

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第19号（通巻27号）

平成16年度

**National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry**

— 2004 —

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第19号（通巻27号）

平成16年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成17年3月16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16年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 平成16年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	14
5. 平成16年度神経研究所研究発表会（第26回）（表4）	16
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	23
2. 疾病研究第二部	32
3. 疾病研究第三部	39
4. 疾病研究第四部	47
5. 疾病研究第五部	53
6. 疾病研究第六部	56
7. 疾病研究第七部	58
8. 診断研究部	68
9. 微細構造研究部	72
10. 代謝研究部	77
11. 免疫研究部	81
12. 遺伝子工学研究部	93
13. 遺伝子疾患治療研究部	97
14. モデル動物開発部	105
15. 実験動物管理室	109
16. ラジオアイソトープ管理室	110
III. 委員会	113
雑誌名	118
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16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。以来17年余り、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、世界中にその名が知られるに至り、国内で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重要視されている。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。本研究でも、研究手法として生理学や画像解析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。平成17年3月には精神保健研究所がここ小平の地に移転してきたこともあり、この研究の流れは益々加速されるであろう。

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年度末からは実験動物研究施設および霊長類飼育研究施設の機能強化を目的とし、中型実験動物棟の増改築が開始された。さらに、平成16年度には精神保健研究所の移転のため新しい第3研究棟が建設された。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16年度には、疾病研究第五部長として Washington Univ. から荒木敏之氏を迎えた。

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、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作動しており、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た。

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には、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室長の任期付採用があるが、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。平成16年度においてはこの制度により採用された室長は5名にのぼる。

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、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152編であり、本年度の優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、Hum. Mol. Genetics 13(21): 2699-2708, 2004 (疾病研究第三部), J. Clin Invest. 113(11): 1631-1640, 2004 (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「行動とタンパク質～ジストロフィン欠損マウスにおける情動行動の変容と扁桃体神経回路網異常～」(疾病研究第四部), 「電子線トモグラフィによる細胞膜骨格構造の3次元可視化」(微細構造研究部), ポスター発表部門 The Very Best Presentation 賞には「ε-サルコグリカン遺伝子導入による LGMD2D モデルマウスの筋症状の改善」(遺伝子疾患治療研究部), The Most Promising Presentation 賞には「in utero electroporation による外来遺伝子導入法を用いたマウス扁桃体形成機構に関する研究」(微細構造研究部) 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6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、センター内でも企画課を中心に体制を備えている。

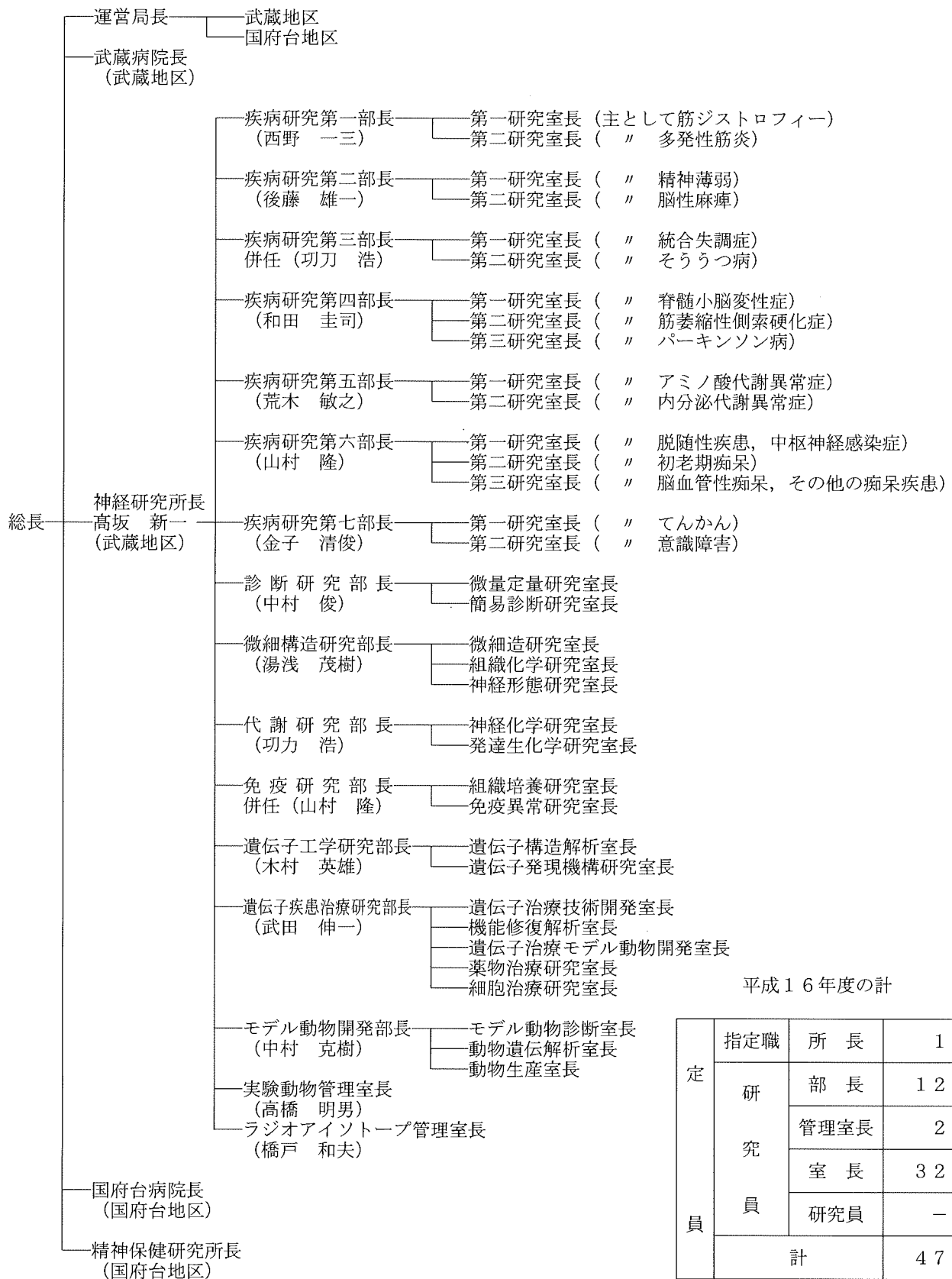
本年度は科学技術振興調整費による中核的拠点 (COE) 育成計画最終年度に当たるし、平成9年度から開始された厚生労働科学研究費については本研究所からはこころの健康科学をはじめ、ヒトゲノム・再生医

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，46件も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5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研究の益々の研究の発展が望まれる。

平成17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16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	研究員	—
計			47
流動研究員			45
賃金			9
合計			101

3. 平成16年度 神経研究所構成員 (表2)

部 名	部 長	室 長	研 究 員	併任研究員	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 △研究見習生	研究 雇 上
疾病研究第一部	西野 一二	林 由起子 野口 悟		川井 充 (~16.8.31) 南 成祐	浅田 知栄 作田 亮一 平澤 恵理 水野 裕司 (16.4.1~) 村上 信行 (16.4.1~) GOH KHEAN JIN (17.1.5~17.1.22) Kum Thong WONG (17.1.21~17.2.2)	田中 幹人 (16.4.1~16.7.31) 吳 士文 (16.8.20~17.3.31) 西垣 裕 (~16.8.31) Teerin Liewluck (16.1.1~17.3.31) Malicdan May Christine Vergara (17.1.20~) Astejada (17.1.20~) Astejada Mima Nolasco (17.1.20~) 黒川 留美 (17.1.1~17.1.31) 黒川 留美 (17.1.1~17.1.31) 藤田 裕子 (17.1.1~17.3.31)	*小川 恵 (17.1.1~17.3.31) *川原 玄理 (16.8.1~17.3.31)	○金子 加奈子 *陳 怡嘉 (16.4.1~16.8.31)	※小川 恵 (~16.12.31) ※藤田 雅子 (~16.12.31) ※黒川 留美 (~16.12.31) 川原 玄理 (~16.7.31) 田中 幹人 (16.8.1~) 西垣 裕 (16.9.1~17.3.31) ※鍾澤 薫 (16.4.1~) ※計良 陽子 ※南 久美子	山中 岳 (~17.3.31) 永野 敦 松本 浩 (~17.3.31) 大橋 裕子 石河 朝子 曾根 翠 原 元彦 杉江 和馬 牧野 道子 村山 恵子 石川 晴美 (~17.3.31) 小澤 律子 (~17.3.31) 大熊 彩 (~17.3.31) 荒畑 創 笠畑 尚喜 (16.4.1~) 村上てるみ (16.4.1~) カルロス イバワ (16.4.1~) 岡田 麻里 (16.9.6~)	光村 征子 植松 富美枝 濱田 恵理子 (~16.9.30) 久野 かほる (17.1.4~)	

部 名	疾病研究第二部	部 長	後藤 雄一	室 長	伊藤 雅之 井上 健	研 究 員		併任研究員	加我 牧子 稲垣 真澄 (16.6.16~) 小牧 宏文 中川 栄二	客員研究員	朝田 隆 (16.6.16~) 水口 雅 (16.9.1~) 中田 和人 (16.4.1~) 久保田 健夫 (16.4.1~)	流動研究員	福田 哲也 (~17.3.31) 三牧 正和 (16.4.1~17.3.31) 高野 亨子 (16.4.1~) 伊藤 亨子 (17.3.1~)	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	○加藤 万由子 * 田 辺 光 子 (~17.3.31) * 大 科 京 子 * 村 上 直 生 (17.2.1~) * 江 口 桂 子 (17.2.1~)	外 来 研 究 員 ※外来研究補助員	※山田 祐子 ※甲藤 美幸 (~17.3.31) ※山下 典夫 ※鈴木弥和子 (~16.6.30)	研 究 員 △研究見習生	小林 奈麻子 横 銭 拓 (~17.3.31) 小 穴 信 吾 (~17.3.31) 藤 井 幸 晴 柚 木 克 之 (~17.3.31) △岩田那由太 (~17.3.31) △村瀬 真治 (~17.3.31) 山 口 恭 緒 子 (~16.7.31) 飯 田 繪 梨 (16.4.1~17.3.31) 井 手 秀 平 (16.4.1~) 大 澤 麻 記 (16.4.1~17.3.31) 石 黒 秋 生 (16.5.1~17.3.31) 細 田 夢 (16.6.16~17.3.31) 加 藤 俊 徳 △辺見 智恵子 (16.11.29~) 寺 岡 裕 司 (17.1.1~) 坂 井 篤 子 (17.3.7~) 加 賀 谷 亮 (17.3.7~) 柳 井 明 子 (17.3.7~) 金 梅 武 志 (17.3.28~17.3.31)	研 究 雇 上	熊谷 昭六 武井 淳子 (17.1.17~17.3.31)
-----	---------	-----	-------	-----	---------------	-------	--	-------	--	-------	--	-------	--	-------------------------------------	-----------------------	---	-----------------------	--	-----------------	---	---------	-------------------------------------

部名	疾病研究第三部	部長	切刀 浩 (併任部長)	室長	北條 浩彦 (~16.4.30) 橋本 亮太 沼川 忠広 (16.12.1~)	研究員		併任研究員	小宮山 徳太郎 (~17.3.31) 瀧谷 浩男 中林 哲夫 岡本 長久 穴見 公隆 (~17.3.31) 原田 誠一 (16.10.1~17.3.31) 大西 隆 (16.10.1~)	客員研究員		流動研究員	田所 和幸 (~17.3.31) 矢ヶ崎 有希 熊丸 絵美 (16.4.1~16.10.31) 菅我 朋子 (17.3.1~)	科学技術振興調整費(*COE研究員)	野口 広子 (17.3.1~17.3.31)	○センター研究員 *センター研究助手	*重盛美貴子	外来研究員 ※外来研究補助員	岡田 武也 (~17.3.31) 沼川 忠広 (~16.11.30) 服部 聡子 (~17.3.31) 熊丸 絵美 (16.11.1~)	研究員	千葉 幸恵 (16.6.1~) 堀 弘明 森 健之 △田中美穂 (~17.3.31) 後藤 有理子 桐林 雅子 (~17.3.31) 廣井 有理 (16.8.1~) 山下 晃史 (16.8.1~) 森 智恵 (16.8.1~) 植崎 梓 (16.11.1~17.3.31) 真木 麻子 (16.11.1~17.3.31) 井上 直子 (16.11.1~17.3.31) △岡本 洋平 (16.11.1~) 泉 愛子 (16.12.16~) 岡戸 恵子 (16.2.1~17.3.31) 尼西政 吳地尼出提 (17.3.1~) 北澤 裕美 (17.3.1~)	研究員	野口 広子 (16.4.1~17.2.28) 志津野 朋子 藤田 玲子 (~16.8.31) 山中 剛 (16.4.1~16.9.16) 岡野 愛子 (16.9.1~) 井上 知枝 (16.10.1~17.3.31) 岡田 景子 (16.10.16~) 高橋 三栄子 (16.12.1~17.3.31)
----	---------	----	----------------	----	---	-----	--	-------	---	-------	--	-------	---	--------------------	---------------------------	-----------------------	--------	-------------------	---	-----	--	-----	---

部 名	部 長	室 長	研 究 員	併任研究員	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 生 △研究見習生	研 究 雇 上
疾病研究第五部	切刀 浩 (~17.1.31) 荒木 敏之 (17.2.1~)	桃井 隆				宮島 浩志 (~16.9.30) 寺西 峰 (17.1.1~17.3.31)		*北山 雅子	藤田 恵理子 高鹿 依子 野畑 重教 (16.11.1~17.3.31)	江添 隆範 (~17.3.31) 城間 直秀 (~17.3.31) 田辺 裕子 (16.6.1~) △松崎 鮎美 (16.11.8~) 籠野 美成子 (17.3.1~17.3.31)	尾関 里美 寺西 峰 (16.11.1~16.12.31)
疾病研究第六部	山村 隆	荒木 亘 青木 俊介 泉 明宏 (17.1.1~)			田平 武 (~17.3.31)	村山 紀代子		*下地 公子 (~17.1.15) *小内 玲子 (17.2.1~)	斎藤 伸哉 (~17.1.31)	武田 和也 (~17.3.31)	武田 美穂 (17.3.1~)
疾病研究第七部	金子 清俊 (~17.3.31)	田中 眞彦 (~17.3.31) 北條 浩彦 (16.5.1~)			池袋 一典 (16.4.1~17.3.31)	逆瀬川 裕二 (~17.3.31) 斎藤 直子 (~17.3.31) 渡辺 則幸 (16.4.1~)		○田村 美子 (16.4.1~) *南里エンリク (~17.3.31) *太田 千秋 (~17.3.31)	逆瀬川 如美 ※和島 修子 (~17.3.31) ※石橋 真代子 (16.4.1~17.3.31) ※定塚 昌子 (16.4.1~17.3.31) ※山田 真紀子 (16.4.1~17.3.31) ※渡邊 光大 (16.4.1~17.3.31)	石田 和之 (~17.3.31) 大久保 卓哉 野間 崇央 (~17.3.31) 大西 悠亮 (16.5.1~) 小見 和也 (16.4.1~) 坂井 登紀子 (17.3.1~)	

部	部名	部長	室長	部長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	学術振興調整費(*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	研究員
診断研究部	中村 俊	荻野 孝史 井上 高良			高橋 征三 横須賀 誠		刑部 仁美 (~16.4.30) 中田 博子 (16.4.1~16.7.31) 星野 光伸 (~16.9.30) 國本 正子 井上 由紀子 (16.9.1~17.3.31) 小柴満美子 (17.1.1~17.3.31) 船津 重雄 (16.4.1~)	*中田 博子 (16.8.1~17.3.31) *大崎 加奈枝 (17.1.1~17.3.31)	○河野 朋子 ○伊丹 千晶 *高山 明美	大崎加奈枝 (~16.12.31) 佐原 賢謹 (~17.3.31) 熊ノ郷晴子 大平 耕司 (~17.3.31) ※浅見 淳子 (16.5.1~) ※刑部 仁美 ※佐々木典子 (~17.3.31) ※佐々木博世 (~17.3.31)	小柴満美子 (~16.12.31) 小幸田 緑 千葉 幸高 (~16.5.31) 井上 由紀子 (~16.8.31) 堀江 真一郎 (16.4.1~)		
微細構造研究部	湯浅 茂樹	菊池 愛子 (17.3.31) 藤井 秀太 諸根 信弘 (17.2.1~)			西塚 雅子 先崎 浩次 (16.9.1~17.3.31) 楠見 明弘 (16.4.1~17.3.31)		中平 英子 長谷川 明子 福村 怜子 相馬 美歩		*松本千佳子	小塚 芳道 ※鎌形雄美子	諸根 信弘 (~17.1.31) 野口 由紀子 (~17.3.31) 前川 素子	平田 純子 (16.8.30~17.3.31)	
代謝研究部	高坂 新一 (~17.1.31) 功力 浩 (17.2.1~)	赤澤 智宏 内野 茂夫			高松 研 中嶋 一行 谷藤 高子 (16.4.1~17.3.31)	井上 和秀 (~17.3.31)	星 雅人 (~16.4.30) 内山 孝由 (16.4.1~) 興五沢 里美 松村 直人 (16.4.1~)	*奥野 孝枝 (17.1.1~17.3.31)	○大澤 圭子 ○神島 和代 (~16.12.31) *鈴木 恵里 (17.2.1~)	※中村 泰子 ※恩藤由美子 (~16.5.31) 本間 豊 (~17.3.31) ※布 由紀子 奥野 孝枝 (~16.12.31) 星 雅人 (16.5.1~)	生駒 悦子 (~17.3.31) 都築 早美 (~16.9.30) 小川 順子 (~17.3.31) 堤 も絵 (~17.3.31) 兼清 貴久 (16.5.24~17.3.31) 福本 典子 (16.5.24~17.3.31)		

部名	免疫研究部	部長	山村 隆 (併任部長)	室長	三宅 幸子 佐藤 雅一	研究員	川村 則行 (~17.3.31) 遠藤 真澄 林 幼偉 (17.1.1~)	客員研究員		流動研究員	林 幼偉 (~16.11.30) 尾上 祐行 Michael-Mark- Teil (~16.8.20) 大塚 敬男 (16.10.1~17.3.31) 海江田 信二郎 (16.4.16~)	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	*林 幼偉 (16.12.1~16.12.31)	○センター研究員 *センター研究助手	○任海 千春 *加固貴美子	外来研究員 ※外来研究補助員	荒浪 利昌 大木 伸司 升村 誠 (~17.3.31) John Ludovic Croxford 秦 信子 (16.6.1~16.10.29) ※水野 美歩 ※古澤 雅子	研究員 △研究員 習生	飯森 洋史 (~17.3.31) 千葉 麻子 (~16.5.7) 酒見正太郎 (~17.3.31) 作石かおり Julia Schween (16.7.1~16.8.20) 大塚 敬男 (~16.9.30) 齋藤 博彦 (~16.5.31) 土居 芳充 (16.7.1~) 宮崎 隆穂 (16.4.1~17.3.31)	研究員 上	金森 直美 木甲斐由紀 相馬 千鶴 高橋 照美 (~16.7.9) 真野 登美子 (16.4.1~) 東 真弓 (16.8.16~) 西川 康子 (16.11.1~17.3.31)
部名	遺伝子工学研究部	部長	木村 英雄	室長	石井 功 (~17.3.31) 榎戸 靖	研究員		客員研究員		流動研究員	梅村 賢 (~17.3.31) 平木 啓子 (16.4.1~)	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	*鈴木 憲里 (~17.1.31) *岩沢 和 (~17.3.31)	外来研究員 ※外来研究補助員	永井 康雄 木村 由佳 (~17.3.31) ※奥山 康子 (~17.3.31)	研究員 △研究員 習生	津金 麻美子 行方 和彦 (16.7.20~16.8.13)	研究員 上	今澤 正興 (~17.3.31) 申 峰基 (~16.11.30) 土屋 秀憲 (16.12.1~17.3.31) 赤星 軌征 (16.4.1~17.3.31)

部名	遺伝子疾患 治療研究部	部長	武田 伸一	室長	吉田 幹晴 今村道博 鈴木 友子 高津 美樹	併任研究員	尾方 京久 (16.10.15～)	客員研究員	池本 隆昭 (～17.3.31) 若尾 義人 山谷 吉樹 (16.4.1～) 湯淺 勝敏 (17.1.1～)	流動研究員	上住 聡芳 (～16.12.31) 木下 和枝 (～17.3.31) 増田 智 (17.1.1～17.3.31) 原野 千加 (17.1.1～17.3.31) 西山 草代 (16.4.1～) 和田 倫子 (16.4.1～)	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	○湯淺 勝敏 (16.8.1～16.12.31) *上住 聡芳 (17.1.1～17.3.31)	○深瀬 明子 *中川 良子 *原野 千加 (～16.12.31)	外来研究員 ※外来研究補助員	湯淺 勝敏 (16.4.1～16.7.31) 池本 円 深田宗一朗 横田俊文 ※佐藤 直子	研究員 △研究見習生	篠田 雄一 石井亜紀子 吉村まどか (～17.3.31) 佐藤克二郎 (～17.3.31) Ampong Beryl Nyamekye 望月 靖史 (～17.3.31) 弓削田 直子 (～17.3.31) 藤井 洋子 志賀 和雄 大出 貴士 (～17.3.31) 大島 幸子 (17.1.1～) Dwi Pramono Sarangat (16.12.11～16.12.20) 浦澤 延幸 (16.4.1～) 鈴木 直輝 (16.4.1～) 高橋 文二 (～17.3.31) 島崎 雅司 (16.6.1～) △内藤 貴子 (17.2.21～)	研究員上	増田 智 (～16.12.31) 渡辺 恭江
----	----------------	----	-------	----	---------------------------------	-------	----------------------	-------	--	-------	--	-----------------------------	-----------------------	---	---	-------------------	--	---------------	---	------	------------------------------

部 名	部 長	室 長	研 究 員	併任研究員	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 生 △研究員習生	研 究 雇 上
モデル動物開発部	中村 克樹	萩原 康子 石橋 英俊 (16.4.1~) 泉 明宏 (併任) (17.1.1~)	望月 秀紀 (16.4.1~) 山中 創 (16.11.1~)				*中村 徳子 (17.3.1~17.3.31)	*北原 正子 (~17.3.31) *渡部 麻衣子	緑川 晶 竹本 篤史 (16.4.1~) 石橋 真里 (16.4.1~)	中垣 慶子 (16.5.1~) 横山 修 (16.4.1~) 倉岡 康治 (16.4.1~)	
実験動物管理室		高橋 明男	笹野 百合子 (16.8.1~17.1.31)					*中牟田 陽子 (16.4.1~)			笹野 百合子 (16.7.16~16.7.31)
ラジオアイソ トープ管理室		橋戸 和夫	川島 均 (16.4.1~)					○小林 悦子 *西村 桂子 *山下りえ子			
所 長 室									※馬場 公恵		

4. 平成16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16年 4.9	土田邦博 徳島大学分子酵素学研 究センター	細胞増殖・分化因子による骨格筋形成と再生医学	遺伝子疾患治療研究部
4.14	David Bredt カリフォルニア大学サン フランシスコ校	Stargazin と PSD 95 によるシナプス可塑性の制 御	疾病研究第四部
4.20	出澤真理 京都大学大学院医学研究 科 生体構造医学講座	骨髄間質細胞からの神経並びに筋細胞への選択的 誘導と再生医療への応用	所長室
4.21	木下彩栄 京都大学大学院医学研究 科	アルツハイマー病関連蛋白による細胞内情報伝達 機構	疾病研究第六部
4.23	塩田邦郎 東京大学大学院 農学生命科学研究科	DNAメチル化によるエピジェネティクス制御系	遺伝子疾患治療研究部
4.28	服部成介 東京大学医科学研究所	プロテオーム解析による細胞内シグナル伝達系の 研究	診断研究部
6.15	鈴木基司 National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH	ミトコンドリア制御の分子機構 ——タンパク質立体構造の視点から——	疾病研究第三部
7.14	David E. Housman マサチューセッツ工科大学	ハンチントン病について	総長室
7.20	Daniel R. Weinberger National Institute of Mental Health, NIH	Genes, cognition, and emotion.	疾病研究第三部 第一病棟部
8.9	中井浩之 スタンフォード大学医学 部小児科学教室	Mechanisms of persistent expression from AAV vectors in the liver.	遺伝子疾患治療研究部
9.17	林 基治 京都大学霊長類研究所 分子生理研究部門	霊長類大脳皮質の発達と老化の分子基盤	モデル動物開発部
9.27	Olivier DANOS Genethon 研究所長	AAV-based gene therapy of Duchenne Muscular Dystrophy: microdystrophins and exon skipping.	遺伝子疾患治療研究部
10.19	ラスロ・ダックス セゲド大学	The structure and function of calcium transport system and the role of calcium in muscle differentiation and adaptation.	遺伝子疾患治療研究部
11.11	Urs T. Ruegg University of Geneva	Pharmacological Approaches to the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy using the mdx Mouse Model.	遺伝子疾患治療研究部 疾病研究第四部
11.17	Micheal kotin National Heart, Lung and Blood Institute, NIH	Delivering genes with engineered viruses; Practical and theoretical considerations.	遺伝子疾患治療研究部
11.24	別所康全 奈良先端科学技術大学院 大学	発生過程を制御する分子時計のメカニズム	代謝研究部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
11.30	Givlio Cossu Institute of Cell	Mesoangioblasts, Vessel associated stem cells.	遺伝子疾患治療研究部
12. 9	James R. Lupski Baylor College of Medicine	Genomic basis of disease: Genomic architecture and susceptibility to DNA rearrangement.	疾病研究第二部
12.15 ～16	COEシンポジウム	心をみる・心を知る (於：センチュリーハイアット東京)	モデル動物開発部 微細構造研究部 疾病研究第四部
平成17年 2. 7	岩井一宏 大阪市立大学大学院 医学研究科	ユビキチン修飾系による選択的蛋白質識別メカニ ズム –酸化蛋白質の識別機構を中心に–	代謝研究部
2.16	Francesca Aloisi Istituto Superiore di Sanita. Rome, Italy	Unveiling the enigma of the central nervous system as a favourable environment of the induction for humoral immunity.	免疫研究部
2.23	有村卓朗 東京医科歯科大学難治疾 患研究所分子病態分野	横紋筋特異的ラミノパチーモデルマウスの病態解 析	遺伝子疾患治療研究部
3. 7	高橋和也 European Neuroscience Institute (Goettingen)	ミクログリアTREM2による炎症抑制性食食作用	免疫研究部
3.11	亀井康富 国立健康・栄養研究所	生活習慣病の発症および予防における骨格筋での 核内受容体コファクターの役割	遺伝子疾患治療研究部
3.14	Vijay K. Kuchroo Harvard Institutes of Medicine	Tim family of genes and their role in autoimmunity.	免疫研究部
3.24	Vipin Kumar Torrey Pines Institute for Molecular Studies. USA	Different glycolipid-reactive "NK T cells" can be targeted to intervene autoimmunity.	免疫研究部
3.24	Noboru Hiroi Albert Einstein College of Medicine	染色体2 2q1 1 : 統合失調症のマウスモデル	所長室
3.28	Zsolt Illes University of Pécs Hungary	Mechanisms of autoimmune tolerance in genetically engineered mouse models of multiple sclerosis.	免疫研究部

- 国際セミナー 16
- 神経研究所セミナー 10
- 国際シンポジウム 2

5. 平成16年度 神経研究所研究発表会 (第26回) (表4)

平成17年3月15日(火)～16日(水)

神経研究所セミナー室

平成17年3月15日(火)

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 疾病研究第七部

人工抗体を用いた、ジストログリカンのプロセッシング異常の解析

渡辺則幸、笹岡俊邦¹、西野一三²、○田中寅彦

(¹基礎生物学研究所 神経生化学、²疾病研究第一部)

13:30～13:50 疾病研究第六部

2種のAPH-1の γ セクレターゼ複合体における役割

○荒木 亘、斎藤伸哉、村山紀代子

13:50～14:20 疾病研究第五部

今後の当研究部における末梢神経研究の方向性

○荒木敏之、館野美成子

14:20～14:50 疾病研究第四部

行動とタンパク質～ジストロフィン欠損マウスにおける情動行動の変容と

扁桃神経回路網異常～

○ 関口正幸、圖子田康、吉田瑞子、上地さり、山田祐子、和田圭司、
佐原資謹*、横須賀誠*、熊ノ郷晴子*、中村 俊*

(*診断研究部)

15:00～15:30 疾病研究第三部

グルココルチコイドや抗うつ薬投与後の大脳皮質ニューロンにおける脳由来

神経栄養因子(BDNF)の機能変化

○沼川忠広、矢ヶ崎有希、熊丸絵美、切刀 浩

15:30～16:00 疾病研究第二部

Mecp2-A 欠損の生後発達脳に与える影響

○伊藤雅之、後藤雄一、Candice Ginn Tahimic*、栗政明弘*、

押村光雄* (*鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学専攻)

16:00~16:30 疾病研究第一部

エメリン・ラミン A / C・エメリンラミン A / C 二重欠損マウスの解析

○小澤律子、林由起子、野口 悟、埜中征哉、西野一三

16:30~16:45 実験動物管理室

小型実験動物研究施設における設備・機能改善について

○高橋明男

16:45~17:00 ラジオアイソトープ管理室

本年度の R I 管理業務について

○橋戸和夫、川島 均、小林悦子、西村桂子、山下りえ子

平成17年3月16日(水)

<口頭発表>

9:00~9:30 モデル動物開発部

ニホンザルにおける音の順序の知覚

○泉 明宏

9:30~10:00 遺伝子疾患治療研究部

筋再生に対する新たな骨格筋 SP 細胞分画の関与

○上住聡芳、尾嶋孝一、深田宗一郎、増田 智、鈴木友子、武田伸一

10:00~10:30 遺伝子工学研究部

培養神経細胞に対する硫化水素のテトラゾリウム塩還元活性促進効果

○梅村 賢、木村英雄

10:30~11:00 免疫研究部

Over-expression of V α 19-J α 33 Invariant NKT cells Regulate Clinical Disease in a Model of Multiple Sclerosis

○ J. Ludovic Croxford, Sachiko Miyake, Michio Shimamura *, Takashi Yamamura

(* Mitsubishi Kasei Inst. Of Life Sciences, Tokyo.)

11:10~11:40 代謝研究部

細胞外 ATP によるミクログリア遊走能の調節機構の解明

○大澤圭子、佐々木洋¹、中村泰子、赤澤智宏、井上和秀²、高坂新一

(¹Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine、²九州大学大学院・薬学研究院、薬効解析学分野)

11:40~12:10 微細構造研究部

電子線トモグラフィーによる細胞膜骨格構造の3次元可視化

○諸根信弘、臼倉治郎¹、小塚芳道、湯浅茂樹、楠見明弘²

(¹名大医、²京大再生研)

12:10~12:40 診断研究部

Presenilin 1 FAD mutant 過剰発現 transgenic マウスにおけるシナプス機能異常の解析

○佐原資謹、森(川上)典子¹、横須賀誠²、落石知世³、河野朋子、

圖子田康⁴、関口正幸⁴、和田圭司⁴、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、³産業技術総合研究所・脳神経、⁴疾病研究第四部)

12:40~ 写真撮影

15:00~17:00

<ポスター発表>

疾病研究第七部

Evaluation system for siRNA duplexes conferring allele-specific gene silencing

Yusuke Ohnishi, Kazuya Omi, Yoshiko Tamura, Katsushi Tokunaga¹,
Kiyotoshi Kaneko,

○ Hirohiko Hohjoh

(¹Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)

疾病研究第六部

BACE1と相互作用する膜タンパク NogoB の同定

○村山紀代子、斎藤伸哉、亀谷富由樹*、荒木 亘

(*東京都精神医学総合研究所)

疾病研究第五部

Distribution of RA175/ TSLC1/ SynCAM, a member of the immunoglobulin superfamily, in the developing nervous system

○ Eriko Fujita, Yuko Tanabe, Yoriko Kouroku, Takashi Momoi

疾病研究第四部

siRNAによるハンチントン病モデルマウスの臨床的および病理学的レスキュー

○劉 万兆、王 玉来、村田美穂、和田圭司、金澤一郎

疾病研究第三部

豊かな飼育環境による抗うつ効果と神経新生

○服部聡子、橋本亮太、宮川 剛¹、前野浩巳²、和田圭司²、功刀 浩
(京都大学医学研究科先端領域融合医学研究機構¹、疾病研究第四部²)

疾病研究第二部

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

○三牧正和、小牧宏文、和泉美奈、後藤雄一、桐野陽平*、鈴木 勉*
(*東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻)

疾病研究第一部

ER Stress Response in Autosomal Dominant Reducing Body Myopathy (ADRBM)

○Teerin Liewluck, Maki Ohsawa, Masayuki Sasaki, Katsuhisa Ogata,
Rumi Kurokawa, Yukiko Hayashi, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino

実験動物管理室

動物の輸入届出制度の実施について

○高橋明男

ラジオアイソトープ管理室

microRNA ライブラリの作成

○川島 均、橋戸和夫

モデル動物開発部

精神・神経疾患霊長類モデル作出・維持のための基礎的発生工学技術の開発

○石橋英俊、中村克樹

遺伝子疾患治療研究部

ε-サルコグリカン遺伝子導入による LGMD2D モデルマウスの筋症状の改善

○今村道博, 望月靖史, Eva Engvall (The Burnham Institute),
武田伸一

遺伝子工学研究部

てんかんモデル動物であるスフィンゴシン1リン酸受容体2 (S1P₂) 欠損マウスの脳内遺伝子発現変化

○赤星軌征、榎戸 靖、木村英雄、石井 功

免疫研究部

多発性硬化症 NK 細胞の新規マーカー CD11c

○荒浪利昌、三宅幸子、山村 隆

代謝研究部

Iba1-EGFP トランスジェニックマウスの解析；生体内ミクログリアの可視化技術の開発

○平澤孝枝、大澤圭子、中村泰子、赤澤智宏、内野茂夫、高坂新一

微細構造研究部

in utero electroporation による外来遺伝子導入法を用いたマウス扁桃体形成機構に関する研究

○相馬美歩、湯浅茂樹

診断研究部

胎児期に誘導された人工的な髭パターンは髭バレル投射路の各受容野パターンに再現される

○大崎加奈枝、中村 俊

18：00～ 懇親会（神経研究所3号館セミナー室およびロビー）

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、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・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い。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、シームレスに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, 南 成祐

(客員研究員) 浅田知栄, 作田亮一, 平澤恵理, 村上信行, 水野裕司, Goh Kheanjin,
Kum Thong Wong

(流研究員) Teerin Liewluck, 吳 士文, 小川 恵, 藤田雅子,
マリクダン メイ クリスティン ベルガラ, アステジャーダ ミナ ノラスコ

(センター研究員) 金子加奈子

(センター研究助手) 陳 怡嘉

(研究生) 荒畑 創, 小澤律子, 笠畑尚喜, 村上てるみ, カルロス イバラ, 岡田麻里,
石河朝子, 石川晴美, 大橋裕子, 大熊 彩, 杉江和馬, 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

(外来研究員) 川原玄理, 田中幹人, 西垣 裕

(外来研究補助員) 黒川留美, 計良陽子, 南 久美子, 館澤 薫

(研究費雇上) 光村征子, 植松富美枝, 濱田恵理子, 久野かほる

II. 研究活動及び研究紹介

1) ライソゾーム性筋疾患の病態解明と治療法開発に関する研究

ライソゾーム性筋疾患は、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、患者細胞ではシアル化が低下していること、この低シアル化は 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。

一方、Danon 病を中心とする自己貪食性ミオパチーは、筋鞘膜の性質を有する膜で囲まれた自己貪食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF) の出現を特徴とすることを明らかにしてきた。AVSF が出現する疾患には、Danon 病以外には X 連鎖性過剰自己貪食性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA) が知られていたが、この両疾患以外にも少なくとも 2 つの病型が存在することを見出している。これら疾患におけるオートファジー異常の病態を明らかに

