, Wada T, Takebayashi H, Spassky N, Levine J, Zalc B, Ikenaka K: Evidence for a second wave of oligodendrogenesis in the postnatal cerebral cortex of the mouse. J Neurosci Res 73: 581-592, 2003

(2) 総 説

- 1) 服部功太郎, 湯浅茂樹, 八木 健: Fyn 関連遺伝子による大脳皮質形成機構. 蛋白質・核酸・酵素 49: 425-430, 2004
- 2) 湯浅茂樹: 哺乳類小脳様構造 (蝸牛神経背側核) の構築と形態形成. 脳の科学 25: 521-529, 2003
- 3) Kikuchi A, Kamo I: Haemopoietic biglycan. Recent Res Devel Immunol 5: 85-96, 2003

(3) その他

- 1) Joseph LeDoux エモーショナル・ブレイン—情動の脳科学—: 松本 元, 川村光毅, 小幡邦彦, 石塚典生, 湯浅茂樹 (翻訳) 東京大学出版会, 東京, 2003

2. 学会発表

(1) シンポジウム

- 1) Yuasa S: Neural basis of emotional disturbance in the Fyn-deficient mice: implication of the amygdalar dysfunction. 第26回日本神経科学学会, 名古屋, 7.25, 2003
- 2) 前川眞見子, 外山芳郎, 湯浅茂樹: Fyn チロシンキナーゼによる精子形成過程の制御. 第108回日本解剖学会総会, 福岡, 4.3, 2003
- 3) 湯浅茂樹: モデル動物の確立による高次脳機能発達障害の病態解明と治療法へのアプローチ. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 発達障害関係研究班公開合同シンポジウム, 東京, 1.21, 2004

(2) 国際学会

- 1) Morone N, Kasai R, Ike H, Fujiwara T, Murase K, Hirata Y, Kozuka Y, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: The interface structure of the membrane skeleton at the cytoplasmic surface of the membrane as visualized by electron microscopic computed tomography: a further support for the plasma membrane compartmentalization by the membrane-skeleton based fences and picket lines. 43rd Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Francisco, USA, 12.13, 2003
- 2) Kikuchi A, Tomoyasu H, Kamo I: Roles of 80-kDa and 100-kDa factors in the brain. Brain Pathol. 15th International Congress of Neuropathology, Torino, Italy, 9.14, 2003
- 3) Kikuchi A, Tomoyasu H, Kamo I: Neural and microglial stimulatory roles of two new haemopoietic factors. 15th Celebrating Neuron's Anniversary, Cell Biology of the Neuron, New Orleans, USA, 11.7, 2003
- 4) Sakuragawa N, Kakinuma K, Kamo I, Kikuchi A, Okano H, Yokoyama, Y: Phenotype

expression of neural progenitor cells in human amnion mesenchymal cells. 15th Celebrating Neuron's Anniversary, Cell Biology of the Neuron, New Orleans, USA, 11.7, 2003

- 5) Yokoyama Y, Kakinuma K, Kamo I, Kikuchi A, Sakuragawa N: Isolation and characterization of side population cells derived from human amnion mesenchymal cells. 15th Celebrating Neuron's Anniversary, Cell Biology of the Neuron, New Orleans, USA, 11.7, 2003

(3) 一般学会

- 1) 甲斐信行, 湯浅茂樹: Comprehensive analysis of gene expression in a single neuron from mouse amygdala. 第26回日本神経科学学会, 名古屋, 7.25, 2003
- 2) 相澤秀紀, 古閑比佐志, 原 康弘, 島田喜代, 湯浅茂樹: Neuronal distribution of a guanine nucleotide exchange factor (mKIAA0651) in the adult and developing mouse brain. 第26回日本神経科学学会, 名古屋, 7.25, 2003
- 3) 湯浅茂樹: マウス Islands of Calleja Complex の微細形態と Timm 染色陽性神経終末の分布様式. 第108回日本解剖学会総会, 福岡, 4.3, 2003
- 4) 加茂 功, 友安 浩, 菊池愛子: 重症筋無力症過形成胸腺内抗体産生機構の解明. 第62回日本癌学会, 名古屋, 9.25, 2003
- 5) Kikuchi A, Kamo I: Pleiotropy of novel 80-kDa and 100-kDa haemopoietic factor. 第76回日本生化学会, 横浜, 10.15, 2003
- 6) 軍司 健, 柿沼健一, 横山安伸, 辻 孝, 菊池愛子, 加茂 功, 櫻川宣男: ヒト羊膜由来の骨芽細胞への分化能. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江, 11.20, 2003
- 7) 柿沼健一, 田部美穂, 横山安伸, 荻野郁子, 安部裕介, 屋田 修, 新井 一, 菊池愛子, 加茂 功, 櫻川宣男: ヒト羊膜由来幹細胞 (SP 細胞) の酵素活性とその脳移植治療研究. 第46回日本先天代謝異常学会, 松江, 11.20, 2003
- 8) 友安 浩, 山本 弘, 菊池愛子, 加茂 功: 重症筋無力症胸腺過形成抗体産生における筋様細胞因子の役割. 第56回日本胸部外科学会, 東京, 11.19, 2003
- 9) 柿沼健一, 野崎杏子, 横山安伸, 岡野栄之, 菊池愛子, 加茂 功, 櫻川宣男: ヒト羊膜間葉細胞からの神経細胞分化誘導. 第3回日本再生医療学会, 幕張, 3.24, 2004
- 10) 加茂 功, 軍司 健, 小坂真一郎, 小林 護, 佐々木裕子, 櫻川宣男, 菊池愛子: 胸腺由来多分化能細胞の研究. 第3回日本再生医療学会, 幕張, 3.25, 2004

3. 班会議発表

- 1) 湯浅茂樹: 細胞内情報伝達機構の変異による情動障害モデルマウスの確立と病態の解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」班会議, 小平, 11.21, 2003
- 2) 野口由紀子, 先崎浩次: CNR カドヘリン分子群の発現解析. 文部科学省「発生システムのダイナミクス」班会議, 淡路島, 9.30, 2003

10. 代謝研究部

I. 研究部の概要

1. 研究目的

代謝研究部では、正常発達過程および成熟脳における神経細胞やグリア細胞の機能を支える分子基盤を解明し、神経変性疾患など各種疾患の病態解明ならびに治療法の開発に貢献することを目的としている。さらに最近からは神経再生や神経幹細胞の分化に関する分子細胞生物学的な解析も行っている。

2. 研究者の構成

- (部長) 高坂新一 (15.4.1～, 事務取扱)
- (室長) 今井嘉紀 (～15.5.31), 赤澤智宏, 内野茂夫 (15.12.1～, 任期付研究員)
- (流動研究員) 星 雅人, 佐々木 洋 (15.4.1～15.7.15), 平澤孝枝 (15.4.1～15.11.30), 與五沢里美 (15.4.1～)
- (センター研究員) 大澤圭子, 神鳥和代
- (外来研究員) 内野茂夫 (～15.11.30, 重点研究支援協力員)
平澤孝枝 (15.12.1～, 重点研究支援協力員)
本間 豊 (日本学術振興会特別研究員)
恩藤由美子 (医薬品機構派遣研究助手)
中村泰子 (医薬品機構派遣研究助手)
馬場公恵 (医薬品機構派遣研究事務補佐, 所長室)
平田理恵 (15.5.1～15.7.31, 受託研究事務補佐)
布 由紀子 (15.8.1～, 受託研究事務補佐)
- (併任研究員) 井上和秀 (国立医薬品食品衛生研究所)
谷藤高子 (東京大学理学部)
- (客員研究員) 高松 研 (東邦大学医学部)
中嶋一行 (創価大学生命科学研究所)
- (研究生) 生駒悦子, 和田英則 (～16.3.31) 田仲真弓 (～16.3.31), 都築早美, 小川順子 (15.4.1～), 堤 も絵 (15.4.1～)

II. 研究活動及び研究紹介

平成15年度においては、以下の研究成果が得られた。

1. ミクログリア特異的カルシウム結合タンパク質 Iba1の研究

我々はミクログリアにおける Iba1の機能解析を行い、これまでに Iba1 が細胞移動や貪食能を調節する分子で、単量体G蛋白質 Rac の活性化調節に関与することと fimbrin と結合して F-アクチン束化活性を促進することを明らかにした。本年度は、二次元電気泳動法を用いて刺激時における Iba1 の移動度を解析し、ATP あるいは M-CSF 刺激により Iba1がリン酸化されることを見いだした。リン酸化は膜ラッフル形成時期と一致することから Iba1の機能がリン酸化により調節されることが示唆された。

2. レセプター型チロシンキナーゼ様分子 RYK の発生期脳における細胞移動制御

我々はレセプター型チロシンキナーゼ様分子 RYK がラット中枢神経系において神経幹細胞、ニューロンで発現していることを示してきた。今回、マウス胎児の脳スライス培養において RYK を強制発現させることにより、脳室壁層から大脳皮質への細胞移動が抑制され、このような機能には細胞外に存在するロイシンリッチモチーフが必要であることが明らかになった。この結果は発生過程の大脳皮質において、RYK が細胞移動を制御している重要な分子であることを示唆している。

3. 神経幹細胞の増殖・分化における NMDA 受容体の役割に関する研究

これまでに、ラット胎生17日齢の大脳皮質から調製した初代培養細胞および培養切片の培養液に NMDA 受容体の阻害剤を添加することで、胎児期の NMDA 受容体が神経幹細胞の増殖制御に関与することを示してきた。本年度、阻害剤を成体ラットの腹腔内に投与することで、胎児のみならず、成体ラットの脳においても、NMDA 受容体が海馬歯状回や側脳室における神経幹細胞の増殖制御に関与することを示した。

4. 興奮性ニューロンの分化・成熟の分子基盤に関する研究

これまで、興奮性ニューロンのシナプス後肥厚部の主要な構成分子である PSD-95 に相互作用する分子の取得、解析を行ってきた。本年度、ナトリウム依存性カリウムチャンネルである Slo2 チャンネルが、C 末端の PDZ 結合モチーフを介して PSD-95 の PDZ 領域と相互作用することを見出した。ニューロンでの Slo2 チャンネルの機能を解析する上で、興味深い結果であると考えられる。

5. 末梢神経再生にかかわる分子機構の解明

ラット顔面神経切断モデルは、末梢神経再生の分子機構を解析するために有効な実験系である。我々は顔面神経損傷に伴って発現が誘導される分子を網羅的に解析し、その機能解析を行っている。軸索伸展の活性を持つガレクチン 1 の脳内発現を解析し、顔面神経切断後 6 時間で一過性に発現が上昇することを報告した。また、ミクログリア特異的な ATP 受容体 P2Y₁₂ が顔面神経切断後に神経核で発現上昇することを示した。

6. 神経細胞における蛋白分解系の解析

細胞内蛋白分解系の機能破綻はさまざまな神経変性疾患の原因となりうるということが知られている。我々は酵母の液胞-エンドソーム分解系に働く分子群のヒトホモログを同定し解析している。現在、これらの分子群の中にユビキチン・リガーゼ活性を持つものを見出し、そのユビキチン化基質の同定を行っている。我々の解析している分子群がユビキチン・プロテアーゼ系・リソソーム分解系をクロストークする可能性を示唆する重要な知見である。

III. 社会的活動

厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業

「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」主任研究者

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究

「グリア-ニューロン回路網による情報処理機構の解明」計画班、研究代表者

(部長事務取扱 高坂 新一)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Nakajima K, Kohsaka S, Tohyama Y, Kurihara T: Activation of microglia with lipopolysaccharide leads to the prolonged decrease of conventional protein kinase C activity. *Mol Brain Res* 110: 92-99, 2003
- 2) Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T: Suppression of lipopolysaccharide-dependent tumor necrosis factor α induction in rat microglia, in which protein kinase C α is down-regulated. *Neurosci Lett* 343: 33-36, 2003
- 3) Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Michael W. Salter, Inoue K: P2X₄ receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424: 778-783, 2003
- 4) Uchino S, Wada H, Honda S, Hirasawa T, Yanai S, Nakamura Y, Ondo Y, Kohsaka S: Slo2 sodium-activated K⁺ channels bind to the PDZ domain of PSD-95. *BBRC* 310: 1140-1147, 2003
- 5) Kim BY, Ueda M, Kominami E, Akagawa K, Kohsaka S, Akazawa C: Identification of mouse Vps16p and biochemical characterization of mammalian Class C Vps complex. *BBRC* 311: 577-582, 2003
- 6) Sasaki Y, Hoshi M, Akazawa C, Nakamura Y, Tsuzuki H, Inoue K, Kohsaka S: Selective expression of Gi/o-coupled ATP receptor P2Y₁₂ in microglia in rat brain. *Glia* 44: 242-250, 2003
- 7) Hirasawa T, Wada H, Kohsaka S, Uchino S: Inhibition of NMDA receptors induces delayed neuronal maturation and sustained proliferation of progenitor cells during neocortical development. *J Neurosci Res* 74: 676-687, 2003
- 8) Mori I, Goshima F, Koshizuka T, Imai Y, Kohsaka S, Koide N, Sugiyama T, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y: Iba1-expressing microglia respond to herpes simplex virus infection in the mouse trigeminal ganglion. *Mol Brain Res* 120: 52-56, 2003
- 9) Axel Leingartner, Linda J Richaed's, Richaed H Dyck, Akazawa C, Dennis D M O'Leary: Cloning and Cortical Expression of Rat Emx2 and Adenovirus-mediated Dverexpression to Assess its Regulation of Area-specific targeting of Thakamocortical Axons. *Cerebral Cortex* 13: 648-660, 2003
- 10) Kim BY, Ueda M, Nakamura Y, Kohsaka S, Akazawa C: Expression of the mammalian homologue of vacuolar protein sorting 16 (Vps16p) in the mouse and rat brain. *Neurosci Lett* 355: 217-220, 2004
- 11) Suzuki T, Hide I, Ido K, Kohsaka S, Inoue K, Nakata Y: Production and release of neuroprotective TNF by P2X₇ receptor-activated microglia. *J Neurosci* 24: 1-7, 2004
- 12) Ohsawa K, Imai Y, Sasaki Y, Kohsaka S: Microglia/macrophage-specific protein Iba1 binds to fimbrin and enhances its actin-bundling activity. *J Neurochem* 88: 844-856, 2004
- 13) Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T: Protein kinase C alpha requirement in the activation of p38 mitogen-activated protein kinase, which is linked to the induction of tumor necrosis factor alpha in lipopolysaccharide-stimulated microglia.

Neurochem Int 44: 205-214, 2004

- 14) Yamada M, Imai Y, Kohsaka S, Kamitori S: Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of macrophage/microglia-specific calcium-binding protein Iba1. Biological Crystallography 60: 569-571, 2004

(2) 総 説

- 1) 中嶋一行, 高坂新一: ミクログリアの機能と病態. 脳21 Vol.6 No.3: 9-14, 2003
- 2) Nakajima K, Kurihara T, Kohsaka S: Molecular Mechanisms Determining Opposed Functional States of Microglia. Current Neuropharmacology Vol.1 No.3: 245-265, 2003
- 3) 本間 豊, 高坂新一: パーキンソン病と神経栄養因子. 脳と神経 Vol. 55 No. 10: 847-853, 2003
- 4) Nakajima K, Kohsaka S: Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system. Curr Drug Targets 4: 65-84: 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 高坂新一: 再生医療ってなんだろう. 世界脳週間2003「脳の病気をわかりやすく」, 東京, 5.24, 2003
- 2) 高坂新一: パーキンソン病の治療に向けた神経再生医療の現状. 第3回千葉パーキンソン病フォーラム, 千葉, 7.3, 2003
- 3) 大澤圭子, 高坂新一: ミクログリアの活性化とその調節機構. 第7回日本神経ウィルス研究会, 帯広, 9.4, 2003
- 4) 大澤圭子, 高坂新一: ATPのミクログリアへの多彩な作用. 第46回日本神経化学学会大会シンポジウム「神経系における細胞外ATP機能の多様性」, 新潟, 9.24, 2003
- 5) 高坂新一: ラット顔面神経切断により発現上昇する4回膜貫通型蛋白質の解析. 第46回日本神経化学学会大会ミニシンポジウム「神経再生」, 新潟, 9.24, 2003
- 6) 高坂新一: ニューロン機能を制御するミクログリア. 第76回日本生化学会大会教育セミナー, 横浜, 10.16, 2003
- 7) Arakawa Y, Nishijima C, Shimizu N, Akazawa C, Watabe K, Kohsaka S: Survival Factors for Motoneurons. 第80回日本生理学会大会, 福岡, 3.16, 2004

(2) 国際学会

- 1) Yogosawa S, Akazawa C, Kohsaka S: Ubiquitylation and degradation of polo-like kinase Snk by hVPS18, a RING-H12 type ubiquitin ligase. The 43rd Annual meeting of the American Society for the Cell Biology, San Francisco, USA, 12.17, 2003
- 2) Kohsaka S, Ohsawa K, Sasaki Y, Honda S, Imai Y, Inoue K: Activation of Microglia by Extracellular ATP through Gi/o-coupled P2Y₁₂ receptor. The 6th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Hong Kong, 2.7, 2004.

(3) 一般学会

- 1) 平澤孝枝, 内野茂夫, 高坂新一: 神経幹細胞分化・成熟におけるNMDA受容体の機能解析. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.24, 2003

- 2) 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: ミクログリアのリポポリサッカライド誘導性 TNF α 産生には p38MAP キナーゼとプロテインキナーゼ C α が関与する. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.24, 2003
- 3) 杉山 崇, 藤原祐介, 高坂新一, 吉岡 亨: ギャップ結合を介したミクログリアの細胞間情報伝達. 第26回日本神経科学大会, 名古屋, 7.24, 2003
- 4) 佐々木 洋, 星 雅人, 中村泰子, 都築早美, 赤澤智宏, 高坂新一: ラット顔面神経切断により発現上昇する 4 回膜貫通型蛋白の解析. 第46回日本神経化学大会, 新潟, 9.24, 2003
- 5) 星 雅人, 佐々木 洋, 赤澤智宏, 高坂新一: ラット顔面神経軸索損傷モデルにおける SH3 binding domain glutamic acid rich protein like 3 (SH3BGRL3) の発現上昇. 第46回日本神経化学大会, 新潟, 9.24, 2003
- 6) 内野茂夫, 和田秀則, 本田静世, 平澤孝枝, 柳内茂樹, 中村泰子, 恩藤由美子, 高坂新一: sodium-activated K⁺ channel である Slo2 は PSD-95 の PDZ ドメインと結合する. 第46回日本神経化学大会, 新潟, 9.25, 2003
- 7) 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: ラット顔面神経核由来活性化ミクログリアの細胞特性について. 第46回日本神経化学大会, 新潟, 9.25, 2003
- 8) 荒川義弘, 木元克輔, 山本 篤, 田澤直樹, 見目 勝, 西嶋千晶, 金井文彦, 小俣政男, 渡部和彦, 赤澤智宏, 高坂新一: 知覚神経の標的組織である発達期ニワトリ皮膚での CNTF の二相性発現. 第46回日本神経化学大会, 新潟, 9.25, 2003
- 9) Suzuki T, Matsubara A, Kohsaka S, Inoue K, Hide I, Nakata Y: Mechanism of ATP-induced TNF release from rat microglia and its neuroprotective effect. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10.16, 2003
- 10) 山田 貢, 今井嘉紀, 高坂新一, 神鳥成弘: ヒトおよびマウス脳内タンパク質 Iba1 の結晶学的研究. 日本結晶学会平成15年度年会, 熊本, 12.1, 2003

3. 班会議発表

- 1) 高坂新一: ATP を介したニューロン・ミクログリア相互作用の分子基盤. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「グリアーニューロン回路網による情報処理機構の解明」平成15年度第一回班会議, 東京, 10.10, 2003
- 2) 高坂新一: 神経幹細胞の増殖・分化機構の解明. 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」・平成15年度第一回班会議, 東京, 10.28, 2003
- 3) 赤澤智宏, 都築早美, 高坂新一: 損傷運動ニューロンにおけるソニック・ヘッジホッグの解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の潜在的損傷修復機能の賦活化に関する開発的研究」・平成15年度班会議, 東京, 12.2, 2003
- 4) 高坂新一: ATP を介したニューロン・ミクログリア相互作用の分子基盤. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「グリアーニューロン回路網による情報処理機構の解明」平成15年度第二回班会議, 東京, 1.29, 2004
- 5) 高坂新一: 神経幹細胞の増殖・分化機構の解明. 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」平成15年度第二回班会議, 東京, 2.13, 2004

11. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では平成11年より多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) に代表される免疫性神経疾患や自己免疫疾患の基盤研究に焦点を絞って研究を進めてきた。免疫性神経疾患の病態を解明し新しい治療法を開発するために、基礎免疫学、神経免疫学、神経科学それぞれをカバーする研究チームが研究を進めている。過去5年間の実績は、国内はもとより国際的にも高く評価されている。今年度は、The Journal of Clinical Investigation, The Journal of Immunology, Brain, American Journal of Pathology などの一流専門誌や、Trends in Immunology などの一流レビュー雑誌に論文が受理された。海外との共同研究も活発で、ドイツハノーバー医科大学からは三年間にわたって留学生を受け入れ、神経免疫に関する共同研究を続けている。

現在進行中のプロジェクトには、MSの新規治療物質(糖脂質 OCH) (Nature 413: 531, 2001) の実用化に関する研究(医薬品機構保健医療分野における基礎研究推進事業)、MSのインターフェロン療法に関する研究(多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班)などがある。OCHの開発に関しては企業との共同研究を進め、厚生労働科学の研究成果が医療現場に還元されることを目指している。

人事面では日本学術振興会の外国人招聘研究者(長期)として、Croxford博士が新たに参加した。英国、米国での実績があり、今後の活躍が大いに期待される。OCHの研究で貢献した千葉麻子さんは、順天堂大学から医学博士号を授与され、ハーバード大学 Brenner 教授の研究室に留学を果たした。また、アポEノックアウトマウス EAE の研究を進めた中西恵美さんは、金沢医科大学から医学博士号を授与され、同大学神経内科助手に採用された。MSのNKT細胞の研究を進めた荒木学博士は、ハーバード大学 Kuchroo 教授の研究室への留学を果たした。また、当研究部に在籍した Zsolt Illés 博士はハンガリーのペイチ大学で神経内科の助教授に就任し、ハンガリー語でMSのモノグラフを出版した。このように当研究部に在籍した人は、さまざまな分野で活躍している。

当研究部は研究者以外の多くの方々の献身的な努力によって支えられている。また外部からの御支援についても個別に紹介しきれないほどである。ここに深く感謝する。

II. 研究活動および研究紹介

1) 神経ペプチドによる免疫調節に関する研究:

免疫系と神経系のクロストークは今後大きな発展の見込める分野である。これまで神経ペプチド NPY による自己免疫制御の研究を継続してきた。ハノーバー医科大学との共同研究により、NPY が Y1 受容体を介して自己免疫性脳炎 (EAE) を制御することを明らかにした。原著論文は J. Immunol. に発表し、総説は Trends Immunol. に受理されたところである。現在、Y1 受容体ノックアウトマウスを導入して、さらなる解析を進めている。胃から分泌される神経内分泌ホルモンである Ghrelin は NPY を介して中枢神経機能の調節を行うが、Ghrelin の EAE 制御作用についても、京大探索研と共同研究を進めている。

2) apolipoprotein E による免疫調節に関する研究:

アポ E4 はアルツハイマー病の危険因子であるが、多発性硬化症の重症度との関連も報告されている。アポ E ノックアウトでは EAE が重症化すること、そのメカニズムとして同マウスにおける胸腺 negative selection の異常があることなどを証明した。

3) NKT 細胞糖脂質リガンドによる自己免疫病態修飾に関する研究：

医薬品機構基礎研究推進事業のプロジェクトに関連して、大木研究員と三宅室長は我々の開発した糖脂質 OCH が NKT 細胞に選択的な IL-4 産生を誘導するメカニズムを明らかにした (J. Clin. Invest. 113: 1631, 2004). OCH の構造的な特徴として、その脂肪鎖の一本 (スフィンゴシン鎖) が短いことが挙げられる。大木と三宅はこの構造的な特徴が、OCH の CD1d 分子への結合不安定性につながり、ひいては NKT 細胞の T 細胞抗原受容体への結合時間の短縮につながることを示した。さらに、OCH による NKT 細胞活性化は不十分であるために、インターフェロンガンマの産生に必須である c-Rel 分子を誘導できず、その結果 c-Rel に依存しない IL-4 のみが選択的に誘導されることが明らかになった。

4) 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：

β -IFN は MS の治療薬として世界中で広く利用されているが、 β -IFN の効く患者 (レスポンドー) とノンレスポンドーに分かれる。もし、薬効をあらかじめ推測できるようになれば、きめ細かい治療が可能になり、医療現場に大きなインパクトをもたらす。当研究部では、平成13年度より厚生労働省特定疾患調査研究班の研究事業「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究」を、武蔵病院、北大、東京医科歯科大学などと進めてきた。患者末梢血 T 細胞の DNA マイクロアレイ解析を中心課題とした研究班であり、80名以上の症例について佐藤室長が中心になって解析を加えた。その結果、クラスタ解析によって、1) MS を健常者と区別することが可能なこと、2) MS が四種類の亜群 (A, B, C, D) に分かれること、3) A 群と B 群の50%以上はレスポンドーであるが D 群にはレスポンドーは含まれていないこと、などが明らかになった。これは、血液を調べるだけで MS の診断が可能になり、最適の治療法を選択できる時代が到来することを意味する。最近、研究班の活動を三年間延長することが許可され、大変喜んでいる。

5) MS における NK 細胞/NKT 細胞の役割に関する研究：

当研究部では NK 細胞が MS の寛解維持に関与することを世界で最初に示し (J. Clin. Invest. 107: R23, 2001), 現在その詳細について解析を加えている。高橋和也 (現ゲッチンゲン神経科学研究所) は、MS の寛解には NK 細胞が大きく貢献する場合 (smoldering remission) と、NK 細胞が貢献する必要のない場合 (complete remission) があることを証明した (Brain 印刷中)。また、荒浪研究員は、MS において CD11c 陽性 NK 細胞が増加していることを発見し、詳細な解析を進めている。東大大学院生の作石は、荒木学 (現ハーバード大学) のプロジェクトを引き継ぎ、ヒト由来の NKT 細胞クローンの糖脂質反応性を解析した。

6) MS/EAE における新しい invariant T 細胞の役割に関する研究：

これまで、CD1d 分子に拘束された NKT 細胞に焦点を絞って来たが、最近になって MR1 分子に拘束される新しい NKT 細胞の存在が明らかになった。フランスでは、同細胞が消化管に多いことに注目しているが、我々は MS の脳病変に浸潤していることを証明した (Illés et al. Int. Immunol. 16: 223-230, 2004)。自己免疫疾患発病の鍵を握る細胞として注目しているところである。現在、TCR トランスジェニックマウスなどを駆使して、この MR1 拘束性 NKT 細胞の EAE における役割を詳細に解析している。「こころの健康科学」の研究プロジェクトとして、Croxford が実験を進め

ている。

7) MS の分子神経病理学的研究：

佐藤室長は MS 病変の形成における神経再生とグリオシスの関係に興味を持ち、MS 病変における 14-3-3 蛋白の発現に関する研究を進めた。本年度は MS の反応性アストロサイトにおける 14-3-3 Ipsilon isoform の発現を確認した。さらに細胞株を使った研究を加え、14-3-3 が GFAP や Vimentin に結合してグリオシスに関与することを示した (Am. J. Pathol. 印刷中)。

8) その他：

ハーバード大学 Michael Brenner 教授の研究室と、CD1d テトラマーによる NKT 細胞解析に関する共同研究を行った。本年度、当研究部を訪問された海外の著名な研究者は、以下のような方々である。Dr. Branch Moody (ハーバード大学), Dr. Alon Monsonogo (ハーバード大学), Dr. David Hafler (ハーバード大学), Dr. Stephen von Hoersten (ハノーバー医科大学), Dr. Terry L. Delovitch (John P. Robarts Research Institute), Dr. Dale Godfrey (メルボルン大学), Dr. Stephen D. Miller (ノースウエスタン医科大学)。

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

順天堂大学、金沢医科大学、東京大学、東京医科大学から大学院生を預かり、その教育、学位論文の指導などに当たった。またドイツハノーバー医科大学から学生を二名預かり、基礎医学研究の指導を行った。山村は京都大学医学部神経内科、東京医科歯科大学難治疾患研究所の非常勤講師、三宅は順天堂大学膠原病内科の非常勤講師、佐藤は東京医科歯科大学の非常勤講師を務めた。

2) 医療及び社会への貢献：

我が国における MS の医療レベルを向上させるために、執筆、講演、医療相談、患者向けビデオ作製の援助、非営利団体「MS キャビン」のセミナーなどを通じて啓蒙活動を行った。日本経済新聞の平成15年7月21日朝刊「多発性硬化症。薬効に関する遺伝子。厚労省研究班、21種を特定」の記事に対して、取材協力を行った。山村は「東京 MS 研究会」の代表世話人、日本多発性硬化症協会の医学顧問、世界多発性硬化症協会連合の医学顧問などを務めた。

3) 臨床面での貢献：

山村は武蔵病院神経内科併任医師として毎週月曜に MS の専門外来を担当し、約80名の MS 患者の診療に当たっている。佐藤も武蔵病院神経内科併任医師として、不定期に診療を行った。

4) 厚生労働行政に関する貢献：

厚生労働科学こころの健康科学研究推進事業「免疫抑制性ネットワークを介した炎症性神経疾患の画期的な治療法開発に関する研究」において、山村は主任研究者、三宅と佐藤は分担研究者を務めた。創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業国際研究 Grant 研究事業「NKT 細胞解析に有用な CD1d/糖脂質テトラマーの開発」において、山村は主任研究者、三宅は分担研究者を務めた。難治性疾患対策研究事業「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班」において、山村は主任研究者、佐藤と三宅は分担研究者を務めた。

その他、山村は以下の研究事業において分担研究者を務めた：免疫学的手法の開発に関する研究班（住田班）、免疫性神経疾患に関する調査研究班（吉良班）、疾病モデルの開発に関する研究班（天谷班）（以上、難治性疾患対策研究事業）、先端的新規治療班（山本班）（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）、遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立および治療に関する研究班（祖父江班）（精神・神経疾患研究委託費）。

5) 学会・学術活動など：

山村は日本神経学会、日本免疫学会、日本神経免疫学会の評議員を務め、佐藤は日本神経学会、日本神経病理学会、日本神経免疫学会の評議員を務めた。山村は、日本多発性硬化症協会後援の国際シンポジウム"Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research"（平成16年3月9日、東京）のオーガナイザーを務めた。また、第26回日本医学会総会において、シンポジウム「神経疾患の克服」の座長、International Society for Neuroimmunologyのワークショップ「Mechanism of EAE」の審査委員、日本免疫学会のワークショップ（臓器特異的自己免疫）のオーガナイザー、座長を務めた。

6) その他：

山村は雑誌「Brain Medical」第57号で、特集「脳と免疫」の編集企画を担当した。また、Blood, Trends in Molecular Medicine, Clinical Immunology, 臨床神経学などの論文査読を担当した。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Koike F, Satoh J-i, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Kanda T, Fukazawa T, Yamamura T: Microarray analysis identifies IFN β -regulated genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 139: 109-118, 2003
- 2) Nakamura T, Sonoda K-H, Faunce D E, Gumperz J, Yamamura T, Miyake S, Stein-Streilein J: CD4⁺ NKT cells, but not conventional CD4⁺ T cells, are required to generate efferent CD8⁺ T regulatory cells following antigen inoculation in an immune-privileged site. *J Immunol* 171: 1266-1271, 2003
- 3) Bedoui S, Miyake S, Lin Y, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Hoersten S, Yamamura T: Neuropeptide Y (NPY) suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: NPY₁ receptor-specific inhibition of autoreactive Th1 responses in vivo. *J Immunol* 171: 3451-3458, 2003
- 4) Stanic A K, Shashidharamurthy R, Bezradica J S, Matsuki N, Yoshimura Y, Miyake S, Choi E Y, Schell T D, van Kaer L, Tevethia S S, Roopenian D C, Yamamura T, Joyce S: Another view of T cell antigen recognition: Co-operative engagement of glycolipid antigens by V α 14J α 18 natural TCR. *J Immunol* 171: 4539-4551, 2003
- 5) Chiba A, Oki S, Miyamoto K, Hashimoto H, Yamamura T, Miyake S: Suppression of collagen-induced arthritis by natural killer T cell activation with OCH, a sphingosine-truncated analog of α -galactosylceramide. *Arthr Rheumat* 50: 305-313, 2004
- 6) Illés Zs, Shimamura M, Newcombe J, Oka N, Yamamura T: Accumulation of V α 7.2-J α 33

invariant T cells in human autoimmune inflammatory lesions in the nervous system. *Int Immunol* 16: 223-230, 2003

- 7) Satoh J-i, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Kuroda Y: Detection of the 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of Japanese multiple sclerosis patients presenting with severe myelitis. *J Neurol Sci* 212: 11-20, 2003
- 8) Yukitake M, Satoh J-i, Katamine S, Kuroda Y: EAAT4 mRNA expression is preserved in the cerebellum of prion protein-deficient mice. *Neurosci Lett* 352: 171-174, 2003
- 9) Maraganore D M, Lesnick T G, Elbaz A, Chartier-Harlin M-C, Gasser T, Krüger R, Hattori N, Mellick G D, Quattrone A, Satoh J-i, Toda T, Wang J, Ioannidis J P A, de Andrade M, Rocca W A: the UCHL1 Global Genetics Consortium: UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 55: 512-521, 2004
- 10) Croxford J L, Miller S D: Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R (+) WIN55,212. *J Clin Invest* 111: 1231-1240, 2003
- 11) Pryce G, Ahmed Z, Hankey D J R, Jackson S J, Croxford J L, Pocock J M, Ledent C, Petzold A, Thompson A J, Giovannoni G, Cuzner M L, Baker D: Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 126: 2191-2202, 2003
- 12) Onoe K, Gotohda T, Nishihori H, Aranami T, Iwabuchi C, Iclozan C, Morohashi T, Ogasawara K, Good R A, Iwabuchi K: Positive and negative selection of T cell repertoires during differentiation in allogeneic bone marrow chimeras. *Transpl Immunol* 12: 79-88, 2003
- 13) Kikuchi K, Yanagawa Y, Aranami T, Iwabuchi C, Iwabuchi K, Onoe K: Tumour necrosis factor-alpha but not lipopolysaccharide enhances preference of murine dendritic cells for Th2 differentiation. *Immunology* 108: 42-9, 2003

(2) 著 書

- 1) 山村 隆: 神経免疫疾患の研究の進歩－多発性硬化症の病態機構と新しい治療法開発に関する研究. 脳科学研究の現状と課題－脳科学研究はここまで進んだ－. (監修 精神・神経科学振興財団; 編集 杉田秀夫 高橋清久) じほう, 東京, pp. 72-83, 2003
- 2) 山村 隆, 三宅幸子: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する NKT 細胞の機能制御治療とその応用. *Molecular Medicine* 臨時増刊号「免疫2004」(岸本忠三編集) 中山書店, 東京, pp. 305-311, 2003
- 3) 三宅幸子: 自己免疫性脳脊髄疾患の糖脂質療法. *Annual Review 神経2004* (柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明編) 中外医学社, 東京, pp. 237-244, 2004
- 4) Croxford J L, Miller S D: Evidence for a role of infections in the activation of autoreactive T cells and the pathogenesis of autoimmunity. In: *Stem cell transplantation for autoimmune disease* (Editors: Burt R and Marmont A) R G Landes Biosciences, Texas, U.S.A., 2004
- 5) Fuller K G, Olson J K, Howard L M, Croxford J L, Miller S D: Methods for induction and analysis of mouse models of multiple sclerosis: Experimental autoimmune encephalomyelitis and Theiler's virus-induced demyelinating disease. *Autoimmunity: Methods and protocols in methods in molecular medicine* 102 (Editor: Perl A) : Humana Press, N.J.,

(3) 総 説

- 1) Yamamura T, Miyamoto K, Illés Zs, Pál E, Araki M, Miyake S: NKT cell-stimulating synthetic glycolipids as potential therapeutics for autoimmune disease. *Curr Top Med Chem* 4: 561-567, 2004
- 2) 山村 隆: NKT 細胞と自己免疫. 調節性 CD4⁺ NKT 細胞の役割. *Molecular Medicine* 40: 562-568, 2003
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症の発症機構と NK 細胞/NKT 細胞. *日本臨床* 61: 1329-1334, 2003
- 4) 山村 隆: NKT 細胞を介した自己免疫疾患制御. *炎症と免疫* 11: 616-622, 2003
- 5) 長山成美, 山村 隆: 抗コレステロール薬による Th2 優位の誘導—MS の治療への応用は可能か? —. *臨床免疫* 40: 205-208, 2003
- 6) 長山成美, 山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎と多発性硬化症. 特集 *Molecular mimicry (分子模倣) と疾患*. *医学のあゆみ* 206: 845-848, 2003
- 7) 山村 隆: 近未来の多発性硬化症治療. *BIO Clinica* 18: 1069-1073, 2003
- 8) 山村 隆, 林 幼偉, 三宅幸子: 多発性硬化症の進行を抑制する免疫細胞. 特集 *脳と免疫*. *Brain Medical* 15: 401-405, 2003
- 9) 山村 隆: NKT 細胞のリガンドと Th1/Th2 バランス. *臨床免疫* 41: 14-17, 2004
- 10) 三宅幸子, 千葉麻子: NKT 細胞合成糖脂質リガンドによる関節炎の治療. *臨床免疫* 40 : 61-65, 2003
- 11) 三宅幸子: 神経ペプチドと自己免疫疾患. *Brain Medical* 15: 27-32, 2003
- 12) 三宅幸子: NKT 細胞と自己免疫疾患. *内科* 93: 213-216, 2004
- 13) 三宅幸子: 免疫制御細胞と自己免疫疾患. *Mol Med* 41: 177-182, 2004
- 14) 三宅幸子: ナチュラルキラー T 細胞を標的とした糖脂質による多発性硬化症の分子治療. *医学のあゆみ* 208: 449-453, 2004
- 15) 佐藤準一: 脳の炎症とグリア細胞の役割. *Brain Medical* 15: 15-20, 2003
- 16) 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症治療への新しい展望. *最新医学* 58: 1926-1938, 2003
- 17) 高橋和也: 那須—Hakola 病と免疫シグナル. *Brain Medical* 15: 395-399, 2003
- 18) Takahashi K: Current clinical applications of interferon. -multiple sclerosis-. *JMAJ* 47: 60-63, 2004
- 19) Croxford J L: Therapeutic potential of cannabinoids in CNS Disease. *CNS Drugs* 17: 179-202, 2003
- 20) Olson J K, Croxford J L, Miller S D: Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced CNS autoimmunity. *ASM News* 69: 449-455, 2003
- 21) Olson J K, Croxford J L, Miller S D: Innate and adaptive immune requirements for induction of autoimmune demyelinating disease by molecular mimicry. *Molecular Immunology* 40: 1103-1108, 2004

(4) その他

- 1) 山村 隆: この病気とのつきあい方—多発性硬化症—. *暮らしと健康* 1, 保健同人社, pp. 66-69, 2004

- 2) 山村 隆: 特集にあたって. 脳と免疫. Brain Medical 15: 352, 2003
- 3) 山村 隆: 編集後記. 脳と免疫. Brain Medical 15: 446, 2003
- 4) 三宅幸子: 多発性硬化症の発症機構解明と治療法の開発. Aging & Health 25: 38-41, 2003
- 5) 佐藤準一: 第55回米国神経学会総会に参加して. 週間医学会新聞 2540: p.4, 2003

