

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第21号 (通巻29号)

平成18年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 2006 —

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第21号 (通巻29号)

平成18年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成19年3月14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18年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成18年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	13
5. 平成18年度神経研究所研究発表会（第28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	32
3. 疾病研究第三部	39
4. 疾病研究第四部	49
5. 疾病研究第五部	57
6. 疾病研究第六部	62
7. 疾病研究第七部	65
8. 診断研究部	73
9. 微細構造研究部	77
10. 代謝研究部	83
11. 免疫研究部	88
12. 遺伝子工学研究部	101
13. 遺伝子疾患治療研究部	105
14. モデル動物開発部	114
15. 実験動物管理室	118
16. ラジオアイソトープ管理室	120
III. 委員会	121
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	143
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	145
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	146
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	147
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	148
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	150
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	151
3. 国立精神・精神神経センター神経研究所勤務心得	152
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	153
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	157
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	158
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	159
8. 平成18年度精神・神経疾患研究委託費課題	160

---

# 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18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、国内でも最も活性のある研究所の一つと評価されている。これは平成7年に科学技術庁（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ことが大きな原動力となっている。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。又、第Ⅲ期科学技術基本計画にうたわれている如く、昨今橋渡し研究や臨床研究の重要性が増しており、3年後の独法化も睨みつつ研究所の体制を見直していく必要がある。

## 2. 研究所の施設

研究所の施設は約8000平米の本館、約4000平米の2号館、約3000平米の実験動物研究施設の3棟から成っていたが、平成12年度には約1500平米の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、ゲノム解析センターが開設され、分子・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48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。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。

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、又、平成18年度からは東京医科歯科大学難治研究所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18年度末までにこの制度により採用された室長は19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、Nature Immunol. 7: 987-994, 2006（免疫研究部）、J. Cell. Biol. 174: 851-862, 2006（微細構造研究部）、Am. J. Pathol. 168: 907-917, 2006（疾病研究第一部）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「UCH-Lファミリー分子群を標的としたin silico ドッキング・シミュレーションによる新規作用薬剤の同定」（疾病研究第四部）、「多発性硬化症における病原性T細胞のサイトカイン産生制御機構」（免疫研究部）、ポスター発表部門には「パーキンソン病における運動・認知速度低下の病態解明」（疾病研究第七部）、「実験的自己免疫性脳脊髄炎における腸内フローラの役割に関する検討」（免疫研究部）、The Most Promising Presentation 賞には「新生仔マーマーモセット大脳由来のneurosphere培養系の確立とoligodendrocytesへの分化」（モデル動物開発部）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、ポストミレニアムプロジェクトも開始されている。これらの大型研究ファンドを与えられたことは神経研究所の業績が高く評価されていることを示しており、これらの支援のもとに研究の益々の発展が望まれる。

平成19年3月

国立精神・神経センター神経研究所 所長 高坂 新一

## 2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



平成18年度の計

定員	指定職	所長	1
	研究員	部長	12
		管理室長	2
		室長	34
	研究員	研究員	—
計			49
流動研究員			45
賃金			5
合計			99



### 3.平成18年度神経研究所構成員 (表2)

(平成18年4月1日～平成19年3月31日)

部名	部	部長	室長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究員	訪問研究員	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 △研究員 △研究員
疾病研究第一部	西野 一三	林 由起子 野口 悟		大矢 寧 竹光 正和 南 成祐 田中 尚文 (18.12.1～)	浅田 知栄 作田 亮一 平澤 慶理 水野 裕司 村上 信行 杉江 和馬	川原 玄理 May Christine V. Malicdan Mina Nolasco Astejada (～18.12.31) Young-Eun Park (19.1.9～)	*岩沢 和 *浦池 千夏美 *植松 富美枝 (～18.4.30)	Umapathi N. thirugnanam (18.5.29～18.7.7) Chang-Seok ki (18.9.19～) Sunsanee Pongpakadee (18.10.20～) Suryati Mohd. Yusoff (19.2.26～)	○小川 恵 ○計良 陽子 (18.4.1～18.9.30) ○南 久美子 ○藤田 雅子	荒畑 創 大熊 彩 岡田 麻里 カルロス・イバラ 曾根 翠 村上 てるみ 田中 幹人 佐藤 育子 清水 裕子 館澤 薫 Sherine Shalaby △松田 悠 △藤原 未来 梁 文貞 (18.6.16～18.6.30) 頼 秋萍 (18.6.16～18.6.30) ○中村 壮寿 (18.4.17～) 門間 一成 (18.11.20～) Noor Hafizah Aspani (19.3.26～)	久野 かほる 大西 美恵子 (19.1.9～) 久禮 友里子 (19.1.9～)		

部名	疾病研究第二部	後藤 雄一	部長	伊藤 雅之 井上 健	研究員	稲垣 真澄 加我 牧子 小牧 宏文 中川 栄二 大澤 麻紀 (18.7.1~18.12.31)	客員研究員	朝田 隆 久保田 健夫 中田 和人 水口 雅	流動研究員	伊藤 亨子 高野 亨子 大澤 麻記 (~18.6.30) 余 荔華 (18.11.1~)	○センター研究員 *センター研究助手	○加藤万由子 *大科 京子 *村上 直生 *溝上 里佳 (18.5.1~)	訪問研究員		外来研究員 ○外来研究補助員	○山下 典生 ○中村 昌世 ○有田 由紀子 ○清藤 由実 (~19.1.30) 長野 誠 (18.5.1~) 伊藤 伸子 (18.5.1~) ○澤野 由枝 (18.10.16~)	研究員	井手 秀平 井上 祐紀 江添 隆範 加藤 俊徳 兒玉 千稲 小林 奈麻子 瀧沢 裕司 出口 貴美子 寺岡 裕司 藤井 幸晴 邊見 智恵子 三牧 正和 山下 進太郎 加藤 まり 鈴木 康弘 沼田 悠梨子 水上 健一 徳富 智明 (18.10.1~) 西垣 裕 (18.9.1~) 佐原 知子 (18.9.1~18.11.30) 山本 佳世乃 (18.6.1~18.8.31) 古島 わかな (18.5.1~) 鈴木 一徳 (18.5.1~) 西元 淳子 (19.2.1~) 大澤 麻紀 (19.1.1~) 松本 浩 (18.12.1~) 佐々木 元子 (18.10.30~19.1.30)	研究員	今澤 正興 大口 恵子 熊谷 昭六 武井 淳子 余 荔華 (~18.10.31) 山田 祐子 (18.4.1~18.4.18) 山本 良子 (18.12.1~) 岩下 晴美 (18.6.13~) 榎木 陽介 (18.4.26~18.12.14) 池上 弥生 (18.5.16~)	研究員	今澤 正興 大口 恵子 熊谷 昭六 武井 淳子 余 荔華 (~18.10.31) 山田 祐子 (18.4.1~18.4.18) 山本 良子 (18.12.1~) 岩下 晴美 (18.6.13~) 榎木 陽介 (18.4.26~18.12.14) 池上 弥生 (18.5.16~)
----	---------	-------	----	---------------	-----	----------------------------------------------------------------	-------	---------------------------------	-------	-------------------------------------------------------------	-----------------------	---------------------------------------------------	-------	--	-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

部名	疾病研究第三部	部	刃刀 (併任部長)	長	沼川 忠広 尾關 祐二 (18.9.1～)	長		研究員		併任研究員	橋本 亮太 畑口 重和 (19.3.1～)	流動研究員	安達 直樹 野口 広子 都 崇 長谷 藤井	○センター研究員 *センター研究助手	* 重盛 美貴子 * 志津野 朋子	訪問研究員	Misty Richards (18.6.20～18.8.22) 富田 博秋 (18.6.1～18.7.31)	外卒研究員 ○外来研究補助員	飯嶋 良味 熊丸 絵美 高井 聡子 (～18.7.23) 亀ヶ谷 洋子 (18.10.2～)	研究員 △研究見習生	泉 愛子 北澤 裕美 久野 光雄 田中 美穂 尾鹿改 吳地尼也展 堀 弘明 堀之内 和広 松永 明佳 森 健之 曾我 朋子 △樫山 優 △柳沢 洋美 石井 政菜 (18.8.1～) 下郷 大輔 (18.8.1～) 渡邊 ひとみ (18.8.1～) 佐藤 大仁 (18.4.17～) △二宮 碧 (18.10.2～) 吐尔洪 吐尔 (18.12.5～) 佐藤 潤子 (19.2.19～)	研究員上	岡田 武也 (～18.9.30) 近藤 仁美 (18.5.1～)
----	---------	---	--------------	---	-----------------------------	---	--	-----	--	-------	-----------------------------	-------	-----------------------------	-----------------------	----------------------	-------	------------------------------------------------------------------	-------------------	---------------------------------------------------------------	---------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------------------------------------------

部名	疾病研究第四部	部	和田 圭司	部長	関口 正幸 青木 俊介 鈴木 泰行	研究員		併任研究員	安藤 哲也 船田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 高松 功	客員研究員	吉田 瑞子 内藤 幸雄	流動研究員	古田 晶子 上地 さり (~18.10.31) 長嶺 聖史	研究員	*岡本 由紀子 *志鎌 昌子 *藤田 寛美 *原 佳子 *岡田 知子 (~18.5.31)	訪問研究員	権 仲基 (18.6.20~18.7.31)	外来研究補助員	株田 千華 株田 智弘 小泊 郁子 節家 理恵子 田中 修二 デルソル・アントニオ 西川 香里 山内 玲奈 山本 真理子 劉 万兆 (~18.8.31) 和田 恵津子 佐野 野衣 (~18.12.31) 園子田 康 山本 和弘 衣川 亜衣子 公文 麻美 ○菊地 寿枝 ○小林 由美子 ○高垣 尚起 ○東 麻衣子 ○田村 久美子 (~19.2.27) ○山田 大輔 青山 千裕 (18.4.7~) 丸岡 貴司 (18.4.10~) 櫻井 省花子 (~18.8.31)	研究員	青尾 直也 君和田 友美 (~19.1.26) 後藤 章子 高橋 弘 竹尾 仁良 西本 美香 丸山 良亮 山田 美佐 大澤 登 王 玉来 中尾 彩乃 佐々木 世佳 吉谷 文 大橋 洋輝 天野 大樹 △平山 和徳 △楡金 久代 神谷 裕子 (18.5.1~) 佐々木 亮 (18.4.20~) 宮島 萌子 (18.4.17~) △陳 揚 (18.4.17~) △景山 大 (18.4.17~) △藤本 陽平 (18.10.16~) △三井 文史 (18.10.16~) 平田 創 (18.10.10~)	研究員	堤 悦子
----	---------	---	-------	----	-------------------------	-----	--	-------	------------------------------------------	-------	----------------	-------	----------------------------------------	-----	--------------------------------------------------------------	-------	---------------------------	---------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------

部 名	部 長	室 長	研 究 員	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 員 △研究員	生 徒 見 習 生	研 究 履 上
疾病研究第五部	荒木 敏之	桃井 隆 館野 美成子	辻野 精一			齋藤 文典 藤田 直樹 八幡 直樹 宮川 和子 (19.2.1~) 山本 賢 (18.6.1~)	*島崎 由美子 *荒木 弥生 *北山 雅子		水谷 昭文 宮本 晃子 宮川 和子 (18.10.1~19.1.31) 富樫 和也 (18.9.1~)	松崎 鮎美 △徳永 慎治 △田中 智里 (18.5.22~18.7.22) △藤原 裕士 (19.2.13~) △牧野 匡利 (19.3.1~)	尾関 里美 寺西 峰 村上 依子 山田 由紀子 (18.5.15~) 基 知子 (18.5.17~)	
疾病研究第六部	山村 隆	荒木 亘 大木 伸司 (18.10.1~) 若月 修二 (18.11.1~) 青木 俊介 (~18.9.30) 泉 明宏 (~18.9.30)				久米 秀明	*村山 紀代子			紺谷 千穂 (18.10.10~)		
疾病研究第七部	本田 学	花川 隆 森本 雅子	森口 央基 (18.10.1~)			八木 瑋子 上野 修	*赤迫 こずえ	田中 悟志 (19.2.9~)		進藤 誠悟 (~18.11.30) 大塩 りつ (18.9.1~) 守口 善也 (18.7.3~) 細田 千尋 (18.12.1~)		

部 名	部 長	室 長	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 生 △研究員	研 究 履 上
診断研究部	中村 俊	荻野 孝史 井上 高良	川村 則行	高橋 征三 鏡味 裕 横須賀 誠 伊丹 千晶 (18.9.1～)	國本 正子 (～18.9.30) 佐原 資謹 本谷 安正 中田 博子 井上 由紀子 (18.12.1～)	○河野 朋子 ○伊丹 千晶 (～18.8.31) *高山 明美		熊ノ郷 晴子 小柴 満美子 ○浅見 淳子 國本 正子 (18.10.1～) ○刑部 仁美	井上 由紀子 (～18.11.30) 小牟田 縁 増保 生郎 (～18.9.30) 山本 耕裕 千原 藤裕 山本 英明 (18.6.19～) 西山 恭平 (18.4.17～19.3.24) △高田 知佳 (18.4.17～19.3.24) △高野 奈穂 (18.4.17～19.3.24) △寺川 洋平 (18.10.16～) △深澤 総一 (19.3.1～) △岩渕 菜穂子 (19.3.1～) △矢澤 美由紀 (19.3.1～) △三村 喬生 (19.3.1～) △伊藤 慎平 (19.3.1～)	
微細構造研究部	湯浅 茂樹	藤井 秀太 服部 功太郎 諸根 信弘		西塚 雅子 片山 栄作	加藤 怜子 節川 素子 和久井 文 (18.11.1～) 相馬 美歩 (～18.10.31)	*松本 千佳子 *鎌形 雄美子 (18.10.1～) *藤井 明子 (19.2.1～)		相馬 美歩 (18.11.1～)	野田 岳志 伊早坂 智子 赤間 久彦 宮川 和也 増田 知之 甲斐 信行 △根本 悠守里 (～18.9.1) 中平 英子 (18.4.10～)	和久井 文 (～18.10.31)

部名	部長	室長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	センター研究員 *センター研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○外来研究補助員	研究員 △研究見習生	研究員 上
代議研究部	切刀 浩	赤澤 智宏 (~18.12.31) 内野 茂夫 大澤 圭子 (19.1.1~)	岡本 智子 (18.5.1~)	高松 研 一行 和秀 井上 孝枝 奥野 靖 榎戸 智宏 (19.1.1~)	橋本 学 (~19.3.31) 入野 康宏 (~19.3.31)	*鈴木 恵里 ○大澤 圭子 (~18.12.31)	星 雅人 (~18.11.30) ○恩藤 由美子 ○中村 泰子 ○布 由紀子 (~18.7.31) ○伊崎 絵美子 (18.8.1~)	星 雅人 (18.12.1~18.12.31)	星 雅人 (~18.11.30) ○恩藤 由美子 ○中村 泰子 ○布 由紀子 (~18.7.31) ○伊崎 絵美子 (18.8.1~)	星 雅人 (18.12.1~18.12.31)	
免疫研究部	山村 隆 (併任部長)	荒浪 利昌 三宅 幸子 大木 伸司 (併任) (18.10.1~)	遠藤 真澄 林 幼偉	佐藤 準一	海江田 信二郎 (~18.12.31) 田川 朝子 佐藤 和貢郎	○任海 千春 *藤田 真由美	○小澤 智子 (18.9.1~) 大木 伸司 (~18.9.30) John Ludovic Croxford (~18.7.31) ○水野 美歩 ○古澤 雅子	△鈴木 麻俤 (~19.1.31) △田島 良亮 土居 芳充 横手 裕明 山口 広美 作石 かおり 島村 道夫 (18.6.5~) 大塚 敬男 (18.4.10~)	金森 直美 木甲斐 由紀 相馬 千鶴 東 真弓 (~19.1.31) 古屋 愛由美 渡 則子 坂口 菜央 近藤 幸野 (18.11.6~18.11.13) 内田 令子 (18.12.1~)		
遺伝子工学研究部	木村 英雄	北條 浩彦 中村 昭則			平木 啓子 (~18.12.31) 木村 由佳 (~18.6.30) 渋谷 典広 (18.7.1~) 石上 磨里 (18.7.1~)	*南里 エバウグネス (~18.7.31) *庄山 敦子 集 *菅野 集 (18.8.1~) *木村 由佳 (18.7.1~)	西浦 由貴 (18.6.22~) 岡崎 良子 (~18.6.30)	大西 悠亮 津金 麻実子	大西 悠亮 津金 麻実子	吉田 満吏子	

部	運送子疾患治療研究部	部	武田 伸一	室	鈴木 友子 吉田 幹晴 島津 美樹 (~18.8.31) 今村 道博 中村 昭則 (併任) 岡田 尚巳 (19.1.1~)	長		研		究		員		併	尾方 克久 山本 敏之 池本 円 吉村 まどか (18.5.15~)	任	研究員	石井 亜紀子 深田 宗一朗 上住 聡芳 中井 浩之 土方 貴雄 町田 修一 山谷 吉樹 湯浅 勝敏 若尾 義人 横田 俊文	究	流動研究員	西山 草代 和子 倫子 矢田 英理香 (~18.8.31) 福島 和広 (~18.5.31) Ampong Beryl Nyamekye (~18.3.31) 辛 鎮洪 (18.5.1~)	員	センター研究員 *センター研究助手	*三浦 亜矢子 (18.11.1~) *原野 千加 *中川 良子	訪		問		研究員		外	矢田 英理香 (18.9.1~) Ampong Beryl Namekye (~18.12.31) 竹野 勇一	来	研究員補助員		研	△宮本 香織 小林 正典 青木 吉嗣 弓削田 直子 本橋 紀夫 谷端 淳 鈴木 直輝 島崎 雅司 篠田 雄一 木下 和枝 大島 幸子 浦澤 延幸 福島 和広 (18.6.1~) 矢吹 慎也 (18.4.17~19.4.21) 加藤 英男 (18.4.2~19.4.28) △増淵 葵弥 (19.3.5~)	究	研究員		生		見		習		生		古	古賀 弥生 (~18.9.30) 高橋 恵利子 増田 智 三浦 亜矢子 (18.9.4~18.10.31) 竹内 和子 (18.9.19~)	究	研究員		上	
---	------------	---	-------	---	---------------------------------------------------------------------------------------	---	--	---	--	---	--	---	--	---	------------------------------------------------	---	-----	------------------------------------------------------------------------------------------	---	-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----------------------	-------------------------------------------	---	--	---	--	-----	--	---	------------------------------------------------------------------------	---	--------	--	---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	-----	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	---------------------------------------------------------------------------------------------	---	-----	--	---	--



