

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第20号 (通巻28号)

平成17年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

— 2005 —

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第20号 (通巻28号)

平成17年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成18年3月15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)	3
3. 平成17年度神経研究所構成員 (表2)	4
4. 平成17年度神経研究所セミナー及び講演会 (表3)	13
5. 平成17年度神経研究所研究発表会 (第27回) (表4)	15
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	23
2. 疾病研究第二部	31
3. 疾病研究第三部	38
4. 疾病研究第四部	46
5. 疾病研究第五部	55
6. 疾病研究第六部	59
7. 疾病研究第七部	62
8. 診断研究部	67
9. 微細構造研究部	70
10. 代謝研究部	76
11. 免疫研究部	80
12. 遺伝子工学研究部	92
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	111
III. 委員会	115
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	137
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	139
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	140
2 - C. 国立精神・神経センター神経研究所外来研究員・外来研究補助員に関する内規	141
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	142
2 - E. 国立精神・神経センター神経研究所特任研究員に関する内規	144
2 - F. 国立精神・神経センター神経研究所訪問研究員に関する内規	145
3. 国立精神・精神神経センター神経研究所勤務心得	146
4. 国立精神・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	147
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	151
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	152
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	153
8. 平成17年度精神・神経疾患研究委託費課題	154

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、組織も14部35室、2管理室体制に拡張された。以来20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、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年には科学技術庁（現文部科学省）から中核的研究拠点（Center of Excellence, COE）に指定され、精神・神経難病の病因・病態の解明と治療法の開発に関する分子細胞生物学的研究が推進された。最近になり国内外を問わず、脳とこころの科学研究が重要視され始めており、本研究所でも、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・細胞生物学的研究の基盤が拡大した。平成15年度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行なわれ、総合実験動物棟として生まれ変わった。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研究所3号館が建設された。両研究所が組織的にも統合されたあかつきには、精神・神経・筋・発達障害にかかわる疾患を生物学的から社会医学的に至るまでの総合的な観点から研究できる、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できる。平成17年度には疾病研究第七部長として自然科学研究機構生理学研究所から本田学氏を迎え高次脳機能の研究分野を強化した。

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、学術振興会特別研究員、さきがけ研究員、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、その他、研究生、併任研究員、客員研究員などを加えると200名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。研究者を受け入れている外部機関として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、全国から人々が集まっている。神経研究所は外に対して単に開放的であるというだけではなく、実質的な大学院大学としても機能しており、事実平成16年度からは早稲田大学理工学部との連携大学院が正式に開始された。

このように、本研究所は若手研究者の教育の場ともなっており、国内のみならずアメリカ、ドイツ、中

国、韓国、フィリピンなど諸外国からの留学生（研究員）も受け入れている。またハーバード大学、マックスプランク研究所、パスツール研究所など海外の研究機関との共同研究も盛んである。

研究所を活性化するために最も大切なことの1つは、研究者の流動化により柔軟で競争的な研究環境を実現することであるが、このため平成15年度から室長の5年任期付採用制度を導入した。平成17年度末までにこの制度により採用された室長は12名にのぼり、研究所の活性化に多いに貢献している。

4. 研究業績

研究所の最も重要な任務は、定められた専門領域において卓越した業績を残すことである。神経研究所の場合には精神・神経・筋・発達障害の疾病研究という四本の柱と、それらを支え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、年平均150篇程度の英文原著論文と、多くの英文総説がある。近年、論文の質が重視され、いわゆるインパクトファクターの高い雑誌に出すことが評価される傾向にあるが、これについても神経研究所は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。

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。英文発表の論文は約150編であり、本年度の最優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、J. Neurosci. 25: 1343-1353, 2005（診断研究部）、Hum. Mol. Genet. 14: 775-783, 2005（遺伝子疾患治療研究部）が選ばれた。また、年度末に研究成果の発表会を行うが、本年度の最優秀研究発表には「変異型SOD1タンパクの新たな毒性仮説—軸索輸送障害への関与—」（疾病研究第五部）、「マウスカドヘリンの時空間特異的発現に必要な制御領域の同定」（診断研究部）、ポスター発表部門には「筋鞘膜特異的コラーゲンVI欠損症の分子病態解析」（疾病研究第一部）、「hVPS18ユビキチンリガーゼによるGGA3-GATのモノユビキチン化」（代謝研究部）、The Most Promising Presentation賞には「精神遅滞バイオリソースバンクの設立とX連鎖性精神遅滞をきたす既知遺伝子13種に関する研究」（疾病研究第二部）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。

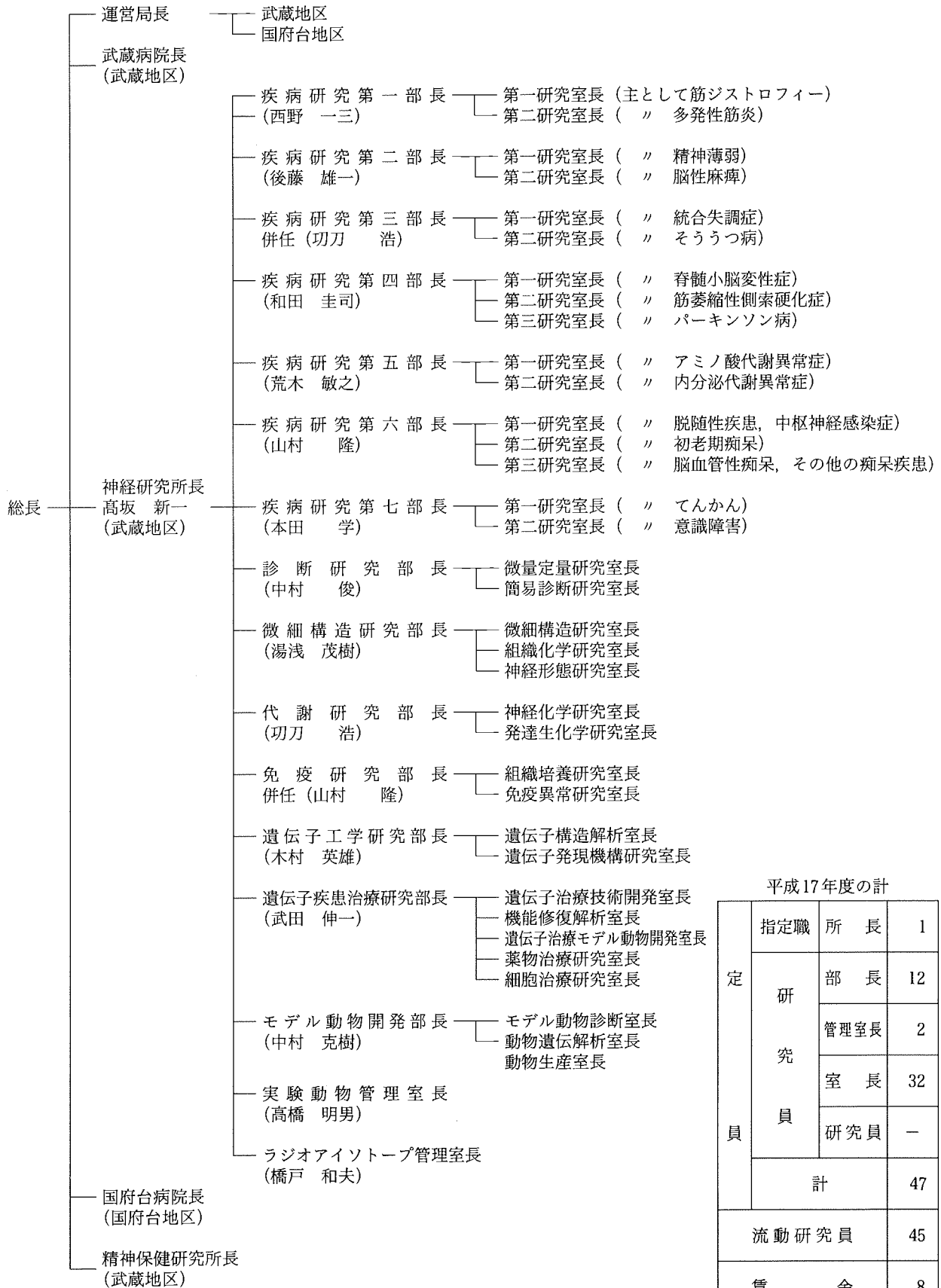
最近では、学術論文に加えて、特許の取得も研究所の業績の一つであり、神経研究所からの特許申請の数は年々増加傾向にある。これはヒューマンサイエンス振興財団（TLO）およびセンター内部の政策医療企画課のバックアップ体制に負うところが大きい。

外部資金の導入については、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、多くのプロジェクトが支援されている。その他にも戦略的基礎研究や医薬品開発等のプロジェクトも進んでいる。又、本年度からはポストミレニアムプロジェクトも開始された。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、これらの支援のもとに研究の益々の発展が望まれる。

平成18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）



定員	指定職	所長	1
	研究員	部長	部長
管理室長			2
室長		室長	32
		研究員	—
計		47	
流動研究員		45	
賃金		8	
合計		99	

部 名	後藤 雄一	部 長	伊藤 雅之 井上 健	室 長	伊藤 雅之 井上 健	研 究 員	加我 牧子 稲垣 真澄 小牧 宏文 中川 栄二	客 員 研 究 員	朝田 隆夫 久保田 和人 中田 雅 水口 雅	科 学 技 術 振 興 調 整 費 員 (* COE研究員)	流 動 研 究 員	高野 亨子 伊藤 亨子 大澤 麻記 (17.4.1~)	○センター研究員 *大科 京子 *村上 直生 *江口 桂子 (~18.3.31)	○外来研究補助員	○山田 祐子 (~18.3.31) ○山下 典夫 ○中村 昌世 (18.3.1~) ○有田 由紀子 (18.3.1~) ○清藤 由実 (18.3.1~)	研 究 員 習 生	井手 秀平 江添 隆範 (17.4.1~) 加賀谷 亮 (17.4.1~18.3.31) 加藤 俊徳 兒玉 千稲 (17.4.18~) 小林 奏麻子 坂井 篤子 (17.4.1~18.3.31) 寺岡 裕司 藤井 幸晴 辺見 智恵子 (17.4.1~) 柳井 明子 (17.4.1~18.3.31) 三牧 正和 (17.4.1~) 山下 進太郎 (17.4.1~) 井上 祐紀 (17.5.9~) 幸池 浩子 (17.8.1~17.10.31) 瀧沢 裕司 (17.11.7~) 水上 健一 (17.12.13~) 出口 貴美子 (18.1.4~) △鈴木 康弘 (18.1.23~) △沼田 悠梨子 (18.1.23~) 加藤 まり (18.3.6~)	研 究 員 上	熊谷 昭六 武井 淳子 今澤 正興 (17.4.1~) 大口 恵子 (17.5.10~) 余 荔華 (17.11.10~)
-----	-------	-----	---------------	-----	---------------	-------	----------------------------------	-----------	---------------------------------	--------------------------------------	-----------	--------------------------------------	--	----------	--	-----------	---	---------	--

部 名	部 長	室 長	室 長	研 究 員	供 任 研 究 員	客 員 研 究 員	科 学 技 術 振 興 調 整 費 (*COE研究員)	流 動 研 究 員	研 究 員	○センター研究員 *センター研究員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 員 △研究員 △研究員 △研究員	研 究 員 △研究員 △研究員	研 究 員 △研究員 △研究員
疾病研究第四部	和 田 圭 司	関 口 正 幸 青 木 俊 介 (併任) 鈴 木 泰 行	村 田 美 穂 船 田 正 彦 (17.4.1~) 山 田 光 彦 (17.4.1~) 安 藤 哲 也 (17.4.1~)	吉 田 瑞 子 高 松 (17.4.1~)	佐 野 野 衣 古 田 晶 子 園 子 田 康 上 地 さ り (17.7.1~)	*志 鎌 昌 子 *岡 本 由 紀 子 *岡 田 知 子 *畑 川 優 希 (~17.12.31) *藤 田 寛 美 (17.4.1~) *原 佳 子 (18.1.1~)		和 田 惠 津 子 王 玉 米 西 川 香 里 (17.4.1~) 櫻 井 省 花 子 ○節 家 理 恵 子 ○菊 地 寿 枝 劉 万 兆 鮎 川 幸 一 (~17.12.31) 山 内 玲 奈 デルナル・アントニオ 株 田 智 弘 権 仲 基 (17.4.1~17.9.30) 國 府 真 紀 子 (17.9.1~) 小 泊 郁 子 (17.9.12~) 田 中 修 二 (17.10.1~) 河 村 裕 子 (17.10.1~) 山 本 真 理 子 (17.10.1~) ○山 田 大 輔 (17.10.1~) ○小 林 由 美 子 (17.10.1~) ○東 麻 衣 子 (17.10.11~) 株 田 千 華 (17.11.1~) ○松 澤 高 江 (17.11.1~17.12.31) ○高 垣 尚 起 (18.2.6~) ○田 村 久 美 子 (18.2.16~)	○山田 大輔 (17.4.1~) ○西川 香里 (17.4.1~) ○櫻井 省花子 (17.4.1~) ○節家 理恵子 (17.4.1~) ○菊地 寿枝 (17.4.1~) ○劉 万兆 (17.4.1~) ○鮎川 幸一 (17.4.1~) ○山内 玲奈 (17.4.1~) ○デルナル・アントニオ (17.4.1~) ○株田 智弘 (17.4.1~) ○権 仲基 (17.4.1~) ○國府 真紀子 (17.4.1~) ○小泊 郁子 (17.4.25~) ○田中 修二 (17.4.25~) ○河村 裕子 (17.4.25~) ○山本 真理子 (17.4.25~) ○山田 大輔 (17.4.25~) ○小林 由美子 (17.4.25~) ○東 麻衣子 (17.4.25~) ○株田 千華 (17.4.25~) ○松澤 高江 (17.4.25~) ○高垣 尚起 (17.4.25~) ○田村 久美子 (17.4.25~)	天野 大樹 大橋 洋輝 君和田 友美 (17.4.1~) 後藤 章子 佐々木 世佳 (17.4.1~) 竹尾 仁良 西本 美香 中尾 彩乃 △平山 和徳 宮島 萌子 吉谷 文 (17.4.1~) 青尾 直也 (17.4.18~) 高橋 弘 (17.4.25~) 山田 美佐 (17.4.25~) 丸山 良亮 (17.9.14~) △楡金 久代 (17.10.1~)	田中 亜希子 (~17.5.10) 山田 大輔 (~17.9.30) 原 佳子 (17.12.8~17.12.31)			

部 名	部 長	室 長	研 究 員	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	科 学 技 術 振 興 調 整 費 責 任 研 究 員 (*COE研究員)	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 員 △研究員 △研究員 △研究員	研 究 員 △研究員 △研究員 △研究員	研 究 員 △研究員 △研究員 △研究員
疾病研究第五部	荒木 敏之	桃井 隆 舘野 美成子 (17.4.1～)	辻野 精一 (17.4.1～)				平野 清子 (17.4.1～17.12.31) 齋藤 文典 (17.4.1～) 藤田 恵理子 (18.1.1～)	*北山 雅子 *高崎 由美子 (17.5.1～)	藤田 恵理子 (～17.12.31) 高鹿 依子 水谷 昭文 (17.4.5～)	田辺 裕子 △松崎 鮎美 △田村 伊都子 (17.4.5～18.2.28) △伊藤 和也 (17.6.6～17.7.15) △徳永 慎治 (17.10.3～)	尾関 里美 寺西 峰 (17.4.1～)	
疾病研究第六部	山村 隆	荒木 亘 青木 俊介 泉 明宏					村山 紀代子 (～18.3.31)	*小内 玲子 (～17.10.31) *久米 秀明 (17.12.1～18.3.31)			武田 美穂 (～17.6.30)	
疾病研究第七部	高坂 新一 (事務取扱) (～17.8.31) 本田 学 (17.9.1～)	北條 浩彦 (～17.5.31) 花川 隆 (17.11.16～) 森本 雅子 (18.1.1～)	金子 清俊 (17.4.8～17.6.6)				渡辺 則幸 (～17.5.31) 八木 玲子 (18.1.1～) 上野 修 (18.1.1～)	○田村 美子 (～17.5.31) *赤迫 こずえ (18.1.16～)	逆瀬川 如美 (～17.4.30) 逆瀬川 裕二 (17.4.1～17.6.15)	大久保 卓哉 (～17.6.15) 大西 悠亮 (～17.5.31) 小見 和也 (～17.6.15) 坂井 登紀子 (～17.5.31) 岡崎 良子 (17.4.1～17.5.31) 進藤 誠悟 (17.12.1～18.3.31)	吉田 満吏子 (17.4.1～17.5.31)	

部名	免疫研究部	部長	山村 隆 (兼任)	部長	三宅 幸子 佐藤 准一 (~18.3.31)	研究員		兼任研究員	遠藤 真澄 林 幼偉	客員研究員		科学技術振興調整費(*COE研究員)		流動研究員	尾上 祐行 (~17.5.31) 佐藤 和貴郎 (17.6.1~) 海江田 信二郎 南里 悠介 (17.6.1~18.3.31)	○センター研究員 *加賀 貴美子 (~17.7.31)	○研究員 *荒波 利昌 (~18.3.31) 大木 伸司 John Ludovic Croxford ○水野 美歩 ○古澤 雅子 田川 朝子 (17.12.1~18.3.31)	外來研究補助員	大塚 敬男 (17.4.1~) 作石 かおり 土居 芳充 山口 広美 (17.4.18~) 横手 裕明 (17.4.18~) 南里 悠介 (17.5.16~17.5.31) Amy Wisteria Baughman (17.6.7~17.6.24) ○田島 良亮 (17.10.3~) ○鈴木 麻梯 (17.10.3~) 田川 朝子 (17.11.1~17.11.30) 藤田 真由美 (18.2.20~18.3.31)	研究員	津金 麻実子 大西 悠亮 (17.6.1~) 岡崎 良子 (17.6.1~)	研究員	金森 直美 木甲斐 由紀 相馬 千鶴 真野 登美子 (~17.8.31) 東 真弓 古屋 愛由美 (17.6.27~) 渡 則子 (17.7.1~) 坂口 菜央 (17.9.1~) 中西 草世 (17.9.27~18.2.28)	研究員	吉田 満吏子 (17.6.1~)		
部名	遺伝子工学研究部	部長	木村 英雄	部長	櫻戸 靖 (~17.5.31) 北條 浩彦 中村 昭則	研究員		兼任研究員		客員研究員		科学技術振興調整費(*COE研究員)		流動研究員	平木 啓子 木村 由佳 (17.4.1~) 田中 真紀子 (17.4.1~)	○センター研究員 *加賀 貴美子 (~17.7.31)	○研究員 *荒波 利昌 (~18.3.31) 大木 伸司 John Ludovic Croxford ○水野 美歩 ○古澤 雅子 田川 朝子 (17.12.1~18.3.31)	外來研究補助員	津金 麻実子 大西 悠亮 (17.6.1~) 岡崎 良子 (17.6.1~)	研究員	永井 康雄	研究員	○田村 美子 (17.6.1~) *南里 エバツグネス (17.4.1~) *柴田 陽子 (17.5.1~18.1.20) *庄山 敦子 (18.1.16~)	研究員	○田村 美子 (17.6.1~) *南里 エバツグネス (17.4.1~) *柴田 陽子 (17.5.1~18.1.20) *庄山 敦子 (18.1.16~)	研究員	○田村 美子 (17.6.1~) *南里 エバツグネス (17.4.1~) *柴田 陽子 (17.5.1~18.1.20) *庄山 敦子 (18.1.16~)

部	遺伝子疾患治療研究部	部	武田 伸一	部長	吉田 幹晴 今村 道博 鈴木 友子 島津 美樹 中村 昭則(併任) (17.10.1~)	室長	吉田 幹晴 今村 道博 鈴木 友子 島津 美樹 中村 昭則(併任) (17.10.1~)	研究員		併任研究員	尾方 克久 池本 円 (18.1.1~) 山本 敏之 (18.2.6~)	客員研究員	山谷 吉樹 湯浅 勝敏 若尾 義人 中井 浩之 (17.4.1~) 土方 貴雄 (17.8.1~) 町田 修一 (17.11.1~) 上住 聡芳 (18.2.1~)	科学技術振興調整費(* COE研究員)		流動研究員	上住 聡芳 (~17.6.30) 西山 章代 和田 倫子 矢田 英理香 (17.4.1~) 福島 和広 (17.8.1~)	○センター研究助手 *センター研究助手	○深瀬 明子 *中川 良子 *原野 千加 (17.4.1~)	外來研究員 ○外來研究補助員	池本 円 (~17.12.31) 深田 宗一朗 横田 俊文 上住 聡芳 (17.7.1~18.1.31) Ampong Beryl Nyamekye (18.1.1~)	研究員 △研究見習生	Ampong Beryl Nyamekye (~17.12.31) 石井 亜紀子 浦澤 延幸 大島 幸子 木下 和枝 (17.4.1~) 志賀 和雄 篠田 雄一 島崎 雅司 鈴木 直輝 △内藤 貴子 弓削田 直子 谷端 淳 (17.4.1~) 本橋 紀夫 (17.4.1~) △湯浅 稚子 (17.5.23~17.8.31) 石井 一 (17.9.12~) △宮本 香織 (18.3.1~)	研究員 研究見習生	増田 智 (17.4.1~) 渡辺 恭江 古賀 弥生 (18.2.6~) 高橋 恵利子 (18.2.6~)
---	------------	---	-------	----	---	----	---	-----	--	-------	--	-------	--	---------------------	--	-------	--	------------------------	---	-------------------	--	---------------	--	--------------	---

部	名	部	長	室	長	研究員	兼任研究員	客員研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	外来研究補助員	研究員	研究見習生	研究員上
モア動物開発部	中村 克樹	萩原 康子 石橋 英俊 泉 明宏 (併任)	望月 秀紀 山中 創 齋藤 慈子 (17.4.1~) 中垣 慶子 (17.10.1~)	*渡部 麻衣子 *鎌田 香奈子 (17.4.1~)	緑川 晶 竹本 篤史 石橋 真里	横山 修 倉岡 康治 UTAMA, Nughata Priya (17.4.1~) 川島 浩善 (17.5.2~) 木場 礼子 (17.6.6~) 中村 徳子 (17.11.7.~) 内田 信也 (18.1.6~) 中垣 慶子 (~17.9.30)									
実験動物管理室		高橋 明男									*中牟田 陽子				
ラジオイノベーション管理室		橋戸 和夫				川島 均				○小林 悦子 (~17.5.31) *西村 桂子 *小林 悦子 (17.6.1~) *山下 りえ子					
秘書室												○馬場 公恵			

4. 平成17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17年 5.11	津本 忠治 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター	脳の可塑性と脳由来神経栄養因子	疾病研究第三部
5.25	泰羅 雅登 日本大学大学院総合科学研究科	ナビゲーション (空間内移動) の脳内メカニズム	モデル動物開発部
7.29	塩坂 貞夫 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科	神経可塑性に関連するもう一つのメカニズム, 細胞外蛋白 shedding	疾病研究第三部
8.2	中井 浩之 ピッツバーグ大学医学部 分子遺伝生化学	Dog bone genome: a key molecule for AAV vector transduction?	遺伝子疾患治療研究部
9.7	宮岸 真 東京大学医学系研究科	siRNA発現ライブラリーを用いた新規遺伝子のスクリーニングとその機能解析	遺伝子疾患治療研究部
9.12	Dr. Gisèle Bonne INSERM Myologie Institute, Paris	Clinical, genetic and functional heterogeneity in laminopathies affecting striated muscles	疾病研究第一部
11.17	Dr. Piet Stinissen Associate Professor and Director, Biomedical Research Institute, Hasselt University, Diepenbeek, Belgium	Myelin reactive T cells in multiple sclerosis : pathogenic role and therapeutic targeting	免疫研究部
11.28	Prof. James G. Tidball Department of Physiological Science, University of California, Los Angeles	Mechanisms regulating muscle wasting during muscle disuse or aging	遺伝子疾患治療研究部
12.27	Javad Nazarian, Ph. D. Children's National Medical Center, Washington DC	From mouse to Torpedo Californica : A genomic and proteomic approach for better understanding the molecular players at the neuromuscular junction	遺伝子疾患治療研究部
平成18年 1.10	Prof. Olivier Lantz Institut Curie, Paris, FRANCE	The Mucosal associated invariant T (MAIT) cells: a new evolutionarily conserved T cell subset	免疫研究部
2.14	榊原 明 ヴァージニア大学医学部 細胞生物学科	In situ イメージングによる神経前駆体細胞の移動制御機構解析	診断研究部
3.2	谷 憲三朗 九州大学生体防御医学研究所	血液疾患治療法開発前臨床モデルとしてのコモンマーマウス研究	モデル動物開発部

年月日	講師・所属	演題	担当
3.3	Prof. Terry Blumenthal Wake Forest University	The Human Startle Response as a Research Tool in Psychiatry and Psychology.	疾病研究第三部
3.10	Prof. Christian Dani. Ph. D. Institut de Recherche Signalisation,Biologie du	Multipotent stem cells from human adipose tissue : a new tool for pharmacological studies and for medicine	遺伝子疾患治療研究部

- 国際セミナー 9件
- 神経研究所セミナー 5件
- 国際シンポジウム 0件

5. 平成17年度 神経研究所研究発表会（第27回）（表4）

平成18年3月14日（火）～15日（水）
研究所3号館セミナールーム

平成18年3月14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

ハイパーソニック・エフェクトの発現における気導聴覚系以外の生体システムの関与について

○本田 学, 森本雅子, 八木玲子¹, 大橋 力, 河合徳枝, 中村 聡², 仁科エミ³, 前川督雄⁴,
米倉義晴⁵, 柴崎 浩⁶

(¹疾病研究第七部, ²国際科学振興財団, ³メディア教育開発センター, ⁴四日市大学,
⁵福井大学 放射線医学総合研究所, ⁶京都大学)

13：30～13：50 疾病研究第六部

Reticulonによる β セクレターゼの制御

村山紀代子, 亀谷富由樹¹, 斎藤伸哉, 久米秀明, 秋山治彦¹, ○荒木 亘

(¹東京都精神医学総合研究所)

13：50～14：20 疾病研究第五部

変異型SOD1タンパクの新たな毒性仮説—軸索輸送障害への関与—

○館野美成子, 島崎由美子, 高橋良輔¹, 荒木敏之

(¹京大・医・神経内科)

14：20～14：50 疾病研究第四部

神経分化におけるubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) の役割

○櫻井省花子, 和田圭司

15：00～15：30 疾病研究第三部

うつ病のリスクであるDISC1遺伝子のSer704Cys多型はヒトの脳構造と神経細胞保護作用に影響を与える機能的多型である

○橋本亮太, 沼川忠広, 大西 隆¹, 熊丸 絵美, 矢ヶ崎有希, 石本哲也², 森 健之¹, 根本清貴¹,
鈴木竜世³, 岩田伸生³, 尾崎紀夫⁴, 田口隆久², 神谷 篤⁵, 小菅麻子⁶, 巽 雅彦⁶, 上島国利⁶,
Daniel R. Weinberger⁷, 澤 明⁸, 刃刀 浩

(¹国立精神・神経センター・武蔵病院, ²産業技術総合研究所人間系特別研究体, ³藤田保健衛生大学精神医学教室, ⁴名古屋大学大学院医学研究科精神医学講座, ⁵Dept. Psychiat., Johns Hopkins University, ⁶昭和大学医学部精神医学教室, ⁷Clinical Brain Disorders Branch, NIMH, NIH, ⁸Dept. Psychiat., Dept. Neurosci., Program in Cellular Molecular Medicine, Johns Hopkins Univ.)

15:30～16:00 疾病研究第二部

Pelizaeus-Merzbacher病の分子ゲノム病態の研究

○井上 健, Jenny A. Lee¹, James R. Lupski¹, 後藤雄一
(¹バイラー医科大学人類遺伝学)

16:00～16:30 診断研究部

マウスカドヘリンの時空間特異的発現に必要な制御領域の同定

井上由紀子, 浅見淳子, 泉 仁美, 中村 俊, ○井上高良

16:30～16:45 実験動物管理室

小型実験動物研究施設—総合実験動物棟三階—について

○高橋明男, 中牟田陽子

16:45～17:00 ラジオアイソトープ管理室

本年度のRI管理業務について

○橋戸和夫, 川島 均, 小林悦子, 西村桂子, 山下りえ子

平成18年3月15日(水)

〈口頭発表〉

9:00～9:30 微細構造研究部

転写因子Pax6による生後海馬神経新生の制御

○前川素子, 湯浅茂樹, 大隅典子¹

(¹東北大学大学院医学系研究科形態形成解析分野)

9:30～10:00 遺伝子疾患治療研究部

骨格筋特異的幹細胞—筋衛星細胞—の維持機構の解明

○深田宗一郎, 上住聡芳, 池本 円, 増田 智, 鈴木友子, 武田伸一

10:00～10:30 遺伝子工学研究部

Polysulfidesによる神経系細胞のカルシウム制御

○永井康雄, 津金麻実子, 木村英雄

10:30～11:00 免疫研究部

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とインターフェロンベータ治療反応性

○佐藤準一, 南里悠介, 佐藤和気郎, 土居芳充, 荒浪利昌, 山村 隆

11:10～11:40 代謝研究部

Sox10の翻訳後修飾による機能調節と損傷神経再生への応用

○赤澤智宏, 橋本 学, 都築早美, 中村泰子, 高坂新一

11:40～12:10 モデル動物開発部

霊長類研究施設の立ち上げについて

○中村克樹, 石橋英俊, 泉 明宏, 山中 創, 齋藤慈子, 中垣慶子

12:10～12:40 疾病研究第一部

A GNE knockout mouse expressing human V572L mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles.

○May Christine V. Malicdan, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三

〈ポスター発表〉

15:00～17:00

疾病研究第七部

経頭蓋磁気刺激による運動野神経活動の強度依存性変化：磁気共鳴機能画像と運動誘発電位の同時記録による測定

○花川 隆, 本田 学, 穴見公隆¹, 美馬達也², 松本理器², Farque Reza², 井内盛遠², 浦山慎一², 福山秀直²

(¹武蔵病院, ²京都大学)

疾病研究第六部

全長型BACE1の細胞外放出

○村山紀代子, 亀谷富由樹¹, 荒木 亘

(¹東京都精神医学総合研究所)

疾病研究第五部

ポリグルタミン凝集によるオートファジー形成と小胞体 (ER) ストレスの関与

○高鹿依子, 藤田恵理子, 木南英紀¹, 桃井 隆

(¹順天堂大学医学部生化学教室)

疾病研究第四部

UCH-L3遺伝子欠損マウスにおける網膜変性の病理組織学的解析

○佐野野衣, 古田晶子, 節家理恵子, 和田圭司

疾病研究第三部

双極性障害の発病危険性を高める脳由来神経栄養因子 (BDNF) の新しい遺伝子多型

○岡田武也, 橋本亮太, 沼川忠弘, 飯嶋良味, 小菅麻子¹, 巽 雅彦^{1,2}, 上島国利¹, 加藤忠史³, 刃刀 浩

(¹昭和大学医学部精神医学教室, ²横浜診療クリニック, ³理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム)

疾病研究第二部

精神遅滞バイオリソースバンクの設立とX連鎖性精神遅滞をきたす既知遺伝子13種に関する研究

○高野亨子, 井上 健, 中川栄二¹, 後藤雄一

(¹国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科)

診断研究部

脳由来神経栄養因子BDNFによるAMPA受容体のシナプス後膜への輸送制御

○中田博子, 中村 俊

実験動物管理室

実験動物関連の法改正について

○高橋明男

ラジオアイソトープ管理室

miRNA発現は副腎皮質ホルモンにより制御されるか

○川島 均, 橋戸和夫, 沼川忠広¹, 功刀 浩

(¹疾病研究第三部)

微細構造研究部

大脳新皮質で胎生後期に発生するニューロンの放射状移動におけるFyn-FAKシグナル伝達系の関与

○中平英子, 服部功太郎, 八木 健¹, 湯浅茂樹

(¹大阪大学大学院生命機能研究科心生物学グループ)

遺伝子疾患治療研究部

AAV8-CMV- ϵ -SGを用いたマウス骨格筋への遺伝子導入

○西山章代, Ampong B Nyamekye, 木下和枝, 中井浩之¹, 武田伸一

(¹ピッツバーグ大学)

遺伝子工学研究部

マウスの脳に存在する硫化水素合成酵素の探索

○田中真紀子, 平木啓子, 吉田幹晴¹, 木村英雄

(¹遺伝子疾患治療研究部)

免疫研究部

ヒトCD4陽性NKT細胞クローンにおけるIL-2を介したTh2サイトカインの選択的産生

○作石かおり, 三宅幸子, 山村 隆

代謝研究部

hVPS18 ユビキチンリガーゼによる GGA3-GAT のモノユビキチン化

○與五沢里美, 芝 陽子¹, 中山和久¹, 川崎政人², 若槻壮市²,
赤澤智宏, 高坂新一

(¹京都大院・薬, ²高エネ研・物構研・構造生物)

モデル動物開発部

サル扁桃核ニューロンにおける情動情報の再現機序

○倉岡康治, 中村克樹

疾病研究第一部

筋鞘膜特異的コラーゲンIV欠損症の分子病態解析

○川原玄理, 岡田麻里, 諸根信弘¹, Carlos A. Ibarra M. ,
埜中征哉, 野口 悟, 林 由起子, 西野一三

(¹微細構造研究部)

18:00～

懇親会 (研究所3号館セミナールーム)

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く、我々は、臨床医学、病理学、分子生物学、細胞生物学という様々な角度からのアプローチを駆使して、病因・病態の解明から、一日も早い治療法の開発を目指している。研究部には部長1名、室長2名の常勤研究者がおり、組織上2室からなるが、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) 南 成祐, 大矢 寧, 竹光正和
- (客員研究員) 浅田知栄, 作田亮一, 平澤恵理, 水野裕司, 村上信行, 田中寅彦
- (流動研究員) 川原玄理, 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) 植松富美枝, 岩沢 和, 蒲池千恵美
- (研究生) 荒畑 創, 笠畑尚喜, 村上てるみ, カルロス イバラ, 岡田麻里, 大熊 彩, 浦 茂久, 佐藤育子, 石河朝子, 大橋裕子, 杉江和馬, 曾根 翠, 永野 敦, 原 元彦, 牧野道子, 村山恵子, 吳 士文, Teerin Liewluck
- (外来研究員) 田中幹人
- (外来研究補助員) 小川 恵, 藤田雅子, 計良陽子, 村山久美子, 館澤 薫
- (研究費雇上) 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。最近世界に先駆けて、臨床的・病理学的・生化学的に表現型を再現するMDRVモデルマウスの作製に成功した。このモデルマウスを用いて、更なる病態の解明を行うとともに、早期に治療効果の検討を行う予定にしている。