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 山村 隆, 佐藤準一, 宮本勝一, 三宅幸子: シンポジウム「神経疾患の克服」神経疾患の免疫療法. 第26回日本医学会総会, 福岡国際会議場, 福岡, 4.5, 2003
- 2) 山村 隆, 荒木 学, 三宅幸子: 新規糖脂質 OCH による自己免疫病態の制御. ワークショップ 13, 第92回日本病理学会総会, 福岡, 4.25, 2003
- 3) 山村 隆, 三宅幸子: 合成糖脂質抗原と Th1/Th2 バランス. シンポジウム「気管支喘息・新しい治療戦略」, 第15回日本アレルギー学会春期臨床大会, 横浜, 5.12, 2003
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症における NKT 細胞の役割. シンポジウム『自己免疫疾患とトレランス破綻のメカニズム』, 第31回日本臨床免疫学会, 東京, 10.9, 2003
- 5) Yamamura T: Immunology of Asian multiple sclerosis. MS Across Continents: Insights from Asia and the Middle East. A programme organized under the auspices of the MS Forum, Bangkok, Thailand, 10.10, 2003
- 6) Yamamura T: Invariant T cells in multiple sclerosis. Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research. Special symposium supported by Japan MS Society, Tokyo, 3.9, 2004
- 7) Ueno Y, Tanaka S, Yamamura T, Miyake S, Chayama K: Role of NKT cells in the inflammatory response of experimental colitis in mice. Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research. Special symposium supported by Japan MS Society, Tokyo, 3.9, 2004
- 8) Miyake S: The clinical application and molecular mechanism of preferential IL-4 production by OCH. Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research, Tokyo, 3.9, 2004
- 9) Chiba A, Yamamura T, Miyake S: A modified glycolipid ligand, OCH, suppresses collagen-induced arthritis by inducing Th2 bias of natural killer (NK) T cells. Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research, Special symposium supported by Japan MS Society, Tokyo, 3.9, 2004
- 10) Satoh J-i, Yamamura T: Microarray analysis identifies an aberrant expression of DNA damage and apoptosis-regulatory genes in multiple sclerosis. The First International Symposium. Cellular Responses to Genome Damage and Chromatin Dynamics, Hiroshima, 2.13, 2004
- 11) Satoh J-i: The 14-3-3 protein epsilon isoform expressed in reactive astrocytes in demyelinating lesions of multiple sclerosis: Its binding to vimentin and GFAP in cultured human astrocytes. Special Symposium, Recent Progress in Neuroimmunology and NKT cell research, Tokyo, 3.9, 2004
- 12) Satoh J-i, Yamamura T: Microarray analysis identifies an aberrant expression of DNA

damage and apoptosis-regulatory genes in multiple sclerosis. The First International Symposium, Cellular Responses to Genome Damage and Chromatin Dynamics, Hiroshima, 2.13, 2004

- 13) Croxford J L: Immunoregulation of viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R⁺ WIN55, 212. Special Symposium, Recent Progress in Neuroimmunology and NKT cell research, Tokyo, 3.9, 2004

(2) 国際学会

- 1) Satoh J-i, Koike F, Fukazawa T, Kawai M, Yamamura T: Interferon- β -responsive genes in multiple sclerosis. 55th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Honolulu, Hawaii, USA, 4.2, 2003
- 2) Satoh J-i, Kurohara K, Yukitake M, Takashima H, Kuroda Y, Yamamura T: Detection of the 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis. 55th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Honolulu, Hawaii, USA, 4.2, 2003
- 3) Araki M, Yamamura T: Continuous oral corticosteroid therapy restores the reduced natural killer (NK) T cell frequency in multiple sclerosis. 55th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Honolulu, Hawaii, USA, 4.3, 2003
- 4) Stanic A K, Matsuki N, Yoshimura Y, Miyake S, Roopenian D C, van Kaer L, Yamamura T, Joyce S: Biochemical feature of the V α 14J α 18 NKT cell receptor glycolipid interaction. American Academy of Immunology (AAI) 2003, 5.6, 2003
- 5) Bedoui S, Miyake S, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Hoersten S, Yamamura T: Neuropeptide Y (NPY) suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: NPY Y1 receptor-specific inhibition of autoreactive Th1 response in vivo. American Academy of Immunology (AAI) 2003, 5.8, 2003
- 6) Chiba A, Oki S, Miyamoto K, Yamamura T, Miyake S: A synthetic glycolipid OCH prevents Th1-mediated autoimmune diseases by inducing Th2 bias of natural killer T Cells. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 3rd Annual Meeting, Paris, 5.17, 2003
- 7) Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, van Kaer L, Tanimoto M, Teshima T: Host NKT cells suppress donor T cells and modulate GVHD after experimental BMT via a STAT6-dependent mechanism. The American Society of Hematology 45th Annual Meeting, San Diego, USA, 12.6, 2003
- 8) Satoh J-i, Yamamura T, Kawai M, Arima K: The 14-3-3 protein is expressed in reactive astrocytes in demyelinating lesions of multiple sclerosis. XVth International Congress of Neuropathology, Turin, Italy, 9.16, 2003
- 9) Oki S, Chiba A, Yamamura T, Miyake S: The molecular basis of preferential IL-4 production by murine NKT cells stimulated with modified (altered) glycolipid ligand OCH. American College of Rheumatology, 2003 Annual Meeting, Orland, FL, USA, 10.25, 2003
- 10) Bedoui S, Miyake S, Lin Y, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Hoersten S and Yamamura T: NPY suppresses experimental autoimmune

encephalomyelitis: Y1 receptor-specific inhibition of autoreactive TH1 responses in vivo. The International NPY meeting, Coimbra, Portugal, 2.3, 2004

- 11) Satoh J-i, Yamamura T, Kawai M, Arima K: The 14-3-3 protein epsilon isoform is expressed in reactive astrocytes in demyelinating lesions of multiple sclerosis. Gordon Research Conference Biology of 14-3-3 proteins, Ventura, CA, USA, 2.24, 2004
- 12) Marganore D M, Lesnick T G, Elbaz A, Chartier-Harlin M-C, Gasser T, Hattori N, Kruger R, Mellick G D, Quattrone A, Satoh J-i, Toda T, Wang J: Collaborative re-analysis of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1) gene S18Y variant and its association with Parkinson's disease (PD). 55th Annual Meeting of American Academy of Neurology. Honolulu, Hawaii, 3.29, 2003

(3) 一般学会

- 1) 千葉麻子, 阿部香織, 山中健次郎, 山村 隆, 橋本博史, 三宅幸子: T細胞受容体刺激により, チロシンリン酸化ならびにアポトーシスが著明に亢進するSLE患者リンパ球の解析. 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 4.24, 2003
- 2) 千葉麻子, 橋本博史, 山村 隆, 三宅幸子: NKT細胞を標的とした自己免疫疾患制御法の開発. 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 4.24, 2003
- 3) 佐藤準一, 古池史子, 中西恵美, 三枝隆博, 山村 隆: 多発性硬化症特異的遺伝子発現プロフィール. 第44回日本神経学会総会, 横浜, 5.17, 2003
- 4) 佐藤準一, 三枝隆博, 山村 隆, 小川雅文, 川井 充, 有馬邦正: 多発性硬化症脱髄巣における14-3-3蛋白質の発現. 日本神経病理学会, 名古屋, 5.29, 2003
- 5) 中村治雅, 片岸美帆, 小川雅文, 山村 隆, 川井 充: 舌咽神経痛をきたし, ステロイド内服により症状が軽減した多発性硬化症の69歳男性. 第165回日本神経学会関東地方会, 東京, 6.7, 2003
- 6) 荒木 学, 三宅幸子, 山村 隆: 合成糖脂質 OCH リガンドによるヒト NKT細胞 Th2偏倚 (ヒト NKT細胞クローンによる解析). 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003
- 7) 中井之人, 岩淵和也, 藤井聡, 石森直樹, 綿野敬子, 三島鉄也, 中山俊憲, 谷口克, van Luc Kaer, 三宅幸子, 山村 隆, 小野江和則: 変性脂質負荷によるマクロファージの CD1d 発現増強. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003
- 8) 大木伸司, 千葉麻子, 山村 隆, 三宅幸子: OCH 刺激 NKT細胞による選択的な IL-4産生の分子機構の解析. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003
- 9) 塚本和之, 阿部雅明, 松岡周二, 孫国東, 千葉麻子, 三宅幸子, 山村 隆, 白井俊一, 広瀬幸子: NKT細胞の活性化とSLE病態との関連. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003
- 10) 中西恵美, 佐藤準一, 荒浪利昌, 山村 隆: ApoE欠損マウスにおける実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の重症化. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003
- 11) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: 多発性硬化症患者と健常者の末梢血リンパ球遺伝子発現プロフィールの比較解析. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003
- 12) 三宅幸子, 千葉麻子, 山村 隆: NKT細胞合成糖脂質リガンド OCHによるNODマウスにおける糖尿病発症の抑制. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.9, 2003

- 13) 林 幼偉, ベドウイーサミー, 三宅幸子, 山村 隆: Neuropeptide Yによる実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の制御. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 12.10, 2003
- 14) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: MS患者と健常者の末梢血リンパ球遺伝子発現プロファイルの差異: MSにおけるアポトーシス関連遺伝子群の発現異常. 第16回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 1.30, 2004
- 15) 升村 誠, 三宅幸子, 山村 隆: 新規糖脂質 OCH リガンドによる多発性硬化症治療の可能性: PLP免疫 SJL/J マウス EAE モデルを用いた検討. 第16回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 1.31, 2004
- 16) 中西恵美, 佐藤準一, 荒浪利昌, 廣瀬源二郎, 山村 隆: ApoE欠損マウスにおける実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の重症化. 第16回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 1.31, 2004
- 17) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: SJL/J マウスに脳炎惹起性を有するペプチド間のヒエラルキーおよび制御性機能に関する研究. 第16回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 1.31, 2004

(4) その他

- 1) 山村 隆: 「自己免疫疾患としての多発性硬化症: 新しい治療戦略」. 第12回難病治療研究会, 順天堂大学有山記念館, 東京, 6.5, 2003
- 2) 山村 隆: 医療講演. MS キャビンデザートアドベンチャー, タイム24ビル, 東京, 6.14, 2003
- 3) 山村 隆: 講演「多発性硬化症の治療」. 第12回日本神経学会中国・四国地区生涯教育講演会, 岡山大学, 岡山, 6.22, 2003
- 4) 山村 隆: 特別講演「自己免疫とNKT細胞」. 第3回臨床免疫研究会, 東京会館, 東京, 6.28, 2003
- 5) 山村 隆: 講演「EAE/MSとNKT細胞」. 第9回自己免疫研究会, 東海大学校学友会館, 東京, 7.12, 2003
- 6) 山村 隆: 講演「多発性硬化症とNK/NKT細胞」. 第2回MSワークショップ, ホテルニドム, 苫小牧, 8.9, 2003
- 7) 山村 隆: 講演「自己免疫疾患としての多発性硬化症」. 東京医科大学医局カンファレンス, 東京医科大学, 東京, 9.16, 2003
- 8) 山村 隆: 講演「自己免疫疾患としての多発性硬化症」. 第一回阪神MSセミナー, 西宮市民会館, 西宮, 11.1, 2003
- 9) 山村 隆: 講演「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」. 平成15年度医薬品機構基礎研究推進事業研究成果発表会—新時代の創薬 ゲノムからプロテオームへ—, JAホール, 東京, 12.16, 2003
- 10) Satoh J-i: Gene expression profile of peripheral blood lymphocytes: MS versus controls. David Hafler 教授特別講演会, 東京, 7.26, 2003
- 11) 佐藤準一: 多発性硬化症患者と健常者の末梢血リンパ球遺伝子発現プロファイルの比較解析. 第2回東京MS研究会, 東京, 9.5, 2003

3. 班会議発表

- 1) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: MS患者と健常者の末梢血リンパ球遺伝子発現プロファイルの比較解析: MSにおけるアポトーシス関連遺伝子群の発現異常について. 「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解

- 析に関する研究」班会議，東京，11.28, 2003
- 2) 三宅幸子，千葉麻子，山村 隆: Gene chip を用いた自己免疫疾患の DNA アレイ解析. 「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究」班会議，東京，11.28, 2003
 - 3) 山村 隆，林 幼偉，宮本勝一，三宅幸子，橋本修治: P0(+/-)ヘテロマウスと類似ヒト遺伝性ニューロパチーの検討および早期発症モデル確立への展望. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立及び治療に関する研究」班会議，東京，12.11, 2003
 - 4) 山村 隆，三宅幸子: 自己免疫疾患の NKT 細胞糖脂質リガンド療法開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究」班，「免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究」班 合同班会議，東京，1.16, 2004
 - 5) 山村 隆，Illés Zs，三宅幸子: 新しい調節性 T 細胞 (V α 7.2-J α 33 invariant T cells) の多発性硬化症における役割. 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班班会議，東京，1.28, 2004
 - 6) 佐藤準一，山村 隆，川井 充，有馬邦正: 多発性硬化症脱髄病巣反応性アストロサイトにおける 14-3-3蛋白質各アイソフォームの発現. 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班班会議，東京，1.28, 2004
 - 7) 山村 隆，中西恵美，荒浪利昌，佐藤準一: Apolipoprotein E (アポ E) ノックアウトマウスにおける実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の増強. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策事業「特定疾患に対する自己免疫モデル開発研究」班班会議，東京，2.18, 2004

12. 遺伝子工学研究部

I. 研究部の概要

2000年から始まった5省庁共同で行うミレニアムプロジェクトにおいて、国立精神・神経センターは「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」を分担しているが、遺伝子工学研究部はその代表研究者としてとりまとめをしている。遺伝子工学研究部の個々の研究は、神経伝達にかかわる生理活性物質や、神経疾患に関わる新規タンパク・遺伝子の同定を行っている。人事としては、流動研究員の小林友理子が平成15年10月に退職し、行方和彦が平成16年3月に東京都神経科学総合研究所に移転した。

〔研究体制〕

- （部長） 木村英雄
- （室長） 石井 功, 榎戸 靖
- （流動研究員） 赤星軌征, 梅村 賢, 小林友理子, 行方和彦
- （外来研究員） 木村由佳, 永井康雄
- （研究生） 津金麻実子, 釣賀亮子, 申 峰基
- （外来補助員） 奥山康子
- （研究助手） 岩沢 和, 鈴木恵里

II. 研究活動及び研究紹介

1. ミレニアムプロジェクト

国立がんセンターとの共同研究により、10万 SNP について1次スクリーニングを行い、約2000個のアルツハイマー病関連 SNP を同定した。ジーンチップや定量 PCR の新しい技術を駆使して発現解析を行い、アルツハイマー病脳で特異的に発現している遺伝子群を同定した。また、てんかん薬の代謝に関わる SNP について国立医薬品食品衛生研究所との共同研究を行っている。

2. 新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

硫化水素は火山の火口や汚泥から自然に発生し、低濃度では卵の腐敗臭を発する強力な毒ガスである。その毒性については300年前から良く研究されているが、生理活性物質としては知られていなかった。生理的濃度の硫化水素は NMDA 受容体を活性化し、記憶のモデルとして知られている LTP の誘導を促進することを明らかにし、硫化水素が脳内での内在性神経伝達物質の有力な候補であることを1996年に提案した。また、平滑筋においても、硫化水素生産酵素が存在し、NO との相互作用によって平滑筋を強く弛緩することを見つけ、平滑筋弛緩因子としての可能性を1997年に提案している。今年度は、硫化水素がグリア細胞にカルシウムウェーブを誘起する事を見出し、シナプス調節への関与を示唆した。

3. プレセニリン結合タンパク (PBP) のアルツハイマー病への関与

プレセニリン結合タンパクとして単離した PBP (MOCA と改名) は、中枢神経系に特異的に局在している233 kD のタンパクで、神経変性疾患に特徴的なタンパク凝集体の生成メカニズムのモデルとして知られているアグリソームを形成する。今年度は特に MOCA が small GTPase Rac1を活性化し、細胞骨格の再構成を行い、神経細胞膜の伸長に関わっていることを明らかにした。

4. 受容体欠損マウスを用いた生理活性脂質の機能に関する研究

スフィンゴシン1リン酸 (S1P) は生体膜の構成成分であるスフィンゴミエリンから切り出される単純な構造のリゾリン脂質であるが、強力かつ多彩な作用を持つ生理活性物質であり、各種病態・疾患に関与している。その作用は細胞膜上のG蛋白質共役型受容体 S1P1-5を介すると考えられているが、我々は各 S1P 受容体欠損マウスを作製・解析し、受容体を介するシグナル伝達の生理的意義を明らかにするとともに、受容体作用薬の臨床応用の可能性を探っている。特に、てんかんモデルマウスとして S1P2受容体欠損マウスの解析を進めている。

5. ホモシステイン代謝異常と精神・神経疾患

システイン生合成経路の中間体として知られるホモシステインは、酸化ストレスによる DNA 傷害や神経細胞死の引き金のみならず、神経管形成不全やアルツハイマー病、パーキンソン病といった神経疾患の主要なリスクファクターとなることが知られているが、その作用機序は未だ明らかでない。現在まで、ホモシステイン代謝の鍵酵素であるシスタチオニンβ-シターゼ (CBS) の脳内局在を詳細に解析した結果、CBS がラジアルグリア/アストロサイトならびに活性化アストロサイトに特異的に発現していることを明らかとした。これらの結果は、CBS が脳神経系の分化・発達ならびに機能修復にとって重要な役割を演じていることを示唆すると共に、ラジアルグリア/アストロサイト系譜細胞がホモシステイン代謝異常と関わる精神・神経疾患治療の標的細胞となる可能性を示した点で極めて興味深い。

III. 社会活動

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 (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 (部長 木村英雄)
3. ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING の FORUM EDITOR (部長 木村英雄)
4. Journal of Biological Chemistry, Journal of Neurochemistry の投稿論文査読 (室長 石井 功)
5. 日本神経化学会、評議員 (室長 榎戸 靖)
6. Journal of Biochemistry の Advisory board (室長 榎戸 靖)
7. Journal of Biochemistry, Journal of Neuroscience Research, Neurochemistry International の投稿論文査読 (室長 榎戸 靖)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Nagai Y, Tsugane M, Oka J, Kimura H: Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. *FASEB J* 18: 557-559, 2004
- 2) Namekata K, Enokido Y, Iwasawa K, Kimura H: MOCA induces membrane spreading by activating Rac1. *J Biol Chem* 279: 14331-14337, 2004
- 3) Murayama N, Soyama A, Saito Y, Nakajima Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kimura H, Goto Y, Saitoh O, Katoh M, Ohnuma T, Kawai M, Sugai K, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Ozawa S, Sawada J-I: Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphisms: catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes. *J Pharmacol Experiment Therapeu* 308: 300-306, 2004
- 4) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, Kurose K, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Hanai S, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijyo N, Kitamura Y, Kamatani N, Wzawa S, Sawada J: Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum Mutat* 23, 100, *Mutat Brief* #681, 2004
- 5) Ikeda S, Kurose K, Ozawa S, Sai K, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Twenty-six novel single nucleotide polymorphisms and their frequencies of the NR1I3 (CAR) gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 18: 413-418, 2003
- 6) Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya N, S, Kaneko K: Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. *Ann Neurol* 54: 553-554, 2003
- 7) Shiseki K, Itoda M, Saito Y, Nakajima Y, Maekawa K, Kimura H, Goto Y, Saitoh O, Katoh M, Ohnuma T, Kawai M, Sugai K, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Ozawa S, Sawada J: Five novel single nucleotide polymorphisms in the EPHX1 gene encoding microsomal epoxide hydrolase. *Drug Metabol, Pharmacokin* 18: 150-153, 2003
- 8) Koyano S, Kurose K, Ozawa s, Saeki M, Nakajima Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Nakajima T, Saito H, Kimura H, Goto Y, Saito O, Katoh M, Ohnuma T, Kawai M, Sugai K, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Saito Y, Sawada J: Eleven novel single nucleotide polymorphisms in the NR1I2 (PXR) gene, four of which induce non-synonymous amino acid alterations. *Drug Metabol Pharmacokin* 17: 561-565, 2003
- 9) Baudhuin LM, Jiang Y, Zaslavsky A, Ishii I, Chun J, Xu Y: S1P3-mediated Akt activation and cross-talk with platelet-derived growth factor receptor (PDGFR). *FASEB J* 18: 341-343, 2004
- 10) Nofer JR, van Der Giet M, Tolle M, Wolinska I, Von Wnuck Lipinski K, Baba HA,

Tietge UJ, Godecke A, Ishii I, Kleuser B, Schafers M, Fobker M, Zidek W, Assmann G, Chun J, Levkau B: HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P(3). *J Clin Invest* 113: 569-581, 2004