部 名	部 長	室 長	研 究 員	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 見 習 生 △研究員	研 究 員 上
モデル動物開発部	中村 克樹	石橋 英俊 泉 明宏 中原 潔 (18.11.1~) 萩原 康子 (~18.9.30)	中村 徳子 縁川 晶 石山 敦士 萩原 康子 (18.10.1~) 穴見 公隆	望月 秀紀 山中 創 中垣 慶子 土田 順子	*渡部 麻衣子 *持丸 咲子 (18.5.1~)		石橋(神代) 真理 倉岡 康治 齋藤 慈子 竹本 篤史	山口 智恵子 横山 修 木場 礼子 川島 浩誉 内田 信也 Utama, Nugraha Priya △嶋田 育代	持丸 咲子 (18.4.1~18.4.30)		
動物実験管理室		高橋 明男		大谷 真	*中牟田 陽子 *中野 千晶 (18.12.1~)		宮咲 秀幸 (18.8.1~) 杉寄 達也 (18.8.1~) 佐々木 大輔 (18.8.1~)				
ラジオアイソトープ管理		橋戸 和夫		川島 均	*西村 桂子 *山下 りえ子 *小林 悦子						
秘書室							○馬場 公恵				

#### 4. 平成18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18年 5. 9	渡邊 俊宏・大津 巖生 (株)島津製作所 ライフサイエンス研究所	MALDI-TOF/MSによるプロテオーム解析の基礎と実践	遺伝子疾患治療研究部
5. 10	川上 潔 自治医科大学 分子病態治療研究センター	Six 遺伝子の器官形成における役割	遺伝子疾患治療研究部
5. 25	檜橋 敏夫 ノースウエスタン大学医学部	Unique Mechanism of Action of Alzheimer's Drug on Brain Nicotinic Acetylcholine Receptor and NMDA Receptors	疾病研究第四部
6. 12	飯村 忠浩 ストワーズ医学研究所	Hox 遺伝子群による中胚葉形成タイミングの制御	診断研究部
6. 26	Prof. Urs T. Ruegg, Ph. D. Laboratory of Pharmacology, Geneva-Lausanne School of Pharmaceutical Science, University of Geneva	Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy by Pharmacological Means	遺伝子疾患治療研究部
7. 18	千葉 智樹 筑波大学大学院 生命環境科学研究科	タンパク質代謝の破綻と神経変性	遺伝子疾患治療研究部
8. 2	Dr. Yehezkel Ben-Ari Director, Institut de neurobiology de la mediterrancee, INSERM, Marseille (FRANCE)	神経発生制御からみた神経疾患の病因について	神経研究所長室
9. 11	高田 昌彦 東京都神経科学総合研究所 統合生理研究部門	ウイルスやウイルスベクターを用いたサル脳の研究	モデル動物開発部
9. 21	日本ミリポア	フィルター技術の最近の進歩と今後の展望について	疾病研究第四部
10. 13	Dr. Wayne M. Yokoyama Professor, Howard Hughes Medical Institute, Rheumatology Division, Washington University Medical Center, St. Louis, MO	Innate Natural Killer Cell Control of Viral Infections (NK細胞によるウイルス感染の制御)	免疫研究部
10. 23	Prof. Ari Waisman Professor of Immunology, I. Medical Clinic, University of Mainz, Germany	Using conditional gene targeting to study tolerance and pathogenicity in EAE (遺伝子改変マウスを用いた実験的自己免疫性脳炎 (EAE) の免疫寛容と病態に関する研究)	免疫研究部
11. 1	Prof. Roberto Sitia Professor of Cell Molecular Biology, Department of Molecular Pathology and Medicine, Universita' Vita-Salute San Raffaele DiBiT-HSR Milano	1: The making and breaking of an efficient antibody factory 2: Quality control in the antibody factory (onERp44)	疾病研究第五部

年月日	講師・所属	演題	担当
11. 8	水島 昇 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科細胞生理学分野	オートファジーによる飢餓応答と神経細胞内品質管理	代謝研究部
11. 10	Prof. Eberhard Fuchs Clinical Neurobiology Laboratory, German Primate Center Department of Neurology, Medical School, University of Goettingen	Glucocorticoid hormone programming in early life and it's impact on brain function and behavior in later life	モデル動物開発部
12. 11	Prof. Joseph M. Metzger Department of Molecular and Integrative Physiology and Internal Medicine, University of Michigan	Chemical-based membrane repair for dystrophic cardiomyopathy (筋ジストロフィー心筋障害に対する 化学物質による膜修復)	遺伝子疾患治療研究部
12. 14	Peter M. Narins Department of Physiological Science and Ecology & Evolutionary Biology, University of California, Los Angeles, CA	Ultrasonic sensitivity in an arboreal frog: Response to selection pressure from the natural habitat? (樹上棲息をするカエルの 超音波感受性: 棲息条件からの選択 圧による適応か?)	診断研究部
平成19年 2. 20	Dr. Roland Liblau トゥルーズ大学病院センター/ト ゥルーズ・パーパン病院病態生理 センター	Study of T-cell reactivity to CNS antigens using transgenic mice (遺 伝子改変マウスを用いた中枢神経抗 原T細胞応答性に関する研究)	免疫研究部
2. 27	裏出 良博 財団法人大阪バイオサイエンス研 究所	プロスタグランジンD合成酵素の構 造と機能: 睡眠調節から神経炎症ま で	遺伝子疾患治療研究部
3. 5	Prof. John E. Heuser Laboratory of 'Deep-etch' Electron Microscopy, Department of Cell Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, U.S.A.	The mechanism of synaptic transmission, as determined by ultrastructural analysis (微細構造 解析により決定されたシナプス情報 伝達のメカニズム)	微細構造研究部
3. 16	高橋 智 筑波大学生命科学動物資源センター	Large Maf群転写因子の機能解析	遺伝子疾患治療研究部

- 国際セミナー 12件
- 神経研究所セミナー 8件
- 国際シンポジウム 0件

## 5. 平成18年度 神経研究所研究発表会（第28回）（表4）

平成19年3月13日（火）～14日（水）  
研究所3号館セミナールーム

平成19年3月13日（火）

12：50～12：55 ご挨拶

国立精神・神経センター総長 金澤一郎

12：55～13：00 開会の辞

神経研究所所長 高坂新一

〈口頭発表〉

13：00～13：30 診断研究部

脳由来神経栄養因子, BDNFによるグリア細胞の形態制御機構

大平耕司<sup>1</sup>, 熊ノ郷晴子, 河野朋子, 佐原資謹, ○中村 俊

(<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科)

13：30～14：00 微細構造研究部

Fynチロシンキナーゼ活性化を介する抗精神病薬作用機序の研究

○服部功太郎, 内野茂夫<sup>1</sup>, 伊早坂智子, 湯浅茂樹(<sup>1</sup>代謝研究部)

14：00～14：30 代謝研究部

大脳皮質形成過程におけるNMDA受容体の役割

○内野茂夫, 平澤孝枝, 恩藤由美子, 鈴木恵里, 高坂新一, 福村怜子<sup>1</sup>, 服部功太郎<sup>1</sup>, 湯浅茂樹<sup>1</sup>,  
仲嶋一範<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>微細構造研究部, <sup>2</sup>慶應義塾大学医学部解剖学教室)

14：30～15：00 免疫研究部

多発性硬化症における病原性T細胞のサイトカイン産生制御機構

○大木伸司, 土居芳充, 三宅幸子, 山村 隆

15：10～15：40 遺伝子工学研究部

硫化水素のアストロサイトにおける感受性の分化およびreactive化に伴う変化

○津金麻実子<sup>1</sup>, 永井康雄<sup>2</sup>, 木村由佳, 岡淳一郎<sup>1</sup>, 木村英雄

(<sup>1</sup>東京理科大・薬・薬理, <sup>2</sup>慶應義塾大・医・生理)

15：40～16：10 遺伝子疾患治療研究部

8型AAVベクターを用いたジストロフィン欠損骨格筋における治療遺伝子発現様式の解析

○大島幸子, 辛 鎮洪, 湯浅勝敏, 西山章代, 岡田尚巳, 武田伸一

16：10～16：40 モデル動物開発部

高解像度MRIによる, 微小電極記録部位の大脳皮質における位置同定

○中原 潔

16:40～16:55 実験動物管理室

小型実験動物研究施設 総合実験動物棟3階の運用開始について

○高橋明男, 中牟田陽子, 中野千晶

16:55～17:10 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19年3月14日(水)

〈口頭発表〉

9:00～9:30 疾病研究第一部

脂肪蓄積ミオパチー

○大熊 彩, 野口 悟, 林由起子, 瀬藤光利<sup>1</sup>, 西野一三

(<sup>1</sup>三菱化学生命科学研究所)

9:30～10:00 疾病研究第二部

精神遅滞を惹起する変異ARXをもつマウスは何を語るか?

○伊藤亨子, 大澤麻記, 伊藤雅之, 後藤雄一, 北村邦夫

10:00～10:30 疾病研究第三部

グルココルチコイド暴露によるBDNF誘導グルタミン酸放出抑制のメカニズム

○沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 矢ヶ崎有希, 泉 愛子, 切刀 浩

10:40～11:10 疾病研究第四部

UCH-Lファミリー分子群を標的としたin silicoドッキング・シミュレーションによる新規作用薬剤の同定

○青木俊介, 平山和徳, 西川香里, 和田圭司

11:10～11:40 疾病研究第五部

神経変性時に誘導されるユビキチンリガーゼZNRF1の機能解析

○齋藤文典, 荒木敏之

11:40～12:00 疾病研究第六部

$\beta$ セクレターゼ活性抑制因子reticulon 3の発現及び相互作用ドメインの解析

○久米秀明, 村山紀代子, 亀谷富由樹<sup>1</sup>, 小西吉裕<sup>2</sup>, 荒木 亘

(<sup>1</sup>東京都精神医学総合研究所, <sup>2</sup>鳥取医療センター)

12:00～12:30 疾病研究第七部

超知覚情報を制御するアジア稲作社会の伝統知

～バリ島における意識変容状態の神経生物学的研究から～

○本田 学, 森本雅子, 八木玲子, 河合徳枝, 大橋 力<sup>1</sup>, 仁科エミ<sup>2</sup>, 前川督雄<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>国際科学振興財団, <sup>2</sup>メディア教育開発センター, <sup>3</sup>四日市大学)

〈ポスター発表〉

15:00～17:00

疾病研究第一部

SIL1 変異による本邦 Marinesco-Sjögren 症候群 14 例の臨床病理学的特徴

○岡田麻里, 野口悟, 莖中征哉, 林由起子, 西野一三

疾病研究第二部

骨格筋ミトコンドリア DNA 欠乏の評価と原因遺伝子解析

○邊見智恵子, 後藤雄一

疾病研究第三部

Cognitive impairment and personality alteration are core features of schizophrenia

○堀 弘明, 野口広子, 斎藤 治<sup>1</sup>, 功刀 浩

(<sup>1</sup>国立精神・神経センター武蔵病院)

疾病研究第四部

マクロオートファジーによる mutant SOD1 の分解

○株田智弘, 鈴木泰行, 和田圭司

疾病研究第五部 (第二研究室)

言語障害関連因子 FoxP2 の細胞内局在

○水谷昭文, 松崎鮎美, 藤田恵理子, 桃井 隆

疾病研究第六部

Presenilin 1 発現及び γ セクレターゼ機能に関連する新規膜タンパクファミリー

○荒木 亘, 佐々木典子, 斎藤伸哉, 村山紀代子,

駒野宏人<sup>1</sup>, 高橋慶吉<sup>1</sup>, 田平 武<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立長寿医療センター研究所)

疾病研究第七部

パーキンソン病における運動・認知速度低下の病態解明

○花川 隆, 本田 学, 澤本伸克<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>京都大学)

#### 診断研究部

Defects in Reciprocal Projections between the Thalamus and Cerebral Cortex in the Early Development of Fezl-Deficient Mice

○ YUKARI KOMUTA<sup>1,3</sup>, MASAHIKO HIBI<sup>2</sup>, TAKAO ARAI<sup>1</sup>, SHUN NAKAMURA, HITOSHI KAWANO<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Tokyo University of Science, <sup>2</sup>RIKEN, Kobe, <sup>3</sup>Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience)

#### 微細構造研究部

子宮内エレクトロポレーション法を用いたジフテリア毒素遺伝子導入による放射状グリアの選択的除去

○加藤怜子, 湯浅茂樹

#### 代謝研究部

坐骨神経損傷後発現誘導されるソニックヘッジホッグの役割

○橋本 学, 赤澤智宏, 高坂新一

#### 免疫研究部

実験的自己免疫性脳脊髄炎における腸内フローラの役割に関する検討

○横手裕明, J. Ludovic Croxford, 水澤英洋<sup>1</sup>, 三宅幸子, 山村 隆

(<sup>1</sup>東京医科歯科大学脳神経病態学)

#### 遺伝子工学研究部

アスパラギン酸アミノ基転移酵素-3メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素経路による硫化水素生産

○渋谷典広, 田中真紀子, 小笠原裕樹<sup>1</sup>, 吉田幹晴<sup>2</sup>, 木村英雄

(<sup>1</sup>明治薬科大学環境生体学教室, <sup>2</sup>遺伝子疾患治療研究部)

#### 遺伝子疾患治療研究部

尾部懸垂による筋萎縮はジストロフィン複合体から細胞質内に移行したnNOSが産生するNOにより引き起こされる

○鈴木直輝<sup>1</sup>, 本橋紀夫, 鈴木友子, 武田伸一

(<sup>1</sup>東北大学医学部神経内科)

#### モデル動物開発部

新生仔マーモセット大脳由来のneurosphere培養系の確立と oligodendrocytes への分化

○中垣慶子, 石橋英俊, 泉 明宏, 中村克樹

#### 実験動物管理室

RFID技術の応用によるマウス個体識別の検討

○高橋明男, 佐々木大輔, 杉崙達也, 宮咲秀幸

ラジオアイソトープ管理室

グルココルチコイドがBDNF誘発性のmiR-132発現増加におよぼす影響

○川島 均, 沼川忠広<sup>1</sup>, 熊丸絵美<sup>1</sup>, 安達直樹<sup>1</sup>, 切刀 浩<sup>1</sup>, 橋戸和夫  
(<sup>1</sup> 疾病研究第三部)

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, 田中尚文
- (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, 杉江和馬
- (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, 朴 英恩
- (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, 村上てるみ, カルロス イバラ, 岡田麻里, 大熊 彩,  
佐藤育子, 田中幹人, 館澤 薫, シェリーヌ シャラビー, 門間一成,  
清水裕子, 曾根 翠, ウェンチェン リアン, チョーピン レイ,  
ヌーア ハフィザー アスパニ
- (研究見習生) 松田 悠, 中村壮寿, 藤原未来
- (外来研究補助員) 小川 恵, 藤田雅子, 計良陽子, 村山久美子
- (訪問研究員) ウマパティ N ティルグナナム, チャンーセオック キ,  
スルヤティ モード ユソク, サンサニーパンパカディー
- (研究費雇上) 久野かほる, 大西美恵子, 久禮友里子

## 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。一連の研究により、我々は、DMRVはシアル酸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明らかにしてきた。このことは、同様の手段によりDMRVを治療できる可能性を示しており、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DMRVモデルマウスの作製に成功した。現在、このモデルマウスを用いた治療効果の検討を開始しつつある。これまで全く治療法の無かったDMRVを、

近い将来治療可能な疾患へと変えることができると信じて、研究を進めている。

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。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3つの病型が存在することを見出している。現在、Danon病の治療法開発に道が開くべく、Danon病のモデルマウスであるLAMP-2欠損マウスにおいて、LAMP-2欠損を代償させる方法がないかを検討中である。

## 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、X染色体劣型のEmery-Dreifuss型筋ジストロフィー (EDMD) の原因遺伝子であるエメリン遺伝子 (EMD) の発見から始まり、その後ラミンA/C遺伝子 (LMNA) 変異が常染色体型EDMD、肢帯型筋ジストロフィー、心筋症、リポジストロフィーニューロパチー、さらには早老症候群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た。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報告し、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EMD、LMNA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。その結果、EMD変異がEDMDのみならず肢帯型筋ジストロフィーの原因となりうることを初めて見だし、報告した。また、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報告した。核膜病では、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が、核膜の脆弱性ならびに遺伝子発現調節異常が病態と深く関わっていると考えられることから、現在、網羅的遺伝子発現含めた解析を行い、具体的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

$\alpha$ -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、 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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だし、この筋ジストロフィーは肢帯型筋ジストロフィー2L型 (LGMD2L) と命名された。

## 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、セントラルコア病を初めとする先天性ミオパチー、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、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。

## III. 社会的活動

### 1) 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うことにより、臨床医学を後方支援している。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、DMRVの遺伝子診断などを担当している。筋病理診断件数は、年間およそ500検体に及んでいる。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

の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、ヒト筋レポジトリとして大切に保管している。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。

## 2) 専門教育活動

武蔵病院との協力により、毎年夏に1週間に及ぶ筋病理セミナーを2回開催し、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。また、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、当該地域での神経・筋疾患医学研究の核となる人材の育成に尽力している。

## 3) 学会・学術活動

日本神経学会の評議員、Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の役員・副事務長を勤めるとともに、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運営幹事を担当している。また、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、積極的役割を果たしている。

## 4) その他

国際学術誌Neuromuscular Disorders及びAutophagyのEditorial Boardを勤め、当該分野の発展に寄与している。また、Nature Genetics, Human Molecular Genetics, Brain, Neurology, Neuromuscular Disorders等の学術誌から、投稿論文の査読を多数依頼されている。さらに、国内のみならず米国・英国・フランス・イスラエル等の諸外国から、多数のグラント審査を委嘱されている。