して治療法開発への手掛かりを得るとともに、未だに不明な点の多い骨格筋におけるオートファジーの全容解明を目指している。

2) 核膜病の病態解明と治療法開発に関する研究

核内膜および核ラミナの蛋白質異常による遺伝病(核膜病)は, Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー(EDMD)の原因遺伝子の発見から始まり, 神経・筋疾患, 心疾患のみならず, 骨・関節疾患, 代謝異常や老化などといった多くの病態と関わっていることが相次いで明らかにされてきている。EDMDは筋ジストロフィー, 関節拘縮, 心伝導障害を伴う心筋症を3主徴とする遺伝性疾患であり, エメリン遺伝子(EMD)の変異によるX染色体劣性型とラミンA/C遺伝子(LMNA)の変異による常染色体型が知られている。驚くべきことにLMNAの異常はEDMDのみならず, リポジストロフィーや耐糖能障害, 早老症等様々な病態と関連していることが明らかとなったが, 同じ遺伝子の異常がどのようにして多様な病態を引き起こすかについては, 明らかでない。

我々はエメリンが核内膜に局在する蛋白質であること, X-EDMD筋においてその発現が欠損していることを1996年に初めて報告した。その後, エメリンの細胞内局在の同定と細胞周期に伴う局在変化, 疾患筋における変化, エメリン蛋白質のドメイン機能の解明などを行うとともに, 本邦における核膜病患者で多数の遺伝子変異を同定し, 臨床筋病理学的変化との関連について詳細な検討を行っている。さらに, エメリン欠損マウスを作製し, 心伝導障害を来すことを世界に先駆けて見出した。核膜病の本態は, 核膜蛋白質の異常によって他の遺伝子発現に変化が生じ, その結果表現型の変化として表れるものと考えられることから, 現在マイクロアレイを用いた, 網羅的遺伝子発現解析も行っており, 病態の解明を目指すとともに, 治療法, 予防法の開発への手掛かりを探っている。

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, 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, 世界筋学会(World Muscle Society), ヨーロッパ神経筋センター(European Neuromuscular Centre), 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い、国際貢献に勤めている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yamanaka G, Goto K, Ishihara T, Oya Y, Miyajima T, Hoshika A, Nishino I, Hayashi YK: FSHD-like patients without 4q35 deletion. *J Neurol Sci* 219: 89-93, 2004
- 2) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I: A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology* 62: 2209-2213, 2004
- 3) Matsumoto H, Noguchi S, Sugie K, Ogawa M, Murayama K, Hayashi YK, Nishino I: Subcellular localization of fukutin and fukutin-related protein in muscle cells. *J Biochem* 135, 709-712, 2004
- 4) Barresi R, Michele DE, Kanagawa M, Harper HA, Dovico SA, Satz JS, Moore SA, Zhang W, Schachter H, Dumanski JP, Cohn RD, Nishino I, Campbell KP: LARGE can functionally bypass α -dystroglycan glycosylation defects in distinct congenital muscular dystrophies. *Nat Med* 10: 696-703, 2004
- 5) Yakushiji Y, Satoh J, Yukitake M, Yamaguchi K, Nakamura I, Nishino I, Kuroda Y: Interferon β -responsive inclusion body myositis in a hepatitis C virus carrier. *Neurology* 63: 587-588, 2004
- 6) Kamei Y, Miura S, Suzuki M, Kai Y, Mizukami J, Taniguchi T, Mochida K, Hata T, Mastuda J, Aburatani H, Nishino I, Ezaki O: Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, Down-regulated type I (slow twitch / red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J Biol Chem* 279: 41114-41123, 2004
- 7) Kawabe K, Goto K, Nishino I, Angelini C, Hayashi YK: Dysferlin mutation analysis in a group of Italian patients with limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshi myopathy. *Eur J Neurol* 11: 657-661, 2004
- 8) Hirano M, Marti R, Spinazzola A, Nishino I, Nishigaki Y: Thymidine phosphorylase deficiency causes MNGIE: an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23: 1217-1225, 2004
- 9) Sugie K, Murayama K, Noguchi S, Murakami N, Mochizuki M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Two novel CAV3 gene mutations in Japanese families. *Nuromuscul Disord* 14: 810-814, 2004
- 10) Nagashima T, Chuma T, Mano Y, Goto Y, Hayashi YK, Minami N, Nishino I, Nonaka I, Takahashi T, Sawa H, Aoki M, Nagashima K: Dysferlinopathy associated with rigid spine syndrome. *Neuropathology* 24: 341-346, 2004
- 11) Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, Minami N, Murayama K, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Characterization of MTM1 mutations in 31 Japanese families with myotubular myopathy, including a patient carrying 240kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. *Nuromuscul Disord* 15: 245-252, 2005
- 12) Goh KJ, Wong KT, Nishino I, Minami N, Nonaka I: Oculopharyngeal muscular dystrophy with PABPN1 mutation in a Chinese Malaysian woman. *Nuromuscul Disord* 15: 262-264, 2005
- 13) Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Distal myopathy with rimmed vacuoles and hereditary inclusion body myopathy. *Nerve and Muscle* 5: 61-65, 2005

- 14) 紀平為子, 河本純子, 吉田宗平, 廣西昌也, 近藤智善, 中尾直之, 後藤雄一, 西野一三, 埜中征哉: MELAS 様症状で発症した cytochrome c oxidase (COX) 完全欠損の成人例神経学 44: 187-192, 2004.
- 15) 浜 喜和, 三輪英人, 西野一三, 埜中征哉, 近藤智善: 封入体筋炎に慢性甲状腺炎, Sjogren 症候群, 自己免疫性胆管炎を合併した 1 例. 脳と神経 56: 503-507, 2004

(2) 著 書

- 1) Hayashi YK: Unusual clinical features associated with FSHD. FSHD Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy~Clinical Medicine and Molecular Cell Biology~(Eds) Upadhyaya M, Cooper DN. BIOSIS Scientific Publishers, London and New York, pp 197-210, 2004
- 2) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの分子病態. Annual Review 2005 神経 中外医学社, 東京, pp284-291, 2005
- 3) 南成 祐: X連鎖性ミオチューブラーミオパチー. Annual Review 2005 神経 中外医学社, 東京, pp 339-346, 2005

(3) 総 説

- 1) 林 由起子: クレアチン. 特集 検査値を読む. 内科 93 (No.6): 1077-1078, 2004
- 2) 川原玄理, 田中幹人, 野口 悟, 西野一三: 筋疾患の診断ー筋病理と分子生物学. 病理と臨床 [臨時増刊号] 22: 240-246, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Mitochondrial disorders. The 8th Asian& Oceanian Congress of Child Neurology, Delhi, India, 10.10, 2004
- 2) Nishino I, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I: Restoration of sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles / hereditary inclusion body myopathy. 11th Asian Oceanic Congress of Neurology, Singapore, 11.28, 2004
- 3) Nishino I: Duchenne Muscular Dystrophy and Other Sarcolemmopathies. 50th Anniversary PusanNational University College of Medicine International Symposium. New Horizons in Medicine, Pusan, Korea, 3.28, 2005
- 4) 西野一三: 先天性筋ジストロフィー研究~最近の進歩~. 第48回兵庫県神経疾患懇話会, 神戸, 4.17, 2004
- 5) 西野一三: マイクロアレイからみた筋ジストロフィーの病態と治療の方向性. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 6) 西野一三: 自己食空胞性ミオパチーの病態研究. 第9回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会, 名古屋, 7.30, 2004
- 7) 西野一三: オートファジーと筋疾患. 早稲田大学理工学部, 東京, 1.13, 2005
- 8) 西野一三: ヒト生検筋組織の研究資源化とその利用. 第4回HSRRB技術講習会, 大阪, 1.25, 2005
- 9) 西野一三: 筋疾患研究の現状とENUミュータジェネシスへの期待. (独)理化学研究所ゲノム科学総合研究センター公開シンポジウム「ヒト生活習慣病モデル動物の樹立とその利用」, 東京, 3.18, 2005
- 10) Nishino I, Minami N, Goto Y, Nonaka I: Human muscle repository - from diagnosis to reserach.

(2) 国際学会

- 1) Noguchi S, Nishino I: Reduction of UDP-GlcNAc 2-epimerase / ManNAc kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. BMB Annual Meeting and 8th IUBMB Conference, Boston, USA, 6.13, 2004
- 2) Matsuda C, Hayashi YK, Kameyama K, Okamoto H, Nishino I, RH Brown: Identification of a novel dysferlin-associated protein. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 3) Matsumoto H, Hayashi YK, Matsuo T, Nakazawa T, Ogawa M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: The first case with congenital muscular dystrophy 1C in Japan. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 4) Torelli S, Brown SC, Dolatshad N, Jimenez-Mallebrera C, Skordis L, Brockington M, Feng L, Romero N, Hilton Jones D, Merlini L, Sewry C, Noguchi S, Nishino I, Muntoni F: Developmental expression and sub-cellular localisation of fukutin related protein in cultured cell lines and the muscle of patients with MDC1C and LGMD21. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 5) Taniguchi M, Kurahashi H, Okinaga T, Noguchi S, Tsukahara T, Nonaka I, Nishino I, Toda T: Aberrant neuromuscular junctions and delayed terminal muscle fiber maturation in α -dystroglycanopathies. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 6) Horinouchi H, Minami N, TC Tsai, Murayama K, Katou M, Kurokawa R, Nishino I: Comparative morphological analysis of X-linked myotubular myopathy and congenital myotonic dystrophy. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 7) Clake NF, Laing NG, Walker KR, Dye D, Nonaka I, Nishino I, Beggs AH, Dexter NC, North KN: The genetic basis and clinical features of congenital fibre type disproportion. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 8) Liewluck T, Ohsawa M, Sasaki M, Ogata K, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: ER stress-mediated apoptosis in autosomal dominant reducing body myopathy. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 9) Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, Minami N, Murayama K, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Characterization of MTM1 mutations in 32 Japanese patients with myotubular myopathy, including a patient carrying 240kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 10) Yan C, Tanaka M, Sugie K, Hayashi YK, Nobutori T, M Woo, Nonaka I, Nishino I: Characterization of autophagic vacuoles in a new X-linked congenital autophagic vacuolar myopathy. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 11) Ozawa R, Hayashi YK, Kurokawa R, Ogawa M, Goto K, Noguchi S, Nishino I: No dystrophic change in merindeficient mice. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 12) Hayashi YK, Ozawa R, Noguchi S, Kurokawa R, Fujita M, Goto K, A Muchir, G Bonne, Nishino I: Microarray analysis of nuclear envelopathy. 9th International Congress of the World

Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004

- 13) Turk R, Sterrenburg E, De Meijer EJ, Groh S, Campbell KP, Noguchi S, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT, Hoen PAC' t: Common and distinct gene expression patterns in mouse models for muscular dystrophies. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.4, 2004
- 14) Sugie K, Ishikawa H, Adriess, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Collagen VI deficiency is a common cause of congenital muscular dystrophy in Japan. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.4, 2004
- 15) Van den Bergh PYK, Verellen-Dumoulin C, Lannoy N, Redant C, Nishino I: GNE mutations in two Belgian patients with distal myopathy. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.4, 2004
- 16) Nishino I, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I: Restoration of sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles / hereditary inclusion body myopathy: a potential therapeutic strategy? 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.4, 2004
- 17) Noguchi S, Fujita M, Uematsu F, Kurokawa R, Murayama K, Minami N, Nonaka I, Nishino I: Gene expression analyses of X-linked myotubular myopathy. 9th International Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.4, 2004
- 18) Noguchi S, Matsumoto H, Sugie K, Ogawa M, Murayama K, Hayashi YK, Nishino I: Subcellular localization of fukutin and fukutin-related protein in muscle cells. Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research. Honolulu, Hawaii, 11.20, 2004
- 19) Nishino I, Noguchi S, Keira Y, Murayama K, Ogawa M, Fujita M, Kawahara G, Oya Y, Hayashi YK, Nonaka I: Reduction of UDP-GlcNAc 2-epimerase / ManNAc kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research. Honolulu, Hawaii, 11.20, 2004

(3) 一般学会

- 1) 西野一三, 野口 悟, 村山久美子, 小川 恵, 計良陽子, 川原玄理, 大矢 寧, 桒中征哉: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) における GNE 酵素活性とシアリル化異常. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2004
- 2) 杉江和馬, 石川晴美, 野口 悟, 林 由起子, 桒中征哉, 西野一三: コラーゲン VI 欠損症は日本の先天性筋ジストロフィー症の第2の原因疾患である. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 3) 松本 浩, 野口 悟, 小川 恵, 村山久美子, 林 由起子, 西野一三: フクチンおよびフクチン関連蛋白質の培養筋細胞内局在. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 4) 林 由起子, 松田知栄, 小川 恵, 後藤加奈子, 西野一三: ジスフェルリン関連蛋白質の解析. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 5) 小澤律子, 林 由起子, 黒川留美, 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. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2004
- 6) 堀之内英雄, 南 成祐, 蔡 宗璋, 村山久美子, 甲藤美幸, 黒川留美, 西野一三: X連鎖生ミオチューブラーミオパチー31家系の解析. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2004
- 7) 大矢 寧, 小川雅文, 川井 充, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV, Nonaka) の筋罹患分布と GNE 遺伝子異常. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004

- 8) 喜多也寸志, 上原敏志, 山崎 浩, 田淵正康, 西野一三, 埜中征哉: 首下がり姿勢を認めた神経変性疾患7例の臨床的検討. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2004
- 9) 水島和幸, 水野裕司, 西野一三, Louis M. Kunkel, 埜中征哉, 岡本幸市: 神経疾患における β -synemin の免疫学的検討. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2004
- 10) 高橋俊明, 青木正志, 堅山真規, 小野寺好明, 鈴木直輝, 吉岡 勝, 今野秀彦, 西野一三, 埜中征哉, 木村 各, 糸山泰人: 三好型遠位型と肢帯型筋ジストロフィー2B型の dysferlin 遺伝子型と臨床経過. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 11) 松本 浩, 林 由起子, 西野一三, 埜中征哉, 松尾多希子, 中澤友幸: 本邦初の先天性筋ジストロフィー1C (MDC1C) の一例. 第46回日本小児神経学会, 東京, 7.16, 2004
- 12) 大澤麻記, 富士川善直, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 埜中征哉, 尾方克久, テイリー リュウラック, 林 由起子, 西野一三: 家族性還元小体ミオパチー. 第46回日本小児神経学会, 東京, 7.16, 2004
- 13) 吉岡三恵子, 戸田達史, 西野一三: 中枢神経系病変を持つ先天性筋ジストロフィーの臨床的-遺伝学的多様性. 第46回日本小児神経学会, 東京, 7.16, 2004
- 14) 山中 岳, 林 由起子, 宮島 祐, 星加明德, 西野一三: FSHD の臨床像を呈したにも関わらず, 4q35領域の遺伝子欠失を有しない40症例の臨床的および分子遺伝学的検討. 第46回日本小児神経学会, 東京, 7.16, 2004

(4) その他

- 1) 八木麻理子, 石橋和人, 竹島泰弘, 松尾雅文, 片山珠美, 田中亮二郎, 重松陽介, 但馬 剛, 佐倉伸夫, 西野一三, 埜中征哉: 横文筋融解症を契機に診断した極長鎖アシル CoA 脱水素欠損症の1例. 第48回 兵庫県神経疾患懇話会, 神戸, 4.17, 2004

3. 班会議発表

- 1) 西野一三: DNA チップによる遺伝性筋疾患の分子病態解明. 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業「脳」三領域合同終了シンポジウム, 東京, 10.8, 2004.
- 2) 黒川留美, 野口 悟, 西野一三: 先天性筋強直性ジストロフィー I 型骨格筋での網羅的遺伝子発現解析とスプライシング異常. 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業「脳」三領域合同終了シンポジウム, 東京, 10.7-8, 2004.
- 3) 藤田雅子, 野口 悟, 西野一三: 筋ジストロフィーモデルマウスに対する薬物の治療効果を cDNA マイクロアレイで評価する試み. 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業「脳」三領域合同終了シンポジウム, 東京, 10.7-8, 2004.
- 4) 川原玄理, 石川晴美, 野口 悟, 西野一三: 基底膜においてVI型コラーゲン欠損を示す先天性筋ジストロフィーの原因分子の検索. 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業「脳」三領域合同終了シンポジウム, 東京, 10.7-8, 2004.
- 5) 計良陽子, 黒川留美, 藤田雅子, 林 由起子, 南 成祐, 野口 悟, 西野一三: cDNA マイクロアレイを用いた肢帯型筋ジストロフィー 2 A 型における網羅的遺伝子発現解析. 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業「脳」三領域合同終了シンポジウム, 東京, 10.7-8, 2004.
- 6) 野口 悟, 藤田雅子, 西野一三: 骨格筋シグナルネットワークの把握とそれを標的にした治療法開発 - IGF-1の治療効果を分子レベルで探る -. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」班平成16年度班会議, 東京, 12.2, 2004

- 7) 土田邦博, 中谷直史, 野地澄晴, 大澤 裕, 砂田芳秀, 松村 剛, 埜中征哉, 西野一三, 武田伸一: マイオスタチン阻害分子の体系的開発と筋ジストロフィー治療実現への基盤研究 - 骨格筋量・筋力の増大した遺伝子導入マウスの作出と mdx マウスとの交配による筋病理像の改善 - 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」班 平成16年度班会議, 東京, 12.2, 2004
- 8) 清水輝夫, 鐘 鎬, 新井 謙, 斎藤史郎, 笹山由賀, 山中美樹, 大井博子, 松村喜一郎, 西野一三: 筋疾患における β -dystroglycan の matrix metalloproteinase による分解. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 9) 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 10) 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, 相場 瞳, 今野秀彦, 林 由起子, 西野一三, 埜中征哉, 斎藤 博, 木村 格, 糸山泰人: Dysferlin 遺伝子変異の確定した肢帯型筋ジストロフィー2 B型の臨床型の解析. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 11) 戸田達史, 谷口真理子, 倉橋浩樹, 野口 悟, 塚原俊文, 沖永剛志, 田島陽一, 西野一三, 埜中征哉: α -ジストログリカノパチーの神経筋接合部異常と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」班 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 12) 林 由起子, 村上てるみ, 松本 浩, 小川 恵, 後藤加奈子, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三: 日本における MDC1C / LGMD21. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 13) 杉江秀夫, 福田冬季子, 鈴木輝彦, 大沢純子, 杉江陽子, 平野浩一, 松本 健, 西野一三, 斎藤加代子, 清水輝夫: 筋型糖原病の生化学・遺伝子診断法の確立及び病態に即した治療法の開発 - McArdle 病に対する Vit. B₆ 及びコーンスターチ療法: 結果分析及治療試案 - 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 14) 南 成祐, Carlos Ibarra, 吳 士文, 市原靖子, 菊地博達, 落合亮一, 西野一三: 悪性高熱症およびセントラルコア病: リアノジン受容体 RYR1 の遺伝子変異検索. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 15) 西野一三, Teerin Liewluck, 大澤麻記, 尾方克久, 野口 悟, 林 由起子, 埜中征哉: 家族性還元小体ミオパチー - ER ストレス関連疾患? - 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 16) 水澤英洋, 富満弘之, 新井亜希, 田中恵子, 青木正志, 西野一三: GNE 遺伝子変異をもつ eimmed vacuole myopathy - 4施設, 患者66名にける遺伝型 - 臨床像について - 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」班 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 17) 池田修一, 中村昭則, 飯島尚子, 植田秀穂, 吉田邦広, 西野一三, 武田伸一: ジストロフィン異常

症における活性化型 p38MAPK と ERK1/2 の発現・局在の検討. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004

- 18) 平澤恵理, 福留隆泰, 林 明人, 小塚芳道, 杉江和馬, 林 由起子, 西野一三: モデルマウスによる Schwartz-Jampel 症候群の筋収縮機構の研究. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.4, 2004
- 19) 野地澄晴, 土田邦博, 中谷直史, 杉野 弘, 西 真寿美, 松村 剛, 埜中征哉, 西野一三: 新規フォリスタチン様タンパク質 FLRG の発現様式とマイオスタチン活性の制御. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.4, 2004
- 20) 吉良潤一, 池添浩二, 古谷博和, 荒畑 創, 大島幸子, 西野一三: 筋強直性ジストロフィー骨格筋における小胞体ストレス. 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 平成16年度班会議, 東京, 12.4, 2004
- 21) 西野一三, 南 成祐, 後藤雄一, 埜中征哉: ヒト生検筋レポジトリーの現状. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「神経・筋疾患と慢性精神疾患等のリサーチリソース (剖検脳等の組織) の確保とそのシステム整備に関する研究」班 平成16年度班会議, 東京, 1.14, 2005

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、その病態を主に分子遺伝学、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」の最終年度であり、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 多型の解析を行った。特に試料の収集や同意、データベース作成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、来年度も一部研究が継続することとなった。

また、脳形成に関わる Arx 遺伝子を発見し、その遺伝子変異が滑脳症や重症のてんかんを引き起こすことを明らかにした北村邦夫博士（前三菱化学学生命科学研究所部長）を研究所顧問としてお迎えし、ARX 遺伝子改変マウスを用いた研究を当研究部で開始した。

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、最も頻度の高い3243変異の両隣の変異を持つ新たな症例の発見、MELAS とアンチコドン修飾との関係、3243変異の変動に関するミトコンドリア DNA 内及び核 DNA 上の因子の関わりについてなど、新たな知見を得た。また、客員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，井手秀平

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い解析した。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) Arx 遺伝子改変マウスを用いた研究

担当者：北村邦夫，飯田絵理，大澤麻記

脳形成遺伝子である ARX を改変したマウスを用いて、奇形の発症メカニズム、臨床症状との関係などを、発生生物学的、分子遺伝学的、分子病理学的、電気生理学的手法を駆使して研究している。

4) 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の保存システムを当センターに構築する研究を開始し、本年度末に20家系を登録した。

5) 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，日本人類遺伝学会主催の市民公開講座「遺伝 - 教育 - 社会」を企画し，10月15日に砂防会館において150名に参加者による活発な討論が行われた。

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，横浜市立大学医学部の非常勤講師として，学生もしくは大学院生の講義を行った。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4回学術集会在，平成16年12月に，東京大学医学部鉄門講堂で200名以上の参加者を得て開催され，次年から「ミトコンドリア学会」となることが決定した。

3) 神経研究所及び武蔵病院主催の研修会

神経研究所疾病研究第一部が主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），「PCR法」の実習（井上）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た。また，成育医療センター及び信州大学の遺伝子解析研究に関する実地検査において外部評価委員を担当した。当センター主催の政策医療ネットワーク研修会において，遺伝カウンセリングの講演を行った。

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。また病院内外からの遺伝に関する相談を受け付け，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た。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16年度中に全15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，特に小児神経疾患症例の剖検を院内外で行っている。

6) その他

後藤は，河合塾の医進特別講座の資料 VTR に出演した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) 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, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. Hum Mutat Mutation in Brief #681 (Online), 2004
- 2) Kubota T, Furuumi H, Kamoda T, Iwasaki N, Tobita N, Fujiwara N, Goto Y, Matsui A, Sasakai H, Kajii T: ICF syndrome in a girl with DNA hypomethylation but without detectable DNMT

- 3B mutation. *Am J Med Genet* 129A: 290-293, 2004
- 3) Nagashima T, Chuma T, Mano Y, Goto Y, Hayashi YK, Minami N, Nishino I, Nonaka I, Takahashi T, Sawa H, Aoki M, Nagashima K: Dysferlinopathy associated with rigid spine syndrome. *Neuropathology* 24: 341-346, 2004
 - 4) 紀平為子, 河本純子, 吉田宗平, 廣西昌也, 近藤智善, 中尾直之, 後藤雄一, 西野一三, 埜中征哉: MELAS 様症状で発症した cytochrome c oxidase (COX) 完全欠損の成人例. *臨床神経学* 44: 187-192, 2004
 - 5) Soyama A, saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Saitoh O, Kawai M, Ohnuma T, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metabol Pharmacokin* 20: 24-33, 2005
 - 6) Nakajima Y, Saito Y, Shiseki K, Fukushima-Uesaka H, Hasegawa R, Ozawa S, Sugai K, Katoh M, Saito O, Ohnuma T, Kawai M, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kimura H, Goto Y, Kamatani N, Kaniwa N, Sawada J: Haplotype structures of EPHX1 and their effects on the metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide in Japanese epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 61: 25-34, 2005
 - 7) Hasegawa D, Manabe A, Kubota T, Kawasaki H, Hirose I, Ohtsuka Y, Tsuruta T, Ebihara Y, Goto Y, Zhao XY, Sakashita K, Koike K, Isomura M, Kojima S, Hoshika A, Tsuji K, Nakahata T. Methylation status of the p15 and p16 genes in paediatric myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 128: 805-812, 2005
 - 8) Hichiya H, Tanaka-Kagawa T, soyama A, Jinno H, Koyano S, Katori N, Matsushima E, Uchiyama S, Tokunaga H, Kimura H, Minami N, Katoh M, Sugai K, Goto Y, Tamura T, Yamamoto N, Ohe Y, Kunitoh H, Nokihara H, Yoshida T, Minami H, Saijo N, Ando M, Ozawa S, Saito Y, Sawada J: Functional characterization of five novel CYP2C8 variants, G171S, R186X, R186G, K247R, and K383N, found in a Japanese population. *Drug Metabol Dispos* 33: 630-636, 2005
 - 9) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S: Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 153-160, 2005
 - 10) Itoh M, Fukuda T: Comparative neuropathology and immunohistochemistry of brains with human Rett syndrome and its model mice. *Brain Dev* 26: 415-416, 2004
 - 11) Saito Y, Yamamoto T, Ohtsuka-Tsurumi E, Oka A, Mizuguchi M, Itoh M, Voit T, Kato Y, Kobayashi M, Saito K, Osawa M: Fukutin expression in mouse non-muscle somatic organs: its relationship to the hypoglycosylation of alpha-dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 26: 469-479, 2004
 - 12) Mizuguchi M, Itoh M, Ozawa H: An 11-month-old girl with arrested psychomotor development and lactic acidosis. *Neuropathology* 24: 103-106, 2004
 - 13) Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S: GluR4c, an alternative splicing isoform of GluR4, is abundantly expressed in the adult human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 127: 150-155, 2004
 - 14) 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
 - 15) 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
- 16) Inoue K, Khajavi M, Oyama T, Hirabayashi T, Wilson J, Reggin JD, Mancias P, Butler IJ, Wilkinson MF, Wegner M, Lupski JR: Molecular mechanism for distinct neurological phenotypes conveyed by allelic truncating mutations. Nat Genet 36: 361-369, 2004
- 17) Stankiewicz P, Shaw CJ, Withers M, Inoue K, Lupski JR: Serial segmental duplications during primate evolution result in complex human genome architecture. Genome Res 14: 2209-2220, 2004
- 18) Yoshihara S, Omichi K, Yanazawa M, Kitamura K, Yoshihara Y: Arx homeobox gene is essential for development of mouse olfactory system. Development 132: 751-762, 2005
- 19) Nakada K, Sato A, Sone H, Kasahara A, Ikeda K, Kagawa Y, Yonekawa H, Hayashi J-I: Accumulation of pathogenic Δ mtDNA induced deafness but not diabetic phenotypes in mito-mice. Biochem Biophys Res Commun 323: 175-184, 2004
- 20) Yamanoshita O, Kubota T, Hou J, Ping JH, Zhang XL, Li XP, Li SS, Li XX, Zhu DC, Fukushima Y, Nakajima T. DHPLC is superior to SSCP in screening p53 mutations in esophageal cancer tissues. Int J Cancer 114: 74-79, 2005
- 21) 根本清貴, 山下典生, 大西 隆, 今林悦子, 平尾健太郎, 横銭 拓, 佐々木恵美, 水上勝義, 松田博史, 朝田 隆: 軽度認知機能障害の脳血流および形態変化—茨城県利根町における横断研究—. Dementia Japan 18: 263-273, 2004
- 22) Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Tanaka F, Nakano S, Takasaki Y: Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31: 975-980, 2004
- 23) Ohnishi T, Moriguchi Y, Matsuda H, Mori T, Hirakata M, Imabayashi E, Hirao K, Nemoto K, Kaga M, Inagaki M, Yamada M, Uno A: The neural network for the mirror system and mentalizing in normally developed children: an fMRI study. Neuroreport 15: 1483-1487, 2004
- 24) 小林奈麻子, 稲垣真澄: Bronx waltzer mouse の多動性回転行動に対する D 1 アゴニスト投与の影響. 日本神経精神薬理学雑誌 24: 354, 2004

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア機能異常と変性性痴呆との関連: 痴呆症学3, 日本臨床, 大阪, pp220-223, 2004
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症: 今日の治療と看護, 改訂第2版, 南江堂, 東京, pp798-801, 2004
- 3) 後藤雄一: 母系遺伝性疾患, ミトコンドリア異常症, pp2976-2977 (家庭医学大百科, 法研, 東京) 2004
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症, 657 (今日の治療指針2005, 医学書院, 東京) pp657, 2005
- 5) 中田和人, 井上貴美子, 佐藤晃嗣, 林 純一: モデル動物の作製と維持. ミトコンドリア遺伝子疾患, 編集: 森脇和郎ほか, エル・アイ・シー, pp602-608, 2004
- 6) 久保田健夫・和田敬仁: V. エピジェネティクスと疾患 3. エピジェネティクス機構に異常のある遺伝病. エピジェネティクス, 編集: 佐々木裕之, シュプリンガー・フェアラーク東京, pp

(3) 総説

- 1) 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
- 2) 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.
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症の病態と治療への展望. *神経治療学* 21, 521-528, 2004
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病の組織診断? ゴモリ染色, 活性染色, 免疫染色. *臨床検査* 49, 45-49, 2004
- 5) Inoue K: PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 6: 1-16, 2005
- 6) 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
- 7) 久保田健夫・長井 薫: Rett 症候群と MeCP2 「ニューロン - その発生と異常の生物学」 *臨床神経科学* 22, 1075-1078, 2004
- 8) 久保田健夫・工藤伸一: Rett 症候群の分子遺伝学 「ポストゲノム時代の神経疾患の分子遺伝学」 *神経進歩* 48, 734-740, 2004

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 北村邦夫: 脳の発達障害と X 連鎖転写制御因子 ARX. 日本動物学会第75回大会「無脊椎動物における神経形成研究の展開: 新口動物と旧口動物」シンポジウム, 甲南大学, 9.10, 2004
- 2) 北村邦夫: 脳の発達障害と X 連鎖転写制御因子 ARX. 日本人類遺伝学会第49回大会 招待講演, 東京, 10.12, 2004

(2) 国際学会

- 1) Mimaki M, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Novel mtDNA G3242A and G3244A mutations adjacent to a common A3243G mutation. The American Society of Human Genetics 54th Annual Meeting, Toronto, 10.27, 2004
- 2) Inoue K, Ohyama T, Khajavi M, Rehberg S, Goto Y, Wegner M, Lupski JR: Disease mechanism for the SOX10 extension mutation that causes a novel neurocristopathy, PCWH. 54th annual meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto, canada, 10.27, 2004
- 3) Stankiewicz P, Shaw C. J, Withers M, Inoue K, Lupski JR: Serial segmental duplications during primate evolution result in complex human genome architecture. 54th annual meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto, canada, 10.27, 2004
- 4) Lee J, Dean M, Gold B, Inoue K, Lupski JR: Role of genomic architecture in PLP1 duplication causing Pelizaeus-Merzbacher Disease. 54th annual meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto, canada, 10.28, 2004
- 5) Khajavi M, Ohyama T, Inoue K, Snipes GJ, Lupski JR: The molecular basis for MPZ truncating mutations that defines severity of inherited peripheral neuropathies. 54th annual meeting of the

American Society of Human Genetics, Toronto, Canada, 10.28, 2004

- 6) Kubota T, Nakamura T, Mimaki M, Ohashi H, Tsukahara M, Yamamori S: A powerful biological, clinical and diagnostic method to evaluate X-chromosome inactivation by RNA FISH. The American Society of Human Genetics 54th Annual Meeting, Toronto, Canada, 10.28, 2004

(3) 一般学会

- 1) 瀬島 齊, 石崎 茜, 南 憲明, 木村正彦, 古賀靖敏, 後藤雄一, 山口清次: L-アルギニン内服治療を継続している MELAS の幼児例—短期効果の検討—. 第46回日本小児神経学会総会, 東京, 7.16, 2004
- 2) 石飛真美子, 萩野谷和裕, 阿部 弘, 坂本 修, 宗形光敏, 横山浩之, 大浦敏博, 飯沼一宇, 沢石由記夫, 矢野 珠, 後藤雄一: ミトコンドリア rRNA 遺伝子異常を伴う急速進行性全身性ジストニアの一例. 第46回日本小児神経学会総会, 東京, 7.16, 2004
- 3) 岡 明, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 大野耕策: Seckel 症候群原因遺伝子産物 ATR の発達期ヒト脳での発現. 第46回日本小児神経学会, 東京, 7.16, 2004
- 4) 佐々木征之, 木下 悟, 岡田麻里, 富士川善直, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 新村 核, 大槻泰介, 伊藤雅之: 片側巨脳症の中樞神経画像と神経病理学的検討. 第46回日本小児神経学会, 東京, 7.17, 2004
- 5) 水口 雅, 伊藤雅之: 成長・発達の遅れに進行性の運動失調, 痴呆, 視力低下をともなった35歳女性. 第45回日本神経病理学会, 前橋, 5.26, 2004
- 6) 伊藤雅之, 鈴木淑子, 小塚芳直, 須貝研司, 新村 核, 大槻泰介, 後藤雄一: 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. 第45回日本神経病理学会, 前橋, 5.28, 2004
- 7) 武田 薫, 埜中征哉, 後藤雄一: 反復性頭痛・腎尿細管障害より疑診され遺伝子解析により確定した MELAS の1例. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 10.14, 2004
- 8) Inoue K, Ohyama T, Khajavi M, Rehberg S, Goto Y, Wegner M, Lupski JR. Disease mechanism for the SOX10 extension mutation that causes a novel neurocristopathy, PCWH. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 10.15, 2004
- 9) Mimaki M, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Novel mtDNA G3242A and G3244A mutations adjacent to a common A3243G mutation. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 10.15, 2004
- 10) 富塚江利子, 後藤雄一, 北 潔: ヒト複合体 II (コハク酸-ユビキノン酸化還元酵素) フラボプロテインサブユニット (Fp) 変異を用いたアイソフォームの解析. 第4回日本ミトコンドリア研究会, 東京, 12.17, 2004
- 11) 桐野陽平, 後藤雄一, Yolanda Campos, Joaquin Arena, 鈴木 勉: ミトコンドリア tRNA-Leu のタウリン修飾は MELAS 患者に特異的である—プライマー伸長法を応用した超微量 RNA 修飾解析法の確立—. 第4回日本ミトコンドリア研究会, 東京, 12.17, 2004

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 遺伝カウンセリング. 政策医療ネットワーク講習会, 国立精神・神経センター武蔵病院 コスモホール, 9.16, 2004
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病: 病因・病態・治療研究の現状. 第10回信州遺伝子診療研究会, 松本, 12.10, 2004
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病の診断法と分類. 第25回遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー

(社団法人家族計画協会主催), 東京, 1.22, 2005

- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病の遺伝カウンセリング (ポイントとなること). 第25回遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー, 東京, 1.23, 2005
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝と生殖医療. 2005年生殖にかかわる遺伝カウンセリング講習会 (日本産科婦人科学会主催), 京都, 1.30, 2005
- 6) 北村邦夫: 脳の発達障害と X 連鎖転写制御因子 ARX. 第34回新潟神経学夏期セミナー, 新潟大学, 7. 31, 2004
- 7) 北村邦夫: 脳の発達障害と X 連鎖転写制御因子 ARX. 基礎生物学研究所セミナー, 岡崎, 12.16, 2004