- 11) Olivera A, Rosenfeldt HM, Bektas M, Wang F, Ishii I, Chun J, Milstien S, Spiegel S: Sphingosine kinase type 1 Induces G12/13-mediated stress fiber formation, yet promotes growth and survival independent of G protein-coupled receptors. *J Biol Chem* 278: 46452-46460, 2003
- 12) Liu H, Toman RE, Goparaju SK, Maceyka M, Nava VE, Sankala H, Payne SG, Bektas M, Ishii I, Chun J, Milstien S, Spiegel S: Sphingosine kinase type 2 is a putative BH3-only protein that induces apoptosis. *J Biol Chem* 278: 40330-40336, 2003
- 13) Ishikawa Y, Kusaka E, Enokido Y, Ikeuchi T, Hatanaka H: Regulation of Bax translocation through phosphorylation at Ser-70 of Bcl-2 by MAP kinase in NO-induced neuronal apoptosis. *Mol Cell Neurosci* 24: 451-459, 2003
- 14) Nishimura I, Takazaki R, Kuwako K, Enokido Y, Yoshikawa K: Upregulation and anti-apoptotic role of endogenous Alzheimer amyloid precursor protein in dorsal root ganglion neurons. *Exp Cell Res* 286: 241-251, 2003

(2) 総 説

- 1) 木村英雄: 孤発性アルツハイマー病のゲノムワイド解析. *老年精神医学雑誌* 14: 1365-1370, 2003

(3) そ の 他

- 1) 木村英雄: インスリン様成長因子 (IGF-1). *Current Therapy* 22: 90-91, 2004
- 2) 木村英雄: 「アルツハイマー病へのゲノムからのアプローチ」特集にあたって. *ゲノム医学* 3: 4-5, 2003

2. 学会発表

(1) 特別講義, シンポジウム

- 1) Kimura H: Hydrogen sulfide as a physiologically active messenger. 4th International Conference on Homocysteine Metabolism, Basel, Swiss, 6.30, 2003
- 2) Ishii I: Marked perinatal lethality in mice null for the two sphingosine 1-phosphate receptors, S1P2 and S1P3. FASEB Summer Conference on Lysophospholipids and Related Bioactive Lipids in Biology and Diseases, Snowmass Village, Colorado, U.S.A., 6.29, 2003
- 3) Enokido Y: Involvement of DNA damage in neuronal apoptosis and its relationship to neurological disorders. The 6th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Colloquium, Hong Kong, 2.5, 2004

(2) 国際学会

- 1) Nagai Y, Tsugane M, Enokido Y, Iwasawa K, Ishii I, Kimura H: Hydrogen Sulfide Induces Calcium Waves in Astrocytes. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, U.S.A., 11.12, 2003

(3) 一般学会

- 1) 木村由佳, Richard Dargusch, David Schubert, 木村英雄: Hydrogen sulfide protects immature cortical neurons from oxidative glutamate toxicity. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10.16, 2003
- 2) 永井康雄, 津金麻実子, 木村英雄: Hydrogen Sulfide Induces Ca²⁺ Waves in Astrocytes. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10.17, 2003
- 3) 津金麻実子, 永井康雄, 赤星軌征, 岡淳一郎, 木村英雄: 硫化水素によって誘起されるカルシウムウェーブの薬理的検討. 第77回日本薬理学会年会, 大阪, 3.8, 2004
- 4) 永井康雄, 津金麻実子, 木村英雄: 硫化水素によるアストロサイトのカルシウムウェーブ. 第77回日本薬理学会年会, 大阪, 3.10, 2004

(4) その他

- 1) 榎戸 靖: アストログリア/ラジアルグリア特異的アミノ酸代謝酵素異常による細胞死と精神・神経疾患. 第28回クロマフィン研究会, 長野, 1.25, 2004

13. 遺伝子疾患治療研究部

I. 研究部の概要

遺伝子疾患治療研究部は、発足後4年目を迎えた。遺伝子治療の分野では、98年以来進めてきたマイクロ・ジストロフィン遺伝子とアデノ随伴ウイルスベクターを組み合わせた方法論について、*mdx* マウス骨格筋に導入を行い、筋ジストロフィーの発症前の導入でも、また、発症後の導入であっても、表現型の改善効果を得ることができた。

幹細胞を利用した細胞移植治療研究の分野では、骨格筋自身に骨格筋細胞に分化する幹細胞が存在することを筋再生過程の詳細な解析から見出した。

新たな治療法の開発に関する研究を臨床に応用するためには、モデル動物が重要な位置を占める。重症かつ進行性の経過を辿り、生検が可能であることから治療用のモデル動物として優れている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が平成13年3月竣工し、同年11月より筋ジストロフィー犬の飼育と同犬を用いた実験が開始された。平成15年6月からは同施設内で人工受精を用いた筋ジストロフィー犬の繁殖を行うことも可能になった。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。特に平成15年3月に転職した友廣室長に代わって、同年10月より島津室長を中型実験動物研究施設に迎えた。また、研究生の吉村まどか、佐藤克二郎、西山章代、平田 章はそれぞれ所属する大学院あるいは学位授与機構から博士号を授与された。最後に、本研究部は、平成15年度は神経研究所の行事・レクリエーション係として、神経研究所の公式行事である神経研究所発表会、四施設合同発表会を始め、ソフトボール大会（杉田杯）及び脳週間2004などの運営を担当した。特に大きな支障もなく、役目を終えることができたことは、所長をはじめ、研究所の皆様の助力の賜物と考え、深く感謝している。

- (部 長) 武田伸一
- (室 長) 吉田幹晴, 今村道博, 鈴木友子, 島津美樹 (15.10～)
- (流動研究員) 伊藤由佳, 上住聡芳, 高橋丈二, 木下和枝 (16.1～), 増田 智 (16.2～)
- (センター研究員) 深瀬明子
- (センター研究助手) 中川良子, 原野千加
- (研 究 生) Ampong Beryl Nyamekye, 石井亜紀子, 大出貴士, 佐藤克二郎, 志賀和雄, 篠田雄一, 西山章代, 平田 章, 望月靖史, 吉村まどか, 藤井洋子, 弓削田直子
- (客員研究員) 池本隆昭, 若尾義人, 畑田成吾
- (外来研究員) 池本 円, 尾嶋孝一, 深田宗一郎, 湯浅勝敏, 横田俊文
- (外来研究補助員) 佐藤直子
- (研 究 助 手) 猪狩もえ, 木下和枝 (～15.12), 増田 智 (～16.1), 渡辺恭江

II. 研究活動及び研究紹介

1. 遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

(1) 遺伝子治療

98年以来、14 kb に及ぶジストロフィン遺伝子を短縮し、AAV ベクターに組み込み可能なマイクロ・ジストロフィン遺伝子を得る努力を続けてきた。今年度は、マイクロ・ジストロフィン遺伝子を筋特異的プロモーター下で発現するように設計した AAV ベクターを作成し、ジストロフィンを欠損した *mdx* マウス骨格筋に導入した。その結果、骨格筋の変性が出現する以前である10日齢、

変性の極期である5週齢共に、表現型の改善を明らかにすることができた。

(2) 幹細胞再生移植治療

遺伝子治療が当面実現したとしても、今のところ局所的な治療に留まるのに対し、全身的な治療に応用できる可能性が高いのが、幹細胞再生移植治療である。本年度、筋再生の過程で、特有の幹細胞が増加し、しかも筋細胞への高い分化能を持つことを証明することができた。幹細胞を治療に用いる上での限界は、分化の効率が極めて低いことにあるが、この新たな幹細胞に着目することにより、突破口を開くことを考えている。

(3) 分子病態の解明から新たな治療へ

筋ジストロフィーに関して精力的に研究が進められている根治的治療法については、研究の進展は目覚ましいものの、臨床に応用するには、今後数々の障害を克服する必要がある。そこで、臨床応用の比較的容易な薬物治療法開発のために、分子病態の研究は、極めて重要な位置を占める。今年度は、ジストロフィンのホモログであるユートロフィンに関して、主として骨格筋で発現しているA-ユートロフィンの発現調節部位を組み込んだトランスジェニックマウスを作成することができた。また、近年 myoclonus-dystonia syndrome の原因遺伝子であることが判明した ϵ -サルコグリカンに関しては、マウスの中樞神経系における発現を詳細に検討することができた。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

平成15年6月からは中型実験動物研究施設内で、人工授精を用いた筋ジストロフィー犬繁殖が可能になったことから、平成7年から開始された Beagle 犬を base にした筋ジストロフィー犬のコロニーを確立する試みは完成をみたといえる。筋ジストロフィー犬を材料とした病態研究においては、筋ジストロフィー犬の刺激伝導系の一部が早期に選択的に障害されることが明らかになった。一方、遺伝子治療研究においては、Beagle 犬に対する AAV ベクターを用いた遺伝子導入実験を行ったが、正常犬でも極めて強い細胞浸潤が観察される一方で、導入遺伝子産物の発現はほとんど観察されなかった。主として導入遺伝子産物に対する極めて強い免疫応答を生じていると考えているが、今後、この免疫応答の分子機構を明らかにし、解決策を見出すことが急務である。

III. 社会的活動

前項で述べた研究活動に加えて、研究領域及び一般社会に対して、以下のような国内外での活動を行った。

1. 筋ジストロフィーに関する貢献

- (1) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班の3年度目の活動を行った。特に12月3、4日に行われた研究班会議には、筋ジストロフィー研究の基礎を成す筋発生研究で世界をリードしているパリ・パストゥール研究所の M. Buckingham 教授並びに筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の分野では世界の第一人者である J. Chamberlain 教授を招へいして特別講演をお願いし、大きな反響を得た。
- (2) 筋ジストロフィー患者と家族から構成されている日本筋ジストロフィー協会の全国大会に出席し、研究の概要を報告すると共に、出席者との交流の時間を持った。
- (3) 今年度開催された筋ジストロフィーを中心とした筋疾患分野並びに筋疾患の治療分野の国際会議では、いずれも本研究部の研究発表が口演に採り上げられた。さらに優れた研究を進める必要があることを感じている。

2. 科学専門誌の論文審査及びグラント審査における Reviewer としての貢献

前年度に引き続き数多くの国際一流誌から査読を求められた。それらは、Nature Genetics, Physiological Genomics, Experimental Cell Research, Gene Therapy, Biochem Biophys Res Commun, J Biochem など極めて多数に及ぶ。また、フランス筋ジストロフィー協会 (AFM), テレソン (イタリア), イギリス筋ジストロフィー親の会などから大型グラントの審査を求められ、その任を果たすことができた。

IV. 研究業績

1. 論文

(1) 原著

- 1) Shimatsu Y, Katagiri K, Furuta T, Nakura M, Tanioka Y, Yuasa K, Tomohiro M, Kornegay JN, Nonaka I, Takeda S: Canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMD₁). Exp Anim 52: 93-97, 2003
- 2) Nakada C, Tsukamoto Y, Oka A, Nonaka I, Takeda S, Sato K, Mori S, Ito H, Moriyama M: Cardiac-restricted ankyrin-repeated protein is differentially induced in duchenne and congenital muscular dystrophy. Lab Invest 83: 711-9, 2003
- 3) Hirata A, Masuda S, Tamura T, Kai K, Ojima K, Fukase A, Motoyoshi K, Kamakura K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Expression profiling of cytokines and related genes in regenerating skeletal muscle after cardiotoxin injection: a role for osteopontin. Am J Pathol 163: 203-215, 2003
- 4) Yuge L, Hide I, Kumagai T, Kumei Y, Takeda S, Kanno M, Sugiyama M, Kataoka K: Cell differentiation and p38 (MAPK) cascade are inhibited in human osteoblasts cultured in a three-dimensional clinostat. In Vitro Cell Dev Biol Anim 39: 89-97, 2003
- 5) Yuge L, Okubo A, Miyashita T, Kumagai T, Nikawa T, Takeda S, Kanno M, Urabe Y, Sugiyama M, Kataoka K: Physical stress by magnetic force accelerates differentiation of human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun 311: 32-38, 2003
- 6) Arakawa M, Shiozuka M, Nakayama Y, Hara T, Hamada M, Kondo S, Ikeda D, Takahashi Y, Sawa R, Nonomura Y, Sheykholeslami K, Kondo K, Kaga K, Kitamura T, Suzuki-Miyagoe Y, Takeda S, Matsuda R: Negamycin Restores Dystrophin Expression in Skeletal and Cardiac Muscles of *mdx* Mice. J Biochem (Tokyo) 134: 751-758, 2003
- 7) Yuasa K, Fukumoto S, Kamasaki Y, Yamada A, Fukumoto E, Kanaoka K, Saito K, Harada H, Arikawa-Hirasawa E, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Okamoto K, Kato Y, Fujiwara T: Laminin alpha2 essential for odontoblast differentiation regulating dentin sialoprotein expression. J Biol Chem 279: 10286-10292, 2004
- 8) Nikawa T, Ishidoh K, Hirasaka K, Ishihara I, Ikemoto M, Kano M, Kominami E, Nonaka I, Ogawa T, Adams G, Baldwin K, Yasui N, Kishi K, Takeda S: Skeletal muscle gene expression in space-flown rats. FASEB J 18: 522-524, 2004
- 9) Takeda S: Gene therapy on muscular dystrophy. No To Hattatus, 36: 117-123, 2004.
- 10) Shimatsu Y, Yuzawa H, Aruga K, Nakura M: Artificial insemination with frozen-thawed spermatozoa in dogs. Vet Rec 153: 369, 2003

(2) 著 書

- 1) 湯浅勝敏, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療. 「内科キーワード」南江堂, 東京, 91: p. 1326, 2003
- 2) 伊藤由佳, 武田伸一: 先天性筋ジストロフィーとジストログリカン糖鎖修飾. 「内科キーワード」南江堂, 東京, 91: pp. 1327-1328, 2003
- 3) 平田 彰, 武田伸一: 封入体肺炎. 「内科キーワード」南江堂, 東京, 91: pp. 1329, 2003
- 4) 武田伸一, 鈴木友子: 筋ジストロフィー治療法研究の進歩 ミ筋ジストロフィーに対する幹細胞を用いた治療に関する基盤的研究ー筋疾患. 「脳科学研究の現状と課題ー脳とこころの病気の解明はここまで進んだー」(杉田秀夫, 高橋清久編) じほう, 東京, pp. 161-174, 2003
- 5) 深田宗一郎, 武田伸一: 循環器を理解するうえで重要な分子・現象ーマスター遺伝子と骨格筋分化ー. 「これからの臨床医に必要な分子生物学」Heart View (増刊号) メジカルレビュー社, 東京, 7: pp. 98-99, 2003

(3) 総 説

- 1) 吉村まどか, 武田伸一: 神経変性疾患の遺伝子治療の現状. Practical Ophthalmology 91: 100-101, 2003
- 2) 池本 円, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療. ゲノム医学 3: 37-43, 2003
- 3) 上住聡芳, 武田伸一: 筋ジストロフィー. Clinical Neuroscience 21: 1178-1179, 2003
- 4) 伊藤由佳, 武田伸一: 筋ジストロフィーの分子病態と治療「神経難病に対する治療の試み」BIO Clinica, 18: 47-52, 2003
- 5) 望月靖史, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療の可能性. 小児科 44: 2081-2088, 2003
- 6) 武田伸一: 遺伝性筋疾患とゲノム特集にあたって. ゲノム医学 4: 4-5, 2004
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療研究の現状「筋ジストロフィー広がる分子治療のターゲット」. Molecular Medicine 41: 313-315, 2004
- 8) 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋組織幹細胞の性質と治療への応用「筋ジストロフィー広がる分子治療のターゲット」. Molecular Medicine 41: 338-343, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武田伸一: シンポジウム: 筋ジストロフィーの遺伝子治療. 第45回日本小児神経学会, 福岡, 5.22, 2003
- 2) Yoshimura M, Sakamoto M, Yuasa K, Ikemoto M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: AAV vector-mediated micro-dystrophin expression in dystrophin-deficient muscular dystrophy. Vth Japanese-French workshop on muscular dystrophies, Tokyo, Japan, 6.12, 2003
- 3) Ojima K, Miyagoe-Suzuki Y, Uezumi A, Fukada S, Fukase A, Masuda S, Takeda S: Myogenic potential of side population (SP) cells. Vth Japanese-French workshop on muscular dystrophies, Tokyo, Japan, 6.12, 2003
- 4) Suzuki Y, Takeda S: Myogenic Protein of Bone Marrow Stem Cells and Muscle Regeneration. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 10.15, 2003
- 5) 武田伸一, 深田宗一郎: 微小重力による筋萎縮の分子メカニズム: 微小重力によって誘導されるMuRF1遺伝子の発現機序の解析. 第26回日本分子生物学会サテライトシンポジウム「重力感知

/応答におけるシグナリング機構の解明」～宇宙実験を目指して～，神戸，12.10，2003

- 6) 二川 健, 武田伸一: 無重力による筋萎縮の分子メカニズム: 無重力に対する筋肉の特異な遺伝子応答と細胞内シグナリング. 第26回日本分子生物学会サテライトシンポジウム「重力感知/応答におけるシグナリング機構の解明」～宇宙実験を目指して～, 神戸, 12.10, 2003
- 7) Takeda S: Gene Transfer Therapy in DMD. 3rd Asian & Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting, Singapore, 1.8, 2004

(2) 国際学会

- 1) Miyagoe-Suzuki Y, Uezumi A, Ojima K, Masuda A, Fukase A, Takeda S: Distinct fractions of muscle side population (SP) cells in regenerating muscle. Molecular Biology of Muscle Development and Regeneration, Banff, Canada, 6.3, 2003
- 2) Takeda S, Sakamoto M, Yoshimura M, Yuasa K, Ikemoto M, Miyagoe-Suzuki Y: An AAV vector-mediated micro-dystrophin expression ameliorates dystrophic phenotypes of *mdx* muscles. Molecular Biology of Muscle Development and Regeneration, Banff, Canada, 6.4, 2003
- 3) Sato K, Yokota T, Takeda S: Shear stress-induced vasodilation of arterioles is dependent on nNOS expression, but not on nNOS localization at the sarcolemma. 8th Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9. 5, 2003
- 4) Takeda S, Urasawa N, Yuasa K, Yoshimura M, Tomohiro M, Sugie K, Yuasa S, Nonaka I: Molecular pathology of cardiac impairment in canine X-linked muscular dystrophy. 8th Congress of the World Muscle Society, Szeged, Hungary, 9.6, 2003
- 5) Ikemoto M, Yoshimura M, Sakamoto M, Mothizuki Y, Yuasa K, Yokota T, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: An AAV Vector-mediated Micro-dystrophin Expression Ameliorates Dystrophic Phenotypes of *mdx* muscles. The 11th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Edinburgh, UK, 11.16, 2003
- 6) Itoh Y, Takahashi J, Fujimori K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: The utrophin promoter A drives high expression of the transgenic LacZ gene in liver, testis, colon, submandibular gland, and small intestine. The 11th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Edinburgh, UK, 11.16, 2003
- 7) Imamura M, Nishiyama A, Takeda S: Expression of e-Sarcoglycan in the Murine Central Nervous System. The American Society for Cell Biology 43rd Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.14, 2003
- 8) Ojima K, Uezumi A, Miyoshi H, Masuda S, Morita Y, Fukase A, Hattori A, Nakauchi H, M, Suzuki Y, Takeda S: Migration and myogenic differentiation of bone marrow-derived side population cells during skeletal muscle regeneration. The American Society for Cell Biology 43rd Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.17, 2003
- 9) Arakawa M, Shiozuka M, Nakayama Y, Hara T, Hamada M, Ikeda D, Takahashi Y, Sawa R, Nonomura Y, Sheykholeslami K, Kondo K, Kaga K, Takeda S, Matsuda R: Negamycin-Therapy in Skeletal and Cardiac Muscles of *mdx* Mice. 3rd Asian & Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting, Singapore, 1.9, 2004
- 10) Fukada S, Segawa M, Miyagoe-Suzuki Y, Yamamoto H, Takeda S: Transcriptional

profiling of the highly purified quiescent muscle satellite cells. Stem Cells, Keystone Symposia, USA, 1.25, 2004