# IV. 研究業績

## 1. 刊行物

### (1) 原 著

- 1) Goto K, Nishino I, Hayashi YK: Rapid and accurate diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 16: 256-261, 2006
- 2) Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Hayashi YK, Nishino I, Murakami T, Nonaka I, Togashi K, Tanaka S, Takayanagi M, Yokoyama H, Sakamoto O, Abe T, Toda T, Inuma K: A case of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy with a very mild mental deficit. Neuromuscul Disord 16: 274-276, 2006
- 3) Taniguchi M, Kurahashi H, Noguchi S, Fukudome T, Okinaga T, Tsukahara T, Tajima Y, Ozono K, Nishino I, Nonaka I, Toda T: Aberrant neuromuscular junctions and delayed terminal muscle fiber maturation in  $\alpha$ -dystroglycanopathies. Hum Mol Genet 15: 1279-1289, 2006
- 4) Scott AP, Allcock RJ, Mastaglia F, Nishino I, Nonaka I, Laing N: Sporadic inclusion body myositis in Japanese is associated with the MHC ancestral haplotype 52. 1. Neuromuscul Disord 16: 311-315, 2006
- 5) Ibarra MCA, Wu S, Murayama K, Minami N, Ichihara Y, Kikuchi H, Noguchi S, Hayashi YK, Ochiai R, Nishino I: Malignant hyperthermia in Japan: mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. Anesthesiology 104: 1146-1154, 2006
- 6) Inoue M, Wakayama Y, Kojima H, Shibuya S, Jimi T, Oniki H, Nishino I, Nonaka I: Expression of myoferlin in skeletal muscles of patients with dysferlinopathy. Tohoku J Exp

- Med 209: 109-116, 2006
- 7) Wu S, Ibarra MCA, Malicdan MCV, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain* 129: 1470-1480, 2006
  - 8) Toriumi Y, Takusa Y, Uchiyama A, Kimura M, Sejima H, Yamaguchi S, Eda I, Nishino I, Nonaka I: Distal myopathy with rimmed vacuoles in a case of opercular syndrome. *Brain Dev* 28: 458-461, 2006
  - 9) Goto K, Nishino I, Hayashi YK: Reply to lemmers et al. *Neuromuscul Disord*. 16: 617-8, 2006
  - 10) Wallefeld W, Krause S, Nowak KJ, Dye D, Horvath R, Molnar Z, Szabo M, Hashimoto K, Reina C, Carlos JD, Rosell J, Cabello A, Navarro C, Nishino I, Lochmuller H, Laing NG: Severe nemaline myopathy caused by mutations of the stop codon of the skeletal muscle alpha actin gene (ACTA1) . *Neuromuscul Disord* 16: 541-547, 2006
  - 11) Kin T, Sugie K, Hirano M, Goto Y, Nishino I, Ueno S: Humanin expression in skeletal muscles of patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *J Hum Genet* 51: 555-558, 2006
  - 12) Miura S, Tomitsuka E, Kamei Y, Yamazaki T, Kai Y, Tamura M, Kita K, Nishino I, Ezaki O: Overexpression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Co-Activator-1  $\alpha$  Leads to Muscle Atrophy with Depletion of ATP. *Am J Pathol* 169: 1129-1139, 2006
  - 13) Nishino I: Autophagic Vacuolar Myopathy. *Semin Pediatr Neurol* 13: 90-95, 2006
  - 14) Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, Ogawa M, Nonaka I, Tanabe Y, Ogino M, Takada F, Eriguchi M, Kotooka N, Cambell KP, Osawa M, Nishino I: Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol* 60: 597-602, 2006
  - 15) Liewluck T, Pho-Iam T, Limwongse C, Thongnoppakhun W, Boonyapisit K, Raksadawan N, Murayama K, Hayashi YK, Nishino I, Sangruchi T: Mutation analysis of the GNE gene in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) patients in Thailand. *Muscle Nerve* 34: 775-778, 2006
  - 16) Fukami M, Wada Y, Miyabayashi K, Nishino I, Hasegawa T, Camerino G, Kretz C, Buj-Bello A, Laporte J, Yamada G, Morohashi K, Ogata T: CXorf6 is a causative gene for hypospadias. *Nat Genet* 38: 1369-1371, 2006
  - 17) Hagiwara Y, Fujita M, Imamura M, Noguchi S, Sasaoka T: Caveolin-3 deficiency decreases the gene expression level of osteopontin in mdx mouse skeletal muscle. *Acta Myol* 25: 53-61, 2006
  - 18) Watanabe N, Sasaoka T, Noguchi S, Nishino I, Tanaka T: Cys669-Cys713 disulfide bridge formation is a key to dystroglycan cleavage and subunit association. *Genes Cells* 12: 75-88, 2007
  - 19) Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: A Gne knockout mouse expressing human V572L mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet* 16: 115-128, 2007
  - 20) Liang WC, You CY, Liu CY, Lee CS, Goto K, Hayashi YK, Jong YJ: Novel LMNA mutation in a Taiwanese family with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Formos Med Assoc* 106: 27-31, 2007

- 21) Osawa M, Liewluck T, Ogata K, Iizuka T, Hayashi YK, Nonaka I, Sasaki M, Nishino I: Familial reducing body myopathy. *Brain Dev* 29: 112-116, 2007
- 22) Liewluck T, Hayashi YK, Osawa M, Kurokawa R, Fujita M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Unfolded protein response and aggresome formation in hereditary reducing body myopathy. *Muscle Nerve* 35: 322-326, 2007
- 23) Keira Y, Noguchi S, Kurokawa R, Fujita M, Minami N, Hayashi YK, Kato T, Nishino I: Characterization of lobulated fibers in limb girdle muscular dystrophy type 2A by gene expression profiling. *Neurosci Res* 57: 513-521, 2007
- 24) 山田浩史, 白石 眞, 加藤文太, 西野一三, 長谷川泰弘: 高齢で発症した家族性眼瞼下垂症の1例. *神経内科* 64: 189-192, 2006

## (2) 著 書

- 1) 西野一三: 「肢帯型筋ジストロフィー」. *ゲノム医学* 6, メディカルレビュー社, 大阪, pp77-82, 2006
- 2) 藤田雅子, 野口 悟: 「中心核ミオパチー」. *ゲノム医学* 6, メディカルレビュー社, 大阪, pp61-64, 2006
- 3) 林 由起子: 「顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー」. *ゲノム医学* 6, メディカルレビュー社, 大阪, pp57-60, 2006
- 4) Ibarra M, Carlos A, 岡田麻里, 西野一三: 「遺伝子解析の可能性」. 悪性高熱症, 克誠堂出版, 東京, pp133-142, 2006

## (3) 総 説

- 1) 林 由起子: Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー. *小児科診療* 69: 511-516, 2006
- 2) 埜中征哉: ミトコンドリアの形態学. *Clinical Neuroscience* 24: 616-629, 2006
- 3) 埜中征哉: ミトコンドリア病を疑う臨床兆候. *Clinical Neuroscience* 24: 650-652, 2006
- 4) 西野一三: MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy). *Clinical Neuroscience* 24: 668-670, 2006
- 5) 小川 恵, 林 由起子: その他の筋ジストロフィー (肢帯型, 顔面肩甲上腕型, Emery-Dreifuss型, 遠位型). *小児内科* 38: 774-775, 2006

## (4) そ の 他

- 1) Nonaka I, Nishino I: 「日本人筋疾患専門家Vasaを訪問」 *Vasabladet* (フィンランド地方新聞), 2, 25号, 朝刊トップページ, 2006
- 2) 西野一三: 科学 ラボ列島 「筋肉組織 冷凍し分類」, 朝日新聞, 4, 14号 夕刊: 11, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I, Wu S, Ibarra C, Malicdan M, Murayama K, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I: Central Core Disease Is Due to RYR1 Mutations in More Than 90% of Patients. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of American Academy of Neurology. San Diego, CA, USA, 4. 5, 2006
- 2) Nishino I: The Muscle Dystrophies. 5<sup>th</sup> Asian and Oceanian Myology Center Meeting and

- 12<sup>th</sup> Philippine Neurological Association Midyear convention. Cebu Philippines, 5. 25, 2006
- 3) Nishino I: Myopathies with autophagy. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases. Istanbul, Turkey, 7. 4 2006
  - 4) Nishino I: Congenital muscular dystrophies in Japan. Special Seminar. Hacettepe University, Ankara, Turkey. 7. 10, 2006
  - 5) Nishino I: Molecular pathomechanism of muscular dystrophy. Special Seminar. Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand, 9. 15, 2006
  - 6) Nishino I: Immunohistochemical diagnosis of muscle diseases. 7<sup>th</sup> Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association. Cha-Am, Thailand. 3. 6, 2007
  - 7) Nishino I: Congenital muscular dystrophies. 7<sup>th</sup> Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association. Cha-Am, Thailand. 3. 8, 2007
  - 8) Nonaka I: Overview of Diagnostic Approaches in Muscle Diseases. 5<sup>th</sup> Asian and Oceanian Myology Center Meeting and 12<sup>th</sup> Philippine Neurological Association Midyear convention. Cebu Philippines, 5. 25, 2006
  - 9) Nonaka I: The Congenital Myopathies. 5<sup>th</sup> Asian and Oceanian Myology Center Meeting and 12<sup>th</sup> Philippine Neurological Association Midyear convention. Cebu Philippines, 5. 25, 2006
  - 10) Nonaka I: Histopathologic diagnosis of muscle diseases. 7<sup>th</sup> Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association. Cha-Am, Thailand. 3. 6, 2007
  - 11) 岡田麻里, 杉江和馬, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: 原発性 collagen VI 欠損症は日本で2番目に多い先天性筋ジストロフィーである。第23回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8. 19, 2006
  - 12) 林 由起子: FKTN 変異による家族性拡張型心筋症。平成18年度東京医科歯科大学難治疾患研究所病態発現機構客員研究部門 研究発表会, 東京, 3. 22, 2007

(2) 国際学会

- 1) Noguchi S, Ogawa M, Murayama K, Matsumoto H, Imamura M, Hayashi YK, Nishino I: Fukutin and LARGE Cooperatively work with POMGnT1 on N-acetylglucosamine transfer in O-mannosylglycan synthesis of alpha-dystroglycan. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 2) Astejada M, Hayasi YK, Fujita M, Uematsu F, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Disruption of the in vivo regeneration process in cardiotoxin-injected Emdy/-Mice. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 3) Keira Y, Kurokawa R, Fujita M, Minami N, Hayashi YK, Noguchi S, Kato T, Nishino I: Gene expression of Limb girdle muscular dystrophy type 2A. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 4) Murakami T, Tanabe Y, Ogawa M, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Fukutin (FKTN) mutations can cause cardiomyopathy. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 5) Hayashi YK, Goto K, Nagano A, Ura S, Kawahara G, Astejada M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Emerinopathy and laminopathy in Japan. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 6) Kawahara G, Okada M, Morone N, Ibarra MCA, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino

- I: A heterozygous COL6A1 glycine substitution that influences cell attachment in fibroblasts causes sarcolemma-specific collagen VI deficiency (SSCD) . XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 7) Okada M, Kawahara G, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Collagen VI deficiency is the second leading cause of congenital muscular dystrophy in Japan. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
  - 8) Wallefeld W, Krause S, Horvath KNR, Molnar Z, Szabo M, Nishino I, Lochmuller H, Laing N: Severe nemaline myopathy caused by mutations of the stop codon of the skeletal muscle alpha actin gene (ACTA1) . XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
  - 9) Kasahata N, Hayashi YK, Laing NG, Uematsu F, Nonaka I, Nisino I: Clinical, pathological and immunohistochemical findings of nemaline myopathy, comparing adult-onset and congenital patients. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
  - 10) Matsuda C, Kameyama K, Tagawa K, Ogawa M, Suzuki A, Yamaji S, Okamoto H, Nishino I, Hayashi YK: Dysferlin interacts with affixin (beta-parvin) at the sarcolemma. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
  - 11) Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: A GNE knockout mouse expressing human V572L mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) . XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 4, 2006
  - 12) Sato I, Ibarra MCA, Wu S, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: RYR1 mutation in congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 4, 2006
  - 13) Ohkuma A, Murayama K, Ogawa M, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: The genetic cause of lipid storage myopathy is unknown in more than 80% of the cases. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 4, 2006
  - 14) Sugie K, Yamamoto KA, Murayama K, Malicdan MCV, Ueno S, Nonaka I, Nishino I: Clinicopathological features of cardiac involvement in genetically-confirmed Danon disease patients. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 4, 2006
  - 15) Ibarra MCA, Malicdan MCV, Wu S, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Pathological findings in muscle from malignant hyperthermiasusceptible patints. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 6, 2006
  - 16) Arahata H, Fujita M, Murayama K, Ogawa M, Noguchi S, Hayashi YK, Raheem O, Udd B, Nishino I: The identification of non-DM1, non-DM2 Patient in clinical DM patients. XIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul, Turkey, 7. 6, 2006
  - 17) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: A GNE knockout mouse expressing human V572L mutation develops features similar to Nonaka myopathy or distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) . 11<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle



Society, Bruges, Belgium, 10. 4, 2006

- 18) Hayashi YK, Astejada MN, Ozawa R, Fujita M, Noguchi S, Nonaka I, Stewart CL, Nishino I: Three kinds of model mice for nuclear envelopathy. 11<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Bruges, Belgium, 10. 5, 2006
- 19) Noguchi S, Fujita M, Sasaoka T, Nishino I: The therapeutic effect of myostatin-blockade on muscular dystrophic mice and gene expression analysis of the treated muscles. 11<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Bruges, Belgium, 10. 6, 2006
- 20) Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Campbell KP, Osawa M, Nishino I: Fukutin gene mutations can cause familial dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness and normal intelligence. The 9<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, Cebu Philippine, 1. 24, 2007

(3) 一般学会

- 1) 大熊 彩, 村山久美子, 小川 恵, 野口 悟, 林 由起子, 西野一三: 脂肪蓄積ミオパチーの大部分は原因不明の疾患である. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 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: フクチン遺伝子 (FKTN) 変異による多様な臨床病態. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 3) 西野一三, Wu Shiwen, Ibarra Carlos, Malicdan May, 村山久美子, 埜中征哉, 野口 悟, 林 由起子: セントラルコア病の大半はRYRI 変異による. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 4) 川原玄理, 岡田麻里, 野口 悟, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: COL6A1 Triple helical domain の変異は筋鞘膜特異的コラーゲンVI欠損症を来たす. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 5) Malicdan May, 野口 悟, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) のモデルマウス作製. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 12, 2006
- 6) Astejada Mina, 林 由起子, 西野一三: エメリン欠損マウスの筋再生に関する研究. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 12, 2006
- 7) 杉江和馬, 小出 (山本) 彩香, 上野 聡, 埜中征哉, 西野一三: Danon病患者における心筋症の特徴. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 12, 2006
- 8) 荒畑 創, 南 成祐, 村山久美子, 小川 恵, 林 由起子, 野口 悟, 西野一三: 筋強直性ジストロフィー2型は本邦では極めてまれであるか, 存在しない. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 13, 2006
- 9) 後藤加奈子, 林 由起子, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の迅速診断法の開発. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 13, 2006
- 10) 浦 茂久, 後藤加奈子, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー1B型 (LGMD1B) 5例の臨床症状, 筋病理所見の検討. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 13, 2006
- 11) 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, 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 (LGMD) 2B型の筋障害の分布. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 13, 2006
- 12) 林 由起子, 永野 敦, 浦 茂久, 後藤加奈子, 埜中征哉, 西野一三: 核膜関連筋疾患の臨床分

子遺伝学的検討. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2006

- 13) 村上てるみ, 田辺雄三, 松本 浩, 埜中征哉, 林 由起子, 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー2L型? FKTN遺伝子異常の最軽症例. 第48回日本小児神経学会総会, 千葉, 6.1, 2006
- 14) 岡田麻里, 杉江和馬, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: 原発性collagen VI欠損症は日本で2番目に多い先天性筋ジストロフィーである. 第48回日本小児神経学会総会, 千葉, 6.1, 2006
- 15) 佐藤育子, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: RYR1変異を原因とするcongenital neuromuscular disease with uniform type I fiber (CNMDU1). 第48回日本小児神経学会総会, 千葉, 6.1, 2006
- 16) 村上てるみ, 田辺雄三, 埜中征哉, 小川 恵, 野口 悟, 林 由起子, 大澤真木子, 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー2L型? FKTN遺伝子異常の最軽症例. 第23回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.19, 2006
- 17) 岡田麻里, 杉江和馬, 林 由起子, 埜中征哉, 西野一三: 原発性collagen VI欠損症は日本で2番目に多い先天性筋ジストロフィーである. 第23回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.19, 2006

### 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成長因子関連分子の筋ジストロフィー筋への効果ー. 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18年度班会議, 東京, 11.30, 2006
- 2) 佐藤育子, 吳 士文, Carlos A. Ibarra M, May Christine V. Malicdan, 埜中征哉, 林 由起子, 野口 悟, 西野一三: Congenital neuromuscular disease with uniform type I fiberとRYR1遺伝子変異. 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18年度班会議, 東京, 12.1, 2006
- 3) 南 成祐, 林 由起子, 後藤加奈子, 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィーの診断の現状と問題点. 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18年度班会議, 東京, 12.1, 2006
- 4) 西野一三, 南 成祐, 後藤雄一, 埜中征哉: ヒト生検筋レポジトリー 2006年アップデート. 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18年度班会議, 東京, 1.12, 2007
- 5) 南 成祐: 肢帯型筋ジストロフィーの診断の現状と問題点. 平成18年度厚生労働省 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, 1.19, 2007
- 6) 西野一三: RYR1遺伝子変異と臨床病型. 平成18年度厚生労働省 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, 1.19, 2007
- 7) 西野一三: 糖鎖修飾異常による遺伝性筋疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究. 厚生労働省平成18年度 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業成果発表会, 東京, 1.30, 2007