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」(主任研究者 後藤雄一), 小平, 11.25, 2004
- 2) 北村邦夫: 脳の発達障害と X 連鎖転写制御因子 ARX. 平成16年度発達障害関連研究班合同公開シンポジウム 特別講演, 東京, 11. 24, 2004
- 3) 伊藤雅之, 福田哲也: レット症候群モデルマウスの大脳皮質の形態学的解析. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「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」(主任研究者 湯浅茂樹) 平成16年度班会議, 東京, 11.25, 2004
- 4) 高嶋幸男, 金海武志, 廣瀬伸一, 伊藤雅之, 佐々木征之, 松石豊次郎: 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: GABA と年齢依存性てんかん. 科学技術振興機構 (社会技術推進事業「脳科学と教育」)「神経回路の発達からみた育児と教育の臨界齢の解明」(主任研究者 瀬川昌也) 平成16年度班会議, 東京, 12.5, 2004
- 5) 伊藤雅之: β -galactosidase 変異マウスの神経病理学的考察. 厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)「神経遺伝病に対するケミカルシャペロン療法の開発に関する研究」(主任研究者 鈴木義之) 平成16年度班会議, 東京, 1.11, 2005
- 6) 井上 健, Lupski JR: PCWH- 新たな複合型神経堤症候群の臨床的および遺伝学的検討. 厚生労働省・神経疾患研究委託費「難知性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(主任研究者 有村公良) 平成16年度班会議, 東京, 12.8, 2004
- 7) 井上 健, Lupski JR: PCWH- 新たな複合型神経堤症候群の臨床的および遺伝学的検討. 厚生労働省精神・神経疾患委託費神経疾患7班合同研究班会議, 市川, 2.5, 2005

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性精神疾患を中心に主として生物学的研究を行い、新しい診断・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い、ようやく研究成果も出始めるようになった。心の病や高次機能の解明を行うため、遺伝子研究を中心としたヒトの研究、動物実験、細胞生物学的研究という3つのレベルで統合的なアプローチを行っている。なお、本年度（平成16年）の6月末に研究所本館4階から新しい3号館の5階に移転した。また、本年度5月1日付で北條浩彦第二研究室長が疾病研究第七部に異動となり、12月1日付で沼川忠広君が第二研究室長に就任した。そのほか研究員の構成は以下の通りである。

(部長)	功刀 浩
(室長)	北條浩彦(～4.30.)、橋本亮太、沼川忠広(12.1.～)
(外来研究員)	岡田武也(～3.31.)、服部聡子(～3.31.)、 沼川忠広(～11.30.)、熊丸絵美(11.1.～)
(流動研究員)	田所和幸(～3.31.)、矢ヶ崎有希、熊丸絵美(4.1.～10.31.)、曾我朋子(3.1～)
(併任研究員)	渋谷治男、中林哲夫、岡本長久、大西 隆(10.1.～)、小宮山徳太郎(～3.31.)、 穴見公隆(～3.31.)、原田誠一(～3.31.)
(COE研究員)	野口広子(3.1.～3.31.)
(センター研究助手)	重盛美貴子
(研究費雇上)	野口広子(4.1.～2.28.)、志津野朋子、藤田玲子(～8.31.)、岡野愛子(9.1.～)、 岡田景子(10.16.～)、山中 創(4.1.～9.16.)、井上知枝(10.1.～3.31.)、 高橋三栄子(12.1.～3.31.)
(研究生)	森 健之、後藤有里子、千葉幸恵(5.1.～)、森 智恵(9.1.～)、廣井有理(9.1.～)、 山下晃史(9.1.～)、井上直子(11.1.～3.31.)、真木麻子(11.1.～3.31.)、 榑崎 梓(11.1.～3.31.)、泉 愛子(12.16.～)、堀 弘明(～3.31.)、 桐林雅子(～3.31.)、岡戸恵子(～3.31.)
(研究見習生)	岡本洋平(11.1.～)、田中美穂(～3.31.)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 精神疾患の遺伝子解析研究

機能性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や有馬邦正臨床検査部長ほか多数の先生の御協力を得て、患者様のゲノムDNAの収集などのリサーチリソースの収集を行っている。また、本年度から血液サンプルの株化も開始している。これまでに統合失調症の患者様や健常者のゲノムおよそ450例を収集した。

今年度の特筆すべき成果として、統合失調症の感受性遺伝子である *dysbindin* の神経系での機能を世界に先駆けて報告したことが挙げられる。また、神経栄養因子の受容体 $p75^{NTR}$ の変異がうつ病と関連することや、RhoGTPase 活性化タンパクの1つBCR 遺伝子の変異が双極性障害と関連することも

報告した。

2) 精神疾患の生物学的指標やエンドフェノタイプに関する臨床研究

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や気質性格検査、感覚運動制御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（武蔵病院放射線診療部大西隆先生との共同研究）などによる多面的アプローチを行っている。

3) 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を行っている。さらに、精神疾患感受性遺伝子の遺伝子改変マウスに関する行動解析なども行っている。

4) 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、特に脳由来神経栄養因子 (BDNF) への影響に注目しながら解析している。

Ⅲ. 社会的活動

1. 厚生労働科学研究

1) こころの健康科学研究事業「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) 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「機能性精神疾患のハイスループット SNPs 解析と機能解析による創薬標的分子の解明」主任研究者（功刀）

3) 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「向精神病薬の SNPs 解析による有効性・安全性に関する研究」若手奨励研究者（橋本）

2. 学会活動

1) 日本生物学的精神医学会評議員（功刀）

2) 第26回日本生物学的精神医学会事務局（功刀）

3. 講演

1) 功刀 浩：「統合失調症の分子遺伝学」産業総合研究所セミナー，大阪，11.25，2004

2) 功刀 浩：「機能性精神疾患の病態仮説」東京都神経科学総合研究所セミナー，東京，5.13，2004

3) Ryota Hashimoto: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia, FES Tutorial Session Friday Evening Seminar, Brain Science Institute, RIKEN, Wako, 7.2, 2004

4. 教育活動

1) 東京大学医学部学生実習（功刀，沼川）

2) 早稲田大学理工学部講義担当（客員教授功刀，客員助教授橋本）

3) 武蔵病院初診診療指導（功刀）

5. 学術雑誌編集活動

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

6. 論文審査

Archives of General Psychiatry, Molecular Psychiatry, Biological Psychiatry, Neuroscience Letters, Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, Psychiatry and Clinical Neurosciences, American Journal of Medical Genetics, Neuroscience Research, Journal of Human Genetics への投稿論文査読18件 (功刀)

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: The breakpoint cluster region gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. Biol Psychiatry 57: 1097-1102, 2005
- 2) Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H: Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. J Neural Transm 112: 303-307, 2005
- 3) Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men. Schizophr Res 73: 383-385, 2005
- 4) Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Tadokoro K, Ozaki N, Inada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Iijima Y, Iwata N, Tatsumi M, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Mitochondrial DNA 3644T-->C mutation associated with bipolar disorder. Genomics 84: 1041-1050, 2004
- 5) Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. Hum Mol Genet 13: 2699-2708, 2004
- 6) Numakawa T, Ishimoto T, Suzuki S, Numakawa Y, Adachi N, Matsumoto T, Yokomaku D, Koshimizu H, Fujimori KE, Hashimoto R, Taguchi T, Kunugi H: Neuronal roles of the integrin-associated protein (IAP/CD47) in developing cortical neurons. J Biol Chem 279: 43245-43253, 2004
- 7) Washizuka S, Iwamoto K, Kazuno AA, Kakiuchi C, Mori K, Kametani M, Yamada K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Yoshikawa T, Kato T: Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the National Institute of Mental Health pedigrees. Biol Psychiatry 56: 483-489, 2004
- 8) Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T: Lack of association between XBP1 genotype and calcium signaling in the platelets of healthy subjects. Neurosci Lett 369: 1-3, 2004

- 9) Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T: No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in Japanese: a multi-center study. *Biol Psychiatry* 56: 376-378, 2004
- 10) Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: Analysis of enhancer activity of a dinucleotide repeat polymorphism in the neurotrophin-3 gene and its association with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 50: 206-210, 2004
- 11) Kakiuchi C, Nanko S, Kunugi H, Kato T: Reply to "Lack of support for a genetic association of the XBP1 promoter polymorphism with bipolar disorder in probands of European origin". *Nat Genet* 36: 784-785, 2004
- 12) Kunugi H, Hashimoto R, Yoshida M, Tatsumi M, Kamijima K: A missense polymorphism (S205L) of the low-affinity neurotrophin receptor p75NTR gene is associated with depressive disorder and attempted suicide. *Am J Med Genet* 129B: 44-46, 2004
- 13) Sago N, Omi K, Tamura Y, Kunugi H, Toyo-Oka T, Tokunaga K, Hohjoh H: RNAi induction and activation in mammalian muscle cells where Dicer and eIF2C translation initiation factors are barely expressed. *Biochem Biophys Res Commun* 319: 50-57, 2004
- 14) 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
- 15) Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde, TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE: Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 61: 544-555, 2004
- 16) Yamagishi S, Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, Adachi N, Hatanaka H, Yamada M, Shimoke K, Ikeuchi T: ERK1/2 are involved in low potassium-induced apoptotic signaling downstream of ASK1-p38 MAPK pathway in cultured cerebellar granule neurons. *Brain Res* 1038: 223-230, 2005
- 17) Suzuki S, Numakawa T, Shimazu K, Koshimizu H, Hatanaka H, Mei L, Lu B and Kojima M: BDNF-induced recruitment of TrkB receptor into neuronal lipid rafts: Roles in Synaptic Modulation. *J Cell Biol* 167: 1205-1215, 2004

(2) 著 書

- 1) 広瀬徹也, 下坂幸三, 池淵恵美, 内海 健, 刃刀 浩, 安藤義将: 下坂ゼミ11年をふり返って. 広瀬徹也編「精神療法の実践的学習—下坂幸三のグループスーパービジョナー」. 星和書店, 東京, 2004

(3) 総 説

- 1) 橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 岡田武也, 服部聡子, 千葉幸恵, 刃刀 浩: 統合失調症の病態とディスバインジン. *脳* 218: 29-33, 2005
- 2) 刃刀 浩: うつ病における内分泌学的エンドフェノタイプ: 視床下部—下垂体—副腎系に焦点をあてて. *分子精神医学* 5: 153-158, 2005
- 3) 刃刀 浩: 精神疾患の罹患同胞対解析 (特集「ヒトゲノム解読後の精神医学」). *臨床精神医学* 33: 1343-1349, 2004

- 4) 切刀 浩：話題になった遺伝子多型のその後. Tryptophan hydroxylase 遺伝子多型と精神疾患・自殺行動. 分子精神医学 4: 328-336, 2004
- 5) 橋本亮太：統合失調症脆弱性遺伝子 dysbindin の機能に関する新たな知見. Congress Reports: Psychiatry Today, Supplements II, 14, 2005
- 6) 橋本亮太：精神神経学会精神医学奨励賞受賞講演, リチウムの神経保護作用. 精神神経学雑誌 106, 526-528, 2004

(4) その他

- 1) 矢ヶ崎有希, 沼川忠広, 熊丸絵美, 橋本亮太, 切刀 浩：グルココルチコイドによる中枢神経細胞障害と神経栄養因子—抗うつ薬はグルココルチコイドと相反する作用をもつ—. 精神薬療研究年報第37集 205-210, 2005
- 2) G ウォーレンシュタイン著 (切刀 浩訳): ストレスと心の健康—新しいうつ病の科学—. 培風館, 東京, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) Kakiuchi C, Nanko S, Kunugi H, Kato T: Association of HSPA5 with bipolar disorder in Japanese population. XIIth World Congress on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
- 2) Hashimoto R, Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. Neuroscience, San Diego, USA, 10.23, 2004
- 3) Masui T, Kusumi I, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Tanaka T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T: Relationship between XBP1 gene polymorphism and intraplatelet calcium signaling or personality traits. Neuroscience, San Diego, USA, 10.23, 2004
- 4) Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, Adachi N, Yamagishi S, Numakawa Y, Kunugi H, Taguchi T: Brain-derived neurotrophic factor enhanced glutamate release through activation of mitogen-activated protein kinase and phospholipase C- γ mediated neuronal activity. Neuroscience, San Diego, USA, 10.26, 2004
- 5) Numakawa T, Yagasaki Y, Hashimoto R, Kunugi H: Glucocorticoid depresses brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced glutamate release in cultured cortical neurons. Neuroscience, San Diego, USA, 10.26, 2004
- 6) Yagasaki Y, Numakawa T, Kunugi H: Effects of antidepressants on BDNF-induced glutamate release in cultured cortical neurons. Neuroscience, San Diego, 10.26, 2004
- 7) Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Maeno H, Wada K, Kunugi H: Enriched environment influences depression-related behaviors and hippocampal neurogenesis in mice. Neuroscience, San Diego, USA, 10.24, 2004
- 8) Law AJ, Lipska B, Weickert CS, Hyde TM, Hashimoto R, Harrison PJ, Weinberger DR, Kleinman JE: Splice variant - specific alterations of Neuregulin-1 gene expression in the hippocampus in schizophrenia. Neuroscience, San Diego, USA, 10.23-27, 2004

- 9) Suzuki S, Numakawa T, Shimazu K, Koshimizu H, L. Mei, B. Lu, Kojima M: BDNF-induced translocation of TrkB into lipid rafts. Neuroscience, San Diego, USA, 10.23-27, 2004
- 10) Suzuki S, Numakawa T, Koshimizu H, Kojima M: Brain-derived neurotrophic factor induced a recruitment of receptor tyrosine kinase TrkB into lipid rafts. Asian Pacific Society for Neurochemistry Meeting 2004, Hong Kong, February 2004

(3) 一般学会

- 1) 矢ヶ崎有希, 沼川 忠広, 熊丸 絵美, 橋本亮太, 切刀 浩: グルココルチコイドによる中枢神経細胞障害と神経栄養因子: 抗うつ薬はグルココルチコイドと相反する作用をもつ. 第37回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.10, 2004
- 2) 森 健之, 大西 隆, 根本清貴, 橋本亮太, 中林哲夫, 野口広子, 堀 弘明, 原田誠一, 平林直次, 有馬邦正, 渡辺 剛, 穴見公隆, 斎藤 治, 切刀 浩, 松田博史: voxel by voxel アプローチによる統合失調症における MRI 拡散テンソル画像の解析. 第9回日本神経精神学会, 神戸, 11.12, 2004
- 3) 中西伸介, 切刀 浩, 高橋俊彦: 統合失調症患者54人のリスペリドンへの切替とその評価. 第14回日本臨床精神神経薬理学会, 神戸, 10.1, 2004
- 4) 服部聡子, 橋本亮太, 宮川 剛, 前野浩巳, 和田圭司, 切刀 浩: モデル動物を用いた環境因子の気分障害(うつ病)に対する効果. Neuro2004 第27回日本神経科学学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 5) 矢ヶ崎有希, 沼川忠広, 切刀 浩: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) による伝達物質放出作用に抗うつ薬が与える影響. Neuro 2004 第27回日本神経科学学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 6) 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 橋本亮太, 切刀 浩: グルココルチコイドは培養大脳皮質ニューロンにおいて BDNF によるグルタミン酸放出を抑制する. Neuro2004 第27回日本神経科学学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪, 9.23, 2004
- 7) 橋本亮太, 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, 切刀 浩: Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は男性において統合失調症と関連する. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 10.13, 2004
- 8) 岡田武也, 橋本亮太, 加藤忠史, 巽 雅彦, 小菅麻子, 上島国利, 切刀 浩: BDNF 遺伝子マイクロサテライト多型の characterization と双極性障害. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 10.15, 2004
- 9) 橋本亮太, 田所和幸, 岡田武也, 鈴木竜世, 岩田仲生, 山之内芳雄, 北島剛司, 尾崎紀夫, 加藤忠史, 巽雅彦, 上島国利, 切刀 浩: 低分子量 G タンパク質 Rho 関連遺伝子と精神疾患. 第12回日本精神行動遺伝医学学会, 東京, 10.16, 2004
- 10) 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 橋本亮太, 切刀 浩: 慢性的グルココルチコイドの濃度上昇は中枢神経系における BDNF の興奮性神経伝達増強作用を抑制する. 第26回日本生物学的精神医学学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.22, 2004
- 11) 岡田武也, 橋本亮太, 巽 雅彦, 上島国利, 切刀 浩: BDNF 遺伝子マイクロサテライト多型における新奇アレルの同定と双極性障害との関連. 第26回日本生物学的精神医学学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.22, 2004
- 12) 垣内千尋, 岩本和也, 石渡みずほ, 文東美紀, 笠原和起, 久住一郎, 辻田高宏, 岡崎祐士, 南光進一郎, 切刀 浩, 佐々木司, 加藤忠史: 小胞体ストレス反応と双極性障害. 第26回日本生物学的精神医学学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.22, 2004
- 13) 野口広子, 橋本亮太, 中林哲夫, 岩瀬真生, 梶本修身, 堀 弘明, 森 健之, 根本清貴, 原田誠一,

- 平林直次, 有馬邦正, 渡辺 剛, 穴見公隆, 武田雅俊, 斎藤 治, 刃刀 浩: 統合失調症における認知機能障害の検討. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.22, 2004
- 14) 橋本亮太, 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, 刃刀 浩: Chimerin2遺伝子のH204R ミスセンス多型は男性において統合失調症と関連する. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.22, 2004
- 15) 刃刀 浩, 橋本亮太, 巽 雅彦, 上島国利: ニューロトロフィン低親和性受容体 p75NTR 遺伝子変異とうつ病との関連. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.22, 2004
- 16) 服部聡子, 橋本亮太, 宮川 剛, 前野浩巳, 和田圭二, 刃刀 浩: 豊かな飼育環境と抗うつ効果: マウスにおける検討. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 17) 矢ヶ崎有希, 沼川忠広, 刃刀 浩: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) による伝達物質放出作用に抗うつ薬が与える影響. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 18) 飯嶋良味, 坂元 薫, 福永貴子, 中平 進, 大槻露華, 吉川武男, 山田和男, 刃刀 浩, 岡田武也, 加藤忠史, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 巽 雅彦, 南光進一郎, 樋口輝彦, 有波忠雄, 稲田俊也: 双極性障害における Chromogranin B 遺伝子の大規模関連解析. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 19) 田所和幸, 橋本亮太, 巽 雅彦, 上島国利, 刃刀 浩: Gem-interacting protein (GMIP) と大うつ病との関連解析および SNP の転写活性への影響. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 20) 増井拓哉, 久住一郎, 鈴木克治, 田中輝明, 秋本達之, 垣内千尋, 加藤忠史, 橋本亮太, 刃刀 浩, 小山 司: XBP1多型と血小板内カルシウム反応, 人格特性の関連. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 21) 大西哲生, 山田和男, 茂野佳美, 大羽尚子, 鷹雄瞳, 豊田倫子, 飯嶋良味, 稲田俊也, 坂元薫, 刃刀 浩, 巽 雅彦, 南光進一郎, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 加藤忠史, 吉川武男: IMPA2 遺伝子プロモーター領域に存在する気分障害リスクハプロタイプ. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 22) 橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 石本哲也, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 田口隆久, 巽 雅彦, 上島国利, Straub R, Weinberger D, 刃刀 浩: 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. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 23) 森 健之, 大西 隆, 根本清貴, 橋本亮太, 中林哲夫, 野口広子, 堀 弘明, 原田誠一, 平林直次, 有馬邦正, 渡辺 剛, 穴見公隆, 斎藤 治, 刃刀 浩, 松田博史: voxel by voxel アプローチによる統合失調症における MRI 拡散テンソル画像の解析. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 24) 根本清貴, 森 健之, 大西 隆, 橋本亮太, 野口広子, 中林哲夫, 堀 弘明, 原田誠一, 平林直次, 有馬邦正, 渡辺 剛, 穴見公隆, 刃刀 浩, 斎藤 治, 松田博史, 朝田 隆: Optimized VBM を用いた統合失調症での灰白質および白質容積の変化. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 7.23, 2004
- 25) 刃刀 浩, 橋本亮太, 田中美穂, 堀 弘明, 中林哲夫, 斎藤 治, 廣中直行: 統合失調症における

プレパルス抑制テスト：予備的検討 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会，東京，7.23，2004

- 26) 五十川浩一，神庭重信，相原雅子，井田逸朗，大嶋明彦，間島竹彦，三國雅彦，結城直也，白川治，矢花孝文，切刀 浩，工藤耕太郎，樋口輝彦，大坪天平，尾鷲登志美，上島国利，漆原貴子，南光進一郎，木村真人，井上 猛，北市雄士，中川 伸，山田由美子：デキサメタゾン・CRH負荷試験を用いた大うつ病性障害の予後予測に関する多施設共同研究（第2報）．第23回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会，軽井沢，6.11，2004
- 27) 沼川忠広，矢ヶ崎有希，熊丸絵美，切刀 浩：慢性的なグルココルチコイド濃度の上昇が中枢ニューロンの機能に与える影響：脳由来神経栄養因子 BDNF による神経伝達増強作用の抑制．第23回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会，軽井沢，6.11，2004
- 28) 橋本亮太：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センリライフサイエンスセミナー，ブレインサイエンスシリーズ第17回，大阪，10.19，2004.
- 29) 鈴木辰吾，沼川忠広，小清水久嗣，原とも子，小島正己：脳由来神経栄養因子（BDNF）によりラフトへ移行するレセプター型チロシンキナーゼ TrkB. 第27回日本神経科学大会，第47回日本神経化学会大会合同大会，大阪，9.22，2004
- 30) 松本知也，沼川忠広，横幕大作，安達直樹，田口隆久：BDNF によるグルタミン酸開口放出増強作用における神経活動と細胞内シグナル経路の相互作用，第27回日本神経科学会，大阪，9.21-23，2004

3. 班会議発表

- 1) 切刀 浩：自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明．平成16年度厚生労働科学研究 ころの健康科学（精神分野）研究成果発表会，東京，1.28，2005
- 2) 切刀 浩：精神疾患のゲノム等リサーチリソースの構築. 厚生労働省 精神・神経疾患委託費「神経・筋疾患と慢性精神疾患等のリサーチリソースの確保とそのシステム整備に関する研究」（主任研究者有馬邦正）平成16年度班会議，東京，1.14，2005
- 3) 沼川忠広，矢ヶ崎有希，熊丸絵美，切刀 浩：グルココルチコイドや抗うつ薬投与後の大脳皮質ニューロンにおける脳由来神経影響因子（BDNF）の機能変化．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）平成16年度班会議，東京，12.15，2004
- 4) 久住一郎，増井拓也，鈴木克治，垣内千尋，加藤忠史，橋本亮太，切刀 浩，小山 司：気分障害における細胞内カルシウム・ホメオスタシス維持機構障害の解明 -XBP1 遺伝子多型との関連-. 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）平成16年度班会議，東京，12.15，2004
- 5) 森 健之，大西 隆，橋本亮太，守口善也，平尾健太郎，平田容子，切刀 浩，松田博史：統合失調症における「心の理論」～脳画像によるアプローチ～. 厚生労働省 精神・神経疾患委託費「精神疾患における脳の画像解析学的研究」（主任研究者松田博史）平成16年度班会議，東京，12.15，2004

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8月31日付で前野室長が退職し、翌年3月1日付で鈴木泰行君が室長（任期付き）に採用された。前野君はアメリカにて研究を続けるが今後の一層の発展を期待したい。青木室長は新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の産業技術研究助成に課題が採択された。その他の人事では今年度新たに株田君、圖子田君、君和田さん、宮島さん、中尾さん、山田君、デルソル君、佐々木さん、吉谷さん、平山君、渡部さん、高橋さん、辻野君、小林君、が当部に参加した。権君ならびに上地さんは当部での研究が認められそれぞれ東京大学、早稲田大学より博士（獣医学、人間科学）を取得した。また、早稲田大学大学院理工学研究科との連携大学院が今年度から発足した。

平成17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、青木俊介、鈴木泰行；併任研究員 重本隆一、仲間秀幸、村田美穂、君和田友美；日本学術振興会特別研究員 鮎川幸一、山内玲奈；COE 研究員 西川香里、原 洋子；流動研究員 古田晶子、佐藤野衣、圖子田康；客員研究員 吉田瑞子、辻野精一；外来研究員 和田恵津子、王 玉来、劉 万兆、櫻井省花子、株田智弘、デルソル・アントニオ；外来研究補助員 菊地寿枝、節家理恵子；研究生 竹尾仁良、権 仲基、上地さり、大橋洋輝、宮島萌子、天野大樹、西本美香、小林智則、高松 功、中尾彩乃、後藤章子、林美智子、萩原 明；研究見習生 佐々木世佳、吉谷 文、平山和徳；センター研究助手 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、山田大輔、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：

脱ユビキチン化酵素の一つである ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCH-L1) を中心に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ならびに類似蛋白質 UCH-L3の重要な生物学的機能としてアポトーシスとの関連性を見出すなどの成果を上げた。これらの研究には青木室長、王君、株田君、節家さん、権君、佐藤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、昨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展開した。治療法開発については、金澤総長、劉君、王君、櫻井さんとともに RNAi 法を用いたハンチントン病治療に関する研究を行った。新たに参加した鈴木室長は脊髄小脳変性症などの研究を今後展開していく予定である。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継続して行った。

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、君和田さん、原さん、西本さんなどが参加した。選択的神経幹細胞の賦活法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に解析し、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明らかにした。またナノメディシ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、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。櫻井さんは神経発生における UCH-L1の役割について研究を展開した。

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 stargazin による AMPA 受容体キネティクスの修飾に関する研究を展開した。また、メディカルフロンティアプロジェクトなどにおいて扁桃体における記憶回路の研究が from genes to mind の観点から UCH-L1発現の無い gad マウス、ジストロフィンを欠損する mdx マウス、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、ならびに AMPA 型グルタミン酸受容体特異的な新規リガンド、PEPA など豊富な材料を用いて進行した。これらの課題には、関口室長、和田さん、山田さん、青木さん、上地さん、山内さん、圖子田君ならびに吉田元室長らが加わった。行動科学的・動物心理学的解析、分子生物学的解析、神経生理学的解析が展開され、新規記憶形成やストレス反応性、情動における神経ペプチドや細胞骨格蛋白などの重要性が示され、こころの健康、脳の健やかな発達に関する成果が上がった。

4) ニューロン・グリア相互作用に関する研究：

古田さんが佐々木さん、吉谷さんらとともにグルタミン酸トランスポーターなどの研究を行った。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。人材的には幅広い分野の研究者を登用し、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、山田君、高山さん、渡部さん、高橋さん、佐藤君にお礼を申し上げる。

III. 社会的活動

世界脳週間行事において講演するなど一般市民を対象にした社会的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10名を越す派遣大学院生の教育を行った。受け入れた大学生・大学院生の所属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、東北大学大学院医学系研究科などであった。和田は専門誌 GLIA の編集委員を務め、青木室長、前野室長、古田さんおよび和田は JBC, GLIA, J. Neurochemistry, Brain Research などの科学専門誌に投稿された論文の査読者を務めた。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の先端医療技術推進研究事業の分担研究者などを務めた。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，早稲田大学客員教授，九州大学非常勤講師，日本病態生理学会理事，日本神経学会，日本神経化学会，日本疾患モデル学会などの評議員を務めた。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，早稲田大学客員助教授を務めた。青木室長は NEDO の研究代表者，早稲田大学客員助教授を務めた。

(部長 和田 圭司)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kwon J, Wang YL, Setsuie R, Sekiguchi S, Sato Y, Sakurai M, Noda M, Aoki S, Yoshikawa Y, Wada K: Two closely related ubiquitin C-terminal hydrolase isozymes function as reciprocal modulators of germ cell apoptosis in cryptorchid testes. *Am J Pathol* 165: 1367-1374, 2004
- 2) Kwon J, Wang YL, Setsuie R, Sekiguchi S, Sakurai M, Sato Y, Lee WW, Ishii Y, Kyuwa S, Noda M, Wada K, Yoshikawa Y: Developmental regulation of ubiquitin C-terminal hydrolase isozyme expression during spermatogenesis in mice. *Biol Reprod* 71: 515-521, 2004
- 3) Wang YL, Takeda A, Osaka H, Hara Y, Furuta A, Setsuie R, Sun YJ, Kwon J, Sato Y, Sakurai M, Noda M, Yoshikawa Y, Wada K: Accumulation of \cdot - and \cdot -synucleins in the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 deficient gad mouse. *Brain Res* 1019: 1-9, 2004
- 4) Hagino Y, Kariura Y, Manago Y, Amano T, Wang B, Sekiguchi M, Nishikawa K, Aoki S, Wada K, Noda M: Heterogeneity and potentiation of AMPA-type of glutamate receptors in rat cultured microglia. *Glia* 47: 68-77, 2004
- 5) Noda M, Kariura Y, Amano T, Manago Y, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: Kinin receptors in cultured rat microglia. *Neurochem Int* 45: 437-442, 2004
- 6) Nakamichi Y, Wada E, Aoki K, Ohara-Imaizumi M, Kikuta T, Nishiwaki C, Matsushima S, Watanabe T, Wada K, Nagamatsu S: Functions of pancreatic beta cells and adipocytes in bombesin receptor subtype-3-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 318: 698-703, 2004
- 7) Bonin M, Poths S, Osaka H, Wang YL, Wada K, Riess O: Microarray expression analysis of gad mice implicates involvement of Parkinson's disease associated UCH-L1 in multiple metabolic pathways. *Mol Brain Res* 126: 88-97, 2004
- 8) Kamichi S, Wada E, Aoki S, Kimura I, Wada K: Immunohistochemical localization of gastrin-releasing peptide receptor in the mouse brain. *Brain Res* 1032: 162-170, 2005
- 9) Boyle RG, Humphries J, Mitchell T, Showell GA, Iijima H, Shimada H, Arai T, Ueno H, Usui Y, Sakaki T, Wada E, Wada K: The design of a new potent and selective ligand for the BRS3 receptor. *J Pept Sci* 11: 136-141, 2005
- 10) Manago Y, Kanahori Y, Shimada A, Sato A, Amano T, Sato Y, Setsuie R, Sakurai M, Aoki S, Wang YL, Osaka H, Wada K, Noda M: Potentiation of ATP-induced currents due to the activation of P2X receptors by ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1. *J Neurochem* 92: 1061-1072, 2005
- 11) Mi W, Beirowski B, Gillingwater TH, Adalbert R, Wagner D, Grumme D, Osaka H, Conforti L, Arnhold S, Addicks K, Wada K, Ribchester RR, Coleman MP: The slow Wallerian degeneration gene, *WldS*, inhibits axonal spheroid pathology in gracile axonal dystrophy mice. *Brain* 128: 405-416, 2005
- 12) Furuta A, Takashima S, Yokoo H, Rothstein JD, Wada K, Iwaki T: Expression of glutamate

transporter subtypes during normal human corticogenesis and type II lissencephaly. Dev Brain Res 155: 155-164, 2005

(2) 総説

- 1) 和田圭司: 神経変性と脱ユビキチン化酵素. 現代医療36: 921-926, 2004
- 2) 山田一之, 和田圭司: 統合失調症の動物モデル. Schizophrenia Frontier 5: 143-147, 2004
- 3) 和田圭司, 節家理恵子: 脱ユビキチン化酵素. 医学のあゆみ211: 23-28, 2004
- 4) Setsuie R, Kabuta T, Wada K: Does Proteasome Inhibition Decrease or Accelerate Toxin-Induced Dopaminergic Neurodegeneration? J Pharmacol Sci 97: 457-460, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 和田圭司: パーキンソン病の病態と治療をめぐって. 2004世界脳週間講演会, 小平, 5.22, 2004
- 2) 和田圭司: 扁桃体機能障害と神経ペプチド, 第66回千里神経懇話会. 大阪, 10.1, 2004
- 3) Wada K, Yamada K, Santo-Yamada Y, Wada E, Sekiguchi M: Altered emotional behaviors in neuropeptide receptor knockout mice: Implication for the molecular pathogenesis of stress-induced psychiatric disorders in human. PTSD: Brain mechanisms and clinical implications, 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」国際シンポジウム, 京都, 2.17. 2005

(2) 国際学会

- 1) Liu W, Wang YL, Wada E, Murata M, Wada K, Kanazawa I: Rescue of the HD model mouse by siRNA technology: Silencing the huntingtin expression in vitro and in vivo. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.24, 2004
- 2) Amano T, Aoki S, Setsuie R, Sakurai M, Noda M, Wada K: Identification of a novel regulatory mechanism of norepinephrine transporter activity by IP₃ receptor-Ca²⁺-CaM pathway. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.24, 2004
- 3) Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa M, Maeno H, Wada K, Kunugi H: Enriched environment influences depression-related behaviors and hippocampal neurogenesis in mice. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.24, 2004
- 4) Nishimoto M, Ohashi H, Hara Y, Ayukawa K, Kudo Y, Abe T, Aoki S, Wada K: Identification of novel regulatory mechanisms of neural progenitor cells via G-protein coupled receptors 34th Annual Meeting, San Diego, USA, 10.26, 2004
- 5) Noda M, Kosai Y, Kido MA, Tanaka T, Sekiguchi M, Wada K: Membrane translocation of GluR2 subunit of AMPA-type of glutamate receptors and inhibition of glutamate-induced currents in activated microglia. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.27, 2004

(3) 一般学会

- 1) 和田圭一郎, 山田正典, 安田 徹, 小坂 仁, 望月秀樹, 和田圭司, 島田 隆, 水野美邦: AAV ベクターを用いた UCH-L1 過剰発現系におけるラット黒質神経細胞の検討. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2004

- 2) 関口正幸, 吉田瑞子, 佐藤栄一, 山田祐子, 上地さり, 山田一之, 和田圭司: Dystrophin の中枢神経系における役割についての研究. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 3) 権 仲基, 王 玉来, 吉川泰弘, 和田圭司: Two closely related ubiquitin C-terminal hydrolase isozymes function as reciprocal modulators of germ cell apoptosis in cryptorchid testis. 第51回日本実験動物学会総会, 長崎, 5.21, 2004
- 4) Nishimoto M, Ohashi H, Hara Y, Ayukawa K, Kudo Y, Abe T, Aoki S, Wada K: Identification of novel regulatory mechanisms of neural progenitor cells via G-protein coupled receptors. 第57回日本細胞生物学会大会, 大阪, 5.27, 2004
- 5) 小佐井有紀, 城戸瑞穂, 田中輝男, 和田圭司, 野田百美: Membrane translocation of GluR2 and inhibition of glutamate-induced inward currents in activated microglia. 第81回日本生理学会大会, 札幌, 6.2, 2004
- 6) 権 仲基, 王 玉来, 吉川泰弘, 和田圭司: Arrest of spermatogenesis in mice overexpressing ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH)-L1. 第137回日本獣医学会総会, 札幌, 9.11, 2004.
- 7) 佐藤あゆみ, 真子好正, 西川香里, 青木公三子, 和田恵津子, 青木俊介, 和田圭司, 野田百美: パーキンソン病原因遺伝子 parkin による ATP 受容体反応の機能制御. 第47回日本神経化学会, 第27回日本神経科学学会合同大会, 大阪, 9.21, 2004
- 8) 服部聡子, 橋本亮太, 宮川 剛, 前野浩巳, 和田圭司, 切刀 浩: モデル動物を用いた環境因子の気分障害 (うつ病) に対する効果. 第47回日本神経化学会. 第27回日本神経科学学会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 9) 権 仲基, 持田圭司, 王 玉来, 関口 敏, 吉川泰弘, 和田圭司: Ubiquitin C-terminal Hydrolase L-1 is essential in early apoptotic wave of germinal cells and sperm quality control during spermatogenesis. 第21回日本疾患モデル学会総会, 京都, 11.11, 2004
- 10) 小佐井有紀, 城戸瑞穂, 田中輝男, 和田圭司, 野田百美: 活性化ミクログリアにおける GluR2の膜局在化とグルタミン酸誘発電流の抑制. 第9回グリア研究会, 福岡, 11.20, 2004
- 11) 佐藤あゆみ, 真子好正, 西川香里, 青木公三子, 和田恵津子, 青木俊介, 和田圭司, 野田百美: パーキンソン病原因遺伝子 parkin による ATP 受容体反応の増強, 第4回神経科学合同セミナー, 熊本, 11.29, 2004
- 12) 野田百美, 佐藤あゆみ, 西川香里, 青木公三子, 和田恵津子, 青木俊介, 和田圭司: parkin による ATP 受容体反応の増強, 第15回日本病態生理学会大会, 1.22, 2005

3. 班会議発表

- 1) 鮎川幸一, 原 洋子, 青木俊介, 和田圭司: 神経系前駆細胞のエンドセリン B 受容体を介した運動性制御機構の解明. 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」班平成16年度班会議, 東京, 11.30, 2004
- 2) 関口正幸, 関子田康, 吉田瑞子, 上地さり, 市原伸恒, 横須賀誠, 佐原資謹, 和田圭司: ジストロフィンの中枢神経系における機能についての研究—mdx マウスの情動性ストレス応答の変容と扁桃体ニューロンネットワーク異常—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」平成16年度班会議, 東京, 12.2, 2004
- 3) 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素 UCH-L1および UCH-L3の機能解析. 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」班平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004
- 4) 古田晶子, 和田圭司: アストロサイト病変におけるグルタミン酸トランスポーターの発現と調節.