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がかりを探っている。

3) 糖修飾異常を伴う筋ジストロフィーに関する研究

α -ジストログリカノパチーと総称される一連の筋ジストロフィーでは、 α -ジストログリカンの糖修飾異常を認める。我々は、本邦で最も多い先天性筋ジストロフィーの福山型で α -ジストログリカンの糖修飾異常を認めることをいち早く報告し、これら一連の疾患が α -ジストログリカンの糖修飾異常によることを明らかにしてきた。また、福山型の原因遺伝子Fukutinが極めて軽い肢帯型筋ジストロフィーと心筋症を来すことを最近見いだしている。臨床及び病理学的な異常を手掛かりとして、疾患機序の解明、さらには治療法開発を目指している。

4) 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。

5) 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な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) Matsuda C, Kameyama K, Tagawa K, Ogawa M, Suzuki A, Yamaji S, Okamoto H, Nishino I, Hayashi YK: Dysferlin interacts with affixin (β -parvin) at the sarcolemma. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 334-340, 2005
- 2) Amouri R, Driss A, Murayama K, Kefi M, Nishino I, Hentati F: Allelic heterogeneity of GNE gene mutation in two Tunisian families with autosomal recessive inclusion body myopathy. *Neuromuscul Disord* 15: 361-363, 2005
- 3) Matsumura K, Zhong Di, Saito F, Arai K, Adachi K, Kawai H, Higuchi I, Nishino I, Shimizu T: Proteolysis of β -dystroglycan in muscular diseases. *Neuromuscul Disord* 15: 336-341, 2005
- 4) Musumeci O, Rodolico C, Nishino I, Guardo GD, Migliorato A, Aguenouz M, Mazzeo A, Messina C, Vita G, Toscano A: Asymptomatic hyperCKemia in a case of Danon disease due to a missense mutation in Lamp-2 gene. *Neuromuscul Disord* 15: 409-411, 2005
- 5) Matsumoto H, Hayashi YK, Kim DS, Ogawa M, Murakami T, Noguchi S, Nonaka I, Nakazawa T, Matsuo T, Futagami S, Campbell KP, Nishino I: Congenital muscular dystrophy with glycosylation defects of alpha-dystroglycan in Japan. *Neuromuscul Disord* 15: 342-348, 2005
- 6) Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, Arikawa-Hirasawa E, Tanaka M, Yan C, Saftig P, Figura KV, Hirano M, Ueno S, Nonaka I, Nishino I: Autophagic Vacuoles with Sarcolemmal Features Delineate Danon Disease and Related Myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 513-522, 2005
- 7) Mitsuhashi H, Yoshikawa A, Sasagawa N, Hayashi YK, Ishiura S: Denervation Enhances the Expression of SHPS-1 in Rat Skeletal Muscle. *J Biochem* 137: 495-502, 2005
- 8) Nakagawa O, Arnold M, Nakagawa M, Hamada H, Shelton JM, Kusano H, Harris TM, Childs G, Campbell KP, Richardson JA, Nishino I, Olson EN: Centronuclear myopathy in mice lacking a novel muscle-specific protein kinase transcriptionally regulated by MEF2. *Genes Dev* 19: 2066-2077, 2005
- 9) Noguchi S, Fujita M, Murayama K, Kurokawa R, Nishino I: Gene expression analyses inX-

- linked myotubular myopathy. *Neurology* 65: 732-737, 2005
- 10) Takahashi N, Shimada T, Murakami Y, Katoh H, Oyake N, Ishibashi Y, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Vascular Involvement in a Patient with Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Am J Med Sc* 5: 265-266, 2005
 - 11) Sakuta R, Murakami N, Jin Y, Nagai T, Nonaka I, Nishino I: Diagnostic significance of membrane attack complex and vitronectin in childhood dermatomyositis. *J Child Neurol* 20: 597-602, 2005
 - 12) Eskelinen EL, Cuervo AM, Taylor MRG, Nishino I, Blum JS, Dice JF, Sandoval IV, Lippincott-Schwartz J, August JT, Saftig P: Unifying nomenclature for the isoforms of the lysosomal membrane protein LAMP-2. *Traffic* 6: 1058-1061, 2005
 - 13) Yan C, Tanaka M, Sugie K, Nobutoki T, Woo M, Murase N, Higuchi Y, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: A New Congenital form of X-linked autophagic vacuolar myopathy. *Neurology* 65: 1132-1134, 2005
 - 14) Murakami N, Sakuta R, Takahashi E, Katada Y, Nagai T, Owada M, Nishino I, Nonaka I: Early onset distal muscular dystrophy with normal dysferlin expression. *Brain Dev* 27: 589-591, 2005
 - 15) Torelli S, Brown SC, Brockington M, Dolatshad NF, Jimenez C, Skordis L, Feng LH, Merlini L, Jones DH, Romero N, Wewer U, Voit T, Sewry CA, Noguchi S, Nishino I, Muntoni F: Sub-cellular localisation of fukutin related protein in different cell lines and in the muscle of patients with MDC1C and LGMD2I. *Neuromuscul Disord* 15: 836-843, 2005
 - 16) Nishino I, Malicdan MC, Murayama K, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S: Molecular pathomechanism of distal myopathy with rimmed vacuoles. *Acta Myol* 24: 80-83, 2005
 - 17) Urtizberea JA, Thambyayah M, Nishino I, Megarbane A: Non-collagenic etiologies of muscle weakness with joint deformities: about two paradigmatic case reports. *Acta Myol* 24: 78-79, 2005
 - 18) Noguchi S: The biological function of insulin-like growth factor-I in myogenesis and its therapeutic effect on muscular dystrophy. *Acta Myol* 24: 115-118, 2005
 - 19) Hayashi YK: X-linked form of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Acta Myol* 24: 98-103, 2005
 - 20) Turk R, Sterrenburg E, Wees CGC vd, Meijer EJ d, Menezes RX d, Groh S, Campbell KP, Noguchi S, Ommen GJB v, Dunnen JT d, Hoen PAC t: Common Pathological mechanisms in mouse models for muscular dystrophies. *FASEB J* 20: 127-129, 2006
 - 21) Liewluck T, Raksadawan N, Limwogse C, Nishino I, Sangruchi T: Floppy Infant Caused by MTM1 Mutation: A First Genetically-Confirmed X-Linked Myotubular Myopathy Patient in Thailand. *J Med Assoc Thai* 89: 99-105, 2006
 - 22) Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Sese J, Okinaga T, Tsukahara T, Guicheney P, Ozono K, Nishino I, Morishita S, Toda T: Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy; is congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease? *Biochem Biophys Res Commun* 342: 489-502, 2006
 - 23) Ozawa R, Hayashi YK, Ogawa M, Kurokawa R, Matsumoto H, Noguchi S, Nonaka I,

Nishino I: Emerin-Lacking Mice Show Minimal Motor and Cardiac Dysfunctions with Nuclear-Associated Vacuoles. Am J Pathol 168: 907-917, 2006

- 24) Sakamoto HM, Yoshida M, Tsuji M, Kuroki S, Higuchi Y, Nonaka I, Nishino I: A case of congenital neuromuscular disease with uniform type I fibers. Brain Dev 28: 202-205, 2006
- 25) Laguna AE, Mohr M, Epailly E, Nishino I, Charron P, Richard P, Chaumeil CG, Tranchant C: Novel LAMP-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease. Muscle Nerve 33: 393-397, 2006

(2) 総 説

- 1) 野口 悟, 埜中征哉: UDP-N-アセチルグルコサミン-2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナー (GNE). 生体の科学 56: 384-385, 2005
- 2) 野口 悟, 西野一三: オチュブラリン myotubularin (MTM1). 生体の科学 56: 392-393, 2005
- 3) 林 由起子, 埜中征哉: ラミン A/C (LMNA). 生体の科学 56: 462-463, 2005
- 4) 西野一三: リソソーム付随膜蛋白質-2 (LAMP-2). 生体の科学 56: 474-475, 2005
- 5) 杉江和馬, 西野一三: カベオリン-3/M-カベオリン (CAV3). 生体の科学 56: 479-479, 2005
- 6) 林 由起子, 西野一三: ジスフェルリン dysferlin (DYSF). 生体の科学 56: 480-481, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Urtizberea JA, Tambyayah M, Nishino I, Megarbane A: Enlarged joints and muscle weakness: two paradigmatic case reports. Sixth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Paris, 7. 1, 2005
- 2) Nishino I, Malicdan MC, Murayama K, Noguchi S, Nonaka I: Distal myopathy with rimmed vacuoles: molecular pathomechanism. Sixth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Paris, 7. 1, 2005
- 3) Hayashi YK, Ozawa R, Ogawa M, Uematsu F, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Animal model of emerinopathy. Sixth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Paris, 7. 1, 2005
- 4) Noguchi S, Fujita M, Sasaoka T, Nishino I: IGF-1 signaling pathway in skeletal muscle: evaluation of the therapeutic effect of insulin-like growth factor 1 on muscular dystrophy by gene expression analysis. Sixth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Paris, 7. 2, 2005

(2) 国際学会

- 1) Nishino I, Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, Minami N, Murayama K, Hayashi YK, Nonaka I: MTM1 Mutations in 32 Japanese Patients with Myotubular Myopathy, Including a 240kb Deletion in Xq28 without Male Hypogonadism. American Academy of Neurology 57th Annual Meeting, Florida, 4. 12, 2005
- 2) Nishino I: Diagnostic approaches for muscle diseases I. Molecular biological approach. The 2nd Malaysian-Japanese Neuromuscular Conference, Kuala Lumpur, Malaysian, 9. 15, 2005
- 3) Kawahara G, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Congenital muscular dystrophy with

deficiency of collagen VI in the sarcolemma. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 29, 2005

- 4) Wu S, Ibarra CA, Murayama K, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Screening the entire ryanodine receptor 1 gene in 28 Japanese central core disease patients and 12 multiminicore disease patients: almost all central core disease patients are due to ryanodine receptor 1 gene mutation. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 29, 2005
- 5) Hayashi YK, Yan C, Tanaka M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: A new family with X-linked congenital form of vacuolar myopathy. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 29, 2005
- 6) Ibarra CA, Murayama K, Wu S, Ichihara Y, Kikuchi H, Ochiai R, Nishino I: Malignant hyperthermia in Japan: genetic screening of the entire coding region in the type I ryanodine receptor gene. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 30, 2005
- 7) Ozawa R, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: Cardiac involvement of the model mice for nuclear envelopathy. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 30, 2005
- 8) Choi YC, Ki CS, Kim JW, Kim BJ, Lee PK, Sung DH, Kim SH, Han YS, Joo IS, Nishino I: Mutation analysis of the GNE gene in Korean patients of distal myopathy with rimmed vacuoles. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 30, 2005
- 9) Barreshi R, Michele DE, Kanagawa M, Schachter H, Nishino I, Campbell KP: LARGE restores glycosylation of α -dystroglycan in congenital muscular dystrophies with glycosylation defects. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 30, 2005
- 10) Noguchi S, Fujita M, Sasaoka T, Nishino I: Evaluation of the therapeutic effect of insulin-like growth factor 1 on muscular dystrophy by gene expression analysis. 10th International Congress of the World Muscle Society, Iguassu Falls, Brazil, 9. 30, 2005
- 11) Nishino I, Wu S, Ibarra C, Murayama K, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I: Central Core Disease is due to RyR1 Mutations in more than 90% of patients. XVIIIth World Congress of Neurology, 5-11 November 2005, Sydney, 11. 7, 2005

(3) 一般学会

- 1) 岡田麻里, 杉江和馬, 林 由起子, 桒中征哉, 西野一三: collagen VI欠損症に対する臨牀的, 病理的検討. 第47回日本小児神経学会総会, 熊本, 5. 20, 2005
- 2) 加藤高広, 館 延忠, 二階堂弘輝, 土井俊明, 島 功二, 西野一三, 桒中征哉: 常染色体優性型肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy: LGMD) の1家系, 第47回日本小児神経学会総会, 熊本, 5. 20, 2005
- 3) 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. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 26, 2005
- 4) 南 成祐, 林 由起子, 桒中征哉, 西野一三: 眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) の遺伝子解

- 析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.25, 2005
- 5) 高橋俊明, 青木正志, 小野寺好明, 鈴木直輝, 豎山真規, 今野秀彦, 林 由起子, 西野一三, 埜中征哉, 齋藤 博, 木村 格, 糸山泰人: Dysferlin 遺伝子変異の確定した肢帯型筋ジストロフィー2B型の臨床型の解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.25, 2005
 - 6) イバラカルロス, 呉 士文, 南 成祐, 市原靖子, 菊池博達, 落合亮一, 西野一三: リアノジン受容体RYR1の遺伝子変異検索. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.26, 2005
 - 7) 池添浩二, 大島幸子, 荒畑 創, 西野一三, 吉良潤一: 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. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.25, 2005
 - 8) 林 由起子, 小澤律子, 小川 恵, 黒川留美, 藤田雅子, 野口 悟, 西野一三: ラミンA/C欠損細胞における遺伝子発現解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.25, 2005
 - 9) 横井風児, 西野一三, 吉田眞理, 橋詰良夫: 筋萎縮性側索硬化症症状を随伴した多系統萎縮症の骨格筋生検及び神経病理所見. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.27, 2005
 - 10) 新井 謙, 鐘 鎬, 斉藤史明, 大井博子, 清水輝夫, 西野一三, 松村喜一郎: 筋疾患における β dystroglycanのmatrix metalloproteinaseによる分解. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.25, 2005
 - 11) 小澤律子, 林 由起子, 西野一三: エメリン・ラミン・エメリンラミン二重欠損マウスの解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.26, 2005
 - 12) 飯島尚子, 中村昭則, 植田秀穂, 池田修一, 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p38MAPK, ERK1/2の発現と局在. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.27, 2005
 - 13) 川原玄理, 野口 悟, 林 由起子, 西野一三: 筋鞘膜特異的Collagen VI欠損を示すUllrich病におけるCollagen VIの解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.27, 2005
 - 14) 笠畑尚喜, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: 成人発症のネマリン小体を伴うミオパチー. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.27, 2005
 - 15) 村山久美子, 笠畑尚喜, 埜中征哉, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの遺伝子解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.26, 2005
 - 16) 村上てるみ, 松本 浩, 小川 恵, 後藤加奈子, 野口 悟, 埜中征哉, 林 由起子, 西野一三: 本邦で見いだされたMDC1C/LGMD2I. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.26, 2005
 - 17) 杉江和馬, 村山久美子, 野口 悟, 村上信行, 望月美佳, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: Caveolin-3欠損症日本人家系における臨床病理学的検討およびCAV3遺伝子解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.26, 2005
 - 18) 藤田雅子, 村山久美子, 黒川留美, 野口 悟, 西野一三: ミオチューブラーミオパチー骨格筋の網羅的遺伝子発現解析. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5.26, 2005

3. 班会議発表

- 1) 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ーIGF-Iとマイオスタチン遮断分子ー. 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17年度班会議, 東京, 12.1, 2005
- 2) 村上てるみ, 田辺雄三, 松本 浩, 小川 恵, 埜中征哉, 野口 悟, 林 由起子, 西野一三: 肢体型筋ジストロフィー2L型?ーfukutin 遺伝子変異の軽症例. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する

研究」班 平成17年度班会議, 東京, 12. 2, 2005

- 3) 川原玄理, 岡田麻里, Carl A Ibarra M, 埜中征哉, 野口 悟, 林 由起子, 西野一三, 南 成祐:
筋鞘膜特異的コラーゲンVI欠損症の分子病態解析. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」班
平成17年度班会議, 東京, 12. 2, 2005
- 4) May Christine V. Malicdan, 野口 悟, 西野一三: DMRVのモデルマウス作製. 厚生労働省 精神・
神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の
開発に関する研究」班 平成17年度班会議, 東京, 12. 2, 2005
- 5) 西野一三: 筋レポジトリー 2005. 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17年度班会議, 東京, 1. 13, 2006

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16年度で終了したミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」の後を受けて、医薬基盤研が担当する大型研究（通称、ポストミレニアム研究）が本年度からあらたに開始され、当研究部は高度専門センターが共同で行う「疾患ゲノムデータベース」の構築とアルツハイマー病患者のSNP多型解析を担当した。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）が担当している。

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継続し、当研究部におけるモデル動物を用いた疾患研究を推進させている。

II. 研究活動

1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

担当者：後藤雄一、三牧正和、山下進太郎、辺見智恵子、小牧宏文（併任）、中田和人（客員）

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中樞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いる。本年度の成果として、MELASの表現型とロイシンtRNA内のアンチコドン修飾異常との相関などの研究を行った。

2) レット症候群の研究

担当者：伊藤雅之、井手秀平、久保田健夫（客員）

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。

3) Arx遺伝子改変マウスを用いた研究

担当者：北村邦夫、大澤麻記、伊藤亨子

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、高野亨子、中川栄二（併任）

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、本年度末までに50家系を登録し、本邦初例のFTSJ1遺伝子変異家系を同定した。

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, 瀧沢裕司, 加我牧子 (併任), 稲垣真澄 (併任), 水口 雅 (客員)

周産期低酸素性脳症のモデル動物をもちいた研究, 他施設との共同研究で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, 日本ミトコンドリア学会主催の「ミトコンドリア病患者家族の会」との交流プログラム, 長寿科学振興財団・感覚器生涯研究・研究成果発表会 (一般向け) にて, 講演を行った。

2) 専門教育面における貢献

後藤は, 信州大学医学部, 北海道大学医学部, 山梨大学医工学部, 東京医科歯科大学医学部, 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。また日本人類遺伝学会主催の「遺伝医学セミナー」に講師として参加した。伊藤は, 東京学芸大学にて学生の講義を行った。

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についての講演を行った。

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17年度中に全12例 (延べ21回) 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

武蔵病院小児科レジデント向けの「遺伝学勉強会」を毎週月曜日に行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ide S, Itoh M, Goto Y: Defect in normal developmental increase of the brain biogenic amine concentrations in the mecp2-null mouse. *Neurosci Lett* 386: 14-17, 2005
- 2) Takahashi N, Shimada T, Murakami Y, Katoh H, Oyake N, Ishibashi Y, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Vascular involvement in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Am J Med Sci* 329: 265-266, 2005
- 3) Nakashima-Kamimura N, Asoh S, Ishibashi Y, Mukai Y, Shidara Y, Oda H, Munakata K, Goto Y, Ohta S: MIDAS/GPP34, a nuclear gene product, regulates total mitochondrial mass in response to mitochondrial dysfunction. *J Cell Sci* 118: 5357-5367, 2005

- 4) Yamasoba T, Goto Y, Komaki H, Mimaki M, Sudo A, Suzuki M: Cochlear damage due to germanium-induced mitochondrial dysfunction in guinea pigs. *Neurosci Lett* 395: 18-22, 2006
- 5) Watanabe M, Mita S, Takita T, Goto Y, Uchino M, Imamura S: Leber's hereditary optic neuropathy with dystonia in a Japanese family. *J Neurol Sci* 243: 31-34, 2006
- 6) Kawahara Y, Ito K, Ito M, Tsuji S, Kwak S. Novel splice variants of human ADAR2 mRNA: skipping of the exon encoding the ds RNA-binding domains, and multiple C-terminal splice sites. *Gene* 363: 193-201, 2005
- 7) Mizuguchi M, Itoh M: A 35-year-old female with growth and developmental retardation, progressive ataxia, dementia and visual loss. *Neuropathology* 25: 103-106, 2005
- 8) Fukuda T, Itoh M, Ichikawa T, Washiyama K, Goto Y: Delayed maturation of neuronal architecture and synaptogenesis in cerebral cortex of mecp2-deficient mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 537-544, 2005
- 9) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W, Ohyama T, Snipes GJ, Lupski JR: ER retention and aggregation induced apoptosis associated with neuropathy causing MPZ truncating mutants are abrogated by curcumin treatment. *Am J Hum Genet* 77: 841-850, 2005
- 10) Lee JA, Cheung SW, Ward PA, Inoue K, Lupski JR: Prenatal diagnosis of PLP1 copy number by array comparative genomic hybridization. *Prenat Diag* 25: 1188-1191, 2005
- 11) Lee JA, Madrid RE, Sperle K, Ritterson CM, Hobson GM, Garbern J, Lupski JR, Inoue K: Spastic paraplegia type 2 associated with axonal neuropathy and apparent PLP1 position effect. *Ann Neuro* 159: 398-403, 2006
- 12) Hirata T, Nakazawa M, Yoshihara S, Miyachi H, Kitamura K, Yoshihara Y, Hibi M: Zinc-finger gene Fez in the olfactory sensory neurons regulates development of the olfactory bulb non-cell-autonomously. *Development* 133: 1433-1443, 2005
- 13) 稲垣真澄, 堀口寿広, 加我牧子, 杉江秀夫: 症例: 脆弱X症候群の聴覚性P300異常について. *臨床脳波* 47(2): 135-138, 2005
- 14) 堀口寿広, 加我牧子, 稲垣真澄: 脆弱X症候群に対する診断的検査法の指針と疫学的調査の必要性. *脳と発達* 37: 301-306, 2005
- 15) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimosawa N, Imanaka T, Kato S, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S: National history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain & Development* 27: 353-357, 2005
- 16) Nakagawa E: Generation and Brain Transplantation of Human Neural Stem Cells and Neural Crest Stem Cells in an Animal Model of Epilepsy. *Epilepsia* 9: 46(3), 2005.
- 17) Sato A, Nakada K, Akimoto M, Ishikawa K, Shitara H, Yonekawa H and Hayashi J-I: Rare creation of recombinant mtDNA haplotypes in mammalian tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 6057-6062, 2005
- 18) Sato A, Kono T, Nakada K, Ishikawa K, Inoue S-I, Yonekawa H and Hayashi J-I: Gene therapy for progeny of mito-mice carrying pathogenic mtDNA by nuclear transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 16765-16770, 2005
- 19) Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E, Nitta A, Suzuki N, Hirano J, Suzumura H, Watanabe H, Arisaka O, Eguchi M. An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities. *Brain Dev* 27: 370-377, 2005

- 20) Elizondo LI, Huang C, Northrop JL, Deguchi K, Clewing JM, Armstrong DL, Boerkoel CF. Schimke immuno-osseous dysplasia: a cell autonomous disorder? Am J Med Genet A 140: 340-348, 2006
- 21) 藤井幸晴, 亀井 淳, 和田泰格, 佐々木美香, 熊谷秀規, 松橋一彦, 石井まり, 高橋明雄, 千田勝一: ビタミンD摂取不足と母親の社会的ひきこもりによる乳児くる病. 小児保健研究 第65巻 第1号, 49-54, 2006

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症, pp657 (今日の治療指針2005, 医学書院, 東京) 2005
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア異常によるヒト疾患. 二重膜オルガネラの遺伝学, 蛋白核酸酵素増刊号 共立出版, 東京, pp1760-1764, 2005
- 3) 中田和人, 林 純一: ミトコンドリアゲノム遺伝子病モデルマウス. 二重膜オルガネラの遺伝学, 蛋白核酸酵素増刊号 共立出版, 東京, pp1774-1777, 2005
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝病. 日本臨床63巻増刊号12 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—日本臨床, 大阪, pp75-80, 2005
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. 神経疾患最新の治療2006-2008 南光堂, 東京, pp271-272, 2006
- 6) 井上 健: 染色体異常と genomic disorders. 日本臨床63巻増刊号12 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—日本臨床, 大阪, pp64-69, 2005
- 7) Inoue K. Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2: mechanistic similarities with and differences from Charcot-Marie-Tooth disease type 1A/hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. In Stankiewicz P, Lupski JR, eds. Genomic Disorder: The Genomic Basis of Disease. Humana Press. Totowa, NJ, USA, pp263-272, 2006
- 8) 久保田健夫:98. ゲノムインプリンティング. 予防医学辞典E. 遺伝子解析, 診断, 治療(松島綱治編) 朝倉書店, 東京, pp211-221, 2005
- 9) 加我牧子: IV言語発達の生物学的基礎 3. 語機能の側性化と臨界期. 岩立志津夫, 小椋たみ子編: よくわかる言語発達, ミネルヴァ書房, pp106-109, 2005
- 10) 加我牧子: VI言語発達の障害と実際 6. 失語症と言語発達. よくわかる言語発達(岩立志津夫, 小椋たみ子編) ミネルヴァ書房, pp143-145, 2005
- 11) 田中恭子, 稲垣真澄, 加我牧子: 第7章発達障害治療の新しい流れ, 第2節精神遅滞. 小児科の新しい流れ(柳澤正義, 衛藤義勝, 五十嵐隆編) 先端医療技術研究所, pp176-180, 2005
- 12) 加我牧子, 田中恭子: 学習障害. これだけは知っておきたい小児医療の知識(別所文雄編) 新興医学出版社, 東京, pp387-392, 2006
- 13) 加我牧子, 田中恭子: 精神発達障害. これだけは知っておきたい小児医療の知識(別所文雄編) 新興医学出版社, 東京, pp397-402, 2006

(3) 総 説

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症と小脳障害. Clinical Neuroscience 23: 1422-1423, 2005
- 2) 後藤雄一: メチル化CpG結合タンパク2 (MECP2). 生体の科学 56: 372-373, 2005
- 3) 後藤雄一: ATPシンターゼa鎖/ATPアーゼタンパク6 (MT-ATP6). 生体の科学 56: 376-377, 2005

- 4) Takashima S, Ichinohe A, Itoh M. Pathogenesis and prevention of pontosubicular necrosis. *Neuroembryology* 3: 42-46, 2004-05.
- 5) 井上 健: 染色体異常と genomic disorders. *遺伝子診療学 日本臨床63増刊号12*: 64-69
- 6) 久保田健夫・遠藤和志: 精神疾患におけるエピジェネティクス「*エピジェネティクスと神経科学*」, *脳と精神の科学* 16: 73-79, 2005
- 7) 平澤孝枝, 久保田健夫: 精神発達障害とエピジェネティクス. *ゲノム医学* 5: 47-52, 2005
- 8) 久保田健夫: エピジェネティクスと疾患「*総論 エピジェネティクス疾患研究の現状*」, *医学のあゆみ* 215: 107-112, 2005
- 9) 久保田健夫: タンパク・遺伝子からみた分子病一新しく解明されたメカニズムー「*DNAメチル基転移酵素3B (DNMT3B)*」, *生体の科学* 56: 378-379, 2005
- 10) 加我牧子, 稲垣真澄, 堀本れい子, 加賀佳美, 鈴木聖子, 羽鳥誉之: 誘発脳波と発達一視聴覚刺激による事象関連電位Mismatch negativityとP300の発達. *臨床脳波* 47: 403-412, 2005

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) Mimaki M, Komaki H, Kirino Y, Suzuki T, Goto Y. The mitochondrial DNA point mutation at the discriminator base of tRNA-Glutamate is necessary to cause benign infantile cytochrome c oxidase deficiency. The 2006 Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Salt Lake City, USA, 10. 26-28, 2005
- 2) Mimaki M, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Clinical, pathological and genetic study on 223 patients with the mtDNA A3243G mutation. The 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research, Tokyo, Japan, 11. 25, 2005
- 3) Yamashita S, Murayama K, Nonaka I, Goto Y. Direct repeats at the break points of deleted mitochondrial DNA in 142 myopathic patients. The 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research, Tokyo, Japan, 11. 25, 2005
- 4) Itoh M, Fukuda T. Delayed synapse formation in cerebral cortex of mecp2-deficient mice. The third Neuron satellite meeting, Neurons and Sensory Systems, Washington DC, USA, 11. 10-11, 2005
- 5) Inoue K, Khajavi M, Ohyama T, Wegner M, Lupski J. R. PCWH--a novel complex neurocristopathy caused by SOX10 mutations. Oral presentation. 15th Meeting of the European Neurological Society, Vienna, Austria, 6. 6, 2005
- 6) Mimaki M, Komaki H, Izumi M, Kirino Y, Suzuki T, Nonaka I, Goto Y: The mitochondrial DNA point mutation at the discriminator base of tRNA-Glutamate is necessary to cause benign infantile cytochrome c oxidase deficiency. The 3rd Conference of the Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine & the 5th Conference of the Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Tokyo, 12. 16, 2005
- 7) Kobayashi I, Okuzumi H, Ooe H, Kinoshita S, Nakagawa E: Visual acuity and behavior in

people with severe motor and intellectual disabilities. The 8th International Conference on Low vision (Vision 2005), London, UK, 4. 4-7, 2005

(3) 一般学会

- 1) 水口 雅, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 山内秀雄, 中里洋一, 樋野興夫: 結節性硬化症モデル動物 Eker ラットの脳に発生した悪性脳腫瘍. 第46回日本神経病理学会, 宇都宮, 5. 12, 2005
- 2) 山形崇倫, 桃井真里子, 伊藤雅之, 西島維知子: 自閉症モデルとしてのセクレチン受容体ノックアウトマウスにおける社会行動異常. 第47回日本小児神経学会, 熊本, 5. 19, 2005
- 3) 水口 雅, 伊藤雅之, 後藤雄一, 森 雅人, 野崎靖之, 山内秀雄, 高嶋幸男: 結節性硬化症のモデル動物 Eker ラットの脳病変. 第47回日本小児神経学会, 熊本, 5. 19, 2005
- 4) 藤井幸晴, 三牧正和, 後藤雄一, 山田祐子, 西野一三: 偶然見つかった高CK血症から筋ジストロフィーと確定診断された患者家族および診断医へのアンケート調査. 第47回日本小児神経学会, 熊本, 5. 19, 2005
- 5) 椎原 隆, 加藤光広, 市山高志, 後藤雄一, 早坂 清: ミトコンドリアDNA8993T>G変異を有し, 可逆性脳梁膨大部病変を伴う急性脳症を呈した一例. 第47回日本小児神経学会, 熊本, 5. 19, 2005
- 6) 斎藤真木子, 水口 雅, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 榊原洋一: Zellweger症候群脳におけるリン脂質分子種解析. 第47回日本小児神経学会, 熊本, 5. 20, 2005
- 7) 井手秀平, 伊藤雅之, 後藤雄一: MeCP2ノックアウトマウスの脳内神経伝達物質の測定. 第47回日本小児神経学会, 熊本, 5. 20, 2005
- 8) 久保田健夫: レット症候群の責任蛋白MeCP2の脳細胞における発現と機能. 第47回日本小児神経学会総会, 熊本, 5. 21, 2005
- 9) 井上 健, Lee J, Madrid RE, Sperle K, Ritterson C, Hobson GM, Garbern J, Lupski JR: PLP1 ポジションエフェクトと遺伝性痙性対麻痺タイプ2. 第50回日本人類遺伝学会, 倉敷, 9. 20, 2005
- 10) 高野亨子, 井上 健, 中川栄二, 後藤雄一: 非症候性X連鎖性精神遅滞をきたす既知遺伝子11種に関する研究. 日本人類遺伝学会第50回大会, 倉敷, 9. 22, 2005
- 11) 斎藤嘉朗, 祖山晃子, 前川京子, 小澤正吾, 駒村和雄, 鎌倉史郎, 北風政史, 友池仁暢, 須貝研司, 南 成祐, 加藤昌明, 斎藤 治, 川井 充, 大沼悌一, 大槻泰介, 鈴木智恵子, 木村英雄, 後藤雄一, 鎌谷直之, 澤田純一: 日本人におけるCYP1A2遺伝子多型の探索とハプロタイプ解析. 日本人類遺伝学会第50回大会, 倉敷, 9. 22, 2005
- 12) 比知屋寛之, 香川(田中) 聡子, 祖山晃子, 神野透人, 児矢野聡, 香取典子, 松島江里香, 内山茂久, 徳永裕司, 木村英雄, 南 成祐, 加藤昌明, 須貝研司, 後藤雄一, 田村友秀, 山本昇, 大江裕一郎, 国頭英夫, 軒原浩, 吉田輝彦, 南博信, 西條長宏, 小澤正吾, 斎藤嘉朗, 澤田純一: 新規ヒトCYP2C8 variant (G171S, R186X, R186G, K247R及びK383N) の機能解析. 日本薬学会第125年会, 東京, 3. 21, 2006

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 精神遅滞と分子遺伝学(総論). 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費—精神遅滞ワークショップ, 東京, 9. 24, 2005
- 2) 久保田健夫: エピジェネティクスと精神遅滞. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費—精神遅滞ワー

クシヨップ, 東京, 9.24, 2005

- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病の臨床と研究. 第47回大分神経カンファレンス, 大分, 11.8, 2005
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病研究の最近の進歩. 長寿科学振興財団・感覚器障害研究・研究成果発表会, 東京, 1.7, 2006
- 5) 後藤雄一: 精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と分子遺伝学的研究—3年間のまとめと今後の課題—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費発達障害関係研究班平成17年度公開合同シンポジウム, 東京, 1.11, 2006
- 6) 後藤雄一: ミトコンドリア病の基礎と臨床, 自治医科大学大学院特別講義, 下野, 栃木, 3.27, 2006

3. 班会議発表

- 1) 高野亨子, 井上 健, 中川栄二, 後藤雄一: X連鎖性精神遅滞をきたす既知遺伝子11種に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「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) 平成17年度班会議, 東京, 11.23, 2005
- 2) 伊藤雅之: レット症候群責任遺伝子のMeCP2下流遺伝子の探求. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費15公-3「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」(主任研究者 湯浅茂樹) 平成17年度班会議, 小平, 11.24, 2005
- 3) 伊藤雅之: β -galactosidase変異マウスのNOEV治療の神経病理学的解析. 厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)「ライソゾーム酵素欠損症の病態解析と新しい経口治療薬の開発」東京, 1.27, 2006
- 4) 井上 健, Khajavi M, 大山友子, Lupski JR: PCWH-SOX10変異の病態メカニズム. 厚生労働省・神経疾患研究委託費「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」(主任研究者 有村公良) 平成17年度班会議, 東京, 12.7, 2005
- 5) 後藤雄一: 国立精神・神経センターでの取り組みと問題点. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 重点研究「ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究」(小林真一班) 及び「創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織細胞の研究利用システムの構築」(絵野沢伸班) 平成17年度合同班会議, 東京, 11.15, 2005
- 6) 後藤雄一, 須藤章, 桐野陽平, 鈴木勉: ミトコンドリアロイシン転移RNAのアンチコドン修飾異常と臨床病型MELASとの関連性. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費17指-10「筋ジストロフィーおよび関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」(主任研究者 清水輝夫) 平成17年度班会議, 東京, 12.2, 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的な精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、遺伝子解析研究や高次脳機能検査を中心としたヒトを被験者とした臨床研究に加えて、動物実験、細胞生物学的手法による基礎的研究により、疾患モデル動物の確立や細胞レベルの機能解析を行っている。それによって、精神疾患の分子基盤を解明し、診断・治療・予防法の開発に有用な分子の同定とその活用法について研究している。本年度の研究員の構成は以下の如くである。