## 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）が平成17年度から新たに開始され、当研究部は高度専門医療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、山下進太郎、辺見智恵子、三牧正和、徳富智明、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枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。後藤は、武蔵病院臨床検査部DNA診断・治療室と共同して、その病因としてのミトコンドリアDNA異常、核DNA変異を精力的に研究している。本年度の成果として、ミトコンドリアDNA欠失を有する122例の遺伝子型と表現型のまとめ、ミトコンドリアDNA欠乏症候群の原因検索を行った。

#### 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。また、MeCP2遺伝子変異を有する単一受精卵由来姉妹双子例について解析した。

#### 3) Arx遺伝子改変マウスを用いた研究

担当者：北村邦夫、伊藤亨子、大澤麻記  
脳形成に関わる転写因子である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120家系

を登録し、本邦初例のFTSJ1 遺伝子変異家系、ZNF41 遺伝子変異家系などを同定した。

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、東京医科歯科大学医学部の客員教授として、信州大学医学部、山梨大学医工学部、横浜市立大学医学部、お茶の水女子大学遺伝カウンセリング特別コース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。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。武蔵病院小児神経科主催の小児神経セミナーで、「遺伝子診断入門」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。武蔵病院神経内科主催のセミナーで、「遺伝子診断」の講義（後藤）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18年度から、国立成育医療センターの中間・事後評価委員となった。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。後藤は、独立行政法人日本学術振興会の科学研究費委員会専門委員を委嘱された。

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。平成13年4月からを本格的に稼働している遺伝カウンセリング外来において、後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として、大口（臨床遺伝専門医）、池上（認定遺伝カウンセラー）とともに平成18年度中に全33例（延べ48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。また、後藤は平成18年11月より武蔵病院DNA診断・治療室医長を併任している。

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) Kin T, Sugie K, Hirano M, Goto Y, Nishino I, Ueno S: Humanin expression in skeletal muscles of patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. J Hum Genet 51: 555-558, 2006

2) Uemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced

- in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett* 400: 97-100, 2006
- 3) Bhattacharjee M, Venugopal B, Wong KT, Goto Y, Bhattacharjee MB: Mitochondrial disorder, diabetes mellitus, and findings in three muscles, including the heart. *Ultrastructural Pathol* 30: 135-141, 2006
  - 4) Kato H, Uchigata M, Iijima M, Shimizu S, Nonaka I, Goto Y: Fatal cerebral hemorrhage in mitochondrial encephalomyopathy-clinical and pathological data of a case. *J Neurol* 253: 529-530, 2006
  - 5) Lee JA, Inoue K, Cheung SW, Shaw CA, Stankiewicz P, Lupski JR: Role of genomic architecture in PLP1 duplication causing Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Mol Genet* 15: 2250-2265, 2006
  - 6) Saitoh M, Sakakihara Y, Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S, Iwamori M, Kamoshita S, Igarashi T: Increase of ceramide monohexoside and dipalmitoyl glycerophospholipids in the brain of Zellweger syndrome. *Neurosci Lett* 417: 165-170, 2007
  - 7) Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K, Tsuchiya S: Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 48: 837-844, 2007
  - 8) Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S: Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 36: 170-174, 2007
  - 9) Itoh M, Ide S, Takashima S, Kudo S, Nomura Y, Segawa M, Kubota T, Mori H, Tanaka S, Horie H, Tanabe Y, Goto Y: Methyl CpG-Binding protein 2, whose mutation causes Rett syndrome, directly regulates insulin-like growth factor binding protein 3 in mouse and human brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 66: 117-123, 2007
  - 10) Nishijima I, Yamagata T, Spencer CM, Weeber EJ, Alekseyenko O, Sweatt JD, Momoi M, Ito M, Armstrong D, Nelson D, Paylor R, Bradley A: Secretin receptor deficient mice exhibit impaired synaptic plasticity and social behavior. *Hum Mol Genet* 15: 3241-3250, 2006
  - 11) Takizawa Y, Takashima S, Itoh M: A histopathological study of premature and mature infants with pontosubicular neuron necrosis: neuronal cell death in perinatal brain damage. *Brain Res* 1095: 200-206, 2006
  - 12) Inagaki M, Kaga Y, Kaga M, Nihei K: Multimodal evoked potentials in patients with pediatric leukodystrophy. *Clinical Neurophysiology* 59 suppl: 251-263, 2006
  - 13) Inagaki M, Kon K, Suzuki S, Kobayashi N, Kaga M, Nanba E: Characteristic findings of auditory brainstem response and otoacoustic emission in the Bronx waltzer mouse. *Brain Development* 28: 617-624, 2006
  - 14) 小穴信吾, 稲垣真澄, 鈴木聖子, 堀本れい子, 加我牧子: 刺激モダリティ別事象関連電位 N400 の発達と読字障害における特徴—意味カテゴリー—一致判断課題による検討. *脳と発達* 38: 431-438, 2006
  - 15) Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T: Histopathological and behavioral improvement of murine Mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells. *Molecular Therapy* 13: 548-555, 2006
  - 16) 稲垣真澄, 遠藤雄策, 大見 剛, 加我牧子: 聴性脳幹反応 (ABR) : 検査法の実際と臨床応用.

医学検査 55: 619-632, 2006

- 17) Yamanouchi H, Mizuguchi M: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF) : A novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res* 70: S263-268, 2006
- 18) Mastroianni SD, Giannis D, Voudris K, Skardoutsou A, Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients. Report of three cases and literature review. *J Child Neurol* 21: 872-879, 2006

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一: リー脳症. 小児慢性疾患診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, pp513-515, 2006
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. 小児慢性疾患診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, pp515-517, 2006
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 小児の治療指針, 小児科診療第9巻増刊号, 診断と治療社, 東京, pp787-790, 2006
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症にはコエンザイムしかないのか. EBM神経疾患の治療 2007-2008, 中外医学社, 東京, pp462-465, 2007
- 5) 後藤雄一: 遺伝子変化による疾患が多い. 誰にでもわかる神経筋疾患119番, 日本プランニングセンター, 松戸, pp26-30, 2007.
- 6) Kaga M, Inagaki M, Kwok H: Mental Retardation. Textbook in Psychiatry for Asia, 北京, 中国, pp120-126, 2006
- 7) 稲垣真澄, 加我牧子: 医師のための発達障害児・者-診断治療ガイド-最新の知見と支援の実際. 診断と治療社, 東京, 2006

(3) 総 説

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリアミオパチー. 小児科診療 69: 558-563, 2006
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病の診断プロセス. *Clinical Neuroscience* 24: 653-655, 2006
- 3) 後藤雄一: MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Clinical Neuroscience* 24: 658-661, 2006
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病による知的発達障害の分子遺伝学. *神経進歩* 50, 781-791, 2006
- 5) 久保田健夫, 伊藤雅之: 疾患解明 Overview-Rett症候群—エピジェネティクスの理解を進展させた精神発達障害疾患. *実験医学* 25: 423-428, 2007
- 6) 宮本雄策, 加我牧子: 発達障害. 小児看護 7: 1050-1053, 2006
- 7) Mizuguchi M: Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Cong Anom (Kyoto)* 47: 2-8, 2007

(4) そ の 他

- 1) 吉田哲彦, 大西友佑子, 井上 健, 坪井秀規, 木藤友実子, 木村修代, 久保嘉彦, ドロンベコフ・タラント, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊: 多彩な高次脳機能障害を呈したNasu-Hakola病の一例. *分子精神医学* 7: 95-97, 2007

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病の遺伝子診断の現況. 第6回日本ミトコンドリア学会年会, 教育講演, 横浜, 12. 16, 2006
- 2) Inoue K, Khajavi M, Lupski JR: Nonsense mediated mRNA decay as a modifier of human disease traits and phenotypes. The 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Kyoto, Japan, 6. 22, 2006
- 3) Itoh M: Pathogenesis of Rett syndrome, advance study of MeCP2 molecular mechanism. Symposium IV, Brain Development Disorders, The 4<sup>th</sup> Congress of Federation of Asian-Oceanian Neuroscience Societies, Hong Kong, 11. 30, 2006
- 4) Itoh M, Takashima S: A histopathological study of premature and mature infants with pontosubicular neuron necrosis. Developmental/Pediatric Workshop. The 16<sup>th</sup> International congress of Neuropathology, San Francisco, 9. 12, 2006
- 5) Itoh M: エピジェネティクスが関与する自閉症疾患レット症候群の発症機転 (Pathogenesis of Rett syndrome, an epigenetic autistic disease). エピジェネティック神経科学シンポジウム, 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 12, 2006
- 6) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M: Acute encephalopathies associated with influenza and other viral infections. The 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Yokohama, 12. 9, 2006
- 7) 久保田健夫: エピジェネティクス医学の最前線「小児疾患のエピジェネティクス」. 第77回日本衛生学会, 大阪, 3. 26, 2007
- 8) 出口貴美子: 子どもの脳の発達と玩具. 玩具福祉学会第6回総会, 東京, 7. 2, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Takano K, Nakagawa E, Inoue K, Kamada F, Kure S, Goto Y: A loss-of-function mutation in the FTSJ1 gene causes non-syndromic mental retardation in a Japanese family. The 56<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Human Genetics, New Orleans, USA, 10. 10, 2006
- 2) Goto Y, Kato M, Oguchi K, Ikegami Y, Nishino I, Nonaka I: Clinical diagnosis and genetic counseling for mitochondrial disorders in Japan. The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Seoul, Korea, 2. 2, 2007
- 3) Inoue K, Khajavi M, Akazawa C, Deguchi K, Lupski JR: Molecular mechanisms underlying human SOX10 mutations causing distinct neurocristopathies. The 16<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Banff, Canada, 8. 26, 2006
- 4) Itoh M, Ide S, Takashima S, Kudo S, Nomura Y, Segawa M, Kubota T, Mori H, Tanaka S, Horie H, Tanabe Y, Goto Y: MeCP2 directly regulates insulin-like growth factor binding protein 3 expression in brains. The 10<sup>th</sup> International Child Neurology Congress, Montreal, Canada, 6.12, 2006
- 5) Inoue K, Takano K, Goto Y: Nonsense-mediated mRNA decay is not a major contributor to downregulate the Alu-containing splicing variants. The American Society of Human Genetics 56<sup>th</sup> Annual Meeting, New Orleans, USA, 10. 12, 2006
- 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 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Yokohama, 12. 10, 2006

- 7) Inoue Y, Kokubo N, Gunji A, Inagaki M, Kaga M: Clinical utility of novel CPT using animal images. The 10<sup>th</sup> International Child Neurology Congress, Montreal, Canada, 6. 13, 2006
- 8) Inagaki M, Gunji A, Kokubo N, Kaga M: Implicit memory function in children with developmental disorders. The 10<sup>th</sup> International Child Neurology Congress, Montreal, Canada, 6. 13, 2006
- 9) Inagaki M, Oana S, Suzuki, S, Kaga M: Developmental changes of N400 ERP of a semantic category decision task and modality specific findings in patients with developmental dyslexia. The XXVIIIth International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, UK, 9. 14, 2006
- 10) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M: Acute encephalopathies associated with influenza and other viral infections. The 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Yokohama, 12. 10, 2006
- 11) Kubota T, Chunshu Y, Endoh K, Sotome M, Sasaki M: Epigenetic differences in monozygotic Rett syndrome twin with different severity. The American society of Human Genetics 56<sup>th</sup> Annual Meeting, New Orleans, USA, 10. 12, 2006
- 12) Deguchi K, Takashima S, Armstrong DL, Inoue K: Impaired neural progenitor cells in extremely preterm infants may affect cortical development and function. 16<sup>th</sup> Meeting of the European Neurological Society, Lausanne, Switzerland, 5. 31, 2006
- 13) Deguchi K, Takashima S, Armstrong DL, Inoue K: Neural progenitor cells are impaired in extremely preterm infants with ischemic brain injuries. The 16<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Banff, Canada, 8. 26, 2006

(3) 一般学会

- 1) 高野亨子, 井上 健, 中川栄二, 鎌田文顕, 呉 繁夫, 後藤雄一: FTSJ1 変異を認めた非症候性 X連鎖性精神遅滞の1家系. 日本人類遺伝学会第51回大会, 米子, 10. 19, 2006
- 2) 三牧正和, 川上康彦, 藤田武久, 藤野 修, 後藤雄一: ミトコンドリア DNA A3243G 変異率の変動に関する分子遺伝学的研究. 第48回日本小児神経学会総会, 千葉, 6. 1, 2006
- 3) 水口 雅, 山内秀雄, 市山高志, 塩見正司: 小児期急性脳症の病型分類と病態解析: 急性壊死性脳症と痙攣重積型急性脳症. 第109回日本小児科学会, 金沢, 4. 21, 2006
- 4) 三宅邦夫, 久保田健夫: Rett症候群の発症メカニズム: MeCP2 蛋白の神経発達過程における細胞内局在変化 (O-151). 第48回日本小児神経学会総会, 浦安, 6. 3, 2006
- 5) 平澤孝枝, 田畑秀典, 仲嶋一範, 久保田健夫, 内野茂夫, 高坂新一: NMDA receptors participate in morphological change of immature neurons during the early stage of neuronal migration in developing mouse cortex. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経生理薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 6) 久保田健夫, 楊 春妹, 遠藤和志, 五月女雅樹, 佐々木征行: レット症候群を有する一卵生双生児のエピジェネティックな差異. 日本人類遺伝学会第51回大会, 鳥取, 10. 18, 2006



#### (4) その他

- 1) Goto Y: The Front Line of Therapy for Mitochondrial Myopathy. 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) ワークショップ, 東京, 9. 10, 2006
- 2) 後藤雄一: 遺伝カウンセリングについて. 平成18年度政策医療ネットワーク研修会, 東京, 12. 20, 2006
- 3) 後藤雄一: 筋ジストロフィーの遺伝子診断. 第3回国立精神・神経センター「筋ジストロフィー」市民公開講座, 小平, 10. 14, 2006
- 4) 水口 雅, 伊藤雅之, 小沢浩, 森川征彦: 新生児期から活動性が低下し, 最重度発達遅滞を呈した2歳男児. 第47回日本神経病理学会総会神経病理教育セミナー, 岡山, 5. 24, 2006
- 5) 出口貴美子: 三つ子の魂百までもーその三つ子の脳ができるまで ニューロサイエンスの世界からみる脳の発達. 聖徳大学児童学研究所第1回子どもの発達シンポジウム, 松戸, 2. 10, 2007

#### 3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一, 池上弥生, 大口恵子, 加藤万由子, 高野亨子, 井上 健: 遺伝子変異陽性例の遺伝カウンセリングと説明文書/MRマニュアルの改訂. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費18指-5「精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究」班(主任研究者: 後藤雄一) 平成18年度第2回班会議, 東京, 11. 24, 2006
- 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), 小平, 11. 24, 2006
- 3) 久保田健夫: レット症候群の病態解明研究. 厚生労働省・神経疾患研究委託費18指-5「精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究」(主任研究者: 後藤雄一) 平成18年度第2回班会議, 東京, 11. 24, 2006
- 4) 後藤雄一, 西野一三: 筋芽細胞樹立の現状と課題. 厚生労働科学研究補助金(政策創薬総合研究事業)「ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究」(主任研究者: 後藤雄一), 東京, 12. 5, 2006
- 5) 井上 健, 関口輝彦, 麻生誠二郎, 桜木陽介, Khajavi M, Lupski JR: PCWH-分子病態メカニズムの解明と新たな症例の蓄積. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「難知性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(主任研究者: 有村公良) 平成18年度班会議, 東京, 12. 6, 2006
- 6) 後藤雄一: 国立精神・神経センターにおける成果. 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)「多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリソースバンクおよびデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明」(主任研究者: 吉田輝彦) 平成18年度第2回班会議, 東京, 1. 17, 2007
- 7) 伊藤雅之:  $\beta$ -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. 20, 2007
- 8) 後藤雄一: 疾患ゲノムデータベースの認知症等精神神経疾患分野の構築と創薬基盤研究. 独立行政法人医薬基盤研究所(保険医療分野における基礎研究推進事業)「疾患ゲノムデータベースの構築と創薬基盤研究」(主任研究者: 吉田輝彦), 3. 16, 2007

### 3. 疾病研究第三部

#### I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発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)	尾關祐二 (9.1～)、沼川忠広
(外来研究員)	飯嶋良味、熊丸絵美 (～3.31)、高井聡子 (～7.23)、亀ヶ谷洋子 (10.2～)
(流動研究員)	安達直樹 (4.1～)、藤井 崇 (4.1～)、古田 (長谷) 都 (4.1～)、野口広子 (4.1～3.31)
(客員研究員)	橋本亮太 (4.1～3.31)、樋口重和 (3.1～)
(併任研究員)	大西 隆 (～3.31)、渋谷治男 (～3.31)、中林哲夫、三島和夫 (3.1～)
(訪問研究員)	富田博秋 (6.1～7.31)、Misty Richards (6.20～8.22)
(センター研究助手)	重盛美貴子、志津野朋子
(研究費雇上)	岡田武也 (4.1～9.30)、近藤仁美 (5.1～10.28)
(研究生/研究見習生)	石井政栄 (8.1～)、泉 愛子、梶山 優、北澤裕美、久野光雄 (～3.31)、佐藤大仁 (4.17～)、佐藤潤子 (3.1～)、下郷大輔 (8.1～)、曾我朋子 (～3.31)、田中美穂 (～3.31)、トルグントルスン (12.5～)、二宮 碧 (10.2～)、ニヤゼマデニヤテ、堀 弘明、堀之内和広、松永明佳 (～3.31)、森 健之 (～3.31)、柳沢洋美 (～3.31)、渡邊ひとみ (8.1～)

#### II. 研究活動及び研究紹介

##### 1) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患のリスク遺伝子を見出すために、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、斎藤治第一病棟部長、有馬邦正臨床検査部長ほか多数の先生の御協力を得て、患者様の血液等試料を収集し、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構築も行っている。これまでに統合失調症や気分障害の患者様や健常者のゲノムおよそ950例を収集した。今年度より有馬邦正臨床検査部長と共同で「もの忘れ外来」の患者様の試料収集も開始した。