- 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」平成16年度班会議，東京，1.8，2005
- 5) 金澤一郎，王 玉来，劉 万兆，和田圭司：RNAi法を用いたポリグルタミン病治療。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」班平成16年度班会議，東京，1.14，2005
 - 6) 青木俊介，和田圭司：PARK5家族性パーキンソン病モデルマウスを用いたUCH-L1不溶化による神経変性発症機構の解析。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平成16年度成果報告部会，兵庫県佐用郡，1.14，2005
 - 7) 関口正幸，関子田康，吉田瑞子，上地さり，山田祐子，佐原資謹，和田圭司：ジストロフィンの中枢神経系における機能についての研究。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平成16年度総合班会議，東京，1.21. 2005
 - 8) 大橋洋輝，君和田友美，青木俊介，和田圭司：成熟個体脳由来の神経系前駆細胞におけるG蛋白質共役型受容体の発現解析。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」班平成16年度班会議，東京，2.4，2005
 - 9) 和田圭司：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。こころの健康科学研究成果発表会，東京，2.9，2005
 - 10) 和田圭司，和田恵津子，関口正幸：扁桃体記憶回路の解明と創薬。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」平成16年度研究発表会，大府，2.18，2005

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

疾病研究第五部は、従来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などに関する研究を行なってきたが、末梢神経に関する研究を行なう研究部門として新しく出発することになり、平成17年2月1日に新部長が赴任した。

研究者の構成

- (部 長) 荒木敏之
(H17.2.1より、1月末までは刃刀浩部長が併任.)
- (室 長) 桃井 隆
- (流動研究員) 宮島浩志(H16.9.30まで)、寺西 峰(H17.1.1より)
- (外来研究員) 高鹿依子、藤田恵理子、野畑重教(H16.11.1より)
- (研究生・見習生) 田辺裕子、松崎鮎美(H16.11.4より)
- (センター研究助手) 北山雅子
- (研究雇用者) 尾関里美、寺西 峰(H16.12.31まで)

II. 研究活動及び研究紹介

新しく発足した当研究部では以下のような研究課題に取り組む。

1) 神経軸索の変性機構の解明とその疾患治療への応用

神経軸索の変性は、糖尿病性神経障害や神経変性疾患の症状の形成に重要な役割を果たしている。軸索変性過程はアポトーシスに匹敵する一連の反応を伴ったプロセスであると考えられ、これを遅延、停止させることにより重要な臨床効果が得られる可能性が高い。今後、細胞内 NAD 合成反応系の Modification や Sir2 の活性化を利用した軸索変性過程の遅延の実現を目指す。

2) 末梢神経軸索髄鞘化の制御について

末梢神経系の髄鞘化を制御する最も重要な転写調節因子の一つが Egr2/ Krox20 であることは、Egr2 のノックアウトマウスにおいて発生過程における軸索の髄鞘化が殆ど見られないことによって示されている。これまでに髄鞘形成過程における Egr2 を中心とする遺伝子発現調節機構の解明と、Egr2 の下流もしくは Egr2 と平行して機能している未知の転写調節因子の発見とその機能解析を行うことを目指して、神経発生過程における遺伝子発現様式の広範なスクリーニングを Microarray などを用いて行い、多様な統計的手法を用いた結果の解析とその生物学的意義の検討を行ってきた。今後これらのスクリーニングで明らかになったいくつかの遺伝子の機能解析を通して Schwann 細胞分化調節機構の解明を目指す。

なお、第2研究室では以下のような研究を行なった。

3) オートファジー形成とポリグルタミン病の病態

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して、ER ストレス細胞死が注目されている。一方、ポリグルタミン凝集はオートファジー形成を誘導する。ポリグルタミンによるオートファジー形成の分子機構を解析した結果、オートファジーは ER ストレスの下流で活性化され、ポリグルタミン凝集形成を阻止することによりポリグルタミン凝集による ER ストレス細胞死を抑制する方向で作用していることが明らかになった。

4) 新規接着蛋白 RA175/ TSLC1/ SynCAM の機能

新規細胞接着蛋白 RA175/ TSLC1/ SynCAM は機能シナプスの形成に関与することが明らかにされ

てきたが、解析の結果シナプス形成以外にも L1 と TAG1 のようなイムノグロブリンスーパーファミリーに属する接着蛋白と同様ように神経細胞の移動、アクソンの成長、fasciculation などにも関係していることが明らかになった。

III. 社会活動

荒木は Journal of Neuroscience, Experimental Neurology などの学術雑誌における査読を行なった。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Araki T, Sasaki Y, and Milbrandt J: Increased nuclear NAD Biosynthesis and SIRT1 Activation Prevents Axonal Degeneration. Science 305: 1010-1013, 2004
- 2) Toyama T, Sasaki Y, Horimoto M, Iyoda K, Yakushijin T, Ohkawa K, Takehara T, Kasahara A, Araki T, Hori M, Hayahsi N: Ninjurin1 increases p21 expression and induces cellular senescence in human hepatoma cells. J Hepatol 41: 637-643, 2004
- 3) Le N, Nagarajan R, Wang JY, Araki T, Schmidt RE, Milbrandt J: Analysis of congenital hypomyelinating Egr2Lo / Lo nerves identifies Sox2 as an inhibitor of Schwann cell differentiation and myelination. Proc Natl Acad Sci USA 102: 2596-2601, 2005
- 4) Fujita E, Urase K, Soyama A, Kouroku Y, Momoi T: Distribution of RA175/TSLC1/Syn CAM, a member of the immunoglobulin superfamily, in the developing nervous system. Brain Res Dev Brain Res 154: 199-209, 2005
- 5) Momoi T: Caspases involved in ER stress-mediated cell death. J Chem Neuroanat 28: 101-105, 2004
- 6) Nakamoto Y, Suda T, Momoi T, Kaneko S: Different procarcinogenic potentials of lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of chronic hepatitis B. Cancer Res 64: 3326-3333, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 桃井 隆, 高鹿依子, 藤田恵理子: コンフォメーション病における小胞体が制御する細胞死とオートファジー形成の機構. 第1回革新脳科学 COE 国内シンポジウム - 脳細胞・発達・学習・記憶分子シンポジウム -, 金沢大学, 金沢, 2.18, 2005
- 2) 桃井 隆: 細胞死抑制 - 小胞体制御による新たな治療戦略の確立. 第47回日本先天代謝異常学会, 栃木, 11.13, 2004

(2) 国際学会

- 1) Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J: Increased NAD Biosynthesis and SIRT1 Activation Prevents Axonal Degeneration. The Society for Neuroscience, 34th annual meeting. San Diego, USA 10.27, 2004
- 2) Momoi T: Expression and localization of various isoform of RA175/ TSLC1/ SynCAM, a member of the immunoglobulin superfamily, in the developing nervous system. 15th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience-ISDN2004, Heriot Watt University, Edinburgh, Scotland, 8.6, 2004

(3) 一般学会

- 1) 藤田恵理子, 高鹿(村上)依子, 桃井 隆: A novel compound that interacts with a component of translocon inhibits endoplasmic reticulum stress-mediated cell death. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.10. 2004
- 2) 藤田恵理子, 高鹿(村上)依子, 桃井 隆: RA175/TSLC1/SynCAM の選択スプライシング産物とプロセッシングによる機能調節第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会, 大阪, 9.23, 2004
- 3) 高鹿依子, 藤田恵理子, 内山安男, 木南英紀, 桃井 隆: 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27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 4) 桃井 隆, 高鹿依子, 藤田恵理子: 小胞体ストレス細胞死を抑制する新規化合物. 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 5) Kouroku Y, Fujita E, Mizushima N, Kominami E, Momoi T: Involvement of ER stress in the polyglutamine-induced autovacuole formation. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.10, 2004
- 6) 田辺裕子, 藤田恵理子, 高鹿依子, 笠原 忠, 桃井 隆: マウス脳発達過程, レチノイン酸による P19EC 細胞の神経分化過程における接着蛋白 RA175/ TSLC1/ SynCAM のアイソフォームの発現と局在. 日本レチノイド研究会第15回学術集会, 東京, 11.18, 2004
- 7) 田辺裕子, 藤田恵理子, 笠原 忠, 渡邊和忠, 桃井 隆: Diversity of the biological function and isoforms of RA175/ TSLC1/ Syn CAM during developing nervous system. 第27回 日本分子生物学会年会, 神戸, 12.10, 2004

3. 班会議発表

- 1) 桃井 隆: ジスフェルリンの膜修復機構 - 膜輸送と膜融合について. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療方の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12.4, 2004
- 2) 桃井 隆: ポリグルタミン凝集によるオートファジー形成の意義と分子機構について, 厚生労働省精神・神経疾患委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」辻班班会議, 東京, 12.4, 2004

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

疾病研究第六部では神経変性型認知症（痴呆）などの脳器質疾患の病態機序解明，予防・治療法開発を目指した研究を進めている。平成16年度の研究体制は下記のものであった。

- (部長) 山村 隆
- (室長) 荒木 亘
- (流動研究員) 村山紀代子
- (外来研究員) 斎藤伸哉
- (客員研究員) 田平 武
- (センター研究助手) 下地公子，小内玲子
- (研究生) 武田和也
- (研究費雇上) 石井有実子，武田美穂

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の発症因子と考えられるアミロイドβタンパク (Aβ) の生成に直接関与するプロテアーゼ，βセクレターゼ (BACE1) 及びプレセニリン (PS) - γセクレターゼ複合体に関する研究を中心課題とした。

BACE1はAD治療の標的として重要な膜結合型プロテアーゼである。BACE1を過剰発現する神経系細胞株を材料として，BACE1と相互作用するタンパクのプロテオミクス解析を実施し，膜タンパク Nogo-B (Reticulon4-B) を同定した。Nogo-B及びNogo-Bと相同なタンパク Reticulon3にはBACE1活性の調節作用があることを示唆するデータが得られたことは重要な成果である。

PS-γセクレターゼ複合体の構成因子 APH-1 (APH-1aS, APH-1aL, APH-1b) の遺伝子発現様式やPS複合体形成における役割について解析し，APH-aSがAPH-1aLより優位に発現していること，APH-1aとAPH-1bはPS複合体の集合・形成に異なる役割を持っており，APH-1aは必須な因子であることなどを明らかにした。エクソン4を欠く新規 APH-1b 変種の同定も行った。

当研究部で同定した新規 PS1関連膜タンパク Adoplin に関し，特許出願を行った。プログラム細胞死に伴ってカスパーゼ切断されたアミロイド前駆体タンパクより，N末を欠く特異な Aβ (Aβ5-40/42) が生じること，この Aβ が実際に AD 脳に沈着していることを示した。

2) その他の神経変性痴呆の研究

レビー小体型痴呆の分子病態研究として，新規αシヌクレイン結合タンパク (αSNBP) に関する研究を継続した。

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) Watanabe N, Araki W, Chui D-H, Makifuchi T, Ihara Y, Tabira T: Glypican-1 as an Abeta binding HSPG in the human brain: Its role in DIG domains and possible roles in the pathogenesis

- of Alzheimer's disease. FASEB J 18: 1013-1015, 2004
- 2) Takeda K, Araki W, Akiyama H, Tabira T: Amino-truncated amyloid beta-peptide (A β 5-40/42) produced from caspase-cleaved amyloid precursor protein is deposited in Alzheimer's disease brain. FASEB J 18: 1755-1757, 2004
 - 3) Saito S, Araki W: Expression profiles of two human APH-1 genes and their roles in formation of presenilin complexes. Biochem Biophys Res Comm 327: 18-22, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 武田和也, 荒木 亘, 秋山治彦, 田平 武: APP の Caspase 切断による A β 5-40/42生成の促進とルツハイマー病脳における蓄積. 第76回日本生化学会大会(ワークショップ), 横浜, 10.15, 2004

(2) 国際学会

- 1) Murayama K, Kametani F, Takahashi N, Saito S, Araki W: Analysis of the secretion mechanism of beta-secretases. The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, USA, 7.21, 2004
- 2) Saito S, Murayama K, Takahashi N, Tabira T, Araki W: Characteristics of the protein expression of APH-1. The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, USA, 7.21, 2004
- 3) Kudo T, Okumura M, Araki W, Kanayama D, Okochi M, Takeda M, Imaizumi K: ER stress is involved in the production of amyloid beta peptides. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.23, 2004

(3) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 武田和也, 有馬邦正, 大出貴士, 田平 武, 秋山治彦: 新規 α シヌクレイン結合タンパク α SNBP の脳内発現の検討. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2004
- 2) 武藤多津郎, 矢野成明, 三原貴照, 田平 武, 荒木 亘, 平林義雄, 山本紘子: PS1突然変異による糖脂質に及ぼす影響—第二報. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2004
- 3) 奥村雅代, 工藤 喬, 荒木 亘, 今泉和則: アミロイド β ペプチドの分泌に与える ER ストレスの影響. 第47回日本神経化学会大会, 第27回日本神経科学大会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 4) 斉藤伸哉, 村山紀代子, 田平 武, 荒木 亘: APH-1の遺伝子及びタンパク発現の特徴. 第23回日本痴呆学会, 東京, 9.29, 2004
- 5) 武田和也, 荒木 亘, 秋山治彦, 田平 武: Caspase による APP 切断は A β 5-40/42の生成を促進する. 第23回日本痴呆学会, 東京, 9.29, 2004
- 6) 白石博久, Wang Hua-Qin, 荒木 亘, 西村正樹, 柳澤勝彦, 駒野 宏: プレセニリン膜ドメインによる γ セクレターゼ活性の制御機構について. 第23回日本痴呆学会, 東京, 9.29, 2004

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16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)プリオンによる神経細胞死機構の解析を行っている。これらに関連して、新しい分子シャペロンを同定し、その機能解析、応用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：(田中寅彦, 渡辺則幸)

昨年度に引き続き、治療用人工抗体の開発のため、ターゲット抗原に対する最適な人工抗体を得るための技術開発を行った。特に、人工抗体のアフィニティ増強のために、抗体のCDR配列をランダム化したサブライブラリーを構築し、そこから高アフィニティの人工抗体をスクリーニングする機会が多いが、このときに多数の抗体クローンのアフィニティを効率的にアッセイできる手法を開発した。 α ジストログリカン (DG) やフクチンなどに対する高アフィニティの人工抗体を得た。

ジストログリカン (DG) のプロセッシング機構の解析：(田中寅彦, 渡辺則幸)

抗 α DG人工抗体などを用いたウエスタンブロット解析により、DGのプロセッシング機構を解析し、 β DG領域内の立体構造が、プロセッシングに極めて重要な影響を与える事を見出した。この構造の破壊によりプロセッシング不全をきたすDGの変異体を同定した。

哺乳動物 RNAi と non-coding RNA に関する研究：(北條浩彦, 田村美子, 小見和也, 大西悠亮)

RNAi は、今日、様々な研究分野で簡単な遺伝子ノックダウン方法として利用されている。我々は、この技術を基盤とした RNAi 創薬の実現のために研究開発を行っている。その一つとして、本年度は、疾患対立遺伝子特異的 RNAi 技術に関する有用な siRNA 評価システムの開発を行った。non-coding RNA に関しては、近年特に注目されているマイクロ RNA 遺伝子群について、その発現プロファイル解析を可能にする DNA チップの開発を行った。その他として、エピジェネティクスと疾患との関連解析を進めている。

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) 田中寅彦, 北條浩彦(平成16年5月1日より)
- (流動研究員) 逆瀬川裕二, 斎藤直子, 渡辺則幸
- (併任研究員) 池袋一典
- (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, 和島修子
- (研究生) 石田和之, 大久保卓哉, 野間宗央,
小見和也(平成16年4月1日より), 大西悠介(平成16年4月1日より)
- (センター研究員) 田村美子(平成16年4月1日より)
- (センター研究助手) 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はプリオン蛋白質, アミロイドβペプチド(1-42), α -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。

このアンフォルジンのユニークな解きほぐし活性ゆえに, 国際学会での受賞や, 日本経済新聞をはじめとする新聞数十誌に掲載いただいた。さらに, Faculty of 1000 site において exceptional という高い評価を頂き, 平成17年3月には Top4にランク入りした。応用面では, その強力な解きほぐし活性により, 凝集体を対象としたウエスタンブロットの感度を飛躍的に上昇させることに成功し, 高感度 BSE 診断キットの開発を試みている。なお, この成果は NHK ニュースにて報道された。また, 産総研, 理研との共同研究により, 特に膜蛋白質の質量分析効率の飛躍的上昇という成果を得ており, 既に大手試薬メーカーによる商品化が決定している。

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) プリオンによる神経細胞死機構の解析：

プリオン感染に際しての神経細胞死には、PrP^{Sc}のみならず、PrP^Cの存在が必須であることが知られている。そこで、我々は、プリオンタンパク質過剰発現による細胞死機構：過剰発現トランスジェニックマウス脳を用いた検討を行った。その結果、加齢に伴い PrP^Cは最終的にミトコンドリアへ標的化されアポトーシスを起こすことを見出した。さらに、マウス神経芽細胞腫由来 N2a 細胞を用いた検討の結果、PrP^Cがミトコンドリアへ標的化するときのタンパク質を同定し、その標的化機構におけるミトコンドリア外膜上のレセプターを同定した。実際に、遺伝性プリオン病の一型である GSS with Y145STOP, すなわちプリオンタンパク質のコドン145にアンバー変異が入った truncated PrP^C発現型のプリオン病の細胞培養モデルを作成し検討したところ、Y145STOP を発現した細胞は、ミトコンドリアアポトーシスによる細胞死を来していることが確認された。このことは、ミトコンドリアアポトーシスが、プリオン病の神経細胞死、ひいては海綿状変化に、幅広く関連している可能性を示している。今後さらに、こういった他のプリオン病との関連について注目していく必要がある。尚、本成果に関しても国際学会での受賞、並びに新聞報道が行われた。

4) 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、引き続き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。

5) 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。

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 (田中寅彦, 渡辺則幸)

昨年度に引き続き、治療用人工抗体の開発のため、ターゲット抗原に対する最適な人工抗体を得るための技術開発を行った。特に、人工抗体のアフィニティ増強のために、抗体の CDR 配列をランダム化したサブライブラリーを構築し、そこから高アフィニティの人工抗体をスクリーニングするケースが多いが、このときに多数の抗体クローンのアフィニティを効率的にアッセイできる手法を開発した。 α ジストログリカン (DG) やフクチンなどに対する高アフィニティの人工抗体を得た。

7) ジストログリカン (DG) のプロセッシング機構の解析 (田中寅彦, 渡辺則幸)

抗 α DG 人工抗体などを用いたウエスタンブロット解析により、DG のプロセッシング機構を解析し、 β DG 領域内の立体構造が、プロセッシングに極めて重要な影響を与える事を見出した。この構造の破壊によりプロセッシング不全をきたす DG の変異体を同定した。

8) 哺乳動物 RNAi と non-coding RNA に関する研究：(北條浩彦, 田村美子, 小見和也, 大西悠亮)

RNAi は、今日、様々な研究分野で簡単な遺伝子ノックダウン方法として利用されている。我々は、この技術を基盤とした RNAi 創薬の実現のために研究開発を行っている。その一つとして、本年度は、疾患対立遺伝子特異的 RNAi 技術に関する有用な siRNA 評価システムの開発を行った。non-coding RNA に関しては、近年特に注目されているマイクロ RNA 遺伝子群について、その発現プロファイル解析を可能にする DNA チップの開発を行った。その他として、エピジェネティクスと疾患との関連解析を進めている。

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。

2004年4月13日テレビ朝日, 4月15日集英社, 4月17日週刊文春, 5月1日週刊現代, 5月4日レイボーイ, 5月15日毎日新聞「科学の今&未来」, 5月22日読売新聞, 5月25日毎日新聞, 5月26日NHK, 5月31日日本経済新聞「正常型プリオン: 過剰になると細胞死」, 6月6日赤旗日曜版, 8月20日日本テレビ, 8月26日共同通信, 9月1日東京新聞, 9月3日フジテレビ, 9月6日NHK, 共同通信, 9月8日東京新聞「今この人に」, 9月12日赤旗日曜版, 9月21日 八谷如美, 金子清俊. 異常プリオンを解く分子 国立精神・神経センターが発見 BSE 治療に期待. 日本経済新聞社など新聞各紙(数十誌), 2005年1月19日共同通信, 朝日新聞, 毎日新聞, 1月29日NHK ニュース, 「アンフォルジンについて」, 2月5日朝日新聞, 毎日新聞, 読売新聞, 産経新聞, 日本農業新聞, 東京新聞, 共同通信, フジテレビ「変異型CJD」, 2月5日TBS テレビ「ブロードキャスター」, 2月7日TBS テレビ「ウォッチ」, 2月16日日本テレビ, 2月21日日本経済新聞「BSE/プリオン病 研究なお手探り」, 3月1日CO・OPNAVI 3月号 p.10-13, 3月12日大阪読売テレビ「ウエークアップ」, 3月31日AERA別冊「AERA・サイエンスービタミンな科学(仮題)」

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16年度には, 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, 厚生労働省厚生科学審議会委員(疾病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会), 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, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員としての, 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) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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 319: 78-82, 2004

- 6) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K: Oligomeric Aip2p / Dld2p forms a novel grapple-like structure and has an ATP-dependent F-actin conformation modifying activity in vitro. Biochem Biophys Res Commun 320: 1271-1276, 2004
- 7) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K: Oligomeric Aip2p / Dld2p modifies the protein conformation of both properly-folded and misfolded substrates in vitro. Biochem Biophys Res Commun 323: 339-344, 2004
- 8) Hachiya NS, Yamada M, Watanabe K, Jozuka A, Ohkubo T, Sano K, Takeuchi Y, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K: Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP^C) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP^C. Neurosci Lett 374: 98-103, 2005
- 9) Hachiya NS, Watanabe K, Kawabata MY, Jozuka A, Ohkubo T, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K: A disease isoform of fluorescent prion protein (PrP) with Y145STOP induces mitochondria-mediated apoptosis and forms PrP aggregates. Biochem Biophys Res Commun 327: 894-899, 2005
- 10) Sago N, Omi K, Tamura Y, Kunugi H, Toyoka T, Tokunaga K, Hohjoh H: RNAi induction and activation in mammalian muscle cells where Dicer and eIF2C translation initiation factors are barely expressed. Biochem Biophys Res Commun 319: 50-57, 2004
- 11) Ohnishi Y, Tokunaga K, Hohjoh H: Influence of assembly of siRNA elements into RNA-induced silencing complex by fork-siRNA duplex carrying nucleotide mismatches at the 3' - or 5' -end of the sense-stranded siRNA element. Biochem Biophys Res Commun 329: 516-521, 2005

(2) 著 書

- 1) 金子清俊: プリオン病の治療法開発. 先端医療シリーズ30 神経内科「神経内科の最新医療」. 金澤一郎, 柴崎浩, 東儀英夫編, 先端医療技術研究所 (東京), 255-259, 2004
- 2) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病の治療 - 現状と将来展望 -. Annual Review 2005 神経. 柳沢信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本明編, 中外医学社 (東京), 4: 90-95, 2005
- 3) 金子清俊: 不思議なプリオン病. 脳はどこまでわかったか. 朝日選書771. 井原康夫編, 朝日新聞社(東京), 2005
- 4) 北條浩彦: 遺伝子の多様性. バイオ・ゲノムを読む辞典 (編著者: 三菱総合研究所・三菱化学生命科学研究所), 東洋経済新報社, 128-130, 2004

(3) 総 説

- 1) 大久保卓哉, 水澤英洋, 金子清俊: 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病: 日本臨床 62巻 (増刊号1), 痴呆症学 2: 252-256, 2004
- 2) 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
- 3) 金子清俊: BSE- 最新の知見. 日本医事新報 4165: 46-51, 2004
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 金子清俊: BSE(牛海綿状脳症)とその食へのリスクについて. 日本食肉加工情報 647: 19-29, 2004

- 8) 八谷如美, 金子清俊: BSE とプリオンの増殖・感染機構. 蛋白質・核酸・酵素 49: 1005-1007, 2004
- 9) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病とミトコンドリアの接点. 医学のあゆみ 209: 1015-1017, 2004
- 10) 金子清俊: プリオン病. 小児内科 36: 1166-1169, 2004
- 11) 金子清俊: プロテオミクスによる神経疾患の病態解析. 神経研究の進歩 48: 700-706, 2004
- 12) 金子清俊: ウシ海綿状脳症 (BSE). 現代化学 404: 32-36, 2004
- 13) 金子清俊: プルシナー論文を読む コッホの四原則を証明. 現代化学 404: 39, 2004
- 14) 金子清俊: BSE 検査. 日本医事新報 4200: 88-89, 2004
- 15) 金子清俊: クロイツフェルト・ヤコブ病. 臨床と微生物 32: 69-72, 2005
- 16) 八谷如美, 金子清俊: 新しいシャペロンの発見? 神経難病の治療へ -. 科学 75: 283-285, 2005
- 17) 金子清俊: プリオンタンパク, プリオン遺伝子. 医学大辞典
- 18) 金子清俊: プリオン病. Medical View.
- 19) 金子清俊: 牛海綿状脳症/プリオン病. 日本内科学会誌 印刷中
- 20) 金子清俊: Prion 病の治療法開発. 先端医療, 第10章 印刷中
- 21) 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: プリオン病. 国立医療学誌「医療」印刷中
- 22) 八谷如美, 金子清俊: プリオン研究の進展. VIRUS REPORT 印刷中
- 23) 田中寅彦, 渡辺則幸, 笹岡俊邦: 人工抗体テクノロジーの基礎と臨床応用の可能性. ゲノム医学 4: 447-452, 2004

(4) その他 (特許出願)

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 金子清俊: プリオン蛋白質の複製に関与する因子. 産業総合研究所特別セミナー, 東京, 4.7, 2004
- 2) 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 (内閣府), 東京, 4.20, 2004
- 3) 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 (内閣府), 名古屋, 5.21, 2004
- 4) 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 (内閣府), 仙台, 6.8, 2004
- 5) 金子清俊: プリオンたんぱく質の細胞内輸送と細胞死のメカニズム. 第8回日本神経ウイルス研究会, 札幌, 6.12, 2004
- 6) 金子清俊: BSE とクロイツフェルト・ヤコブ病. 第13回 PCR 感染症検査研究会, 東京, 6.25, 2004
- 7) 金子清俊: BSE とその食へのリスク. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 東京, 8.4, 2004
- 8) 金子清俊: BSE とその食へのリスク. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (厚生労働省), 東京, 8.18, 2004
- 9) 金子清俊: BSE とその食へのリスク. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 大阪, 8.24, 2004
- 10) 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. 全国消費者団体連絡会, 東京, 8.27, 2004
- 11) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 東京, 9.16, 2004

- 12) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 大阪, 9.18, 2004
- 13) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (厚生労働省), 神戸, 9.22, 2004
- 14) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 岡山, 9.28, 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. 日本農芸化学会関東支部大会. 東京, 10.2, 2004
- 16) 金子清俊: プリオン病. 福島県立医科大学脳神経外科学教室招待講演, 福島, 10.21, 2004
- 17) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. リスクコミュニケーション意見交換会 (農水省), 京都, 11.5, 2004
- 18) 金子清俊: Unfoldin - 治療法への応用 -. 国際ヤコブデー, 東京, 11.12, 2004
- 19) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 鹿児島, 11.17, 2004
- 20) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 宮崎, 11.18, 2004
- 21) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 京都, 12.13, 2004
- 22) 金子清俊: 日本における牛海綿状脳症 (BSE) 対策について - 中間とりまとめ -. 食品に関するリスクコミュニケーション意見交換会 (内閣府), 名古屋, 12.13, 2004
- 23) 田中寅彦: 人工抗体テクノロジーの基本と医学への応用. 東京歯科大学大学院セミナー, 千葉, 6.16, 2004
- 24) 北條浩彦: 「改良 siRNA 分子を用いた遺伝子発現制御」. 第10回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース, 創薬のための知的交流, 東京, 5.13, 2004
- 25) 北條浩彦: 「マイクロ RNA の最新動向について」. 三菱レイヨン株式会社 横浜技術研究所, 横浜, 8.4, 2004
- 26) 北條浩彦: 「ルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いたアレル特異的 RNAi の簡易評価システム」. 第77回日本生化学会大会バイオインダストリーセミナー, 横浜, 10.14, 2004
- 27) 北條浩彦: 「リアルタイム PCR を応用したゲノムメチル化の定量法」. 第13回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース, 創薬のための知的交流, 東京, 2.17, 2005

(2) 国際学会

- 1) Sekijima M, Motono C, Noguchi T, Kaneko K, Akiyama Y: Molecular Dynamics Simulation of Wild-Type and Mutant Human Prion Protein: Effect of Prol02Leu. 1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science (PRICPS2004), Yokohama, 2004
- 2) Sekijima M, Motono C, Noguchi T, Kaneko K, Akiyama Y: Structural Changes in flexible region of the Prion Protein induced by P102L Substitution: Investigation through Molecular Dynamics Simulations. 18th Annual Symposium of the The Protein Society, San Diego, 2004
- 3) Hachiya NS, Yamada M, Watanabe K, Jozuka A, Ohkubo T, Kozuka Y, Sakasegawa Y, SA, Kaneko K: Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP^C) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP^C. International Symposium of Prion Diseases in Sendai JAPAN, Sendai, 10.31-11.2, 2004

- 4) Hachiya NS, Yamada M, Jozuka A, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K: Prion disease and protein unfolding chaperone:Unfoldin / Oligomeric Aip2p. International Symposium of Prion Diseases in Sendai JAPAN, Sendai, 10.31-11.2, 2004
- 5) Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K: Anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein. International Symposium of Prion Diseases in Sendai JAPAN, Sendai, 10.31-11.2, 2004
- 6) Sakasegawa Y, Kishida H, Watanabe K, Hachiya NS, Kaneko K: A non-glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored recombinant prion protein with dominant negative mutation inhibits PrPSc replication in vitro. International Symposium of Prion Diseases in Sendai JAPAN, Sendai, 10.31-11.2, 2004
- 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. International Symposium of Prion Diseases in Sendai JAPAN, Sendai, 10.31-11.2, 2004
- 8) Hachiya NS, Yamada M, Jozuka A, Sakasegawa Y, Kaneko K: Prion disease and Unfoldase: an ATP-dependent novel protein-unfolding chaperone. KEYSTONE SYMPOSIA: Molecular Mechanisms of Transmissible Spongiform Encephalopathies, Colorado, USA, 1.11-15, 2005
- 9) Kaneko K, Yamada M, Watanabe K, Jozuka A, Ohkubo T, Sakasegawa Y, Hachiya NS: Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP^C) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP^C. KEYSTONE SYMPOSIA: Molecular Mechanisms of Transmissible Spongiform Encephalopathies, Colorado, USA, 1.11-15, 2005
- 10) Kawashima M, Ikuta T, Tamiya G, Hohjoh H, Juji T, Honda Y, Inoko H, Tokunaga K: Genome-wide association study for human narcolepsy using 25,000 microsatellite markers with pooled DNAs. 5th International Symposium on Narcolepsy, Monte Verita, Ascona, Switzerland, 2004
- 11) Kawashima M, Ikuta T, Tamiya G, Hohjoh H, Juji T, Honda Y, Inoko H, Tokunaga K: Fine mapping of candidate regions for human narcolepsy with high density markers. 54th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto, Ontario, Canada, 2004
- 12) Tamura Y, Kunugi H, Kaneko K, Hohjoh H: Analyses of epigenetic DNA methylation in the human genome. 54th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto, Ontario, Canada, 2004
- 13) Omi K, Tokunaga K, Hohjoh H: RNAi induction in mammalian neurons and muscle cells. 54th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto, Ontario, Canada, 2004
- 14) Ohnishi Y, Omi K, Tamura Y, Tokunaga K, Kaneko K, Hohjoh H: Evaluation system for siRNA duplexes conferring allele-specific gene silencing. Diverse role RNA in gene regulation, Keystone Symposia, Breckenridge, Colorado, USA, 2005

(3) 一般学会

- 1) 池袋一典, 小笠原大輔, 金子清俊, 早出広司: 大腸菌組換え生産におけるプリオンの水溶性画分への発現. 日本生物工学会, 名古屋, 9.21, 2004.
- 2) 八谷如美, 定塚昌子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: プリオン病と蛋白質アンフォールディング因子; Unfoldin. 第27回神経科学会・第47回日本神経化学会大会, 大阪, 9.21-23, 2004

- 3) 渡邊光太, 八谷如美, 定塚昌子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: 正常型プリオン蛋白質の細胞内輸送機構の解析. 第27回神経科学会・第47回日本神経化学会大会, 大阪, 9.21-23, 2004
- 4) 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: HSP90? による正常型プリオン蛋白質高次構造変換機構の解析. 第27回神経科学会・第47回日本神経化学会大会, 大阪, 9.21-23, 2004
- 5) 金子清俊, 山田真紀子, 定塚昌子, 大久保卓也, 逆瀬川裕二, 八谷如美: プリオン蛋白質過剰発現老齡トランスジェニックマウスに於けるミトコンドリア由来アポトーシス機構. 第27回神経科学会・第47回日本神経化学会大会, 大阪, 9.21-23, 2004
- 6) 八谷如美, 山田真紀子, 渡邊光太, 定塚昌子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: プリオン蛋白質過剰発現によるミトコンドリア由来神経細胞死機構. 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10.13-16, 2004
- 7) 金子清俊, 山田真紀子, 定塚昌子, 大久保卓也, 逆瀬川裕二, 八谷如美: プリオン蛋白質過剰発現老齡トランスジェニックマウスにおけるミトコンドリア由来神経細胞死. 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10.13-16, 2004
- 8) 逆瀬川裕二, 岸田日帯, 渡邊光太, 八谷如美, 金子清俊: リコンビナントプリオン蛋白質のドミナントネガティブ効果による異常感染型プリオン感染機構の解析. 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10.13-16, 2004
- 9) 岩浪直子, 三川 潮, 西道隆臣, 金子清俊: プリオン結合物質によるプリオン蛋白構造変換阻害効果. 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10.13-16, 2004
- 10) 池袋一典, 野間崇央, 早出広司, 大久保卓哉, 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: 組織切片中の標的タンパク質に結合するアプタマーの探索法の開発. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8-11, 2004
- 11) 池袋一典, 野間崇央, 早出広司, 大久保卓哉, 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: 組織切片中の標的タンパク質に結合するアプタマーの探索法の開発. 2005年度日本農芸化学会大会, 札幌, 3.28-30, 2005
- 12) 渡辺則幸, 笹岡俊邦, 田中寅彦: 超高効率サブクローニング法—1マイクログラムベクターあたり 10^9 以上のトランスフォーマントを得る方法. 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10.13-16, 2004
- 13) 田中寅彦, 渡辺則幸, 笹岡俊邦: 高効率な一方向性サブクローニング法の確立と大規模フェージディスプレイライブラリー作製への応用. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8-11, 2004
- 14) 田村美子, 切刀 浩, 金子清俊, 北條浩彦: DNA メチル化によるエピジェネティックなヒトゲノム修飾に関する研究. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8-11, 2004
- 15) 大西悠亮, 小見和也, 田村美子, 徳永勝士, 金子清俊, 北條浩彦: 対立遺伝子特異的 RNAi 効果の簡易評価システム. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8-11, 2004
- 16) 川嶋実苗, 生田智樹, 田宮 元, 北條浩彦, 十字猛夫, 本多 裕, 猪子英俊, 徳永勝士: ヒトナルコレプシー候補領域のマイクロサテライトマーカーを用いた fine mapping. 日本組織適合性学会, 大阪, 2004
- 17) 川嶋実苗, 生田智樹, 田宮 元, 北條浩彦, 十字猛夫, 本多 裕, 猪子英俊, 徳永勝士: ゲノムワイド関連分析より検出したヒトナルコレプシー候補領域 fine mapping. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 2004
- 18) 大西悠亮, 小見和也, 田村美子, 徳永勝士, 金子清俊, 北條浩彦: 対立遺伝子特異的 RNAi 効果の簡易評価システム第27回日本分子生物学会, 神戸, 12.8-11, 2004
- 19) 小見和也, 徳永勝士, 北條浩彦: RNAi による遺伝子発現ノックダウンを用いた神経疾患関連遺伝子の機能解析. 第27回日本分子生物学会, 神戸, 12.8-11, 2004