(3) 一般学会

- 1) 西山章代, 武田伸一, 今村道博: 中枢神経系における ϵ -サルコグリカン分子種の発現. 第56回日本細胞生物学会, 大津, 5.15, 2003
- 2) 吉村まどか, 湯浅勝俊, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉, 辻 省次, 武田伸一: canine X-linked muscular dystrophy の組織学的検討. 第44回日本神経学会, 横浜, 5.15, 2003
- 3) 平田 彰, 増田 智, 尾嶋孝一, 上住聡芳, 深瀬明子, 鈴木友子, 鎌倉恵子, 武田伸一: cDNA array を用いた骨格筋再生過程におけるサイトカイン及び関連遺伝子の発現の検討. 第44回日本神経学会, 横浜, 5.16, 2003
- 4) Sakamoto M, Yoshimura M, Yuasa K, Ikemoto M, Takeda S: An AAV Vector-Mediated Micro-Dystrophin Expression Ameliorates Dystrophic Phenotypes of MDX Muscles. 第9回日本遺伝子治療学会, 東京, 7.19, 2003
- 5) Itoh Y, Takahashi J, Fujimori K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Molecular Mechanism of Over-Expression of Endogenous Utrophin In AxCALacZ-Injected Neonatal MDX Skeletal Muscles. 第9回日本遺伝子治療学会, 東京, 7.19, 2003
- 6) 深田宗一郎, 瀬川将司, 増田 智, 樋口才飛, 幸田健一, 伊藤由佳, 鈴木友子, 山元 弘, 武田伸一: 骨格筋特異的幹細胞 (筋衛星細胞) の純化と遺伝子発現解析. 日本炎症・再生学会, 京都, 11.27, 2003
- 7) 上住聡芳, 尾嶋孝一, 増田 智, 深瀬明子, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋再生過程における Side population (SP) cells の動態. 日本炎症・再生学会, 京都, 11.27, 2003
- 8) 深田宗一郎, 瀬川将司, 増田 智, 幸田健一, 鈴木友子, 山元弘, 武田伸一: 骨格筋特異的幹細胞 (筋衛星細胞) の遺伝子発現解析. 第3回日本再生医療学会総会, 千葉, 3.24, 2004
- 9) 上住聡芳, 尾嶋孝一, 増田 智, 深瀬明子, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋 side population (SP) 細胞における sub-fraction の解析. 第3回日本再生医療学会総会, 千葉, 3.24, 2004
- 10) 望月靖史, 尾嶋孝一, 上住聡芳, 増田 智, 佐藤克二郎, 武田伸一: 脱神経による筋病変に対する骨髄由来細胞の関与. 第3回日本再生医療学会総会, 千葉, 3.24, 2004

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 吉村まどか, 坂本美喜, 池本 円, 望月靖史, 湯浅勝敏, 鈴木友子: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究 - AAV ベクターによるマイクロジストロフィン遺伝子導入がもたらす *mdx* マウス骨格筋の治療効果 - 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.3, 2003
- 2) 武田伸一, 湯浅勝敏, 吉村まどか, 浦澤延幸, 佐藤克二郎, 望月靖史, 池本 円, 友廣雅之, 鈴木友子, John McC Howell: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究 - 筋ジストロフィー犬骨格筋への遺伝子導入に関する検討 - 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.3, 2003
- 3) 武田伸一, 鈴木友子, 尾嶋孝一, 上住聡芳, 深田宗一郎, 深瀬明子, 増田 智: 骨格筋幹細胞の単離とその分化能の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.3, 2003

- 4) 高橋明男, 浦澤延幸, 湯浅勝敏, 島津美樹, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル犬における健康管理と病態解析—筋ジストロフィー犬における心筋障害の分子病理学的背景—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.4, 2003
- 5) 武田伸一, 島津美樹, 湯浅勝敏, 吉村まどか, 浦澤延幸, 弓削田直子: 中型実験動物研究施設における筋ジストロフィー犬コロニーの現況とその病態解析厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.4, 2003
- 6) 笹岡俊邦, 今村道博, 石田和之, 武田伸一, 金子清俊: 遺伝子改変マウスを用いた神経・筋疾患モデルの作出—サルコグリカン分子群の新しい遺伝子改変マウスの作成—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基礎研究」班会議, 東京, 12.4, 2003
- 7) 今村道博, 西山章代, 遠藤 剛, 武田伸一: 中枢神経系における ϵ -サルコグリカンの分布と機能に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003
- 8) 吉田幹晴, Beryl N Ampong, 望月靖史, 今村道博, 武田伸一: ジスフェルリンの局在及び結合タンパク質. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003
- 9) 吉田幹晴, 望月靖史, 武田伸一: 脱神経による筋病変に対する骨髄由来細胞の関与. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 12.6, 2003
- 10) 豊島 至, 大川 聡, 菅原正伯, 小林道雄, 武田伸一: デスミンミオパチー細胞傷害機構の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003
- 11) 吉田邦広, 中村昭則, 池田修一, 湯浅勝敏, 武田伸一: ジストロフィーの心筋障害の分子機構—筋ジストロフィー犬の骨格筋と心筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節の相違. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003
- 12) 池本 円, 吉村まどか, 坂本美喜, 湯浅勝敏, 望月靖史, 横田俊文, 中川良子, 鈴木友子, Xiao Xiao, George Dickson, Jeffrey S. Chamberlain: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.16, 2004
- 13) 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル動物としての筋ジストロフィー犬. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.16, 2004
- 14) 石井亜紀子, 池本 円, 吉村まどか, 坂本美喜, 湯浅勝敏, 鈴木友子, 武田伸一: ウイルスベクターを用いた神経・筋疾患の遺伝子治療法. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「硬膜移植後プリオン病に対する進行阻止法の開発に関する基礎研究」班会議, 東京, 2.27, 2004
- 15) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 藤田雅子, 野口 悟, 依藤 宏: カベオリ-3とジストロフィンの二重遺伝子変異筋ジストロフィーマウスの解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 12.5, 2003
- 16) 谷岡功邦, 島津美樹, 五十嵐真一, 名倉政雄: 実験動物としての筋ジストロフィー犬の研究—生殖工学技術を用いた繁殖及びコロニーの維持について—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.4, 2003

14. モデル動物開発部

I. 研究部の概要

本研究部は、6月1日付けで中村克樹が部長として着任し、新体制で活動を開始した。高次脳機能の神経機序を明らかにし、その異常により生じる高次脳機能障害の病態を解明し、治療法を開発することを目標とする。具体には、(1)霊長類を対象に電気生理学研究・実験心理学的研究を行い、高次機能の構造、その機能を担う神経回路の情報処理、異常により現れる機能障害を解明する、(2)ヒトと霊長類を対象に脳機能画像研究・神経心理学的研究を行い、神経回路の活動状況やその機能障害を解明する、(3)高次脳機能障害や精神神経疾患の霊長類モデルを作成し、その病態を解析する、などを掲げている。室長の田口文広は7月1日付けで国立感染症研究所ウイルス三部室長として異動した。

今年度は、以下のような構成で研究活動を行った。

- (部長) 中村克樹 (6.1～)
- (室長) 田口文広 (～6.30), 萩原康子
- (流動研究員) 中垣慶子
- (併任研究員) 田口文広 (7.1～)
- (外来研究員) 三浦秀佳 (～2.15), 陸青, 緑川晶 (11.1～)
- (客員研究員) 渡辺里仁, 竹本篤史 (12.1～)
- (センター研究助手) 赤間和子 (～7.31), 北原正子, 建石幸子, 渡部麻衣子 (8.1～)
- (研究雇用者) 根本チズル, 平野弘美 (～5.31), 川瀬みゆき (10.1～)
- (研究生) 近藤佳代

II. 研究活動及び研究紹介

1) Posterior cortical atrophy (PCA) 症例における視覚認知機能の研究

緑川晶(外来研究員)と中村は、静止物体の認識に重度障害があり、動く物体の認識は比較的良好であるPCA症例の視覚機能を、神経心理学的に検討した。昭和大学医学部の河村満教授との共同研究である。(担当:中村, 緑川)

2) 統合失調症患者における視線認知の脳機能画像研究

他者の視線認知に関する脳活動が健常者と統合失調症患者で差があるか否かを機能的MRIで検討するため、刺激と課題を作成した。疾病研究第三部の功刀浩部長, 橋本亮太室長, 武蔵病院放射線科の大西隆医長, 森健之医師との共同研究である。(担当:中村, 緑川)

3) 統合失調症患者の前頭葉機能の神経心理学的研究

中村と緑川は武蔵病院の技術研究員として、統合失調症患者の前頭葉機能障害を鋭敏に調べることができる検査方法を検討している。武蔵病院精神科の齋藤治部長, 疾病研究第三部の功刀部長, 橋本室長との共同研究である。(担当:中村, 緑川)

4) 緑内障モデルサルにおける視野変化の検討

緑内障の病態解明と治療法開発を目指し、サルの視野計測技術を確立した。今後、サルの眼球にレーザー照射して高眼圧を誘発し、高眼圧緑内障モデルのサルを作成し、視野変化を詳細に検討する。参天製薬株式会社との共同研究で、研究は参天製薬の研究施設内でおこなった。(担当:中村)

5) 高密度脳波計を用いた高次脳機能の研究

最大256チャンネルまで計測できる高密度脳波計を用い、高時間分解能で高次脳機能を解析するため、竹本篤史(客員研究員)と協力して実験装置のセットアップを行った。本装置を用いることで、

認知機能に関連した電気活動や異常活動（例えばてんかん波等）の電源位置を、MRIと重ね合わせて検討できる。（担当：中村，竹本）

6) 神経病原性マウス肝炎ウイルス（MHV）JHM株の神経系細胞への感染メカニズムの研究

JHM粒子表面に存在するスパイク（S）蛋白とMHV受容体（MHVR）の結合を分子レベルで解析した。MHVRは4個のエクトドメインを持つimmunoglobulin superfamilyに属する蛋白であるが、そのN末端のNドメインのみで、MHVRとして十分な活性を示すことを明かにした。また、Nドメイン単独で構築された可溶性MHVRは、高い中和活性を示し、抗ウイルス剤としての可能性が示唆された。今春大きな問題となったSARSコロナウイルスの抗ウイルス剤を考える上で、有益な情報であると考えられる。（担当：田口，中垣，三浦）

7) 筋疾患の発症機構解明と治療法の開発

遺伝子改変操作により作成した筋疾患モデル動物を用いて研究を行っている。最近、カベオリン-3遺伝子異常による肢体型筋ジストロフィーのモデルマウスをカベオリン-3遺伝子ノックアウト法で作成した。このマウスを用いての解析から筋変性と遺伝形式の関連を明らかにした。本年度は、このカベオリン-3ノックアウトマウスとデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデル動物である*mdx*マウスとの交配によりカベオリン-3およびジストロフィンの遺伝子二重変異マウスを得て、筋ジストロフィー病態におけるカベオリン-3とジストロフィンの相互作用の解析を行った。（担当：萩原）

III. 社会活動

1) 市民社会に対する貢献

以下の取材を受けた。

読売新聞 7.2, 2003, 日刊工業新聞 7.3, 2003, 栄養と料理 10.2003, 日本放送協会 12.2003

2) 専門教育面に対する貢献

中村は、以下の会議において講演を行った。

東北大学21世紀COEプログラム 言語・認知総合科学戦略研究教育拠点 第一回「言語・脳・認知」国際学術フォーラムー「言語・認知・脳」科学研究の最前線，厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成15年度発達障害関係研究班合同シンポジウム，第6回日本ヒト脳機能マッピング学会大会 シンポジウム「fMRIによる前頭葉機能解析」

田口はコロナウイルス専門家として、今春流行したSARSに関連して、以下の会議において講演を行った。

第15回獣医免疫研究会，第136回日本獣医学会，第41回日本細菌学会中部支部総会，重症急性呼吸器症候群（SARS）検査技術研修会，第51回日本ウイルス学会総会，平成15年度狂犬病予防等（動物由来感染症対策を含む）技術研修会，群馬獣医師会主催セミナー，国分寺市教育研究会，平成15年度希少感染症診断技術研修会，第8回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム

脳の知識等を広めるために以下の執筆活動をおこなった。

「眼の事典」三島済一総編集 朝倉書店

「新・脳の探検」上・下 中村克樹，久保田競監訳 ブルーバックス

「心理学事典」藤永保，仲真紀子監訳 丸善株式会社

3) 教育活動

中村は、日本福祉大学において「神経生理学」の講義を担当。また、京都大学大学院理学研究科の非常勤講師として大学院生を指導した。

4) その他

中村は、文部科学省新世紀重点研究創生プラン「ナショナルバイオリソースプロジェクト」マカクバイオリソースプロジェクト供給委員として活動した。また、科学技術振興機構のCREST研究では、研究代表者として研究グループを立ち上げた。田口は、ヒューマンサイエンス総合研究で、研究代表者として研究班をまとめた。

IV. 研究業績

1. 論文

(1) 原著

- 1) Sato N, Nakamura K: Visual response properties of neurons in the parahippocampal cortex of monkeys. *Journal of Neurophysiology* 90: 876-886,2003
- 2) Miura S.H, Nakagaki K, Taguchi F: N terminal domain of murine coronavirus receptor CEACAM1 is responsible for fusogenic activation and conformational changes of the spike protein. *J. Virol* 78: 216-223,2004.

(2) 著書

- 1) 中村克樹, 久保田競監訳:「新・脳の探検」上・下 ブルーバックス, 東京, 2004
- 2) 三島済一総編集, 岩田誠, 金井淳, 酒田英夫, 澤充, 田野保雄, 中泉行史, 中村克樹: 顔と表情の認識. 「眼の事典」朝倉書店, 東京, pp.170-176, 2003
- 3) 藤永保, 仲真紀子監訳: 心理学辞典. 丸善株式会社, 東京, 2004

(3) 総説

- 1) 中村克樹: 相手の情動を読み取る - 脳機能画像研究からの考察 -. *神経心理学* 19: 162-171, 2003
- 2) 中村克樹: 非言語コミュニケーションの意義. *学術の動向* 2: 28-31, 2004
- 3) 田口文広: コロナウイルス. *臨床医* 29: 1947-1950, 2003
- 4) 田口文広: SARS ウイルスの起源とコロナウイルス. *化学療法の領域* 20: 24-32, 2004
- 5) 田口文広: SARS コロナウイルスの基礎ウイルス学. *インフルエンザ* 5: 21-27, 2004
- 6) 田口文広: SARS コロナウイルス. *ウイルス* 53: 201-209, 2003
- 7) 水谷哲也, 田口文広: SARS ウイルスのワクチン. *からだの科学* 増刊: 21-27, 2004
- 8) 松山州徳, 多田有希, 岡部信彦, 田代真人, 田口文広: 重症急性呼吸器症候群 (SARS) 材料取り扱いのための WHO バイオセーフティガイドライン. *臨床検査* 48: 43-50, 2004
- 9) 田口文広, 田代真人: SARS の脅威(2) 病原体の究明と診断. *臨床病理レビュー特集* 129: 86-92, 2004
- 10) 田口文広, 田代真人, 納富継宣: 特別寄稿 SARS ウイルス迅速診断 特集 小児科外来における迅速診断キットの活用. *日本小児科医会会報* 27: 43-46, 2004

2. 学会発表

(1) 招待講演・シンポジウム

- 1) 中村克樹: 相手の情動を読み取る: 脳機能画像研究からの考察. 東北大学21世紀 COE プログラム, 言語・認知総合科学戦略研究教育拠点 第1回「言語・脳・認知」国際学術フォーラム

「言語・認知・脳」科学研究の最前線, 仙台, 5.25, 2003

- 2) 中村克樹: コミュニケーション機能の発達に動作は必要か? -脳機能画像研究からの考察. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 発達障害関係研究班合同シンポジウム, 東京, 1.21, 2004
- 3) 中村克樹: 非言語コミュニケーションと前頭葉. 第6回日本ヒト脳機能マッピング学会大会 シンポジウム「fMRIによる前頭葉機能解析」, 東京, 3.21, 2004
- 4) 田口文広: マウスコロナウイルスと受容体の相互認識機構. 第15回獣医免疫研究会, 東京, 8.9, 2003
- 5) 田口文広: SARS (重症急性呼吸器症候群) の対策-動物感染症の研究の経験から. 第136回日本獣医学会, 青森, 10.3, 2003
- 6) 田口文広: コロナウイルス. 第41回日本細菌学会中部支部総会, 新潟, 10.3, 2003
- 7) 田口文広: ウイルス学的に見た SARS ウイルス. 第51回日本ウイルス学会総会トピックス「SARS Outbreak」, 京都, 10.29, 2003
- 8) 田口文広: 重症急性呼吸器症候群 (SARS) とコロナウイルス感染症について. 平成15年度狂犬病予防等 (動物由来感染症対策を含む) 技術研修会, 東京, 10.31, 2003
- 9) 田口文広: 重症急性呼吸器症候群 (SARS) 発生とその経過. 群馬獣医師会主催セミナー, 高崎, 11.8, 2003
- 10) 田口文広: 講義「SARSについて」. 国分寺市教育研究会, 東京, 1.14, 2004
- 11) 田口文広: SARS コロナウイルス学. 希少感染症診断技術研修会, 東京, 2.10, 2004
- 12) 田口文広: SARS ウイルスの正体-診断法はどこまで進化したか. 第8回腸管出血性大腸菌 感染症シンポジウム, 東京, 3.6, 2004

(2) 国際学会

- 1) Taguchi F, Matsuyama S, Miura-Suzuki H: Fusogenic activation and conformational changes of murine corona virus spike protein by soluble receptor. IXth International Symposium on Nidoviruses, The Netherlands, 5.24, 2003
- 2) Miura-Suzuki H, Taguchi F: N terminal domain of murine coronavirus receptor CEACAM1 is responsible for fusogenic activation of spike protein. IXth International Symposium on Nidoviruses, The Netherlands, 5.27, 2003
- 3) Taguchi F, Matsuyama S: Cell entry mechanism of murine coronavirus: Fusogenic activation and conformational changes of the spike protein by soluble receptor. Second Japan-China symposium on infectious diseases, Hong Kong, 2.18, 2004
- 4) Taguchi F: Entry mechanism of murine coronavirus. Minophagen symposium on "The present and future of the SARS research", Tokyo, 12.8, 2003
- 5) Notomi T, Taguchi F, Kanda H, Minekawa H, Itamura S, Matsuyama S, Odagiri T, Tashiro M: RT-LAMP method provides a simple, rapid and specific detection system for severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV RNA. International conference on SARS-one year after the (first) outbreak, Germany, 5.9, 2004

(3) 一般演題

- 1) 井上(中村)徳子, 中村克樹: チンパンジー乳児とヒト乳児における表情表出の左右. 第19回日本霊長類学会大会, 仙台, 6.28, 2003
- 2) 中村克樹, 久保南海子, 加藤朱美: マカクザルにおける行動のプランニングの検討. 第19回日本霊長類学会大会, 仙台, 6.28, 2003
- 3) 倉岡康治, 中村克樹: アカゲザルにおける情動刺激に対する自律神経応答. 第19回日本霊長類学会大会, 仙台, 6.28, 2003
- 4) 久保南海子, 中村克樹: 老齡ザルの記憶容量-位置探索課題による検討-. 日本心理学会大会, 9.14, 2003
- 5) 中垣慶子, 中垣和英, 田口文広: マウス肝炎ウイルス神経病原性的大脑由来の培養細胞を用いた解析: 第一標的細胞と受容体発現細胞. 第51回日本ウイルス学会総会, 京都, 10.27, 2003
- 6) 三浦秀佳, 中垣慶子, 田口文広: マウスコロナウイルス受容体の活性中心に関する研究. 第51回日本ウイルス学会総会, 京都, 10.27, 2003
- 7) 戸谷義幸, 押川 仁, 田村功一, 平和伸仁, 木原 実, 生駒英子, 泉谷朱紀, 大津恒治, 萩原康子, 梅村 敏, 石川義弘: 3型(筋型)カベオリンのノックアウトマウスにおけるインスリン抵抗性と耐糖能異常. 第76回日本内分泌学会学術総会, 横浜, 5.9, 2003

(4) 班会議発表

- 1) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 藤田雅子, 野口 悟, 依藤 宏: カベオリン-3とジストロフィンの二重遺伝子変異筋ジストロフィーマウスの解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法開発に関する研究」班班会議, 東京, 12.5, 2003

15. 実験動物管理室

I. 管理室の概要

実験動物管理室は神経研究所実験動物研究施設で実施される動物実験データの信頼性確保と動物愛護・福祉に配慮した適切な動物の飼育・保管を行うため、小型実験動物研究施設管理委員会（以下、小型動物委員会）で策定される運営方針に基づき、共同利用施設である小型実験動物研究施設（以下、小型施設）において施設・設備管理および飼育動物の飼育管理業務を総括している。また研究支援業務の一環としてマウス胚の凍結保存や個体再生を受託にて実施するとともに、研究活動として新規モデル動物系統の開発ならびに動物行動解析研究について取り組んでいる。