今年度は、精神神経疾患の鍵分子の1つ脳由来神経栄養因子 (BDNF) に新しい機能的遺伝子多型を見出し双極性障害と関連することを示した論文 (Mol Psychiatry, 2006)、統合失調症のリスク遺伝子として注目されていたDISC1がうつ病のリスク遺伝子であり、その分子メカニズムを解明した研究 (Hum Mol Genet, 2006)、神経ペプチドPACAPと統合失調症との関連を見出した研究 (Mol Psychiatry, 2007) などが主な成果である。

##### 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

機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、もっぱら面接によって行われており、生物学的・客観的

指標がないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、武蔵病院との共同研究を行っている。臨床心理士による認知機能検査や気質・性格検査、情報処理過程をみるプレパルス抑制テスト、MRIを用いた構造画像や機能的画像、光トポグラフィ検査（精神保健研究所成人精神保健部金吉晴部長との共同研究）、ストレスホルモンの動態をみるデキサメサゾン/CRH負荷テストなどをやっている。今年度は、MRI画像とCOMT遺伝子との関連をみた研究(Brain, 2006)、拡散テンソル画像を用いた統合失調症の脳画像研究（Psychiatry Res, 2006）、統合失調症の認知機能障害に関する研究（Schizophr Res, 2006）などが論文化された。

### 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、マウスやラット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やっている。今年度は、「豊かな環境」によるうつ病様行動や神経新生に対する影響をみた研究が出版された（Behav Brain Res, 2007）。低出生体重が統合失調症などのリスクを高めることに基づく動物モデルの作成にも着手している。

### 4) 細胞生物学的研究

上記のように精神疾患との関連が示唆された遺伝子に関する機能解析のほか、ストレスによって分泌が亢進するグルココルチコイドが培養神経細胞機能に与える影響についての解析、さらにいまだに不明の部分が多い抗うつ薬の作用メカニズムなどについて、特に脳由来神経栄養因子（BDNF）への影響に注目しながら解析している。今年度は、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た論文が出版された（J Biol Chem, 2006）。

## III. 社会的活動

### 1. 厚生労働科学研究

こころの健康科学事業「統合失調症の生物学的病態解明と予防・治療法の開発」主任研究者（切刀）  
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）

### 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

切刀 浩：「うつ病におけるグルココルチコイドと神経栄養因子」東洋紡敦賀バイオ研究所講演会（2007年2月9日）

切刀 浩：「気分障害におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割」千里ライフサイエンスセミナー，ブレインサイエンスシリーズ第19回，大阪，（2006年10月24日）

切刀 浩：「精神疾患の分子遺伝」第27回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会，東京，（2006年6月13日）

### 4. 教育活動

1) 東京大学医学部学生実習（切刀，沼川）

2) 早稲田大学理工学部講義担当（客員教授切刀，客員助教授沼川）

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

Molecular Psychiatry などへの投稿論文査読多数 (功刀)

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Numata S, Ueno SI, Iga JI, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T: Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia. *Neurosci Lett* 415: 28-33, 2007
- 2) Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T: Association analysis of ATF4 and ATF5, genes for interacting-proteins of DISC1, in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 417: 316-321, 2007
- 3) Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H: Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research Neuroimaging* 154: 133-145, 2007
- 4) Numakawa Y, Matsumoto T, Yokomaku D, Taguchi T, Niki E, Hatanaka H, Kunugi H, Numakawa T: 17  $\beta$  -Estradiol Protects Cortical Neurons against Oxidative Stress-induced Cell Death through Reduction in the Activity of Mitogen-activated Protein Kinase and in the Accumulation of Intracellular Calcium. *Endocrinology* 148: 627-637, 2007
- 5) Richards M, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: Association study of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Behavioral and Brain Functions* 2: 39, 2006
- 6) Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H: Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology, and ERK signaling. *Human Molecular Genetics* 15: 3024-3033, 2006
- 7) Nakanishi S, Kunugi H, Murray RM, Nojima S, Ogawa T, Takahashi T: Effects of switching from conventional antipsychotics to risperidone in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60: 751-757, 2006
- 8) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H:

- Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 86: 138-146, 2006
- 9) Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saito O: Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm* 113: 1569-1573, 2006
  - 10) Yagasaki Y, Numakawa T, Kumamaru E, Hayashi T, Su TP, Kunugi H: Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J Biol Chem* 281: 12941-12949, 2006
  - 11) Okada T, Hashimoto R, Numakawa T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kato T, Kunugi H: A complex polymorphic region in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene confers susceptibility to bipolar disorder and affects transcriptional activity. *Mol Psychiatry* 11: 695-703, 2006
  - 12) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T: Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 16: 49-50, 2006
  - 13) Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Lipska B, Weinberger DR, Kunugi H: Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus. *J Neural Transm* 113: 1337-1346, 2006
  - 14) Tanaka K, Shintani N, Hashimoto H, Kawagishi N, Ago Y, Matsuda T, Hashimoto R, Kunugi H, Yamamoto A, Kawaguchi C, Shimada T, Baba A: Psychostimulant-induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in Adcyap1-deficient mice. *J Neurosci* 26: 5091-5097, 2006
  - 15) Numakawa Y, Numakawa T, Matsumoto T, Yagasaki Y, Kumamaru E, Kunugi H, Taguchi T, Niki E: Vitamin E protected cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death through the activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Neurochem* 97: 1191-1202, 2006
  - 16) 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: 399-410, 2006
  - 17) 刃刀 浩, 柳沢洋美, 田中美穂, 岡本洋平, 堀 弘明, 橋本亮太, 中林哲夫, 岡本長久, 大森まゆ, 沢村香苗, 斎藤 治, 樋口輝彦, 廣中直行: 統合失調症とうつ病におけるプレパルスインヒビションと関連指標: 予備的報告. *精神医学* 49: 253-260, 2007
  - 18) 尾關祐二, 藤井久彌子, 辻 啓子, 栗本直樹, 大川匡子, 刃刀 浩, 堀江 稔: 向精神薬によるQTc延長リスクの遺伝学的評価. *精神薬療研究年報第39集*: 114-117, 2007
  - 19) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 矢ヶ崎有希, 刃刀 浩: うつ病の病態におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割—若幼期培養ニューロンを用いた検討—. *精神薬療研究年報第*

39集: 219-225, 2007

- 20) 野口広子, 堀 弘明, 橋本亮太, 中林哲夫, 津久江亮太郎, 穴見公孝, 齊藤 治, 刃刀 浩: 統合失調症における知的機能の縦断的变化について: 予備的検討. *Progress in Medicine* 26: 1709-1711, 2006

(2) 著 書

- 1) 刃刀 浩, 曾我朋子: ストレス性精神疾患とHPA. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp 97-112, 2006

(3) 総 説

- 1) 刃刀 浩: 気分障害におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割. *脳* 2110: 24-30, 2007
- 2) 尾關祐二, 刃刀 浩: 精神疾患の遺伝と細胞モデルー統合失調症を中心にー. 特集「精神疾患研究の新たな戦略: 病態解明・治療を目指して.」*細胞工学* 26: 17-21, 2007
- 3) Hashimoto R, Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tanii H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H: Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60 (Suppl 1) : S4-S10, 2006
- 4) 刃刀 浩: うつ病の神経内分泌研究. 特集「うつ病のすべて」. *医学のあゆみ* 219: 1035-1041, 2006
- 5) 刃刀 浩: 統合失調症の分子遺伝学. *神経研究の進歩* 50: 693-702, 2006
- 6) 刃刀 浩: 統合失調症のリスク遺伝子: Dysbindin に焦点を当てて. *脳と精神の医学* 17: 105-113, 2006
- 7) 刃刀 浩: 統合失調症と遺伝的リスクファクター. *精神科* 8: 269-275, 2006
- 8) 刃刀 浩: 統合失調症と遺伝環境相互作用. *分子精神医学* 6: 141-148, 2006

(4) その他

- 1) 岡崎祐士, 谷井久志, 佐々木司, 加藤忠史, 松本直通, 染矢俊幸, 有波忠雄, 吉川武男, 刃刀 浩: 精神疾患の遺伝子探索. 文部科学省科学研究補助金特定領域研究「ゲノム」4領域2006年度報告書: 196-197, 2006
- 2) 泉 愛子, 刃刀 浩: うつ病モデルマウスや抗うつ薬の作用における海馬の持続的なクロマチン制御. *分子精神医学* 6: 425-428, 2006
- 3) 堀 弘明, 刃刀 浩: 統合失調症患者の前頭前皮質ではニューロトロフィン受容体mRNAが減少している. *分子精神医学* 6: 174-175, 2006
- 4) 刃刀 浩: 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. 厚生労働科学研究費補助金 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業平成17年度研究報告書, pp167-174, 2006
- 5) 刃刀 浩: 神経栄養因子遺伝子多型と気分障害. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「気分障害の高精度候補領域解析および精神疾患ゲノムバンクの構築」(主任研究者: 吉川武男) 平成17年度総括・分担研究報告書, pp31-53, 2006
- 6) 刃刀 浩: 精神疾患の生物学的研究のあり方に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「こころの健康科学研究のあり方に関する研究」(主任研究者: 久野貞子)

平成17年度総括・分担研究報告書, pp21-26, 2006

- 7) 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. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業, 平成17年度総括研究報告書, pp3-19, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 刃刀 浩: ニューロトロフィンや受容体の遺伝子多型と精神疾患との関係. シンポジウム「精神神経疾患の病因解明をめぐり神経栄養因子研究の最前線」(コーディネーター: 刃刀 浩, 小島正巳) 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 19, 2006
- 2) 刃刀 浩: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現調節と精神疾患. シンポジウム「精神疾患の成因と遺伝子発現調節」. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Iijima Y, Inada T, Kunugi H, Okada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Arinami T, Ohtsuki T, Yoshikawa T, Yamada K, Ozaki N, Iwata N, Kato T, Tatsumi M, Nanko S: An association study of bipolar disorder with chromogranin B gene. 61<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, Toronto, Canada, 5. 19, 2006
- 2) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Hattori S, Chiba S, Harada S, Saitoh O, Takeda M, Kunugi H: Genetic variation in dysbindin influences memory and general cognitive ability. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, 10. 14, 2006
- 3) Hattori S, Chiba S, Takeda M, Kunugi H, Hashimoto R: Dysbindin knockout mouse reveals abnormal behavior in novel environment. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, 10. 15, 2006
- 4) Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Ryoji M, Kunugi H: Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorders. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Georgia, USA, 10. 14, 2006
- 5) Iijima Y, Okada T, Hashimoto R, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Kato T, Asada T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: An association study of schizophrenia with complex polymorphic region in the BDNF gene. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, 2006. Epub 2006 Cagliari, Italy, 10. 28, 2006
- 6) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayash T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H: Personality traits assessed with the Temperament and Character Inventory in schizophrenia. International Congress on Schizophrenia Research, Colorado, USA, 3. 30, 2007
- 7) Kunugi H, Iijima Y, Okada T, Hashimoto R, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Kato T, Asada T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Harada S, Arima K, Saitoh O: Association between schizophrenia and BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR). International Congress on Schizophrenia Research, Colorado, USA, 3. 31, 2007

(3) 一般学会

- 1) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saito O, Kunugi H, Nakamura K: Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test. The 2nd annual meeting of Japanese society of schizophrenia research, Toyama, 3. 24, 2007
- 2) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Saito O, Kunugi H: Extent of cognitive impairments in patients with chronic schizophrenia. The 2nd annual meeting of Japanese society of schizophrenia research, Toyama, 3. 24, 2007
- 3) 尾關祐二, 藤井久彌子, 栗本直樹, 辻 啓子, 大川匡子, 堀江 稔, 切刀 浩: 向精神薬治療におけるQT延長の要因について. 第2回日本統合失調症学会, 富山, 3. 24, 2007
- 4) 田中美穂, 岡本洋平, 切刀 浩, 堀 弘明, 野口広子; 廣中直行: 統合失調型人格障害傾向と音性驚愕反応のプレパルス抑制. 第15回まばたき研究会, 東京, 3. 24, 2007
- 5) 柳澤洋美, 切刀 浩, 堀 弘明, 沢村香苗, 岡本長久, 大森まゆ, 樋口輝彦, 澤 幸佑, 廣中直行: うつ病患者における音性驚愕反応とそのプレパルス促進. 第15回まばたき研究会, 東京, 3. 24, 2007
- 6) 川島 均, 沼川忠広, 切刀 浩, 橋戸和夫: グルココルチコイドがBDNF誘発性のmiR-132発現増加におよぼす影響. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋, 12. 8, 2006
- 7) 橋本亮太, 切刀 浩, 馬場明道: PACAP遺伝子と統合失調症の関連. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 8) 窪田杏子, 井上 浄, 橋本亮太, 切刀 浩, 斉藤 治, 小菅麻子, 巽 雅彦, 上島国利, 遠山正彌: Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 15, 2006
- 9) 切刀 浩, 野口広子, 岡本洋平, 柳澤洋美, 田中美穂, 堀 弘明, 橋本亮太, 廣中直行: 音性驚愕反応とそのプレパルスインヒビションは記憶機能・実行機能と関連する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 10) 安田由華, 千葉幸恵, 服部聡子, 中林哲夫, 斉藤 治, 武田雅俊, 切刀 浩, 橋本亮太: 統合失調症患者の血液および脳におけるセレンウム結合蛋白mRNAの発現解析. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 11) 橋本亮太, 野口広子, 堀 弘明, 中林哲夫, 服部聡子, 千葉幸恵, 原田誠一, 武田雅俊, 斉藤 治, 切刀 浩: 統合失調症脆弱性遺伝子であるディスバインジンの遺伝子多型は記憶や知能と関連する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 12) 野口広子, 堀 弘明, 切刀 浩: 統合失調症型人格障害評価尺度 (SPQ) と認知機能の関連. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 13) 堀 弘明, 野口広子, 橋本亮太, 中林哲夫, 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, 斉藤 治, 岩瀬真生, 梶本修身, 武田雅俊, 岡部繁男, 切刀 浩: 統合失調症における抗精神病薬治療と認知機能の関連. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006



- 14) 森 健之, 大西 隆, 根本清貴, 守口善也, 切刀 浩, 斉藤 治, 橋本亮太, 松田博史: BDNF 遺伝子の Val66Met 多型は健常成人における年齢に関連した大脳白室微細構造の変化に影響する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 15) 北澤裕美, 沼川忠広, ニヤゼマデニヤテ, 熊丸絵美, 切刀 浩, 工藤玄恵: Effect of cyclophosphamide (CP) on neuronal survival in cultured cortical neurons. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 16) 服部聡子, 千葉幸恵, 武田雅俊, 切刀 浩, 橋本亮太: dysbindin 欠損マウスは, 新奇環境において自発活動の異常を示す. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 17) 千葉幸恵, 服部聡子, 堀 弘明, 中林哲夫, 武田雅俊, 切刀 浩, 橋本亮太: 統合失調症患者末梢血におけるディスバインディン mRNA の発現解析. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 18) 飯嶋良味, 岡田武也, 橋本亮太, 志津野朋子, 堀 弘明, 中林哲夫, 加藤忠史, 朝田 隆, 巽雅彦, 小菅麻子, 上島国利, 原田誠一, 有馬邦正, 斉藤 治, 切刀 浩: BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 19) 根本清貴, 大西 隆, 森 健之, 守口善也, 切刀 浩, 斉藤 治, 橋本亮太, 朝田 隆: 統合失調症における脳形態の共分散性変化. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 20) 大西哲生, 山田和男, 大羽尚子, 岩山佳美, 豊田倫子, 稲田俊也, 切刀 浩, 巽 雅彦, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 坂元 薫, 飯嶋良味, 岩田泰秀, 土屋賢治, 杉原玄一, 南光進一郎, デテラウドレイセビラ, 吉川武男: IMPA2 遺伝子プロモーター領域に見いだされる双極性障害リスクハプロタイプ. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 21) 竹林 実, 橋本亮太, 久岡一恵, 土岡麻美, 龍治 英, 切刀 浩: うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 22) 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 切刀 浩: グルココルチコイドや抗うつ薬投与後の培養ニューロンにおける脳由来神経栄養因子による神経伝達物質放出. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 23) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 切刀 浩: グルココルチコイドはBDNFに依存したシナプス形成を阻害する. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学大会合同年会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 24) 熊丸絵美, 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 切刀 浩: ニューロンの幼若期においてBDNFが発揮するシナプス形成増強効果を制御するグルココルチコイド. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 19, 2006
- 25) 曾我朋子, 梶山 優, 柴田重信, 切刀 浩: デキサメゾン投与マウスにおける情緒行動や遺伝子発現の変化. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 19, 2006
- 26) 沼川忠広, 矢ヶ崎有希, 熊丸絵美, 林 輝男, Su Tsung Ping, 切刀 浩: 抗うつ薬はシグマ1