20) 田村美子, 功刀 浩, 金子清俊, 北條浩彦: メチル化によるエピジェネティックなヒトゲノム修飾に関する研究. 第27回日本分子生物学会, 神戸, 12.8-11, 2004

(4) その他

8. 診断研究部

I. 研究部の概要

診断研究部は、大脳皮質の機能領野の発生とシナプス可塑性の分子機構を明らかにすることを目的に研究を行っている。この研究は発達障害、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を解明するために、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重要な研究課題である。具体的には、発生初期の終脳から皮質の層構造と機能領野に対応する細胞構築が発生する分子機構を明らかにする目的で、DNAチップを用いた領域特異的遺伝子の網羅的解析、BACクローンを用いた領域特異的遺伝子発現制御領域の解析、全胚培養系を用いた遺伝子機能解析などを行っている。さらに、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) 神経回路形成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)。
- 2) 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研究が進行している(大平耕司, 熊ノ郷晴子 外来研究員)。本年度は特に、サブタイプの一つで、成体のグリア細胞に発現しているT1受容体に関する解析が進捗した。即ち、T1の細胞内ドメインに選択的に結合する分子を脳の可溶性画分から精製したところ、そのひとつとして低分子量Gタンパク質RhoGDI1を同定した。この分子は、T1受容体に結合しているが、BDNFが受容体に結合すると受容体から細胞質へ移行する。これによってRhoGTPaseが阻害される結果、グリア細胞の細胞骨格が顕著に変化した。RhoGTPaseのうち、Cdc42, Racの制御が重要であった。この研究結果は、成体のシナプス可塑性において、BDNFによるグリア細胞の形態制御が重要な役割を果たしている可能性を示している点でも興味深い。
- 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DNAchip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) 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う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、情動系の発達やストレスの仕組み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）。
- 7) 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、萌芽の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4部和田部長，疾病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) Shirayama Y, Yano T, Takahashi K, Takahashi S, Ogino T: In vivo ³¹P NMR spectroscopy shows an increase in glycerophosphorylcholine concentration without alterations in mitochondrial function in the prefrontalcortex of medicated schizophrenic patients at rest. Eur J Neurosci 20: 749-758, 2004

- 2) Morita H, Ogino T, Fujiki N, Tanaka K, Gotoh TM, Seo Y, Takamata A, Nakamura S, Murakami M: Sequence of forebrain activation induced by intraventricular injection of hypertonic NaCl detected by Mn²⁺ contrasted T1-weighted MRI. *Auton Neurosci: Basic and Clinical* 113: 43-54, 2004
- 3) Funatsu N, Inoue T, Nakamura S: Gene expression analysis of the late embryonic mouse cerebral cortex using DNA microarray: identification of several region- and layer-specific genes. *Cereb Cortex* 14: 1031-1044, 2004
- 4) Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Nakamura S, Suga M, Yamaguchi Y, Suzuki, Yasuhara M, Yamamoto K: Quantum dots targeted to the assigned organelle in living cells. *Micobiol Immunol* 48: 985-994, 2004
- 5) Ohira K, Kumanogo H, Sahara Y, Honma KJ, Hirai H, Nakamura S, Hayashi M: A truncated Tropo-Myosine-Related kinase B receptor, T1, regulates glial cell morphology via Rho GDP dissociation Inhibitor 1. *J Neurosci* 25: 1343-1353, 2005

(2) 著 書

- 1) 中村 俊: 神経栄養因子. 予防医学事典, 編集: 松島綱治ほか, 朝倉書店, pp362-364, 2005

(3) 総 説

- 1) 中村 俊, 伊丹千晶: 第1特集「発達期大脳皮質に存在するサイレントシナプスの活性化と脳由来神経栄養因子」週刊 医学のあゆみ 212, 905-910, 2005

(4) その他

特許出願 Ultrasonic Paracentesis Injection: Methods and Device (突刺注入方法、装置および注入針法) Patent Applicant: President of NCNP, Kagoshima Supersonic Technical Laboratory CO., LTD. Inventor: Takanori Shigihara, Shun Nakamura, Mamiko Koshiba, Patent ID #: 2004-159098, 5.31, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nakamura S, Koshiba M: Development of asymmetric thalamofugal visual pathway in chick. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society & The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Osaka, 9.22, 2004

(2) 国際学会

- 1) Itami C, Nakamura S: BDNF affects intrinsic properties of layer 4 neurons in mice barrel cortex during cortical development. the 2004 Annual Neuroscience Meeting, San Diego, USA, 10.27, 2004
- 2) Yokosuka M, Sahara Y, Komuta Y, Nakamura S, Costanzo R, Icikawa M: Connectivity of Sensory Axonal Projections onto Mitral-tufted Cell Dendrites in the Mouse Accessory Olfactory Bulb. the 2004 Annual Neuroscience Meeting, San Diego, USA, 10.27, 2004.
- 3) Sahara Y, Mori-Kawakami F, Yokosuka M, Kohno T, Tabira T, Nakamura S: Human presenilin 1 mutant (L286V) overexpressed transgenic mice show age-dependent morphological and synaptic

changes in hippocampal CA1 pyramidal neurons. the 2004 Annual Neuroscience Meeting, San Diego, USA, 10.27, 2004

- 4) Ohsaki K, Nakamura S: Altered whisker pattern Induced by Ad-Shh are serially represented in barreloids and in Barrelettes. Barrel Cortex Meeting, Lausanne, Switzerland, 2.20, 2004
- 5) Funatsu N, Inoue T, Nakamura S: Gene Expression Analysis of the Late Embryonic Mouse Cerebral Cortex Using DNA Microarray: Identification of Several Region- and Layer-Specific Genes, Barrel Cortex Meeting, Lausanne, Switzerland, 2.20, 2004
- 6) Ohira K, Nakamura S: Dopamine regulates the differentiation and migration of cortical GABAergic interneurons, 15th Biennial meeting of the international society for developmental neuroscience, Edinburgh, 8.6, 2004
- 7) Nakamura S, Koshiba M: Development of asymmetric thalamofugal visual pathway in chick. The 7th International Congress of Neuroethology, Nyborg, 8.12, 2004

(3) 一般学会

- 1) Takahashi S, Imura K, Shiraishi K, Yamaguchi Y, Ogino T: Human Saliva 1H-NMR Study Characterizing Macromolecule / Metabolites Interaction. 12th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Kyoto, 5.15, 2004.
- 2) 高橋征三, 井村桂子, 荻野孝史, 山口行治: 若年健常女性の唾液成分における周期的変動の研究, SQ, DQ-NMR スペクトルによる唾液の in situ 分析. 第32回日本磁気共鳴医学会大会, 滋賀, 9.16, 2004
- 3) 瀬尾芳輝, 岩本典子, 新田武弘, 古瀬幹夫, 荻野孝史, 月田承一郎: タイトジャンクション蛋白質遺伝子操作マウス脳組織の水透過性. 第43回 NMR 討論会, 東京, 11.10, 2004
- 4) 高橋征三, 井村桂子, 荻野孝史, 山口行治: SQ, DQ-NMR による唾液成分の in situ スペクトル測定: 若年健常女性の日内変動の解析. 第43回 NMR 討論会, 東京, 11.10, 2004
- 5) Ohsaki K, Osumi N, Nakamura S: Altered whisker patterns induced by Ad-Shh are somatotopically represented in whisker-barrel system. 第27回 日本分子生物学会, 神戸, 12.10, 2004

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分子細胞生物学的機構を明らかにし、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。特に神経発生の基本となるニューロン、グリアの発生・分化と神経回路形成の制御機構を明らかにするとともに、これらを基盤として高次脳機能の発現とその障害の分子神経機構を解明することをめざす。

研究活動は、大脳辺縁系の情動機能とその障害に関わる分子神経機構、中枢神経系の発生・分化の機構、先導的手法を用いた神経系の微細形態に関する研究を中心としている。

本年度は諸根信弘が室長、相馬美歩、福村怜子が流動研究員として新たに参加した。先崎浩次研究員は本年度8月末をもって退職し筑波大学へ講師として転出した。また、菊池愛子室長は本年度末をもって定年退職した。平成16年度の本研究部の構成は下記の通りであった。

部長：湯浅茂樹

室長：菊池愛子、藤井秀太、諸根信弘（平成17年2月1日より）

研究員：先崎浩次（平成16年8月31日まで）

流動研究員：中平英子、長谷川明子、相馬美歩、福村怜子

センター研究助手：松本千佳子

客員研究員：楠見明弘（名古屋大学教授）、西塚雅子（順天堂大学講師）、先崎浩次
（筑波大学講師、平成16年9月1日より）

外来研究員：小塚芳道（千葉県地域産業振興センター）

外来研究補助員：鎌形雄美子（千葉県地域産業振興センター）

研究生：諸根信弘（ERATO 楠見膜組織能プロジェクト、平成17年1月31日まで）、
野口由起子（大阪大学大学院生）、前川素子（東北大学大学院生）

部長の湯浅が着任して今年度で3年が経過し、そろそろ達成度を評価される段階に来た。中平英子流動研究員を中心とした、子宮内電気穿孔法（in utero electroporation）によるマウス胎仔脳への外来遺伝子導入による発生研究が軌道にのり成果が挙がりつつある。また、我が国では当神経研究所にのみ設置されている最新型高性能電子顕微鏡（FEI Tecnai G-2 Sphera）も本格的に稼動し、諸根信弘室長が電子線トモグラフィーによる生体試料の画期的な超微細3次元構造解析手法を用いた研究を開始した。

II. 研究活動及び研究紹介

1) 情動に関わる神経構築の発生、発達とその障害の分子基盤

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

Fyn は非受容体型チロシンキナーゼで、Fyn 欠損マウスは情動行動異常を示す。Fyn 欠損マウスは大脳新皮質 II-III 層に特異的な層形成異常を示すと同時に、扁桃核、海馬でも神経細胞移動障害が認められる。移動障害の機構を明らかにするため、in utero electroporation 法で Fyn 欠損マウスの神経前駆細胞を発生時に EGFP 遺伝子を導入して標識し解析したところ、大脳新皮質では脳室層から胎生後期に発生移動する神経細胞の放射状移動が遅れており、fyn 遺伝子の導入により移動障害が軽減されることが明らかになった。今後、移動障害だけでなく層形成障害も改善されるか、また行動異常にも何らかの変化が認められるかを解析してゆく。

b. in utero electroporation による外来遺伝子導入法を用いたマウス扁桃核形成機構の解析（相馬）

扁桃核垂核の形成と分化の機構を明らかにするため、扁桃核原基とされる終脳腹側の神経核隆起尾

部 (caudal ganglionic eminence, CGE) へ EGFP 発現プラスミドを導入して神経上皮細胞を標識し、標識細胞の移動と分布の様式を解析した。その結果、胎生11~12日目に発生した CGE 外側および内側の神経上皮細胞はそれぞれ基底外側核群と中心核を形成することが明らかとなった。一方、内側核に関しては、少なくともその一部は CGE 以外に由来することが示唆された。以上の結果から、扁桃体は発生時期および発生起源が異なる亜核のモザイク状集団であると考えられる。

c. ラット海馬生後神経新生における転写因子 Pax6の機能解析 (前川)

Pax6は Pax ファミリー に属する転写因子で、胎生期から生後の脳に発現する。Pax6は脳の発生に重要であるが、生後の機能は未知であった。そこで Pax6の発現が低下した rSey2/+ラットを用いて、特に海馬の生後神経新生に対する機能解析を行った。In vivo において BrdU 標識法と免疫染色法を用いて解析を行った結果、Pax6発現細胞が神経系前駆細胞様の性質を持つことと、Pax6が神経系前駆細胞の維持と分化の方向性の決定に関与している可能性が示唆された。

2) 神経系の発生、細胞移動、分化のメカニズム

a. 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, 福村)

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いる。大脳新皮質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 遺伝子あるいは diphtheria toxin A-fragment 遺伝子を連結し、in utero electroporation 法を用いてマウス胎仔大脳新皮質原基に導入して、放射状グリアを破壊するシステムを構築した。これらのシステムを用いて放射状グリアの形態変化と神経細胞移動に対する影響を組織学的に解析している。

b. ニワトリ網膜神経細胞分化のタイミングの調節機構の解析 (藤井)

脊椎動物発生過程で、細胞分裂の停止と細胞分化が連鎖している事はよく知られている。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為、チキン網膜の神経発生過程を系として、lacZ レポーター遺伝子を in ovo electroporation する方法により、Cip / Kip ファミリーの CDK Inhibitor の転写調節の研究を行なう。特定された調節領域に結合する転写因子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・ネットワークを明らかにする。

c. 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 に対応するノックインマウス、ノックアウトマウスの作製をおこなっている。

3) 中枢神経系の微細構造の解析

a. 細胞膜裏打構造の電子顕微鏡コンピュータトモグラフィー (EM-CT) (諸根, 小塚, 楠見)

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る。このモデルシステムとして、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。

b. 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, 今年度は塩基配列, 蛋白質化学のデータと組み合わせた Integrative Gene and Protein expression database (InGaP) の構築を開始して約200クローンのデータベースを公開した. <http://www.kazusa.or.jp/ingap/index.html> にアクセスしてください.

4) 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, 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することを見出した. 80-kDa /100-kDa 両造血因子は, 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判明した.

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) Yuasa S, Hattori K, Yagi T: Defective neocortical development in Fyn-tyrosine-kinase-deficient mice. *Neuroreport* 15: 819-822, 2004.
- 2) Nakahira E, Yuasa S: Neuronal generation, migration and differentiation in the mouse hippocampal primordium as revealed by in utero electroporation. *J Comp Neurol* 483:329-340, 2005
- 3) Aizawa H, Sato Y, Maekawa M, Fujisawa H, Hirata T, Yuasa S: Development of the amygdalohypothalamic projection in the mouse embryonic forebrain. *Anat Embryol* 208: 249-264, 2004
- 4) Kubota O, Hattori K, Hashimoto K, Yagi T, Sato T, Iyo M, Yuasa S: Auditory-conditioned-fear-dependent c-Fos expression is altered in the emotion-related brain structures of Fyn-deficient mice. *Mol Brain Res* 130: 149-160, 2004
- 5) Yanahashi S, Hashimoto K, Hattori K, Yuasa S, Iyo M: Role of NMDA receptor subtypes in the induction of catalepsy and increase in Fos protein expression after administration of haloperidol. *Brain Res* 1011: 84-93, 2004
- 6) Nakatsu F, Okada M, Mori F, Kumazawa N, Iwasa H, Zhu G, Kasagi Y, Kamiya H, Harada A, Nishimura K, Takeuchi A, Miyazaki T, Watanabe M, Yuasa S, Manabe T, Wakabayashi K, Kaneko S, Saito T, Ohno H: Defective function of GABA-containing synaptic vesicles in mice lacking the AP-3B clathrin adaptor. *J Cell Biol* 167: 293-302, 2004
- 7) Koga H, Yuasa S, Nagase T, Shimada K, Nagano M, Imai K, Ohara R, Nakajima D, Murakami M, Kawai M, Miki F, Magae J, Inamoto S, Okazaki N, Ohara O: A comprehensive approach for establishment of the platform to analyze functions of KIAA proteins. II: public release of inaugural version of InGaP database containing gene / protein expression profiles for 127 mouse KIAA genes /

proteins. DNA Res 11: 293-304, 2004

- 8) Shiraishi Y, Mizutani A, Yuasa S, Mikoshiba K, Furuichi T: Differential expression of Homer family proteins in the developing mouse brain. J Comp Neurol 473: 582-599, 2004
- 9) Hamada H, Suzuki M, Yuasa S, Shinozuka N, Takada Y, Suzuki M, Nishino T, Nakaya H, Koseki H, Aoe T. Dilated cardiomyopathy caused by aberrant ER quality control in transgenic mice expressing a mutant KDEL receptor. Mol Cell Biol 24: 8007-8017, 2004
- 10) Toyama Y, Yuasa S: Effects of neonatal administration of 17 beta-estradiol, beta-estradiol 3-benzoate or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis. Reproductive Toxicology 19: 181-188, 2004
- 11) Koga H, Shimada K, Hara Y, Nagano M, Kohga H, Yokoyama R, Kimura Y, Yuasa S, Magae J, Inamoto S, Okazaki N, Ohara O: A comprehensive approach for establishment of the platform to analyze functions of KIAA proteins: Generation and evaluation of anti-mKIAA antibodies. Proteomics 4: 1412-1416, 2004
- 12) Ishizuka M, Toyama Y, Watanabe H, Fujiki Y, Takeuchi A, Yamasaki S, Yuasa S, Miyazaki M, Nakajima N, Taki S, Saito T: Overexpression of human acyl-CoA thioesterase upregulates peroxisome biogenesis. Exp Cell Res 297: 127-141, 2004
- 13) Furuse Y, Hashimoto N, Maekawa M, Toyama Y, Nakao A, Iwamoto I, Sakurai K, Suzuki Y, Yagui K, Yuasa S, Toshimori K, Saito Y: Activation of the Smad pathway in glomeruli from a spontaneously diabetic rat model, OLETF Rats. Nephron Exp Nephrol 98: 100-108, 2004
- 14) Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H: Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. EMBO J 23: 1998-2008, 2004
- 15) Kawabata S, Usukura J, Morone N, Ito M, Iwamatsu A, Kaibuchi K, Amano M: Interaction of Rho-kinase with myosin II at stress fibres. Genes to Cells 9: 653-660, 2004
- 16) Kumada T, Hasegawa A, Iwasaki Y, Baba H, Ikenaka K: Isolation of cystatin C via functional cloning of astrocyte differentiation factors. Dev Neurosci 26: 68-76, 2004

(2) 総説

- 1) 湯浅茂樹: 扁桃体神経回路の機能制御メカニズム. 生体の科学 56: 3-9, 2005
- 2) 白倉治郎, 諸根信弘, 楠見明弘: 電子線トモグラフィの医学・生物学への応用. 顕微鏡 39: 22-25, 2004
- 3) 大隅典子, 前川素子, 櫻井勝康: 統合失調症のニューロン新生障害仮説. 実験医学 22: 2312-2317, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Hattori K, Yagi T, Yuasa S: Behavioral and psychopharmacological abnormalities of Fyn-deficient mice and their clinical implications. Neuro 2004 (the 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society), Osaka, 9.23, 2004
- 2) Morone N, Kasai R, Ike H, Fujiwara T, Murase K, Hirata Y, Kozuka Y, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Structure and dynamics of the actin-based membrane skeleton network. 8th Asia-Pacific Conference on Electron Microscopy, Kanazawa, 6.8, 2004
- 3) Morone N: Structural analysis of skeleton-based compartmentalization along the plasma membrane:

2004 Seminar at Department of Biosciences at Novum, Karolinska Institute, Stockholm Sweden, 10.4, 2004

- 4) Morone N: The membrane skeleton structure on the cytoplasmic surface of the cell membrane as observed by electron tomography using rapidly-frozen, deep-etched membrane replicas. 8th Membrane Research Forum, Nagoya, 11.23, 2004
- 5) Morone N: Electron microscopic computed tomography of the membrane undercoat structure: 2004 Seminar of the National Institute of Advanced Industrial Science & Technology, Osaka, 3.12, 2004
- 6) 前川素子, 湯浅茂樹, 大隅典子: 生後脳海馬神経新生における転写因子 Pax6 の機能. 第2回幹細胞シンポジウム, 東京, 4.12, 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: Electron computed tomography of the actin-based membrane skeleton: direct support for the membrane-skeleton-based compartmentalization of the plasma membrane. 29th FEBS Congress, Warsaw Poland, 6.28, 2004
- 2) Osumi N, Maekawa M: The role of Pax6 in hippocampal neurogenesis. 3rd Workshop for Adult Neurogenesis, Tokyo, 7.25, 2004
- 3) Osumi N, Maekawa M: Pax6 promotes postnatal neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus. Forum for Federation of European Neuroscience, Lisbon, 7.10, 2004

(3) 一般学会

- 1) 湯浅茂樹, 服部功太郎, 中平英子, 八木 健: Fyn チロシンキナーゼ欠損マウスにおける大脳新皮質形成異常の解析. Neuro 2004 (第27回日本神経科学学会), 大阪, 9.21, 2004
- 2) 甲斐信行, 八木 健, 湯浅茂樹: NMDA 投与後に Fyn 欠損マウスの扁桃体で発現量が変化する遺伝子の cDNA アレイ解析. Neuro 2004 (第27回日本神経科学学会), 大阪, 9.21, 2004
- 3) 中平英子, 湯浅茂樹: 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. Neuro 2004 (第27回日本神経科学大会), 大阪, 9.22, 2004
- 4) 長谷川明子, 池島宏子, 福村玲子, 湯浅茂樹: 子宮内エレクトロポレーションを用いた放射状グリアの選択的破壊による皮質形成機構の研究. Neuro 2004 (第27回日本神経科学大会), 大阪, 9.22, 2004
- 5) 前川素子, 湯浅茂樹, 大隅典子: 海馬神経新生への Pax6 の関与. Neuro 2004 (第27回日本神経科学大会), 大阪, 9.22, 2004

3. 班会議発表

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病態解析と治療法の開発. 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, 11.25, 2004

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(～17.1.31, 事務取扱)
 切刀 浩(17.2.1～, 疾病研究第3部長併任)
- (室長) 赤澤智宏, 内野茂夫(任期付研究員)
- (流動研究員) 星 雅人(～16.4.31), 與五沢里美
 内山孝由(16.4.1～), 松村直人(16.4.1～)
- (センター研究員) 大澤圭子, 神鳥和代(～16.12.31)
- (センター研究助手) 鈴木恵里(17.2.1～)
- (科学技術振興調整費) 奥野孝枝(17.1.1～17.3.31, COE 研究員)
- (外来研究員) 奥野孝枝(～16.12.31, 重点研究支援協力員)
 星 雅人(16.5.1～, ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント)
 本間 豊(～17.3.31, 日本学術振興会特別研究員)
 恩藤由美子(～16.5.31, 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(研究事務補助, 所長室)
 布 由紀子(研究事務補助)
- (併任研究員) 井上和秀(～17.3.31, 国立医薬品食品衛生研究所)
- (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)
 谷藤高子(～17.3.31, 東京大学理学部)
- (研究生) 生駒悦子(～17.3.31), 都築早美(～16.9.30), 小川順子(～17.3.31)
 堤 も絵(～17.3.31), 兼清貴久(16.5.24～17.3.31)
 福本典子(16.5.24～17.3.31)

II. 研究活動及び研究紹介

平成16年度においては、以下の研究成果が得られた。

1. 細胞外 ATP によるミクログリア遊走能調節機構の研究

我々はこれまでに、細胞外 ATP がミクログリアの遊走能を亢進し、その作用は三量体 G タンパク質共役型 ATP 受容体 P2Y₁₂ を介して発揮されることを報告してきた。本年度は、イオンチャネル型 P2X タイプ受容体アンタゴニストの細胞遊走に対する影響を検討し、P2X₄ も遊走調節に関与することを見いだした。また、細胞内情報伝達系では、ホスホリパーゼ C 及びホスファチジルイノシトール 3 キナーゼシグナル系の活性化が重要であることが阻害剤を用いた実験より示唆された。

2. NMDA 受容体を介した神経幹細胞増殖制御の分子基盤に関する研究

これまでに、マウスの腹腔内に NMDA 受容体阻害剤を投与することで、胎児および成体の神経幹細胞の増殖が亢進することを見出した。この分子基盤を解明するため、RT-PCR 法および insitu hybridization 法を用いて、NMDA 受容体阻害剤投与により発現が変動する分子を探索した結果、Notch シグナル系因子である Hes1 および Hes5 の発現が有意に亢進することがわかった。

3. 興奮性ニューロンの分化・成熟の分子基盤に関する研究

興奮性ニューロンのシナプス後肥厚部の構成分子でありシナプスの成熟に深く関与する PSD-95 および AMPA 受容体の両者と相互作用する分子として、Shank 分子を同定した。Shank 分子は 3 つのファミリーからなり、特に Shank3 は脳発達期に強く発現していることが判明した。Shank3 は高次脳機能障害である 22q13.3 欠失症候群の責任遺伝子である可能性も示唆されており、今後研究を進める上で非常に興味深い分子である。

4. 生体内ミクログリアの可視化技術の開発

生体内のミクログリアを可視化するため、Iba1 プロモーターの制御下で EGFP が発現する Iba1-EGFP トランスジェニックマウスを作製した。本マウスの EGFP 陽性細胞は全て Iba1 陽性細胞であり、その蛍光像もこれまでの抗 Iba1 抗体によるミクログリアの染色像とよく一致していたことから、EGFP 陽性細胞はミクログリアであることが示された。EGFP の蛍光シグナルは 10.5 日齢の胎児から観察されるため、脳の発達期におけるミクログリアの分布と形態についても観察可能である。

5. 末梢神経再生にかかわる分子機構の解明

中枢神経系に比較して末梢神経系は損傷後の再生能力に富むことが知られている。その分子基盤の一つの可能性として、顔面神経損傷局所のシュワン細胞で転写因子 SOX10 の発現が上昇することを見出した。更に SOX10 が細胞内でユビキチン・プロテアソーム系による制御を受けていることを明らかにした。

6. 神経細胞における蛋白分解系の解析

RING-H2 型ユビキチン・リガーゼ VPS18 の基質を同定した。Polo キナーゼ SNK は VPS18 によってユビキチン化され分解される。VPS18 を強制発現した細胞で SNK の発現は低下し、逆に RNAi によって VPS18 発現を抑制した細胞では SNK の発現が上昇した。VPS18 の強制発現細胞は細胞周期の M 期エントリーが遅延することが明らかになった。

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

厚生労働科学研究費補助金 疾患関連たんぱく質解析研究事業

「痴呆等の精神・神経疾患に関連する微量タンパク質解析技術の確立に関する研究」分担研究者

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究

「グリアー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

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Akazawa C, Nakamura Y, Sango K, Horie H, Kohsaka S: Distribution of the galectin-1 mRNA in the rat nervous system; its transient upregulation in rat facial motor neurons after facial nerve axotomy. *Neurosci* 125: 171-178, 2004
- 2) Akazawa C, Tsuzuki H, Nakamura Y, Sasaki Y, Ohsaki K, Nakamura S, Arakawa Y, Kohsaka S: The upregulated expression of sonic hedgehog in motor neurons after rat facial nerve axotomy. *J Neurosci* 24: 7923-7930, 2004
- 3) Nakajima K, Tohyama Y, Kurihara T, Kohsaka S: Axotomy-dependent urokinase induction in the rat facial nucleus: possible stimulation of microglia by neurons. *Neurochem Int* 46: 107-116, 2005
- 4) Azuma N, Tadokoro K, Asaka A, Yamada M, Yamaguchi, Handa H, Matsushima S, Watanabe T, Kohsaka S, Kida Y, Shiraishi T, Ogura T, Shimamura K, Nakafuku M: The Pax6 isoform bearing an alternative spliced exon promotes the development of the neural retinal structure. *Hum Mol Genet* 14: 735-745, 2005
- 5) Kamitori K, Tanaka M, Kohsaka S: Receptor related to tyrosine kinase RYK regulates cell migration during cortical development. *BBRC* 330: 439-445, 2005

(2) 著 書

- 1) Nakajima K, Kohsaka S: Response of microglia to brain injury. *Neuroglia* (Helmut, K., Bruce R.R. eds), Oxford University Press, New York, pp443-453, 2004

(3) 総 説

- 1) 内野茂夫, 高坂新一: ミクログリア細胞と神経伝達, グリア細胞—その新しい展開. *Clinical Neuroscience* 23(2), 中外医学社, 東京, 162-164, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 高坂新一: 神経の再生修復をめざして. 神経組織の成長・再生・移植研究会 第19回学術集会, 岐阜, 6.19, 2004
- 2) 高坂新一: 神経再生の分子機構の解明をめざして. 第26回日本生物学的精神医学界, 第34回日本神経精神薬理学会合同年会, 教育講演, 横浜, 7.23, 2004
- 3) 高坂新一: 神経再生の分子機構の解明をめざして. 慶應義塾大学医学部生理学教室同窓会講演, 東京, 2.11, 2005
- 4) 高坂新一: 神経再生の分子基盤の解明. 第45回 BNM 研究会, 東京, 2.25, 2005

(2) 国際学会

- 1) Kohsaka S: Requirements for Hazard Assessment of Chemical Substances and the Nervous System. The 3th International Symposium on Children's Environmental Health, Ministry of the Environment, Tokyo, Japan, 2.24, 2005
- 2) Akazawa C, Yogosawa S, Kohsaka S: Identification of candidate substrates for hVPS18, aRING-H2 type ubiquitin ligase. Keystone Symposia. Taos, New Mexico, USA. 2.23, 2005

(3) 一般学会

- 1) 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後における SH3 binding domain glutamic acid rich protein like 3 (SH3BGRL3) の発現上昇. 第19回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 岐阜, 6.19, 2004
- 2) 神鳥和代, 田中真弓, 高坂新一: 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機能解析. 第27回日本神経科学・第47回日本神経化学合同大会, 大阪, 9.21, 2004
- 3) 平澤孝枝, 大澤圭子, 今井嘉紀, 内野茂夫, 高坂新一: Iba1-EGFP トランスジェニックマウスの作製; ミクログリアの可視化技術の開発. 第27回日本神経科学・第47回日本神経化学合同大会, 大阪, 9.21, 2004
- 4) 鈴木智久, 松原明代, 高坂新一, 井上和秀, 秀 和泉, 仲田義啓: P2Y₇ 受容体活性化ミクログリアの神経保護作用. 第27回日本神経科学・第47回日本神経化学合同大会, 大阪, 9.21, 2004
- 5) 與五沢里美, 赤澤智宏, 中村泰子, 高坂新一: 神経細胞における RING-H2タイプユビキチンリガーゼ, hVPS18の機能解析. 第27回日本神経科学・第47回日本神経化学合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 6) 梅村 賢, 山下宣之, 有馬邦正, 朝田 隆, 卷淵隆夫, 村山繁雄, 後藤雄一, 高坂新一, 金澤一郎, 木村英雄: アルツハイマー型痴呆患者の前頭葉皮質における遺伝子発現の解析. 第27回日本神経科学・第47回日本神経化学合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 7) 松下雄一, 遠山陽子, 栗原 正, 高坂新一, 中嶋一行: ミクログリアの GDNF 産生能について. 第27回日本神経科学・第47回日本神経化学合同大会, 大阪, 9.23, 2004
- 8) 内野茂夫, 中村泰子, 平澤孝枝, 高坂新一: ATP で刺激されたミクログリアによる神経活動制御の分子機構. 第9回グリア研究会, 11.20, 2004
- 9) 平澤孝枝, 大澤圭子, 今井嘉紀, 赤澤智宏, 内野茂夫, 高坂新一: Iba1-EGFP トランスジェニックマウスを用いたミクログリアの可視化. 第78回日本薬理学会年会, 横浜, 3.2, 2005

3. 班会議発表

- 1) 赤澤智宏, 都築早美, 高坂新一: 神経損傷局所の反応分子に関する解析. 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16年度班会議, 東京, 11.30, 2004
- 2) 内野茂夫, 平澤孝枝, 中村泰子, 高坂新一: Iba1-EGFP トランスジェニックマウスによるミクログリアの可視化. 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16年度班会議, 東京, 1.7, 2005
- 3) 高坂新一: 神経幹細胞の増殖・分化機構の解明. 厚生労働省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16年度班会議, 東京, 2.4, 2005
- 4) 赤澤智宏, 高坂新一: 損傷末梢神経の再生に関する分子機構. 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16年度神経疾患7班合同班会議, 東京, 2.5, 2005

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。今年度は、過去5年間の努力が結実した年であり、当部の関係した論文四編が海外一流雑誌の巻頭や表紙を飾ることになった。英国の伝統ある神経内科雑誌 BRAIN 2004年9月号の巻頭には、「NK 細胞が多発性硬化症の病態の制御細胞として働く」ことを明らかにした論文 (Takahashi et al.) が掲載され、識者による2頁のコメントが添えられた。日本発の MS の研究成果が、このような形で取り上げられることは例外的なことである。また、米国病理学会誌 American Journal of Pathology 2004年8月号の表紙には、「多発性硬化症の病変アストロサイトが14-3-3蛋白を発現する」ことを示した論文 (Satoh et al.) の写真が使用された。さらに、世界中で広く読まれている免疫学総説雑誌 TRENDS in Immunology の10月号には、「ニューロペプチド Y と自己免疫」に関する我々の論文 (Bedoui et al.) が掲載され、その内容のイラストが表紙を飾った。また北海道大学との共同研究の論文の写真も、BLOOD 誌の表紙を飾った。このような快挙が一時期に集中するとは、まったく予想さえせず、盆と正月が一度に来たような喜びを味わった。海外での知名度の向上を反映して、今年度は国際免疫学会/臨床免疫学会連合総会の特別講演、マックスプランク研究所主催シンポジウムのキーノートレクチャー、ゲッチンゲン大学第5回 MS 講義の特別講演、第3回国際 NKT / CD1ワークショップの講演など、海外から講演の依頼を受けた。

現在進行中の主なプロジェクトには、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 のテイラーメイド医療に関する研究 (難治性疾患対策研究事業「難治性神経疾患の画期的診断・治療法等に関する研究班 -1」) などがある。OCH に関する研究成果は着実にあがっており、そのユニークな作用機序に関する論文が、Journal of Clinical Investigation 誌に掲載された (Oki et al.)。また、その他にも OCH に関連する論文が本年度は7編出版された。現在国内の製薬企業との共同研究を進め、臨床試験の早期実現を目指している。

当部で研究に従事する若手の研究者の出身大学は、東大、京大、北大、大阪医大、東京医大、久留米医大、佐賀大学、ロンドン大学、ハノーバー医科大学などに広がり、国内はもとより、海外からも人材を受け入れているところに特色がある。国際共同研究も盛んに進めており、ハノーバー医科大学、ハーバード大学、アルバートアインシュタイン医科大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校などの研究者と実質的な連携を進めている。