平成15年度の人員構成は以下の通り。

(管理室長) 高橋 明男
(流動研究員) 吉田 悦子
(センター研究助手) 宮崎 志歩

II. 管理業務および研究活動

本年度は小型施設における遺伝子組換え動物実験における実験環境を整備する目的から、P2レベル封じ込め実験飼育室の設置し、その運用・利用方法についても小型委員会で協議のうえ決定した内容をマニュアル化した。また周辺環境への配慮から酸化エチレンガス滅菌に変わる殺菌方法としてオゾン殺菌法を選定し、本年度末に導入された貫通式大型オゾン殺菌装置による殺菌作業について検討を開始した。

研究支援業務としては所内受託でのマウス胚凍結保存及び凍結保存胚からの個体再生を継続して実施し、本年度においても32系統9,850個のマウス胚を凍結保存した。これにより平成15年度末における累計凍結保管数は23,518個となった。

研究活動においてはIVFにおける受精障害の原因解明や筋ジストロフィーモデルマウス系統である *mdx* マウスの新規 Congenic 系統樹立にも着手した。

III. 社会的活動

昨年度に引き続き高橋が厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究）(武田班) の分担研究員を勤め、筋ジストロフィーモデルマウスの実験動物学的特性解析に関する課題研究に当たった。

IV. 研究業績

1. 学会発表

(1) 一般学会

- 1) 小林奈麻子, 稲垣真澄, 内山 真, 後藤雄一, 高橋明男: Bronx waltzer mouse にみられるサーカディアンリズム障害: 照明条件による行動パターンの変化. 奈良, 10.10, 2003

2. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 浦澤延幸, 湯浅勝敏, 島津美樹, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル犬における健康管理と病態解析—筋ジストロフィー犬における心筋障害の分子病理学的背景—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.4, 2003
(管理室長 高橋 明男)

16. ラジオアイソトープ管理室

I. 管理室の概要

ラジオアイソトープ管理室は、本研究所 RI 施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープ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。本年度の人事配置に関する変化としては、平成15年4月1日より橋戸が管理室長として着任した。また、流動研究員として業務に当たっていた小林悦子が7月31日をもって任期満了となったが、8月1日よりセンター研究員に採用された。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・有機廃液処理・RI 汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸とセンター研究員の小林悦子が担当し、委託業者、運営部会計第一課と協力して行っている。一方、センター研究助手の西村桂子と山下りえ子が、ラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっている。

II. 管理、研究活動

安全管理・施設維持活動としては、新法令対応および使用実績に即して、 ^{59}Fe の使用廃止、 ^{14}C 、 ^{131}I の使用数量の減量、有機廃液焼却装置の使用廃止、ガスクロマトグラフの使用廃止について、文部科学省に変更届を提出し、平成15年9月3日付けで承認された。使用量の変化については、総使用量としては約10%の減少となった。

研究の面では、液シン廃液からの親水性放射性同位元素除去法に関する研究の成果を第40回理工学における同位元素・放射線研究発表会において発表した。

III. 研究業績

1. 研究発表

1) 特別講演, シンポジウム

今澤正興, 小林悦子: 二相分離法による液シン廃液からの親水性放射性同位元素除去について.
第40回理工学における同位元素・放射線研究発表会, 東京, 7.10, 2003

(管理室長 橋戸 和夫)

Ⅲ 委 員 会

動物実験倫理問題検討委員会

動物実験倫理問題検討委員会は平成2年5月に発足し、動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立された。本委員会は小型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。今年度の小型動物を用いた実験計画については研究者より提出された計画書を詳細に審議し、一部で実験責任者に修正を求めたものもあったが、すべて適切として承認した。また、平成15年10月8日に実験に供された動物の霊に対する動物慰霊祭を行い、金澤総長から動物慰霊祭の挨拶、高坂神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参列者によって献花、献杯が心を込めて行われた。本年度の委員は井上高良、井上祐司、金子清俊、功刀 浩、高橋明男、武田伸一、山村 隆と和田であった。

(動物実験倫理問題検討委員会委員長 和田 圭司)

中型動物実験倫理問題検討委員会

中型動物実験倫理問題検討委員会は中型実験動物研究施設の竣工を受け平成13年7月に発足した。本委員会はイヌなどの中型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。今年度の中型動物を用いた実験計画については研究者より提出された計画書を詳細に審議し、すべて適切として承認した。なお、平成15年10月8日に実験に供されたすべての動物の霊に対する動物慰霊祭を行い、金澤総長から動物慰霊祭の挨拶、高坂神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参列者によって献花、献杯が心を込めて行われた。本年度の委員は井上祐司、金子清俊、島津美樹、高橋明男、武田伸一、谷岡功邦(外部委員)、中村克樹、山村 隆と和田であった。

(中型動物実験倫理問題検討委員会委員長 和田 圭司)

実験動物研究施設管理委員会

当委員会は国立精神・神経センター神経研究所実験動物研究施設管理運営規則(平成元年4月発効)ならびに実験動物研究施設利用細則(平成元年9月発効)に則って施設(小型実験動物研究施設)の円滑な管理運営を審議する委員会である。平成15年度は各月に委員会が開催され、ウイルスベクター投与実験飼育室の整備と利用マニュアルの作成、ビニールアイソレーター室の一般飼育室への変更などの議題が審議・承認された。また円滑な施設運営のため日常点検体制が見直されたが、研究施設は開所後17年がすでに経過しており、建物の老朽化が相当進んでいるため施設・設備面でのオーバーホールが今後必要と思われる。なお、定期微生物検査では今年度も問題となる陽性所見はえられていない。

(実験動物研究施設管理委員会委員長 和田 圭司)

中型動物研究施設管理委員会

当委員会は中型実験動物研究施設の竣工ならびに中型動物実験倫理問題検討委員会の発足を受け、平成13年度に新たに設けられた。施設利用に当たって国立精神・神経センター神経研究所中型実験動物研究施設管理運営規則ならびに中型実験動物研究施設利用細則が同年8月1日より施行され、同年9月に第一回目の委員会が開催された。今年度は5月13日、7月24日、12月24日に委員会が開催された。中型実験動物研究施設を巡る最も大きな出来事は、同施設の増築が決定し、現在の1階部分に加え、2階の操作階を挟んで、3階にマーモセットを対象とした霊長類の飼育施設、4階にマウスを対象として小型動物施設の工事が開始されたことである。工事期間中、1階の筋ジストロフィー犬のコロニーに関しては、一部を外部機関に委託した上で、仮設棟を設置して、飼育と実験を推進する運びとなった。

(中型実験動物研究施設管理委員会委員長 武田 伸一)

RI 委員会

登 録 人 数：137人（昨年度：134人）

使 用 RI 量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約10%減少した。これは³H、¹⁴Cなどの使用量の減少によるものである（別表参照）。

使用可能核種の変更等：新法令への対応および使用実績に照らし合わせ、⁵⁹Feの使用廃止、¹⁴C、¹³¹Iの使用数量の減量、2号館 RI の有機廃液焼却装置の使用廃止、ガスクロマトグラフの使用廃止についての施設の軽微な変更の届出を行い、平成15年9月3日付けで承認された。

施設の定期検査等：法令に基づく施設の定期検査が11月6日に行われ、合格した。

神経研究所 RI 年間使用量（単位 MBq）

核 種	本 館		2 号 館		合 計	
	平成14年度	平成15年度	平成14年度	平成15年度	平成14年度	平成15年度
³² P	566.65	464.78	83.83	149.31	650.48	614.09
³ H	1,656.30	1,109.77	391.06	583.05	2,047.36	1,692.82
³⁵ S	1,518.89	1,371.66	40.38	52.00	1,559.27	1,423.66
¹⁴ C	72.79	10.96	44.79	18.50	117.58	29.46
⁵¹ Cr	136.90	73.23	—	—	136.90	73.23
¹²⁵ I	1.55	1.07	0.00	0.00	1.55	1.07
⁴⁵ Ca	1.48	13.00	0.00	0.00	1.48	13.00
³³ P	8.10	240.39	—	—	8.10	240.39
年 間 総 使 用 量					4,522.72	4087.72

放射線業務従事者数（年度末人数）

平成14年度	134人
平成15年度	137人

（RI 委員会委員長 中村 俊）

電顕委員会

中央電顕室の維持、管理は微細構造研究部の湯浅と小塚外来研究員が行ない、特に酢酸ウラン使用に関しては中央電顕室による管理を徹底した。本年度の中央電顕室利用状況は研究所内は6研究部で、外部の3大学、4研究所との共同研究も含めて超微形態研究を支援した。現在保有する電顕の本年度使用状況は以下のとおりである。

Tecnai G-2 透過型電顕 : 125時間
日立透過型電顕 H-7000 : 886時間
日立透過型電顕 H-600 : 65時間
日立走査型電顕 S-430 : 57時間
日立走査型電顕 S-700 : 38時間

Tecnai G-2はコンピュータートモグラフィーによる3次元再構築機能を有し、これを用いた研究成果も挙げられているが、まだ利用者の範囲が限られており今後利用法の普及を含めて活用を促進したい。

（電顕委員会委員長 湯浅 茂樹）

平成15年度 感染実験安全委員会

平成15年度の国立精神・神経センター神経研究所 感染実験安全委員会は次のメンバーで構成された。

- 委員長：金子清俊（疾病研究第七部部長）
委員：木村英雄（遺伝子工学研究部部長）
 武田伸一（遺伝子疾患治療研究部部長）
 中村 俊（診断研究部）
 高橋明男（実験動物管理室室長）
外部委員：杉山和良（国立感染症研究所，バイオセーフティ管理室室長）
危険防止主任者：武田伸一（遺伝子疾患治療研究部部長）

平成15年度からは、組み換えウイルスベクターを使用する実験に関しては、組み換え DNA 実験安全委員会に申請後、必要に応じて当委員会にて検討するべく申請形式を変更した。したがって、感染実験安全委員会への申請は、ウイルスそのものなど自己増殖性のものを使用する場合に申請して頂くこととなった。

1. 感染実験申請の必要なもの（例）

- Epstein Barr ウイルス
- Vaccinia virus
- マウス肝炎ウイルス (MHV)
- Baculovirus そのもの
- Borna disease virus

2. 不要なもの（例） - ほとんどのベクター系 -

- Lentiviral Expression System
- アデノウイルスベクター (Ad5dlx, AdV-CX など)
- レトロウイルスベクター (pCLBabe-IRES-EGFP, pCLBabe-IRES-EGFP など)
- Baculovirus vector (AcNPV)

平成15年度に新規及び継続実験の申請のあった病原体は、危険度レベル1および2に属する病原体である上に、本研究所では既に実験に用いることが承認されているもののみであったため、全ての感染実験が承認された。本年度においては、外部委員の国立感染症研究所の杉山和良先生にご審議頂くことが必要である申請、すなわち当研究所において未だ使用経験のないウイルスを用いた実験の申請はなかった。

平成15年度申請病原体と申請研究部：

病原体	申請研究部
Baculovirus	： 疾病研究第四部，モデル動物開発部
Borna disease virus	： モデル動物開発部
EB virus	： 疾病研究第二部，疾病研究第四部，疾病研究第五部，
Mouse hepatitis virus	： モデル動物開発部
Vaccinia virus	： モデル動物開発部

引き続き、危険防止主任者による感染実験安全講習会を年一回開催していく予定である。

(感染実験安全委員会委員長 金子 清俊)

情報委員会

14年度学術情報ネット（SINET）に加入し、1.5Mの専用回線を東京電気通信大学のSINETノードに接続したが、回線はinとoutを共用しているため、遅延が発生している。このため、15年度の経費で、100Mへのupgradeをおこなった（平成16年5月8日）。この時期に合わせ、昨年度からの懸案であった病院LANとの接続、研究所3号館の建設および疾病研究2、3、および7部の移転、さらに2号館改修に対応するため、2号館サーバー室の移転と3号館ネットの一部敷設を行った。16年度には研究所・病院のネットワークの再構築行う計画で、センター情報小委員会において精神保健研究所との打ち合わせを継続している。セキュリティーを重視し、かつ研究所ユーザーの利便性を可能な限り実現できるネットワークを整備する計画である。ネットワークユーザーの登録数、利用状況、不正アクセス、障害などについては下記に詳細を示す（稼働委託株式会社理経 高尾信也氏報告）。

（情報委員会委員長 中村 俊）

平成15年度 報告書

登録ユーザー数 350名（現時点 平成16年度6月10日）

接続PC端末数 420台 ユーザー数掛ける1.2の計算です。PC、プリンター、共通PC等各部から申請が不確かなため

不正アクセス記録

年 月	総数	1日平均	年 月	総数	1日平均
2003年4月	4475	150	2003年10月	3485	112
2003年5月	16825	543	2003年11月	1359	45
2003年6月	1630	54	2003年12月	2133	69
2003年7月	2869	92	2004年1月	1264	42
2003年8月	5550	180	2004年2月	1062	38
2003年9月	1268	42	2004年3月	1523	50

Web アクセス数	コネクション数	Web アクセス数	コネクション数
2003年4月	3136103	2003年10月	3809379
2003年5月	3273823	2003年11月	3761295
2003年6月	3235351	2003年12月	3475565
2003年7月	3524124	2004年1月	3146871
2003年8月	3539981	2004年2月	4293351
2003年9月	3629907	2004年3月	3900860

メール件数	送受信数	メール件数	送受信数
2003年4月	42853	2003年10月	51988
2003年5月	56915	2003年11月	49843
2003年6月	48421	2003年12月	47169
2003年7月	49739	2004年1月	47348
2003年8月	51026	2004年2月	65165
2003年9月	49835	2004年3月	65826

障害関係

2003年 4 月11日	武蔵病院内設置の HUB SSR2000ポート異常
2003年 4 月14日	Proxy サーバーダウン
2003年 5 月26日	光ケーブル接触不良（2号館窓交換のためシステム停止後）
2003年 7 月10日	ELS HUB 交換
2003年 8 月20日	頃よりウイルスの被害が多発しネットワーク遅延が発生。SINET 事務局よりワームウイルス対策のためポート封鎖を通知されました。
2003年 9 月 8 日	ラックマウントのサーバー 3 台を制御するキーボード、マウス、モニターでキーボード故障。
2003年 9 月18日	外部へのネットワーク通信で遅延が発生。
2003年 9 月22日	病院 2 号館 2 階 Genome 解析室内の Cisco ルータ故障
2003年10月 2 日	ELS HUB 交換
2003年10月 3 日	病院 2 号館 2 階 Genome 解析室内のサーバー用ディスクとモニター交換修理
2003年11月10日	ギガスイッチと Cisco ルータ間の不通（接触不良）
2003年11月18日	武蔵病院内設置の HUB SSR2000 ポート異常
2003年11月21日	停電によるシステムダウン
2003年11月25日	外部ネームサーバールート情報消失のためネットワーク不通
2003年12月 5 日	外部ネームサーバールート情報消失のためネットワーク不通
2003年12月 5 日	外部ネームサーバーのネットワークインターフェース交換作業
2004年 1 月22日	プロキシサーバーダウン
2004年 2 月12日	ELS HUB 交換
2004年 2 月20日	武蔵病院内設置の HUB SSR2000 ポート異常
2004年 2 月23日	ELS HUB 交換
2004年 3 月 1 日	実験動物管理室 ネットワーク不通
2004年 3 月 5 日	ELS HUB 交換
2004年 3 月 9 日	メールサーバー ディスク障害
2004年 3 月30日	ELS HUB 2 台交換

問題点

1. 外部からのアタック防御方法

ワームウイルスなどの頻繁な攻撃に対しては防御出来ませんが、必ず攻撃対象かどうかを確認するため時間がかかります。

2. 所内ネットワーク遅延

Windows マシン、無線 LAN、等の増加に伴い通信量も増加し、遅延が発生しています。

3. 障害発生時での対応（2重構成になっていないため）

図書委員会

国府台地区と武蔵地区の統合に関連して、両地区の代表による委員会、テレビ会議を繰り返して意志の統一を図った一年であった。その結果、3号館の新しい図書室の運営方法や、図書収納に関して一定の合意がなされた。2号館にある蔵書や国府台地区から持ち込まれる図書の収納場所が問題になり、議論を重ねて調整を図った。今後、センター全体に議論の内容が正しく伝達されるように、図書委員会の機構、あり方を含めて、検討を続ける必要がある。

本館図書室図書収納スペースの確保は、当研究所およびセンター全体の重要課題である。本館図書室については、可動書架を導入することによって当座の問題を解決できる目処が立った。しかし、雑誌、書籍は増加する一方であり、センター図書館のあり方（将来構想）について、議論を進める必要がある。

On line journal は先端的な研究を進める上で必須のものとなったが、登録、維持などに関する業務は増加する一方である。出版社の対応も刻々と変化しており、代理店には問題を速やかに処理できる能力が求められている。On line journal に対する所員の苦情の多くは、代理店の対応の遅れに起因するところが多い。このような実態を把握し、入札のあり方などにも提言し、サービス向上に努めた。

(図書委員会委員長 山村 隆)

組換え DNA 実験安全委員会

今年度も例年通り実験計画書が提出され、いずれも審査の上承認された。申請書を手直しし、実験計画がより明確に把握でき、記載上の問題が起こらないように改良を加えた。ウイルスベクター導入実験等の評価については、感染実験安全委員会との連携を密にし、助言をいただいている。これまで組換え DNA 実験指針に沿った運営を行ってきたが、平成16年2月に法制化され、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に沿った運営を行うこととなった。

委員は次の通りである。井上裕司、金子清俊、木村一郎（外部委員）、木村英雄、武田伸一、和田圭司、北條浩彦。

(組換え DNA 実験安全委員会委員長 木村 英雄)

特殊化学物質管理委員会

平成14年度に発足した委員会で、毒物、劇物、適正管理化学物質等の安全管理を円滑に行うことを目的としている。昨年度同様、都の環境確保条例に規定されている適正管理化学物質の使用量等の届出に対応して、各部から3ヶ月おきに、使用量の届出をしていただいた。前年度、都平均に比較して下水廃棄率が高かった化合物については、改善を行った。

委員は次の通りである。木村英雄、中村 俊、湯浅茂樹。

(特殊化学物質管理委員会委員長 木村 英雄)

雜 誌 名

1. Abstract Society & Neuroscience 1996~2001
2. Acta Neurologica Scandinavica 1967~1996
3. Acta Neuropathologica 1978~
4. Acta Physiologica Scandinavica 1988~
5. Advances in Immunology 1991~2002
6. Advances in Neurology 1986~
7. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research 1988~1966
8. AIDS 1987~
9. ALZHEIMER'S RESEARCH 1997~1998
10. American J. of Anatomy 1968~1991
11. American J. of Human Genetics 1968~
12. American J. of Medical Genetics 1977~
13. American J. of Pathology 1968~
14. American J. of Physiology 1988~
15. Analytical Biochemistry 1968~
16. Anatomical Record 1968~1998
17. Anatomy & Embryology 1978~1998
18. Annals of Neurology 1978~
19. Annals of New York Academy of Science 1968~1998
20. Annual Review of Biochemistry 1974~
21. Annual Review of Cell Biology 1985~1994
22. Annual Review of Cell & Developmental Biology 1995~
23. Annual Review of Genetics 1974~
24. Annual Review of Immunology 1983~
25. Annual Review of Neuroscience 1978~
26. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1984~
27. Annual Review of Physiology 1974~
28. Archives of Biochemistry & Biophysics 1968~
29. Archives of Neurology 1595~
30. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1983~
31. Archives of Virology 1986~2003
32. Bio Essays 1984~
33. Biochemica et Biophysica Acta 1991~1998
34. Biochemical & Biophysical Research Communication 1960~
35. Biochemical & Molecular Medicine 1995~1997
36. Biochemical Genetics 1987~
37. Biochemical Journal 1968~
38. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987~1994
39. Biochemical Pharmacology 1958~