受容体を介してBDNFによるシグナル伝達を増強する。第29回日本神経科学大会，京都，7.19，2006

- 27) 北澤裕美，沼川忠広，Madiynet Niyaz，熊丸絵美，矢ヶ崎有希，切刀 浩，工藤玄恵：培養大脳皮質ニューロンにおける cyclophosphamide による細胞死抑制効果。第29回日本神経科学大会，京都，7.19，2006
- 28) Niyaz Madinyet，沼川忠広，松木由法，熊丸絵美，矢ヶ崎有希，北澤裕美，切刀 浩，工藤玄恵：MCI-186による神経細胞死抑制作用およびそのメカニズム。第29回日本神経科学大会，京都，7.20，2006
- 29) 服部聡子，千葉幸恵，切刀 浩，橋本亮太：dysbindin欠損マウスは，新奇環境において自発活動の異常を示す。第29回日本神経科学大会，京都，7.21，2006
- 30) 千葉幸恵，服部聡子，堀 弘明，中林哲夫，切刀 浩，橋本亮太：統合失調症患者の血中におけるディスプレイン遺伝子の定量発現解析。第29回日本神経科学大会，京都，7.21，2006
- 31) 橋本亮太，野口広子，堀 弘明，中林哲夫，服部聡子，千葉幸恵，原田誠一，斎藤 治，切刀 浩：統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレインは記憶とIQと関連する。第29回日本神経科学大会，京都，7.21，2006
- 32) Madinyet Niyaz，沼川忠広，松木由法，北澤裕美，切刀 浩，工藤玄恵：ラット脳梗塞モデルでのエダラボンによる神経細胞死抑制作用およびin vitroモデルでのそのメカニズム解析。第95回日本病理学会，東京，5.2，2006
- 33) 北澤裕美，沼川忠広，Madinyet Niyaz，切刀 浩，工藤玄恵：CP（Cyclophosphamide Monohydrate）による神経細胞死の抑制効果。第95回日本病理学会，東京，5.2，2006
- 34) 橋本亮太，増井拓也，久住一郎，鈴木克治，田中輝明，中川 伸，鈴木竜世，岩田仲生，尾崎紀夫，加藤忠史，切刀 浩，小山 司，武田雅俊：双極性障害におけるリチウム治療反応性と遺伝子多型との関連。第25回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会，長崎，6.2，2006
- 35) 増井拓也，橋本亮太，久住一郎，鈴木克治，田中輝明，中川 伸，鈴木竜世，岩田仲生，尾崎紀夫，加藤忠史，切刀 浩，小山 司：双極性障害におけるリチウム治療反応性とBCR遺伝子との関連。第102回日本精神神経学会総会，福岡，5.13，2006
- 36) 橋本亮太，野口広子，堀 弘明，切刀 浩：統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレインによる統合失調症の分子病態研究。第102回日本精神神経学会総会，福岡，5.11，2006
- 37) 切刀 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感覚運動ゲイティングの異常－プレパルス抑制テスト所見から－。ワークショップ「統合失調症の情報処理障害の諸相」，第102回日本精神神経学会総会，福岡，5.13，2006

#### (4) その他

- 1) 熊丸絵美，沼川忠広，安達直樹，矢ヶ崎有希，切刀 浩：うつ病の病態におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割。－若幼期培養ニューロンを用いた検討－第39回精神神経系薬物療法研究報告会，大阪，12.8，2006
- 2) 尾關祐二，藤井久彌子，辻 啓子，栗本直樹，大川匡子，切刀 浩，堀江 稔：向精神薬によるQTc延長リスクの遺伝学的評価。第39回精神神経系薬物治療研究報告会，大阪，12.8，2006

### 3. 班会議発表

- 1) 切刀 浩：音性驚愕反応やプレパルスインヒビションと記憶機能・実行機能との関連。平成18年

度厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「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の判定の応用に関する研究班」班会議（三國雅彦班長），東京，9.2, 2006

- 2) 岡崎祐士, 佐々木司, 谷井久志, 加藤忠史, 松本直通, 染矢俊幸, 有波忠雄, 吉川武男, 刃刀 浩: 精神疾患の遺伝子探索. 文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究「ゲノム」4領域合同班会議, 大阪, 9.20, 2006
- 3) 刃刀 浩, 柳沢洋美, 田中美穂, 岡本洋平, 堀 弘明, 橋本亮太, 中林哲夫, 沢村香苗, 岡本長久, 斉藤 治, 樋口輝彦, 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・神経疾患研究委託費. 「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の判定への応用に関する研究」(主任研究者: 三國雅彦) 平成18年度精神疾患関連班合同研究報告会, 東京, 12.13, 2006
- 4) 刃刀 浩, 有馬邦正: 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), 小平, 1.12, 2007

## 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客員研究員として高エネルギー加速器研究機構の内藤教授，その他に長嶺君，青山さん，衣川さん，公文さん，藤原さん，丸岡君，山本君，大澤君，景山君，佐々木君，陳君，平田君，藤本君，三井君，堤さんが当部に参加した。また精神保健研究所の神谷さんが当部にも籍を得た。劉君がボストン大学へ，櫻井さんがコロンビア大学へそれぞれ留学した。佐野さんは千葉大へ，上地さんは理研へ転出し，君和田さんは東北大学へ帰学した。佐野さん，節家さん，天野君が当部での研究が認められそれぞれ九州大学より博士を取得した。

平成18年度の在籍者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，高松 功，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，長嶺聖史，古田晶子
(客 員 研 究 員)	内藤幸雄，吉田瑞子
(外 来 研 究 員)	青山千裕，株田千華，株田智弘，衣川亜衣子，公文麻美，小泊郁子，櫻井省花子，佐野野衣，圖子田康，節家理恵子，田中修二，デルソル・アントニオ，西川香里，丸岡貴司，山本和弘，山本真理子，劉 万兆，和田恵津子
(外来研究補助員)	菊地寿枝，小林由美子，高垣尚起，田村久美子，東麻衣子，藤原優子，山田大輔
(研 究 生)	青尾直也，天野大樹，大澤 登，大橋洋輝，神谷裕子，君和田友美，後藤章子，佐々木世佳，佐々木亮，高橋 弘，竹尾仁良，中尾彩乃，西本美香，平田 創，丸山良亮，宮島萌子，山田美佐，吉谷 文，王 玉来
(研 究 見 習 生)	景山 大，陳 揚，楡金久代，平山和徳，藤本陽平，三井丈史
(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
(研 究 雇 上)	堤 悦子

### II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究委託費のほか厚生労働科学研究費補助金，文部科学省科学研究費補助金，科学技術振興機構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4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：病態に関しては脱ユビキチン化酵素の一つである ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCH-L1) を中心に神経変性における蛋白質分解系の重要性を追求する研究を引き続き展開した。治療法開発については蛋白質分解系に加えて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再生医学研究を展開した。本年度は変異型UCH-L1発現トランスジェニックマウスがパーキンソン病類似の加齢依存的黒質ドパミンニューロンの脱落を呈すること，

家族性筋萎縮性側索硬化症についてその原因遺伝子産物である変異型SOD1がユビキチンシステムに加えてマクロオートファジーによっても分解されること、などを初めて示した。ま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、新たにUCH-L1を標的にしたin silico drug screeningも開始した。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。さらに金澤総長とともに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。これらの研究には青木室長、鈴木室長、古田さん、株田君、劉君、西川さん、節家さん、櫻井さん、長嶺君、大橋君、君和田さん、衣川さん、佐々木君、藤原さん、佐野さん、田中君、藤田さん、株田さん、山本さん、平山君、三井君、吉田元室長など多数が参加した。

- 2) 脳科学とこころに関する研究：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、今年度はPEPAが恐怖記憶の消去学習に関して促進作用を有すること見出すなどの成果を上げた。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）も行った。本項の研究には、関口室長、和田さん、山本君、上地さん、山内さん、圖子田君、山田君、丸岡君、小泊さん、大澤君、楡金さん、藤田さん、天野君、公文さんらが加わった。
- 3) グリアの新機能発見をめざした研究：グリアは単なる神経細胞の支持細胞でなく積極的に神経伝達制御に関わる能動的な細胞であることが明らかになってきている。さらに代謝・免疫などの面においても末梢と中枢の機能連関を支える重要な要素として位置づけられつつある。G蛋白質共役型受容体、グルタミン酸トランスポーターなどグリアに発現する機能分子の解析を通してグリアの新機能解明をめざした研究を行い、今年度はPACAPによるグリア増殖制御機構を明らかにするなどの成果を上げた。本研究には古田さん、和田さん、山内さん、西本さん、佐々木さん、吉谷さん、藤本君、菊地さんらが参加した。

gadマウス、PEPA、ボンベシン受容体欠損マウス、ニューロテンシン受容体欠損マウス、UCH-L1発現トランスジェニックマウス、G蛋白質共役型受容体データベースなど疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性は国内外の認めるところであり、多数の内外研究機関との共同研究が今年度も進化した。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. 社会的活動

一般市民向け公開講座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，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，東京理科大学などであった。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。関口室長はNeuroscience Lettersに投稿された論文の査読者を務めた。青木室長はJ. Neurochemistryに投稿された論文の査読者を務めた。保健医療行政，政策に関する研究に関しては，和田が厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「神経変性疾患の根本的治療の実現をめざした新規モデル動物での先端的治療法の開発と確立」，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」，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パ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の先端医療技術推進研究事業の分担研究者などを務めた。和田はまた厚生労働省医政局国立高度専門医療センター組織再編検討準備室員を兼務し，トランスレーショナルリサーチに関する海外視察を行った。また，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ダイート(忌避剤)に関する検討会に出席し，早稲田大学客員教授，東京薬科大学客員教授，山形大学非常勤講師，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) Amano T, Aoki S, Setsuie R, Sakurai M, Wada K, Noda M: Identification of a novel regulatory mechanism for norepinephrin transporter activity by IP3 receptor. *Eur J Pharmacol* 536: 62-68, 2006
- 2) Ashour K, Shan L, Lee JH, Schlicher W, Wada K, Wada E, Sunday ME: Bombesin inhibits alveolarization and promotes pulmonary fibrosis in newborn mice. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1377-85, 2006
- 3) Tomita S, Sekiguchi M, Wada K, Nicoll RA, Brecht D S: Stargazin controls the pharmacology of AMPA receptor potentiators. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10064-10067, 2006
- 4) Sano Y, Furuta A, Setsuie R, Kikuchi H, Wang YL, Sakurai M, Kwon J, Noda M, Wada K: Photoreceptor cell apoptosis in the retinal degeneration of Uchl3 deficient mice. *Am J Pathol* 169: 132-141, 2006
- 5) Sun YJ, Nishikawa K, Yuda H, Wang YL, Osaka H, Fukazawa N, Naito A, Kudo Y, Wada K, Aoki S: Solo/Trio8, a membrane-associated short isoform of Trio, modulates endosome

dynamics and neurite elongation. *Mol Cell Biol* 26: 6923-6935, 2006

- 6) Sato A, Arimura Y, Manago Y, Nishikawa K, Aoki K, Wada E, Suzuki Y, Osaka H, Setsuie R, Sakurai M, Amano T, Aoki S, Wada K, Noda M: Parkin potentiates ATP-induced currents due to activation of P2X receptors in PC12 cells. *J Cell Physiol* 209: 172-182, 2006
- 7) Kabuta T, Suzuki Y, Wada K: Degradation of amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1 proteins by macroautophagy and the proteasome. *J Biol Chem* 281: 30524-30533, 2006
- 8) Sekiguchi S, Kwon J, Yoshida E, Hamasaki H, Ichinose S, Hideshima M, Kuraoka M, Takahashi A, Ishii Y, Kyuwa S, Wada K, Yoshikawa Y: Localization of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in mouse ova and its function in the plasma membrane to block polyspermy. *Am J Pathol* 169: 1722-1729, 2006
- 9) Yamauchi R, Wada E, Yamada D, Yoshikawa M, Wada K: Effect of beta-lactotensin on acute stress and fear memory. *Peptides* 27: 3176-3182, 2006
- 10) Setsuie R, Wang YL, Mochizuki H, Osaka H, Hayakawa H, Ichihara N, Li H, Furuta A, Sano Y, Sun YJ, Kwon J, Kabuta T, Yoshimi K, Aoki S, Mizuno Y, Noda M, Wada K: Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant. *Neurochem Int* 50: 119-129, 2006
- 11) Nishimoto M, Furuta A, Aoki S, Kudo Y, Miyakawa H, Wada K: PACAP/PAC1 autocrine system promotes proliferation and astrogenesis in neural progenitor cells. *Glia* 55: 317-327, 2007
- 12) Zushida K, Sakurai M, Wada K, Sekiguchi M: Facilitation of extinction learning for contextual fear memory by PEPA - a potentiator of AMPA receptors. *J Neurosci* 27: 158-166, 2007

## (2) 著 書

- 1) 和田圭司: 神経変性疾患研究の進歩と今後の展望. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp146-159, 2006
- 2) 大橋洋輝, 青木俊介: GPCRと神経再生—神経幹細胞・前駆細胞の制御メカニズム. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp125-132, 2006
- 3) 関口正幸: 感情の生成—恐怖と“こころ”. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp24-34, 2006

## (3) 総 説

- 1) 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 R K), Springer, Tokyo, pp83-88, 2006
- 2) 和田圭司: Parkinson病 (PARK5) の病態機序と UCH-L1 の多機能性, *神経内科* 65: 128-134, 2006
- 3) 木村英雄, 後藤雄一, 和田圭司, 高坂新一: 紹介 先端認知症研究・医療施設の現在, *Cognition Dementia* 5: 346-349, 2006

- 4) 和田圭司: ハンチントン病の siRNA による治療研究, 医学のあゆみ 219: 269-273, 2006
- 5) 和田圭司: PARK5 UCH-L1, Clinical Neuroscience 25: 75-76, 2007

(4) その他

- 1) 和田圭司, 内藤幸雄: パーキンソン病の一因異常蛋白質構造解析, 日刊工業新聞 4, 7, 2006
- 2) 和田圭司: 遺伝と環境の影響探る一謎の多い赤ちゃんの脳, 日本経済新聞 10, 23, 2006
- 3) 和田圭司: 今後の治療, 平成18年度神経・筋疾患研修会, 東京, 12, 19, 2006

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 神経変性疾患の根本的治療法の開発をめざして, 国立精神・神経センター神経研究所における研究活動, 平成18年度政策創薬総合研究推進事業, 第27回創薬等ヒューマンサイエンス基礎研究講習会, 東京, 6, 13, 2006
- 2) 和田圭司: 精神神経疾患発症におけるグリア細胞の関与, 異常蛋白蓄積と神経変性特定領域研究班「神経-グリア回路網」サマーワークショップ, 熱海, 7, 28, 2006
- 3) 和田圭司: 脳を育む母と子の生物学的な対話, 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第2回公開シンポジウム, 東京, 12, 9, 2006
- 4) 和田圭司: グリア型 GPCR: 病態との関連と創薬への応用, 第80回日本薬理学会年会, 名古屋, 3, 15, 2007
- 5) 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, 2006年度第4回生涯学習特講『脳を育む, こころを育てる』, 人間総合科学大学, 埼玉, 3, 17, 2007

(2) 国際学会

- 1) Yamauchi R, Wada E, Yamada D, Santo-Yamada Y, Delawary M, Nakazawa T, Yamamoto T, Goto Y, Wada K: Neurotensin type 2 receptor (NTR2) deficient mice show the impairment of memory construction. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, 6, 20, 2006
- 2) Goto A, Wang YL, Setsubie R, Osaka H, Kabuta T, Sakurai M, Sawa A, Ishiura S, Wada K: The role of gapdh in sciatic nerve of gracile axonal dystrophy mouse. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, 6, 20, 2006
- 3) Sano Y, Furuta A, Setsubie R, Wada K: Photoreceptor cell apoptosis in the retinal degeneration of Uchl3 deficient mice. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, 6, 20, 2006
- 4) Sekiguchi S, Kwon J, Hamasaki H, Ichinose S, Ishii Y, Kyuwa S, Wada K, Yoshikawa Y: Localization of Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in mice oocytes and its function in the plasma membrane block to polyspermy. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, 6, 20, 2006
- 5) Yoshida M, Wada K: Calcium is important to prevent degeneration of MDX muscle. XIth International Congress on Neuromuscular Disorders, Istanbul, Turkey, 6, 20, 2006



- 6) Liu W, Wang Y, Wada K, Murata M, Mochizuki H, Wada K, Kanazawa I: Rescue of Huntington's disease in model mice by RNAi: shRNA treatments at early development stages yield significantly beneficial effects. 5<sup>th</sup> Forum of European Neuroscience, Vienna, Austria, 7. 9, 2006
- 7) Noda M, Ifuku M, Färber K, Merrino VF, Wang B, Bader M, Nolte C, Wada K, Kettenmann H: Bradykinin-induced microglial migration mediated by BI-type of bradykinin receptors depends on Ca<sup>2+</sup> influx via reverse mode of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger. 5<sup>th</sup> Forum of European Neuroscience, Vienna, Austria, 7. 11, 2006
- 8) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Okano T, Ogiuchi H: Dental pulp-derived neurospheres for peripheral nerve reconstruction. 18<sup>th</sup> Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery-EACMF, Barcelona, Spain, 9. 12-16, 2006
- 9) Zushida K, Wada K, Sekiguchi M: A potentiator of AMPA receptors, PEPA, accelerates the extinction of fear memory to contextual cues in mice. Society for Neuroscience 36<sup>th</sup> Annual Meeting. Atlanta, Georgia, USA, 10. 16, 2006
- 10) Amano T, Wada E, Yamada D, Noda M, Wada K, Sekiguchi M: Facilitated conditioned fear response and the amygdala long-term potentiation (LTP) in neurotensin receptor type-1 (NTR1) knockout (KO) mice. Society for Neuroscience 36<sup>th</sup> Annual Meeting. Atlanta, Georgia, USA, 10. 17, 2006
- 11) Sekiguchi M, Zushida K, Sahara Y, Yuasa S, Wada K: Impaired amygdala gabaergic synapses and enhanced unconditioned fear in dystrophin deficient mice. The GABAergic System, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting. New York, USA, 12. 8, 2006
- 12) Aoki S, Sun Y, Nishikawa K, Yuda H, Osaka H, Wang Y, Fukazawa N, Wada K: Solo/trio8, A membrane-associated short isoform of trio modulates endosome dynamics and neurite elongation. The American Society for Cell Biology 46<sup>th</sup> Annual Meeting. San Diego, California, USA, 12. 10, 2006
- 13) Nakae Y, Hirasaka K, Goto J, Nikawa T, Shono M, Yoshida M, Stoward PJ: Subcutaneous injection of epigallocatechin gallate into dystrophin-deficient MDX mice ameliorates muscular dystrophy. The 7<sup>th</sup> Joint Meeting of The Histochemical Society & The Japan Society of Histochemistry and Cytochemistry, Big Island of Hawaii, USA, 8. 26, 2006