- (部長) 功刀 浩
- (室長) 橋本亮太 (～3.31), 沼川忠広
- (外来研究員) 飯嶋良味, 熊丸絵美, 曾我朋子 (10.1～3.31), 服部聡子 (10.1～)
- (流動研究員) 岡田武也 (～3.31), 曾我朋子 (～9.30), 服部聡子 (～9.30),
矢ヶ崎有希 (～3.31)
- (兼任研究員) 大西 隆, 岡本長久 (～3.31), 渋谷治男, 中林哲夫
- (センター研究助手) 重盛美貴子, 志津野朋子 (3.1～), 岡田景子 (9.1～3.31)
- (研究費雇上) 志津野朋子 (～2.28), 野口広子 (～3.31), 岡田景子 (～8.30),
岡野愛子 (～2.10), 村上晶子 (5.26～1.13)
- (研究生/研究員見習生) 泉 愛子, 梶山 優 (10.3～), 北澤裕美, 久野光雄 (8.8～),
田中美穂 (8.8～), ニヤゼマデニヤテ, 堀 弘明, 堀之内和広 (9.1～),
松永明佳 (8.8～), 森 健之, 柳沢洋美 (11.7～), 岡本洋平 (～3.31),
後藤有理子 (～3.31), 千葉幸恵 (～3.31), 廣井有理 (～3.31),
真木麻子 (～3.31), 森 智恵 (～3.31), 山崎久美子 (～3.31),
山下晃史 (～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

機能的な精神疾患の病因は不明の部分が多いが、集団遺伝学的研究の知見から遺伝的要因が重要であることは明らかである。そこで、当研究部では、中枢神経系の発達や可塑性において重要な働きをする遺伝子のSNPs解析や、培養細胞を用いた遺伝子機能解析を行っている。また、武蔵病院の樋口輝彦院長、齊藤治第一病棟部長、有馬邦正臨床検査部長、原田誠一外来部長ほか多数の先生の御協力を得て、患者様のゲノムDNAやリンパ球の芽球化、末梢血のRNAなどのバイオリソースの収集も行っている。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650例を収集した。今年度の特筆すべき成果として、精神疾患において重要な役割を果たす脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子多型が遺伝子転写を制御する機能的な多型であり、双極性障害とも関連することを見出した (Okada et al: Mol Psychiatry)。また、神経研究所全体で行われているミレニアムプロジェクトのアルツハイマー病研究において、遺伝子探索研究に参加している。

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的な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。臨床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)、ストレスホルモンの動態をみるデキサメサゾン/CRH負荷テストなどを行っている。デキサメサゾン/CRH負荷テストについては、精神科CRH研究会を中心に日本全国で検討を行った成果が今年度論文化された(Kunugi et al: Neuropsychopharmacology)。

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。今年度は出生直後にデキサメサゾンを投与したマウスが、成長後に種々の行動異常や視床下部-下垂体-副腎系の異常を呈することなどを見出した。

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。今年度の特筆すべき成果として、抗うつ薬がシグマ受容体を介してBDNFのグルタミン酸放出などの作用を増強することを明らかにし、これは新しい抗うつ薬の作用メカニズムとして注目される(Yagasaki et al, J Biol Chem)。

III. 社会的活動

1. 厚生労働科学研究

- 1) こころの健康科学事業、「統合失調症の分子病態の解明と新たな診断・治療法の開発」主任研究者(切刀)
- 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(切刀)
- 3) 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「抗精神病薬のSNPs解析による有効性・有用性に関する研究」若手奨励研究者(橋本)

2. 学会活動

日本行動精神遺伝医学会理事, 日本生物学的精神医学会評議員, 日本統合失調症学会評議員(切刀)

3. 講演

- 1) 切刀 浩: 「うつ病におけるDEX/CRHテスト」(日本Aging Male研究会), 東京, (2005年4月11日)
- 2) 切刀 浩: 「マウスによる精神疾患研究の問題点」岡崎生理学研究所研究会, 岡崎(2005年7月1日)
- 3) Kunugi H: Interface between glucocorticoid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mood disorders. 理化学研究所脳科学総合研究センターサマープログラム, 東京(2005年7月21日)
- 4) 切刀 浩: 「手軽に施行できる機能性精神疾患の検査—DEX/CRHテストとプレパルス抑制テスト—」

第16回奈良県精神障害研究会, 奈良, (2005年12月8日)

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, 沼川)
- 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) 「分子精神医学」編集同人 (功刀)
- 3) 「脳と精神の医学」advisory editor (功刀)

6. 論文審査

Archives of General Psychiatry, Biological Psychiatry, Molecular Psychiatry, Neuropsychopharmacology, Schizophrenia Research, Neuroscience Letters, Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, Psychiatry and Clinical Neurosciences, American Journal of Medical Genetics, Neuroscience Research, Pharmacogenetics Journal, Journal of Affective Disorders, 「脳と精神の医学」への投稿論文査読19件 (功刀)

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain* 129(Pt 2): 399-410, 2006
- 2) Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, Adachi N, Yamagishi S, Numakawa Y, Kunugi H, Taguchi T: Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity. *MolCell Neurosc* 31: 70-84, 2006
- 3) Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M: Assessment of the Dexamethasone/CRH Test as a State-Dependent Marker for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Abnormalities in Major Depressive Episode: A Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology* 31: 212-220, 2006
- 4) Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O,

- Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa SI, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N, Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y: Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group. Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet* 77: 937-944, 2005
- 5) Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Functional polymorphisms of HSPA5: possible association with bipolar disorder. *Biochem Biophys Res Com* 336: 1136-1143, 2005
 - 6) Kusumi I, Masui T, Kakiuchi C, Suzuki K, Akimoto T, Hashimoto R, Kunugi H, Kato T, Koyama T: Relationship between XBPI genotype and personality traits assessed by TCI and NEO-FFI. *Neurosc Lett* 391: 7-10, 2005
 - 7) Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H: The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder. *Neurogenetics*. 6: 127-133, 2005
 - 8) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Kunugi H, Koyama T: A possible association between the -116C/G single nucleotide polymorphism of the XBPI gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 83-88, 2006
 - 9) Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Tanaka M, Nanko S, Kunugi H, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Akiyama T, Washizuka S, Kato N, Kato T: Mitochondrial DNA sequence analysis of patients with 'atypical psychosis'. *Psychiatry Clin Neurosci* 59: 497-503, 2005
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 矢ヶ崎有希, 沼川忠広, 熊丸絵美, 橋本亮太, 功刀 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
 - 14) 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

(2) 総 説

- 1) 橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 服部聡子, 千葉幸恵, 岡田武也, 刃刀 浩: Dysbindin (DTNBP1) 分子精神医学 5: 444-445, 2005
- 2) 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
- 3) 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 5: 153-158, 2005
- 4) 橋本亮太, 矢ヶ崎有希, 服部聡子, 刃刀 浩: 第34回米国神経科学会. Schizophrenia Frontier 6: 159-160, 2005
- 5) 沼川忠広: 元気であること. 生産と技術58: 20-22, 2006

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 刃刀 浩, 橋本亮太, 田中美穂, 岡本洋平, 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. シンポジウム「遺伝子解析研究のための intermediate phenotype—今, 何を検討すべきか—」, 第13回日本精神・行動遺伝医学会, 九州, 10. 1, 2005
- 2) 刃刀 浩: 統合失調症. シンポジウム「精神疾患のリスク遺伝子」第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 8, 2005
- 3) 橋本亮太, 刃刀 浩: 統合失調症関連候補遺伝子とその機能. シンポジウム「統合失調症の分子病態」第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005

(2) 国際学会

- 1) Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Kunugi H: Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse hippocampus and frontal cortex. Society for neuroscience 35th annual meeting, Washington DC, USA, 11. 16, 2005
- 2) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T: Association study between Val66Met SNP of BDNF gene and lithium prophylaxis in Japanese patients with bipolar disorder. Society for neuroscience 35th annual meeting, Washington DC, USA, 11. 14, 2005
- 3) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T: Association study between Val66Met SNP of BDNF gene and lithium prophylaxis in Japanese patients with bipolar disorder. Society for neuroscience 35th annual meeting, Washington DC, USA, 11. 14, 2005
- 4) Tadokoro K, Hashimoto R, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Kunugi H: The Gem interacting protein (GMIP) gene is associated with major depressive disorder. World Congress on Psychiatric Genetics XIII, Boston, USA, 10. 17, 2005
- 5) Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. World Congress on Psychiatric Genetics XIII, Boston, USA, 11. 16, 2005
- 6) Kunugi H, Hashimoto R, Tanaka M, Hori H, Nakabayashi T, Saitoh O, Hironaka N: Deficits in prepulse inhibition of acoustic startle are associated with positive symptoms in Japanese

patients with schizophrenia. International Congress on Schizophrenia Research, Savannah, Georgia, USA, 4. 5, 2005

- 7) Hashimoto R, Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub R, Weinberger D, Kunugi H: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. International Congress on Schizophrenia Research, Savannah, Georgia, USA, 4. 6, 2005

(3) 一般学会

- 1) Hashimoto R, Okada T, Shizuno T, Okada K, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H: The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 2) 根本清貴, 大西 隆, 橋本亮太, 森 健之, 守口善也, 志津野朋子, 岡田景子, 朝田 隆, 刃刀 浩: BDNF 遺伝子の一塩基多型 Val66Met が脳構造及び加齢に及ぼす影響. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 3) 千葉幸恵, 橋本亮太, 服部聡子, 養王田正文, 刃刀 浩: マウス海馬と前頭葉における DISC1 および dysbindin 発現量に対する抗精神病薬の影響. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 4) 刃刀 浩, 橋本亮太, 堀 弘明, 中林哲夫, 馬場 敦, 工藤耕太郎, 大森まゆ, 高橋 晶, 津久江亮太郎, 穴見公隆, 平林直次, 朝田 隆, 原田誠一, 有馬邦正, 斎藤 治: Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子と統合失調症との関連. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 5) 数野安亜, 宗像可枝, 森加奈子, 田中雅嗣, 南光進一郎, 刃刀 浩, 梅景 正, 栃木 衛, 幸田和久, 佐々木司, 秋山 剛, 鷲塚伸介, 加藤進昌, 加藤忠史: 「非定型精神病」におけるミトコンドリア DNA 全周配列の解析. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 6) 加藤忠史, 垣内千尋, 岩本和也, 茂野佳美, 山田和男, 三辺義雄, 中村和彦, 森 則夫, 藤井久彌子, 南光進一郎, 刃刀 浩, 吉川武男: 双極性障害における LIM の遺伝子発現および関連解析. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 7) 垣内千尋, 南光進一郎, 刃刀 浩: HSPA5 遺伝子と双極性障害の関連. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 8) 矢ヶ崎有希, 沼川忠広, 熊丸絵美, 林 輝男, Tsung-Ping Su, 刃刀 浩: 抗うつ薬による BDNF 依存的興奮性神経伝達増強にはシグマ-1 受容体が関与する. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 9) 森 健之, 大西 隆, 根本清貴, 橋本亮太, 野口広子, 志津野朋子, 岡田景子, 中林哲夫, 堀 弘明, 馬場 敦, 工藤耕太郎, 大森まゆ, 高橋 晶, 津久江亮太郎, 穴見公隆, 平林直次, 原田誠一, 有馬邦正, 斎藤 治, 刃刀 浩, 松田博史: 統合失調症における進行性の白質変化～拡散テンソル画像による検討. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 7, 2005
- 10) 大西 隆, 橋本亮太, 根本清貴, 森 健之, 野口広子, 志津野朋子, 岡田景子, 中林哲夫, 堀 弘明, 馬場 敦, 工藤耕太郎, 大森まゆ, 高橋 晶, 津久江亮太郎, 穴見公隆, 平林直次, 原田誠一,

- 有馬邦正, 齋藤 治, 切刀 浩: COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met多型は統合失調症での脳形態異常に關与する. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.7, 2005
- 11) 橋本亮太, 野口広子, 志津野朋子, 岡田景子, 中林哲夫, 堀 弘明, 大西 隆, 根本清貴, 森 健之, 馬場 敦, 工藤耕太郎, 大森まゆ, 高橋 晶, 津久江亮太郎, 穴見公隆, 平林直次, 大西 隆, 原田誠一, 有馬邦正, 齋藤 治, 切刀 浩: COMT (カテコールアミンメチルトランスフェラーゼ) Val/Met多型と認知機能・性格傾向との關連. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.7, 2005
 - 12) 橋本亮太, 志津野朋子, 野口広子, 岡田景子, 大西 隆, 根本清貴, 森 健之, 田谷真一郎, 貝淵弘三, 切刀 浩: Rho GTPase-activating protein であるChimerin2遺伝子のH204Rミスセンス多型は見当識と關連する. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.7, 2005
 - 13) 森 健之, 大西 隆, 橋本亮太, 守口善也, 齋藤 治, 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～. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.7, 2005
 - 14) 切刀 浩, 橋本亮太, 田中美穂, 岡本洋平, 堀 弘明, 中林哲夫, 齋藤 治, 廣中直行: 統合失調症におけるプレパルス抑制テストは陽性症状と關連する. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.7, 2005
 - 15) 野口広子, 橋本亮太, 中林哲夫, 堀 弘明, 原田誠一, 平林直次, 穴見公隆, 齋藤 治, 切刀 浩: 統合失調症における気質・性格と症状との關連. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.8, 2005
 - 16) 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. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.8, 2005
 - 17) 熊丸絵美, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 切刀 浩: BDNFによるシナプス成熟増強をグルココルチコイドが増強する. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.8, 2005
 - 18) 服部聡子, 橋本亮太, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 熊丸絵美, 切刀 浩: 過密飼育ストレスによる海馬の神経新生と行動への影響. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.8, 2005
 - 19) 緑川 晶, 橋本亮太, 野口広子, 齋藤 治, 切刀 浩, 中村克樹: 運動課題を用いた統合失調症患者の判別. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.8, 2005
 - 20) 野口広子, 橋本亮太, 中林哲夫, 岩瀬真生, 梶本修身, 堀 弘明, 原田誠一, 平林直次, 穴見公隆, 武田雅俊, 齋藤 治, 切刀 浩: 統合失調症における高次機能検査と症状との關連. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7.8, 2005
 - 21) 切刀 浩, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 熊丸絵美: 視床下部一下垂体一副腎系異常とうつ病. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.27, 2005
 - 22) 橋本亮太, 切刀 浩: 一塩基多型と認知, 脳構造, 精神疾患との關連. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.28, 2005
 - 23) 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慢性投与後ではBDNFによっ

- て神経細胞死が誘導される。第28回日本神経科学大会，横浜，7.27，2005
- 24) 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：プレパルス抑制テストの異常は統合失調症の陽性症状と関連する。第28回日本神経科学大会，横浜，7.27，2005
 - 25) 千葉幸恵，橋本亮太，服部聡子，養王田正文，刃刀 浩：マウス海馬と前頭葉におけるDISC1およびdysbindin発現量に対する抗精神病薬の影響。第28回日本神経科学大会，横浜，7.27，2005
 - 26) 服部聡子，橋本亮太，沼川忠広，矢ヶ崎有希，熊丸絵美，刃刀 浩：過密飼育ストレスによるマウスの行動と神経新生への影響。第28回日本神経科学大会，横浜，7.27，2005
 - 27) 熊丸絵美，沼川忠広，矢ヶ崎有希，刃刀 浩：幼若期のニューロンにおけるBDNFのシナプス成熟増強効果に対するグルココルチコイドの影響。第28回日本神経科学大会，横浜，7.27，2005
 - 28) 橋本亮太，刃刀 浩：BDNFのVal66Met多型とリチウムの治療反応性。第25回リチウム研究会，東京，4.23，2005
 - 29) 北澤裕美，Madinyet Niyaz，工藤玄恵，沼川忠広，刃刀 浩：初代培養神経細胞においてCyclophosphamide Monohydrate (CP) は，血清除去による細胞死を抑制する。第156回東京医科大学医学会総会，東京，11.5，2005
 - 30) Madinyet Niyaz，松木由法，北澤裕美，工藤玄恵，沼川忠広，刃刀 浩：自家血塞栓性ラット脳梗塞のエダラボンによる抑制作用および培養中枢ニューロンを用いたその細胞死抑制の細胞生物学的解析。第156回東京医科大学医学会総会，東京，11.5，2005
 - 31) 曾我朋子，刃刀 浩：うつ病の病態におけるグルココルチコイドと神経栄養因子の役割第38回精神神経系薬物治療研究報告会，大阪，12.9，2005

3. 班会議発表

- 1) 刃刀 浩：精神疾患のゲノム等リサーチリソースの構築。平成17年度厚生労働省精神・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」（主任研究者 有馬邦正）研究会議，東京，1.13，2006
- 2) 刃刀 浩：統合失調症の分子病態の解明と新たな診断・治療法の開発。平成17年度厚生労働科学こころの健康科学（精神分野）研究成果発表会，東京，1.31，2006
- 3) 岡崎祐士，有波忠雄，加藤忠史，刃刀 浩，佐々木司，染矢俊幸，松本直通，吉川武男：精神疾患の遺伝子探索。特定領域研究「応用ゲノム」班会議，東京，2.17，2006
- 4) 刃刀 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
- 5) 沼川忠広，矢ヶ崎有希，熊丸絵美，刃刀 浩：気分障害における視床下部一下垂体一副腎系異常に関する研究：副腎ステロイドや抗うつ薬の脳由来神経栄養因子（BDNF）を介する神経細胞への効果。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17年度班会議，東京，12.14，2005
- 6) 刃刀 浩，橋本亮太，田中美穂，岡本洋平，堀 弘明，中林哲夫，斎藤 治，廣中直行：プレパルス抑制検査を用いた統合失調症の病態の解明と診断法の開発。厚生労働省 精神・神経疾患委託費「脳画像解析と生物学的指標を用いた精神疾患の診断と治療効果判定への応用に関する研究」（主任研究者三国雅彦）平成17年度班会議，東京，12.14，2005
- 7) 刃刀 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ころの健康科学（精神分野）研究成果発表会，東京，1.28，2005

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。人事面に関しては今年度新たに株田さん、河村さん、國府さん、小泊さん、田中君、山本さん、小林さん、東さん、高垣君、田村さん、楡金さん、原さんが当部に参加した。また精神保健研究所の移転に伴い山田部長、安藤室長、船田室長、山田さん、高橋君、丸山君、青尾君が動物実験等の都合により当部にも籍を得た。櫻井さんは当部での研究が認められ九州大学より博士を取得した。また権君は韓国全北大学校獣医科大学に教授として栄転した。

平成18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) 安藤哲也, 船田正彦, 村田美穂, 山田光彦
- (日本学術振興会特別研究員) 山内玲奈
- (流動研究員) 上地さり, 佐野野衣, 圖子田康, 古田晶子
- (客員研究員) 高松 功, 吉田瑞子
- (外来研究員) 株田千華, 株田智弘, 河村裕子, 國府真紀子, 小泊郁子, 櫻井省花子, 田中修二, デルソル・アントニオ, 西川香里, 山本真理子, 劉 万兆, 和田恵津子, 王 玉来
- (外来研究補助員) 菊地寿枝, 小林由美子, 節家理恵子, 高垣尚起, 田村久美子, 東麻衣子, 山田大輔
- (研究生) 青尾直也, 天野大樹, 大橋洋輝, 君和田友美, 後藤章子, 佐々木世佳, 高橋 弘, 竹尾仁良, 中尾彩乃, 西本美香, 丸山良亮, 宮島萌子, 山田美佐, 吉谷 文
- (研究見習生) 楡金久代, 平山和徳
- (センター研究助手) 岡田知子, 岡本由紀子, 志鎌昌子, 原 佳子, 藤田寛美。

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、科学技術振興機構CREST、医薬基盤研究所保健医療分野における基礎研究推進事業、新エネルギー・産業技術総合開発機構産業技術研究助成など競争的原理に基づく外部研究資金を部長・室長が複数獲得し、疾病研究第四部の研究を展開した。以下に記すように画期的な研究成果をあげ、新たな研究分野を開拓するなど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UCH-L1, UCH-L3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の水溶液中の蛋白質構造とパーキンソン病発症リスクとの間に相関性があることを中性子科学研究者との共同研究から見出し、またUCH-L1ならびに類似蛋白質UCH-L3の生物学的機能、特に神経細胞死との関連に着目した研究を行った。また本年度から開始された医薬基盤研プロジェクトではアルツハイマー病など神経変性疾患の診断法開発と創薬に関する研究が展開された。プロテオームファクトリープロジェクトでは昨年に引き続きパーキンソン病の診断法開発に向けた研究を推進した。これらの研究には青木室長、鈴木室長、古田さん、王君、株田君、節家さん、権君、佐野さん、田中

君, 藤田さん, 國府さん, 株田さん, 山本さん, 河村さん, 後藤さんなど多数が参加した。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。鈴木室長は神経細胞死の予防に関する研究を展開した。

2) 脳・神経系の再生医学的研究: 青木室長, 西川さん, 大橋君, 君和田さん, 西本さんなどがG蛋白質共役型受容体群など機能分子の制御による神経幹細胞の賦活化, 組織再生素子の構築をめざした研究を行った。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。またナノメディスンプロジェクトでは青木君, 西川さん, 平山君がこれまでの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。

3) 疾患モデルの病態生理学的解析: from genes to mindの観点に基づいた研究が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, ボンベシン受容体ノックアウトマウス, ニューロテンシン受容体ノックアウトマウス, 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化した。行動科学的・動物心理学的解析, 分子生物学的解析, パッチクランプなど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ている。また, 母子間バイオコミュニケーションという概念を提唱し母体由来生理活性物質による胎児・乳児脳の発達制御に関する研究(科学技術振興機構CREST)を開始した。本項の研究には, 関口室長, 和田さん, 上地さん, 山内さん, 圖子田君, 山田君, 小泊さん, 楡金さん, 藤田さん, 吉田元室長, 菊地さん, 天野君, 竹尾君, 高松君, 宮島さん, 中尾さんらが加わった。

4) ニューロン・グリア相互作用に関する研究: 古田さんが西本さん, 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化した。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, 事務補助でお世話になった岡本さん, 小林さん, 東さん, 志鎌さん, 岡田さん, 原さん, 高垣君, 田村さんにお礼を申し上げる。

III. 社会活動

一般市民向け成果発表会などにおける講演や著作, ホームページを通して社会的に国立精神・神経センターの紹介, 我々の研究活動の紹介に努めた。専門教育面, 研修に関しては, 国際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, 学部学生の教育を行った。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, 同理工学部電気・情報生命工学科, 慈恵会医科大学大学院, 東北大学大学院医学系研究科, 東京大学大学院総合文化研究科などであった。和田は専門誌 *GLIA*, *Neurochemistry International* の Editorial Board Memberを務め, 前記2誌ならびに *J. Neuroscience*, *Brain Research*, *Neuroscience 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。古田さんは *GLIA* 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」、同ヒトゲノム・再生医療等研究事業「ユビキチンシステムの多機能性を活用した脳神経系加齢性病態の克服」および精神・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」の主任研究者、医薬基盤研保健医療分野における基礎研究推進事業「アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の開発に関する研究」の研究代表者、科学技術振興機構CREST脳の機能発達と学習メカニズムの解明領域の研究代表者（研究課題：脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション）、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」の計画班員、厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業ならびに同萌芽的先端医療技術推進研究事業の分担研究者などを務めた。和田はまた科学技術振興機構研究開発戦略センターの依頼を受けトランスレーショナルリサーチに関する海外視察を行い、科学技術政策研究所専門調査員を務め科学技術の動向調査に協力した。その他、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会ディート（忌避剤）に関する検討会に参考人出席し、早稲田大学客員教授、東京薬科大学客員教授、東京大学非常勤講師、山形大学非常勤講師、神戸大学非常勤講師、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の評議員を務めた。関口室長は精神・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」の分担研究者、早稲田大学客員助教授を務めた。青木室長は新エネルギー・産業技術総合開発機構産業技術研究助成「光活性型リガンドによるマイクロパターン幹細胞培養技術の確立による設計可能な人工組織素子の開発」の研究代表者、早稲田大学客員助教授、鈴木室長は早稲田大学客員助教授を務めた。吉田客員研究員は学習院大学非常勤講師を務めた。

(部長 和田 圭司)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kwon J, Mochida K, Wang YL, Sekiguchi S, Sankai T, Aoki S, Ogura A, Yoshikawa Y, Wada K: Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 is essential for the early apoptotic wave of germinal cells and for sperm quality control during spermatogenesis. *Biol Reprod* 73: 29-35, 2005
- 2) Tomita S, Adesnik H, Sekiguchi M, Zhang W, Wada K, Howe J R, Nicoll RA, Bredt D S: Stargazin modulates AMPA receptor gating and trafficking by distinct domains. *Nature* 435: 1052 -1058, 2005
- 3) Takamatsu I, Sekiguchi M, Wada K, Sata T, Ozaki M: Propofol-mediated impairment of CA1 long-term potentiation in mouse hippocampal slices. *Neurosci Lett* 389: 129-132, 2005
- 4) Takayasu Y, Iino M, Kakegawa W, Maeno H, Watase K, Wada K, Yanagihara D, Miyazaki T, Komine O, Watanabe M, Tanaka K, Ozawa S: Differential roles of glial and neuronal glutamate transporters in Purkinje cell synapses. *J Neurosci* 25: 8788-8793, 2005
- 5) Wang YL, Liu W, Wada E, Murata M, Wada K, Kanazawa I: Clinico-pathological rescue of a model mouse of Huntington's disease by siRNA. *Neurosci Res* 53: 241-249, 2005
- 6) Wang YL, Liu W, Sun YJ, Kwon J, Setsuie R, Osaka H, Noda M, Aoki S, Yoshikawa Y, Wada K: Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 arrests spermatogenesis in transgenic mice. *Mol Reprod Dev* 73: 40-49, 2006
- 7) Naito S, Mochizuki H, Yasuda T, Mizuno Y, Furusaka M, Ikeda S, Adachi T, Shimizu

HM, Suzuki J, Fujiwara S, Okada T, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: Characterization of multimetric variants of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 in water by small-angle neutron scattering. *Biochem Biophys Res Commun* 339: 717-725, 2006

- 8) Yoshida M, Yonetani A, Shirasaki T, Wada K: Dietary NaCl supplementation prevents muscle necrosis in a mouse model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R449-R455, 2006
- 9) Sakurai M, Ayukawa K, Setsuie R, Nishikawa K, Hara Y, Ohashi H, Nishimoto M, Abe T, Kudo Y, Sekiguchi M, Sato Y, Aoki S, Noda M, Wada K: Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 regulates the morphology of neural progenitor cells and modulates their differentiation. *J Cell Sci* 119(Pt1): 162-171, 2006
- 10) Kwon J, Sekiguchi S, Wang YL, Setsuie R, Yoshikawa Y, Wada K: The region-specific functions of two ubiquitin C-terminal hydrolase isozymes along the epididymis. *Exp Anim* 55(1): 35-43, 2006
- 11) Oliveira KJ, Ortiga Carvalho TM, Cabanelas A, Veiga MA, Aoki K, Ohki Hamazaki, H, Wada K, Wada E: Pazos-Moura, C. C. Disruption of neuromedin B receptor gene results in dysregulation of the pituitary-thyroid axis. *J Mol Endocrinol* 36: 73-80, 2006
- 12) Noda M, Kettenmann H, Wada K: Anti-inflammatory effects of kinins via microglia in the central nervous system. *Biol Chem* 387: 167-171, 2006
- 13) Fukazawa N, Ayukawa K, Nishikawa K, Ohashi H, Ichihara N, Hikawa Y, Abe T, Kudo Y, Kiiyama H, Wada K, Aoki S: Identification and functional characterization of mouse TPO1 as a myelin membrane protein. *Brain Res* 1070: 1-14, 2006

(2) 著 書

- 1) 和田圭司: パーキンソン病の病因と治療をめぐって, NPO法人脳の世紀推進会議編集, 「こころを育む脳の働き一育て, 守る」, クバプロ, 東京, pp247-271, 2005
- 2) Wada K, Yamada K, Santo-Yamada Y, Maeno H, Wada E, Sekiguchi M: Altered emotional behaviors in mammalian bombesin receptor knockout mice: implications for the molecular pathogenesis of stress-induced psychiatric disorders in humans. In: PTSD: Brain Mechanisms and Clinical Implications (eds. Kato N, Kawata M, Pitman RK), Springer, Tokyo, pp83-88, 2006
- 3) 和田圭司, 節家理恵子: 脱ユビキチン化酵素, 別冊医学のあゆみ「ユビキチン研究の新展開」(田中啓二編集), 医歯薬出版, 東京, pp23-28, 2006

(3) 総 説

- 1) 株田智弘, 和田圭司: 神経系におけるユビキチンの役割. *Clinical Neuroscience* 23: 966-967, 2005
- 2) 鈴木泰行, 和田圭司: 小脳疾患の動物モデル. *Clinical Neuroscience* 23: 1367-1369, 2005
- 3) 安田 徹, 望月秀樹, 和田圭司, 内藤幸雄: 脳蛋白質の異常な凝集と神経疾患. *日本中性子科学会誌* 16: 70-74, 2006
- 4) Sekiguchi M: The role of dystrophin in the central nervous system. A mini review. *Acta Myologica* 24: 93-97, 2005

- 5) 関口正幸: 筋ジストロフィモデルマウスにおける情動と扁桃体異常, 神経研究の進歩 50: 77-88, 2006

(4) その他

- 1) 和田圭司: グルタミン酸トランスポーター. Medical Tribune 38 12月 22, 29日号, pp40, 2005
2) 和田圭司: 研究室紹介「国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部」, 神経化学 Vol. 45 (No. 1), 2006

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: たんぱく質分解の破綻と神経疾患—ユビキチン代謝異常と神経変性—. 第35回新潟神経学夏期セミナー, 新潟, 8. 4, 2005
2) Wada K, Yamauchi R, Sakurai M, Furuta A, Wada E, Sekiguchi M, Aoki S: Novel therapeutic targets in glia-neuron interaction: G-Protein coupled receptors and deubiquitinating enzymes. International Society for Neurochemistry jointly with the European Society for Neurochemistry 20th Biennial Meeting, Austria, 8. 22, 2005
3) 和田圭司: 神経変性疾患の治療の新たな展開. 平成17年度神経・筋疾患ネットワーク研修会, 東京, 9. 28, 2005
4) 和田圭司: 神経変性と脱ユビキチン化酵素. The ubiquitin system and neural cell function: Functional role of a deubiquitinating isozyme, UCH-L1, in neurogenesis and neurodegeneration. 蛋白質研究所セミナー「脳神経疾患の最前線」, 大阪, 11. 25, 2005
5) 和田圭司: パーキンソン病とユビキチンシステム—UCH-L1の役割—. 第21回Wakoワークショップ「神経疾患その病態解明と治療法の開発」, 東京, 11. 30, 2005
6) Setuie R, Wang YL, Mochizuki H, Osaka H, Hayakawa H, Ichihara N, Furuta A, Sato Y, Kabuta T, Mizuno Y, Aoki S, Wada K: Dopaminergic cell loss in transgenic mice expressing parkinson's disease associated UCH-L1 193M mutant. The 3rd Takeda Science Foundation Symposium on PharmaScience. 東京, 12. 5, 2005
7) 和田圭司: The ubiquitin system and neural cell function: Functional role of a deubiquitinating isozyme, UCH-L1, in neurogenesis and neurodegeneration. 2005 Postech Brain Winter School, Neuroscience and the clinical implications, Pohang, Korea, 12. 27, 2005
8) 和田圭司, 山内玲奈, 青木俊介, 中澤敬信, 和田恵津子: 情動におけるグリア型GPCRの役割. 特定研究領域「グリア—ニューロン回路網による情報処理機構の解明」公開シンポジウム, グリア細胞の機能と病態, 東京, 1. 11, 2006
9) 和田圭司, 節家理恵子, 和田恵津子: 肥満・糖代謝におけるポンベシン受容体システムとユビキチンシステム. 第20回日本糖尿病糖尿病動物研究会年次学術集会, 東京, 2. 9, 2006
10) 和田圭司, 高坂新一: 生体脳に内在する神経幹細胞の賦活化に関する開発的研究. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金, ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業研究成果発表会「先端医学研究の進歩と今後」, 東京, 2. 24, 2006
11) 和田圭司: 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション. 浜松医科大学, 2. 27, 2006
12) 和田圭司: 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション. CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」, 第3回領域内研究報告会, 大阪, 3. 6, 2006

- 13) Wada K: Functional role of UCH-L1 in neurodegeneration and neurogenesis. 1 Strategic Japanese German workshop on research in neurodegenerative diseases, Pathogenesis, animal models, clinical research and treatment, Tübingen, Germany. 3. 25, 2006.
- 14) 関口正幸: ジストロフィン欠損マウスにおける扁桃体神経回路と恐怖応答の変容. 第79回日本薬理学会総会. 横浜, 3. 8, 2006

(2) 国際学会

- 1) Noda M, Kariura Y, Kosai Y, Pannasch U, Wang L, Kettenmann H, Nishikawa K, Okada T, Aoki S, Wada K: Anti-inflammatory effects of kinins via microglia in the central nervous system. 1st International Conference Exploring the Future of Local Vascular and Inflammatory Mediators, Lund, Sweden, 5. 28, 2005
- 2) Yasuda T, Nihira T, Wada K, Wada K, Mochizuki H, Mizuno Y: Interaction of alpha-synuclein with UCH-L1 in vivo. 16th International Congress on Parkinson's disease and related disorders, Berlin, Germany, 6. 5, 2005
- 3) Wang B, Pannasch U, Hatano Y, Aoki S, Kettenmann H, Wada K, Noda M: Characters of KCNQ channels in microglia. The Fifth Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Kitakyushu, Japan, 7. 23, 2005
- 4) Noda M, Kariura Y, Pannasch U, Wang L, Ifuku M, Nolte C, Nishikawa K, Wang B, Aoki S, Kettenmann H, Wada K: Anti-inflammatory effects of BK in microglia. The Fifth Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Kitakyushu, Japan, 7. 24, 2005
- 5) Goto A, Wang YL, Setsube R, Osaka H, Sakurai M, Kabuta T, Sawa A, Ishiura S, Wada K: Proteomic and histochemical analysis of sciatic nerve proteins in gracile axonal dystrophy (GAD) mouse. 4th General Meeting of the International Proteolysis Society, Quebec, Canada, 10. 18, 2005
- 6) Liu W, Wang Y, Wada E, Murata M, Mochizuki H, Wada K, Kanazawa I: RNAi treatments at early development stages yield significant beneficial effects in Huntingtons disease model mice. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA, 11. 12, 2005
- 7) Noda M, Sato A, Manago Y, Nishikawa K, Amano T, Aoki K, Wada E, Osaka H, Setsube R, Sakurai M, Aoki S, Wada K: A possible role of parkin in neurotransmission ; potentiation of P2X receptor channels. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting. Washington DC, USA, 11. 13, 2005
- 8) Furuta A, Rothstein JD, Iwaki T, Wada K: Lack of glutamate transporter expression in the swollen astrocytic processes during status epilepticus. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA, 11. 13, 2005
- 9) Sekiguchi M, Zushida K, Yoshida M, Kamichi S, Santo-Yamada Y, Kumanogo H, Yokosuka M, Sahara Y, Nakamura S, Yuasa S, Wada K: Dystrophin deficiency facilitates mouse defensive behavior. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA, 11. 13, 2005
- 10) Zushida K, Wada K, Sekiguchi M: A potentiator of AMPA receptors, PEPA, accelerates the decay of conditioned fear responses in mice. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA, 11. 15, 2005