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。研究が発展するとともに、海外との書類のやり取り、経理業務、人事交流の世話など、仕事の質、量ともに負担が増える一方である。残業もいとわずに研究室を支えてくれている古澤雅子さんを中心とするスタッフには深く感謝する。また外部からの有形、無形の御支援についても個別に紹介しきれないほどであり、厚く御礼申し上げる。なお、研究の質と量を維持し、海外の一流研究室に伍して行くには、それに見合った予算、人員、スペースが必要である。全体的な予算は競争的な制度が解決してくれるはずであるが、スペースとポジションの確保については頭の痛い問題である。

II. 研究活動および研究紹介

1) 神経・免疫・内分泌ネットワークに関する研究：

新体制発足以来、免疫系と神経系あるいは内分泌系のクロストークは大きな発展の見込める分野であると考え、研究を継続してきた。これまでに、神経ペプチド NPY が Y1 受容体を介して免疫制御に

関与することを明らかにしてきたが、本年度は TRENDS in Immunology に我々の総説論文が掲載され表紙を飾った。これは快挙であり我々の先見性を証明するものと言ってもよからう。現在、Y1受容体ノックアウトマウスを導入して、さらに解析を進めている。その他、胃から分泌される神経内分泌ホルモンである Ghrelin や、抗ナトリウムペプチドの免疫制御作用について京大と共同研究を進め、Cannabinoid の免疫制御作用についてロンドン大学と共同研究を開始した。

2) 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：

平成14年度より医薬品機構保健医療分野における基礎研究推進事業として採択され、OCH の実用化に向けた研究を進めている。本年度は、OCH のユニークな活性と、c-Rel の誘導が不良であることを関連づける重要な論文を発表した (J Clin Invest 113: 1631-1640, 2004)。OCH が Th2 偏倚を起こして病態を制御することについては、関節炎モデル (Arthr Rheumat 50: 305-313, 2004)、1型糖尿病モデル (J Autoimmun 23: 293-300, 2004) について証明したが、さらに他施設との共同研究によって、炎症性腸炎、動脈硬化モデル、GVH モデルなどでも確認した。また、OCH は NKT 細胞の研究に重要なツールとして世界中で活用され、OCH を利用した論文は BLOOD, The Journal of Immunology, Proc Natl Acad Sci USA などに掲載された。ヒト NKT 細胞についても、OCH が Th2 偏倚を誘導することを証明した (論文準備中)。以上の結果は、OCH の MS 治療薬としての有効性を示唆するものである。近日中に前臨床試験に入る準備を進めている。なお三宅室長のグループは、OCH とは異なるユニークな活性を持つ糖脂質の探索を進め、重要な発見をした。

3) 自己免疫動物モデルの免疫学的研究：

三宅室長のグループは、炎症病態における NKT 細胞の役割に関する研究を進め、関節炎モデルでは同細胞が炎症のエフェクターとして働くことを証明した (Arthr Rheumat 52: 1941-1948, 2005)。林研究員は、SJL / J マウスの EAE モデルにおいて、制御性 T 細胞を誘導するペプチド配列を同定し、詳細な解析を進めた。

4) MS のテイラーメイド医療実現に向けた研究：

患者 T 細胞の遺伝子発現プロファイルを DNA マイクロアレイで解析する手法を用い、MS の血液診断の可能性とインターフェロン反応性を予測するシステムを開発することを目指している。既に、DNA マイクロアレイの結果に基づいて、MS が4型に分類され、それぞれがユニークな病態を示すことを明らかにした (Sato et al. 論文投稿中)。この成果は、第17回日本神経免疫学会で評価され、学会賞を受賞した。本年度は、MS の T 細胞で発現の上昇または低下している遺伝子には、細胞死や DNA 損傷修復に働く遺伝子が多いことを報告した (Neurobiol Dis 18: 537-550, 2005)。既に DNA マイクロアレイが MS の有力な補助診断法となることが明らかになっており、現在実用化に向けて企業と共同研究を進めている。

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た (J Clin Invest 107: R 23, 2001 ; Brain 127: 1917-1927, 2004)。Brain の論文が、雑誌巻頭を飾ったことは上述した通りであり、内外で注目を集めている。現在、荒浪研究員が詳細な解析を進めているが、CD11c を発現する NK 細胞について新たな進展が見られている。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いでいるが、ヒト CD4陽性 NKT 細胞による免疫制御機構の本質に迫るようなシステムを確立し、NKT 細胞免疫制御における IL-2の役割を明らかにした。

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。同細胞は MS の脳病変に浸潤していることから、MS 病態における役割が推測された (Int Immunol 16: 223-230, 2004)。本年度は同細胞を過剰に発現

する TCR トランスジェニックマウスを利用して解析したところ、この細胞が MS の動物モデル EAE の制御に重要な役割を果たすことがわかった。この結果は NKT 細胞の世界が大きく広がることを意味し、今後の展開に大いに期待しているところである。現在、「こころの健康科学」の研究プロジェクトとして、主に 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、実験病理学的な研究を進めている。本年度は MS の反応性アストロサイトにおける 14-3-3 蛋白発現の基礎研究の成果を、*American Journal of Pathology* に発表した。論文の写真が米国学会誌の雑誌の表紙を飾ったことは快挙である。また、MS 病変における Nogo-A や Nogo 受容体の発現についても研究を進めた (*JNeuropathol Exp Neurol* 64: 129-138, 2005)。

8) その他：

アルバートアインシュタイン大学 Steven Porcelli 教授の研究室と、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研究者は、以下のような方々である。Dr. Samia K. Khoury (ハーバード大学)、Dr. Francesca Aloisi (伊国立衛生研)、Dr. Vijay Kuchroo (ハーバード大学)、高橋和也博士 (ゲッチンゲン神経科学研究所)、Dr. Vipin Kumar (Torrey Pines 研究所)、Dr. Zsolt Illés (ハンガリーペイチ医科大学)。

Ⅲ. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

東京大学、東京医科大学、大阪医科大学から大学院生を預かり、その研究指導に当たった。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。山村は早稲田大学大学院客員教授として講義を担当した他、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を務めた。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神経内科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、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。山村は長寿科学振興財団、MS キャビンとの共催で、「多発性硬化症フォーラム」(2004年12月25日、東京コクヨホール)を開催した。同フォーラムは、医療講演会、厚生労働省科学研究成果発表会、公開シンポジウムの三部より構成され、200人以上の関係者の参加が得られて盛会であった。取材記事が共同通信により配信され、岩手日報 (1.18, 2005)、デイリー東北 (1.18, 2005)、秋田さきがけ (1.19, 2005)、山陰新聞 (1.22, 2005)、四国新聞 (1.22, 2005)、新潟日報 (1.30, 2005)、福島民報 (2.7, 2005)、中部経済新聞 (2.8, 2005) などに掲載された。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100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：

厚生科学こころの科学研究推進事業「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「難治性神経疾患の画期的診断・治療法等に関する

る研究班-1」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（有村班）（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、三宅は日本免疫学会、日本リウマチ学会の評議員、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。山村は第7回 International Society for Neuroimmunology (ベニス) のワークショップ「Mechanism of EAE」のオーガナイザー、座長を務めた。また第8回 International Society for Neuroimmunology のプログラム委員長として活動を開始した。また第45回日本神経学会総会、第3回 MS ワークショップでは座長、第17回日本神経免疫学会ではプログラム委員を務めた。三宅は日本免疫学会のワークショップ「NKT 細胞」のオーガナイザー、座長を務めた。

6) その他：

山村は雑誌「Molecular Medicine」第42巻第4号で、特集「臓器特異的自己免疫疾患」の編集企画を担当した。また、The Journal of Immunology, International Immunology, Current Medicinal Chemistry などの論文査読を担当した。また、海外（フランス、ニュージーランド）の政府系機関から、グラント審査を委嘱された。三宅は Neuroscience Research, Journal of Leukocyte Biology, International Immunology, Arthritis and Rheumatism などの論文査読を担当した。佐藤は Neuroscience の論文査読を担当した。

第17回日本神経免疫学で審査員の投票により、佐藤室長は学会賞、尾上研究員は Young Neuroimmunologist Award を受賞した。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Oki S, Chiba A, Yamamura T, Miyake S: The clinical implication and molecular mechanism of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells. J Clin Invest 113: 1631-1640, 2004
- 2) Satoh J-i, Yamamura T, Arima K: The 14-3-3 protein isoform, expressed in reactive astrocytes in demyelinating lesions of multiple sclerosis, binds to vimentin and glial fibrillary acidic protein in cultured human astrocytes. Am J Pathol 165: 577-592, 2004
- 3) Rosen DB, Araki M, Hamerman JA, Chen T, Yamamura T, Lanier L.L.: A structural basis for the association of DAP12 with mouse, but not human, NKG2D. J Immunol 173: 2470-2478, 2004
- 4) Takahashi K, Aranami T, Endoh M, Miyake S, Yamamura T: The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. Brain 127: 1917-1927, 2004
- 5) Nakai Y, Iwabuchi K, Fujii S, Ishimori N, Dashtsoodol N, Watano K, Mishima T, Iwabuchi C, Tanaka S, Bezbradica JS, Nakayama T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T, Kitabatake A, Joyce S, Van Kaer L, Onoe K: Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. Blood 104: 2051-2059, 2004
- 6) Mizuno M, Masumura M, Tomi C, Chiba A, Oki S, Yamamura T, Miyake S: Synthetic glycolipid

- OCH prevents insulinitis and diabetes in NOD mice. *J Autoimmun*, 23: 293-300, 2004
- 7) Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van Kaer L, Liu C, Tanimoto M, Teshima T: Stimulation of host natural killer T cells by synthetic glycolipid regulates acute graft-versus-host disease by inducing Th2 polarization of donor T cells. *J Immunol* 174: 551-556, 2005
 - 8) Ueno Y, Tanaka S, Sumii M, Miyake S, Tazuma S, Taniguchi M, Yamamura T, Chayama K: Single dose of OCH improves mucosal T helper type 1/ T helper type 2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of V α 14 natural killer T cells in mice. *Inflamm Bowel Dis* 11: 35-41, 2005
 - 9) Satoh J-i, Yamamura T: Gene expression profile following stable expression of the cellular prion protein. *Cell Mol Neurobiol* 24: 793-814, 2005
 - 10) Yu KOA, Im JS, Molano A, Dutronc Y, Illarionov PA, Forestier C, Fujiwara N, Arias I, Miyake S, Yamamura T, Chang Y-T, Besra GS, Porcelli SA: Modulation of CD1d-restricted NKT cell responses by using N-acyl variants of α -galactosylceramides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 3383-3388, 2005
 - 11) Satoh J-i, Onoue H, Arima K, Yamamura T: Nogo-A and Nogo receptor expression in demyelinating lesions of multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 129-138, 2005
 - 12) Murata K, Toba T, Nakanishi K, Takahashi B, Yamamura T, Miyake S, H. Annoura: Total synthesis of an immunosuppressive glycolipid, (2S, 3S, 4R)-1-O-(α -D-galactosyl)-2-tetracosanoylamino-1,3,4-nonanetriol. *J Org Chem* 70: 2398-2401, 2005
 - 13) Ota T, Takeda K, Akiba H, Hayakawa Y, Ogasawara K, Ikarashi Y, Miyake S, Wakasugi H, Yamamura T, Kronenberg M, Raulet DH, Kinoshita K, Yagita H, Smyth MJ, Okumura K: IFN- γ -mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/ NKG2. *Blood* 106: 184-192, 2005
 - 14) Yakushiji Y, Satoh J, Yukitake M, Yamaguchi K, Nakamura I, Nishino I, Kuroda Y: Interferon β -responsive inclusion body myositis in a hepatitis C virus carrier. *Neurology* 63: 587-588, 2004
 - 15) Aranami T, Iclozan C, Iwabuchi K, Onoe K: IL-7-dependent homeostatic proliferation in the presence of a large number of T cells in gld mice. *Microbiol Immunol* 48: 477-84, 2004
 - 16) Croxford JL, Anger HA, Miller SD: Viral delivery of an epitope from Haemophilus influenzae induces central nervous system autoimmune disease by molecular mimicry. *J Immunol* 174: 907-17, 2005
 - 17) Oki S, Limnander A, Yao PM, Niki M, Pandolfi PP, Rothman PB: Dok1 and SHIP act as negative regulators of v-Abl-induced pre-B Cell transformation, proliferation and Ras / Erk activation. *Cell Cycle* 4: 310-314, 2005
 - 18) Kurihara S, Adachi Y, Imai C, Araki H, Hattori N, Numakura C, Lin Y, Hayasaka K, Sobue G, Nakashima K: Charcot-Marie-Tooth families in Japan with MPZ Thr124Met mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1492-1494, 2004
 - 19) 山本敏之, 藤原由貴, 横田真知子, 中村治雅, 清水 宏, 片岸美帆, 尾方克久, 竹嶋光代, 山村 隆, 川井 充: 多発性硬化症の interferon- β 1d 治療導入におけるクリテイカルパスの検討. *神経治療学* 21: 175-182, 2004
 - 20) 山本敏之, 尾方克久, 片岸美帆, 清水 宏, 小川雅文, 山村 隆, 川井 充: 日本語版 Multiple Sclerosis Quality of Life-54の信頼性の検討. *臨床神経学* 44: 417-421, 2004

- 21) 荒木 学, 三宅幸子, 山村 隆: 多発性硬化症における NKT 細胞減少は長期ステロイド治療により補正される. 神経免疫学 12: 175-179, 2004

(2) 著 書

- 1) Satoh J-i, Nakanishi M, Yamamura T: Dysregulation of apoptosis-regulatory genes in multiple sclerosis. In Immunology 2004, International Proceedings, Medimond S.r.l., Bologna, Italy, pp501-504, 2004
- 2) Okis, Chiba A, Yamamura T, Miyake S: The molecular mechanisms of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells. In: Immunology 2004, International Proceedings, Medimond S.r.l., Bologna, Italy, p263-266, 2004
- 3) 佐藤準一, 山村 隆: サイトカインの生理活性 - 神経系. Overview. 別冊・医学のあゆみ. サイトカイン -state of arts. (編集 宮坂信之, 宮島 篤), 医歯薬出版, 東京, pp119-122, 2004
- 4) 宮本勝一, 山村 隆: サイトカインの病態への関与. 多発性硬化症. 別冊・医学のあゆみ. サイトカイン -state of arts. (編集 宮坂信之, 宮島 篤), 医歯薬出版, 東京, pp245-247, 2004

(3) 総 説

- 1) Miyake S, Chiba A, Yamamura T: Potential of targeting natural killer T cells for the treatment of autoimmune diseases. Mod Rheum 14: 279-284, 2004
- 2) Bedoui S, Miyake S, Straub R, von Hörsten S, Yamamura T: More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y (NPY)? Trends Immunol 25: 508-512, 2004
- 3) 宮本勝一, 山村 隆: 多発性硬化症の新しい治療薬の開発. Clinical Neuroscience 22: 847-850, 2004
- 4) 山村 隆: MSFRONTIER. 多発性硬化症の DNA マイクロアレイ解析. Current Insights in Neurological Science 12: 10-11, 2004
- 5) Croxford JL, 山村 隆: 感染と自己免疫. Molecular mimicry と epitope spreading の意義. Mol Med 42: 392-405, 2005
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症における免疫抑制薬の使い方: 神経免疫疾患. 最新医学 86: 426-430, 2005
- 7) 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
- 8) 三宅幸子: NKT 細胞の機能改変を目指した変異リガンド. 現代医療 36: 113-117, 2004
- 9) 三宅幸子: Cbl ファミリーと自己免疫. 分子リウマチ 1: 16-22, 2004
- 10) 大木伸司, 三宅幸子: ナイーブ T 細胞の共刺激における LFA-1 の作用機序. 臨床免疫 42: 375-378, 2004
- 11) 三宅幸子: 自己免疫疾患と細胞性免疫. MEDICO 35: 9-11, 2004
- 12) 三宅幸子: NKT 細胞と自己免疫疾患. 医学のあゆみ 211: 715-720, 2004
- 13) 三宅幸子: NKT 細胞からの TH2 サイトカイン産生を誘導する合成糖脂質. 臨床免疫 42: 202-205, 2004
- 14) 三宅幸子: NKT 細胞を標的とした自己免疫疾患治療法. アレルギー科 18: 467-475, 2004
- 15) 三宅幸子: α - ガラクトシルセラミドとその誘導態. 分子リウマチ 2: 39-46, 2005
- 16) 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症におけるインターフェロンベータ応答遺伝子. Bio Medical Quick Review Net 2004
- 17) 佐藤準一: 特集 II: 疾患モデルにおける最新の知見「自己免疫性脳脊髄炎」. Neuroimmunology 12: 151-161, 2004

- 18) Fuller KG, Olson JK, Howard LM, Croxford JL, Miller SD: Mouse models of multiple sclerosis: experimental autoimmune encephalomyelitis and Theiler's virus-induced demyelinating disease. *Methods Mol Med* 102: 339-361, 2004
- 19) Croxford JL, Miller SD: Towards cannabis and cannabinoid treatment of multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)* 40: 663-676, 2004

(4) その他

- 1) 山村 隆: OVERVIEW 臓器特異的自己免疫. 研究の潮流. *Molecular Medicine* 382-384, 2005
- 2) 林 幼偉: 平成15年度医学助成金贈呈者(若手研究者)の研究テーマ「Neuropeptide Y による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の制御」の紹介. 日本多発性硬化症協会(JMSS)ニューズレター No28, 2004.4

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Yamamura T: Altered glycolipid ligands for NKT cells. Symposium "Non classical MHC/CD1 recognition", The 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada, 7.22, 2004
- 2) Yamamura T: V α 7.2 invariant T cells in multiple sclerosis. The Third International Workshop on NKT cells & CD1-mediated antigen presentation. Heron Island, Australia, 9.11, 2004
- 3) Takeda K, Ikarashi Y, Miyake S, Yamamura T, Wakasugi H, Kronenberg M, Okumura K: Modulation of iNKT cell responses by their specific ligands. The Third International Workshop on NKT cells & CD1-mediated antigen presentation. Heron Island, Australia, 9.9, 2004
- 4) Miyake S, Chiba A, Yamamura T, Oki S: The molecular basis of preferential IL-4 production by OCH-stimulated NKT cells. The Third International Workshop on NKT cells & CD1-mediated antigen presentation. Heron Island, Australia, 9.9, 2004
- 5) Iwabuchi K, Fujii S, Ishimori N, Dashtsoodol N, Mishima T, Iwabuchi C, Tanaka S, Bezbradica JS, Nakayama T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T, Kitabatake A, Jyce S, van Kaer L, Onoe K, Nakai Y: A possible role of natural killer T cells in the development of atherosclerosis in mice. The Third International Workshop on NKT cells & CD1-mediated antigen presentation. Heron Island, Australia, 9.9, 2004
- 6) 山村 隆: 免疫調節と neuropeptide Y. 第54回日本アレルギー学会総会シンポジウム I. 横浜, 11.4, 2004
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症(MS)の新しい治療戦略. 第19回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー. 創薬につながる免疫研究の最前線. 東京, 11.16, 2004
- 8) Yamamura T: Invariant T cells and multiple sclerosis / EAE. International Immunology Symposium Series 2004, Immune Regulation & Immunogenetics, Shanghai Second Medical University, Shanghai, China, 11.17, 2004
- 9) 山村 隆: 免疫制御性合成糖脂質による自己免疫疾患治療の展望. 医薬品医療機器総合機構基礎研究推進事業研究成果発表会, 大阪, 12.16, 2004
- 10) Yamamura T: A keynote lecture. The role of invariant NKT cells and NK cells in EAE and MS. MPI for Neurobiology. Neuroimmunology Workshop. Ringberg, Germany, 1.19, 2005
- 11) Yamamura T: The Regulatory NK cells and NKT cells: their role in MS and EAE. 5. Göttinger

Multiple-Sklerose Lecture. Universitätsklinikum Göttingen, Germany, 2.2, 2005

- 12) 山村 隆: 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. ころの健康科学 (神経分野) 研究成果発表会, 東京, 2.9, 2005
- 13) 山村 隆: シンポジウム「免疫制御機構と神経免疫疾患の発症をめぐって」神経免疫学の立場から. MSの発症機序. 第17回日本神経免疫学会学術集会, 福岡, 3.4, 2005
- 14) 三宅幸子: NKT細胞を標的とした自己免疫疾患治療法の開発. シンポジウム「自己免疫疾患の新しい治療戦略」. 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会, 群馬, 5.13, 2004

(2) 国際学会

- 1) Satoh J-i, Nakanishi M, Yamamura T: Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis-regulatory genes in multiple sclerosis. American Academy of Neurology meeting, San Francisco, USA, 4.27, 2004
- 2) Masumura M, Miyake S, Miyamoto K, Mizuno M, Yamamura T: A new synthetic glycolipid OCH suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by inducing Th2 bias of natural killer (NK) T cells. American Academy of Neurology meeting, San Francisco, USA, 4.27, 2004
- 3) Chen J, Vistica BP, Miyake S, Yamamura T, Chan C-C, Gery I: The synthetic glycolipid "OCH", a stimulant of NKT cells, inhibits Th1 cell-mediated ocular inflammation, but enhances disease induced by Th2 cells. 2004 ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, USA, 4.25, 2004
- 4) Satoh J-i, Nakanishi M, Yamamura T: Dysregulation of apoptosis-regulatory genes in multiple sclerosis. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Quebec, Canada, 7.21, 2004
- 5) Oki S, Chiba A, Yamamura T, Miyake S: The molecular mechanisms of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Quebec, Canada, 7.21, 2004
- 6) Nakanishi M, Satoh J-i, Aranami T, Yamamura T: Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis in apolipoprotein E-knockout mice. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada, 7.21, 2004
- 7) Satoh J-i, Onoue H, Yamamura T: Gene expression profile of human cells following stable expression of the cellular prion protein. The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, 9.1, 2004
- 8) Hermann T, Naidenko O, Miyake S, Yamamura T, Cardell S, Kronenberg M, Pyz E: CD1d / NKTinv interaction sites revealed by analysis of ligand recognition across a species barrier. The Third International Workshop on NKT cells & CD1-mediated antigen presentation, Heron Island, Australia, 9.10, 2004
- 9) Oki S, Mizuno M, Tomi C, Yamamura T, Miyake S: Molecular basis of NKT cell aptitude as primary source of cytokine production for regulation of immune responses in vivo. The Third International Workshop on NKT cells & CD1-mediated antigen presentation, Heron Island, Australia, 9.10, 2004
- 10) Satoh J-i, Nakanishi M, Onoue H, Aranami T, Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies molecularly and clinically distinct subgroups of multiple sclerosis. The VIIIth

- International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, 9.29, 2004
- 11) Bedoui S, Miyake S, Lin Y, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Höersten S, Yamamura T: Activation of the neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor suppresses EAE via the inhibition of autoreactive Th1 responses in vivo. The VIIth International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, 9.29, 2004
 - 12) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: An encephalogenic proteolipid protein (PLP) peptide PLP 136-150 induces regulatory cells in the lymph node and thus inhibits re-induction of EAE. The VIIth International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, 9.29, 2004
 - 13) Nakanishi M, Satoh J-i, Aranami T, Hirose G, Yamamura T: Lack of apolipoprotein E (Apo E) exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. The VIIth International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, 9.30, 2004
 - 14) Croxford JL, Yamamura T: Immunoregulation of a model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R(+)-WIN55,212. The VIIth International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, 9.30, 2004
 - 15) Theil MM, Miyake S, Hosoda H, Schween J, Croxford JL, Chiba A, Oki S, von Höersten S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by gastric hormone Ghrelin. The VIIth International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy, 9.30, 2004
 - 16) Chiba A, Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S: The critical role of NKT cells in the pathogenesis of collagen-induced arthritis and antibody-induced arthritis. ACR / ARHP Annual Scientific meeting, San Antonio, Texas, USA, 10.18, 2004
 - 17) Satoh J-i, Nakanishi M, Koike F, Onoue H, Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies molecularly and clinically distinct subgroups of multiple sclerosis. The 13th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience. Genome Analysis and Medicine, Tokyo, 12.7, 2004

(3) 一般学会

- 1) 中西恵美, 佐藤準一, 荒浪利昌, 広瀬源二郎, 山村 隆: ApoE 欠損マウスにおける EAE の重化. 第45回日本神経学会総会. 東京, 5.12, 2004
- 2) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: MS におけるアポトーシス関連遺伝子群の発現異常. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2004
- 3) 佐藤準一, 尾上祐行, 山村 隆: 培養ヒトアストロサイトの14-3-3蛋白質は vimentin および GFAP と結合する. 第45回日本神経病理学会総会学術研究会, 前橋, 5.26, 2004
- 4) 山崎峰雄, 森 修, 山崎 昌子, 河野 優, 大秋美治, 山村 隆, 井上聖啓, 小柳清光, 片山泰朗: Nasu-Hakola 病の一部検例. 第45回日本神経病理学会総会学術研究会, 前橋, 5.26, 2004
- 5) 佐藤準一, 山村 隆, 有馬邦正: 多発性硬化症脱髄巣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. 第21回神経組織培養研究会, 東京, 9.11, 2004
- 6) 橋本大悟, 朝倉昇司, 三宅幸子, 山村 隆, Luc Van Kaer, Chen Liu, 谷本光音, 豊嶋崇徳: NKT 細胞刺激による急性 GVHD 予防. 第66回日本血液学会総会, 京都, 9.17, 2004
- 7) Satoh J-i, Onoue H, Yamamura T: Upregulation of cerebellar degeneration-related genes in HEK293 cells following stable expression of the cellular prion protein. 第47回日本神経化学学会大会 (第27回日本神経科学大会合同大会), Neuro2004, 大阪, 9.22, 2004
- 8) 中原とも子, 阿部香織, 千葉麻子, 山村 隆, 橋本博史, 三宅幸子: 膠原病患者における CD1d 拘

- 束性 NKT 細胞の機能解析. 第32回日本臨床免疫学会総会, 東京, 10.8, 2004
- 9) 荒浪利昌, 高橋和也, 三宅幸子, 山村 隆: 多発性硬化症寛解期における NK 細胞の CD11c 発現亢進. 第32回日本臨床免疫学会総会, 東京, 10.8, 2004
 - 10) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: 末梢血 T 細胞の DNA マイクロアレイ解析による多発性硬化症の病型分類. 第32回日本臨床免疫学会総会, 東京, 10.8, 2004
 - 11) Oki S, Chiba A, Yamamura T, Miyake S: Differential NKT cell responses against glycolipid ligands with a various lipid chain structure. 第77回日本生化学会, 横浜, 10.14, 2004
 - 12) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: SJL マウスの PLP136-150感作 EAE における EAE 再誘導に対する抵抗性: 寛解期の所属リンパ節に誘導される CD4+ CD25+制御性 T 細胞の役割. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.1, 2004
 - 13) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: 末梢血 T 細胞遺伝子発現プロファイルに基づく多発性硬化症病型分類. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.1, 2004
 - 14) 荒浪利昌, 三宅幸子, 山村 隆: 多発性硬化症寛解期における NK 細胞 CD11c 発現上昇. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.1, 2004
 - 15) 海江田信二郎, 千葉麻子, Ludovic Croxford, 大木伸司, 島村道夫, 山村 隆, 三宅幸子: マウス関節炎モデルにおける V α 14 NKT 細胞ならびに V α 19 NKT 細胞の機能解析. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.2, 2004
 - 16) 塚本和行, 大辻希樹, 中村和裕, 三宅幸子, 山村 隆, 広瀬幸子: NKT 細胞の SLE 病態における役割. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.2, 2004
 - 17) 中原とも子, 阿部香織, 千葉麻子, 山村 隆, 橋本博史, 三宅幸子: 膠原病患者における CD1拘束性 NKT 細胞の糖脂質抗原に対する反応性の検討. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.3, 2004
 - 18) 大木伸司, 山村 隆, 三宅幸子: NKT 細胞によるサイトカイン産生の分子基盤-T細胞との比較. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.3, 2004
 - 19) Croxford Ludovic, 三宅幸子, 山村 隆: Over-expression of V α 19-J α 33 invariant NKT cells regulate clinical disease in a model of multiple sclerosis. 第34回日本免疫学会総会, 札幌, 12.3, 2004
 - 20) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: T 細胞の DNA Microarray 解析による多発性硬化症の病型分類. 第17回日本神経免疫学会学術集会, 福岡, 3.3, 2005
 - 21) 尾上祐行, 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症患者血清中の抗 Nogo Receptor 抗体の検出. 第17回日本神経免疫学会学術集会, 福岡, 3.4, 2005
 - 22) 土居芳充, 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症患者血清中の抗 Nogo Receptor 抗体の検出. 第17回日本神経免疫学会学術集会, 福岡, 3.4, 2005
 - 22) 土居芳充, 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症の末梢血 T 細胞における NR4A2発現上昇. 第17回日本神経免疫学会学術集会, 福岡, 3.4, 2005
 - 23) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: SJL マウスの PLP136-150感作 EAE における EAE 再誘導に対する抵抗性: 寛解期の所属リンパ節に誘導される CD4+ CD25+制御性 T 細胞の役割. 第17回日本神経免疫学会学術集会, 福岡, 3.4, 2005
- (4) そ の 他
- 1) 山村 隆: 自己免疫疾患としての多発性硬化症. 金沢医科大学神経内科特別セミナー, 金沢医科大学, 石川県, 5.19, 2004
 - 2) 山村 隆: 医療相談会「MS 治療薬について - 最近の話題」, MS をはなそうー全国多発性硬化症友

- の会, ウイル愛知, 名古屋, 6.12, 2004
- 3) 山村 隆: 神経内科セミナー「免疫性神経疾患の診断と治療」, 国立精神・神経センター武蔵病院, 6.30, 2004
 - 4) Yamamura T: The invariant NKT cells and multiple sclerosis / EAE. INSERM Unit, Purpan Hospital, Toulouse, France, 7.8, 2004
 - 5) 山村 隆: 多発性硬化症. 平成16年度神経・筋疾患政策医療ネットワーク研修会. 国立精神・神経センター武蔵病院コスモホール, 9.15, 2004
 - 6) 山村 隆: 多発性硬化症の病態解析と治療法開発の進歩. 信州 MS セミナー, 松本, 10.16, 2004
 - 7) 山村 隆: 神経疾患と免疫: 診断と治療の進歩をめぐって. 早稲田大学大学院理工学研究科電気・情報生命専攻「神経科学の最前線」講義. 早稲田大学, 11.25, 2004
 - 8) 山村 隆: 多発性硬化症の基礎研究の進歩と将来の展望. 「多発性硬化症フォーラム」厚生労働省科学研究推進事業 研究成果発表会「MS はここまでわかった」, コクヨホール, 東京, 12.25, 2004
 - 9) 山村 隆: 公開シンポジウム「多発性硬化症の診断と治療～今後の課題と将来の展望」シンポジスト, 「多発性硬化症フォーラム」厚生労働省科学研究推進事業研究成果発表会「MS はここまでわかった」, コクヨホール, 東京, 12.25, 2004
 - 10) 三宅幸子: 多発性硬化症の新しい治療薬開発～糖脂質療法の将来. 「多発性硬化症フォーラム」厚生労働省科学研究推進事業研究成果発表会「MS はここまでわかった」, コクヨホール, 東京, 12.25, 2004
 - 11) 佐藤準一: 多発性硬化症のテイラーメイド医療に向けて～DNA マイクロアレイの可能性. 「多発性硬化症フォーラム」厚生労働省科学研究推進事業 研究成果発表会「MS はここまでわかった」, コクヨホール, 東京, 12.25, 2004
 - 12) 佐藤準一: 中枢神経系脱髄疾患: 多発性硬化症と急性散在性脳脊髄炎. 東京医科歯科大学医学部 4 年次臨床講義, 東京, 9.2, 2004

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 林 幼偉, 三宅幸子: 難治性ニューロパチーの病態に基づく治療法の開発: 病態モデルの確立と新規治療法探索. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費. 「難治性 ニューロパチー病態に基づく新規治療法の開発」班会議, 東京, 12.8, 2004
- 2) 山村 隆, J. Ludovic Croxford, 三宅幸子: MRI拘束性インバリアント T 細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の制御. 厚生労働省特定疾患対策研究事業. 特定疾患対策のための免疫学的手法の開発に関する研究. 平成14年度班会議, 東京, 12.10, 2004
- 3) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上祐行, 古池史子, 山村 隆: 末梢血 T 細胞の DNA microarray 解析による多発性硬化症の病型分類とインターフェロンベータ治療反応性. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 「難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究」班 -1. 研究班会議, 東京, 12.13, 2004
- 4) 川井 充, 小川雅文, 山村 隆: 多発性硬化症インターフェロンベータ療法ドロップアウト例の検討. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 「難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究」班 -1. 研究班会議, 東京, 12.13, 2004
- 5) 山村 隆, 三宅幸子, 荒木 学, 作石かおり: ヒト V α 24 NKT 細胞の免疫制御性糖脂質に対する反応性に関する研究. 厚生労働省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, 平成16年度合同班会議, 東京, 12.17, 2004

- 6) 佐藤準一, 山村 隆, 尾上祐行, 有馬邦正: 多発性硬化症脱髄巢反応性アストロサイトにおける Nogo 受容体の発現. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成16年度班会議, 東京, 1.26, 2005
- 7) 荒浪利昌, 山村 隆, 三宅幸子: 多発性硬化症と調節性NK細胞: CD95^{high} CD11c + NK細胞の役割. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成16年度班会議, 東京, 1.26, 2005
- 8) 小副川 学, 吉良潤一, 菊地誠志, 糸山泰人, 山村 隆, 斎田孝彦, 松井 真, 郡山達男, 越智博文, 深澤俊行, 藤原一男, 道勇 学, 坂田清美, 玉腰暁子, 稲葉 裕: 多発性硬化症全国臨床疫学調査結果報告. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成16年度班会議, 東京, 1.27, 2005
- 9) 佐藤準一: The 14-3-3 zeta isoform binds to heat shock protein HSP60 in human neural cells: a possible implication in prion diseases. 科学研究費補助金特定領域研究・感染の成立と宿主応答の分子基盤. 平成16年度第2回全体班会議, 東京, 1.8, 2005

12. 遺伝子工学研究部

I. 研究部の概要

2000年から始まり、本年度で終了する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。本年度から平木啓子が流動研究員として研究に加わった。石井功室長は来年度をもって群馬大学医学系研究科の助教授として栄転し、流動研究員の梅村賢は岐阜県国際バイオ研究所の研究員として栄転した。外来補助員の赤星軌征は群馬大医学研究科大学院の大学院生として移り、研究助手の鈴木恵里は2月から代謝研究部に移った。研究助手の岩沢和と研究補助員の奥山康子は3月末をもって退職し、研究生の申峰基も終了した。

[研究体制]

- (部長) 木村英雄
- (室長) 石井 功, 榎戸 靖
- (流動研究員) 梅村 賢, 平木啓子
- (外来研究員) 木村由佳, 永井康雄
- (研究生) 津金麻実子, 申峰 基
- (外来補助員) 奥山康子, 赤星軌征
- (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、アルツハイマー病 DNA サンプル752検体と同数のコントロールサンプルを使って、ホールゲノム10万 SNP についてスクリーニングを行い、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脳での発現解析を行い、アルツハイマー病脳で特異的に発現が亢進している 1 遺伝子を同定した。これらはアルツハイマー病の早期診断に応用することが可能である。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い、7 遺伝子に薬物動態異常にかかわる19SNP を同定した。

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考えられていなかった。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1996年に報告したが、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の研究を続けている。また、今年度は、硫化水素が神経細胞内のグルタミン酸濃度を上昇させてグルタミン酸毒性から神経細胞を保護することを見出した。