(3) 一般学会

- 1) 内藤幸男, 望月秀樹, 安田徹, 水野美邦, 古坂道弘, 池田 進, 清水裕彦, 安達智宏, 鈴木淳市, 藤原悟, 岡田知子, 西川香里, 青木俊介, 和田圭司: 中性子散乱法によるユビキチン加水分解酵素 (UCH-L1) の水溶液構造とパーキンソン病. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 2) 古田晶子, 天野大樹, 岩城 徹, 和田圭司: てんかん重積状態におけるアストロサイト型グルタミン酸トランスポーター GLT-1 の発現調節機構. 第47回日本神経病理学会総会学術研究会, 岡山, 5. 25, 2006
- 3) 佐野野衣, 古田晶子, 節家理恵子, 和田圭司: UCH-L3 遺伝子欠損マウスにおける網膜変性の機序. 第47回日本神経病理学会総会学術研究会, 岡山, 5. 26, 2006
- 4) 和田圭司: 脳蛋白質の代謝異常と疾患. 小型・収束型中性子小角錯乱装置 (MF-SANS) による水溶液中におけるタンパク質構造解析とその応用. 高エネルギー加速器研究機構研究会, つくば,

6. 28, 2006

- 5) 櫻井省花子, 圖子田康, 関口正幸, 和田圭司: Ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH) -L1 欠損 gad マウスの行動とシナプス可塑性の異常. Alteration of behavior and impairment of synaptic plasticity in Ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH) -L1-deficient gad mice. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 6) 天野大樹, 和田恵津子, 野田百美, 和田圭司, 関口正幸: 1型ニューロテンシン受容体欠損は扁桃体外側基底核のシナプス長期増強を促進する. Deficient of neurotensin receptor type-1 (NTR1) facilitates LTP in the basolateral amygdale. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 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 in mice. 第49回日本神経化学学会大会, 名古屋, 9. 16, 2006
- 8) 株田智弘, 鈴木泰行, 和田圭司: Degradation of amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1 proteins by macroautophagy. 日本分子生物学会2006フォーラム『分子生物学の未来』, 名古屋, 12. 8, 2006
- 9) 佐々木賢次郎, 和田圭司, 野田百美: グリア細胞の神経栄養因子産生に対するニューロペプチドの影響. 第17回日本病態生理学会, 沖縄, 1. 27, 2007
- 10) 山内玲奈, 和田恵津子, 山田大輔, 吉川正明, 和田圭司: 牛乳タンパク質由来ペプチド beta-lactotensin のストレス及び恐怖記憶への影響. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第4回領域内研究報告会, 大阪, 3. 6, 2007
- 11) 圖子田康, 和田圭司, 関口正幸: 前頭前野 AMPA 受容体増強による恐怖記憶消去の促進. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第4回領域内研究報告会, 大阪, 3. 6, 2007
- 12) 天野大樹, 和田恵津子, 野田百美, 和田圭司, 関口正幸: 1型ニューロテンシン受容体ノックアウトマウス扁桃体におけるドパミン機能の亢進. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第4回領域内研究報告会, 大阪, 3. 6, 2007
- 13) 平山和徳, 青木俊介, 松本 隆, 和田圭司: パーチャルスクリーニングによる UCH-L3 低分子阻害剤の新規リード化合物の同定. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 15, 2007
- 14) 天野大樹, 和田恵津子, 野田百美, 和田圭司, 関口正幸: 1型ニューロテンシン受容体は扁桃体外側基底核においてドパミン2型受容体を介した LTP 増強を阻害する. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 15, 2007
- 15) Nakae Y, Hirasaka K, Goto J, Nikawa T, Shono M, Yoshida M, Stoward PJ: Subcutaneous injection of epigallocatechin gallate improves dystrophin-deficient muscular dystrophy in mdx mice and upregulates utrophin expression. 第112回日本解剖学会, 大阪, 3. 29, 2007

### 3. 班会議発表

- 1) 青木俊介, 平山和徳, 西川香里, 和田圭司: 家族性パーキンソン病 PARK5 の原因遺伝子産物 UCH-L1 の機構・構造相関. 厚生労働省先端的基盤開発研究経費 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, 北海道, 11. 10, 2006
- 2) 青木俊介, 和田圭司: G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) を標的とした脳内神経幹細胞の活性化と治療への応用. 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用

- いた神経変性疾患の治療に関する研究」(主任研究者:高坂新一)平成18年度班会議,東京,11,21,2006
- 3) 関口正幸, 圖子田康, 和田圭司, 湯浅茂樹:ジストロフィンの中枢機能に関する研究—mdxマウスで損傷を受けるGABAニューロン種の同定とその扁桃体神経回路における機能.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」(主任研究者:武田伸一)平成18年度班会議,東京,11,29,2006
  - 4) 君和田友美, 和田圭司:成体神経系前駆細胞における時計遺伝子の機能解析.厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究」(主任研究者:木山博資)平成18年度班会議,東京,11,29,2006
  - 5) 西本美香, 古田晶子, 和田圭司:反応性アストロサイトの機能変化に関わるVIP-VPAC2システムの制御機構.特定領域研究班「神経—グリア回路網」(主任研究者:工藤佳久)平成18年度成果報告会,東京,1,11,2007
  - 6) 鈴木泰行, 田中修二, 和田圭司:熱ショック転写因子1(HSF1)活性制御因子の解析.厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「運動失調症に関する調査研究」(主任研究者:西澤正豊)平成18年度班会議,東京,1,12,2007
  - 7) 青木俊介, 平山和徳, 西川香里, 和田圭司:家族性パーキンソン病関連分子Uch-L1の変異に関するナノレベル解析.文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト 第5回ナノテクノロジー総合シンポジウム(JAPAN NANO2007)成果報告会,東京,2,20,2007
  - 8) 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.独立行政法人科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業(CREST)研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第4回領域内研究報告会,大阪,3,6,2007

## 5. 疾病研究第五部

### I. 研究部の概要

#### 1) 研究部の研究目的

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、平成17年2月1日に新部長が赴任し、再出発した。

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ほか、末梢神経の変性・再生過程におけるSchwann細胞の機能に関する研究、軸索輸送障害と神経変性疾患の関連などに関する研究を行なっている。

平成18年度には疾病研究第6部の室長1名が新たに参入した他、研究員3名、早稲田大学理工学部学生1名、ほか研究補助員も増え、研究室としての体制が整いつつある。

平成18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, 桃井 隆, 若月修二 (疾病研究第6部 所属: (18.11.1~))
- (客員研究員) 辻野精一
- (流動研究員) 齋藤文典, 藤田恵理子, 八幡直樹 (18.4.1~), 山本 賢 (18.5.1~), 宮川和子 (19.2.1~)
- (外来研究員) 高鹿依子 (~18.5.30), 水谷昭文 (~18.3.31), 宮本晃子 (~18.11.30), 富樫和也 (18.9.1~), 宮川和子 (18.10.1~19.1.31)
- (研究生・見習生) 松崎鮎美, 徳永慎治, 田中智里 (18.5.22~18.7.7), 牧野匡利 (19.3.1~)
- (センター研究助手) 島崎由美子, 荒木弥生, 北山雅子
- (研究費雇上) 尾関里美, 寺西 峰, 基 知子 (18.5.17~), 山田由紀子 (18.5.15~)

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 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、中枢・末梢神経系における幅広い神経変性疾患の発症・進展機序や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従来治療法のなかった神経疾患に対する治療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症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研究室ではシナプス形成の分子機構、言語障害の機構、遺伝性神経変性疾患における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以下のような研究を行なった。

##### 1) 小胞体ストレスとオートファジー形成

ポリグルタミン病や筋疾患である LGMD2B/MM では、ERAD (I) であるユビキチンプロテアゾーム分解系が十分に機能しないと、小胞体ストレスの下流でオートファジー形成が活性化され、変異蛋白質の凝集を分解する。恒常的オートファジーは小胞体ストレスにより制御され、ERAD-II として蛋白質の品質管理機構として機能していることが明らかになった。

##### 2) RA175/SynCAM 欠損マウスと精巣異常と PAR-3

機能シナプスの形成に関与する RA175/SynCAM 欠損マウスのオスは精子細胞の形成不全をしめす。RA175/SynCAM は PAR-3 の PDZ 領域を介して、Jam-C と複合体形成することが明らかになった。RA175/SynCAM の欠損マウスの精子細胞では、Jam-C が接着領域にリクルートされず、精子細胞がセリトリ細胞に接着できず、不完全な分化をおこし、死滅することが明らかになった。同様な分子機構がシナプス形成に関与している可能性が考えられる。

### III. 社会活動

- 1) 早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づいて講義を行ない、岩崎秀雄助教授の研究室から大学院生を新たに1名受け入れ、現在2名の学生が当研究部に在籍している。
- 2) 荒木は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究班」の平成18年度分担研究者、こころの健康科学研究事業「NAD・Sir2依存性軸索保護機構を用いた神経変性疾患治療とその分子基盤」の主任研究者として、それぞれの研究の統括・遂行に貢献した。
- 3) 荒木は、Journal of Neuroscienceほか専門分野の論文雑誌における査読を行なった。

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Sasaki Y, Araki T, Milbrandt J: Stimulation of NAD biosynthetic pathways delays axonal

degeneration after axotomy. J Neurosci 26: 8484-8491, 2006

- 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
- 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
- 4) Takano K, Kitao Y, Inagi R, Momoi T, Matsuyama T, Miyata T, Yoneda Y, Iso H, Stern DM, Hori O, Ogawa S: A rat model of human FENIB (familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies) . Biochem Biophys Res Commun 346: 1040-1047, 2006
- 5) Fujita E, Kouroku Y, Isoai A, Kumagi H, Matsuda C, Hayashi Y, Momoi T: Two Endoplasmic Ubiquitin/ Proteasome ERAD ( I ) and Autophagy/Lysosome ERAD ( II ) . Hum Mol Genet 16: 618-29, 2007
- 6) Mizutani A, Matsuzaki A, Momoi MY, Fujita E, Tanabe Y, Momoi T: Intracellular distribution of a speech/language disorder associated FOXP2 mutant. Biochem Biophys Res Commun 353: 869-874, 2007
- 7) Takai Y, Matikainen T, Juriscova A, Kim MR, Trbovich AM, Fujita E, Nakagawa T, Lemmers B, Flavell RA, Hakem R, Momoi T, Yuan J, Tilly JL, Perez GI: Caspase-12 compensates for lack of caspase-2 and caspase-3 in female germ cells. Apoptosis 12: 791-800, 2007
- 8) Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, Ueno T, Isoai A, Kumagai H, Ogawa S, Kaufman RJ, Kominami E, Momoi T: ER stress (PERK/eIF2alpha phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation. Cell Death Differ 14: 230-239, 2007

## (2) 著 書

- 1) 荒木敏之: 軸索変性過程. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp135-143, 2006

## (3) 総 説

- 1) 荒木敏之: 神経変性疾患の神経再生. Cognition and Dementia 6: 25-30, 2007

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Araki T, Sasaki Y: Inhibition of axonal self-destruction via increased nuclear NAD biosynthesis and Sir2 activation. 7<sup>th</sup> Biennial Meeting of Asian Pacific Society for Neurochemistry (APSN2006), Singapore, 7. 3, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Takahashi R, Tateno M, Araki T: SOD1 Aggregates Generated within Motoneuronal Dendrites/ Cell Bodies Move into Axons before Disease Onset in a G93ASOD1 Transgenic Mouse Model. International Symposium on ALS/MND, Yokohama, 12. 1, 2006

- 2) Tateno M, Takahashi R, Araki T: SOD1 Aggregates within Motoneuronal Axons do not Associate with Mitochondria. International Symposium on ALS/MND, Yokohama, 12. 1, 2006

(3) 一般学会

- 1) 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29回日本神経科学大会, 京都, 7. 20, 2006
- 2) 荒木敏之: NAD合成反応系の改変による神経軸索変性抑制効果. 第112回日本解剖学会総会・全国学術集会, 大阪, 3. 29, 2007
- 3) 館野美成子, 島崎由美子, 齋藤文典, 高橋良輔, 荒木敏之: 変異型SOD1タンパクによる軸索輸送障害機構. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 21, 2006
- 4) 若月修二, 小松紘司, 湯本法弘, 瀬原淳子: 末梢神経再生過程における膜型メタロプロテアーゼメルトリン $\beta$ の機能. 分子生物学フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, 12. 7, 2006
- 5) 瀬原淳子, 若月修二, 小松紘司, 横関智一, 宮川 剛, 山村研一, 宮崎純一, 初沢清隆, 和田郁夫: 形態形成における膜型プロテアーゼメルトリン $\beta$  (ADAM19) の役割と機能. 分子生物学フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, 12. 6, 2006
- 6) Yokozeki T, Wakatsuki S, Hatsuzawa K, Roy B, Wada I, Fujisawa-Sehara A: Meltrin  $\beta$  / ADAM19 Mediates Ectodomain Shedding of Neuregulin beta1 in the Golgi Apparatus: Fluorescence Correlation Spectroscopic Observation of the Dynamics of Ectodomain Shedding in Living Cells. 分子生物学フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, 12. 7, 2006
- 7) Komatsu K, Wakatsuki S, Yamada S, Yamamura K, Miyazaki J, Koni PA, Fujisawa-Sehara A: Meltrin  $\beta$  expressed in cardiac neural crest cells is required for ventricular septum formation of the heart. 分子生物学フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, 12. 7, 2006
- 8) Fujita E, Tanabe Y, Senoo H, Toshimori K, Momoi T: IGSF4A/ RA175 Interacts with PAR-3 and Its Deficiency Causes Defect in the Spermatocytes Differentiation. 第20回国際生化学・分子生物学会議 (第79回日本生化学会大会/第29回日本分子生物学会年会), 京都, 6. 20, 2006
- 9) Mizutani A, Kouruoku Y, Tanabe Y, Fujita E, Momoi T: Intracellular distribution of language disorder related mutants of FOXP2. 第20回国際生化学・分子生物学会議 (第79回日本生化学会大会/第29回日本分子生物学会年会), 京都, 6. 20, 2006
- 10) Fujita E, Tanabe Y, Momoi T: IGSF4A/ RA175 Interacts with PAR-3 (IGSF4A/ RA175と結合する蛋白). 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 9, 2006

(4) その他

- 1) 荒木敏之: 「軸索保護による神経変性疾患治療の可能性」, 理化学研究所 横浜研究所SRCセミナー, 横浜, 4. 21, 2006
- 2) 館野美成子, 島崎由美子, 高橋良輔, 荒木敏之: 変異型SOD1タンパクによる新たな毒性仮説: 軸索輸送障害への関与. 国立精神・神経センター 四施設合同発表会, 市川, 4. 26, 2006
- 3) 荒木敏之: 軸索保護による神経疾患治療の可能性—ヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の神経軸索変性抑制作用とその応用—. 札幌医科大学大学院特別講義 (医学研究セミナー), 札幌, 8. 23, 2006

### 3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: シナプス形成・シナプス伝達機序における新規ユビキチリンリガーゼファミリーの機能. 文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究「統合脳」平成18年度「統合脳」夏のワークショップ, 札幌, 8. 24, 2006
- 2) 荒木敏之: 神経軸索変性過程について. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究」(主任研究者: 木山博資) 平成18年度班会議, 東京, 11. 29, 2006
- 3) 荒木敏之, 齋藤文典: シナプス形成・シナプス伝達機序における新規ユビキチリンリガーゼファミリーの機能. 文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究「統合脳」平成18年度「統合脳」冬の公開シンポジウム, 東京, 12. 19, 2006
- 4) 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」(主任研究者: 清水輝夫) 平成18年度班会議, 東京, 12. 1, 2006
- 5) 大西絵理, 八藤由之, 若月修二, 栗崎知浩, 瀬原淳子: 骨格筋における膜型増殖因子ニューレグリンの発現. 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」(主任研究者: 清水輝夫) 平成18年度班会議, 東京, 12. 2, 2006
- 6) 若月修二, 小松紘司, 湯本法弘, 瀬原淳子: 末梢神経再生過程における膜型メタロプロテアーゼメルトリン $\beta$ の役割と機能. 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」(主任研究者: 清水輝夫) 平成18年度班会議, 東京, 12. 2, 2006
- 7) 瀬原淳子, 若月修二, 小松紘司, 横関智一, 宮川 剛, 山田秀一, 山村研一, 宮崎純一, 初澤清隆, 和田郁夫: 形態形成・再生におけるADAMプロテアーゼの役割: メルトリン $\beta$ /ADAM19の働きを中心に. 戦略的創造研究推進事業「生物の発生・分化・再生」, 東京, 12. 15, 2006
- 8) 若月修二, 小松紘司, 湯本法弘, 瀬原淳子: 末梢神経再生過程における膜型メタロプロテアーゼメルトリン $\beta$ の機能. 戦略的創造研究推進事業「生物の発生・分化・再生」, 東京, 12. 15, 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研究を行っている。特に、アルツハイマー認知症の研究では国際的な成果を発信している。平成18年度の研究体制は下記のようなものであった。

(部 長)	山村 隆
(室 長)	荒木 亘
(流動研究員)	久米秀明
(センター研究助手)	村山紀代子
(研 究 生)	紺谷千穂

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) アルツハイマー病の治療法開発研究

アルツハイマー病の予防・治療法開発を目的として、発症因子 $\beta$ アミロイドタンパク ( $A\beta$ ) の生成に必須なプロテアーゼ、 $\beta$ セクレターゼ及びプレセニリン- $\gamma$ セクレターゼ複合体に関する研究を実施した。

$\beta$ セクレターゼBACE1はアルツハイマー病の重要な治療標的の一つである。BACE1は脳の神経細胞に多く発現しているが、その機能の制御機構は不明な点が多い。当研究部ではこれまでにBACE1活性の制御機構に関する研究を実施し、膜タンパクReticulon 3, Reticulon 4-B/C (Nogo-B/C) がBACE1と相互作用し、その $A\beta$ 生成活性を抑制するという新知見を見出してきた。本年度は引き続き、ReticulonタンパクによるBACE1制御のメカニズムを解析し、Reticulon分子内の相互作用に重要な部位に関する興味深い知見を得た。さらに、Reticulon 3に注目し、Reticulon 3のアルツハイマー病態への関与の解析（鳥取医療センターとの共同研究）や遺伝子改変マウスを用いるReticulon 3のin vivoにおける機能解析（大塚製薬研究所との共同研究）を実施中である。また、神経細胞におけるBACE1の発現制御に関する研究なども開始した。

その他に、プレセニリン- $\gamma$ 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の研究や新規プレセニリン関連膜タンパクファミリー (Adoplin/ORMDL) に関する研究を継続した。