- 11) Noda M, Ifuku M, Farber K, Seike T, Wang B, Kettenmann H, Wada K: Protective effects of kinins via microglia in the brain. Asian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asian Core Program, Fukuoka, Japan. 1. 26, 2006
- 12) Noda M, Ifuku M, Farber K, Kettenmann H, Wada K: Kinin-induced microglial migration and anti-inflammatory effects in the central nervous system. 37th Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, Portland, USA, 3. 13, 2006
- 13) Sekiguchi M: Emotional disturbance in dystrophin-deficient mdx mice. Sixth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies “Further progress toward therapy for muscular dystrophies”, Paris, France, 7. 1, 2005

(3) 一般学会

- 1) 関口正幸, 圖子田 康, 吉田瑞子, 上地さり, 山田祐子, 佐原資謹, 和田圭司: Dystrophin のマウス中枢における機能についての研究. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 25, 2005
- 2) 和田圭一郎, 山田正典, 安田 徹, 平井幸彦, 小坂 仁, 望月秀樹, 島田 隆, 和田圭司, 水野美邦: AAV ベクターを用いた UCHL-1 過剰発現系における神経細胞死の検討. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 25, 2005
- 3) 安田 徹, 仁平友子, 和田圭一郎, 和田圭司, 水野美邦, 望月秀樹: UCH-L1 transgenic マウスにおける a-synuclein の過剰発現. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 26, 2005
- 4) 吉田瑞子, 和田圭司: mdx マウスでカルシウム摂取制限は骨格筋崩壊を進行させる. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 26, 2005
- 5) 王 玉来, 節家理恵子, 望月秀樹, 小坂 仁, 市原伸恒, 野田百美, 水野美邦, 青木俊介, 和田圭司: UCH-L1I93M Tg mice is an useful model of Parkinson’s disease. 第28回日本神経科学学会大会, 横浜, 7. 26, 2005
- 6) 櫻井省花子, 鮎川幸一, 節家理恵子, 西川香里, 青木俊介, 野田百美, 和田圭司: UCH-L1 Regulates the Morphology of Neural Progenitor Cells and Modulates their Differentiation. 第28回日本神経科学学会大会, 横浜, 7. 26, 2005
- 7) 圖子田 康, 和田圭司, 関口正幸: A potentiator of AMPA receptors, PEPA, accelerates the extinction of fear memory through AMPA receptors. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 27, 2005
- 8) 青木俊介, 西川香里, 孫 英傑, 王 玉来, 小坂 仁, 和田圭司: Solo, a membrane-associated Trio isoform, regulates early endosomes in Purkinje neurons. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 27, 2005
- 9) 関口正幸, 圖子田 康, 吉田瑞子, 上地さり, 山田祐子, 熊ノ郷晴子, 横須賀 誠, 佐原資謹, 中村 俊, 和田圭司: Deficit of dystrophin facilitates mouse defensive behavior. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 28, 2005
- 10) 有村由貴子, 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, 野田百美: P2X受容体反応に及ぼすパーキンソン病原因遺伝子パーキンおよび alpha-シヌクレインの影響. 生理学研究所研究会: 生理機能制御および病態におけるプリン作動性シグナリングの役割とその分子機構. 岡崎生理学研究所, 9. 1, 2005
- 11) 王 冰, パナシュ・ウルリケ, 波田野佳子, 青木俊介, ケテンマン・ヘルマト, 和田圭司, 野田百美: Expression and function of KCNQ channels in microglia. 第48回日本神経化学学会大会, 福岡,

9, 28, 2005

- 12) 安田 徹, 仁平友子, 和田圭一郎, 和田圭司, 水野美邦, 望月秀樹: Analysis for functional interaction between alfa-synuclein and UCH-L1 proteins in vivo. 第48回日本神経化学会大会, 福岡, 9, 28, 2005
- 13) 野田百美, 真子好正, 佐藤あゆみ, 西川香里, 天野大樹, 青木公三子, 和田恵津子, 小坂仁, 節家理恵子, 櫻井省花子, 王 玉来, 青木俊介, 和田圭司: A possible role of parkin and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 in neurotransmission ; potentiation of P2X receptor channels. 第48回日本神経化学会大会, 福岡, 9, 28, 2005
- 14) Yamauchi R, Wada E, Yamada D, Zushida K, Sekiguchi M, Yoshikawa M, Wada K: Effect of b-lactotensin on acute stress and memory. 第78回日本生化学会大会, 神戸, 10, 21, 2005
- 15) Naito S, Mochizuki H, Yasuda T, Mizuno Y, Furusaka M, Ikeda S, Shimizu MH, Adachi T, Suzuki J, Fujiwara S, Okada T, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: Characterization of multimetric variants related to Parkinson's disease of Ubiquitin carboxyl-Terminal hydrolase L1 in water by small-Angle neutron scattering. 第78回日本生化学会大会, 神戸, 10, 22, 2005
- 16) 井福正隆, Katrin Farber, 王 冰, Helmut Kettenmann, 和田圭司, 野田百美: ブラジキニンB₁受容体を介したミクログリアの運動性・移動性増加とその要因解析. 第10回グリア研究会, 大阪, 10, 22, 2005
- 17) 西川香里, 青木俊介, 孫 英傑, 王 玉来, 小坂 仁, 和田圭司: Modulation of neurite elongation by Purkinje neuron-specific guanine nucleotide exchange factor. 小脳プルキニエ細胞特異的に発現するグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) の神経突起伸長に関する機能解析. 第28回日本分子生物学会年会, 12, 7, 2005
- 18) 後藤章子, 王 玉来, 節家理恵子, 小坂 仁, 櫻井省花子, 株田智弘, 澤 明, 石浦章一, 和田圭司: Gracile Axonal Dystrophy (GAD) マウス坐骨神経のプロテオーム解析. Role of Ubiquitin Carboxy Terminal Hydrolase-L1 in sciatic nerve. 第28回日本分子生物学会年会, 12, 8, 2005
- 19) 大橋洋輝, 君和田友美, 西川香里, 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. Expression profile of G-protein coupled receptor genes on adult mouse brain-derived neural progenitor cells. 第28回日本分子生物学会年会, 12, 9, 2005
- 20) Amano T, Wada E, Noda M, Wada K, Sekiguchi M: Enhancement of amygdala LTP in neurotensin receptor type-1 knockout mice ; participation of the dopamine system. 第4回ニューロサイエンスワークショップin九州, 福岡, 12, 9, 2005
- 21) 和田圭司: 脳蛋白質の代謝異常と疾患. 第1回蛋白質水溶液構造研究会, 茨城, 12, 22, 2005
- 22) 井福正隆, Katrin Farber, 王 冰, 和田圭司, Helmut Kettenmann, 野田百美: ブラジキニンB₁受容体を介したミクログリアの遊走性増加および化学走性とそのメカニズム解明. 第126年会日本薬学会, 仙台, 3, 28, 2006
- 23) 北村悠輔, 君和田友美, 松本 隆, 和田圭司: 交換モンテカルロ法を用いた遺伝子制御ネットワーク推定による核内受容体ネットワークの解析. 日本バイオインフォマティクス学会, 第10回システムバイオロジー研究会, 3, 30, 2006

3. 班会議発表

- 1) 関口正幸, 圖子田 康, 吉田瑞子, 佐原資謹, 湯浅茂樹, 和田圭司: ジストロフィンのマウス中枢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」班会議, 東京, 12. 2, 2005
- 2) 大橋洋輝, 君和田友美, 西川香里, 青木俊介, 和田圭司: 成体脳由来神経幹細胞の増殖・運動性を制御するG蛋白質共役型受容体リガンドの探索. 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17年度班会議, 東京, 12. 2, 2005
- 3) 櫻井省花子, 鮎川幸一, 節家理恵子, 西川香里, 青木俊介, 和田圭司: 神経分化におけるUbiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) の役割. 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」平成17年度班会議, 東京, 12. 5, 2005
- 4) 和田圭司: 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-3年間のまとめと将来の展望-平成17年度神経疾患関連班合同研究班会議, 東京, 12. 6, 2005
- 5) 和田圭司, 劉 万兆, 王 玉来, 櫻井省花子, 金澤一郎: RNAi法を用いたポリグルタミン病治療. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「運動失調症に関する調査研究」班平成17年度班会議, 東京, 1. 12. 2006
- 6) 青木俊介, 西川香里, 平山和徳, 和田圭司: パーキンソン病の原因となるI93M変異型UCH-L1の構造機能相関. 萌芽的先端医療技術(ナノメディシン)ナノイメージング成果報告部会, 東京, 1. 27, 2006
- 7) 吉川正明, 園田荘司, 山内玲奈, 大日向耕作: 牛乳b-lactoglobulinから派生するNT2アゴニストペプチドb-lactotensinの中枢作用. 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」, CREST第3回領域内研究報告会, 大阪, 3. 6, 2006

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

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。研究活動としては、神経変性の機構を明らかにし、変性を抑制する方法を開発することによって難治性神経疾患に対する治療効果を得ることを目指し、神経変性の分子機構に関する研究を主として行なっている。

平成17年度には室長1名、流動研究員1名が新しく着任し、研究室としての体制が徐々に整いつつある。平成17年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

2) 研究者の構成

- (部 長) 荒木敏之
- (室 長) 館野美成子 (17.4.1～)、桃井 隆
- (客員研究員) 辻野精一
- (流動研究員) 齋藤文典 (17.4.1～)、平野清子 (～17.12.31)、藤田恵理子 (18.1.1～)
- (外来研究員) 高鹿依子、藤田恵理子 (～17.12.31)、水谷昭文
- (センター研究助手) 島崎由美子 (17.5.1～)、北山雅子
- (研究生・見習生) 田辺裕子、徳永慎治 (17.10.3～) 松崎鮎美、田村伊都子 (～18.2.28)、伊藤和也 (17.6.6～17.7.15)
- (研究雇用者) 尾関里美、寺西 峰

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んでいる。

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など多くの神経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) 神経変性疾患における軸索輸送低下の分子機構の解明

多くの神経変性疾患において、症状をともなった疾患の進展に先立って一部の軸索輸送の低下が特異的に見られる現象が報告されている。遺伝性筋萎縮性側索硬化症モデルマウスを例に、軸索輸送の変化の詳細と発生の分子機構の解明を行なっている。今後、障害された軸索輸送を改善することによって神経変性の抑制効果を得られるかどうかを含めて、軸索輸送と神経変性の関係を明らかにすることを目指している。

3) 神経系で発現する新規ユビキチンリガーゼファミリーの機能解析

末梢神経傷害後、傷害部位より末梢側のSchwann細胞において発現が上昇する遺伝子のスクリーニングから、RINGフィンガー領域にE3リガーゼ活性をもつ新規蛋白ファミリーを発見した。これらの蛋白は正常神経細胞にも広範に発現しており、神経細胞のシナプス顆粒放出を制御している可能性をこれまでに報告した。現在、これらの蛋白によってユビキチン化をうける基質の同定を行なってお

り、今後このファミリーの神経系における機能の全貌を明らかにすることを目指している。

4) 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おこなっている。

5) 神経系形成過程における神経細胞死の分子機構、シナプス形成、遺伝性神経変性疾患と小胞体ストレス細胞死、オートファジー形成の分子機構についての研究

○神経変性疾患とオートファジー形成—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では変性蛋白の凝集に伴い、オートファジー形成が観察される。ポリグルタミン凝集によるオートファジー形成の分子機構を解析した結果、オートファジーはポリグルタミン凝集が誘導する小胞体ストレスの下流で活性化され、その初期においては小胞体ストレス細胞死（アポトーシス）の抑制に関与していることが明らかになった。

○RA175/SynCAM欠損マウスと精巣異常—新規細胞接着蛋白RA175/SynCAMは機能シナプスの形成に関与することが明らかになっている。RA175/SynCAM欠損マウスを作製したところ、オス（ホモ）は精子形成の異常を示し、精子細胞への分化が障害されていることが明らかになった。

III. 社会活動

1) 本年度より早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づき、講義を分担し、岩崎秀雄助教授の研究室から大学院生を1名受け入れた。今後更に受け入れを拡大する予定である。

2) 荒木は、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」の平成17年度分担研究者として研究に参画した。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Le N, Nagarajan R, Wang J, LaPash C, Araki T, Schmidt R, Milbrandt J. : Nab proteins are essential for peripheral nervous system myelination . Nature Neurosci 8: 932-940, 2005
- 2) Fujita E, Urase K, Soyama A, Kouroku Y, Momoi T: Distribution of RA175/TSLC1/SynCAM, a member of the immunoglobulin superfamily, in the developing nervous system. Develop Brain Res 154: 199-209, 2005
- 3) Fujita E, Kouroku Y, Ozeki S, Tanabe Y, Toyama Y, Maekawa M, Kojima N, Senoo H, Toshimori K, Momoi T: Oligo-astheno-teratozoospermia in mice lacking RA175/TSLC1/SynCAM/IGSF4A, a cell adhesion molecule in the immunoglobulin superfamily. Mol Cell Biol 26: 718-726, 2006

(2) 総 説

- 1) 館野美成子, 高橋良輔: AMPA受容体と変異SOD1タンパク質異常, 中外医学社, Clinical Neuroscience 24: 226-229, 2005
- 2) Momoi T: Conformational Diseases and ER stress-Mediated Cell Death: Apoptotic Cell Death and Autophagic Cell Death. Curr Mol Med 6: 111-118, 2006

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒木敏之: 軸索保護による神経変性疾患の治療を目指して. 第71回新適塾「千里神経懇話会」, 7, 11, 2005
- 2) 荒木敏之: 軸索保護による神経変性疾患の治療を目指して. 2005年度 蛋白研セミナー 脳神経疾患研究の最前線, 11, 25, 2005
- 3) 荒木敏之: 軸索保護による神経変性疾患の治療を目指して. 第111回 日本解剖学会シンポジウム, 3, 30, 2006

(2) 国際学会

- 1) Momoi T, Kouroku Y, Fujita E: Rapamycin reduces polyglutamine toxicity via eIF 2alpha phosphorylation-mediated LC3 conversion, a key step for autophagy induction. IIMeeting on the MOLECULAR MECHANISMS OF NEURODEGENERATION, Milano, Italy, 5. 10, 2005
- 2) Kouroku Y, Fujita E, Kaufman RJ, Momoi T: ER Stress-mediated PERK/EIF2a Phosphorylation Inhibits Poly- Glutamine Aggregation Via Stimulating LC3 Conversion. Programmed Cell meeting, New York, USA, 9. 23, 2005
- 3) Sasaki Y, Araki T, Milbrandt J. A role for NAD biosynthetic pathway in protection against axonal degeneration Program No. 339. 19. The Society for Neuroscience, 35th annual meeting. Washington, DC, USA, 11. 15, 2005

(3) 一般学会

- 1) 館野美成子, 井上真理子, 荒木敏之, 高橋良輔: SOD1構造異常体の毒性仮説: 軸索輸送障害への関与. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7, 26, 2005
- 2) Fujita E, Kouroku Y, Momoi T: A Novel isoform of RA175/TSLC1/SynCAM expressed in the brain. 第28回日本神経科学学会大会, 横浜, 7, 27, 2005
- 3) Fujita E, Yamada D, Kojima N, Senoo H, Murakami Y, Momoi T: Oligo-Asthenozoospermia in Mice Lacking RA175/TSLC1/SynCAM, a new Cell Adhesion Molecule. 第78回日本生化学会大会, 神戸, 10, 20, 2005
- 4) 荒木敏之, 佐々木 洋: NAD依存性軸索保護法を用いたワーラー変性の抑制. 第28回日本分子生物学会, 福岡, 12, 7, 2005
- 5) Tanabe Y, Fujita E, Kouroku Y, Kasahara T, Momoi T: Molecular Organization of RA175/TSLC1/SynCAM, During Neuronal Differentiation. 第28回日本分子生物学会, 福岡, 12, 7, 2005
- 6) Fujita E, Tanabe Y, Murakami (Kouroku) Y, Toyama Y, Maekawa M, Kojima N, Senoo H, Toshimori K, Momoi T: Oligo-Asthenozoospermia in Mice Lacking RA175/TSLC1/

SynCAM, a Cell Adhesion Molecule. 第28回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 2005

- 7) 片桐千華, 小澤真紀, 仲西城太郎, 藤田恵理子, 相場節也, 桃井 隆, 日比野利彦: 脱核に関するカスパーゼ14とその調節因子SCCA1. 第28回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 8, 2005
- 8) 久原真, 千葉進, 松本博之, 荒木敏之, 堀尾嘉幸: NAD依存的ヒストン脱アセチル化酵素Sir2alpha (SIRT1) の未分化神経系細胞における機能の解析. 12. 9, 2005

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: 神経軸索変性過程に関する研究 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17年度 班会議, 東京, 12. 5, 2005
- 2) 桃井 隆: 細胞内膜輸送系障害を原因とする筋疾患と治療薬物の開発. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12. 3, 2005
- 3) 館野美成子, 荒木敏之, 高橋良輔: SOD1凝集体の軸索内移動 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「筋萎縮性側索硬化症の画期的治療法に関する研究」班 平成17年度班会議, 東京, 1. 20, 2006

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先端的研究を行っている。平成17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
(センター研究助手) 小内玲子, 久米秀明
(研究費雇上) 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) の治療法開発研究

ADの予防・治療法開発を目的として、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-γセクレターゼ複合体に関する研究を実施した。

BACE1は主に神経細胞に発現している膜結合型プロテアーゼであるが、その機能調節メカニズムは不明である。我々はこの問題をBACE1に結合するタンパクの観点から研究してきた。今年度には、膜タンパク Reticulon4-B (Nogo-B), Reticulon4-C (Nogo-C), Reticulon3がBACE1と相互作用し、BACE1によるアミロイド前駆体タンパクの切断、Aβ生成を抑制する作用を持つこと、Reticulon3が脳の神経細胞に発現していることなどを明らかにした。この成果はADの治療開発に結び付く可能性があり、さらに詳しい解析を継続中である。また、BACE1を過剰発現する神経系細胞において、全長型BACE1の細胞外放出という興味深い現象を見出し、報告した。

プレセニリン-γセクレターゼ複合体の構成因子APH-1の機能的役割について解析を行った。第4膜貫通領域のGxxxG配列を破壊した変異体を用いる解析により、この部位がAPH-1タンパクの安定性とプレセニリン複合体集合に重要であることを明らかにした。

2) その他の病態研究

アミロイド前駆体タンパクのカスパーゼ切断に関連して生成するN末を欠くAβ (Aβ 5-40/42) に関する研究を継続した。特に、AD病態におけるこの特殊なAβの意義を調べるため、特異的抗体の作製を行った。

国立長寿医療センターと共同で、Aβに結合する新規タンパクAB-DIPを同定し、その作用を分析した。その他、複数の施設と共同研究を実施し、研究成果に貢献した。

(部長 山村 隆)

III. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Saito S, Takahasi-Sasaki N, Araki W: Identification and characterization of a novel human APH-1b splice variant lacking exon 4. *Biochem Biophys Res Comm* 330: 1068-1072, 2005
- 2) Lakshmana MK, Araki W, Tabira T: Amyloid β peptide binds a novel death-inducing protein, AB-DIP. *FASEB J* 19: 1362-1364, 2005
- 3) Murayama SK, Kametani F, Araki W: Extracellular release of BACE1 holoproteins from human neuronal cells. *Biochem Biophys Res Comm* 338: 800-807, 2005
- 4) Hasegawa T, Ukai W, Jo DG, Xu X, Mattson MP, Nakagawa M, Araki W, Saito T, Yamada T: Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic A β 42: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 80: 869-876, 2005
- 5) Hamano T, Mutoh T, Tabira T, Araki W, Kuriyama M, Mihara T, Yano S, Yamamoto H: Abnormal intracellular trafficking of high affinity nerve growth factor receptor, Trk, in stable transfectants expressing presenilin 1 protein. *Mol Brain Res* 137: 70-76, 2005
- 6) Shiraishi H, Marutani T, Wang HQ, Maeda Y, Kurono Y, Takashima A, Araki W, Nishimura M, Yanagisawa K, Komano H: Reconstitution of γ -secretase by truncated presenilin (PS) fragments revealed that PS C-terminal transmembrane domain is critical for formation of γ -secretase complex. *Genes Cells* 11: 83-93, 2006

(2) 総 説

- 1) 荒木 亘: Reticulonと β セクレターゼ. *日本認知症学会誌* 19, 266-272, 2005

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Murayama SK, Kametani F, Araki W: Extracellular release of full-length BACE1 proteins. 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 11. 20, 2005

(2) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 村山紀代子, 斎藤伸哉, 亀谷富由樹: BACE1と相互作用する膜タンパク NogoBの同定. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 25, 2005
- 2) 武藤多津郎, 三原貴照, 矢野成明, 平林義雄, 田平 武, 荒木 亘, 上田真努香, 山本紘子: 変異プレセニリン1 (PS1) と糖脂質合成との異常な関係. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 25, 2005
- 3) 荒木 亘, 斎藤伸哉, 村山紀代子: Roles of two APH-1 forms in presenilin complexes. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 28, 2005
- 4) 村山紀代子, 斎藤伸哉, 亀谷富由樹, 秋山治彦, 荒木 亘: BACE1と相互作用する膜タンパク NogoBおよびRTN3によるA β 産生抑制. 第24回日本痴呆学会, 大阪, 9. 30, 2005
- 5) 武田和也, 荒木 亘, 原 英夫, 高橋慶吉, 田平 武: アルツハイマー病におけるA β 5-40/42の意義. 第24回日本痴呆学会, 大阪, 10. 1, 2005
- 6) 丸谷寿裕, 白石博久, 王 華芹, 荒木 亘, 西村正樹, 柳澤勝彦, 駒野宏人: Characterization

of γ -secretase complex reconstituted by truncated presenilin (PS) fragments. 第47回日本
神経化学会大会, 福岡, 9.28, 2005

- 7) Marutani T, Shiraishi H, Wang H-Q, Araki W, Nishimura M, Yanagisawa K, Komano
H: Analysis of active γ -secretase complex reconstituted by truncated presenilin (PS)
fragments. 第78回日本生化学会大会, 神戸, 10.22, 2005

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

疾病研究第七部は、主に非侵襲的脳機能検査法を用いて、さまざまな高次脳機能障害を呈する疾患の研究を行っている。特に、身体と心の共通制御神経機構とその病態生理の解明、ならびに環境不適合性病態に対する「情報医療」の開発を目指した研究を重点的に推進している。

前任の金子清隆部長の転出に伴い、大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所から本田学が平成17年9月に当部部長に着任し、新しい体制がスタートした。平成17年11月には花川隆第一研究室長が、平成18年1月には森本雅子第二研究室長、上野修流動研究員、八木玲子流動研究員がそれぞれ着任し、研究推進体制が一通り整い、現在精力的に研究施設の立ち上げを行っている。平成18年3月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである。

- (部 長) 本田 学 (17.9.1～)
- (室 長) 花川 隆 (17.11.16～), 森本雅子 (18.1.1～)
- (流動研究員) 上野 修 (18.1.1～), 八木玲子 (18.1.1～)
- (センター研究助手) 赤迫こずえ (18.1.16～)
- (研 究 生) 進藤誠悟 (17.12.1～)

II. 研究活動及び研究紹介

今年度は、これまでの所属機関における研究成果をまとめつつ、研究施設の整備を行った。今年度発表した研究成果のうち、当部で今後実施する研究に関連の深いものを紹介する。

(1) 人間の可聴域上限を超える高周波振動の体表面受容に関する研究

可聴域上限を超える高周波成分を豊富に含む非定常な音は、聴く人の脳幹、視床、視床下部を含む脳深部を活性化し、それを反映したさまざまな生理、心理、行動反応をひきおこすことが知られている（ハイパーソニック・エフェクト：HSE）。私たちは、高周波成分を耳に選択的に呈示したときにはHSEが発生せず、逆に高周波成分を耳以外の体表面に呈示した時にHSEが発生することを示した。このことは、既知の気導聴覚系以外に体表面になんらかの未知の振動情報受容メカニズムが存在することを示唆している。

(2) 経頭蓋磁気刺激による運動野神経活動の強度依存性変化に関する研究

磁気共鳴機能画像（fMRI）と経頭蓋磁気刺激（TMS）の同時施行は、TMS刺激部位に加え、刺激部位と解剖学的に結合している脳部位の活動も計測できることから、脳内の解剖学的結合を明らかにする手段の一つとして注目されている。現在、TMS強度を変化させながらfMRI計測を行うことでTMS刺激とfMRI信号のdose-response profileを明らかにする研究を行っており、拡散テンソル画像による脳内結合の検討及び拡散測定を通じた新しい脳機能イメージング法の確立に結びつけていく予定である。

また今後、当部で取り組んでいこうと考えている主な研究テーマについて紹介する。

(1) 身体と心の共通制御機構とその病態生理の解明に関する研究

さまざまな非侵襲脳機能計測法を統合的に用いることにより、脳内における身体と心の制御に共通の作動原理を明らかにするとともに、それらの障害がひきおこす疾患の病態生理についての理解を新しい角度から深めていく。そして、パーキンソン病やジストニアなどの運動機能性疾患、あるいはア

ルツハイマー病をはじめとする認知症など、これまで運動あるいは認知機能の選択的障害と考えられてきたさまざまな神経疾患に対する、運動と認知とを協調させた新しいリハビリテーションのパラダイムを開発する。また、大きな社会問題となっている子供の発達と教育の問題に対して、人間の脳の仕組みと適合性の高い教育プログラムの開発へと繋げていく。こうした一連の研究を通して、「こころの荒廃」という人文社会的色彩の強い問題に、脳科学の立場から迫るための手がかりをつかみたいと願っている。

(2) 環境不適合性病理に対する「情報医療」の開発に関する研究

現代脳科学の最大の発見のひとつである「脳における〈物質〉と〈情報〉の等価性」は、ある種の情報の存在や欠乏が、脳を介して心身の状態に無視できない影響を及ぼす可能性を示唆している。人間の遺伝子が進化的に形成された有力な候補地である熱帯雨林の自然環境音には、可聴域上限を超える高周波成分が豊富に含まれるのに対して、人工的な都市環境音には高周波成分がほとんど含まれないこと、高周波成分を豊富に含む音は、脳幹、視床、視床下部を含む脳深部を活性化し、後頭部優位律動脳波の α 帯域成分パワーの増大、ストレスホルモンの減少、免疫活性の向上、音の快適な受容、刺激受容行動の促進といった総合的な反応（HSE）を導くことに着目し、情報環境の適正化によって心身の病理にアプローチする〈情報医療〉とも呼ぶべき新しい統合医療の開拓を目指した研究を推進していく。

III. 社会活動

本田は文部科学省研究振興局学術調査官を併任し、科学研究費補助金の審査、評価及び研究の促進について、調査、指導及び助言にあたっている。同時に、科学技術振興機構社会技術研究開発センターに設置された「脳神経倫理研究ボード」のコア・ワーキングメンバーとして、近年の脳科学の急速な発展に伴って発生してきた生命倫理の新しい課題を研究しつつ、適切な提言を行っている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kakigi R, Nakata H, Inui K, Hiroe N, Nagata O, Honda M, Tanaka S, Sadato N, Kawakami M: Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *Eur J Pain* 9: 581-589, 2005
- 2) Kato H, Honda M: Multiplicatively modulated exponential autoregressive model for corticomuscular functional coupling. *Signal Processing* 85: 1287-1300, 2005
- 3) Sadato N, Okada T, Honda M, Matsuki K, Yoshida M, Kashikura K, Takei W, Sato T, Kochiyama T, Yonekura Y: Cross-modal integration and plastic changes revealed by lip movement, random-dot motion and sign languages in the hearing and deaf. *Cereb Cortex* 15: 1113-1122, 2005
- 4) Saito DN, Yoshimura K, Kochiyama T, Okada T, Honda M, Sadato N: Cross-modal binding and activated attentional networks during audio-visual speech integration: a functional MRI study. *Cereb Cortex* 15: 1750-1760, 2005
- 5) Tanabe HC, Honda M, Sadato N: Functionally segregated neural substrates for arbitrary audiovisual paired-association learning. *J Neurosci* 25: 6409-6418, 2005
- 6) Tanaka S, Honda M, Sadato N: Modality-specific cognitive function of medial and lateral

- human Brodmann area 6. *J Neurosci* 25: 496-501, 2005
- 7) Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K, Sadato N: The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study. *Cereb Cortex* 16: 669-675, 2006
 - 8) Oohashi T, Kawai N, Nishina E, Honda M, Yagi R, Nakamura S, Morimoto M, Maekawa T, Yonekura Y, Shibasaki H: The role of biological system other than auditory air-conduction in the emergence of the hypersonic effect. *Brain Res* 1073-1074: 339-347, 2006
 - 9) Dong Y, Nakamura K, Okada T, Hanakawa T, Fukuyama H, Mazziotta JC, Shibasaki H: Neural mechanisms underlying the processing of Chinese words: an fMRI study. *Neurosci Res* 52: 139-145, 2005
 - 10) Hanakawa T, Parikh S, Bruno MK, Hallett M: Finger and face representations in the ipsilateral precentral motor areas in humans. *J Neurophysiol* 93: 2950-2958, 2005
 - 11) Matsumoto R, Ikeda A, Hitomi T, Aoki T, Hanakawa T, Miki Y, Tomimoto H, Shimohama S, Shibasaki H: Ictal monoparesis associated with lesion in the primary somatosensory area. *Neurology* 65: 1476-8, 2005
 - 12) Wu WC, Van Gelderen P, Hanakawa T, Yaseen Z, Cohen LG: Induction of lasting changes in blood flow and blood oxygenation of the somatosensory cortex following peripheral nerve stimulation. *Neuroimage* 27: 872-884, 2005
 - 13) Fridman E, Immisch I, Hanakawa T, Bohlhalter S, Waldvogel D, Kansaku K, Wheaton L, Wu T, Hallett M: The role of the dorsal stream for gesture production. *Neuroimage* 29: 417-428, 2006
 - 14) Garraux G, Goldfine A, Bohlhalter S, Lerner A, Hanakawa T, Hallett M: The midbrain hypothesis in Tourette's syndrome: a reappraisal using voxel-based morphometry. *Ann Neurol* 59: 381-385, 2006
 - 15) Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Fushimi Y, Miki Y, Fukuyama H, Hashimoto N: Early experience with 3-tesla magnetic resonance tractography in the surgery of cerebral AVMs in and around the visual pathway. *Neurosurgery* 58: 331-337, 2006
 - 16) Mikuni N, Ikeda A, Hayase Y, Amano S, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N: Surgical resection of an epileptogenic cortical dysplasia in the deep foot sensorimotor area. *Epilepsy Behav* 7: 559-562, 2006
 - 17) Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, Urayama S, Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K: Diffusion tensor fiber tractography: Intra-individual comparison using 3 T and 1.5 T MRI. *Radiology* 238: 668-678, 2006

(2) 著 書

なし

(3) 総 説

- 1) 本田 学: 計測を拒む美と快をいかに測るか～感情・感性のイメージング. *科学* 75: 719-725, 2005
- 2) 本田 学: 後頭部優位律動脳波の神経基盤－脳血流画像による検討－. *臨床脳波* 47: 357-361,

2005

- 3) 三枝隆博, 花川 隆, 池田昭夫: MRIによるてんかん焦点の同定. 最新医学 60: 1013-1017, 2005

(4) その他

- 1) 本田 学, 仁科エミ, 河合徳枝, 八木玲子, 森本雅子, 前川督雄, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクト発現メカニズムの生理学的検討. 日本音響学会2006年春季研究発表会講演論文集: 449-450, 2006
- 2) 森本雅子, 仁科エミ, 河合徳枝, 本田 学, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクト誘起音源の構造解析のための最大エントロピースペクトルアレイ法による複雑性解析手法について. 日本音響学会2006年春季研究発表会講演論文集: 735-736, 2006
- 3) 仁科エミ, 河合徳枝, 八木玲子, 本田 学, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクトの応用による市街地音環境創造のためのコンセプト・デザイン. 日本音響学会2006年春季研究発表会講演論文集: 861-862, 2006
- 4) 仁科エミ, 河合徳枝, 八木玲子, 森本雅子, 上野 修, 本田 学, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクトの応用によるモデル地区の音環境創造総合計画. 日本音響学会2006年春季研究発表会講演論文集: 863-864, 2006

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 本田 学: 情報環境不適合が誘導する病理の克服に向けて. 厚生労働省精神・神経疾患委託費研究事業発達障害関係合同シンポジウム招待講演, 東京, 1. 11, 2006
- 2) 本田 学: 計測を拒む美と快をいかに測るか～感性の脳機構イメージング～. 情報処理学会ヒューマンインターフェース研究会特別講演, つくば, 1. 13, 2006
- 3) 本田 学: 音楽への生理学的アプローチは可能か?～ケーススタディ: ハイパーソニック・エフェクト～. 第83回日本生理学会大会シンポジウム, 前橋, 3. 29, 2006

(2) 国際学会

- 1) Murase M, Saito DN, Kochiyama T, Tanabe HC, Tanaka S, Aramaki Y, Honda M, Sadato N: Involvement of the orbitofrontal cortex in the cross-modal integration during lipreading: a functional MRI study. The 35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 11. 14, 2005
- 2) Uchiyama Y, Toyoda H, Honda M, Yoshida H, Kochiyama T, Ebe K, Sadato N: The role of interhemispheric control of Broca's area for syntactic processes. The 35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 11. 15, 2005
- 3) Aramaki Y, Honda M, Sadato N: Bimanual symmetric finger movement activates the non-dominant motor cortex less than unimanual non-dominant finger movement. 35th Annual Meeting Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 11. 16, 2005

(3) 一般学会

- 1) 荒牧 勇, 本田 学, 定藤規弘: 両手鏡像運動時における右一次運動野の活動低下. 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会, 岡崎, 3. 11, 2006