3. 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。

4. 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-シンターゼ (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. ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING の FORUM EDITOR (部長 木村英雄)
3. Journal of Biological Chemistry, Journal of Neurochemistry の投稿論文査読 (室長 石井 功)
4. 日本神経化学会、評議員 (室長 榎戸 靖)
5. Journal of Biochemistry の Advisory board (室長 榎戸 靖)
6. Brain Research, Journal of Neurochemistry, Molecular and Cellular Neuroscience, Neuroscience Letter, Neuroscience Research の投稿論文査読 (室長 榎戸 靖)
7. 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」公募班、研究代表者 (室長 榎戸 靖)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kimura Y, Kimura H: Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. FASEBJ 18: 1165-1167, 2004
- 2) Namekata K, Enokido Y, Ishii I, Nagai Y, Harada T, Kimura H, Abnormal lipid metabolism in cystathionine β-synthase-deficient mice, an animal model for hyperhomocysteinemia. J Biol Chem 279: 52961-52969, 2004
- 3) Umemura K, Kimura H: Determination of oxidized and reduced nicotinamide adenine dinucleotide in cell monolayers using a single extraction procedure and a spectrophotometric assay. Analytical Biochem 338: 131-135, 2005
- 4) Nakajima Y, Saito Y, Shiseki K, Fukushima-Uesaka H, Hasegawa R, Ozawa S, Sugai K, Katoh M, Saitoh S, Ohnuma T, Kawai M, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kimura H, Goto Y, Kamatani N, Kaniwa N, Sawada J: Haplotype structures of EPHX1 and their effects on the metabolism of carbamazepine -10, 11-epoxide in Japanese epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 61, 25-34, 2005
- 5) Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoiike H, Ueno K, Goto Y, Kimura H, Kato M, Sugai K, Saitoh O, Kawai M, Ohnuma T, Ohtsuki T,

Suzuki C, Minami N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metabolism and Pharmacokin* 20, 24-33, 2005

6. Ishii I, Akahoshi N, Yu X, Kobayashi Y, Namekata K, Komaki G, Kimura H: Murine cystathionine gamma - lyase: complete cDNA and genomic sequences, promoter activity, tissue distribution, and developmental expression. *Biochem J* 381: 113-123, 2004
7. Goparaju SK, Jolly PS, Watterson KR, Bektas M, Alvarez S, Sarkar S, Mel L, Ishii I, Chun J, Milstien S, Spiegel S: The S1P2 receptor negatively regulates PDGF - induced motility and Proliferation. *Mol Cell Biol* 25: 4237-4249, 2005

(2) 著 書

1. Kimura H: Hydrogen sulfide and the regulation of neuronal activities. In *Signal transduction and the gasotransmitters: NO, CO, and H₂S in Biology and Medicine*. pp315-321 Edited by Rui Wang, Humana Press Inc, Totowa, 2004
2. Kimura H: Hydrogen sulfide as a retrograde signal. In *Dendritic Neurotransmitter Release*. pp315-321. Edited by Mike Ludwig. Springer, New York, 2004
3. 石井 功: 「分子栄養学の基礎」 応用栄養学第2版, 第一出版, pp333-340, 2005
4. 石井 功: 「スフィンゴシン1リン酸の多彩な生理作用」 実験医学増刊: ダイナミックに新展開する脂質研究, 羊土社, pp115-120, 2005

(3) 総 説

1. Ishii I, Fukushima N, Ye X, Chun J: Lysophospholipid receptors: signaling and biology. *Annu Rev Biochem* 73: 321-354, 2004

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講義, シンポジウム

1. 石井 功: Lysophospholipids and Neuronal Functions. 東京工業大学生命理工学部国際バイオフォーラム, 横浜, 3.4, 2005
2. 榎戸 靖: 神経幹細胞における DNA ダメージと精神神経疾患発症機構との関わり. 国際シンポジウム「Genomic Maintenance and DNA repair Network」, 京都, 1.25, 2005

(2) 国際学会

- 1) Nagai Y, Tsugane M, Oka J, Kimura H: Molecular Mechanism of Hydrogen Sulfide-Induced Calcium Waves in Astrocytes. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.26, 2004
- 2) Kimura Y, Umemura K, Yamashita N, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. Gene expression in frontal cortices of patients of Alzheimer - tyPe dementia. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.24, 2004

(3) 一般学会

- 1) 梅村 賢, 山下宣之, 有馬邦正, 朝田 隆, 卷淵隆夫, 村山繁雄, 後藤雄一, 高坂新一, 金澤一郎, 木村英雄: アルツハイマー型痴呆症患者の前頭葉皮質における遺伝子発現の解析. 第27回日本神経科学大会, 第47回日本神経化学大会合同大会, 大阪, 9.22, 2004
- 2) 木村由佳, 木村英雄: 硫化水素は神経細胞に対する酸化ストレスを防御する. 第27回日本神経科学大会, 第47回日本神経化学大会合同大会, 大阪, 9.23, 2004
- 3) 木村由佳, 木村英雄: 硫化水素の神経細胞に対する酸化ストレスを防御作用. 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10.6, 2004
- 4) 木村由佳, Richard Dargusch, David Schubert, 木村英雄: 硫化水素は, カリウムおよびクロライドチャンネルを活性化して酸化ストレス防御作用を示す. 第78回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2005
- 5) 赤星軌征, 諭 小念, 小林友理子, 行方和彦, 木村英雄, 石井 功: システイン生合成に関わるトランススルフェーション経路の基本的酵素であるシスタチオニンガンマライエースのマウスにおける解析. 日本生化学会, 横浜, 10.14, 2004
- 6) 石井 功, 赤星軌征, 諭 小念, 榎戸 靖, 木村英雄, Jerold Chun: スフィンゴシン1リン酸受容体2欠損マウスにおける突発性散発性てんかん発作による半致死性・成長遅延・脳内遺伝子発現変化. 日本生化学会, 横浜, 10.16, 2004
- 7) 榎戸 靖, 岩沢 和, 鈴木恵理, 行方和彦, 木村英雄: 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シスタチオニンβシンターゼの神経疾患への関与, 第47回日本神経化学会/第27回日本神経科学学会合同大会, 大阪, 9.21, 2004

(4) その他

1. 石井 功: システイン生合成酵素の生理的役割. 生命科学研究会, 仙台, 6.26, 2004
2. 榎戸 靖: 神経幹細胞アストロサイト系譜特異的アミノ酸代謝酵素異常と精神神経疾患, 第29回クロマフィン研究会, 長野, 11.28, 2004

3. 班会議発表

1. 榎戸 靖: ラジアルグリア/アストロサイト特異的アミノ酸代謝酵素異常による神経疾患の病態解明. 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」班会議, 東京, 1.29, 2005

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5年目を迎えた。

遺伝子治療の分野では、マイクロ・ジストロフィン遺伝子とアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いる方法論が世界で広く認知され、モナコ公国、モンテカルロで開かれた筋ジストロフィーの治療に関する円卓会議を始め、米国遺伝子治療学会、欧州遺伝子治療学会など多くの国際会議から招待を受けた。マウスモデルにおいて治療効果の認められた方法論を筋ジストロフィー犬モデルに応用し、臨床試験に発展させる必要がある。幹細胞を利用した細胞移植治療研究の分野では、骨格筋細胞の幹細胞と位置づけられる筋衛星細胞及び筋 Side Population 細胞を初めて単離することが可能になった。

今後筋ジストロフィーの分子病態を明らかにし、遺伝子治療、幹細胞移植治療を含む新たな治療法を見出すためには、モデル動物が重要な位置を占める。重症で進行性の経過を辿る筋ジストロフィー犬の飼育及び実験を平成13年度から中型実験動物研究施設で行ってきた。今年度、同施設を増築し、霊長類実験研究施設及び感染実験の可能な小型実験動物施設を新たに設けることになった。そのため、この1年間は、仮設での筋ジストロフィー犬の飼育及び実験を余儀なくされたが、平成17年度からは総合実験動物棟として、発展することが期待される。

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。外来研究員の湯浅勝敏は平成17年1月から武蔵野大学に新設された薬学部の助手に就任した。また本研究部で博士課程を過ごした高橋丈二、Ampong Beryl Nyamekye、志賀和雄が各々所属する大学院から博士号を授与される予定である。

- (部長) 武田伸一
- (室長) 吉田幹晴, 今村道博, 鈴木友子, 島津美樹
- (兼任研究員) 尾方克久(16.10～)
- (客員研究員) 池本隆昭, 若尾義人, 山谷吉樹(16.4～), 湯浅勝敏(17.1～)
- (COE研究員) 湯浅勝敏(16.8～16.12), 上住聡芳(17.1～)
- (流動研究員) 上住聡芳(~16.12), 木下和枝, 和田倫子, 西山章代, 原野千加(17.1～), 増田 智(17.1～)
- (外来研究員) 池本 円, 深田宗一郎, 湯浅勝敏(~16.7), 横田俊文, 上住聡芳(17.1～)
- (外来研究補助員) 佐藤直子
- (センター研究員) 深瀬明子
- (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, 高橋丈二, 望月靖史, 吉村まどか, 藤井洋子, 弓削田直子, 浦澤延幸, 鈴木直輝, 島崎雅司(16.6～), ドゥイ・プラモノ・サレンガ(16.12), 大島幸子(17.1～), 内藤貴子(研究見習生; 17.2～)
- (センター研究助手) 中川良子, 原野千加(~16.12)
- (研究助手) 増田 智(~16.12), 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、14kb 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て、治療に応用する研究を続けている。ジストロフィン欠損のマウス・モ

デルに対しては良好な治療成績が得られたので (Mol Ther 10: 821-8, 2004) 筋ジストロフィー犬骨格筋への導入実験を行っているが、イヌではマウスには認められなかった強い細胞浸潤に遭遇している。そこで、イヌ骨格筋では、なぜ AAV ベクターの導入に対して強い細胞浸潤が誘導されるのか、その分子機序を検討する一方で、霊長類を対象とした同ベクターの安全性試験を国立感染症研究所との共同研究によりスタートさせた。

(2) 幹細胞再生移植治療

全身的な治療に発展させることが可能な幹細胞再生移植治療は極めて重要である。今年度は、骨格筋自身の幹細胞である筋衛星細胞を単離することが可能になったことと、再生骨格筋中で筋衛星細胞とは異なる幹細胞 (Side Population 細胞の亜分画) を得たことが特筆される。

(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、Brunham Institute の E. Engvall 教授との共同研究により、 ϵ -sarcoglycan を骨格筋特異的に発現させると α -sarcoglycan の欠損を代償できることを明らかにした (Hum Mol Genet 14: 775-783, 2005)。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

中型実験動物研究施設は増築により、2階部分に霊長類研究施設、3階部分に感染実験が可能な小型実験動物施設を含む総合実験動物棟として生まれ変わるようになった。これも、基礎的な研究を筋ジストロフィーを用いて発展させ、臨床応用を目指してきた我々の研究が理解されたものと考え、深く感謝している。

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な障害を受けることが明らかになったが、 μ -カルパインの基質である cardiac Troponin-I が分解を受け、そのことが障害を引き起こす可能性に注目して研究を進めている。一方、治療研究においては、AAV ベクターを用いた遺伝子導入実験を精力的に進めているが、内外の多くの研究機関からさまざまな共同研究の申し込みを受けている。

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、以下のような活動を国内外で行った。

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治療開発のための研究班を三度組織することになった。連続して3回研究班を組織することは極めて例外的なことであり、ご配慮頂いた関係各位には深く感謝している。16年度発足した研究班は、「筋ジストロフィーに対する根本的治療を開発するための技術集約的研究」班と名付けられているが、その任務の重さを痛感している。

(2) 筋ジストロフィー患者さんと家族から構成されている「日本筋ジストロフィー協会」の全国大会及び埼玉県筋ジストロフィー協会創立40周年記念大会関連シンポジウムに出席し、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。また、北海道における筋ジストロフィー診療の中心であり、極めて高い呼吸管理システムを構築していることで知られている国立療養所八雲病院を訪問し、講演すると共に病棟の医師、患者さんたちと親しく交流した。

(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、9月の世界筋学会を始めとして、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ていく必要がある。

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

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, American Journal of Physiology, Experimental Cell Research, Biochem Biophys Res Commun 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), 米国筋ジストロフィー協会 (MDA), イギリス筋ジストロフィー親の会, 英国王立フェローシップなどから大型グラントの審査を求められた。さらに日本学術振興会から文部科学省科学研究費の, 国立公衆衛生院から厚生労働省科学研究費の審査を求められた。何れも任を果たすことができたが, 神経研究所の内と外, 国の内外を問わず, 科学研究の振興のためにさらなる努力が求められていることを実感している。

IV. 研究業績

1. 論文

(1) 原著

- 1) Gawlik K, Miyagoe-Suzuki Y, Ekblom P, Takeda S, Durbeej M: Laminin { alpha }1 chain reduces muscular dystrophy in laminin { alpha }2 chain deficient mice. Hum Mol Genet 13: 1775-1784, 2004
- 2) Fukada S, Higuchi S, Segawa M, Koda K, Yamamoto Y, Tsujikawa K, Kohama Y, Uezumi A, Imamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Yamamoto H: Purification and cell-surface marker characterization of quiescent satellite cells from murine skeletal muscle by a novel monoclonal antibody. Exp Cell Res 296: 245-255, 2004
- 3) Munehira Y, Ohnishi T, Kawamoto S, Furuya A, Shitara K, Imamura M, Yokota T, Takeda S, Amachi T, Matsuo M, Kioka N, Ueda K: Alpha1-syntrophin modulates turnover of ABCA 1. J Biol Chem 279: 15091-15095, 2004
- 4) Nishiyama A, Endo T, Takeda S, Imamura M: Identification and characterization of ϵ -sarcoglycan in the central nervous system. Mol Brain Res 125: 1-12, 2004
- 5) Ojima K, Uezumi A, Miyoshi H, Masuda S, Morita Y, Fukase A, Hattori A, Nakauchi H, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Mac-1^{low} early myeloid cells in the bone marrow-derived SP fraction migrate into injured skeletal muscle and participate in muscle regeneration. Biochem Biophys Res Commun 321: 1050-1061, 2004
- 6) Hara H, Monsonogo A, Yuasa K, Adachi K, Xiao X, Takeda S, Takahashi K, Weiner HL, Tabira T: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 6: 483-488, 2004
- 7) Yoshimura M, Sakamoto M, Ikemoto M, Mochizuki Y, Yuasa K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: AAV vector-mediated microdystrophin expression in a relatively small percentage of mdx myofibers improved the mdx phenotype. Mol Ther 10: 821-828, 2004
- 8) Takahashi J, Itoh Y, Fujimori K, Imamura M, Wakayama Y, 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. J Gene Med 7: 237-248, 2004
- 9) Yang D, Bierman J, Tarumi YS, Zhong YP, Rangwala R, Proctor TM, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Miner JH, Sherman LS, Gold BG, Patton BL: Coordinate control of axon defasciculation and myelination by laminin-2 and -8. J Cell Biol 168: 655-666, 2005
- 10) Imamura M, Mochizuki Y, Engvall E, Takeda S: ϵ -Sarcoglycan compensates for lack of α -sarcoglycan in a mouse model of limb girdle muscular dystrophy. Hum Mol Genet 14: 775-783,

2005

- 11) Ishikawa-Sakurai M, Yoshida M, Imamura M, Davies KE, Ozawa E: ZZ domain is essentially required for the physiological binding of dystrophin and utrophin to β -dystroglycan. Hum Mol Genet 13: 693-702, 2004
- 12) Mizuno Y, Guyon JR, Watkins SC, Mizushima K, Sasaoka T, Imamura M, Kunkel LM, Okamoto K: β -Synemin localizes to regions of high stress in human skeletal myofibers. Muscle Nerve 30: 337-346, 2004
- 13) Shimatsu Y, Uchida M, Niki R, Imai H: Effects of a synthetic progestogen, altrenogest, on oestrus synchronisation and fertility in miniature pigs. Vet Rec 155: 633-635, 2004
- 14) Hoshino Y, Uchida M, Shimatsu Y, Miyake M, Nagao Y, Minami N, Yamada M, Imai H: Developmental competence of somatic cell nuclear transfer embryos reconstructed from oocytes matured in vitro with follicle shells in miniature pig. Cloning Stem Cells 7: 17-26, 2005

(2) 総説

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル動物における遺伝子治療研究の現況と展望. 第45回日本神経学会総会シンポジウム, 遺伝性筋ジストロフィーの根本的治療をめざして. 臨床神経, 44: 911-913, 2004
- 2) 島津美樹, 武田伸一: 筋ジストロフィーのモデル動物. -「進化」する疾患モデル動物 (第8回)-. 細胞工学, 23: 1082-1085, 2004

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: AAV vector and microdystrophin. Lecture at the 7th Summer School of Myology, Institut de Myologie, Paris, France, 6.17, 2004
- 2) Takeda S: Gene transfer in Duchenne muscular dystrophy. Monaco Round Table Discussion -Micro-dystrophin from concept to clinical trials-, Monte Carlo, Monaco, 6.19, 2004
- 3) Takeda S: A novel sub-population of muscle Side Population (SP) cells and their roles in muscle regeneration. Seminar at Pasteur Institute, Paris, France, 9.6, 2004
- 4) Takeda S: Therapeutic approaches to dystrophin-deficient muscular dystrophy. Seminar at Généthon, Evry, France, 9.7, 2004
- 5) Takeda S: Successful AAV vector-mediated gene transfer into canine skeletal muscle required suppression of excess immune responses. The 12th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Tampere, Finland, 11.5, 2004
- 6) Takeda S: The role of muscle stem cells in muscle regeneration. Seminar at Hammer Smith Hospital, London, UK, 11.8, 2004
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル動物における遺伝子治療研究の現況と展望. 第45回日本神経学会総会シンポジウム 東京, 5.14, 2004
- 8) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する生殖医療と遺伝子治療. 埼玉県筋ジストロフィー協会創立40周年記念大会関連シンポジウム「遺伝子疾患 (筋ジストロフィーなど) と生殖医療」, 9.18, 2004

(2) 国際学会

- 1) Yuasa K, Yoshimura M, Urasawa N, Sato K, Miyagoe-Suzuki Y, Howell MJ, Takeda S: Successful AAV vector-mediated gene transfer into canine skeletal muscle required suppression

of excess immune responses. 7th Annual Meeting, The American Society of Gene Therapy, Minneapolis, USA, 6.3, 2004

- 2) Takeda S, Ikemoto M, Yoshimura M, Sakamoto M, Mochizuki Y, Yuasa K, Yokota T, Miyagoe-Suzuki Y: An AAV vector-mediated micro-dystrophin expression in relatively small percentage of dystrophin-deficient mdx myofibers still improved the mdx phenotype through compensatory hypertrophy. 7th Annual Meeting, The American Society of Gene Therapy, Minneapolis, USA, 6.4, 2004
- 3) Yoshida M, Ampong BN, Mochizuki Y, Imamura M, Takeda S: Dysferlin may interact with dihydropyridine receptor. 9th Internatinal Congress of the World Muscle Society, Göteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 4) Takeda S, Mochizuki Y, Uezumi A, Ojima K, Masuda S: Contribution of bone marrow derived cells to denervated skeleral muscle. 9th Internatinal Congress of the World Muscle Society, Goteborg, Sweden, 9.2, 2004
- 5) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Muscle stem cells as a tool for cell therapy of muscular dystrophy. Molecular Therapy of Muscular Dystrophy / Part II, International Symposium Organized by Japanese Muscular Dystrophy Research Group, Tokyo, 11.12, 2004
- 6) Yoshioka H, Shiga K, Takeda S, Imamura M: In vitro analysis of assembly of the sarcoglycan complex containig ζ -sarcoglycan. the American Society for Cell Biology, Washington DC, USA, 12.7, 2004
- 7) Fukada S, Uezumi A, Segawa M, Yamamoto H, Miyagoe-Suzauki Y, Takeda S: Molecular characterization of quiescent satellite cells and their application to cell therapy. Keystone Symposia, Molecular Regulation of Stem Cells, Banff, Alberta, Canada, 2.11, 2005
- 8) Uezumi A, Fukada S, Masuda S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Identification of a novel subpopulation of SP cells during muscle regeneration. Keystone Symposia, Molecular Regulation of Stem Cells, Banff, Alberta, Canada, 2.13, 2005

(3) 一般学会

- 1) 上住聡芳, 尾嶋孝一, 深田宗一郎, 増田 智, 深瀬明子, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋再生過程による Side Population (SP) 細胞の解析. 第2回幹細胞シンポジウム, 4.26, 2004
- 2) 大越有一, 黒瀬隆史, 水上浩明, 今村道博, 小澤敬也, 武田伸一, 遠藤 剛: 骨格筋の脱分化と分化転換および再生. 第2回幹細胞シンポジウム 東京, 4.26, 2004
- 3) 吉村まどか, 池本 円, 坂本美喜, 望月靖史, 湯浅勝敏, 辻 省次, 武田伸一: アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターによるマイクロ・ジストロフィン遺伝子の導入効果. 第45回日本神経学会総会, 東京, 5.14, 2004
- 4) 大越有一, 黒瀬隆史, 水上浩明, 今村道博, 久米晃啓, 小澤敬也, 竹縄忠臣, 武田伸一, 遠藤 剛: Msx1 induces dedifferentiation in skeletal muscle followed by regeneration. 第57回日本細胞生物学会大会 大阪, 5.27, 2004
- 5) 望月靖史, 尾嶋孝一, 上住聡芳, 増田 智, 武田伸一: 骨格筋の脱神経病変に対する骨髄由来細胞の関与. 第25回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.13, 2004
- 6) 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 の解析. 第25回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.14, 2004
- 7) Ikemoto M, Yoshimura M, Sakamoto M, Mochizuki Y, Yuasa K, Yokota T, Miyagoe-Suzuki

- Y, Takeda S: An AAV-vector-mediated micro-dystrophin expression in relatively small percentage of dystrophin-deficient mdx myofibers still improved the mdx phenotype. 日本遺伝子治療学会, 東京, 8.5, 2004
- 8) Yuasa K, Yoshimura M, Urasawa N, Sato K, Miyagoe-Suzuki Y, Howell MJ, Takeda S: Successful AAV vector-mediated gene transfer into canine skeletal muscle required suppression of excess immune responses. 日本遺伝子治療学会, 東京, 8.5, 2004
 - 9) Yoshida M, Ampong BN, Mochizuki Y, Imamura M, Takeda S: Dysferlin may interact with dihydropyridine receptor. 第77回日本生化学会大会, 10.15, 2004
 - 10) 武田伸一, 鈴木友子, 増田 智, 深田宗一郎, 鈴木直輝, 望月靖史, 上住聡芳: 微小重力による筋萎縮の分子メカニズム. —メカノバイオロジーにおける分子細胞生物学的展開の最先端—, 第27回日本分子生物学会年会, 神戸市, 12.10, 2004
 - 11) 二川 健, 平坂勝也, 久田記美子, 後藤淳平, 不老治治美, 大西ゆう子, 岸 恭一, 小川貴之, 鈴江直人, 安井夏生, 石堂一巳, 埜中征哉, 武田伸一: Unloading による筋・骨萎縮におけるユビキチン・システムの重要性ユビキチンリガーゼの結合蛋白質の解析を中心に. —メカノバイオロジーにおける分子細胞生物学的展開の最先端—第27回日本分子生物学会年会, 神戸市, 12.10, 2004
 - 12) 武田伸一, 石浦章一, 鈴木友子: 内因性ユートロフィンの発現増強による筋ジストロフィーの画期的治療法の開発. こころの健康科学 (神経分野) 研究成果発表会 (研究者向け), 東京, 2.9, 2005
 - 13) 武田伸一: 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 pre-clinical study —筋ジストロフィーで認められた免疫応答の克服—. ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究成果発表会, 東京, 2.25, 2005
 - 14) 深田総一郎, 上住聡芳, 瀬川雅司, 増田 智, 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4回日本再生医療学会総会, 大阪, 3.1, 2005
 - 15) 鈴木直輝, 望月靖史, 上住聡芳, 深田総一郎, 増田 智, 深瀬明子, 鈴木友子, 武田伸一: 骨髄キメラマウスを用いた後肢懸垂・再荷重モデルにおける筋肥大メカニズムの解析. 第4回日本再生医療学会総会, 大阪, 3.1, 2005
 - 16) 上住聡芳, 尾嶋孝一, 深田総一郎, 増田 智, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋 Side Population (SP) cells の筋再生における機能. 第4回日本再生医療学会総会, 大阪, 3.1, 2005
 - 17) Ampong BN, Imamura M, Matsumiya T, Takeda S, Yoshida M: Subcellular Localization of Dysferlin. 第78回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2005
 - 18) 志賀和雄, 吉岡弘樹, 松宮輝彦, 武田伸一, 今村道博: サルコグリカン複合体形成における ζ -サルコグリカンと γ -サルコグリカンの機能的類似性の証明 第78回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2005
 - 19) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 藤田雅子, 野口 悟: カベオリン-3欠損マウスの骨格筋における遺伝子発現第78回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2005
- (4) その他
- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル動物における遺伝子治療研究の現況と展望. 三菱ウェルファーマ, 横浜, 5.28, 2004
 - 2) 武田伸一: 将来の治療. 平成16年度神経・筋疾患政策医療ネットワーク研修会, 東京, 9.16, 2004
 - 3) 武田伸一: 骨格筋の幹細胞を巡る進歩. 東北大学医学部セミナー, 宮城県仙台市, 9.17, 2004
 - 4) 武田伸一: 骨格筋幹細胞と筋再生. 東京大学大学院セミナー, 11.19, 2004
 - 5) 武田伸一: 骨格筋・幹細胞と筋再生の分子機構. 慶應大学医学部セミナー・日本横紋筋肉腫研究グ

ループ (JRSG), 東京, 2.14, 2005

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 深田宗一朗, 上住聡芳, 増田 智, 瀬川将司, 山元 弘, 鈴木友子: セルソーターを用いた筋衛星細胞の純化と網羅的遺伝子発現解析. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.1, 2004
- 2) 武田伸一, 上住聡芳, 深田宗一朗, 増田 智, 鈴木友子: 骨格筋由来多能性幹細胞の同定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「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.1, 2004
- 3) 鈴木 登, 蒲地宏昌, 黒川真奈絵, 吉川英志, 青木治人, 武田伸一: IGF-2遺伝子導入によるマウス胚性幹 (ES) 細胞からの筋系細胞の分化誘導—筋損傷および筋ジストロフィーモデルへの移植治療—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.1, 2004
- 4) 出澤真理, 石川裕人, 星野幹雄, 糸数 裕, 吉原智之, 武田伸一, 井出千東, 鍋島陽一: 骨髄間質細胞からの選択的な骨格筋誘導および筋ジストロフィーモデルへの自家移植法の試み —骨格筋細胞の新規誘導法の開発と移植を通じた検証. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.1, 2004
- 5) 武田伸一, 今村道博, 望月靖史, 西山章代, Eva Engvall: ϵ -サルコグリカンの発現増強による LGMD 2D モデルマウスの筋症状の改善 — ϵ -サルコグリカンを用いた LGMD 2D の治療法についての検討—. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.2, 2004
- 6) 武田伸一, 湯浅勝敏, 池本 円, 西山章代, 望月靖史, 吉村まどか, 浦澤延幸, 佐藤克二郎, 鈴木友子, John McC Howell: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療法に関する基盤的研究—アデノ随伴ウイルスベクターを用いた犬骨格筋への遺伝子導入—. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.2, 2004.
- 7) 土田邦博, 中谷直史, 野地澄晴, 大澤 裕, 砂田芳秀, 松村 剛, 埜中征哉, 西野一三, 武田伸一: マイオスタチン阻害分子の体系的開発と筋ジストロフィー治療実現への基盤研究—骨格筋量・筋力の増大した遺伝子導入マウスの作出と *mdx* マウスとの交配による筋病理像の改善—. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.2, 2004
- 8) 二川 健, 平坂勝也, 久田記美代, 後藤淳平, 不老地治美, 大西ゆう子, 岸 恭一, 石堂一巳, 池本 円, 埜中征哉, 武田伸一: 廃用性筋萎縮に重要なユビキチンリガーゼ Cbl-b の遺伝子欠損マウスの解析. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.2, 2004.
- 9) 高橋明男, 島津美樹, 湯浅勝敏, 和田倫子, 弓削田直子, 吉村まどか, 浦澤延幸, 武田伸一: 筋ジストロフィーの確立・維持と病態解析—筋ジストロフィー犬の加齢に伴う臨床症状と骨格筋の組織学的所見の変化について—. 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対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」東京, 12.2, 2004
- 10) 砂田芳秀, 大澤 裕, 萩原宏毅, 土田邦博, 野地澄晴, 武田伸一, 篠野静香, 森 弥生, 村上龍文: Myostatin prodomain による変異 caveolin-3トランスジェニックマウスの表現型改善. 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」東京, 12.3, 2004
- 11) 今村道博, 志賀和雄, 吉岡弘樹, 武田伸一: ϵ -サルコグリカンの組織発現と複合体形成能に関する

- 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」東京, 12.3, 2004
- 12) 吉田幹晴, Beryl N. Ampong, 今村道博, 武田伸一: 筋線維内のジスフェルリン. 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」東京, 12.3, 2004
 - 13) 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」東京, 12.3, 2004
 - 14) 池田修一, 中村昭則, 飯島尚子, 植田秀穂, 吉田邦広, 西野一三, 武田伸一: ジストロフィン異常症の骨格筋における活性化型 p38MAPK と ERK1/2の発現・局在の検討. 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」東京, 12.3, 2004
 - 15) 池田修一, 福島和広, 中村昭則, 植田秀穂, 吉田邦広, 湯浅勝敏, 武田伸一: ジストロフィー犬 (CXMD_J)の骨格筋における matrix metalloproteinase-2および-9の活性・局在の検討. 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」東京, 12.3, 2004

14. モデル動物開発部

I. 研究部の概要

本研究部の目的は、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である。目標として、(1)霊長類を対象とした電気生理学研究、実験心理学研究を行い、高次機能を担う神経回路の活動状況やその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とした脳機能画像研究、神経心理学研究を行い、神経回路による情報処理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。今年度は、4月に動物診断室長として石橋英俊を、1月に動物生産室長(疾病研究第六部の室長併任)として泉明宏を迎え、研究体勢を整えた。

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
- (室長) 萩原康子, 石橋英俊, 泉明宏(1.1~)
- (流動研究員) 望月秀紀, 山中創(11.1~)
- (学振研究員) 石橋真里
- (外来研究員) 緑川晶, 竹本篤史
- (COE研究員) 中村徳子(3.1~)
- (センター研究助手) 北原正子, 渡部麻衣子
- (研究生) 中垣慶子(5.1~), 横山修, 倉岡康治

II. 研究活動及び研究紹介

今年度も昨年度に引き続き、研究人員の獲得や実験環境の整備などが中心となった。特に、新たに室長2名の他、流動研究員2名、外来研究員1名、学振特別研究員1名、COE研究員1名を迎えた。具体的には、以下のような研究を行った。

1) 動作の理解や表出の神経機序の研究

動作の理解や表出は、コミュニケーション機能の基となる。こうした機能には、前頭葉や側頭葉(上側頭溝や扁桃核)が重要であると考えられる。サルを対象とした単一ニューロンの記録実験により、動作理解における前頭葉と側頭葉の役割を検討した。(担当: 中村, 石橋, 倉岡)

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

Posterior cortical atrophy 症例では、患者ごとに初期に現れる障害がさまざまである。外来研究員の緑川晶(独立行政法人科学技術振興機構 CREST 研究員)と中村は、静止物体の認識には重度の障害があるが、動いている物体の認識は比較的良好である患者の病態を、神経心理学的に詳細に検討した。この研究は、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)

3) 統合失調症患者の前頭葉機能の神経心理学的研究

統合失調症患者では、前頭葉機能障害が示唆されている。中村と緑川は武蔵病院の技術研究員として、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。この研究は、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) 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、外来研究員である竹本篤史(独立行政法人科学技術振興機構 CREST 研究員)と協力し、コミュニケーション機能に関連した活動を調べた。(担当: 中村, 竹本)

5) 筋疾患の発症機構解明と治療法の開発

caveolin-3遺伝子異常による筋疾患のモデル動物として、caveolin-3 KO マウスを作成しその病態を解析している。本年度は KO マウス骨格筋でのインスリン抵抗性および耐糖能異常を見出し、caveolin-3 がインスリン刺激伝達系で活性因子として作用することを明らかにした。また、KO マウス骨格筋ではオステオポンチン (OPN) 遺伝子発現が低下していたので、OPN 遺伝子発現の増加している *mdx* マウスとの二重遺伝子変異筋ジストロフィーマウスを作成して更に解析している。(担当：萩原)

III. 社会活動

1) 市民社会に対する貢献

中村は、脳研究の意義を一般社会に理解してもらうための活動として、研究所で主催した世界脳週間で話をした。

2) 専門教育面に対する貢献

Neuro2004 シンポジウム「情動と社会性のニューロイメージング」9.21

Neuro2004 シンポジウム「脳の機能的左右差の起源と進化」9.22

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。

「脳をパワーアップしたい大人のための脳のなんでも小事典」

川島隆太, 泰羅雅登, 中村克樹 技術評論社

3) 教育活動

中村は、早稲田大学において「神経科学最前線」の講義を分担。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。また、東京医科歯科大学の大学院生の研究指導委託を受け、指導した。

2) 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」ニホンザルバイオリソースプロジェクト供給委員を務めた。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を進めた。神経科学学会の動物実験・倫理委員会を務めた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

1) Ishibashi H, Kumashiro M, Iriki A: Association of food location with biological cues in the macaque monkey. *Keio J Med* 53: 98-102, 2004

2) Oshikawa J, Otsu K, Toya Y, Tsunematsu T, Hankins R, Kawabe J, Minamisawa S, Umemura S, Hagiwara Y, Ishikawa Y: Insulin resistance in skeletal muscles of caveolin-3 null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 12670-12675, 2004

3) Tanaka M, Obayashi S, Yokochi H, Hihara S, Kumashiro M, Iwamura Y, Iriki A: Intraparietal bimodal neurones delineating extrinsic space through intrinsic actions. *Psychologia* 47: 63-78, 2004

(2) 著 書

1) Ishibashi H, Obayashi S, Iriki A: Cortical mechanisms of tool use subserved by multisensory integration. *Handbook of Multisensory Processes* (ed. By Calvert G. Spence C. Stein B. E.) MIT Press, Cambridge, pp453-462, 2004

2) 川島隆太, 泰羅雅登, 中村克樹: 脳をパワーアップしたい大人のための脳のなんでも小事典. 技術

評論社, 東京, 2004

- 3) 中村徳子: 赤ちゃんがヒトになるとき ヒトとチンパンジーの比較発達心理学, 昭和堂, 京都, 2004

(3) 総説

- 1) 石橋英俊, 入来篤史: サルの道具使用における頭頂葉の役割. 神経研究の進歩 48: 523-530, 2004
- 2) 石橋英俊, 入来篤史: 学習により発現する神経栄養因子 Clinical Neuroscience 22: 264-266, 2004
- 3) 倉岡康治, 中村克樹: サルにおける社会的情報の認知に関わる神経機構. 心理学評論 47: 32-35, 2004
- 4) 竹本篤史, 中村克樹: 視覚のイメージング (後頭葉). 神経研究の進歩 48: 196-204, 2004

2. 学会発表

(1) 招待講演・シンポジウム

- 1) 中村克樹: 顔の表情と脳の働き 神経難病の克服を目指して. 世界脳週間, 東京, 5.22, 2004
- 2) Kuraoka K, Nakamura K: Responses of single neurons coding emotional expressions in the amygdala of monkeys. Neuro 2004 第27回日本神経科学学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪, 9.21, 2004
- 3) Nakamura K: Functional asymmetry in the inferior frontal cortex for verbal and nonverbal information processing. Neuro2004 第27回日本神経科学学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪, 9.21, 2004