40. Biochemical Society Transaction 1978~
41. Biochemistry 1962~
42. Biochemistry & Cell Biology 1987~
43. Biochemistry & Molecular Biology International 1993~1996
44. Biochemistry International 1980~1992
45. Biochimica Biophysica Acta (Bioenergetics) 1968~1998
46. Biochimica Biophysica Acta (Biomembranes) 1968~1998
47. Biochimica Biophysica Acta (Gene Structure & Expression) 1968~1998
48. Biochimica Biophysica Acta (General Subject) 1968~1998
49. Biochimica Biophysica Acta (Lipids & Lipid Metabolism) 1968~1998
50. Biochimica Biophysica Acta (Molecular Basis of Disease) 1968~1998
51. Biochimica Biophysica Acta (Molecular Cell Research) 1968~1998
52. Biochimica Biophysica Acta (Protein Structure & Molecular Enzymology) 1968~1998
53. Biochimica Biophysica Acta (Reviews on Biomembrance) 1988~1998
54. Biochimica Biophysica Acta (Reviews on Cancer) 1968~1998
55. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1983~1996
56. Biological Mass Spectrometry 1991~1994
57. Biological Psychiatry 1969~
58. Biology of Neonate 1987~
59. Biomedical Mass Spectrometry 1974~1990
60. Biophysical Journal 1960~
61. Bioscience Reports 1983~2003
62. Biosis Cas Selects: 1987~1989
63. Bio Research Today Series' 1990~1991
64. Bio Techniques 1995~
65. Blood: Journal of the American Society of Haematology 1987~
66. Brain: Journal of Neurology 1968~
67. Brain & Development 1979~1990
68. Brain Pathology 1993~
69. Brain Research 1989~
70. Brain Research Bulletin 1987~
71. Brain Research Protocols 1997~
72. Brain Research Reviews 1979~
73. British Journal of Haematology 1987~1993
74. British Journal of Pharmacology 1968~
75. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987~
76. Cancer Research 1968~1998
77. Cell 1974~
78. Cell & Tissue Kinetics 1983~1990
79. Cell & Tissue Research 1978~1998
80. Cell Biochemistry & Function 1987~2003

81. Cell Biology International 1983~1996
82. Cell Calcium 1985~
83. Cell Differentiation & Development 1983~1990
84. Cell Motility & Cytoskeleton 1983~
85. Cell Proliferation 1991~1994
86. Cell Structure & Function 1975~2001
87. Cell Transplantation 1993~
88. Cellular & Molecular Life Science 1997~
89. Cellular & Molecular Neurobiology 1983~
90. Cellular Immunology 1970~
91. Cellular Signaling 1989~
92. Cerebellum 2003~
93. Cerebral Cortex 1993~
94. Chemical Reviews 1968~1994
95. Chemical Titles 1968~1992
96. Child's Nervous System 1995~
97. Chromosoma 1986~
98. Chronobiologica 1985~1990
99. Chronobiology International 1988~1995
100. Clinica Chimica Acta 1968~1998
101. Clinical & Experimental Immunology 1987~
102. Clinical Cancer Research 1995~1998
103. Clinical Chemistry 1975~
104. Clinical Genetics 1970~
105. Clinical Immunology & Immunopathology 1987~1998
106. Clinical Immunology 1999~
107. Clinical Neuropathology 1983~
108. Clinical Neuropharmacology 1987~1996
109. Cognitive Brain Research 1994~
110. Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology 1988~
111. Comparative Medicine 2000~2003
112. Computers & Biomedical Research 1987~1988
113. Cumulated Index Medicus 1968~1998
114. Current Biology 1995~
115. Current Opinion in Cell Biology 1995~
116. Current Opinion in Genetics & Development 1993~
117. Current Opinion in Immunology 2000~
118. Current Opinion in Neurobiology 1993~
119. Cytobiology 1969~1979
120. Cytogenetics & Cell Genetics 1983~2001
121. Cytogenetics & Genome Research 2002~

122. Dementia 1995~1996
123. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997~
124. Derpathology 1991~1993
125. Development 1987~
126. Development Genes and Evolution 1998~
127. Development Growth & Differentiation 1972~2001
128. Developmental Biology 1968~
129. Developmental Brain Research 1982~
130. Developmental Cell 2002~
131. Developmental Dynamics 1992~
132. Differentiation 1973~2000
133. Discussions in Neuroscience Vol.8~9
134. Early Human Development 1993~
135. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983~1993
136. Electrophoresis 1995~1996 • 2001~
137. EMBO Journal 1983~
138. EMBO Reports 2001~
139. Endocrinologica Japonica 1984~1990
140. Endocrinologica Reviews 1984~1990
141. Endocrinology 1968~
142. Epilepsia 1987~1996
143. Epilepsy Research 1987~
144. European Journal of Biochemistry 1967~
145. European Journal of Cell Biology 1979~
146. European Journal of Immunology 1983~
147. European Journal of Medical Chemistry 1987~
148. European Journal of Neuroscience 1989~
149. European Journal of Pharmacology 1967~
150. European Neurology 1987~
151. Experimental & Toxicologic Pathology 1992~2003
152. Experimental Biology & Medicine 2001~
153. Experimental Brain Research 1966~
154. Experimental Cell Biology 1983~1989
155. Experimental Cell Research 1988~
156. Experimental Gerontology 1987~1994
157. Experimental Neurology 1959~
158. Experimental Pathology 1983~1991
159. Experientia 1968~1996
160. FASEB Journal 1987~
161. FEBS Letters 1968~
162. Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology 1968~1987

163. Gene 1986~1998
164. Gene Expression Patterns 2001~
165. Gene Therapy 1994~
166. Genes & Development 1987~
167. Genes to Cells 1996~
168. Genetical Research 1987~
169. Genetics 1987~
170. Genome 1987~
171. Genome Research 2002~
172. Genomics 1987~
173. GLIA 1988~
174. Growth Factors 1988~2000
175. Handbook of Clinicale Neurology
176. Handbook of Neurochemistry 1969~1972
177. Histochemistry 1983~1994
178. Histochemistry and Cell Biology 1995~
179. Human Gene Therapy 1992~
180. Human Genetics 1964~
181. Human Immunology 1996~
182. Human Molecular Genetics 1992~
183. Human Mutation 1996~
184. Immunity 1995~
185. Immunochemistry 1964~1974
186. Immunogenetics 1992~
187. Immunological Reviews 1987~
188. Immunology 1968~
189. Immunology Today 1983~1999
190. In Practice 1993~1996
191. In Vitro 1983~
192. Infection & Immunity 1983~
193. International Archives of Allergy & Immunology 1987~
194. International Immunology 1995~
195. International Journal of Biochemistry 1983~1994
196. International Journal of Cancer 1987~1996
197. International Journal of Neuroscience 1983~1996
198. International Reviews of Neurobiology
199. Japanese J. of Pharmacology 1989~2002
200. J. of Affective Disorders 1986~
201. J. of American Chemical Society 1968~
202. J. of Anatomy 1967~
203. J. of Biological Chemistry 1968~2000

204. J. of Cell Biology 1968~
205. J. of Cell Science 1966~
206. J. of Cellular Physiology 1968~1998
207. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981~
208. J. of Chemical Neuroanatomy 1988~
209. J. of Child Neurology 1987~
210. J. of Chromatographic Science 1987~2001
211. J. of Chromatography 1991~1994
212. J. of Chromatography (A) 1958~2000
213. J. of Chromatography (B) 1958~2000
214. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980~1990
215. J. of Clinical Investigation 1984~
216. J. of Clinical Neuromuscular Disease 2003~
217. J. of Clinical Psychopharmacology 2003~
218. J. of Comparative Neurology 1898~
219. J. of Comparative Physiology (A) 1996~
220. J. of Comparative Psychology 1992~1994
221. J. of Developmental Physiology 1987~1994
222. J. of Electron Microscopy 1978~1999
223. J. of Embryology & Experimental Morphology 1986
224. J. of Experimental Medicine 1968~
225. J. of Experimental Psychology 1987~1996
226. J. of Experimental Psychology (General) 1987~1996
227. J. of Experimental Psychology (Human Perception & Performance) 1987~1996
228. J. of Experimental Psychology (Animal Behavior Process) 1987~1996
229. J. of Experimental Psychology (Learning, Memory and Cognition) 1987~1996
230. J. of Experimental Zoology 1986~1996
231. J. of General Physiology 1919~
232. J. of General Virology 1986~
233. J. of Heredity 1986~1993
234. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968~
235. J. of Immunological Methods 1971~
236. J. of Immunology 1968~
237. J. of Inherited Metabolic Disease 1978~
238. J. of Intellectual Disability Research 1992~
239. J. of Lipid Research 1968~
240. J. of Magnetic Resonance 1969~
241. J. of Magnetic Resonance B 1994~1996
242. J. of Medical Genetics 1987~
243. J. of Membrane Biology 1969~
244. J. of Mental Deficiency Research 1957~1991

245. J. of Molecular Biology 1969~
246. J. of Molecular Diagnostics 1999~2001
247. J. of Molecular Neuroscience 1999~
248. J. of Morphology 1983~2003
249. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983~
250. J. of National Cancer Institute 1987~
251. J. of Neural Transmission 1989~
252. J. of Neuro Virology 1996~
253. J. of Neurobiology 1983~
254. J. of Neurochemistry 1968~
255. J. of Neurocytology 1983~
256. J. of Neurogenetics 1983~1996
257. J. of Neuroimmunology 1981~
258. J. of Neurological Science 1964~
259. J. of Neurology Neurosurgery & Psychiatry 1926~
260. J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1987~
261. J. of Neurophysiology 1983~
262. J. of Neuroscience 1986~
263. J. of Neuroscience Methods 1979~
264. J. of Neuroscience Research 1983~
265. J. of Pathology 1983~
266. J. of Pediatrics 1968~1996
267. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967~
268. J. of Pharmacy & Pharmacology 1987~1996
269. J. of Physiology 1968~
270. J. of Structural Biology 1990~
271. J. of Tissue Culture Methods 1983~1994
272. J. of Toxicology: Toxin Reviews 1987~2003
273. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research 1968~1989
274. J. of Virology 1967~
275. Laboratory Animals 1986~
276. Laboratory Animal Science 1986~1999
277. Laboratory Investigation 1968~
278. Lancet 1968~
279. Learning & Memory 1996~
280. Life Science 1968~
281. Lipids 1966~
282. Magnetic Resonance Imaging 1992~
283. Mammalian Genome 1993~
284. MATRIX Biology 1990~1996
285. Mechanisms of Development 1991~

286. Membrane Biochemistry 1987~1994
287. Metabolic Brain Disease 1987~
288. Methods in Cell Science 1995~
289. Methods in Enzymology 1955~
290. Methods in Neuroscience 1990~1996
291. Molecular & Cellular Biochemistry 1973~
292. Molecular & Cellular Biology 1983~
293. Molecular & Cellular Neuroscience 1990~
294. Molecular & Chemical Neuropathology 1989~1998
295. Molecular Biology of Cell 1996~
296. Molecular Biology Reports 1987~1995
297. Molecular Brain Research 1986~
298. Molecular Cell 1997~
299. Molecular Cell Biology Research Communications 1999
300. Molecular Endocrinology 1995~
301. Molecular Genetics and Metabolism 1998~
302. Molecular Immunology 1979~2003
303. Molecular Medicine 2000~
304. Molecular Neurobiology 1990~
305. Molecular Pharmacology 1965~
306. Molecular Psychiatry 1999~
307. Mouse Genome (Mouse News letter) 1986~1997
308. Muscle & Nerve 1978~
309. Mutation Research 1964~1994
310. Nature 1968~
311. Nature Biotechnology 1997~
312. Nature Cell Biology 1999~
313. Nature Genetics 1992~
314. Nature Immunology 2000~
315. Nature Medicine 1995~
316. Nature Neuroscience 1998~
317. Nature Reviews Genetics 2001~
318. Nature Reviews Immunology 2003~
319. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001~
320. Nature Reviews Neuroscience 2001~
321. Nature Structural Biology 1995~
322. Naunyn-Schmiedeberg's Archivers of Pharmacology 1985~1996
323. Neuro Report 1993~
324. Neurobiology of Aging 1987~
325. Neurobiology of Disease 1997~2001
326. Neurochemical Pathology 1987~1988

327. Neurochemical Research 1976~
328. Neurochemistry International 1987~
329. Neurodegeneration 1993~1996
330. Neuroendocrinology 1987~
331. Neurogenetics 1997~
332. Neurological Surgery 1996
333. Neurology 1970~
334. Neuromuscular Disorders 1991~
335. Neuron 1988~
336. Neuropathology & Applied Neurobiology 1975~
337. Neuropediatrics 1978~
338. Neuropeptides 1983~
339. Neuropsychopharmacology 1988~1994
340. Neuroscience 1983~
341. Neuroscience Abstracts 1987~2003
342. Neuroscience Letters 1975~
343. Neuroscience Research 1984~
344. Neurotoxicology 1987~
345. New England J. of Medicine 1967~
346. Nitric Oxide 1997~2002
347. Nucleic Acids Research 1974~
348. Oncogene 1991~
349. Pathologie 1983~1993
350. Pathobiology 1990~1994
351. Pediatric Neurology 1987~
352. Pediatric Research 1967~
353. Peptides 1983~
354. Pflugers Archive European J. of Physiology 1948~1998
355. Pharmacological Reviews 1968~
356. Pharmacological Biochemistry & Behavior 1983~
357. Physiological Reviews 1968~
358. Physiology & Behavior 1987~
359. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984~1998
360. Proceedings of Japan Academy 1944~2001
361. Proceedings of National Academy of Science 1968~
362. Proceedings of Royal Society of London Ser B: 1982~1992
363. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine 1987~2000
364. Progress in Medical Virology 1965~1982
365. Progress in Neurobiology 1995~
366. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966~
367. Proteomics 2002

368. Protoplasma 1989~1994
369. Psychiatric Genetics 2003
370. Psychiatry Research 2003
371. Psychoneuroendocrinology 1981~1990
372. Psychopharmacology 1959~
373. RAMBIOS 1986~1987
374. Regulatory Peptides 1986~
375. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986~1992
376. Revue Neurologique 1978~2003
377. Roux's Archives of Developmental Biology 1969~1995
378. Science 1988~
379. Second Messengers & Phosphoproteins 1990~1993
380. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986~1998
381. Studia Biophysica 1983~1993
382. Subcellular Biochemistry 1987~1991
383. Symposia on Quantitative Biology 2001
384. Synapse 1987~
385. Theriogenology 1986~1994
386. Tissue & Cell 1983~
387. Tissue Antigens 1990~
388. TOHOKU J. of Experimental Medicine 1984~2000
389. Toxicology Letters 1987~1994
390. Traffic 2001~
391. Transplantation 1987~
392. Trends in Biochemical Sciences 1976~
393. Trends in Cell Biology 1991~
394. Trends in Genetics 1985~
395. Trends in Immunology 2000~
396. Trends in Neurosciences 1983~
397. Trends in Pharmacological Science 1979~
398. Veterinary Record 1986~1996
399. Virchows Archiv 1994~
400. Virchows Archiv A: Pathological Anatomy & Histology 1947~1993
401. Virchows Archiv B: Cell Pathology 1968~1993
402. Virology 1986~
403. Virus Research 1986~1996
404. イアトロス 1898~1990
405. 遺伝 1981~
406. 遺伝子医学 1999~
407. 化学 1981~
408. 科学 1981~

409. 学術雑誌総合目録（欧文編）1979・1988・1994
410. 細胞工学 1985～
411. 実験医学 1986～
412. 助成研究 1999～
413. 新・生化学実験講座 1989～1993
414. 神経研究の進歩 1972～
415. 神経精神薬理 1981～1997
416. 神経内科 1974～
417. 生化学 1978～2003
418. 生体の科学 1981～
419. 組織培養工学 1981～2002
420. 総合臨床 1981～
421. 続・生化学実験講座
422. 代謝 1987～1993
423. 蛋白質・核酸・酵素 1981～
424. 治療 1981～
425. 日経サイエンス 1987～
426. 日経バイオテク 1996～
427. 日本生理学雑誌 1978～1994
428. 日本薬理学雑誌 1978～1991
429. 脳と精神の医学 1991～1993
430. 脳と発達 1981～
431. 脳の科学 1998～
432. ラボラトリーアニマル 1986～1988
433. 臨床神経学 1971～2002
434. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1983～
435. (和) Biomedical Research 1980～
436. (和) Clinical Neuroscience 1983～
437. (和) J. of Biochemistry 1922～
438. (和) Medical Science Digest 2002～
439. (和) Molecular Medicine 1994～

IV 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

1. 目 的

神経研究所の研究体制の方針即ち

ア. 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。

イ. 共通の目的をもつ全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。

ウ. 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。以上の方針のもとに、研究員制度として、流動研究員制度を設け、国内および国外からの研究者を受け入れるものとする。

2. 募集方法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

3. 流動研究員の区分

流動研究員を段階にわけ、決定にあたっては、経歴及び研究業績を審査し、原則として下記の基準に従うものとする。

A) 文部省大学令に基づく大学教授、又はそれに準ずる研究歴を有し、大学卒業後15年以上の者又は本研究部長に準ずるもの。

B) 文部省大学令に基づく大学助教授、又は大学卒業後10年以上の研究歴を有するもの又は本研究部長に準ずるもの。

C) 文部省大学令に基づく大学講師、又は大学卒業後5年以上の研究歴を有するもの。

D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

上記の大学とは4年生大学及びこれに準ずるものを指し、医学部医学科、農学部獣医学科及び歯学部歯科卒の場合は卒業の時点において既に2年の研究歴を有するものと認定する。

4. 選 考

神経研究所部長会議で応募者の審査、選考を行い、総長にその結果を報告、承認を得る。

5. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究期間毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は6ヶ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに6ヶ月以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

6. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

7. 服 務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

8. 勤務時間

週30時間以内とする。

9. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

10. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

(1) その基準は下記のとおりとする。平成6年4月より

A（教授＝研究部長）クラス 時給 2,885円

B（助教授＝研究室長）クラス 時給 2,425円

C（講師＝主任研究員）クラス 時給 2,375円

D（助手＝研究員）クラス 時給 1,965円

(2) 通勤手当，扶養手当，期末手当，勤勉手当等その他手当は一切支給しない。

(3) 食事，厚生施設等は，所内施設の利用を認める。

附 則

この要領は，昭和61年10月1日から適用する。

この要領は，平成2年4月1日に一部改正する。

この要領は，平成4年4月1日に一部改正する。

この要領は，平成4年5月1日に一部改正する。

この要領は，平成6年4月1日に一部改正する。

2-A. 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員運営要領

1. 目的

神経研究所の次の研究体制の方針のもとに併任研究員制度を設け、公務員の研究者を受け入れるものとする。

- (1) 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。
- (2) 共通の目的をもった全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。
- (3) 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型プロジェクトを全国的に推進できる中核としての機能をもつ。

2. 選考

- (1) 神経研究所部長会議で選考を行い、総長にその結果を報告する。
- (2) 併任研究員を受け入れようとする部長（以下「当該部長」という。）は、神経研究所併任研究員申請書を神経研究所部長会議に提出する。

3. 定数、任命および併任期間

- (1) 毎年度その定める各部の定数内において、総長が任命する。
- (2) 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
- (3) 併任期間は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。

4. 責任と義務

- (1) 併任研究員の神経研究所内の服務規律および特許権並びに設備、施設の利用については、神経研究所職員に準じて行う。
- (2) 併任研究員が神経研究所における研究業績を発表しようとするときは、当該部長の許可を得るものとする。

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

2 - B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

1. 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
2. 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
3. 客員研究員は、大学に所属する者は教授、助教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属する者は部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
4. 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
5. 客員研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所客員研究員申請書を総長あてに提出する。
6. 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
7. 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、昭和61年10月1日より施行する。

2 - C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

1. 神経研究所に外来研究員を置くことが出来る。
2. 外来研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
3. 外来研究員は、官民共同研究の一環として、派遣された研究者とし、部長会議で適当と認められた者とする。
4. 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
5. 外来研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員申請書を総長あてに提出する。
6. 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
7. 外来研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

神経研究所の研究対象疾病に関する原因の解明，治療法の開発，予防法の確立について，研究及び技術修得のための研修を希望する者を，この内規の定めるところにより研究生または研究見習生として受入れるものとする。