- 2) 村瀬未花, 齋藤大輔, 河内山隆紀, 田邊宏樹, 田中悟志, 荒牧 勇, 本田 学, 定藤規弘: 読唇における異種感覚統合への前頭眼窩皮質の関与: 機能的MRI研究. 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会, 岡崎, 3. 12, 2006
- 3) 大塩立華, 田中悟志, 定藤規弘, 本田 学: 空間情報の脳内操作における運動前野と頭頂葉の機能分担. 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会, 岡崎, 3. 12, 2006
- 4) 齋藤大輔, 豊田浩士, 岡田知久, 本田 学, 米倉義晴, 定藤規弘: 熟練者における触覚弁別の神経基盤: 磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた研究. 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会, 岡崎, 3. 12, 2006
- 5) 内山祐司, 豊田浩士, 本田 学, 吉田晴世, 河内山隆紀, 江部和俊, 定藤規弘: 左下前頭回における文法処理機能の分離. 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会, 岡崎, 3. 12, 2006
- 6) 本田 学, 仁科エミ, 河合徳枝, 八木玲子, 森本雅子, 前川督雄, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクト発現メカニズムの生理学的検討. 日本音響学会2006年春季研究発表会, 東京, 3. 16, 2006
- 7) 森本雅子, 仁科エミ, 河合徳枝, 本田 学, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクト誘起音源の構造解析のための最大エントロピースペクトルアレイ法による複雑性解析手法について. 日本音響学会2006年春季研究発表会, 東京, 3. 17, 2006
- 8) 仁科エミ, 河合徳枝, 八木玲子, 森本雅子, 上野 修, 本田 学, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクトの応用によるモデル地区の音環境創造総合計画. 日本音響学会2006年春季研究発表会, 東京, 3. 17, 2006
- 9) 仁科エミ, 河合徳枝, 八木玲子, 本田 学, 大橋 力: ハイパーソニック・エフェクトの応用による市街地音環境創造のためのコンセプト・デザイン. 日本音響学会2006年春季研究発表会, 東京, 3. 17, 2006

(4) その他
なし

3. 班会議発表

- 1) 本田 学, 大塩立華, 田中悟志, 花川 隆, 定藤規弘: 感覚運動制御と高次認知機能が共有する神経機構と作動原理の解明. 統合脳冬の合同班会議, 東京, 12. 22, 2005

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に背景を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も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、社会性行動の発達機構について発生神経生物学的な研究を行い、行動解析、その基盤となっている神経回路ネットワークの発達とその可塑性に関し、総合的な解析を進めている。

II. 研究活動及び研究紹介

- a. 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。先に、DNA chipを用いたスクリーニングによって領域特異的発現を調べた遺伝子について、皮質ニューロンの移動と分化制御との関連を解析した(船津宣雄, 流動研究員)。また、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を制御する遺伝子の機能について解析を行っている(小牟田緑 東京理科大学大学院後期博士課程)。
- b. 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6, 8, 11分子に注目しその発現調節領域の特定すべく、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)。その結果、カドヘリン遺伝子のヘンハンサーが複数同定され、遺伝子発現の時期、組織部位を制御するモジュール構造の全貌が明らかにされつつある。
- c. 神経回路は遺伝子プログラムと個体の経験によって形成される。この相互作用は生後の臨界期と呼ばれる外的刺激に高感受性の時期にとくに顕著に生じ、その効果はその後の神経回路の機能特性を規定する。我々はこの時期の神経活動に依存した回路形成機構について、脳由来神経栄養因子BDNFの作用を解析している。とくに皮質抑制性ニューロンの発達に関し、形態、機能の両面から詳細な解析を行った(伊丹千晶, 河野朋子センター研究員)。またBDNFによるAMPA受容体のシナプス部位への移動、安定化の仕組みを解析し、TRPチャンネルをはじめ、多様なカルシウムシグナルがBDNFの下流で機能していることを明らかにした(中田博子 流動研究員)。
- d. 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)。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を継続するとともに、神経細胞での発現が高いと考えられているT2受容体の発現と機能について解析を進めた。
- e. 我々は脳機能の発生学的、発達的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海馬CA1領域におけるシナプス機能異常と文脈依存性学習の異常を見出している（佐原資謹 流動研究員，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（堀江真一郎，東京医科歯科大，博士課程前期）。また、情動系の発達やストレスの仕組みを明らかにするための研究も開始されている（國本正子 流動研究員）。

- f. 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、マンガン造影補助剤として用いることにより、小動物を対象とした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）。
- g. 神経回路形成とシナプス可塑性の研究を土台として、社会性行動の発達に関する発生神経生物学的な研究を開始している（小柴満美子，クレスト研究員）。これは、ヒヨコやマーモセットを対象として、親子関係とは独立なpeer relationshipの発達を行動学的に解析し、社会性行動の発達の仕組みを解明することを目的としている。より長期的には、自閉症を含む発達障害の克服のための病因解明，治療法の開発に繋がる成果を生み出すことを期待している。

III. 社会的活動

ミレニアムプロジェクトの後を受けてスターとした基盤研研究において、我々は、これまでに明らかにされた家族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、そのcSNPの多型解析を進めた結果、疾病3部刃部長，同4部和田部長の協力を得て、疾患との関連を突き止めることに成功した（福本典子外来研究補助員）。また、前年度に引き続き、萌芽的先端医療技術開発研究事業，通称ナノメディシンに参加し、神経機能分子のイメージングという研究課題につき、疾病4部和田部長，微細構造研究部諸根室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) Arai Y, Funatsu N, Numayama-Tsuruta K, Nomura T, Nakamura S, Osumi N: Role of Fabp7, a downstream gene of Pax6, in the maintenance of neuroepithelial cells during early embryonic development of the rat cortex. J Neurosci 25(42): 9752-9761, 2005
- 2) Nagase T, Nagase M, Osumi N, Fukuda S, Nakamura S, Ohsaki K, Harii K, Asato H, and Yoshimura K: Craniofacial anomalies of the cultured mouse embryo induced by inhibition of sonic hedgehog signaling: an animal model of holoprosencephaly. J Craniofac Surg 16(1): 80-88, 2005
- 3) Hoshino M, Yoshimori T, Nakamura S: Small GTPase proteins Rin and Rit bind to Par6 GTP-dependently and regulate cell transformation. J Biol Chem 280(24): 22868-22874, 2005
- 4) Koshiba M, Yohda M, Nakamura S: Topological relation of chick thalamofugal visual

projections with hyper pallium revealed by three color tracers. *Neurosci Res* 52(3): 235-242, 2005

(2) 著 書

- 1) Inoue T: Brain Development. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, 2nd Ed. (Edited by R. A. Meyer, Wiley-VCH) 2: 87-131, 2004

(3) 総 説

- 1) 井上高良: 大脳皮質形成時に見られる領域および層特異的な遺伝子発現とその意義 生体の科学, 医学書院, 56: 266-271, 2005

(4) そ の 他

特許出願公開 出願人 国立精神・神経センター総長, 株式会社鹿児島超音波総合研究所, 発明者 嶋原学徳, 中村 俊, 小柴満美子, 突刺注入法, 装置および注入針, 公開日 平成17年12月8日

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nakamura S, Koshiha M: 行動パターンを決定する発達期の環境因子: 臨界期とその分子メカニズム, 日本生理学会シンポジウム, 前橋, 3, 28, 2006

(2) 国際学会

- 1) Inoue T, Inoue Y, Asami J, Izumi H, Nakamura S and Krumlauf R: Analysis of gene regulatory elements for mouse *Cdh6* expression in the nervous system. 15th International Society of Developmental Biologists Congress, Sydney Australia, 9. 5-6, 2005
- 2) Itami C, Kimura F, Nakamura S: BDNF controls functional differentiation of GABAergic interneurons innervated by thalamic input during cortical development. the Neuroscience 35th Annual Meeting SfN, Washington, DC, USA, 11. 15, 2005

(3) 一般学会

- 1) 井上高良, 浅見淳子, 井上由紀子, 泉 仁美, 中村 俊, Krumlauf, R: マウスカドヘリン6遺伝子の時空間特異的発現に必要な制御領域の同定. 第38回日本発生生物学会, 仙台, 7. 2, 2005
- 2) 伊丹千晶, 木村文隆, 中村 俊: 視床支配を受けるGABA抑制性細胞の発達期機能分化に対するBDNFの作用. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 26, 2005
- 3) 井上高良, 井上由紀子, 泉 仁美, 浅見淳子, 中村 俊, Krumlauf, R: マウスタイプ2型カドヘリン遺伝子座のBACトランスジェニックシステムを用いた転写制御機構解析. 第28回 日本神経科学学会, 横浜, 7. 27, 2005
- 4) 小柴満美子, 中村 俊: 社会的意味の共生と情動表現—自閉症の理解をめざして. 思考と言語研究会, 東京, 9. 16, 2005
- 5) 小柴満美子, 嶋原学徳, 中村 俊: 生体高分子のin vivoにおける局所送達法と機能評価法の開発. 分子生物学会, 福岡, 12. 8, 2005

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

本研究部では、電子顕微鏡技術を含む機能形態学的手法と発生工学的手法を統合的に用いて、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を目的とする。特に皮質ならびに神経核形成と回路発達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。1) 細胞内シグナル伝達系による高次脳機能の制御とその障害に関わる分子神経機構、2) 中枢神経系の形態形成とその障害に関わる分子細胞生物学的機構、3) 先導的手法を用いた神経系の微細形態の解明、を中心とした研究活動を行っている。

本年度は服部功太郎が室長として新たに参加した。中平英子、長谷川明子の両流動研究員は任期を終了した。平成17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) | 藤井秀太, 諸根信弘, 服部功太郎 (17.5.1~) |
| (流動研究員) | 中平英子, 長谷川明子, 相馬美歩, 加藤怜子 |
| (センター研究助手) | 松本千佳子 |
| (客員研究員) | 片山栄作 (東京大学), 西塚雅子 (順天堂大学) |
| (外来研究員) | 小塚芳道 (千葉県地域産業振興センター) (~17.8.31) |
| (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) | 甲斐信行 (福島県立医科大学), 増田知之 (福島県立医科大学),
前川素子 (東北大学), 伊早坂智子 (大阪大学), 野田岳志 (東京大学),
宮川和也 (星薬科大学), 赤間久彦 (星薬科大学) |

II. 研究活動及び研究紹介

1) 細胞内シグナル伝達系による高次脳機能の制御

a. Fynチロシンキナーゼによるドーパミン受容体-NMDA受容体間シグナル伝達機構の解明 (服部, 伊早坂)

正常マウスに抗精神病薬 haloperidol を投与すると急性パーキンソン症状を誘発し、線条体における Fyn の活性化と NMDA 受容体のリン酸化亢進が認められるが、Fyn 欠損マウスではこれらの反応がおこらないことを既に明らかにしていた。この現象の分子基盤として、線条体においてドーパミン受容体の阻害により Fyn 依存性の NMDA 受容体の活性化が生じていることが予測された。そこでこの仮説を検証するため、代謝研究部の内野室長との共同研究により、線条体初代培養神経細胞を用いたカルシウムイメージングを行った。野生型線条体神経細胞のドーパミン受容体阻害により NMDA 受容体イオンチャネル活性の亢進が認められたが、Fyn 欠損由来細胞ではこのような現象は認められなかった。一方、haloperidol により Fyn 依存性にチロシンリン酸化の亢進する蛋白が NMDA 受容体以外にも存在することが判明し、TOF-MS 解析により細胞骨格系蛋白、転写因子を含む 12 種類の蛋白を同定した。

b. 恐怖情動記憶消去の分子神経機構 (伊早坂, 服部)

Fyn チロシンキナーゼ欠損マウスは条件恐怖反応が亢進するとともに、その消去過程にも障害があることをすでに明らかにしている。恐怖情動記憶の消去過程の障害は PTSD のモデルとなり、消

去過程を促進するメカニズムの解明はPTSD治療法の開発につながる。そこで、恐怖情動記憶消去に関連した蛋白質リン酸化の変動解析を脳の各部位について網羅的に行い、治療薬開発の標的となる分子の探索を行っている。

c. Fyn チロシンキナーゼ欠損マウスの扁桃体における遺伝子発現の網羅的解析 (湯浅, 甲斐)

Fyn 欠損マウスは強い恐怖情動を示し、情動表出に関わる扁桃体の興奮性が亢進している。この分子メカニズムを調べる目的で、NMDA 刺激した Fyn 欠損マウスと野生型の扁桃体垂核をレーザーマイクロダイセクションで切り出し、cDNA アレイを用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、Fyn 欠損マウスの中心核で発現が特異的に低下する遺伝子 mKIAA1577 を見いだした。mKIAA1577 は SWIM zing finger モチーフをもち、MAP kinase シグナル伝達系に関わることが示唆された。中心核は情動に関わる情報の出力系であり、抗不安薬により活動性が大きく変化し、ストレス反応にも関わることから、特異的な反応性を示す mKIAA1577 分子は扁桃体中心核神経細胞内の ERK/MAPK を介した情動表出系の機能制御に関わる可能性が考えられる。

2) 高次脳機能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 欠損マウス的大脑新皮質形成異常の解析 (中平)

Fyn 欠損マウスは脳新皮質 II-III 層の特異的な層形成異常を示す。神経細胞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に EGFP 遺伝子を導入して標識し解析したところ、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。さらに、Fyn シグナル伝達の下流因子 FAK を shRNA の electroporation 導入によりノックダウンすると Fyn 欠損マウスと同様の異常を引き起こすことができた。これらの所見から、脳新皮質発生において、Fyn-FAK シグナル伝達系が胎生後期に発生する II-III 層ニューロンの移動と配列に特異的に関与することが明らかになった。

b. 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の解析 (相馬)

近年、ノックアウトマウスを用いた解析から、転写因子である Pax6 が扁桃体の形成に関与している可能性が示唆されている。そこで、in utero electroporation 法を用いて、扁桃体原基である神経核隆起尾部 (caudal ganglionic eminence, CGE) 神経上皮細胞へ siRNA 発現プラスミドを導入して Pax6 遺伝子をノックダウンし、扁桃体形成への影響を解析した。その結果、Pax6 のノックダウンによって細胞の移動障害と特定の神経核形成異常が起こることが明らかになった。

c. 放射状グリアの選択的破壊による脳新皮質形成機構の解析 (福村, 長谷川)

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と考えられている。脳新皮質形成における放射状グリアの役割をより明確にするため、放射状グリア特異的に発現する tenascin-C 遺伝子のプロモーター下流に diphtheria toxin A-fragment 遺伝子を連結し、in utero electroporation 法によりマウス胎仔脳新皮質原基に導入し、放射状グリアを選択的に破壊する方法を確立した。この方法を用いて、放射状グリアの形態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。

d. 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し脳の発生に関与するが、生後の機能は未知であった。そこで Pax6 遺伝子が変異した rSey²/+ ラットを用いて、特に海馬の生後神経新生における機能の解析を行った。In vivo において BrdU 標識法と免疫染色法を用いて解析を行い、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を見いだした。

さらに今年度は転写因子 Pax6 の下流因子 FABP7 の解析も行った。

3) 神経系の発生, 分化のメカニズム

a. 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。中枢神経系発生過程で未分化な神経前駆体細胞がいかに分裂能のない分化した神経細胞になるのか, という疑問は重要である。本研究では, ニワトリ網膜発生過程で役割を持つ Cip/Kip ファミリーの CDK Inhibitor の転写調節領域を, レポーター遺伝子を in ovo electroporation する方法により同定し, Notch や Hedgehog シグナリング等の情報伝達経路による調節の有無を検討する。

4) 中枢神経系の微細構造の解析

a. 細胞動態の電子線トモグラフィー (諸根, 小塚)

細胞膜の細胞質側表面に構築される膜裏打ち構造 (膜骨格・カベオラ・クラスリン被覆ピット) とアクチンフィラメントや微小管との相互作用は多くのシグナル伝達の調節と深く関わっている。FEI 電子顕微鏡 (Sphera) を基盤として, これらの構造群が細胞膜直下から細胞質内部に渡って 3 次元的に結合していること示した。今後, 神経シナプス領域やイニシャルセグメントに展開して受容体の局在との相関を解析してゆく。

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) に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。

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) Kai N, Iwase K, Imai K, Nakahira E, Soma M, Ohtsuka S, Yagi T, Kobayashi K, Koga H, Takiguchi M, Yuasa S: Altered gene expression in the subdivisions of the amygdala of Fyn-deficient mice as revealed by laser capture microdissection and mKIAA cDNA array analysis. *Brain Res* 1073-1074: 60-70, 2006
- 2) Hattori K, Uchino S, Isosaka T, Maekawa M, Iyo M, Sato T, Kohsaka S, Yagi T, Yuasa S: Fyn is required for haloperidol-induced catalepsy in mice. *J Biol Chem* 281: 7129-7135, 2006
- 3) Maekawa M, Takashima N, Arai Y, Nomura T, Inokuchi K, Yuasa S, Osumi N: Pax6 is required for production and maintenance of progenitor cells in postnatal hippocampal

- neurogenesis. *Genes to Cells* 10: 1001-1014, 2005
- 4) Huang F, Shimizu T, Ishihara A, Yuasa S, Nishimura K, Kugimiya T, Shirasawa T: Tissue hyperoxygenation promotes oxidative metabolism in motor unit. *J Neurosci Res* 80: 584-591, 2005
 - 5) Arimura N, Menager C, Kawano Y, Yoshimura T, Kawabata S, Hattori A, Fukata Y, Amano M, Goshima Y, Morone N, Usukura J, Kaibuchi K: Phosphorylation by Rho kinase regulates CRMP-2 activity in growth cones. *Mol Cell Biol* 25: 9973-9984, 2005
 - 6) Enomoto A, Murakami H, Asai N, Morone N, Watanabe T, Kawai K, Murakumo Y, Usukura J, Kaibuchi K, Takahashi M: Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE. *Dev Cell* 9: 389-402, 2005
 - 7) Miki R, Hattori K, Taguchi Y, Tada MN, Isosaka T, Hidaka Y, Hirabayashi T, Hashimoto R, Fukuzako H, Yagi T: Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within human protocadherin-alpha and -beta gene clusters. *Gene* 349: 1-14, 2005 (The first two authors contributed equally.)
 - 8) Isosaka T, Hattori K, Yagi T: NMDA-receptor proteins are upregulated in the hippocampus of postnatal heterozygous reeler mice. *Brain Res* 1073-1074: 11-19, 2006
 - 9) Nishida K, Yamasaki S, Ito Y, Kabu K, Hattori K, Tezuka T, Nishizumi H, Kitamura D, Goitsuka R, Geha RS, Yamamoto T, Yagi T, Hirano T: Fc[epsilon]RI-mediated mast cell degranulation requires calcium-independent microtubule-dependent translocation of granules to the plasma membrane. *J Cell Biol* 170: 115-126, 2005
 - 10) Abe T, Matsumura S, Katano T, Mabuchi T, Takagi K, Xu L, Yamamoto A, Hattori K, Yagi T, Watanabe M, Nakazawa T, Yamamoto T, Mishina M, Nakai Y, Ito S: Fyn kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr1472 is essential for maintenance of neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 22: 1445-1454, 2005

(2) 総 説

- 1) 湯浅茂樹, 中平英子: 神経系の初期発生—細胞構築とその動態. 脳神経外科学体系 (山浦 晶 編, 中山書店) 第1巻「神経科学」: 2-11, 2006
- 2) 湯浅茂樹, 甲斐信行, 相馬美歩: 情動・記憶の分子基盤. *神経研究の進歩* 50: 25-37, 2006
- 3) Kusumi A, Suzuki K, Kondo J, Morone N, Umemura Y: Protein-Lipid Interactions in the Formation of Raft Microdomains in Biological Membranes. "Protein-Lipid Interactions: from Membrane Domains to Cellular Networks" edited by Lukas K. Tamm, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim: 307-336, 2005
- 4) 前川素子, 大隅典子: 神経新生における転写因子 Pax6 の役割. *Clinical Neuroscience* 23: 828, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Morone N, Fujiwara T, Kasai R, Yuasa S, Kozuka Y, Usukura J, Kusumi A: Cell membrane compartmentalization as visualized by rapid-freeze, deep-etch electron tomography. 第4回 ナノテクノロジー総合シンポジウム, 東京, 2. 20, 2006

- 2) 諸根信弘, 白倉治郎, 瀬藤光利, 小塚芳道, 湯浅茂樹, 楠見明弘:電子線トモグラフィーによる細胞膜動態の可視化. 第61回日本顕微鏡学会学術講演会, つくば, 6. 1, 2005
- 3) 諸根信弘, 藤原敬宏, 村瀬琴乃, 笠井倫志, 池 宏司, 小塚芳道, 湯浅茂樹, 平田由起子, 馬場 健, 大野伸一, 白倉治郎, 楠見明弘:電子線トモグラフィーによる細胞膜ドメインの可視化解析. 第50回日本顕微鏡学会シンポジウム, 九州, 11. 1, 2005
- 4) 服部功太郎, 福迫 博, 橋口 知, 湯浅茂樹, 伊早坂智子, 濱田 俊, 八木 健:発達障害仮説における大脳皮質形成関連遺伝子の意義. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 7. 6, 2005
- 5) 湯浅茂樹: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. 平成17年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 発達障害関係研究班公開合同シンポジウム, 東京, 1. 11, 2006
- 6) 牧原正樹, 諸根信弘, 白倉次郎, 田中信夫:クライオ電子顕微鏡による細胞膜裏打ち構造解析. 第61回日本顕微鏡学会学術講演会, つくば, 6. 1, 2005
- 7) 藤原敬宏, 諸根信弘, 梶川絵理子, 小林剛, James H.Keen, 楠見明弘:1分子蛍光によるクラスリン被覆ピットアダプター分子AP2の集合過程の可視化解析. 第61回日本顕微鏡学会学術講演会, つくば, 6. 2, 2005

(2) 国際学会

- 1) Morone N., Fujiwara T, Kasai R, Ike H, Murase K, Hirata Y, Yuasa S, Kozuka Y, Usukura J, Kusumi A:Electron computed tomography for cell membrane structure. International Symposium on "Oxidative Stress and Aging". Pioraco, 6. 17, 2005
- 2) Morone N., Fujiwara T, Kasai R, Yuasa S, Kozuka Y, Usukura J, Kusumi A:Cell membrane compartmentalization as visualized by freeze-fracture and deep-etching electron tomography. 45th American Society for Cell Biology, San Francisco, 12. 12, 2005
- 3) Morone N., Fujiwara T, Kasai R, Ike H, Murase K, Hirata Y, Yuasa S, Kozuka Y, Usukura J, Kusumi A:Freeze-fracture and deep-etch electron tomography: 3D cell membrane architecture interfaced with the cytoskeleton. 9th Membrane Research Forum, Kyoto, 3. 16, 2006
- 4) Maekawa M., Yuasa S, and Osumi N:Pax6 is required for production and maintenance of progenitor cells in postnatal hippocampal neurogenesis. Society for Neuroscience Meeting 35th, Washington, 11. 13, 2005
- 5) Maekawa M., Matsumata M, Owada Y, Yuasa S, Osumi N:FABP7/B-FABP/BLBP is required for maintenance of neural stem/progenitor cells in postnatal hippocampal neurogenesis. British Society for Developmental Biology, University of York, 3. 20, 2006

(3) 一般学会

- 1) 湯浅茂樹, 長谷川明子, 原 康洋, 島田希代, 古閑比佐志: グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF-H1,mKIAA0651) のマウス脳発生過程における発現. 第28回日本神経科学学会大会, 横浜, 7. 28, 2005
- 2) 中平英子, 服部功太郎, 八木 健, 湯浅茂樹: 胎仔脳への発生段階特異的な遺伝子導入による Fyn欠損マウスの大脳新皮質神経細胞移動障害の修復. 第28回日本神経科学学会大会, 横浜, 7. 26, 2005

- 3) 相馬美歩, 湯浅茂樹: 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. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 26, 2005
- 4) 前川素子, 湯浅茂樹, 大隅典子: 海馬神経新生における転写因子Pax6の役割. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7. 26, 2005
- 5) 前川素子, 湯浅茂樹, 大隅典子: 海馬神経新生における転写因子Pax6の役割. 第3回幹細胞シンポジウム, 淡路島, 4. 22, 2005
- 6) 前川素子, 松股美穂, 大和田祐二, 湯浅茂樹, 大隅典子: 生後脳神経新生を制御する転写因子Pax6の下流因子FABP7の解析. 成体脳ニューロン新生懇談会, 千葉, 3. 6, 2006

3. 班会議発表

- 1) 湯浅茂樹, 中平英子: 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」平成17年度班会議, 小平, 11. 24, 2005
- 2) 諸根信弘, 湯浅茂樹: 細胞膜受容体分子の拡散制御を担うアクチン膜骨格ネットワーク: フリーズレプリカ電子線トモグラフィーによるアプローチ. 厚生労働省科学研究費補助金萌芽的先端医療技術推進研究事業「ナノイメージングによる分子の機能および構造解析に関する研究」(主任研究者盛英三)平成17年度班会議, 東京, 1. 27, 2006
- 3) 前川素子, 松股美穂, 大和田祐二, 湯浅茂樹, 大隅典子: 生後脳神経新生を制御する転写因子Pax6の下流因子FABP7の解析. CREST「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第2回領域内研究報告会, 大阪, 3. 4, 2006

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。さらに最近で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) 功刀 浩 (疾病研究第3部長兼任)
- (事務取扱) 高坂新一
- (室長) 赤澤智宏, 内野茂夫 (任期付研究員)
- (流動研究員) 與五沢里美 (~18.3.31), 内山孝由 (~17.12.31),
松村直人 (~17.7.31), 入野康宏 (17.4.1~), 橋本 学 (17.4.1~)
- (センター研究員) 大澤圭子
- (センター研究助手) 鈴木恵里
- (外来研究員) 星 雅人 (ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント),
中村泰子 (派遣研究助手), 恩藤由美子 (17.11.1~, 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)
- (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),
井上和秀 (17.4.1~, 九州大学大学院薬学研究院),
奥野孝枝 (17.4.1~, 山梨大学医学部),
榎戸 靖 (17.7.1~, 東京医科歯科大学難治疾患研究所)
- (研究生) 山川英訓 (17.10.17~18.3.31), 三橋弘明 (17.10.17~18.3.31)
- (研究雇上) 土屋秀憲 (17.4.17~17.6.30)

II. 研究活動及び研究紹介

平成17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P2Y12Rを介して発揮されることを報告した。また、P2XRアンタゴニストの影響を検討した結果から、イオンチャネル型P2X4Rの関与を示唆してきた。本年度は、レンチウイルスベクターを用いてP2X4Rに対するshRNAをミクログリアに導入し、P2X4Rの発現が特異的に抑制されたミクログリアのATPに対する遊走を調べたところ、そのミクログリアの遊走は明らかに抑制された。これらの結果から、ATPはP2Y12Rに加えP2X4Rにも作用し、両受容体を介してミクログリアの遊走を調節することを明らかにした。

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、脳発達期にNMDA受容体阻害剤を投与することで、脳室帯における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、マイクロアレイ法を用いて、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、Deltex3等Notchシグナル系因子の関与

が示唆された。一方、成体脳においても、アルツハイマー型認知症の治療薬であるNMDA受容体阻害剤、メマンチンを腹腔内に単回投与することで、海馬歯状回における成体神経幹細胞の増殖が有意に増加することを確認した。以上、本研究結果は、内在性神経幹細胞の賦活化を目指した再生医療への応用が期待できる。

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

NMDA受容体阻害剤がもたらす大脳皮質形成期における幼弱ニューロンの細胞移動の遅延を詳細に検討するため、子宮内電気穿孔遺伝子導入法を用いてEGFPの発現ベクターを脳室帯の細胞に導入後、EGFPの蛍光シグナルを指標に大脳皮質切片におけるタイムラプス解析を行った結果、NMDA受容体阻害剤による幼弱ニューロンの細胞移動の遅延が、主に中間帯における異常な迷走によるものであることがわかった。

4. 末梢神経軸索再生に関わる分子機構の解析

中枢神経系は損傷に対して脆弱で再生能力に乏しいことが知られているが、末梢神経系は比較的豊かな再生能力を有しており、機能的修復能力が高い。末梢神経再生に特異的な分子基盤を明らかにすることが、中枢神経再生の温存的治療法の開発につながることを期待される。坐骨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。そして、Sox10の活性型変異体を作成し、レンチウイルスを用いて損傷局所に強制発現させることで、軸索再生を促進することを見出した。

5. 細胞内蛋白分解系の解析

RING-H2型ユビキチン・リガーゼVPS18の基質としてアダプター蛋白の一つGGAを同定した。VPS18はGGAのユビキチン結合領域のリジン残基をモノユビキチン化することによって、GGAのユビキチン受容体としての機能を調節していることを明らかにした。

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

「成体脳に内在する神経幹細胞の賦活化に関する開発的研究」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」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) Hirasawa T, Ohsawa K, Imai Y, Ondo Y, Akazawa C, Uchino S and Kohsaka S: Visualization of microglia in living tissues by using Iba1-EGFP transgenic mice. *J Neurosci Res* 81: 357-362, 2005
- 2) Nakajima K, Tohyama Y, Kurihara T and Kohsaka S: Enhancement of urokinase-type plasminogen activator (uPA) secretion, but not that of substrate plasminogen (PGn), by rat microglia stimulated with neuronal conditioned medium. *Neurosci Lett* 378: 13-17, 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と治療法開発に関する研究を進めてきた。当部から発信する情報は、国際的にも大きなインパクトを持ち、内外から講演、執筆、査読などの仕事を依頼される機会も増えてきた。本年度の学術的な成果は次項以下で紹介するが、その他にも、平成17年度に記憶すべき事柄は数多い。まず、その第一は佐藤準一室長が、明治薬科大学薬学部の教授として栄転したことである（平成18年4月）。同大学の生命創薬科学科バイオインフォマティクス・生命情報解析学の初代教授として、これからも脳科学や特定疾患の基礎研究など、広い領域で活躍されることを期待しエールを送りたい。後任には医薬品機構の特任研究員を三年間務めた荒浪利昌博士が選出された。その第二は、当研究部が中心となって難病医学研究財団国際シンポジウムを開催し（箱根、平成17年10月）、それが内外から高く評価されたことである。招待講演者は、ハーバード大学教授、米国臨床免疫学会 (FOCIS) 会長、国際免疫学会プログラム委員長、厚生労働省特定疾患研究班長などの世界の研究をリードする方々であり、プログラムも非常に充実し、内外の研究者から成功を祝するメールが届いたことは慶賀すべきことである。免疫研究部の部員一同が力を入れた記念すべきイベントであり、今後の研究にも益するところ大であった。第三は大型プロジェクト研究に関して、医薬基盤研のプロジェクト研究「自己免疫疾患に対するNKT細胞糖脂質リガンド療法の開発と実用化」の延長が認められ最終年度まで委託されることが確定したこと、文科省基盤研究S「多発性硬化症の臨床に有用なバイオマーカーの探索と確立に関する研究」が新たに採択されたことなどがある。その他には、当部の部員および関係者の原稿を元に、現在のNKT細胞研究の動向を通覧する英語のモノグラフを出版したことも特筆される (The Immuno-regulatory Role of Natural Killer T Cells in Inflammatory Disease. Editor: J.L. Croxford; Chief Editorial Consultant: T. Yamamura. Research Signpost).

当部で研究に従事する若手研究者の出身大学は、全国各地に広がり、国内はもとより、海外からも人材を受け入れている。北大、東大、新潟大、東京医科歯科大学、東京医大、京大、神戸大学、久留米大学、佐賀大学、ロンドン大学などの出身者（大学院生、ポスドク）に加えて、本年度からは早稲田大学理工学部の学生2名が配属された。免疫学的方法論にもとづいた神経疾患の研究、あるいは自己免疫疾患の基礎研究を行う場所としては、日本国内はもとより国際的にも最高レベルの環境を整えているので、興味を持つ若手研究者に活用してもらいたいと考えている。なお、当研究室在籍者から海外の一流ラボに留学したのもも多く（ハーバード大学4名、ゲッチンゲン大学1名）、将来の日本を担う若手の教育・指導に特に力を入れている。

当研究部は研究者以外の多くの方々への献身的な努力によって支えられている。業務の質・量ともに増大する中で研究室を支えてくれているスタッフや技術員の皆さんには、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

II. 研究活動

1) 神経・免疫・内分泌ネットワークに関する研究：

部の発足時から、免疫系と神経系あるいは内分泌系のクロストークに関する研究を継続している。ニューロペプチドY (NPY) の免疫制御作用に関する我々の論文がTrends in Immunologyの表紙を飾ってから (Trends Immunol 25 : 508, 2004)、この領域に関心を示す研究者が増えてきたが、当研究部ではY1受容体ノックアウトマウスなどを使って成果を上げている。Croxford研究員は

Cannabinoidの免疫制御活性に興味を持ち研究を続けているが、CroxfordとYamamuraの最新の総説(J. Neuroimmunol. 166: 3-18, 2005)は、J. Neuroimmunol.でもっとも頻りにダウンロードされる論文にランクされた。

2) NKT細胞とその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年度に医薬品機構(現：医薬基盤研)の公募事業として採択されてから、当研究部で開発した新しい糖脂質OCH(Nature 413: 531, 2001)の実用化に向けた研究を進めている。幸いにもプロジェクトの内容や進捗状況が認められ、予定通り5年間の事業を完遂することが可能になった。国内製薬メーカーの協力により、OCHの安全性、有効性、製剤化などに関する検討が進んでおり、臨床試験の日程も話題に上っている。OCHの作用機構の詳細について、三宅室長、大木研究員、大阪医大大学院生の土居が、さらに研究を継続しているところである。

三宅室長のグループはOCHの関連物質の中から、関節炎や喘息等の炎症病態を著明に抑制する新しい物質を発見し、SGL(Suppressor Glycolipids)と命名した。海江田研究員は、この研究で米国臨床免疫学会からTravel Awardを授与された。このように糖脂質医薬は大きな発展の可能性を秘めている。厚生労働行政や医薬品開発に具体的な貢献をできることを目指して研究開発を進めているところである。

NKT細胞が自己免疫疾患の発病を抑止する細胞であることは理解されているものの、生体内でNKT細胞が免疫制御を行う、そのメカニズムについては明らかになっていないのが現状である。東大神経内科学大学院生の作石は、ヒトNKT細胞クローンを使って、この根本的な問題に挑戦し重要な手がかりを見つけた(論文投稿中)。それはIL-2がNKT細胞にオン・オフのスイッチを入れているという画期的な発見である。米国臨床免疫学会ではTravel Awardを授与されたが、インパクトのある仕事としてまとめるために、汗を流しているところである。

3) 自己免疫動物モデルの免疫学的研究：

併任研究員の林は、自己免疫疾患慢性化の鍵を握る免疫制御細胞の研究を継続している。若手対象の科研費Bが採択され専門家の間で評価されている。荒浪博士は徳島大学の松本教授との共同で、Aire遺伝子と自己免疫自然発症の関連に関する研究を開始した。

4) MSのテイラーメイド医療実現に向けた研究：

佐藤室長はDNAマイクロアレイを用いてインターフェロン反応遺伝子の網羅的な解析を行い、インターフェロンによるCXCR3やCCR2のリガンド・ケモカインの誘導やIL-6の誘導がインターフェロン早期副反応の原因となっていることを示した。

5) MSの免疫病態とバイオマーカーに関する研究：

当研究部では、NK細胞がMSの寛解維持に積極的に関与することを世界で最初に示した(J. Clin. Invest. 107: R23, 2001; Brain 127: 1917, 2004)。荒浪博士は、NK細胞の発現するCD11c分子に着目し、その発現レベルによって再発が起こる可能性を予測できることを明らかにした(J. Immunol. 印刷中)。さらにNK細胞に留まらず免疫系全体の異常を捉えることを目的として、MSのバイオマーカーの同定に関する研究を立ち上げた。これは科研費基盤Sに採択され、5年以内で10個以上の有用なバイオマーカーを発見することを目指している。荒浪博士は、最近免疫学のもっとも熱いトピックとなっているIL-17産生T細胞の研究に着手し、その同定法に関する研究を開始した。

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

この一年間、もっとも大きな進展のあったトピックである。MRIというMHC class 1b分子に結合する糖脂質を認識するT細胞は、MSの病変部位に浸潤することがわかった(Illés et al. Int. Immunol. 2004)。Croxford研究員は同細胞を過剰発現または欠損する遺伝子改変マウスを用い

て、同細胞を介した免疫制御機構について学術的にも臨床的にも意義のある結果を出した (Nat. Immunol, 2006. 7. 30 電子版に掲載). 本研究の遂行に当たっては「こころの健康科学研究事業」の研究助成を受けている.