(2) 国際学会

- 1) Nakamura K, Inoue-Nakamura N, Taira M: Reading others' emotional states. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Hungary, 6.13-17, 2004
- 2) Kuraoka K, Nakamura K: Amygdalar neurons convey more emotional information than neurons in the superior temporal sulcus do in monkeys. SFN Neuroscience 2004, USA, 10.23-27, 2004
- 3) Oshikawa J, Toya Y, Otsu K, Hankins R, Tsunematsu T, Minamisawa S, Umemura S, Hagiwara Y, Ishikawa Y: Development of insulin resistance in caveolin-3 knockout mice. FASEB Exp Biol 2004, Washington DC, USA, 4. 20, 2004
- 4) Midorikawa A, Kawamura M, Nagao T, Nakamura K: Preserved ability to detect moving objects but not still objects in patients with posterior cortical atrophy. 34th Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10.27, 2004

(3) 一般学会

- 1) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 藤田雅子, 野口 悟: カベオリン-3欠損マウスの骨格筋における遺伝子発現. 第78回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2005
- 2) 緑川 晶, 河村 満, 中村克樹: 運動手掛かりにより改善が認められた手指模倣障害例. 第28回日本神経心理学会, 広島市, 9.17, 2004
- 3) 緑川 晶, 河村 満, 中村克樹: 自己や対象の動きで視覚認知障害の改善が認められた Posterior Cortical Atrophy の一例. 第28回日本高次脳機能障害学会, 浦安市, 11.25, 2004

(4) その他

- 1) 緑川 晶, 河村 満, 中村克樹: 対象の動きによって対象認知の促進が認められたアルツハイマー

病の一例. 脳と心のメカニズム第5回夏のワークショップ「意志決定：心の物質基盤」, 湯沢町,
8.25, 2004

3. 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「筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療の開発に関する研究」平成16年度班会議, 東京, 12.3, 2004

15. 実験動物管理室

I. 管理室の概要

実験動物管理室は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棟（以下、小型動物棟）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16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） 笹野 百合子

（センター研究助手） 中牟田 陽子

II. 管理業務および研究活動

本年度の重点活動として、新たに建設が行われた総合動物棟3階について、げっ歯類飼育施設としての設計・稼働準備等に関与し、また小型動物棟1階のビニールアイソレーター室をマウス飼育室へ転換するための立案等を行った。

一方、所内 LAN 環境の整備に関連し情報委員会との連携に基き、小型動物棟における事務手続き等の利便性向上と記録保管の効率化を目的とした「実験動物オンラインシステム」の構築ならびにその運用形態の検討に従事した。本システムは所内各端末からのオンライン申請が可能とするものであり、今後本運用に向け関係各所と協議を継続していく。研究支援業務としての胚操作関連業務については、受託による凍結胚作成及び個体再生を今年度は休止したが、マウス凍結胚の受託保管については継続的に実施している。

III. 社会的活動

室長の高橋が厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究）（武田班）の分担研究員を勤め、筋ジストロフィー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

(3) 一般学会

- 1) 清水川理恵，廣瀬美智子，本橋典子，梶原典子，古矢恵子，大塚定徳，高橋明男，國田智，杉山文博，八神健一：C57BL /6と C57BL /6-actin / EGFP マウス由来の新規 ES 細胞の樹立。第51回実験動物学会，長崎，5.21，2004

2. 班会議発表

- 1) 高橋明男，島津美樹，湯浅勝敏，和田倫子，弓削田直子，吉村まどか，浦澤延幸，武田伸一：筋ジストロフィーの確立・維持と病態解析－筋ジストロフィーの加齢に伴う臨床症状と骨格筋の組織学的所見の変化について－。厚生労働省「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」班会議，東京，12.2，2004
(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16年4月1日より川島均が流動研究員として採用された。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、2号館 RI 施設の廃止について、文部科学省に軽微変更届を提出し、平成16年6月25日付けで承認された。廃止に関する検査・作業の完了後、放射線施設の廃止に伴う措置報告書を平成16年9月に提出し、受理されている。また、平成16年10月より、日本アイソトープ協会による有機廃液の引取りが開始されたことに対応して放射線障害予防規定の記載内容を修正し、予防規定変更届を提出した。使用量の変化については、総使用量としては約36%の減少となった。

研究の面では、microRNA の解析を行うための基礎技術を確立すべく、効率的なライブラリ作製手法の検討および発現解析の技術開発を目指して基礎研究を行った。

(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16年9月29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が心を込めて行われた。本年度の委員は井上高良、石川直子、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。なお来年度より本委員会は総合実験動物棟の完成を受け小型動物実験倫理問題検討委員会に名称変更する。

(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16年9月29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が心を込めて行われた。本年度の委員は石川直子、金子清俊、島津美樹、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（小型実験動物棟）の円滑な管理運営を審議する委員会である。平成16年度は各月に委員会が開催され、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18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はラット飼育室の一部で *Pasteurella pneumotropica* が陽性となったが厳格な封じ込めを行い、他飼育室への拡散を防止し短期間で駆除を行った。なお来年度より本委員会は総合実験動物棟の完成を受け、同棟3階部分の施設管理も行うことになり、名称も小型実験動物研究施設管理委員会に変更される。

(実験動物研究施設管理委員会委員長 和田圭司)

中型実験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年度に設けられた。同年8月1日より施行された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を基に施設利用がなされてきたが、今年度は、平成16年4月19日、6月4日、平成17年3月30日に委員会が開催された。平成16年4月に増築工事が着工され、既存1階部分の上層階に霊長類研究施設（2階）及びマウスを対象とした齧歯類専用施設（3階）が設けられ、平成17年4月以降、総合実験動物棟として一部運用を開始した。中型実験動物研究施設管理委員会は、総合実験動物棟1階で筋

ジストロフィー犬を主たる対象とする飼育・研究を管理する委員会として運営を継続する。

(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：131人（昨年度：137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36%減少した。これは³²P, ³H, ³⁵S, ³³P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：施設の定期検査における指摘事項および使用実績を考慮し、2号館RI施設の廃止を決定した。これに伴い、施設の一部廃止に関する軽微な変更の届出を行い、平成16年6月25日付けで承認された。平成16年10月以降の有機廃液の処理方法の変更に対応するため、予防規定の修正を行い、変更届を提出した。

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15年度	平成16年度	平成15年度	平成16年度	平成15年度	平成16年度
³² P	464.78	266.08	149.31	16.15	614.09	282.23
³ H	1109.77	945.29	583.05	244.16	1692.82	1189.45
³⁵ S	1371.66	1032.04	52.00	0.59	1423.66	1032.63
¹⁴ C	10.96	18.15	18.50	13.80	29.46	31.95
⁵¹ Cr	73.23	0.01	—	—	73.23	0.01
¹²⁵ I	1.07	0.00	0.00	0.00	1.07	0.00
⁴⁵ Ca	13.00	74.40	0.00	0.00	13.00	74.40
³³ P	240.39	0.00	—	—	240.39	0.00
年間総使用量					4087.72	2610.68

放射線業務従事者数（年度末人数）

平成15年度	137人
平成16年度	131人

(RI委員会委員長 中村 俊・RI管理室長 橋戸 和夫)

電顕委員会

本年度の中央電顕室の維持、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核燃料物質使用規則に従って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、研究所内からは6研究部が利用し、外部の3大学（千葉大学、東北大学、大阪大学）、5研究所（理化学研究所、国立遺伝学研究所、東京都老人総合研究所、大阪大学蛋白質研究所、かずさDNA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うち、主な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：300時間

日立透過型電顕 H-7000: 850時間

日立透過型電顕 H-600: 70時間

日立走査型電顕 S-430: 50時間

今年度は Tecnai G-2透過型電顕も本格的に稼動し、コンピュータートモグラフィーによる3次元再構築機能を駆使した研究成果も挙がっている。今後利用法の普及を含めて活用を更に促進したい。

(電顕委員会 委員長 湯浅茂樹)

平成16年度 感染実験安全委員会

平成16年度申請病原体と申請をした研究部は、以下のとおりである。感染実験安全委員会（金子清俊委員長 当時）によって、すべての申請が承認された。

病原体 申請研究部

EB ウイルス 疾病研究第一部

EB ウイルス 疾病研究第二部

EB ウイルス 疾病研究第三部

EB ウイルス 疾病研究第四部

（感染実験安全委員会委員長 山村 隆）

情報委員会

本年度は長年の懸案事項であった、神経研究所と武蔵病院、さらに、本年度末に小平キャンパスに移動した精神保健研究所の3施設を統合する小平地区のLAN設備が、更新された（ハイセキュリティーネットワークシステム）。このLANを設計するために、情報小委員会を定期的開催し、ネットワークが満たすべき要件について検討を重ね、実現の運びとなったものである。とくに、患者情報を取り扱うため、外部からの不正アクセスに対する防衛は無論、内部的にも研究部単位で防壁を設けるなど、安全対策を強化した。さらに、通年24時間ノンストップで稼働させることを保証するために、基幹となるサーバー、ネットワーク制御器機、およびラインを全2重化した。この措置により、現状では、円滑な運用がほぼ実現されている。今後は、ウイルス対策などユーザー一人一人の自覚を高め、運用の改善に努めたいと考えている。来年度は、病棟の拡張に対応した武蔵病院のネットワークをさらに整備することが重要な課題となっている。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16年度ネットワークシステムの運用状況

- (1) 登録ユーザー数 平成17年6月1日付 350名
(2) PC、プリンターの台数 ユーザー数かける1.2台 420台
(3) 不正アクセス記録

		総数	1日平均
2004年	4月	5665	188
	5月	8663	279
	6月	2923	97
	7月	2454	79
	8月	5828	188
	9月	4789	159
	10月	5503	177
	11月	5460	182
	12月	7223	233
	1月	5384	173
	2月	6063	216
	3月	9	0.3

(4) Webアクセス数

	コネクション数	1日平均
2005年 3月	8604	277

* 旧システムの記録無し.

(5) メール送受信数

2005年 2月	3818通	136通
3月	66897通	2157通

* 2005年3月からの送受新記録が正確です.

* 旧システムの記録無し.

(6) 障害報告

1. システム障害神経研究所

2004年 4月 8日

メールサーバーダウン

2004年 4月13日

メールサーバーダウン CPU障害による交換で修復

2004年 5月11日

外部公開サーバーが外部からアクセスできない障害が発生

2004年 5月12日

外部公開サーバーが外部からアクセス出来ない障害 アクセス経路の不備が原因

2004年 5月20日

genetic-analysis 遺伝子解析サーバーのネットワーク障害が発生
接続先のHUB故障 21日にメーカーへ連絡し24日基板の交換

2004年 6月14日

メール送受信で障害発生 送受信プロセスの異常終了

2004年 7月 1日

外部公開サーバー 障害発生 プロセスの異常終了

2004年 7月 2日

外部公開サーバー 障害発生 プロセスを自動的に再起動させることに回避

2004年 7月16日

メールサーバーダウン 外部からのメール爆弾による

2004年10月 8日

メール爆弾によるサーバーハングアップ現象 現象の解析結果を元にシステムを調整

2004年11月15日

障害発生 2号館1階のGSR (ギガスイッチ) メーカーによる修理交換作業

2004年11月19日

アップルトークネットワーク障害 停電などの再スタートで競合するルータが立ち上がったため

2004年11月24日

アップルトークゾーン情報消滅 19日の同様23日の祝日にシステムのリセット

2005年 1月 6日

DHCPサーバーの不調

2005年 3月 8日

外部公開サーバーアクセス不可 内部からのアクセス制限

2005年 3月22日

12 中型実験動物管理棟 ネットワーク不通

2005年 3月23日

中型実験動物管理室継続

図書委員会

武蔵地区と国府台地区の統合によって、雑誌や図書の収納スペースを新たに確保し、図書の管理体制を見直す必要が出てきた。前者については、3号館図書室と病棟5号館の図書室(書庫)に収納することによって一応の解決を見た。後者については、武蔵、国府台、それぞれの担当者の尽力により、司書業務とオンライン管理を分担して行うような体制ができた。まだ過渡期にあるが、大きな問題は生じていないようである。むしろ深刻な問題は、新たに発刊される雑誌や購読料の値上げなどへの対応や、オンライン雑誌の管理に関連する事項である。オンライン雑誌のコンソーシアムを立ち上げる案も、実現はなかなか難しいことがわかった。次年度以降に解決すべき問題は多い。

(図書委員長 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。石川直子、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、業者引き取りにし、改善を行った。また、本館危険物貯蔵庫が改築され、より効率良く貯蔵できる体制が確立した。

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 for Neuroscience 1996~2001
2. Acta Neurologica Scandinavica 1967~1996
3. Acta Neuropathologica 1978~
4. Acta Physiologica Scandinavica 1968~
5. Advances in Immunology 1971~2002
6. Advances in Neurology 1973~
7. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research 1988~1995
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 1968~
15. Analytical Biochemistry 1968~
16. Anatomical Record 1968~1998
17. Anatomy & Embryology 1978~1998
18. Animal Behaviour 2004~
19. Annals of Neurology 1978~
20. Annals of New York Academy of Science 1968~1998
21. Annual Review of Biochemistry 1974~
22. Annual Review of Cell & Developmental Biology 1995~
23. Annual Review of Cell Biology 1985~1994
24. Annual Review of Genetics 1974~
25. Annual Review of Immunology 1983~
26. Annual Review of Neuroscience 1978~
27. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1984~
28. Annual Review of Physiology 1974~
29. Archives of Biochemistry & Biophysics 1968~
30. Archives of Neurology 1959~
31. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1983~
32. Archives of Virology 1986~2003
33. Biochemical & Biophysical Research Communications 1959~
34. Biochemical & Molecular Medicine 1995~1997
35. Biochemical Genetics 1987~
36. Biochemical Journal 1968~
37. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987~1994
38. Biochemical Pharmacology 1958~
39. Biochemical Society Transaction 1978~
40. Biochemistry 1962~

41. Biochemistry & Cell Biology 1987~
42. Biochemistry & Molecular Biology International 1993~1996
43. Biochemistry International 1980~1992
44. Biochimica et Biophysica Acta 1991~1998
45. Biochimica et Biophysica Acta (Bioenergetics) 1968~1998
46. Biochimica et Biophysica Acta (Biomembranes) 1968~1998
47. Biochimica et Biophysica Acta (Gene Structure & Expression) 1968~1998
48. Biochimica et Biophysica Acta (General Subjects) 1968~1998
49. Biochimica et Biophysica Acta (Lipids & Lipid Metabolism) 1968~1998
50. Biochimica et Biophysica Acta (Molecular Basis of Disease) 1968~1998
51. Biochimica et Biophysica Acta (Molecular Cell Research) 1968~1998
52. Biochimica et Biophysica Acta (Protein Structure & Molecular Enzymology) 1968~1998
53. Biochimica et Biophysica Acta (Reviews on Biomembranes) 1988~1998
54. Biochimica et Biophysica Acta (Reviews on Cancer) 1968~1998
55. Bio Essays 1984~
56. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1985~1996
57. Biological Mass Spectrometry 1991~1994
58. Biological Psychiatry 1969~2004
59. Biology of the Neonate 1987~
60. Biomedical Mass Spectrometry 1974~1990
61. Biophysical Journal 1960~
62. Bioresearch Today Series' 1990~1991
63. Bioscience Reports 1983~2003
64. Biosis / Gas Selects: 1987~1989
65. Biotechniques 1995~
66. Blood: Journal of the American Society of Haematology 1987~
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: A Journal of Neurology 1968~
73. Brain Research Reviews 1979~
74. British Journal of Haematology 1987~1993
75. British Journal of Pharmacology 1968~
76. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987~
77. Cancer Research 1968~1998
78. Cell 1974~
79. Cell & Tissue Kinetics 1983~1990
80. Cell & Tissue Research 1978~1998
81. Cell Biochemistry & Function 1987~2003
82. Cell Biology International 1983~1996

83. Cell Calcium 1984~
84. Cell Differentiation & Development 1983~1990
85. Cell Motility & the Cytoskeleton 1983~
86. Cell Proliferation 1991~1994
87. Cell Structure & Function 1975~2002
88. Cell Transplantation 1992~
89. Cellular & Molecular Life Sciences 1997~
90. Cellular & Molecular Neurobiology 1983~
91. Cellular Immunology 1970~
92. Cellular Signalling 1989~
93. Cerebellum 2003~
94. Cerebral Cortex 1993~
95. Chemical Reviews 1968~1994
96. Chemical Titles 1968~1992
97. Child's Nervous System 1995~
98. Chromosoma 1985~
99. Chronobiologia 1985~1990
100. Chronobiology International 1986~1995
101. Clinica Chimica Acta 1968~1998
102. Clinical & Experimental Immunology 1987~
103. Clinical Cancer Research 1995~1998
104. Clinical Chemistry 1955~
105. Clinical Genetics 1970~
106. Clinical Immunology & Immunopathology 1987~1998
107. Clinical Immunology 1999~
108. Clinical Neuropathology 1983~
109. Clinical Neuropharmacology 1987~1996
110. Cognitive Brain Research 1992~
111. Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology 1988~
112. Comparative Medicine 2000~2003
113. Computers & Biomedical Research 1987~1988
114. CSA Neuroscience Abstracts 1987~2003
115. Cumulated Index Medicus 1968~1997
116. Current Biology 1995~
117. Current Opinion in Cell Biology 1995~
118. Current Opinion in Genetics & Development 1993~
119. Current Opinion in Immunology 2000~
120. Current Opinion in Neurobiology 1993~
121. Cytobiologie 1969~1979
122. Cytogenetics & Cell Genetics 1983~2001
123. Cytogenetics & Genome Research 2002~
124. Dementia 1995~1996

125. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997~
126. Der Pathologe 1983~1993
127. Development 1987~
128. Development Genes and Evolution 1996~
129. Development, Growth & Differentiation 1972~2002
130. Developmental Biology 1968~
131. Developmental Brain Research 1982~
132. Developmental Cell 2002~
133. Developmental Dynamics 1992~
134. Differentiation 1973~2000
135. Discussions in Neuroscience 1991~1993
136. Early Human Development 1993~
137. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983~1993
138. Electrophoresis 1995~1996 · 2001~
139. EMBO Journal 1983~
140. EMBO Reports 2001 ~
141. Endocrine Reviews 1986~1990
142. Endocrinologica Japonica 1984~1989
143. Endocrinology 1968~
144. Enzymes 1970~1976
145. Epilepsia 1987~1996
146. Epilepsy Research 1987~2004
147. European Journal of Biochemistry 1967~
148. European Journal of Cell Biology 1979~
149. European Journal of Immunology 1983~
150. European Journal of Medicinal Chemistry 1987~
151. European Journal of Neuroscience 1989~
152. European Journal of Pharmacology 1967~
153. European Neurology 1987~
154. Experientia 1968~1996
155. Experimental & Toxicologic Pathology 1992~2003
156. Experimental Biology & Medicine 2001~
157. Experimental Brain Research 1966~
158. Experimental Cell Biology 1983~1989
159. Experimental Cell Research 1968~
160. Experimental Gerontology 1987~1994
161. Experimental Neurology 1959~
162. Experimental Pathology 1983~1991
163. FASEB Journal 1987~
164. FEBS Letters 1968~
165. Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology 1968~1987
166. Free Radical Biology and Medicine 2004~

167. Gene 1986~1998
168. Gene Expression Patterns 2001~
169. Gene Therapy 1994~
170. Genes & Development 1987~
171. Genes to Cells 1996~
172. Genetical Research 1987~
173. Genetics 1987~
174. Genome 1987~
175. Genome Research 2002~
176. Genomics 1987~
177. GLIA 1988~
178. Growth Factors 1988~2000
179. Handbook of Clinical Neurology 1969~1999
180. Handbook of Neurochemistry 1970~1972
181. Handbook of Physiology 1977~1981
182. Histochemistry 1985~1994
183. Histochemistry and Cell Biology 1995~
184. Hoppeseyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie 1965~1984
185. Human Gene Therapy 1992~
186. Human Genetics 1964~
187. Human Immunology 1996~
188. Human Molecular Genetics 1992~
189. Human Mutation 1996~
190. Immunity 1995~
191. Immunochemistry 1964~1978
192. Immunogenetics 1992~
193. Immunological Reviews 1987~
194. Immunology 1968~
195. Immunology Today 1983~2000
196. In Practice 1993~1996
197. In Vitro 1983~
198. Infection & Immunity 1970~
199. International Archives of Allergy & Immunology 1987~
200. International Immunology 1995~
201. International Journal of Biochemistry 1983~1994
202. International Journal of Cancer 1987~1996
203. International Journal of Neuroscience 1983~1997
204. J. of Affective Disorders 1986~2004
205. J. of Anatomy 1967~
206. J. of Biological Chemistry 1968~2000
207. J. of Cell Biology 1968~
208. J. of Cell Science 1966~

209. J. of Cellular Physiology 1968~1998
210. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981~
211. J. of Chemical Neuroanatomy 1988~
212. J. of Child Neurology 1987~
213. J. of Chromatographic Science 1987~2002
214. J. of Chromatography 1958~1994
215. J. of Chromatography(A) 1993~2001
216. J. of Chromatography(B) 1994~2001
217. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980~1990
218. J. of Clinical Investigation 1984~
219. J. of Clinical Neuromuscular Disease 2003~
220. J. of Clinical Psychopharmacology 2003~
221. J. of Comparative Neurology 1891~
222. J. of Comparative Physiology(A) 1996~
223. J. of Comparative Psychology 1992~1994
224. J. of Developmental Physiology 1987~1993
225. J. of Electron Microscopy 1978~1999
226. J. of Embryology & Experimental Morphology 1986
227. J. of Experimental Medicine 1967~
228. J. of Experimental Psychology (Animal Behavior Processes) 1987~1996
229. J. of Experimental Psychology (General) 1987~1996
230. J. of Experimental Psychology (Human Perception & Performance) 1987~1996
231. J. of Experimental Psychology (Learning, Memory and Cognition) 1987~1996
232. J. of Experimental Zoology 1986~1996
233. J. of Gene Medicine 2002
234. J. of General Physiology 1918~
235. J. of General Virology 1986~
236. J. of Heredity 1986~1993
237. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968~
238. J. of Immunological Methods 1971~
239. J. of Immunology 1968~
240. J. of Inherited Metabolic Disease 1978~
241. J. of Intellectual Disability Research 1992~
242. J. of Lipid Research 1968~
243. J. of Magnetic Resonance 1969~
244. J. of Magnetic Resonance B 1993~1996
245. J. of Medical Genetics 1987~
246. J. of Membrane Biology 1969~
247. J. of Mental Deficiency Research 1957~1991
248. J. of Molecular Biology 1969~
249. J. of Molecular Diagnostics 2000~2001
250. J. of Molecular Neuroscience 1991~

251. J. of Morphology 1983~2003
252. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983~
253. J. of Neural Transmission 1976~
254. J. of Neural Transmission Parkinson's Disease & Dementia Section 1989~1995
255. J. of Neuro Virology 1996~
256. J. of Neurobiology 1983~
257. J. of Neurochemistry 1968~
258. J. of Neurocytology 1983~
259. J. of Neurogenetics 1983~1996
260. J. of Neuroimmunology 1981~
261. J. of Neurology Neurosurgery & Psychiatry 1938~
262. J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1974~1980, 1987~
263. J. of Neurophysiology 1938~
264. J. of Neuroscience 1986~
265. J. of Neuroscience Methods 1979~
266. J. of Neuroscience Research 1983~
267. J. of Neurovisceral Relations 1968~1975
268. J. of Pathology 1983~
269. J. of Pediatrics 1968~1996
270. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967~
271. J. of Pharmacy & Pharmacology 1987~1996
272. J. of Physiology 1968~
273. J. of Structural Biology 1990~
274. J. of the American Chemical Society 1968~
275. J. of the American Medical Association 1999~2001
276. J. of the National Cancer Institute 1987~
277. J. of the Neurological Sciences 1964~
278. J. of Tissue Culture Methods 1983~1994
279. J. of Toxicology: Toxin Reviews 1987~2003
280. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research 1968~1989
281. J. of Virology 1967~
282. Japanese J. of Pharmacology 1989~2002
283. Japanese J. of Physiology 1984~1989
284. Laboratory Animal Science 1986~1988, 1991~1999
285. Laboratory Animals 1986~
286. Laboratory Investigation 1968~
287. Lancet 1968~
288. Learning & Memory 1996~
289. Life Sciences 1968~
290. Lipids 1966~
291. Magnetic Resonance Imaging 1993~
292. Mammalian Genome 1993~

293. Matrix Biology 1990~1998
294. Mechanisms of Development 1991~
295. Membrane Biochemistry 1987~1993
296. Metabolic Brain Disease 1987~
297. Methods in Cell Science 1995~2003
298. Methods in Enzymology 1955~
299. Methods in Neurosciences 1989~1996
300. Molecular & Cellular Biochemistry 1973~
301. Molecular & Cellular Biology 1983~
302. Molecular & Cellular Neuroscience 1990~
303. Molecular & Chemical Neuropathology 1989~1998
304. Molecular Biology of the Cell 1996~
305. Molecular Biology Reports 1987~1995
306. Molecular Brain Research 1986~
307. Molecular Cell 1999~
308. Molecular Cell Biology Research Communications 1999~2000
309. Molecular Endocrinology 1995~
310. Molecular Genetics and Metabolism 1998~
311. Molecular Immunology 1979~2003
312. Molecular Medicine 2000~
313. Molecular Membrane Biology 1994
314. Molecular Neurobiology 1990~
315. Molecular Pharmacology 1965~
316. Molecular Psychiatry 1999~
317. Mouse Genome (Mouse News Letter) 1986~1997
318. Muscle & Nerve 1978~
319. Mutation Research 1964~1994
320. Nature 1968~
321. Nature Biotechnology 1997~
322. Nature Cell Biology 1999~
323. Nature Genetics 1992~
324. Nature Immunology 2000~
325. Nature Medicine 1995~
326. Nature Neuroscience 1998~
327. Nature Reviews Genetics 2001~
328. Nature Reviews Immunology 2003~
329. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001~
330. Nature Reviews Neuroscience 2001~.
331. Nature Structural & Molecular Biology 2004~
332. Nature Structural Biology 1995~2003
333. Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 1985~1996
334. Neurobiology of Aging 1987~

335. Neurobiology of Disease 1997~2001, 2004~
336. Neurochemical Pathology 1987~1988
337. Neurochemical Research 1976~
338. Neurochemistry International 1987~
339. Neurodegeneration 1993~1996
340. Neuroendocrinology 1987~
341. Neurogenetics 1998~
342. Neurology 1970~
343. Neuromuscular Disorders 1991~
344. Neuron 1988~
345. Neuropathology & Applied Neurobiology 1975~
346. Neuropediatrics 1978~
347. Neuropeptides 1983~
348. Neuropsychopharmacology 1987~1994
349. Neuro Report 1993~
350. Neuroscience 1983~
351. Neuroscience Letters 1975~
352. Neuroscience Research 1984~
353. Neurotoxicology 1987~
354. New England J. of Medicine 1967~
355. Nitric Oxide 1997~2001
356. Nucleic Acids Research 1974~
357. Oncogene 1991~
358. Pathobiology 1990~1994
359. Pediatric Neurology 1987~
360. Pediatric Research 1967~
361. Peptides 1983~
362. Pflugers Archiv European J. of Physiology 1947~1998
363. Pharmacological Reviews 1966~
364. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1983~
365. Physiological Reviews 1968~
366. Physiology & Behavior 1987~
367. Proceedings of Royal Society of London Series B: 1982~1992
368. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984, 1986~1998
369. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983~1986
370. Proceedings of the Imperial Academy 1944
371. Proceedings of the Japan Academy 1944~2001
372. Proceedings of the National Academy of Science the United States America 1968~
373. Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 1987~2000
374. Progress in Medical Virology 1965~1982
375. Progress in Neurobiology 1995~
376. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966~

377. Proteomics 2002, 2004~
378. Protoplasma 1989~1994
379. Psychiatry & Clinical Neurosciences 1999
380. Psychiatry Research 2003
381. Psychoneuroendocrinology 1981~1986
382. Psychopharmacology 1959~
383. RAMBIOS 1986~1987
384. Regulatory Peptides 1986~
385. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986~1992
386. Revue Neurologique 1978~2003
387. Roux's Archives of Developmental Biology 1986~1996
388. Science 1968~
389. Second Messengers & Phosphoproteins 1988~1993
390. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986~1999
391. Studia Biophysica 1983~1990
392. Symposia on Quantitative Biology 1986~1987
393. Synapse 1987~
394. Theriogenology 1986~1994
395. Tissue & Cell 1983~
396. Tissue Antigens 1990~
397. Toxicology Letters 1987~1994
398. Traffic 2001~
399. Transplantation 1987~
400. Trends in Biochemical Sciences 1976~
401. Trends in Cell Biology 1991~
402. Trends in Genetics 1985~
403. Trends in Immunology 2001~
404. Trends in Neurosciences 1983~
405. Trends in Pharmacological Sciences 1979~
406. Veterinary Record 1986~1996
407. Virchows Archiv A 1947~
408. Virchows Archiv B 1968~1993
409. Virology 1986~
410. Virus Research 1985~1996
411. Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology 1969~1985
412. イアトロス 1989~1991
413. 遺伝 1981~
414. 遺伝子医学 1999~
415. 化学 1981~
416. 科学 1981~
417. 最新医学 1978, 1981
418. 細胞工学 1985~

419. 実験医学 1985～
420. 助成研究 1999～
421. 神経研究の進歩 1972～2002
422. 神経精神薬理 1979～1997
423. 神経内科 1974～
424. 生化学 1978～2003
425. 生体の科学 1981～
426. 総合臨床 1981～2003
427. 組織培養工学 1981～2001
428. 代謝 1987～1992
429. 蛋白質・核酸・酵素 1981～
430. 治療 1981～
431. 治療学 1978
432. 日経サイエンス 1987～
433. 日経バイオテク 1995～
434. 日本生理学雑誌 1978～1994
435. 日本薬理学雑誌 1978～2003
436. 脳神経外科 1990～1998
437. 脳と精神の医学 1991～1994
438. 脳と発達 1981～2002
439. 脳の科学 1998～
440. ラボラトリーアニマル 1986～1988
441. 臨床神経学 1971～2002
442. 臨床と研究 1978
443. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1983～
444. (和) Biomedical Research 1980～
445. (和) Clinical Neuroscience 1983～
446. (和) J. of Biochemistry 1922～
447. (和) Medical Science Digest 2002～
448. (和) Molecular Medicine 1993～
449. (和) Tohoku J. of Experimental Medicine 1984～2000

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所室長に準ずるもの。

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枢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とする者で，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とする者で，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，最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評価に関する規程

(目的)

第1条 この規定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なら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効果が得られること。
- 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・治療研究チームは独立行政法人国立病院機構及びセンター（以下「独立行政法人国立病院機構等」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独立行政法人国立病院機構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独立行政法人国立病院機構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 一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医政局長（以下「医政局長」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医政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 独立行政法人国立病院機構等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。なお主任研究者が任命途中で交代となった場合の新主任研究者の任期編成は総長が考慮して決定する。

4 主任研究者は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による偏りが無いこと。

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ない。

三 一の研究課題において一の機関内の同一研究部（大学にあつては講座）に属する研究者の参加は当該研究期間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独立行政法人国立病院機構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医政局長が委嘱する。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総長とし委員長に事故の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踏
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医政局長と協議して委嘱する。
- 3 各評価部会に委員のほか医政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 各評価部会の部長会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労働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会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。

い.

8 各評価部会の部長会は各評価部会の委員及び評価小委員会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のものとする。

(研究評価の結果の報告)

第13条 各評価部会の部長会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医政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医政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程の実施に関して必要な事項は総長が医政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 平成16年4月1日一部改正

6 平成17年2月23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	所属及び役職名	
浅井 昌弘	財団法人井之頭病院 院長	学識経験者
糸山 泰人	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野教授	
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 滯司	群馬大学医学部医学系研究科高次機能統御系脳神経病態制御講座神経生理学教授	
木村 格	国立病院機構 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	国際医療福祉大学臨床医学研究センター医療福祉学部 医療福祉学科教授	
鮫島 健	社団法人日本精神科病院協会会長	
高嶋 幸男	柳川療育センター施設長	
西間 三馨	国立病院機構 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科教授	
吉本 高志	国立大学法人東北大学総長	
松谷 有希雄	厚生労働省大臣官房技術総括審議官	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	
関山 昌人	厚生労働省健康局疾病対策課長	
鈴木 英明	厚生労働省医政局国立病院課長	
苗村 光廣	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	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院院長	
浦田 重治郎	国利精神・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	
上田 茂	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	所属及び役職名	
浅井昌弘	財団法人井之頭病院 院長	学識経験者
阿部敏明	保健医療 福祉施設あしかがの森 足利病院 顧問	
小澤滯司	群馬大学医学部医学系研究科高次機能統御系脳神経病態制御講座神経生理学教授	
木村格	国立病院機構 西多賀病院院長	
佐藤光源	東北福祉大学大学院教授	
寺本明	日本医科大学脳神経外科主任教授	
長嶋和郎	北海道大学医学部神経病態学講座分子細胞病理教授	
西間三馨	国立病院機構 福岡病院院長	
柳澤信夫	関東労災病院院長	
上田博三	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	
関山昌人	厚生労働省健康局疾病対策課長	
鈴木英明	厚生労働省医政局国立病院課長	
苗村光廣	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
樋口輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院院長	
浦田重治郎	国利精神・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	
上田茂	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

7. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員中間・事後評価部会委員

委員名	所属及び役職名	
糸山 泰人	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野教授	
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	柳川療育センター施設長	
田代 邦雄	北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科教授（北海道大学名誉教授）	
田中 富久子	横浜市立大学医学部長（生理学第二教授）	
西間 三馨	国立病院機構 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	
上田 博三	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	
関山 昌人	厚生労働省健康局疾病対策課長	
鈴木 英明	厚生労働省医政局国立病院課長	
苗村 光廣	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	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院長	
浦田 重治郎	国利精神・神経センター国府台病院長	
高坂 新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
上田 茂	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

8. 平成16年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

課題番号	研究課題名	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	研究者数 (人)
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 齋藤 治	31,750	幟17.3	11
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	12,000	〃	15
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	国立山梨大学大学院医学工学 総合研究部 教授 本橋 伸高	20,000	〃	18
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	独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院 副院長 川井 充	44,000	〃	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	独立行政法人国立病院機構 南九州病院長 福永 秀敏	40,000	〃	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	独立行政法人国立病院機構 三重病院長 神谷 齊	40,000	〃	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 斎藤 万比古	14,000	〃	15
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	埼玉医科大学国際医療センター 核医学教授 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 精神医学講座名誉教授 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 神経内科教授 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	76,000	〃	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	幟18.3	7
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	20,000	〃	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 総合周産期母子医療センター長 田村 正徳	17,000	〃	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	〃	16
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	独立行政法人国立病院機構 相模原病院神経内科医長 長谷川一子	18,000	〃	20
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	17,000	〃	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	〃	11
16指-1	精神政策医療ネットワークによる統合失調症の治療及び社会復帰支援に関する研究	国立精神・神経センター 国府台病院部長 塚田 和美	20,000	幟19.3	26
16指-2	薬物依存症・アルコール依存症・中毒性精神病治療の開発・有効性評価・標準化に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 和田 清	18,000	〃	22
16指-3	てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 藤原 建樹	19,000	〃	19
16指-4	神経・筋疾患と精神疾患等のリサーチリソース(剖検脳等の組織)の確保とそのシステム整備に関する研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 有馬 邦正	19,000	〃	11
16指-5	精神遅滞症候群の認知・行動特徴に関する総合的研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 加我 牧子	4,000	〃	6
16公-1	難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発	鹿児島大学大学院医歯学総合 研究科神経病学講座 助教授 有村 公良	15,000	〃	8
16公-2	筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 武田 伸一	59,000	〃	22
(29) 研究課題			656,750		508

国立^{精神}神経センター神経研究所年報

第19号 (通巻27号) 平成16年度

発行 平成17年3月31日

発行者 高坂新一

編集者 武田伸一

功刀浩

印刷 御幸印刷株式会社

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