2. 資 格

研究生は，大学卒業者または国立精神・神経センター総長（以下「総長」という。）が，同等以上の力を有すると認めた者で，所属する機関長等の推薦する者。

研究見習生は，高等学校以上の学校を卒業した者または総長が同等以上の学力を有するものと認めた者で，所属する機関長等の推薦する者。

3. 選 考

- (1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。
- (2) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は，神経研究所研究生・研究見習生申請書を，指導を受けようとする部長（以下「指導部長」という。）を経て神経研究所部長会議に提出する。

4. 定数，承認および承認期間

- (1) 研究生および研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。
- (2) 承認期間は1年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

7. 責任と義務

- (1) 研究生および研究見習生の服務規律および特許権については，神経研究所に準ずるものとする。
- (2) 研究生および研究見習生は，指導部長の指示または許可を得て，研究・研修および研究業績の発表を行うものとする。

8. 辞 退

研究生および研究見習生は，研究および研修を辞退したい場合には，辞退届を指導部長を経て総長に提出するものとする。

9. 承認の取消

総長は，研究生および研究見習生がこの内規に違背し，または研究生および研究見習生としてふさわしくない言動があった場合においては，神経研究所部長会議で承認を取り消すことができる。

10. 弁 済

研究生および研究見習生は、本人の故意または重大な過失により国に損害を与えたときは、その弁済の責を負わなければならない。

附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

1. 神経研究所の勤務者（以下「勤務者」という。）は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に勤めなければならない。
2. 勤務者はそれぞれの所属部（室）の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
3. 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休憩の際、自己の研究体制に落度のないよう心掛ける。
4. 勤務者の出勤および退勤は、所定位置の名札の表裏によって明瞭にしなければならない。
5. 勤務者は勤務時間中、自己の所定位置を明瞭にしなければならない。
6. 庁外に対し、個人的意見の発表は良識に従って、慎重を期さなければならない。
7. 神経研究所の研究において得られた技術が、特許権・実用新案権または意匠権の対象となるときは、その権利を取得するための手続きをとるとともに、神経研究所長および総長に届出するものとする。
8. 官物と私物の区別は慎重にし、つねに公私の混同を戒めなければならない。

4. 国立精神・神経センターにおける 精神・神経疾患研究委託費に係る運用及び評価に関する規程

(目的)

第1条 この規程は、精神疾患、神経疾患、筋疾患、知的障害その他の発達障害及び心身症（以下「精神・神経疾患等」という。）に関する成因、病態、診断、治療、予防、疫学等の研究並びに精神保健の研究の向上のために創設された精神・神経疾患研究委託費（第10条第1項を除き、以下「委託費」という。）の国立精神・神経センターにおける運用及び委託費による研究の評価について必要な事項を定めるものとする。

(研究課題)

第2条 委託費による研究の課題（以下「研究課題」という。）は、次の各号の要件を満たすものとする。

- 一 精神・神経疾患等（稀少性疾患を除く、以下同じ。）の医療にとって必要性が高いこと。
- 二 実現の可能性が高い目標を有すること。
- 三 精神・神経疾患等に直接役立つ成果が得られること。
- 四 成果が比較的短期間に得られること。
- 五 前各号に掲げる事項を実現するために適した研究体制を有すること。

(研究分野等)

第3条 委託費による研究は、精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害、心身症及び行政の6分野で行い、各分野ごとに、病態解明研究チーム、診断・治療研究チーム又は特別プロジェクト研究チームを編成する。

- 2 行政研究分野においては、行政上委託費で行うことが適当と認められる研究課題について研究を行うほか、第9条に規定する研究成果の公開等の推進、第10条に規定する運営委員会、第11条第5項に規定する評価部会及び第12条第5項に規定する評価小委員会の運営（庶務を含む。）、その他委託費の円滑な運用及び評価に必要な事項を行うものとし、各主任研究者は国立精神・神経センター総長（以下「総長」という。）が指名する。
- 3 病態解明研究チームは、組織横断的な研究を行う。
- 4 診断・治療研究チームは、国立病院、国立療養所及びセンター（以下「国立病院等」という。）のネットワークを活用した多施設の共同研究により、疾患別に科学的に裏付けられた診断基準、治療ガイドラインの研究を行う。
- 5 特別プロジェクト研究チームは、国立病院等のネットワークを活用した心理・社会学的研究、疫学調査研究、長期経過研究、健康増進に関する研究又は QUALITY OF LIFE 及びリハビリテーションに関する研究等のうち重要と認められる研究を行う。

(研究区分)

第4条 委託費による研究は、指定研究及び公募研究に区分する。

- 2 指定研究とは、総長が精神・神経疾患等に関する関係学会の研究動向及び社会的要請を考慮し、第10条第1項に規定する精神・神経疾患研究委託費運営委員会（同条同項を除き、以下「運営委員会」という。）に諮って研究課題及び国立病院等を中心として研究に当たる組織を指定し、計画的かつ集中的に遂行させる研究をいう。
- 3 公募研究とは、総長が運営委員会に諮って研究課題を示し、広く研究を募り、共同かつ効率的に遂行させる研究をいう。
- 4 指定研究の研究課題を指定課題、公募研究の研究課題を公募課題と称する。

- 5 病態解明研究は公募を原則とする。
- 6 診断・治療研究及び特別プロジェクト研究は、必要に応じて分担研究者を公募することができる。
(研究期間)

第5条 ひとつの研究課題の研究期間は3年とする。ただし、研究成果の審査（以下「研究評価」という。）の結果により、これを短縮し、又は3年を限り延長することができる。

- 2 前項の規定にかかわらず、行政研究分野の研究課題の研究期間は、総長が厚生労働省健康局長（以下「健康局長」という）と協議して別に定める。
(公募の方法等)

第6条 公募研究の公募の方法は、厚生労働省及びセンターホームページでの公示による。

- 2 別に定める応募要領等に明記された条件を具備しない応募は、採否の審査の対象としない。
- 3 採否の審査の結果は、応募者に通知する。ただし、採否の審査の内容は公開しない。
(研究班の構成員等)

第7条 主任研究者は、研究班を代表し、研究の遂行及び研究成果の取りまとめに関する責任を有する。

- 2 総長は、専門的な知識及び経験の豊富な研究者であって次の各号の要件を満たすものの中から、健康局長と協議し、かつ、運営委員会に諮って主任研究者を決定する。ただし、緊急・行政研究分野の研究については、この限りでない。

一 日本国内に居住する日本国籍を有する者又は研究期間を通じて次号に規定する医療若しくは研究を行う機関で常勤の研究者である日本国籍を有しない者

二 国立病院、国立療養所、国立高度専門医療センター、厚生労働省が設置する試験研究機関、地方公共団体が設置する精神・神経疾患等の医療又は研究を行う機関、法律に基づき設立された精神・神経疾患等の医療又は研究を行う法人その他運営委員会が適当と認めた医療又は研究を行う機関に正規の職員として勤務する者

三 運営委員会（第11条第1項に規定する評価部会を含む。）に属さない者

- 3 主任研究者の任期は、3年とする。ただし、3年を限り再任できる。

4 主任研究者は、センター総長の許可を得て、必要最小限のサブグループ（研究班の研究を補助する研究のための組織をいう。）を研究班に置くことができる。

5 総長は、相当の研究能力を有すると認めた者であって次の各号の事項を考慮したものの中から、主任研究者と協議し、かつ、運営委員会に諮って分担研究者を決定する。

一 居住する地域又は所属する大学等による偏りがなく、

二 主任研究者又は分担研究者は、他の研究班に重複して参加できないこと。ただし、総長が必要と認めた場合は、この限りではない。

三 一の研究課題について、一の機関内の同一研究部（大学にあっては講座）に属する研究者の参加は、当該研究機関内で実質的に研究を行っている研究者を優先して、原則として1名とすること。

四 研究遂行上特に必要のあるときは、日本国籍を有しない者又は外国在住の日本国籍を有する者を分担研究者とすることができる。

五 診断・治療研究チーム及び特別プロジェクト研究チームについては、国立病院等のネットワークを活用しなければならないこと。

6 主任研究者は、研究班に必要最小限の研究協力者を置くことができる。

7 主任研究者は、研究班の円滑な運営を図るため、分担研究者の中から幹事を選任することができる。

8 病態解明研究においては、一研究班の研究者（主任研究者を含む。）は原則として10人から15人とする。

(研究班会議)

第8条 研究班会議は、研究分野毎に集中的に、研究チーム毎又は研究班毎に開催する。

(研究成果の公開等)

第9条 研究報告集は、ひとつの研究班が単独で、又は複数の研究班が合同で作成することができる。

- 2 研究成果を関係医学雑誌等に発表するときは、別に定める手続きをとらなければならない。
- 3 主任研究者は、研究報告集の作成、研究発表会（研究班会議、ワークショップ、シンポジウム等をいう。）の開催、インターネットへの掲載、パンフレットの作成及び配布等の方法により、研究成果を他の研究者、医療関係者、患者及び家族、報道機関等に対し広く公開又は広報するように努めなければならない。
- 4 シンポジウムの開催の支援は、原則として、主任研究者に対する公募によるものとし、第11条に規定する中間・事後評価部会により審査の結果適当と認められたものに対して第3条第2項に基づいて設置された研究班が支援を行う。

(運営委員会)

第10条 センターに、研究課題及び研究班を構成する研究者の選考、研究課題毎の委託費の配分額の決定、研究評価その他委託費の適正な運用に関する事項を審議する精神・神経疾患研究委託費運営委員会を置く。

- 2 運営委員会の委員は、24名以内とし、センターの職員、関係行政機関の職員及び学識経験者の中から健康局長が委嘱する。ただし、次項に規定する任期内に70歳を迎える者は、委員になることができない。
- 3 委員の任期は3年（センターの職員及び関係行政機関の職員は、その職務に在職の期間）とする。ただし、連続する再任は、原則として1回とする。
- 4 委員に欠員を生じたときは、これを補充することができるものとし、補充された委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- 5 運営委員会の委員長は、センター総長とし、委員長に事故あるときは、委員の中からあらかじめ委員長が指名した者がその職務を代理する。

(各評価部会)

第11条 運営委員会に、研究評価を行い、その結果を運営委員会に報告して研究の計画的な推進及び調整を諮るため、事前評価部会及び中間・事後評価部会（以下「各評価部会」という。）を置く。

- 2 各評価部会の委員は、運営委員会の委員の中から総長が健康局長と協議して委嘱する。
- 3 各評価部会に委員のほか、健康局長が委嘱する専門委員若干名を置くことができる。
- 4 各評価部会の委員及び専門委員は、各評価部会毎に、あわせて18名以内とする。
- 5 各評価部会の部会長は、委員の互選によって決定する。

(研究評価の方法)

第12条 各評価部会は、厚生労働科学研究に係る評価の実施方法に関する指針（平成14年9月9日）の趣旨に従い、書面により、専門的、学術的観点及び行政的観点から総合的に研究評価を行うものとする。

- 2 研究評価に当たっては、精神・神経疾患等の医療にとっての必要性に重点を置くものとする。
- 3 病態解明研究チームの研究評価に当たっては、研究の独自性や先端性に重点を置き、診断・治療研究チーム及び特別プロジェクト研究チームの研究評価に当たっては、調査対象の規模、信頼性及び臨床への貢献度に重点を置くものとする。
- 4 研究評価に当たっては、必要に応じ、公募研究の応募者若しくは主任研究者に対して各評価部会への出席及び説明を求め、又は関係施設の訪問による調査を実施する。
- 5 各評価部会に、研究チーム毎に当該研究分野の専門家及び厚生省関係部局の職員からなる評価小委員

会を置くことができる。

- 6 評価小委員会は、専門的、学術的観点及び行政的観点から、書面により、及び必要に応じ、関係者に対して評価小委員会への出席及び説明を求めることにより、研究評価を行い、その結果を関係する各評価部会に報告する。
- 7 各評価部会の委員及び評価小委員は、自己の専門外の分野についての研究評価を棄権することができ、自己の所属する研究部門（大学にあっては講座）に所属する者についての研究評価を行うことができない。
- 8 各評価部会の部会長は、各評価部会の委員及び評価小委員の研究評価の結果をとりまとめ、各評価部会を開催して総合的検討を行う。
- 9 研究評価の対象となる事項及び研究評価の方法の詳細は、別に定めるところによるものとする。

（研究評価の結果の報告）

第13条 各評価部会の部会長は、各評価部会の研究評価の結果をとりまとめ、運営委員会に報告しなければならない。

- 2 各評価部会は、研究評価の結果に基づき、主任研究者への助言、主任研究者又は分担研究者の交代、新たに編成すべき研究班等について意見を具申することができる。
- 3 総長は、研究評価の結果を、主任研究者への助言、主任研究者又は分担研究者の交代及び委託費の配分額に関する健康局長との協議の参考資料とすることができる。

（運営委員会等の開催）

第14条 運営委員会及び各評価部会は、総長が健康局長と協議し、必要に応じ召集する。

（雑 則）

第15条 この規程に定めるもののほか、この規定の実施に関して必要な事項は、総長が健康局長と協議して定める。

附 則

- 1 この規程は、平成13年4月1日から施行する。
- 2 精神・神経疾患研究委託費の運用に関する基本方針、精神・神経疾患研究委託費運営委員会運営要領及び評価部会内規は廃止する。
- 3 前項に規定するもののほか、この規程の実施に関して必要な経過措置は、別に定めるところによるものとする。
- 4 平成15年4月1日一部改正

5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員

委員名	所属および役職名	
浅井昌弘	日本橋学館大学人文経営学部教授	学識経験者
糸山泰人	東北大学医学部神経内科学教授	
岩下宏	医療法人北九州病院北九州神経難病研究所長	
大澤真木子	東京女子医科大学小児科学教授	
小澤漣司	群馬大学医学部生理学教授	
木村格	国立療養所西多賀病院院長	
佐藤光源	東北福祉大学大学院教授	
鈴木二郎	国際医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科教授	
仙波恒雄	日本精神病院協会会長	
高嶋幸男	柳川療育センター副施設長	
西間三馨	国立療養所南福岡病院院長	
三品昌美	東京大学大学院医学系研究科分子神経生物学教室教授	
桃井真里子	自治医科大学小児科学教授	
吉本高志	東北大学総長	官職指定委員
上田茂	厚生労働省大臣官房技術総括審議官	
矢島鉄也	厚生労働省社会援護局障害保健福祉部精神保健福祉課長	
藤井充	厚生労働省健康局疾病対策課長	
鈴木英明	厚生労働省健康局国立病院部医療指導課長	
谷口隆	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
金澤一郎	国立精神・神経センター総長	
埜中征哉	国立精神・神経センター武蔵病院院長	
樋口輝彦	国立精神・神経センター国府台病院院長	
高坂新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
今田寛睦	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会事前評価部会委員

委員名	所属および役職名	
浅井 昌弘	日本橋学館大学人文経営学部教授	学識経験者
阿部 敏明	国立のぞみの園常任顧問	
小澤 滸司	群馬大学医学部生理学教授	
木村 格	国立療養所西多賀病院院長	
佐藤 光源	東北福祉大学大学院教授	
長嶋 和郎	北海道大学医学部分子細胞病理教授	
西間 三馨	国立療養所南福岡病院院長	
中谷比呂 樹	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定委員
矢島 鉄也	厚生労働省社会援護局障害保健福祉部精神保健福祉課長	
藤井 充	厚生労働省健康局疾病対策課長	
鈴木 英明	厚生労働省健康局国立病院部医療指導課長	
谷口 隆	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
高坂 新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター国府台病院院長	

7. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会中間・事後評価部会委員

委員名	所属および役職名	
糸山 泰人	東北大学医学部神経内科学教授	学識経験者
大澤 真木子	東京女子医科大学小児科学教授	
太田 龍朗	北林病院名誉院長	
高嶋 幸男	柳川療育センター副施設長	
田中 富久子	横浜市立大学生理学第二教授	
西間 三馨	国立療養所南福岡病院院長	
桃井 真里子	自治医科大学小児科学科教授	
山崎 晃資	東海大学附属相模高等学校長	官職指定委員
中谷 比呂樹	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	
矢島 鉄也	厚生労働省社会援護局障害保健福祉部精神保健福祉課長	
藤井 充	厚生労働省健康局疾病対策課長	
鈴木 英明	厚生労働省健康局国立病院部医療指導課長	
谷口 隆	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
埜中 征哉	国立精神・神経センター武蔵病院院長	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター国府台病院院長	
高坂 新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
今田 寛睦	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

8. 平成15年度精神・神経疾患研究委託費課題

課題番号	研究課題	主任研究者 (所属及び氏名)	委託費 (単位:千円)	研究終了 予定年月日	研究者数 (人)
13指-1	てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究	国立療養所静岡神経医療センター 院長 藤原 建樹	19,000	平成16年 3月	16
13指-2	統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究	国立精神・神経センター 武蔵病院副院長 浦田重治郎	19,000	"	25
13指-3	アルコール・薬物関連障害の病態と治療に関する総合的研究	国立療養所久里浜病院 名誉院長 白倉 克之	18,000	"	22
13公-1	遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 武田 伸一	60,000	"	24
13公-2	中枢性神経疾患のリハビリテーション機器の臨床応用に関する研究	国立精神・神経センター 武蔵病院院長 山口 明	9,000	"	10
13公-3	遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立及び治療に関する研究	名古屋大学医学部 神経内科教授 祖父江 元	17,000	"	8
13公-4	外傷性ストレス関連障害 (PTSD) に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 金 吉晴	9,000	"	10
14指-1	政策医療ネットワークを基盤にした精神医療のあり方に関する研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 斎藤 治	29,750	平成17年 3月	8
14指-2	睡眠障害の診断・治療ガイドラインを用いた臨床的実証研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 内山 眞	10,000	"	16
14指-3	感情障害の治療ガイドラインを用いた臨床実証的研究	東京医科歯科大学大学院 助教授 本橋 伸高	21,000	"	13
14指-4	二分脊椎症の診断, 治療及び予防システムに関する研究	東京慈恵会医科大学 教授 阿部 俊昭	15,000	"	15
14指-5	筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 川井 充	45,000	"	37
14指-6	筋ジストロフィーのケアシステムとQOL向上に関する総合的研究	国立療養所南九州病院 院長 福永 秀敏	41,000	"	29
14指-7	重症心身障害児(者)の病因解明と治療法開発に関する研究	国立療養所三重病院 院長 神谷 齊	42,000	"	16
14指-8	注意欠陥/多動性障害の総合的評価と臨床的実証研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 齊藤万比古	14,000	"	16
14指-9	心身症の診断・治療ガイドラインを用いた評価法の開発に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 小牧 元	11,000	"	13
14指-10	摂食障害の新たな診断・治療ガイドライン作成と臨床的実証研究	国立精神・神経センター 国府台病院部長 石川 俊男	11,000	"	15
14公-1	精神疾患における脳の画像解析学的研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 松田 博史	17,000	"	15
14公-2	境界性人格障害の新しい治療システムの開発に関する研究	東京慈恵会医科大学 精神医学講座教授 牛島 定信	9,000	"	10
14公-3	神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究	東京大学大学院医学系研究科 教授 辻 省次	19,000	"	16
14公-4	筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究	帝京大学医学部 神経内科教授 清水 輝夫	78,000	"	38
15指-1	精神科在院患者の地域移行, 定着, 再入院防止のための技術開発と普及に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 安西 信雄	13,000	平成18年 3月	8
15指-2	中枢神経系の潜在的損傷修復能の賦活化に関する開発的研究	国立精神・神経センター神経研究所 部長 和田 圭司	18,000	"	7
15指-3	政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究	国立精神・神経センター 国府台病院部長 湯浅 龍彦	18,000	"	38
15指-4	発達期に発症する外因性脳障害の診断・治療ガイドラインに関する臨床的実証研究	埼玉医科大学総合医療センター 総合産婦科医療センター長 田村 正徳	18,000	"	17
15公-1	精神疾患の分子病態解明による新しい治療・予防法の開発に関する研究	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 山脇 成人	20,000	"	15
15公-2	ジストニアの疫学, 診断, 治療法に関する総合的研究	国立相模原病院 神経内科院長 長谷川一子	18,000	"	18
15公-3	発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 湯浅 茂樹	18,000	"	15
15公-4	精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と分子遺伝学的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 後藤 雄一	20,000	"	9
合 計			656,750		499

国立^{精神}神経センター神経研究所年報
第18号（通巻26号）平成15年度

発行 平成16年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 西野一三
武田伸一
印刷 有限会社新和印刷

国立^{精神}神経センター神経研究所
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1
電話 042 (341) 2711