7) MSの病態変化と消化管免疫の関連に関する研究:

日本国内でMSは過去30年間に著しく増加し、MS全体の中での欧米型MSの増加傾向が指摘されている. 我々は過去30年間の日本人のライフスタイルの変化による腸内環境の変化が、MRI拘束性T細胞などの制御細胞の変調につながり、それが欧米型MSの増加に結びついたという仮説を持っている. 東京医科歯科大学神経内科学大学院生の横手はCroxford研究員の指導を受けて、腸内細菌と自己免疫疾患の関連について研究を開始した.

8) その他:

難病医学研究財団後援の国際シンポジウム「難治性疾患における自己免疫応答の解明と制御」を平成17年10月25日より27日の三日間にわたって箱根湯本富士屋ホテルで開催した. 同シンポジウムで講演された方々は以下の通りである.

Abul K. Abbas (UCSF), Joan Goverman (ワシントン大学), David A. Hafler (ハーバード大学), Vijay K. Kuchroo (ハーバード大学), Stephen D. Miller (ノースウエスタン大学), Salvatore Albani (UCSD), Mark S. Anderson (UCSF), Michael K. Racke (ダラス医学センター), Matthias von Herrath (ラホヤ免疫研究所), Ralf Gold (ゲッチンゲン大学), 菊谷仁 (大阪大学微研), 桑名正隆 (慶応義塾大学), 坂口志文 (京大再生研), 鈴木治彦 (名古屋大学), 松本 満 (徳島大学), 上阪 等 (東京医科歯科大学), 山本一彦 (東京大学), 天谷雅行 (慶応義塾大学), 竹内 勤 (埼玉医大), 尾崎承一 (聖マリアンナ医大), 住田孝之 (筑波大学), 松下 祥 (埼玉医大), 山村 隆 (国立精神・神経センター), 佐藤準一 (国立精神・神経センター), 三宅幸子 (国立精神・神経センター)

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献:

東京大学, 東京医科歯科大学, 東京医科大学, 大阪医科大学から大学院生を預り, その研究指導に当たった. また, 山村は早稲田大学大学院理工学部の客員教授, 三宅は同客員助教授として講義を担当し, 早稲田大学理工学部の学生2名の指導に当たった. その他, 山村は京都大学医学神経内科, 東京医科歯科大学難治疾患研究所の非常勤講師, 三宅は順天堂大学膠原病内科学非常勤講師を務めた.

2) 医療及び社会への貢献:

わが国におけるMSの医療レベルを向上させるために, 執筆, 講演, マスコミ取材協力, 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. TV番組出演: 日本テレビニュースプラス1 (7. 11, 2005), テレビ朝日スーパーモーニング (7. 13, 2005), 日本テレビTHEワイド (7. 17, 2005), 新聞など取材協力: 日刊スポーツ (10. 13, 2005), スポーツ報知 (10. 13, 2005), 産経新聞 (増える多発性硬化症 過労やストレスもきっかけ? 10. 19, 2005), 日刊ゲンダイ (多発性硬化症ってどんな病気? 2. 22, 2006), 婦人公論 (No. 1195 女性の医学最前線 第183回「多発性硬化症」), リスファクス (多発性硬化症「欧米の脳型が増加傾向」10. 13, 2005), Nikkan Yakugyo (国立精神・神経センター・血液検査によるMS診断法を開発中 10. 14, 2005), PHARMA JAPAN (Correct Knowledge of MS is essential 10. 24, 2005). 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MS外来を担当し, 約150名のMS患者の診療に当たっている.

4) 厚生労働行政に関する貢献：

- 厚生労働科学こころの健康科学研究事業「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」
山村（主任），三宅（分担），佐藤（分担）
- 厚生労働科学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」
山村（主任），佐藤（分担），三宅（分担）
- 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業国際研究グラント事業「糖脂質抗原に対するT細胞免疫応答の解析に関する研究」
山村（主任），三宅（分担）
- 医薬基盤研究プロジェクト研究「自己免疫疾患に対するNKT細胞糖脂質リガンド療法の開発と実用化」
山村（主任）
- 厚生労働科学こころの健康科学研究事業「遺伝子アレイによる多発性硬化症再発予測法樹立に関する研究」
佐藤（主任），山村（分担）
- 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業重点研究「DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究」
佐藤（主任），山村（分担）
- その他：山村は以下の事業において分担研究者を務めた：新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究班（住田班），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（小池班），免疫性神経疾患に関する調査研究班（吉良班），こころの健康科学研究のあり方に関する研究班（久野班），精神・神経疾患研究委託費／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班（有村班）。
三宅は，自己免疫疾患に関する調査研究班（山本班）の分担研究者を務めた。

5) 学会・学術活動など：

山村は日本神経免疫学会の理事，国際神経免疫学会のプログラム委員長，日本免疫学会，日本神経学会の評議員を務め，三宅は日本免疫学会評議員，日本リウマチ学会評議員，国際神経免疫学会組織委員を務めた。佐藤は日本神経学会評議員，日本神経病理学会評議員，日本神経免疫学会評議員を務めた。

6) その他：

山村はイタリアの財団からグラント審査を委嘱された他，国内の政府系機関の審査依頼にも応じた。また，部のスタッフが国際学術誌から論文査読を依頼された実績は以下の通りである。：Trends in Immunology 2報，Nature Clinical Practice Rheumatology 1報，Journal of Immunology 3報，Arthritis & Rheumatism 1報，Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 2報，International Immunology 1報，Arthritis Research & Therapy 1報，Immunology Letters 1報，Neuroscience Research 1報。

IV. 研究業績

1. 論文発表

(1) 英文原著

- 1) Satoh J-I, Nakanishi M, Koike F, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Kanda T, Fukazawa T and Yamamura T: Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 18: 537-550, 2005
- 2) Chiba A, Kaieda S, Oki S, Yamamura T and Miyake S: The involvement of V α 14 NKT cells in the pathogenesis of murine models of arthritis. *Arthr Rheumat* 52: 1941-1948, 2005
- 3) Toba T, Murata K, Yamamura T, Miyake S and Annoura H: A concise synthesis of (3S, 4S, 5R) -1- (α -D-galactopyranosyl) -3-tetracosanoylamino-4,5-decanediol, a C-glycoside analog of immunomodulating α -galactosylceramide OCH. *Tetrahedron Letters* 46: 5043-5047, 2005
- 4) Ronet C, Darche S, Leite De Moraes M, Miyake S, Yamamura T, Louis JA, Kasper LH, and Buzoni-Gatel D: NKT cells are critical for the initiation of an inflammatory bowel response against *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 175: 899-908, 2005
- 5) Maeda M, Carpenito C, Russel R, Dasanjh J, Veinotte L, Ohta H, Yamamura T, Tan R, and Takei F: Murine CD160, immunoglobulin-like receptor on NK cells and NKT cells, recognizes classical and non-classical MHC class I and regulates NK cell activation. *J Immunol* 175: 4426-4432, 2005
- 6) Satoh J-I, Onoue H, Arima K, and Yamamura T: The 14-3-3 protein forms a molecular complex with heat shock protein Hsp60 and cellular protein. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 858-868, 2005
- 7) Oki S, Tomi C, Yamamura T, and Miyake S: Preferential Th2 polarization by OCH is supported by incompetent NKT cell induction of CD40L and following production of inflammatory cytokines by bystander cells in vivo. *Int Immunol* 17: 1619-1629, 2005
- 8) Satoh J-I, Nanri Y, and Yamamura T: Rapid identification of 14-3-3-binding proteins by protein microarray analysis. *J Neurosci Methods* 152: 278-288, 2006
- 9) Nagayama S, Miyake S, and Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by transfer of lymphokine-activated natural killer (NK) cells. *Neuroimmunology* 13: 239-246, 2005
- 10) Satoh J-i, Nakanishi M, Koike F, Onoue H, Aranami T, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Saito T, Ohta M, Miyake S, Kanda T, Fukazawa T and Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 174: 108-118, 2006
- 11) Raijmakers R, Vogelzangs J, Croxford JL, Wesseling P, van Venrooij WJ, and Pruijn GJ: Citrullination of central nervous system proteins during the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Comp Neurol* 486: 243-253, 2005
- 12) Pryce G, O'Neill JK, Croxford JL, Amor S, Hankey DJ, East E, Giovannoni G, and Baker D: Autoimmune tolerance eliminates relapses but fails to halt progression in a model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 165: 41-52, 2005
- 13) Croxford JL, Olson JK, Anger HA, and Miller SD: Initiation and exacerbation of

- autoimmune demyelination of the central nervous system via virus-induced molecular mimicry: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Virol* 279: 8581-8590, 2005
- 14) Croxford JL, Wang K, Miller SD, Engman DM, and Tyler KM: Effects of cannabinoid treatment on Chagas disease pathogenesis: balancing inhibition of parasite invasion and immunosuppression. *Cell Microbiol* 7: 1592-1602, 2005

(2) 著 書

- 1) Yamamura T: Invariant NKT cells: Foe or friend? In *The Immuno-regulatory Role of Natural Killer T Cells in Inflammatory Disease*. (Editor Croxford JL, Chief Editorial Consultant Yamamura T.) *Research Signpost (Kerala)* pp1-8, 2005
- 2) Ueno Y, Tanaka S, Miyake S, Yamamura T, and Chayama K: Role of invariant natural killer T cells in the regulation of the inflammatory response in experimental colitis in mice. In *The Immuno-regulatory Role of Natural Killer T Cells in Inflammatory Disease*. (Editor Croxford JL, Chief Editorial Consultant Yamamura T) *Research Signpost (Kerala)* pp35-50, 2005
- 3) Chiba A, and Miyake S: NKT cells in models of arthritis. In *The Immuno-regulatory Role of Natural Killer T Cells in Inflammatory Disease*. (Editor Croxford JL, Chief Editorial Consultant Yamamura T) *Research Signpost (Kerala)* pp71-86, 2005
- 4) Araki M: iNKT cells derived from multiple sclerosis exhibit Th2 polarization. In *The Immuno-regulatory Role of Natural Killer T Cells in Inflammatory Disease*. (Editor Croxford JL, Chief Editorial Consultant Yamamura T) *Research Signpost (Kerala)* pp123-142, 2005
- 5) Oki S and Miyake S: Molecular basis of differential cytokine production by glycolipid ligand-stimulated natural killer T (NKT) cells for therapeutic interventions for inflammatory autoimmune diseases. In *The Immuno-regulatory Role of Natural Killer T Cells in Inflammatory Disease*. (Editor Croxford JL, Chief Editorial Consultant Yamamura T) *Research Signpost (Kerala)* pp159-174, 2005
- 6) 山村 隆: 神経疾患各論. 脱髄疾患. 神経内科学 改訂第二版(江藤文夫・飯島節編), 南江堂, 東京, pp196-203, 2005
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症. 「神経疾患診療119番」(福原信義, 福永秀敏監修, 河原仁志編集), 日本プランニングセンター, 千葉, pp204-211, 2006

(3) 総 説

- 1) Miyake S and Yamamura T: Therapeutic potential of glycolipid ligands for natural killer(NK) T cells in the suppression of autoimmune diseases. *Curr. Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders* 5: 315-322, 2005
- 2) Croxford JL and Yamamura T: Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol* 166: 3-18, 2005
- 3) 山村 隆: ニューロペプチドYと免疫制御. *アレルギー科* 19: 538-542, 2005
- 4) 山村 隆: T細胞の異常. 「免疫と疾患(後編) —自己免疫と疾患」最新医学 60: 1286-1291, 2005
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症とNK細胞. *Current Insights in Neurological Science* 13: 10-11, 2005

- 6) 山村 隆: ニューロペプチドYと免疫制御. 臨床免疫 44: 324-327, 2005
- 7) 山村 隆: 糖脂質による新しい治療. 臨床神経 45: 909-911, 2005
- 8) 三宅幸子: 免疫調節細胞と自己免疫疾患. Mol. Med. 42: 385-391, 2005
- 9) 三宅幸子: 自己免疫病態調節と治療標的としてのNKT細胞. 医学のあゆみ 213: 59-64, 2005
- 10) 三宅幸子: OCHとCD1D. 炎症と免疫 13: 134-136, 2005
- 11) 三宅幸子: 多発性硬化症. 最新医学 60: 183-192, 2005
- 12) 佐藤準一: DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の免疫病態の解析. 特集I サイトカイン・ケモカインからみた多発性硬化症の病型と病態. Neuroimmunology 13: 167-178, 2005
- 13) 佐藤準一: 網羅的遺伝子発現解析による多発性硬化症の病態・薬物反応性. 特集II マイクロアレイ解析の現状とその将来に期待される展開. 炎症と免疫 14: 205-216, 2006

(4) その他

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症の基礎研究の進歩と将来の展望. 多発性硬化症情報誌「バナナチップス」2005年4月号 pp39-46, 2005
- 2) 神田 隆, 野村恭一, 深澤俊行, 山村 隆, 中田郷子: 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」多発性硬化症情報誌「バナナチップス」2005年4月号 pp61-74, 2005
- 3) 山村 隆: 「注目の論文 多発性硬化症と環境因子」, 解説—環境因子と免疫疾患: 新たな疫学データの意義. MMJ (毎日メデイカルジャーナル) 1: 47, 2005
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症に関する正しい疾病理解とその治療法について. 多発性硬化症 (MS) とは何か. JMS/The Japan Medical Society 2005年12月号 pp58-60, 2005
- 5) 山村 隆: 平成17年度実施事業. 国際シンポジウム「難治性疾患における自己免疫応答の解明と制御」難病医学研究財団 財団ニュース No. 29: 9-13, 2006
- 6) 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. 多発性硬化症情報誌「バナナチップス」2005年4月号 pp55-60, 2005
- 7) 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. 多発性硬化症情報誌「バナナチップス」2005年4月号 pp47-54, 2005

2. 学会発表

(1) 招待講演

- 1) Yamamura T, Miyake S, and Croxford J L: MRI-restricted T cells in EAE/MS. International Symposium: Autoimmunity in intractable diseases- from Bench to Clinic. 箱根, 10. 25, 2005
- 2) 山村 隆: 合成糖脂質による新しい治療. シンポジウム免疫性神経疾患の新しい展開. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 26, 2005
- 3) 山村 隆, 佐藤準一: cDNA マイクロアレイを用いた多発性硬化症の病態解析. ワークショップ3, 網羅的遺伝子発現解析による炎症性疾患の病態解析と治療効果予測. 第26回日本炎症・再生医学会, 東京, 7. 13, 2005
- 4) 山村 隆: CIDP/GBSにおけるT細胞免疫応答. シンポジウム「免疫介在ニューロパチーの最近の研究の進歩」, 第16回日本末梢神経学会, 金沢, 7. 23, 2005
- 5) 山村 隆, 佐藤準一, 三宅幸子: 多発性硬化症研究の最前線と治療戦略. シンポジウム「進行性神経疾患の研究の最前線および治療の現状と創薬への展望」第79回日本薬理学会年会, 横浜, 3.

10, 2006

- 6) Miyake S: Potential of targeting natural killer T cells for the treatment of autoimmune diseases. The innate immune system: strategies for disease control- the Uehara memorial foundation symposium, 東京, 6. 13, 2005
- 7) 三宅幸子: 自己免疫性疾患の治療戦略. 第35回新潟神経学夏期セミナー、新潟, 8. 6, 2005
- 8) Miyake S, Kaieda S, Yamamura T, and Oki S: Potential of targeting natural killer T cells for the treatment of autoimmune diseases. International Symposium: Autoimmunity in intractable diseases- from Bench to Clinic. 箱根, 10. 25, 2005
- 9) Satoh J-I, Doi Y, Aranami T, and Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies four distinct subgroups of multiple sclerosis. International Symposium: Autoimmunity in intractable diseases- from Bench to Clinic. 箱根, 10. 25, 2005

(2) 国際学会

- 1) Aranami T, Miyake S, and Yamamura T: A distinct population of multiple sclerosis in remission is identified by upregulation of CD95 and CD11c in NK cells. Experimental Biology 2005, San Diego, 4. 2, 2005
- 2) Lin Y, Miyake S and Yamamura T: Induction of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells after recovery of EAE induced with PLP 136-50 (but not PLP 139-51) in SJL/J mice: The presence of suppressor inducing residues within PLP. Annual meeting of AAI/Experimental Biology 2005, San Diego, 4. 5, 2005
- 3) Satoh J-I, Onoue H, Arima K, and Yamamura T: Nogo-A and Nogo receptor expression is enhanced in demyelinating lesions of multiple sclerosis. S12 Multiple Sclerosis. Basic Science. 57th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Miami Beach, 4. 12, 2005
- 4) Kaieda S, Chiba A, Oki S, Yamamura T, and Miyake S: The involvement of CD1-restricted NKT cells in the pathogenesis of collagen-induced and antibody-induced arthritis. 5th Annual Conference of FOCIS, Boston, 5. 12, 2005
- 5) Sakuishi K, Miyake S, and Yamamura T: Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4⁺ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 5th Annual Conference of FOCIS, Boston, 5,12, 2005
- 6) Satoh J-I, Onoue H, Nanri Y, Arima K, and Yamamura T: The 14-3-3 protein forms a molecular complex with heat shock protein Hsp60 and cellular prion protein: A possible implication for detection of 14-3-3 in the CSF of Prion diseases. The Fifth Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, 9. 7, 2005 (Abstract P-084, p. 102, 2005) .
- 7) Aranami T, Miyake S and Yamamura T: NK cell phenotypes in MS: CD11c versus CD95 expression in remission state of MS. 21th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Thessaloniki, Greece, 9. 30, 2005
- 8) Oki S, Tomi C, Yamamura T, and Miyake S: Preferential Th2 polarization by OCH is supported by incompetent NKT cell induction of CD40-L and following production of inflammatory cytokines by bystander cells in vivo. International symposium: Autoimmunity in intractable diseases- From Bench to Clinic, supported by Japan Intractable Diseases

Research Foundation, 箱根, 10. 26, 2005

- 9) Lin Y, Miyake S, and Yamamura T: Induction of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells after recovery of EAE induced with PLP136-150 (but not of PLP139-151) in SJL/J mice: The presence of suppressor inducing residues within PLP. International symposium: Autoimmunity in intractable diseases- From Bench to Clinic, supported by Japan Intractable Diseases Research Foundation, 箱根, 10. 26, 2005
- 10) Doi Y, Satoh J-I, Aranami T, and Yamamura T: NR4A2 (Nurr1), an orphan nuclear receptor, is overexpressed in peripheral blood T lymphocytes of multiple sclerosis. International symposium: Autoimmunity in intractable diseases- From Bench to Clinic, supported by Japan Intractable Diseases Research Foundation, 箱根, 10. 26, 2005
- 11) Sakuishi K, Aranami T, Oki S, Miyake S, and Yamamura T: Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4⁺ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. International symposium: Autoimmunity in intractable diseases- From Bench to Clinic, supported by Japan Intractable Diseases Research Foundation, 箱根, 10. 26, 2005
- 12) Kaieda S, Oki S, Yamamura T, and Miyake S: A new synthetic glycolipid suppresses murine models of arthritis by blocking of natural killer T cell activation. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, Orlando, Florida. 10. 25, 2004 (Arthritis Rheum. 52: S445, 2005)

(3) 一般学会

- 1) 佐藤準一, 尾上佑行, 有馬邦正, 山村 隆: 多発性硬化症脱髄巣におけるNogo-A・Nogo受容体の発現. 第46回日本神経病理学会総会学術研究会, 宇都宮, 5. 13, 2005
- 2) 佐藤準一, 中西恵美, 尾上佑行, 土居芳充, 古池史子, 山村 隆: 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46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 25, 2005
- 3) 荒浪利昌, 三宅幸子, 山村 隆: NK細胞におけるCD11c発現上昇は、多発性硬化症寛解期の特異な一群を同定する. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 26, 2005
- 4) 土居芳充, 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) 末梢血T細胞におけるNR4A2発現上昇. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 26, 2005
- 5) 尾上佑行, 佐藤準一, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) 患者血清中の抗Nogo抗体の検出. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 27, 2005
- 6) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: PLP136-150で誘導される単相性EAEにおける制御性T細胞の役割. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 5. 27, 2005
- 7) Satoh J-I, Onoue H, Doi Y, Nanri Y, and Yamamura T: Detection of anti-Nogo-66 and anti-Nogo receptor autoantibodies in the serum of multiple sclerosis. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005
- 8) Aranami T, Miyake S, and Yamamura T: Multiple sclerosis and upregulation of CD11c on NK cells: NK cell phenotypes mirror disease activity. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005
- 9) 塚本和行, 林 青順, 大辻希樹, 鶴井博理, 三宅幸子, 山村 隆, 広瀬幸子: SLEにおけるNKT細胞の役割. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005
- 10) 任海千春, 大木伸司, 山村 隆, 三宅幸子: OCHによるNKT細胞依存性Th2誘導における免疫ネッ

トワークの関与. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005

- 11) Sakuishi K, Aranami T, Oki S, Miyake S, and Yamamura T: Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4⁺ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005
- 12) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, and Yamamura T: V α 19-J α 33 invariant NKT cells regulate experimental autoimmune encephalomyelitis. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005
- 13) 水野美歩, 大木伸司, 海江田信二郎, 任海千春, 山村 隆, 三宅幸子: 新規糖脂質リガンドによるNKT細胞を介した病態制御. Con A誘導肝炎モデルにおける抑制効果. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 13, 2005
- 14) 大木伸司, 海江田信二郎, 山村 隆, 三宅幸子: 新規糖脂質リガンドによるNKT細胞を介した病態制御. マウス気道アレルギーモデルにおける抑制効果. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 14, 2005
- 15) 海江田信二郎, 大木伸司, 山村 隆, 三宅幸子: NKT細胞活性制御作用を介した新規合成糖脂質によるマウスモデル関節炎の抑制. 第35回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 12. 15, 2005
- 16) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, and Yamamura T: Invariant V α 19-J α 33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulate inflammation in a model of multiple sclerosis. 第18回日本神経免疫学会学術集会, 名古屋, 3. 2, 2006
- 17) 佐藤準一, 南里悠介, 土居芳充, 山村 隆: IFN β 応答遺伝子群の網羅的解析: 副作用との関連性. 第18回日本神経免疫学会学術集会, 名古屋, 3. 2, 2006
- 18) 宮本勝一, 楠 進, 三宅幸子, 山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対するCOX-2阻害剤を用いた治療. 第18回日本神経免疫学会学術集会, 名古屋, 3. 2, 2006

(4) その他

- 1) 山村 隆: ストレスと免疫. 世界脳週間2005, 中高生と市民のための公開講座. 神経難病の克服を目指して. 主催 国立精神・神経センター神経研究所. 小平, 5. 14, 2005
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 第六回茨城県神経免疫フォーラム, つくば, 7. 6, 2005
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 多発性硬化症学術講演会. 宇部, 7. 14, 2005
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 埼玉MS・インターフェロン治療研究会. 大宮, 10. 7, 2005
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) とは何か 正しい疾患の理解とその治療法. 記者説明会, 東京, 10. 12, 2005
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の治療標的. 第43回北陸神経内科懇話会, 金沢, 11. 5, 2005
- 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」, 東京, 12. 2, 2005
- 8) 山村 隆: DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の病態解析, 2005年多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 10, 2005
- 9) 山村 隆: 公開シンポジウム司会「多発性硬化症のテイラーメイド医療? 病態に合わせた早期治療の実現に向けて」, 2005年多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 10, 2005
- 10) 山村 隆: NK細胞・NKT細胞と自己免疫疾患, 第五回リウマチ性疾患研究会, 東京, 1. 28, 2006

- 11) 山村 隆: NK細胞／NKT細胞から見た多発性硬化症: 病態と治療における意義, 第6回神経・筋の免疫疾患を考える会, 大阪, 2. 18, 2006
- 12) 山村 隆: NK細胞／NKT細胞と自己免疫, 第30回皮膚科免疫セミナー, 経団連会館, 東京, 3. 4, 2006
- 13) 山村 隆: NKT細胞と自己免疫疾患, 第8回名古屋アポトーシス研究会, 名古屋, 3. 17, 2006
- 14) 佐藤準一: DNAマイクロアレイ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, 第3回明治薬科大学オープンカレッジ, 薬物開発のための網羅的生体情報解析技術の実際, 東京, 8. 31, 2005
- 15) 佐藤準一: 多発性硬化症の病態と治療, ファーマコゲノミクス・プロテオーム解析によるアプローチ, 東京医科歯科大学神経内科同窓会講演, 茨城, 9. 10, 2005

3. 班会議発表

- 1) 佐藤準一, 野村恭一, 山村 隆: CIDP診断におけるDNAマイクロアレイ有用性に関する研究, 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. 7, 2005
- 2) 佐藤準一, 南里悠介, 土居芳充, 山村 隆: 末梢血リンパ球におけるインターフェロン応答遺伝子の網羅的解析, 厚生労働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. 9, 2005
- 3) 南里悠介, 佐藤準一, 土居芳充, 山村 隆: MSのマイクロアレイ診断およびインターフェロンベータ治療に関するアンケート調査の集計, 厚生労働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. 9, 2005
- 4) 楠 進, 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆: COX-2阻害剤を用いた実験的自己免疫性脳脊髄炎への治療, 厚生労働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. 9, 2005
- 5) 山村 隆, 三宅幸子: NKT細胞を標的とした治療法の開発に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業, 「免疫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, 研究班会議, 東京, 1. 18, 2006
- 6) 山村 隆, Croxford JL, 三宅幸子: MR1拘束性NKT細胞を標的として免疫療法の開発, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 「新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究」班, 研究班会議, 東京, 1. 20, 2006
- 7) 佐藤準一, 南里悠介, 土居芳充, 山村 隆: マイクロアレイによるインターフェロン応答遺伝子の網羅的解析, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」班, 平成17年度班会議, 東京, 1. 25, 2006
- 8) 作石かおり, 三宅幸子, 山村 隆: IL-2を介したCD4陽性NKT細胞クローンにおけるTh2サイトカインの選択的産生, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」班, 平成17年度班会議, 東京, 1. 25, 2006
- 9) 三宅幸子: 自己免疫、アレルギーにおける2種のインバリエントNKT細胞の機能解析, 科学研究費補助金特定領域研究「免疫監視機構」第1回全体班会議, 東京, 7. 2, 2005
- 10) 三宅幸子: CECAM-1分子を介した実験的自己免疫性脳脊髄炎病態の調節に関する研究, 厚生労働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. 9, 2005

- 11) 三宅幸子: 免疫寛容に重要な分子に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 「自己免疫疾患に関する調査研究」班. 研究班会議, 東京, 1.19, 2006
- 12) 佐藤準一: 遺伝子アレイによる多発性硬化症再発予測法樹立に関する研究. 厚生労働省こころの健康科学研究事業 研究成果発表会. 東京, 2.1, 2006
- 13) 佐藤準一: Proteomic approach for identification of 14-3-3 interacting proteins in the human CNS. 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17年度全体班会議. 東京, 2.3, 2006

12. 遺伝子工学研究部

I. 研究部の概要

2000年から2005年に行われた5省庁共同で行うミレニアムプロジェクトに続く、ポストミレニアムプロジェクトにおいて、遺伝子工学研究部は分担研究者として加わっている。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。本年度から北條浩彦が室長として、田村美子がセンター研究員として加わった。田中真紀子が流動研究員、岡崎良子が外来研究員、大西悠亮が研究生として研究に加わった。庄山敦子、南リエバアグネス、吉田満吏子が研究助手として研究補助を行っている。

(研究体制)

(部	長)	木村英雄
(室	長)	北條浩彦
(センター研究員)		田村美子
(流動研究員)		木村由佳, 平木啓子, 田中真紀子
(外来研究員)		永井康雄, 岡崎良子
(研究生)		津金麻実子, 大西悠亮
(研究助手)		庄山敦子, 南リエバアグネス, 吉田満吏子

II. 研究活動及び研究紹介

1. ポストミレニアムプロジェクト

ミレニアムプロジェクトにおいて、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44個同定し特許申請を行った。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。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 autotaxin を同定した。現在、autotaxinトランスジェニックマウスを作成しており、アルツハイマー病発症メカニズムの解明に寄与することを目指している。

2. 新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

硫化水素は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。現在、硫化水素感受性分子を遺伝子レベルで探索している。また、硫化水素が神経細胞内のグルタミン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い出しており、関与する分子の遺伝子レベルでの解析も進めている。

3. 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-シクターゼ (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。

4. 哺乳動物RNAiとmicroRNAに関する研究

RNAiは、簡便な遺伝子ノックダウン方法として様々な研究分野で利用されている。我々は、この技術を疾患治療に応用するために研究開発を行っている。本年度は、疾患遺伝子特異的なノックダウンを可能にする対立遺伝子特異的RNAiに着目し、その簡便な評価システムの開発を行った。このシステムの確立は、対立遺伝子特異的RNAi誘導の実現に大きく貢献するものである。また、RNAiと共に近年注目されている内在性のnon-coding RNA、マイクロRNAについても、それらの遺伝子群を網羅的に解析する新しいDNAチップの開発を行った。現在、そのDNAチップを用いてマイクロRNAの発現プロファイル解析を行っている。

III. 社会活動

1. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「統合脳」公募班，研究代表者（部長 木村英雄）

2. 特許出願番号：2005-368078

発明者：木村英雄，朝田隆，後藤雄一

発明の名称：アルツハイマー病の予測または診断の方法

出願人：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

出願日：平成17年12月21日

3. 特許出願番号：2005-34248

発明者：〈国立精神・神経センター〉木村英雄，朝田隆，有馬邦正，後藤雄一，梅村 賢，
金澤一郎，

〈ジェノックス創業研究所〉山下宣之〈国立病院機構さいがた病院〉巻淵隆夫

〈東京都老人総合研究所〉村山繁雄，山之内博

発明の名称：アルツハイマー病の治療薬または予防薬のスクリーニング方法，およびアルツハイマー病を診断する方法，アルツハイマー病発症の危険度を予測する方法

出願人：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

出願日：平成17年2月10日

4. 特許出願番号：2005-116117

発明者：北條浩彦

発明の名称：「miRNA検出マイクロアレイ」

出願人：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団とプロメガ株式会社の出願

出願日：平成17年4月13日

5. 特許出願番号：2005-113655

発 明 者：北條浩彦, 福島達伸

発明の名称：「miRNA検出マイクロアレイ」

出 願 人：国立精神・神経センターと三菱レイヨン株式会社の共同出願

出 願 日：平成17年4月11日

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Enokido Y, Suzuki E, Iwasawa K, Namekata K, Okazawa H and Kimura H: Cystathionine beta-synthase, a key enzyme for homocysteine metabolism, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage of developing mouse CNS. *FASEB J* 19: 1854-1856, 2005
- 2) Ichinohe A, Kanaumi T, Takashima S, Enokido Y, Nagai Y, Kimura H. : Cystathionine beta-synthase is enriched in the brains of Down's patients. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 1547-1550, 2005
- 3) Umemura K and 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, and 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, 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. and Sawada, J. : Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metabol and Pharmacokinetics* 20: 24-33, 2005
- 6) Sugiura Y, Kashiba M, Maruyama K, Hoshikawa K, Sasaki R, Saito K, Kimura H, Goda N, Suematsu, M. : Cadmium exposure alters metabolomics of sulfur-containing amino acids in rat testes. *Antioxid. Redox Signal* 7: 781-787, 2005
- 7) 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. and Sawada, J. : Functional characterization of five novel CYP2C8 variants, G171S, R186X, R186G, K247R and D383N, found in a Japanese population. *Drug Metabolism and Disposition* 33: 630-636, 2005
- 8) Tamura Y, Sakasegawa Y, Omi K, Kishida H, Asada T, Kimura H, Tokunaga K, Hachiya, N. S. , Kaneko K, Hohjoh H: Association study of the chemokine, CXC motif, ligand 1 (CXCL1) gene with sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. *Neurosci. Lett* 379: 149-151, 2005

- 9) Ohnishi Y, Tokunaga K. , and 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. BBRC 329: 516-521, 2005

(2) 著 書

(3) 総 説

- 1) Kimura H: Forum Editorial: Hydrogen sulfide as a biological mediator. Antioxidant Redox Signaling 7: 778-780, 2005
- 2) Kimura H, Nagai Y, Umemura K and Kimura Y: Physiological roles of hydrogen sulfide. Synaptic modulation, neuroprotection and smooth muscle relaxation. Antioxidant Redox Signaling 7: 795-803, 2005

(4) そ の 他

- 1) 北條浩彦: RNAi 効果の評価法. バイオテクノロジージャーナル, 6: 51-57, 2006

2. 学会発表

(1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 木村英雄: アルツハイマー病の遺伝子診断と治療薬の開発に向けて. 医薬基盤研究所シンポジウム, 虎の門, ニッショーホール, 12.7, 2005
- 2) 木村英雄: 硫化水素の酸化ストレスからの神経細胞保護作用. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.28, 2005
- 3) 北條浩彦: 「ジェノパールを用いたマウスマイクロRNA発現プロファイル解析の実際」第28回日本分子生物学会年会, バイオテクノロジーセミナー福岡, 12.8, 2005

(2) 国際学会

- 1) Ohnishi Y, Tokunaga K, Kaneko K, and Hohjoh H: Evaluation system for siRNA duplexes conferring allele-specific gene silencing. 55th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Salt Lake City, Utah, USA, 2005
- 2) Kawashima M, Tamiya G, Hohjoh H, Juji T, Ebisawa T, Honda Y, Inoko H, and Tokunaga K: A new resistant gene candidate for human narcolepsy identified by a genome-wide association study. 55th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Salt Lake City, Utah, USA, 2005
- 3) Ohnishi Y, Omi K, Tamura Y, Tokunaga K, Kaneko K, and 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) 木村由佳, Richard Dargusch, David Schubert, 木村英雄: 硫化水素は, 神経細胞におけるグルタミン酸誘発性酸化ストレス毒性を抑制する. 第79回日本薬理学会年会, 横浜, 3.10, 2006
- 2) 平木啓子, 田中真紀子, 小笠原裕樹, 梅村 賢, 木村由佳, 木村英雄: 硫化水素として放出され

る脳内硫黄の検討. 第79回日本薬理学会年会, 横浜, 3.10, 2006

- 3) 永井康雄, 津金麻実子, 岡 淳一郎, 木村英雄: ポリサルファイドによるラット海馬アストロサイトにおけるカルシウムウェーブ誘導. 第79回日本薬理学会年会, 横浜, 3.9, 2006
- 4) 津金麻実子, 永井康雄, 岩井孝志, 岡 淳一郎, 木村英雄: 硫化水素によるラット海馬神経細胞におけるシナプス伝達の調節. 第79回日本薬理学会年会, 横浜, 3.10, 2006
- 5) 金子雪子, 木村俊秀, 木村英雄, 仁木一郎: 硫化水素を産生するL-システイン代謝酵素の組織分布. 第79回日本薬理学会年会, 横浜, 3.9, 2006
- 6) 大西悠亮, 徳永勝士, 金子清俊, 北條浩彦: 「対立遺伝子特異的RNAi効果をヘテロ接合体下で評価するアッセイ系の確立」. 第28回日本分子生物学会, 福岡, 2005
- 7) 山本真央, 高須美和, 徳永勝士, 数藤由美子, 平井百樹, 北條浩彦, 切刀 浩, 上野美華子, 南光進一郎: 「均衡型染色体転座部位における双極性障害疾患感受性遺伝子探索」. 第28回日本分子生物学会, 福岡, 2005
- 8) 田村美子, 切刀 浩, 金子清俊, 北條浩彦: 「ヒトRELN遺伝子のDNAメチル化と遺伝子発現レベルの解析」. 第28回日本分子生物学会, 福岡, 2005

(4) その他

- 1) 北條浩彦: 「哺乳動物RNAiの基礎と応用: 疾患治療に向けてのRNAi研究」. 「お茶の水がん学アカデミア」研究会, 東京, 6.28, 2005
- 2) 北條浩彦: 「神経系のRNAiと家族性アルツハイマー病アリル特異的抑制」第24回分子病理学研究会, 北海道, 6.16, 2005

3. 班会議発表

- 1) 木村英雄: 内在性硫化水素による神経伝達調節. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「統合脳」班会議, 東京, 12.22, 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6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、米国を中心に臨床応用のための研究が盛んである。筋ジストロフィー犬 (筋ジス犬) での結果を明瞭にし、臨床への応用を更に図る必要がある。

幹細胞を利用した細胞移植治療研究の分野では、骨格筋細胞への幹細胞と位置づけられる筋衛星細胞を単離し、移植することが可能になった。筋衛星細胞及びこれまで研究を進めてきた骨格筋 Side Population (SP) 細胞が筋再生において果たしている役割を更に明確にすることが期待されている。

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。平成13年度から重症で進行性の経過を辿る筋ジス犬の飼育及び実験を中型実験動物研究施設で行ってきた。今年度から建物が増築され、霊長類実験研究施設、小型実験動物施設と共に総合実験動物棟として新たなスタートを切った。諸外国の研究施設からの共同研究の申し込みも多く、更なる発展が期待される。

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。新たに併任の室長として信州大学附属病院の助教授である中村昭則を迎えた。また、外来研究員の上住聡芳を平成18年1月から藤田保健衛生大学の助手として、同月から同じく外来研究員の池本 円を国立長寿医療センター研究所の研究員として、同4月から、深田宗一郎を大阪大学大学院助手として送り出すことができた。また、数多くの大学から若い院生を派遣して頂き、活発な研究部が構成できていることを心から感謝したい。

- (部 長) 武田伸一
- (室 長) 今村道博, 島津美樹, 鈴木友子, 吉田幹晴, 中村昭則 (併任) (17.10~)
- (併任研究員) 尾方克久, 池本 円 (18.1~), 山本敏之 (18.2~)
- (客員研究員) 中井浩之, 山谷吉樹, 湯浅勝敏, 若尾義人, 上住聡芳 (18.2~), 土方貴雄 (17.8~), 町田修一 (17.11~)
- (流動研究員) 西山章代, 矢田英理香, 和田倫子, 上住聡芳 (~17.6), 福島和広 (17.8~)
- (外来研究員) 深田宗一郎, 横田俊文, Among Beryl Nyamekye (18.1~), 池本 円 (~17.12), 上住聡芳 (17.7~18.1)
- (研 究 生) 石井亜紀子, 浦澤延幸, 大島幸子, 志賀和雄, 篠田雄一, 島崎雅司, 鈴木直輝, 木下和枝, 谷端淳, 本橋紀夫, 弓削田直子, Among Beryl Nyamekye (~17.12), 石井一 (17.9~), 湯浅雅子 (17.5~17.8) 内藤貴子 (研究見習生), 宮本香織 (研究見習生: 18.3~)
- (センター研究助手) 中川良子, 原野千加
- (センター研究員) 深瀬明子
- (研 究 助 手) 増田 智, 渡辺恭江, 古賀弥生 (18.2~), 高橋恵利子 (18.2~)

II. 研究活動及び研究紹介

1. 遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

(1) 遺伝子治療

98年以来、14 kb に及ぶジストロフィン遺伝子を短縮し、アデノ随伴ウイルス (AAV) 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、霊長類を用いた同ベクターの安全性試験を医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターとの共同研究として行っている。

(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。これまで進めてきた研究の成果として、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だけでなく、単離した筋衛星細胞を用いた移植、更には、レンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行った筋衛星細胞の移植が可能となったことが特筆される。一方、筋衛星細胞とは異なった幹細胞であるSide Population (SP) 細胞については、筋再生の微小環境によって異なった役割を果たしている可能性が出てきた。また、京都大学出澤助教授、鍋島教授との共同研究により、骨髄間質細胞が移植源として、ポテンシャルを持つことを明らかにすることができた。(Science, 309(5732): 314-7, 2005)

(3) 分子病態の解明から新たな治療へ

筋ジストロフィーに関して精力的に研究が進められている根治的治療法については、研究の進展は目覚ましいものの、臨床に応用するには、今後数々の障害を克服する必要がある。そこで、臨床応用の比較的容易な薬物治療法開発のために、分子病態の研究は、極めて重要な位置を占める。

今年度は、ジストロフィンの機能を代償することのできるユートロフィンについて研究を進め、ユートロフィン遺伝子のエクソン2の下流にあるdown stream enhancerが骨格筋及び心筋におけるユートロフィンの発現を調節していることをtransgenic mouseを用いた研究により明らかにした。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

中型実験動物研究施設は増築により、平成17年4月から、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新たなスタートを切った。

筋ジストロフィー犬を材料とした病態研究においては、同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に注目して研究を行っている。これまでの研究で、 μ -カルパインの基質であるcardiac Troponin-Iが分解を受け、しかもユビキチン化を受けることが障害に関連している可能性が出てきた。一方、治療研究においては、米国を中心とした様々な研究機関から共同研究の申し込みを受け、そのうちのexon skippingについては研究が進行している。

III. 社会的活動

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り、筋ジストロフィーに対して治療を開発するための3度目の研究班である「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」班の運営を行った。特に2005年9月9日には、東京で、筋ジストロフィー協会と共催で再生医療に関するシンポジウムを開催し、多数の参加者を見た。
- (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

及び第28回全国筋ジストロフィー秋田大会に出席し、研究の現状を報告すると共に、出席者との交流に参加した。更に、委託費による支援を行っている、筋ジストロフィー協会によるピアカウンセラー養成講座でも筋ジストロフィーの臨床遺伝学に関する講演を行った他、日本筋ジストロフィー協会東京支部の皆さんを対象として国立精神・神経センターの施設見学会を開催した。

- (3) これまで進めてきた研究を臨床に展開するためには、病院との連携を進める必要がある。そこで、武蔵病院と、筋ジス連絡協議会を設置して第1回市民講座を開催し、講師を勤めた。一方、国立医療法人東埼玉病院、尾方先生、武蔵病院山本先生を併任研究員として招聘し、共同研究の準備を進めた。

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、Physiological Genomics, American Journal of Physiology, Human Gene Therapy, Journal of Gene Medicine, American Journal of Pathology, Neuromuscle Disord, Biochem Biophys Res Commu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、国立公衆衛生院からも、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. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Mochizuki Y, Ojima K, Uezumi A, Masuda S, Yoshimura K, Takeda S: Participation of bone marrow-derived cells in fibrotic changes in denervated skeletal muscle. *Am J Pathol* 166(6): 1721-1732, 2005
- 2) Okano T, Yoshida K, Nakamura A, Sasazawa F, Oide T, Takeda S, Ikeda S: Chronic exercise accelerates the degeneration-regeneration cycle and downregulates insulin-like growth factor-1 in muscle of mdx mice. *Muscle Nerve* 32(2): 191-199, 2005
- 3) Nakamura A, Yoshida K, Ueda H, Takeda S, Ikeda S: Up-regulation of mitogen activated protein kinases in mdx skeletal muscle following chronic treadmill exercise. *Biochim Biophys Acta* 1740(3): 326-331, 2005
- 4) Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, Yoshihara T, Hoshino M, Takeda S, Ide C, Nabeshima Y: Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. *Science* 309(5732): 314-317, 2005
- 5) Shimatsu Y, Yoshimura M, Yuasa K, Urasawa N, Tomohiro M, Nakura M, Tanigawa M, Nakamura A, Takeda S: Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMD. *Acta Myologica* XXIV: 145-154, 2005
- 6) Ampong BN, Imamura M, Matsumiya T, Yoshida M, Takeda S: Intracellular localization of dysferlin and its association with the dihydropyridine receptor. *Acta Myologica* XXIV: 134-144, 2005
- 7) Uezumi A, Ojima K, Fukada S, Ikemoto M, Masuda S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S:

Functional heterogeneity of side population cells in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 341: 864-873, 2006

- 8) Ozawa E, Mizuno Y, Hagiwara Y, Sasaoka T, Yoshida M: Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex. *Muscle Nerve* 32: 563-576, 2005

(2) 総 説

- 1) 大島幸子, 武田伸一: 筋ジストロフィーの動物の心筋障害. *神経内科* 62(6): 539-546, 2005
- 2) 吉村まどか, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療. *BRAIN MEDICAL* 17(3): 221-228, 2005
- 3) 西山章代, 武田伸一: 筋ジストロフィーのモデル動物と遺伝子治療. *Neurological Science* 14(1): 8-9, 2005
- 4) 武田伸一, 鈴木友子: 筋ジストロフィーの発症メカニズムと治療研究. —疾患解明 Overview— *実験医学* 23(10): 1590-1596, 2005
- 5) 松尾雅文, 武田伸一: 最近分かった筋ジストロフィーの病態と治療. *脳と発達* 38(2): 129-131, 2006
- 6) 横田俊文, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の試み. *医学のあゆみ* 216(10): 743-747, 2006
- 7) 吉田幹晴: ジストログリカン複合体とサルコグリカン複合体 (DAG1, SGC). *生体の科学* 56(5): 486-487, 2005

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: Therapeutic approaches using micro- dystrophin and an AAV vector to ystrophin-deficient muscular dystrophy. Seminar in Faculté des Sciences, Université de Genève, Genève, Switzerland, 4. 14, 2005
- 2) Takeda S: Muscle stem cells and muscle regeneration. Seminar in the Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences in Szeged, Hungary, 4. 19, 2005
- 3) Takeda S: Therapeutic approaches using micro-dystrophin and an AAV vector to dystrophin-deficient muscular dystrophy. Seminar in the Regional Conference Center of the Academy of Sciences in Szeged, Hungary, 4. 19, 2005
- 4) Takeda S: Therapeutic approaches to dystrophin-deficient muscular dystrophy. Seminar in the Department of Enzymology of the Hungarian Academy of Sciences in Budapest, Hungary, 4. 21, 2005
- 5) Takeda S: Muscle stem cells and muscle regeneration. Seminar in the Agricultural Research Center of Molecular Biology, Gödöllő, Hungary, 4. 21, 2005
- 6) Takeda S: The Japanese approach to molecular diagnosis and therapy; special reference to ethical and legal issues. Ethics Conference of the Hungarian Medical Chamber in Pilisszentkereszt, Hungary, 4. 22, 2005
- 7) Takeda S: Contribution of CD31-negative/CD45-negative Side Population cells to skeletal muscle regeneration. Workshop”Musculo-Skeletal: Myogenic Stem Cells and Regeneration, 8th annual meeting, American Society of Gene Therapy, St. Louis, USA, 6. 2, 2005

- 8) Takeda S: AAV vector mediated micro-dystrophin transfer into dystrophin-deficient skeletal muscle. 6th Japanese-French workshop on muscular dystrophies, Paris, France, 7. 2, 2005
- 9) Takeda S: Participation of muscle stem cells in muscle regeneration. EMBO/FEBS workshop "The Molecular and Cellular Mechanisms underlying Skeletal Muscle Formation and Repair", Fontevraud, France, 9. 29, 2005
- 10) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Recombinant Adeno-Associated Virus (rAAV) as a therapeutic tool for Duchenne muscular dystrophy (DMD) . "AAV and its application to Gene therapy & regenerative medicine" The 2nd Nikko International Symposium, 9. 30, 2005
- 11) Takeda S: Gene therapy approach to dystrophin-deficient muscular dystrophy. Clinical Sciences Centre Symposium in honor of Terry Partridge "From Satellite Cells to Gene Therapy", The Zoological Society of London, London, UK, 10. 1, 2005
- 12) 武田伸一: 最近わかった筋ジストロフィーの病態と治療「ジストロフィン欠損における新たな分子病態」. 第47回日本小児神経学会シンポジウム, 熊本市, 5. 18, 2005
- 13) 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋幹細胞の同定とその筋再生における役割. 第82回日本生理学会, 仙台市, 5. 20, 2005

(2) 国際学会

- 1) Ikemoto M, Yuasa K, Yoshimura M, Nishiyama A, Miyagoe-Suzuki Y, Howell JM, Takeda S: An AAV vector-mediated gene transfer into canine skeletal muscle. 8th annual meeting, American Society of Gene Therapy, St. Louis, USA, 6. 2, 2005
- 2) Imamura M, Mochizuki Y, Engvall E, Takeda S: Increased ϵ -sarcoglycan expression ameliorates muscular dystrophy in α -sarcoglycan deficient mice, a model for LGMD2D. 6th Japanese-French workshop on muscular dystrophies, Paris, France, 7. 2, 2005
- 3) Nishiyama A, Yuasa K, Yoshimura M, Ohshima S, Ikemoto M, Miyagoe-Suzuki Y, Howell JM, Hijikata T, Takeda S: AAV vector-mediated gene transfer into canine skeletal muscle. 13th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Prague, Czech Republic, 10. 30-11. 1, 2005

(3) 一般学会

- 1) 深田宗一郎, 上住聡芳, 池本 円, 増田 智, 瀬川将司, 山元 弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋幹細胞 (筋衛星細胞) の純化, 動態, 網羅的な遺伝子発現解析. 第3回幹細胞シンポジウム, 淡路島, 4. 21, 2005
- 2) 深田宗一郎, 上住聡芳, 池本 円, 増田 智, 瀬川将司, 山元 弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋幹細胞 (筋衛星細胞) の純化, 動態, 網羅的な遺伝子発現解析. 第26回日本炎症・再生医学会, 東京, 7. 13, 2005
- 3) 鈴木直輝, 望月靖史, 上住聡芳, 深田宗一郎, 増田 智, 深瀬明子, 鈴木友子, 武田伸一: 後肢懸垂・再荷重モデルにおける筋萎縮・再成長メカニズムの解析. 第26回日本炎症・再生医学会, 東京, 7. 13, 2005
- 4) Yuasa K, Yoshimura M, Nishiyama A, Ikemoto M, Ohshima S, Miyagoe-Suzuki Y, McC Howell J, Hijikata T, Takeda S: AAV vector-mediated gene transfer into canine skeletal muscle. The 11th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy, 東京, 7. 29, 2005

(4) その他

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィー治療の最前線. シンポジウム“再生医療(幹細胞移植など)の臨床的応用に関する倫理的・社会的問題”, 東京, 9. 9, 2005
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の進歩. 日本筋ジストロフィー協会施設見学会, 東京, 9. 11, 2005
- 3) 武田伸一: 筋ジス治療の現状と未来. 第28回全国筋ジストロフィー秋田大会—平成17年度患者と家族の研修会—, 秋田市, 9. 16, 2005
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーの臨床遺伝学. 第2回遺伝医療倫理討論—ピアカウンセラー養成講座—, 名古屋市, 10. 22, 2005
- 5) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療戦略—遺伝子治療から薬物治療まで—. 帝人研究所, 1. 25, 2006
- 6) 武田伸一: これからの筋ジストロフィー治療. 市民公開講座第1回筋ジストロフィー—デュシェンヌ型を中心に—. 小平市, 2. 25, 2006
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法の開発を目指して: 遺伝子治療, 幹細胞移植再生治療, 創薬の融合的研究. 健康医療セミナー, 早稲田大学科健機構, 東京, 2. 28, 2006

3. 班会議発表

- 1) 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋前駆細胞の維持, 増殖, 分化の分子機構: 横紋筋肉腫の分子的理解に向けて. 平成17年度厚生労働省がん研究助成金森川班第1回班会議, 東京, 7. 29, 2005
- 2) 山元 弘, 瀬川将司, 山本有希子, 幸田健一, 兼松将矩, 深田宗一朗, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋の再生におけるマクロファージの役割. 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」班会議, 東京, 11. 30, 2005
- 3) 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: 骨格筋特異的幹細胞(筋衛星細胞)の維持機構の解明. 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」班会議, 東京, 11. 30, 2005
- 4) 武田伸一, 池本 円, 深田宗一朗, 上住聡芳, 増田 智, 山元 弘, 三好浩之, 鈴木友子: SM/C-2.6 (+) cellを用いた筋ジストロフィーに対する細胞移植治療. 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」班会議, 東京, 11. 30, 2005
- 5) 武田伸一, 上住聡芳, 深田宗一朗, 増田 智, 鈴木友子: 骨格筋side population (SP) 細胞による筋再生促進機構. 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」班会議, 東京, 11. 30, 2005
- 6) 出澤真理, 石川裕人, 糸数 裕, 吉原智之, 星野幹雄, 武田伸一, 鍋島陽一: 骨髄間質細胞からの骨格筋誘導と筋変性疾患への移植応用. 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」班会議, 東京, 11. 30, 2005
- 7) 山内啓太郎, 矢田英理香, 石黒直美, 西原真杉: 骨格筋内脂肪蓄積機構の解明に向けて—筋・脂肪分化決定におけるギャップ結合関与の可能性—. 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」班会議, 東京, 11. 30, 2005
- 8) 二川健, 平坂勝也, 後藤淳平, 久田記美代, 不老地治美, 大西ゆう子, 武田伸一, 岸恭一: Cbl-bユビキチンリガーゼ遺伝子欠損マウスにおける糖代謝異常. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに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, 11. 30, 2005
- 9) 武田伸一, 西山章代, 湯浅勝敏, 池本 円, 鈴木友子, 中井浩之: 筋ジストロフィーへの遺伝子治療法に関する基盤的研究—Adeno-associated virus serotype 8 vectors によるマウス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」班会議, 東京, 12. 1, 2005
 - 10) 土田邦博, 中谷直史, 澤田浩秀, 村上達也, 杉野 弘, 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—マイオスタチン阻害マウスを用いた骨格筋量増加作用と筋崩壊低下作用の解析—. 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」班会議, 東京, 12. 1, 2005
 - 11) 高橋明男, 和田倫子, 弓削田直子, 浦澤延幸, 島津美樹, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィーの確立・維持と病態解析 —筋ジストロフィー心刺激伝導系Purkinje線維の変性機構の解析—. 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遺伝子治療に関する基盤的研究」班会議, 東京, 12. 1, 2005
 - 12) 若尾義人, 弓削田直子, 藤井洋子, 羽瀬良樹, 福田恵利子, 湯浅勝敏, 和田倫子, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル犬のCARTOシステムによる心室興奮伝播様式の検討(2). 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」班会議, 東京, 12. 1, 2005
 - 13) 青木正志, 高橋俊明, 小野寺好明, 鈴木直輝, 豎山真規, 林 由起子, 近藤恵美, 伊藤真理子, 相場瞳, 佐藤仁美, 早坂美保, 今野秀彦, 西野十三, 埜中征哉, 木村格, 糸山泰人: Dysferlin 遺伝子変異の確定した股帯型筋ジストロフィーの2B型の臨床像. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」班会議, 東京, 12. 2, 2005
 - 14) 吉田幹晴, Beryl N. Ampong, 今村道博, 武田伸一: 筋線維ミクロソームの分画とジスフェルリン. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」班会議, 東京, 12. 2, 2005
 - 15) 吉田邦広, 福島和広, 中村昭則, 矢崎正英, 小山 潤, 矢崎善一, 治田精一, 酒井寿明, 武田伸一, 池田修一: 拡張型心筋症を呈するDMD遺伝子 exon 44-45 欠失3例の解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」班会議, 東京, 12. 2, 2005
 - 16) 土方貴雄, 湯浅勝敏, 武田伸一: 筋ジストロフィーにおける筋再生の分子病態学的研究—mdxマウスと筋ジストロフィーの病態の比較検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」班会議, 東京, 2. 3, 2005
 - 17) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療の方向性 (序論). 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 20, 2006
 - 18) 深田宗一郎, 武田伸一: 筋衛星細胞の維持, 活性化, 自己複製の制御機構. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 20, 2006
 - 19) 島津美樹, 石井一, 石橋英俊, 武田伸一: マイクロインジェクション法による遺伝子組換えコンマーマモセット作出のための技術確立—電気刺激による精液の採取法の検討—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」班会議, 東京, 1. 27, 2006

- 20) 吉田邦広, 中村昭則, 植田秀穂, 池田修一: mdx マウスにおけるアルギニンの経口投与の効果, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」班会議, 東京, 12. 3, 2005

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、実験心理学的研究を行い、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、神経心理学的研究を行い、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、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
- (流動研究員) 望月秀紀, 山中 創, 齋藤慈子, 中垣慶子 (10.1～)
- (学振研究員) 石橋真里
- (外来研究員) 緑川 晶, 竹本篤史
- (センター研究助手) 渡部麻衣子, 鎌田香奈子
- (研究生) 中垣慶子 (4.1～9.30), 横山 修, 倉岡康治, 川島浩誉 (5.2～),
Utama Nugraha Priya, 木場礼子 (6.6～), 中村徳子 (11.7～),
内田信也 (1.10～)

II. 研究活動及び研究紹介

今年度は総合実験動物棟2Fの霊長類研究施設を稼働させた。動物の導入や実験環境の整備などが中心となった。具体的には、以下のような研究を行った。

1) マーモセットを用いた精神神経疾患の研究

本年度から稼働した霊長類研究施設において、マーモセットを用いた精神神経疾患の研究を開始した。まず、研究用マーモセットの繁殖コロニーの立ち上げ(担当:中村, 石橋, 泉, 齋藤, 山中, 中垣, 渡部, 鎌田), マーモセットの飼育・繁殖ケージの開発(担当:中村, 石橋, 泉, 齋藤, 山中), マーモセットの認知検査バッテリーの開発(担当:中村, 石橋, 泉, 齋藤, 山中), マーモセットの発生活工学的手法の確立(担当:中村, 石橋)等を行った。

2) 霊長類を用いたコミュニケーション機能の神経機序の研究

霊長類は、視覚的・聴覚的・嗅覚的なコミュニケーション機能が発達している。こうした機能には、前頭葉や側頭葉(側頭皮質や扁桃核)など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などにより、コミュニケーションに関与する神経機序を前頭葉と側頭葉の役割を中心に検討した。(担当:中村, 泉, 倉岡, 横山, 石橋, 木場)

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(独立行政法人科学技術振興機構CREST研究員)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た。この研究は、武蔵病院精神科の齋藤治部長, 疾病研究第三部の切刀部長, 橋本室長との共同研究である。(担当:中村, 緑川)

4) 高密度脳波計及びMRI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および総合実験動物棟に導入されたMRI装置を用

い、脳の高次機能の神経機序を検討した。(担当：中村, 竹本, 望月, 川島, Utama, 内田)

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-3KO マウスを作成しその病態を解析している。今年度は, ジストロフィン と caveolin-3 の二重欠損マウスを作成し, オステオポンチン遺伝子発現に caveolin-3 が関与していることを明らかにした。新規運動異常マウスの10代バッククロスを終え, 遺伝子解析の準備を整えた。(担当：萩原)

III. 社会活動

1) 市民社会に対する貢献

大和市民大学講座「脳を知り, 脳を健康に保つ」を実施し(全8回), 中村, 泉, 石橋, 望月, 竹本, 緑川, 中村(徳子)が講師となり講義を行った。

2) 専門教育面に対する貢献

中村は, 福島県看護協会の看護師および香川大学附属坂出小学校の教員に対して専門知識を広める講義を行った。

3) 教育活動

中村・石橋・泉は, 早稲田大学において「神経科学最前線」の講義を分担。また, 中村と泉は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・早稲田大学・東京工業大学・京都大学から大学院生を受け入れ, 指導した。中村は, 鳥取大学の非常勤講師として特別講義を行った。中村は, 国立看護大学校の併任講師として講義を行った。

4) その他

中村は, 文部科学省新世紀重点研究創生プラン「ナショナルバイオリソースプロジェクト」ニホンザルバイオリソースプロジェクト供給委員, 神経科学学会の動物実験・倫理委員会委員, 独立行政法人医薬基盤研究所共同利用施設運営委員会委員を務めた。また, 科学技術振興機構のCREST研究および精神神経疾患委託研究費の研究代表者として研究を進めた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Sasaoka M, Hara H, Nakamura K: Comparison between monkey and human visual fields using a personal computer system. Behavioral Brain Research 161: 18-30, 2005
- 2) Kuraoka K, Nakamura K: Impacts of facial identity and type of emotion on responses of amygdala neurons. NeuroReport 23: 9-12, 2006
- 3) Nakayama K, Goto S, Kuraoka K, Nakamura K: Decrease in nasal temperature of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) in negative emotional state. Physiology & Behavior 84: 783-790, 2005
- 4) Ozawa E, Mizuno Y, Hagiwara Y, Sasaoka T, Yoshida M: Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex. Muscle Nerve 32: 563-576, 2005
- 5) Itoh K, Izumi A: Affiliative bonding as a dynamical process: A view from ethology. Behavioral and Brain Sciences 28: 355-356, 2005
- 6) Nakagaki K, Nakagaki K, Taguchi F: Receptor-independent spread of a highly neurotropic murine coronavirus JHMV strain from initially infected microglial cells in mixed neural

cultures. J Virol 79(10): 6102-6110, 2005

- 7) Naganuma T, Nose I, Inoue K, Takemoto A, Katsuyama N, Taira M: Information processing of geometrical features of a surface based on binocular disparity cue: an fMRI study. Neurosci Res 51: 147-155, 2005
- 8) Mochizuki-Kawai H, Mochizuki S, Midorikawa A, Yamanaka K, Tagaya H, Kawamura M. : Disappearance of memory fragments in patients with Alzheimer's disease: Evidence from a longitudinal study of visual priming. Neuropsychologia. 44(7): 1114-9, 2006

(2) 著 書

- 1) Izumi A: Auditory-visual crossmodal representations of species-specific vocalizations. Cognitive development in chimpanzees (Matsuzawa T, Tomonaga M, Tanaka M) Springer, Tokyo, pp330-339, 2006

(3) 総 説

- 1) 緑川 晶: 楽譜を読む—楽譜失読の病巣. Clinical Neuroscience 23(5): 488-489, 2005
- 2) 緑川 晶: 動いているものを見る—Posterior cortical atrophy の病巣. Clinical Neuroscience 23(7): 726-727, 2005
- 3) 緑川 晶, 河村 満: 小脳と高次機能障害. Clinical Neuroscience 23(12): 1380-1381, 2005

2. 学会発表

(1) 招待講演・シンポジウム

- 1) 石橋英俊, 中村克樹: マーモセットを用いた脳神経研究. 第12回サル類疾病国際ワークショップ, 茨城, 12. 9, 2005

(2) 国際学会

- 1) Kuraoka K, Nakamura K: The primate amygdala integrates the face and voice emotion. SFN Neuroscience 2005, USA, 11. 13, 2005
- 2) Izumi A: Crossmodal representations of species-specific vocalizations in a chimpanzee (Pan troglodytes) . IXth International Mammalogical Congress, 札幌, 8. 2, 2005
- 3) Yamaguchi C, Izumi A: Effects of others' attentional states on vocalizing behavior in Japanese monkeys. IXth International Mammalogical Congress, 札幌, 8. 2, 2005
- 4) Koba R, Izumi A: Sex categorization of conspecific pictures in Japanese monkeys (Macaca fuscata) . IXth International Mammalogical Congress, 札幌, 8. 2, 2005
- 5) Nakagaki K, Nakagaki K and Taguchi F: Receptor-independent spread of a neurotropic murine coronavirus MHV-JHMV in mixed neural culture. Xth International Nidovirus Symposium; Toward Control of SARS and Other Nidovirus Disease, Colorado Springs CO, 6. 26, 2005

(3) 一般学会

- 1) 緑川 晶, 中村克樹, 河村 満: 脳梁離断例で認められる一側性異種感覚同期障害. 第29回日本高次脳機能障害学会, 倉敷市, 11. 25, 2005

- 2) 木場礼子, 泉 明宏: ニホンザルの視覚刺激による性弁別. 日本動物心理学会第65回大会, 千葉, 10. 8, 2005
- 3) 山口智恵子, 泉 明宏: ニホンザルにおける発声の柔軟性: 相手の状態に応じた調節. 日本動物行動学会第24回大会, 三鷹, 11. 25, 2005
- 4) 中垣慶子, 田口文広: マウス肝炎ウイルス (MHV-JHM) のマウスとラット大脳分離細胞での感染様式の比較. 第9回日本神経ウイルス研究集会, 浜松, 6. 10, 2005
- 5) 中垣慶子, 田口文広: マウス肝炎ウイルス変異株 (JHM-srr7) のマウス大脳分離培養細胞への感染に関する研究. 第53回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 11. 20, 2005

(4) その他

- 1) 緑川 晶, 河村 満, 中村克樹: 視覚情報のリズムに合わせた運動の遂行には右前頭葉が必要である. 脳と心のメカニズム第6回夏のワークショップ「記憶・学習研究のフロンティア: 分子・回路・行動をつなぐ実験と理論」, 湯沢町, 8. 20, 2005

3. 班会議発表

- 1) 中村克樹, 石橋英俊, 泉 明宏, 山中 創, 齋藤慈子, 中垣慶子, 横山 修: マーモセットにおけるサーカディアンリズムと運動量の測定. 精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」班 第2回班会議, 東京, 1. 27, 2006

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管轄している。今年度は、マウス専用施設である総合実験動物棟3階（以下、総合棟3階）の建築施行の監督に参画するとともに、その施設稼動のための立上げ業務に従事した。また、実験動物に関連する法規・法令等の改正に対応し、情報収集並びに所内規則の改訂準備等に当たった。

平成16年度の人員構成は以下の通り。

- (管理室長) 高橋明男
- (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、昨年度に引き続き総合動物棟3階の建築施行の監督に参画し、また同施設の大型備品の整備等に関する監督作業に従事した。これに伴い総合棟3階の運用に関し草案を起草し、動線や清浄度レベルの設定等について小型動物委員会での基本方針の協議に参画した。

一方、小型実験動物を当面の対象とした「実験動物オンラインシステム」についても、所内の意見に基く改修を行い、さらに本システムのサブシステムであるマウス凍結保存胚のデータベース機能向上のための改修に従事した。

また「動物の愛護及び保管並びに苦痛軽減に関する法律」の改正に伴う関連法令等の情報収集及び小型実験動物に対する所内規則等改訂の準備、「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（カルタヘナ法）」に関連する対応の確認作業等も実施した。

III. 社会的活動

昨年度に引き続き、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、筋ジストロフィーモデル犬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. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Shimizukawa R, Sakata A, Hirose M, Takahashi A, Iseki H, Liu Y, Kunita S, Sigiyama F, Yagami K. Establishment of a New Embryonic Stem Cell Line Derived From C57BL/6 Mouse Expressing EGFP Ubiquitously. *genesis* 42: 47-52, 2005

2. 学会発表

(3) 一般学会

- 1) 酒井康仁, 宮川千鶴, 竹田俊史, 河端 操, 高橋明男: オゾン殺菌装置の導入とその使用状況. 第39回日本実験動物技術者協会総会, 金沢, 6.24, 2005

3. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 和田倫子, 弓削田直子, 浦澤延幸, 島津美樹, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジス犬コロニーの確立・維持と病態解析—筋ジス犬心刺激伝導系Purkinje線維の変性機構の解析—, 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」班会議, 東京, 12. 1, 2005

(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しては、川島均が流動研究員として引き続き microRNA に関する研究を行っている。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助手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、平成17年6月施行の放射線障害防止法の改正に伴い、改正点等について解説し、対応する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、総使用量としては前年比約30%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し、効率的なライブラリ作製手法の検討および Northern blot analysis 等による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

小型動物実験倫理問題検討委員会

本委員会は動物実験倫理問題検討委員会として平成2年5月に発足し、総合実験動物棟の竣工に伴い、本年度より現在の名称に変更された。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。動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立され、今年度も平成17年10月19日に実験に供された動物の霊に対する動物慰霊祭を行った。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。平成18年3月現在委員は井上高良、大久保倫一、切刀浩、後藤雄一、高橋明男、武田伸一、山村 隆と和田である。

(小型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17年10月19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。平成18年3月現在委員は大久保倫一、武田伸一、谷岡功邦（外部委員）、中村克樹、中村昭則、山村 隆と和田である。

(中型動物実験倫理問題検討委員会委員長 和田圭司)

小型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）に則って小型実験動物研究施設の円滑な管理運営を審議する委員会である。平成17年度は各月に委員会が開催され、輸入動物届け出制度開始についての対応を確立し、小型実験動物研究施設管理運営規約および小型実験動物研究施設の運営に関する規則の改正、総合実験動物棟3階の運用開始後の小型実験動物棟内動線規制、同棟内排除対象菌に対する規則と対応についての変更案などを審議し承認した。小型実験動物棟は開所後19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も必要と思われる。総合実験動物棟3階部分は平成18年度初頭に運用開始の予定である。

(小型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

中型実験動物研究施設管理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実験施設利用細則を基に施設利用がなされてきた。平成17年度4月から総合実験動物棟の1階部分を中型実験動物研究施設として運用を開始し、筋ジストロフィー犬を主たる対象として飼育・研究を管理する委員会として運営を継続している。今年度は平成18年3月23日に委員会が開催され、筋ジストロフィー犬の繁殖・飼育状況、ケージの購入、MRI研究の開始、施設利用ガイドブック

の改訂について等の報告を行った。平成18年3月現在委員は高橋明男，櫻井省花子，井上高良，赤澤智宏，今村道博，林 由起子，中村昭則と武田である。

(中型実験動物研究施設管理委員会委員長 武田伸一)

霊長類実験倫理委員会

霊長類実験倫理委員会は，霊長類研究施設の竣工を受け平成17年7月に発足した。本委員会は，霊長類を用いる研究が，神経研究所「霊長類の飼育・管理及び使用に関するガイドライン」や関連法規に準拠しているかどうか，特に動物実験における3R（Reduction: 使用頭数の削減，Refinement: 苦痛の軽減，Replacement: 代替法の検討）に十分配慮し計画されているかどうかを中心に検討した。委員会としては，平成17年度の計画の審査を7月に，平成18年度の計画の審査を3月に行った。今年度提出されたすべての研究計画書を慎重に審査した結果，一部修正を伴ったものはあったが，すべて承認とした。本年度の委員は，神経研究所部長から3名（中村 俊，刃刀 浩，中村克樹），霊長類管理部から1名（泉 明宏），事務部門の職員から1名（石川直子），外部の霊長類に関する有識者から若干名（谷岡功邦），そして獣医師の資格を持つもの1名（石橋英俊）であった。

(霊長類実験倫理委員会委員長 中村克樹)

霊長類管理委員会

霊長類管理委員会は，神経研究所「霊長類研究施設管理運営規約」「霊長類研究施設利用細則」および「霊長類の飼育・管理及び使用に関するガイドライン」等に基づき，霊長類研究施設における円滑な管理運営を審議する委員会である。今年度は，5月23日，7月15日，8月1日，10月11日に委員会を開催した。春に行動観察エリアの稼動および動物の導入，秋に繁殖エリアの稼動および繁殖母群の導入を行った。秋からの繁殖スタートに伴い，大型備品を含めた必要物品の調達，および飼育管理体制の整備を行った。本年度の委員は，霊長類研究施設利用研究部代表者（野口 悟：疾病研究第一部，中村 俊：診断研究部，島津美樹：遺伝子疾患治療研究部，泉 明宏：モデル動物開発部），管理部代表者若干名（石橋英俊），管理責任者（中村克樹）であった。

(霊長類管理委員会委員長 中村克樹)

RI委員会

登録人数：135人（昨年度：131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30%減少した。これは³H，³⁵Sなどの使用量の減少によるものである（別表参照）。

予防規程の変更等：平成17年6月1日付けで施行された放射線障害防止法の改正に対応するため，予防規定の修正を行い，変更届を提出した。文部科学省放射線規制室の通達を受け，管理区域外の放射性同位元素等の確認を行い，問題となるような放射性同位元素は管理区域外には無かったという調査結果報告書を平成16年度の管理状況報告書と合わせて提出した。

神経研究所RI年間使用量

(単位MBq)

核種	平成16年度	平成17年度	増減
³² P	266.08	366.14	100.06
³ H	945.29	770.95	-174.34
³⁵ S	1,032.04	453.8	-578.24
¹⁴ C	18.15	12.83	-5.32
⁵¹ Cr	0.01	6.15	6.14
¹²⁵ I	0	1.27	1.27
⁴⁵ Ca	74.4	48.38	-26.02
³³ P	0	0	0
年間総使用量	2,335.97	1,659.52	-676.45

放射線業務従事者数(年度末人数)

平成16年度	131人
平成17年度	135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

本年度より中央電顕室の維持、管理は微細構造研究部の諸根室長が行ない、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5研究部が利用し、外部の5大学（東京大学、京都大学、東北大学、大阪大学、千葉大学）、5研究所（三菱化学生命科学研究所、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、本年度の主な使用状況は以下のとおりである。

Tecnai G-2透過型電顕： 400時間

日立透過型電顕 H-7000： 880時間

日立透過型電顕 H-600： 110時間

Tecnai G-2透過型電顕も本格的に稼動し、コンピュータ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も進行している。

(電顕委員会委員長 湯浅茂樹)

感染実験安全委員会

平成17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り、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
同上	疾病研究第二部
同上	疾病研究第三部

(感染実験安全委員会委員長 山村 隆)

情報委員会

昨年度末にスタートした神経研究所と武蔵病院、さらに、移設された精神保健研究所の3施設を統合す

る小平地区のLAN（ハイセキュリティーネットワークシステム）はおおむね順調に稼働された。これは、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こと、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、およびネットワークラインを全2重化するなどの措置によるものである。今後は、引き続き、ウイルス対策などユーザー一人一人の自覚を高め、運用の改善に努めることが必要である。また現状では、病院内のネットに接続された端末機の一部をネット全体のファイアオールによって外部との接続制限を行い、患者情報を保守しているため、武蔵病院内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）

年間業務報告書 不正アクセス メール ウイルス

平成17年 4月

不正アクセス数

TearDrop Attack ping コマンドを使用しての全ノード調査	0件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	0件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	0件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	52154通
GreyList (ジャンクメール)	20987通
合計	73141通
ウイルス駆除件数	648件

平成17年 5月

不正アクセス数

TearDrop Attack ping コマンドを使用しての全ノード調査	0件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	0件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	0件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	58105通
GreyList (ジャンクメール)	21653通
合計	79758通
ウイルス駆除件数	1816件

平成17年 6月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	0件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	0件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	0件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件
メール	
登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	67407通
GreyList (ジャンクメール)	21248通
合計	88655通
ウイルス駆除件数	2448件

平成17年 7月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	54748件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	8045件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	633件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	43001通
GreyList (ジャンクメール)	22386通
合計	65387通
ウイルス駆除件数	1480件

平成17年 8月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	20件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	1848件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	412件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	35985通
GreyList (ジャンクメール)	22387通
合計	58372通
ウイルス駆除件数	358件

平成17年 9月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	20件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	1848件

Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	412件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件
メール	
登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	35718通
GreyList (ジャンクメール)	20583通
合計	56301通
ウイルス駆除件数	320件

平成17年10月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	20件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	1848件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	412件
Address sweep ターゲット探索手段	0件
SYN flood	0件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	45645通
GreyList (ジャンクメール)	27009通
合計	72654通
ウイルス駆除件数	186件

平成17年11月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	185206件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	2951件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	140件
Address sweep ターゲット探索手段	36件
SYN flood	4件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	39535通
GreyList (ジャンクメール)	22193通
合計	61728通
ウイルス駆除件数	121件

平成17年12月

不正アクセス数

TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	27件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	2463件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	516件
Address sweep ターゲット探索手段	163件

SYN flood	0件
メール	
登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	73949通
GreyList (ジャンクメール)	19880通
合計	93829通
ウイルス駆除件数	143件
平成18年 1月	
不正アクセス数	
TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	39件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	4092件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	209件
Address sweep ターゲット探索手段	141件
SYN flood	0件
メール	
登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	35969通
GreyList (ジャンクメール)	27376通
合計	63345通
ウイルス駆除件数	121件
平成18年 2月	
不正アクセス数	
TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	21件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	1979件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	25074件
Address sweep ターゲット探索手段	20件
SYN flood	0件
メール	
登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	30483通
GreyList (ジャンクメール)	27682通
合計	58165通
ウイルス駆除件数	80件
平成18年 3月	
不正アクセス数	
TearDrop Attack pingコマンドを使用しての全ノード調査	29件
IP Spoofing Attack 偽装したIPアドレスを使用して内部に侵入	2065件
Port Scan アプリケーションポートへの不正アクセス	393件
Address sweep ターゲット探索手段	70件
SYN flood	0件

メール

登録されていないユーザ宛に届いたメール件数	35322通
GreyList (ジャンクメール)	29242通
合計	64564通
ウイルス駆除件数	583件

図書委員会

武蔵地区と国府台地区の統合の結果、当然のことながら、取り扱う図書・雑誌の数が増加した。バーコード管理で対応しようとしているが、まだ部分的な対応にとどまっている。現在は武蔵地区と国府台地区(旧)のスタッフが独立して動いている部分が多いが、一体化することにより得られるメリットを最大限に引き出せるような工夫が必要である。時代の趨勢として、オンラインで提供される情報への依存度が高まる一方である。このような変化に迅速に対応するために関係者が鋭意努力しているが、その一方で、購読料値上げや新刊雑誌購入などによる経費増大を解決していくことも重要な責務となっている。

(図書委員会委員長 山村 隆)

組換えDNA 実験安全委員会

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「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」が施行されたため、平成17年6月20日に組換えDNA実験安全規程及び組換えDNA実験内部規則を改正した上で、運営を行うことになった。改正された事項は、組換えDNA実験安全主任者を置く、実験従事者の健康管理、遺伝子組換え生物等の譲渡等に関する規程、事故等緊急時における連絡体制の整備等を骨子とする。また、規程の改正後、委員長が木村英雄から武田伸一に交代した。

委員は次の通りである。木村一郎、木村英雄、武田伸一、北條浩彦、山村 隆、和田圭司、石川直子／大久保倫一。

(組換えDNA実験安全委員会委員長 木村 英雄／武田 伸一)

特殊化学物質管理委員会

平成14年度に毒物、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発足した委員会である。17年度には、毒薬、劇薬、向精神薬も管理化合物に加わった。それに伴い、国立精神・神経センター神経研究所特殊化学物質取扱及び危害予防規定の改訂を行った。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。

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 Myologica 2001～2004
3. Acta Neurologica Scandinavica 1967～1996
4. Acta Neuropathologica 1978～
5. Acta Physiologica Scandinavica 1968～
6. Advances in Immunology 1971～2002
7. Advances in Neurology 1973～
8. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research 1988～1995
9. AIDS 1987～
10. ALZHEIMER'S RESEARCH 1997～1998
11. American J. of Anatomy 1968～1991
12. American J. of Human Genetics 1968～
13. American J. of Medical Genetics 1977～
14. American J. of Pathology 1968～
15. American J. of Physiology 1968～
16. Analytical Biochemistry 1968～
17. Anatomical Record 1968～1998
18. Anatomy & Embryology 1978～1998
19. Animal Behaviour 2004～
20. Annals of Neurology 1978～
21. Annals of New York Academy of Science 1968～1998
22. Annual Review of Biochemistry 1974～
23. Annual Review of Cell & Developmental Biology 1995～
24. Annual Review of Cell Biology 1985～1994
25. Annual Review of Genetics 1974～
26. Annual Review of Immunology 1983～
27. Annual Review of Neuroscience 1978～
28. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1984～
29. Annual Review of Physiology 1974～
30. Archives of Biochemistry & Biophysics 1968～
31. Archives of Neurology 1959～
32. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1983～
33. Archives of Virology 1986～2003
34. Biochemical & Biophysical Research Communications 1959～
35. Biochemical & Molecular Medicine 1995～1997
36. Biochemical Genetics 1987～2004
37. Biochemical Journal 1968～
38. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987～1994
39. Biochemical Pharmacology 1958～

40. Biochemical Society Transaction 1978～
41. Biochemistry 1962～
42. Biochemistry & Cell Biology 1987～
43. Biochemistry & Molecular Biology International 1993～1996
44. Biochemistry International 1980～1992
45. Biochimica et Biophysica Acta 1991～1998
46. Biochimica et Biophysica Acta (Bioenergetics) 1968～1998
47. Biochimica et Biophysica Acta (Biomembranes) 1968～1998
48. Biochimica et Biophysica Acta (Gene Structure & Expression) 1968～1998
49. Biochimica et Biophysica Acta (General Subjects) 1968～1998
50. Biochimica et Biophysica Acta (Lipids & Lipid Metabolism) 1968～1998
51. Biochimica et Biophysica Acta (Molecular Basis of Disease) 1968～1998
52. Biochimica et Biophysica Acta (Molecular Cell Research) 1968～1998
53. Biochimica et Biophysica Acta (Protein Structure & Molecular Enzymology) 1968～1998
54. Biochimica et Biophysica Acta (Reviews on Biomembranes) 1988～1998
55. Biochimica et Biophysica Acta (Reviews on Cancer) 1968～1998
56. BioEssays 1984～
57. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1985～1996
58. Biological Mass Spectrometry 1991～1994
59. Biological Psychiatry 1969～2004
60. Biology of the Neonate 1987～
61. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry 1986～1990
62. Biomedical Mass Spectrometry 1974～1985
63. Biophysical Journal 1960～
64. Bioresearch Today Series' 1990～1991
65. Bioscience Reports 1983～2003
66. Biosis/ Cas Selects: 1987～1989
67. Biotechniques 1995～
68. Blood: Journal of the American Society of Haematology 1987～
69. Brain: A Journal of Neurology 1968～
70. Brain & Development 1979～1990
71. Brain Pathology 1993～
72. Brain Research 1989～
73. Brain Research Bulletin 1987～
74. Brain Research Protocols 1997～
75. Brain Research Reviews 1979～
76. British Journal of Haematology 1987～1993
77. British Journal of Pharmacology 1968～
78. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987～
79. Cancer Research 1968～1998
80. Cell 1974～

81. Cell & Tissue Kinetics 1983~1990
82. Cell & Tissue Research 1978~1998
83. Cell Biochemistry & Function 1987~2003
84. Cell Biology International 1993~1996
85. Cell Biology International Reports 1983~1992
86. Cell Calcium 1984~
87. Cell Differentiation 1983~1988
88. Cell Differentiation & Development 1988~1990
89. Cell Motility 1983~1985
90. Cell Motility & the Cytoskeleton 1986~
91. Cell Proliferation 1991~1994
92. Cell Structure & Function 1975~2002
93. Cell Transplantation 1992~
94. Cellular & Molecular Life Sciences 1997~
95. Cellular & Molecular Neurobiology 1983~
96. Cellular Immunology 1970~2004
97. Cellular Signalling 1989~
98. Cerebellum 2003~
99. Cerebral Cortex 1993~
100. Chemical Reviews 1968~1994
101. Chemical Titles 1968~1992
102. Child's Nervous System 1995~
103. "Chromosoma 1985~1990, 1992~"
104. Chronobiologia 1985~1990
105. Chronobiology International 1986~1995
106. Clinica Chimica Acta 1968~1998
107. Clinical & Experimental Immunology 1987~
108. Clinical Cancer Research 1995~1998
109. Clinical Chemistry 1955~
110. Clinical Genetics 1970~
111. Clinical Immunology & Immunopathology 1987~1998
112. Clinical Immunology 1999~
113. Clinical Neuropathology 1983~
114. Clinical Neuropharmacology 1987~1996
115. Cognitive Brain Research 1992~
116. Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology 1988~
117. Comparative Medicine 2000~2003
118. Computers & Biomedical Research 1987~1988
119. CSA Neuroscience Abstracts 1987~2003
120. Cumulated Index Medicus 1968~1997
121. Current Biology 1995~

122. Current Opinion in Cell Biology 1995～
123. Current Opinion in Genetics & Development 1993～
124. Current Opinion in Immunology 2000～
125. Current Opinion in Neurobiology 1993～
126. Cytobiologie 1969～1979
127. Cytogenetics & Cell Genetics 1983～2001
128. Cytogenetics & Genome Research 2002～
129. Cytotechnology 2004
130. Dementia 1995～1996
131. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997～
132. Der Pathologe 1983～1993
133. Development 1987～
134. Development Genes and Evolution 1996～
135. "Development, Growth & Differentiation 1972～2002"
136. Developmental Biology 1968～
137. Developmental Brain Research 1982～
138. Developmental Cell 2002～
139. Developmental Dynamics 1992～
140. Differentiation 1973～2000
141. Discussions in Neuroscience 1991～1993
142. Early Human Development 1993～
143. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983～1993
144. "Electrophoresis 1995～1996, 2001～"
145. EMBO Journal 1983～
146. EMBO Reports 2001～
147. "Endocrine Reviews 1982, 1986～1990"
148. Endocrinologica Japonica 1984～1990
149. Endocrinology 1968～
150. Enzymes 1970～1976
151. Epilepsia 1987～1996
152. Epilepsy Research 1987～2004
153. European Journal of Biochemistry 1967～
154. European Journal of Cell Biology 1979～
155. European Journal of Immunology 1983～
156. European Journal of Medicinal Chemistry 1987～
157. European Journal of Neuroscience 1989～
158. European Journal of Pharmacology 1967～
159. European Neurology 1987～
160. Experientia 1968～1996
161. Experimental & Toxicologic Pathology 1992～2004
162. Experimental Biology & Medicine 2001～

163. Experimental Brain Research 1966～
164. Experimental Cell Biology 1983～1989
165. Experimental Cell Research 1968～
166. Experimental Gerontology 1987～1994
167. Experimental Neurology 1959～
168. Experimental Pathology 1983～1991
169. FASEB Journal 1987～
170. FEBS Journal 2005～
171. FEBS Letters 1968～
172. Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology 1968～1987
173. Free Radical Biology and Medicine 2004～
174. Gene 1986～1998
175. Gene Expression Patterns 2001～
176. Gene Therapy 1994～
177. Genes & Development 1987～
178. Genes to Cells 1996～
179. Genetical Research 1987～
180. Genetics 1987～
181. Genome 1987～
182. Genome Research 2002～
183. Genomics 1987～
184. GLIA 1988～
185. Growth Factors 1988～2000
186. Handbook of Clinical Neurology 1969～1999
187. Handbook of Neurochemistry 1970～1972
188. Handbook of Physiology 1977～1981
189. Histochemistry 1985～1994
190. Histochemistry and Cell Biology 1995～
191. Hoppeseyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie 1965～1984
192. Human Gene Therapy 1992～
193. Human Genetics 1976～
194. Human Genetik 1964～1975
195. Human Immunology 1996～
196. Human Molecular Genetics 1992～
197. Human Mutation 1996～
198. Immunity 1995～
199. Immunochemistry 1964～1978
200. Immunogenetics 1992～
201. Immunological Reviews 1987～
202. Immunology 1968～
203. Immunology Today 1983～2000

204. "In Practice 1986, 1993 ~ 1996"
205. In Vitro 1983 ~ 2004
206. Infection & Immunity 1970 ~
207. International Archives of Allergy & Applied Immunology 1987 ~ 1991
208. International Archives of Allergy & Immunology 1992 ~
209. International Immunology 1995 ~
210. International Journal of Biochemistry 1983 ~ 1994
211. International Journal of Cancer 1987 ~ 1996
212. International Journal of Neuroscience 1983 ~ 1997
213. J. of Affective Disorders 1986 ~ 2004
214. J. of Anatomy 1967 ~
215. J. of Biological Chemistry 1968 ~ 2000
216. J. of Cell Biology 1968 ~
217. J. of Cell Science 1966 ~
218. J. of Cellular Physiology 1968 ~ 1998
219. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981 ~
220. J. of Chemical Neuroanatomy 1988 ~
221. J. of Child Neurology 1987 ~
222. J. of Chromatographic Science 1987 ~ 2002
223. J. of Chromatography 1985 ~ 1994
224. J. of Chromatography (A) 1993 ~ 2001
225. J. of Chromatography (B) 1994 ~ 2001
226. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980 ~ 1990
227. J. of Clinical Investigation 1984 ~
228. J. of Clinical Neuromuscular Disease 2003 ~
229. J. of Clinical Psychopharmacology 2003 ~
230. J. of Cognitive Neuroscience 2004 ~
231. J. of Comparative Neurology 1891 ~
232. J. of Comparative Physiology (A) 1996 ~
233. "J. of Comparative Psychology 1992 ~ 1994, 2004 ~ "
234. J. of Developmental Physiology 1987 ~ 1993
235. J. of Electron Microscopy 1978 ~ 1999
236. J. of Embryology & Experimental Morphology 1986
237. J. of Experimental Medicine 1967 ~
238. J. of Experimental Psychology (Animal Behavior Processes) 1987 ~ 1996
239. J. of Experimental Psychology (General) 1987 ~ 1996
240. J. of Experimental Psychology (Human Perception & Performance) 1987 ~ 1996
241. "J. of Experimental Psychology (Learning, Memory and Cognition) 1987 ~ 1996 "
242. J. of Experimental Zoology 1986 ~ 1996
243. J. of Gene Medicine 2002 ~ 2003
244. J. of General Physiology 1918 ~

245. J. of General Virology 1986～
246. J. of Heredity 1986～1993
247. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968～
248. J. of Immunological Methods 1971～
249. J. of Immunology 1968～
250. J. of Inherited Metabolic Disease 1978～
251. J. of Intellectual Disability Research 1992～
252. J. of Lipid Research 1968～
253. J. of Magnetic Resonance 1969～
254. J. of Magnetic Resonance B 1993～1996
255. J. of Medical Genetics 1987～
256. J. of Membrane Biology 1969～
257. J. of Mental Deficiency Research 1957～1991
258. J. of Molecular Biology 1969～
259. J. of Molecular Diagnostics 2000～2001
260. J. of Molecular Neuroscience 1991～
261. J. of Morphology 1983～2003
262. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983～
263. J. of Neural Transmission 1976～
264. J. of Neural Transmission Parkinson's Disease & Dementia Section 1989～1995
265. J. of Neuro Virology 1996～
266. J. of Neurobiology 1983～
267. J. of Neurochemistry 1968～
268. J. of Neurocytology 1983～2004
269. J. of Neurogenetics 1983～1996
270. J. of Neuroimmunology 1981～
271. J. of Neurology & Psychiatry 1938～1946
272. J. of Neurology Neurosurgery & Psychiatry 1947～
273. "J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1974～1980, 1987～"
274. J. of Neurophysiology 1938～
275. J. of Neuroscience 1986～
276. J. of Neuroscience Methods 1979～
277. J. of Neuroscience Research 1983～
278. J. of Neurovisceral Relations 1968～1975
279. J. of Pathology 1983～
280. J. of Pediatrics 1968～1996
281. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967～
282. J. of Pharmacy & Pharmacology 1987～1996
283. J. of Physiology 1968～
284. J. of Structural Biology 1990～
285. J. of the American Chemical Society 1968～

286. J. of the American Medical Association 1999～2001
287. J. of the National Cancer Institute 1987～
288. J. of the Neurological Sciences 1964～
289. J. of Tissue Culture Methods 1983～1994
290. J. of Toxicology: Toxin Reviews 1987～2003
291. J. of Ultrastructure Research 1968～1985
292. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research 1986～1989
293. J. of Virology 1967～
294. Japanese J. of Pharmacology 1989～2002
295. Japanese J. of Physiology 1984～1990
296. "Laboratory Animal Science 1986～1988, 1991～1999"
297. Laboratory Animals 1986～
298. Laboratory Investigation 1968～
299. Lancet 1968～
300. Learning & Memory 1996～
301. Life Sciences 1968～2005
302. Lipids 1966～
303. Magnetic Resonance Imaging 1993～
304. Mammalian Genome 1993～
305. Matrix 1990～1993
306. Matrix Biology 1994～1998
307. Mechanisms of Development 1991～
308. Membrane Biochemistry 1987～1993
309. Metabolic Brain Disease 1987～
310. Methods in Cell Science 1995～2003
311. Methods in Enzymology 1955～
312. Methods in Neurosciences 1989～1996
313. Mitochondrion 2004～
314. Molecular & Cellular Biochemistry 1973～
315. Molecular & Cellular Biology 1983～
316. Molecular & Cellular Neuroscience 1990～
317. Molecular & Chemical Neuropathology 1989～1998
318. Molecular Biology of the Cell 1996～
319. Molecular Biology Reports 1987～1995
320. Molecular Brain Research 1986～
321. Molecular Cell 1999～
322. Molecular Cell Biology Research Communications 1999～
323. Molecular Endocrinology 1995～
324. Molecular Genetics and Metabolism 1998～
325. Molecular Immunology 1979～2003
326. Molecular Medicine 2000～

327. Molecular Membrane Biology 1994
328. Molecular Neurobiology 1990～
329. Molecular Pharmacology 1965～
330. Molecular Psychiatry 1999～
331. Mouse Genome 1990～1997
332. Mouse News letter 1986～1989
333. Muscle & Nerve 1978～
334. Mutation Research 1964～1994
335. Nature 1968～
336. Nature Biotechnology 1997～
337. Nature Cell Biology 1999～
338. Nature Genetics 1992～
339. Nature Immunology 2000～
340. Nature Medicine 1995～
341. Nature Neuroscience 1998～
342. Nature Reviews Genetics 2001～
343. Nature Reviews Immunology 2003～
344. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001～
345. Nature Reviews Neuroscience 2001～
346. Nature Structural & Molecular Biology 2004～
347. Nature Structural Biology 1995～2003
348. Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 1985～1996
349. Neurobiology of Aging 1987～
350. "Neurobiology of Disease 1997～2001, 2004～"
351. Neurochemical Pathology 1987～1988
352. Neurochemical Research 1976～2005
353. Neurochemistry International 1987～
354. Neurodegeneration 1993～1996
355. Neuroendocrinology 1987～
356. Neurogenetics 1998～
357. Neurology 1970～
358. Neuromuscular Disorders 1991～
359. Neuron 1988～
360. Neuropadiatre 1978～1980
361. Neuropathology & Applied Neurobiology 1975～
362. Neuropediatrics 1981～
363. Neuropeptides 1983～
364. Neuropsychopharmacology 1987～1994
365. NeuroReport 1993～
366. Neuroscience 1983～
367. Neuroscience Letters 1975～

368. Neuroscience Research 1984 ~
369. Neurotoxicology 1987 ~
370. New England J. of Medicine 1967 ~
371. Nitric Oxide 1997 ~ 2002
372. Nucleic Acids Research 1974 ~
373. Oncogene 1991 ~
374. Pathobiology 1990 ~ 1994
375. Pediatric Neurology 1987 ~
376. Pediatric Research 1967 ~
377. Peptides 1983 ~
378. Pflugers Archiv European J. of Physiology 1968 ~ 1998
379. Pflugers Archiv fur die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 1947 ~ 1968
380. Pharmacological Reviews 1966 ~
381. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1983 ~
382. Physiological Reviews 1968 ~
383. Physiology & Behavior 1987 ~
384. Proceedings of Royal Society of London Series B: 1982 ~ 1992
385. "Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984, 1986 ~ 1998"
386. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983 ~ 1986
387. Proceedings of the Imperial Academy 1944
388. Proceedings of the Japan Academy Series B 1944 ~ 2004
389. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1968 ~
390. Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 1987 ~ 2000
391. Progress in Medical Virology 1965 ~ 1982
392. Progress in Neurobiology 1995 ~
393. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966 ~
394. "Proteomics 2002, 2004 ~"
395. Protoplasma 1989 ~ 1994
396. "Psychiatric Genetics 2003, 2005 ~"
397. Psychiatry & Clinical Neurosciences 1999
398. Psychiatry Research 2003 ~
399. "Psychoneuroendocrinology 1981 ~ 1986, 1990"
400. Psychopharmacologia 1959 ~ 1977
401. Psychopharmacology 1978 ~
402. RAMBIOS 1986 ~ 1987
403. Regulatory Peptides 1986 ~
404. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986 ~ 1992
405. Revue Neurologique 1978 ~ 2003
406. Roux's Archives of Developmental Biology 1986 ~ 1996
407. Science 1968 ~
408. Second Messengers & Phosphoproteins 1988 ~ 1993

409. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986～1999
410. Studia Biophysica 1983～1990
411. Symposia on Quantitative Biology 1986～1987
412. Synapse 1987～
413. Theriogenology 1986～1994
414. Tissue & Cell 1983～2004
415. Tissue Antigens 1990～
416. Toxicology Letters 1987～1994
417. Traffic 2001～
418. Transplantation 1987～
419. Trends in Biochemical Sciences 1976～
420. Trends in Cell Biology 1991～
421. Trends in Cognitive Science 2004～
422. Trends in Genetics 1985～
423. Trends in Immunology 2001～
424. Trends in Neurosciences 1983～
425. Trends in Pharmacological Sciences 1979～
426. Veterinary Record 1986～1996
427. Virchows Archiv A 1969～
428. Virchows Archiv B 1968～1993
429. Virchow's Archiv fur Pathologische Anatomic und Physiologie 1947～1968
430. Virology 1986～
431. Virus Research 1985～1996
432. Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology 1976～1985
433. Wilhelm Roux's Archiv fur Entwicklungsm echanik der Organismen 1969～1975
434. イアトロス 1989～1991
435. 遺伝 1981～
436. 遺伝子医学 1999～2003
437. 遺伝子医学MOOK 2004～
438. 化学 1981～
439. 科学 1981～
440. サイエンス 1987～1990
441. "最新医学 1978, 1981"
442. 細胞工学 1985～
443. 実験医学 1985～
444. 助成研究 1999～
445. 神経研究の進歩 1972～2003
446. 神経精神薬理 1979～1997
447. 神経内科 1974～
448. 生化学 1978～2003
449. 生体の科学 1981～

450. 総合臨床 1981～2004
451. 組織培養 1981～1996
452. 組織培養工学 1997～2001
453. 代謝 1987～1992
454. 蛋白質・核酸・酵素 1981～
455. 治療 1981～
456. 治療学 1978
457. 東京都医師会雑誌 2000～2003
458. 日経サイエンス 1990～
459. 日経バイオテク 1995～
460. "日本医師会雑誌 1978, 2000～2004"
461. 日本生理学雑誌 1978～1994
462. 日本薬理学雑誌 1978～2004
463. 脳神経外科 1990～1998
464. 脳と精神の医学 1991～1994
465. 脳と発達 1981～2003
466. 脳の科学 1998～2003
467. ラボラトリーアニマル 1986～1988
468. 臨床神経学 1971～2002
469. 臨床と研究 1978
470. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1983～
471. (和) Biomedical Research 1980～
472. (和) Clinical Neuroscience 1983～
473. (和) J. of Biochemistry 1922～
474. (和) Medical Science Digest 2002～
475. (和) Molecular Medicine 1993～
476. (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核としての機能をもつ。

2. 選 考

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

3. 定数、任命および併任期間

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

4. 責任と義務

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

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

2 - B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことが出来る。
- 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・外来研究補助員に関する内規

- 1 神経研究所に外来研究員・外来研究補助員を置くことが出来る。
- 2 外来研究員・外来研究補助員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 外来研究員・外来研究補助員は、研究事業の一環として、派遣された者で、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・外来研究補助員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員・外来研究補助員申請書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき承認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・外来研究補助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。

この内規は、平成17年11月1日に一部改正する。

2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

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

2. 資 格

研究生は，大学卒業者または国立精神・神経センター総長（以下「総長」という。）が，同等以上の力を有すると認めた者で，所属する機関長等の推薦する者。研究見習生は，高等学校以上の学校を卒業した者または総長が同等以上の学力を有するものと認めた者で，所属する機関長等の推薦する者。

3. 選 考

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

4. 定数、承認および承認期間

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

2 - E. 国立精神・神経センター神経研究所 特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことが出来る。
- 2 特任研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 特任研究員は、独立行政法人等からの委託研究契約において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、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 特任研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所特任研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、総長がこれを行う。
- 7 特任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18年1月6日より施行する。

2 - F. 国立精神・神経センター神経研究所 訪問研究員に関する内規

- 1 神経研究所に訪問研究員を置くことが出来る。
- 2 訪問研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 訪問研究員は、神経研究所に短期間滞在する国外研究機関所属の研究者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は6ヶ月以内とする。
- 5 訪問研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所訪問研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、総長がこれを行う。
- 7 訪問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18年1月6日より施行する。

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、共同的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（大学にあっては講座）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諮るため、事前評価部会及び中間・事後評価部会（以下「各評価部会」という。）を置く。

2 各評価部会の委員は、運営委員会の委員の中から総長が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。
- 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	群馬大学理事兼神経生理学教授	
木村格	国立病院機構宮城病院院長	
佐藤光源	東北福祉大学大学院教授	
鮫島健	社団法人日本精神科病院協会会長	
鈴木二郎	山王精神医学心理学研究所鈴泉クリニック所長	
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	
外口崇	厚生労働省大臣官房技術総括審議官	官職指定委員
外山千也	厚生労働省医政局国立病院課長	
関山昌人	厚生労働省健康局疾病対策課長	
佐藤敏信	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
新村和哉	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	
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	国立精神・神経センター国府台病院院長	
高坂新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
北井曉子	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常勤顧問	
小澤澁司	群馬大学理事兼神経生理学教授	
木村格	国立病院機構宮城病院院長	
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	
安達一彦	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定委員
外山千也	厚生労働省医政局国立病院課長	
関山昌人	厚生労働省健康局疾病対策課長	
佐藤敏信	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
新村和哉	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	
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	国立精神・神経センター国府台病院院長	
高坂新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
北井曉子	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	学識経験者
大澤 真木子	東京女子医科大学小児科学教授	
太田 龍朗	北林病院名誉院長	
上島 国利	昭和大学医学部教授	
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）	
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	愛光病院医師	
安達 一彦	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定委員
外山 千也	厚生労働省医政局国立病院課長	
関山 昌人	厚生労働省健康局疾病対策課長	
佐藤 敏信	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
新村 和哉	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	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院長	
浦田 重治郎	国立精神・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	
北井 曉子	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

8. 平成17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)	H17年度予定額 (単位:千円)	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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	15,000	平成18年3月	6
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	〃	8
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	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	平成19年3月	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	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	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 有馬 邦正	19,000	〃	14
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	14,000	〃	19
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	〃	23
17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	平成20年3月	8
17指-2	児童思春期強迫性障害(OCD)の実態の解明と診断・治療法の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 斎藤万比古	14,000	〃	12
17指-3	心身症の診断・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 小牧 元	10,000	〃	14
17指-4	境界性人格障害の治療ガイドラインの検証に関する研究	東京女子大学文学部 教授 牛島 定信	7,000	〃	12
17指-5	気分障害の治療システムの開発と検証に関する研究	九州大学大学院 医学研究院 臨床医学部門教授 神庭 重信	20,000	〃	17
17指-6	二分脊椎の発生病態と予防及び総合医療に関する研究	東京慈恵会医科大学総合母子健康医療 センター小児脳神経外科教授 大井 静雄	15,000	〃	16
17指-7	ストレスと疾患病態の相関に関する研究	国立病院機構さいがた病院 院長 松枝 啓	6,000	〃	5
17指-8	筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究	国立病院機構東埼玉病院 副院長 川井 充	44,000	〃	39
17指-9	筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究	国立病院機構刀根山病院 副院長 神野 進	39,000	〃	31
17指-10	筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物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	〃	43
17指-11	重症心身障害児(者)の病因・病態解明, 治療・療育, および施設のある方に関する研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 佐々木征行	39,000	〃	28
17公-1	摂食障害治療ガイドラインの臨床的実証及び治療ネットワークの確立	国立精神・神経センター 国府台病院部長 石川 俊男	11,000	〃	12
17公-2	脳画像解析と生物学的指標を用いた精神疾患の診断と治療効果の判定への応用に関する研究	群馬大学大学院医学系研究科 脳神経精神行動学分野教授 三國 雅彦	17,000	〃	12
17公-3	睡眠障害医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン作成に関する研究班	秋田大学医学部神経運動器学講座 教授 清水 徹男	10,000	〃	15
17公-4	精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 中村 克樹	19,000	〃	5
(30) 研究課題			656,750		269

国立^{精神}_{神経}センター神経研究所年報
第20号 (通巻28号) 平成17年度

発行 平成18年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 湯浅茂樹
 刃刀浩
印刷 有限会社新和印刷

国立^{精神}_{神経}センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 042 (341) 2711