#### 2) その他の研究

国立長寿医療センター、東京都精神医学総合研究所と共同で、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産生されるN末を欠く $A\beta$  ( $A\beta$  5-40/42) に関する研究を継続した。この $A\beta$ に対する特異的モノクローナル抗体がアルツハイマー病の病態解析に有用であることを報告した。

パーキンソン病、レビー小体型認知症の発病に重要な因子 $\alpha$ シヌクレインの発現と神経細胞障害の関連性に関する研究も実施した。

その他、複数の施設との共同研究が進行中であり、それぞれの研究成果への貢献を果たした。

(部長 山村 隆)

### III. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Araki W, Saito S, Takahashi-Sasaki N, Shiraishi H, Komano H, Murayama KS: Characterization of APH-1 mutants with a disrupted transmembrane GxxxG motif. *J Mol Neurosci* 29: 35-44, 2006
- 2) Murayama KS, Kametani F, Saito S, Kume H, Akiyama H, Araki W: Reticulons RTN3 and RTN4-B/C interacts with BACE1 and inhibit its ability to produce  $\beta$ -amyloid protein. *Eur J Neurosci* 24: 1237-1244, 2006
- 3) Kudo T, Okumura M, Imaizumi K, Araki W, Morihara T, Tanimukai H, Kamagata E, Tabuchi N, Kimura R, Kanayama D, Fukumori A, Tagami S, Okochi M, Kubo M, Tanii H, Tohyama M, Tabira T, Takeda M: Altered localization of amyloid precursor protein under endoplasmic reticulum stress. *Biochem Biophys Res Comm* 344: 525-530, 2006
- 4) Murayama KS, Kametani F, Tabira T, Araki W: A novel monoclonal antibody specific for the amino-truncated  $\beta$ -amyloid A $\beta$ 5-40/42 produced from caspase-cleaved amyloid precursor protein. *J Neurosci Methods* 161: 244-249, 2007
- 5) Hoshino T, Nakaya T, Araki W, Suzuki K, Suzuki T, Mizushima T: Endoplasmic reticulum chaperones inhibit the production of amyloid- $\beta$  peptides. *Biochem J* 402: 581-589, 2007
- 6) 荒木 亘, 村山紀代子, 久米秀明, 湯浅茂樹, 亀谷富由樹, 秋山治彦:  $\beta$ セクレターゼ阻害経路の解明に基づく新しい認知症治療薬開発. *精神薬療研究年報第39集*: 244-249, 2007

##### (2) 著 書

- 1) Araki W, Murayama KS, Saito S, Kume H, Akiyama H, Kametani F: Regulation of BACE1 function by Nogo-B/C and reticulon 3. In *Alzheimer's disease: NEW ADVANCES*. (eds. Iqbal K, Winblad B, Avila J) Medimond, Bologna, pp393-396, 2007

#### 2. 学会発表

##### (1) 国際学会

- 1) Araki W, Saito S, Murayama KS, Takahashi-Sasaki N, Shiraishi H, Komano H: Characterization of APH-1 mutants with a disrupted transmembrane GxxxG motif. 20<sup>th</sup> IUBMB International Conference of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, 6. 23, 2006
- 2) Araki W, Murayama KS, Saito S, Kume H, Akiyama H, Kametani F: Regulation of BACE1 function by Nogo-B/C and reticulon 3. The 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, 7. 17, 2006

##### (2) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 村山紀代子, 亀谷富由樹, 秋山治彦: ReticulonによるBACE活性及びアミロイド $\beta$ 蛋白生成の抑制. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 12, 2006
- 2) 原田祐嗣, 玉岡 晃, 石井一弘, 荒木 亘: Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) の発現に関する解析. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 12, 2006

- 3) Araki W, Murayama KS, Saito S, Kume H, Akiyama H, Kametani F: Regulation of BACE1 function by reticulon 3 and reticulon 4-B/C. 第49回日本神経化学学会大会, 名古屋, 9.15, 2006
- 4) 武田和也, Lakshmana MK, 荒木 亘, 田平 武: A $\beta$ に結合し, 細胞死を誘導するタンパク質, AB-DIPによる神経細胞死機構の解明と抑止法の開発. 第24回日本認知症学会, 広島, 10.7, 2006

(3) その他

- 1) 荒木 亘, 村山紀代子, 久米秀明, 湯浅茂樹, 亀谷富由樹, 秋山治彦:  $\beta$ セクレターゼ阻害経路の解明に基づく新しい認知症治療薬開発. 第39回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.8, 2006

## 7. 疾病研究第七部

### I. 研究部の概要

疾病研究第七部は、平成17年9月に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新部長として着任し、非侵襲的脳機能イメージング手法を統合的に用いることにより、さまざまな高次脳機能障害を呈する疾患に関する病態生理の解明と診断・治療法の開発を推進する研究部門として、新しい体制でスタートした。これまでに基礎神経科学領域で発展・蓄積された手法と知見を統合的に駆使して、高次脳機能障害の病態生理の解明に臨床神経生理学の立場から迫るとともに、機能維持回復のための新しい治療法の開発を目的とする。

平成18年度には、新しく研究生、客員研究員、訪問研究員を迎え、精力的に研究施設の立ち上げを行った。高磁場磁気共鳴画像装置、経頭蓋反復磁気刺激装置、脳機能ナビゲーションシステム、fMRI-TMS-多チャンネル脳波同時記録システムなど、必要な研究機器を導入し、順調に稼働している。また武蔵病院神経内科、放射線科との連携体制も構築されている。平成19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
- (室 長) 花川 隆, 森本雅子
- (流動研究員) 上野 修, 八木玲子
- (センター研究助手) 赤迫こずえ
- (研 究 生) 進藤誠悟, 細田千尋 (H18.12~), 守口善也 (H18.7~), 大塩りつ (H18.9~)
- (客 員 研 究 員) 森口央基 (H18.10~)
- (訪 問 研 究 員) 田中悟志 (H19.2~)

### II. 研究活動及び研究紹介

現在は、以下の研究テーマに重点的に取り組んでいる。

#### (1) 身体と心の共通制御機構に関する研究

脳内における身体と心の制御に共通の作動原理と、その障害がひき起こす疾患の病態生理を解明し、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して、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。平成18年度には、パーキンソン病の認知速度の低下が尾状核頭部の特異的な活性障害に起因すること、前頭葉高次運動皮質に属する運動前野と内側頭頂葉皮質に相当する楔前部皮質が情報操作に特異的に関与すること、運動前野は情報操作課題遂行に対して促進的に、頭頂葉楔前部は逆に抑制的に働くこと、他言語使用者が使用言語を切り換える際には尾状核頭部に特異的な活動が見られること、情報の統合が領域間の機能連関の増加として実現されていること、などを見だし報告した。

#### (2) 統合的脳機能イメージングを用いた新しい脳機能診断評価法の開発

数理工学、情報工学の手法を積極的に応用することにより、神経機能ネットワークを描出する新しい解析法の開発をおこなうとともに、白質疾患をはじめ機能連関障害により引き起こされる高次脳機能障害の病態生理を解明する。平成18年度には、筋電位の活動が一次運動野直上に設置した硬膜下電極から記録した大脳皮質電位の陰性成分の増強によって変動することを非線形自己相関モデルによって明らかにするとともに、国際共同研究として拡散強調画像を用いた新しい機能画像法を開発・提案

した。また現在、白質追跡法とfMRI-TMS-脳波同時記録を組み合わせた方法論を構築し、それをもちいた解剖学的標準化を設計中である。

### (3) 情報環境不適合に起因する病理を克服する新しい治療法の開発

人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音による脳幹、視床を含む脳深部の活性化現象(ハイパーソニック・エフェクト)を応用することにより、情報環境の不適合に起因するさまざまなストレス性病理に対する新しい治療法の開発に取り組む。平成18年度には、可聴域上限を超える高周波成分を豊富に含む音を長時間聴いていると、血中NK細胞活性や唾液中免疫グロブリンAなどの免疫活性が上昇し、アドレナリンなどのストレス指標が低下するという知見を得た。また、聴覚情報だけでなく視覚情報も統合した治療法の開発をめざして、超細密絵画の高精細撮影を行い、超高密度映像情報がストレス性病理に及ぼす影響についての基礎研究に着手した。さらに、環境不適合に起因する病理をひき起こすメカニズムの基礎研究として、遺伝子にプログラムされた自己解体現象に着目し、単細胞生物を用いた実験を開始した。

## 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、特別推進研究や特定領域研究など文部科学省直轄の科学研究費補助金の審査、配分、運営、評価及び制度設計に関する実務に携わり、特に神経科学・神経内科学関係の重要研究課題の指導にあたった。また、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・メンバー、株式会社国際電気通信基礎技術研究所倫理委員会委員長を務め、近年の脳科学の急速な発展に伴って発生してきた脳神経倫理課題について研究を深めつつ、適切な提言を行った。研究面では、科学技術振興機構戦略的創造研究事業発展研究の研究代表者を務めた。

花川は、特定領域研究「移動知」の公募班員、基盤研究(C)研究代表者、「歩行と姿勢研究会」世話人として、歩行の神経基盤と病態生理に関する研究を精力的に実施した。

森本、八木は、ハイパーソニック・サウンドを呈示するための音発生装置や発生方法等についての特許を、既に取得済みの英仏独加について米国と日本でも取得した。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Aramaki Y, Honda M, Okada T, Sadato N: Neural Correlates of the Spontaneous Phase Transition during Bimanual Coordination. *Cereb Cortex* 16: 1338-1348, 2006
- 2) Aramaki Y, Honda M, Sadato N: Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: A functional Magnetic Resonance Imaging study. *Neuroscience* 141: 2147-2153, 2006
- 3) Hanakawa T, Honda M, Zito G, Dimyan MA, Hallett M: Brain activity during visuomotor behavior triggered by arbitrary and spatially constrained cues: an fMRI study in humans. *Exp Brain Res* 172: 275-282, 2006
- 4) Kato H, Taniguchi M, Honda M: Statistical analysis for multiplicatively modulated nonlinear autoregressive model and its applications to electrophysiological signal analysis in humans. *IEEE Trans Signal Processing* 54: 3414-3425, 2006
- 5) 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
- 6) 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
  - 7) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K, Kakigi R: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 16: 1289-1295, 2006
  - 8) Saito DN, Okada T, Honda M, Yonekura Y, Sadato N: Practice makes perfect: The neural substrates of tactile discrimination by Mah-Jong experts include the primary visual cortex. *BMC Neurosci* 7: 79, 2006
  - 9) Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T, Aso T, Inoue M, Toyoda H, Ishizu K, Fukuyama H, Shibasaki H: Cognitive slowing in Parkinson disease is accompanied by hypofunctioning of the striatum. *Neurology* 68: 1062-1068, 2007
  - 10) Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson A, Garraux G, Hanakawa T, Kansaku K, Wurzman R, Hallett M: Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 129: 2029-2037, 2006
  - 11) Callan D, Tsytsarev V, Hanakawa T, Callan A, Katsuhara M, Fukuyama H, Turner R: Perception and covert generation of song and speech. *Neuroimage* 31: 1327-1342, 2006
  - 12) Crinion J, Turner R, Grogan A, Hanakawa T, Noppeney U, Devlin JT, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Stockton K, Usui K, Green D, Price CJ: Language control in the bilingual brain. *Science* 312: 1537-1540, 2006
  - 13) Fukui H, Murai T, Shinozaki J, Aso T, Fukuyama H, Hayashi T, Hanakawa T: The neural basis of social tactics: An fMRI study. *Neuroimage* 32: 913-920, 2006
  - 14) Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: a preliminary experience. *Radiology* 239: 232-237, 2006
  - 15) Le Bihan D, Urayama S, Aso T, Hanakawa T, Fukuyama H: Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(21): 8263-8268, 2006
  - 16) Kikuta K, Takagi Y, Fushimi Y, Ishizu K, Okada T, Hanakawa T, Miki Y, Fukuyama H, Nozaki K, Hashimoto N: "Target bypass": a method for preoperative targeting of a recipient artery in superficial temporal artery-to-middle cerebral artery anastomoses. *Neurosurgery* 59 (4, Operative Neurosurgery Suppl 2) : ONS320-ONS327, 2006
  - 17) Okada T, Miki Y, Mikuni N, Kikuta K, Urayama S, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K: Diffusion tensor tractography of corticospinal tract using 3-T combined with white matter stimulation mapping: an integrated approach to validate the corticospinal tract localization. *Radiology* 240: 849-857, 2006
  - 18) Abe M, Hanakawa T, Takayama Y, Kuroki C, Ogawa S, Fukuyama H: Functional coupling

- of human prefrontal and premotor areas during cognitive manipulation. *J Neurosci* 27: 3429-3438, 2007
- 19) Aso T, Hanakawa T, Matsuo K, Toma K, Shibasaki H, Fukuyama H, Nakai T: Subregions of human parietal cortex selectively encoding object orientation. *Neurosci Lett* 415: 225-230, 2007
  - 20) Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miki Y, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N: Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg* 106: 128-133, 2007
  - 21) Mikuni N, Oakada T, Taki J, Matsumoto R, Nishida N, Enatsu R, Hanakawa T, Ikeda A, Miki Y, Urayama SI, Fukuyama H, Hashimoto N: Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor-evoked potential in a cortical dysplasia. *Neuroimage* 34: 12-18, 2007
  - 22) Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T, Ishizu K, Fukuyama H: Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 67: 1674-1676, 2007
  - 23) Yamada M, Namiki C, Hirao K, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T: Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 35: 292-298, 2007
  - 24) Yamamoto A, Miki Y, Urayama S, Fushimi Y, Okada T, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K: Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation: analysis with 6-, 12-, 40- and 81-directional motion probing gradients; a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 92-96, 2007
  - 25) 中川寧子, 松本理器, 池田昭夫, 三國信啓, 松橋眞生, 花川 隆, 福山秀直, 下濱 俊: 一次体性感覚野の皮質異形成に伴い難治部分発作と皮質反射性ミオクロームスを示した1例. *臨床神経学* 46: 335-338, 2006
  - 26) Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G: Impaired self-awareness and theory of mind: an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage* 32: 1472-1482, 2006
  - 27) Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H: The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett* 397: 25-29, 2006
  - 28) Moriguchi Y, Maeda M, Igarashi T, Ishikawa T, Shoji M, Kubo C, Komaki G: Age and gender effect on alexithymia in large, Japanese community and clinical samples: a cross-validation study of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) . *Biopsychosoc Med* 1: 7, 2007
  - 29) Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H: Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res* 154: 133-145, 2007
  - 30) 八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 田中健二, 大橋 力: 民族藝術のメディア化—超細密藝術マデ・ウィアンタ作品の映像化について—, *日本民族藝術学会論文誌『民族藝術』* 23: 169-179, 2007

(2) 著 書

- 1) 本田 学: 運動と思考の脳内協調制御メカニズム, 大津由紀雄, 波多野諄余夫, 三宅なほみ 共

編著, 認知科学への招待2-心の研究の多様性を探る-, 研究社, 東京, pp78-94, 2006

- 2) 本田 学: 脳内におけるイメージ操作の神経基盤. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp73-79, 2006
- 3) 八木玲子: バリ島の伝統継承にみる子供の活性構築-生物学的文化人類学の視点から-, 講座 水稲文化研究II 「バリ島の水稲文化と儀礼」, 早稲田大学水稲文化研究所, 東京, 125-143, 2006

### (3) 総 説

- 1) 本田 学: 高次運動関連脳領域による認知行動の制御機構, 実験医学増刊 24: 2334-2339, 2006
- 2) 本田 学: 画像で見る高次脳機能: 体性感覚認知 (9) 身体の位置を感じる-脳機能イメージングによる局在, Clinical Neuroscience 24: 734-735, 2006
- 3) 柿木隆介, 秋云海, 野口泰基, 本田 学, 中田大貴, 田村洋平, 田中悟志, 定藤規弘, 王曉宏, 乾幸二: C線維を上行する信号によって賦活される脳部位: 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究, Pain Research 21: 95-102, 2006
- 4) Hanakawa T: Neuroimaging of standing and walking: Special emphasis on parkinsonian gait. Parkinsonism Relat Disord 12 (Suppl 2) : S70-75, 2006
- 5) 花川 隆, 美馬達哉: 経頭蓋磁気刺激と脳機能画像の同時計測. 臨床脳波 48: 665-670, 2006
- 6) 花川 隆, 本田 学: “頭の回転の速さ”の脳内メカニズムを探る. 脳と神経 58: 583-92, 2006

### (4) その他・特許取得

- 1) Oohashi T, Kawai N, Nishina E, Fuwamoto Y, Yagi R, Morimoto M: Sound generating apparatus and method, sound generating space and sound, each provided for significantly increasing cerebral blood flows of persons. US 7, 079, 659 B1, USA, 7. 18, 2006
- 2) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 不破本義孝, 八木玲子, 森本雅子: 音発生装置及び音発生空間装置. 特許第3933565号, 3. 30, 2007

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学: 脳科学と情報環境学が導く新しい生命倫理課題, 第18回日本生命倫理学会年次大会ワークショップ「脳神経倫理学 (ニューロエシックス) への招待」, 岡山, 11. 12, 2006
- 2) Honda M: Sensorimotor and cognitive functions of motor-related brain regions: Integrative Neuroimaging Approach. Attention & Performance Symposium: SENSORIMOTOR FOUNDATIONS OF HIGHER COGNITION, Lyon, France, 7. 3, 2006
- 3) Honda M: Traditional Asian Wisdom on Controlling Fundamental Brain Functions: Neurobiological Approach to Altered States of Consciousness. The 9<sup>th</sup> Japanese-American Frontiers of Science Symposium, Irvine, USA, 12. 8, 2006
- 4) 守口善也, 前田基成, 小牧 元: 情動形成とその異常の脳内機構 情動と心身相関のBlack Boxに迫る情動認知の障害(アレキシサイミア)と他者理解に関する脳機能画像研究. (シンポジウム) 第47回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 東京, 5. 30, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K, Sadato N: The tactile



- representation of human oral area in the primary and secondary somatosensory cortex: A functional MRI study. The 12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, 6. 15, 2006
- 2) Miyamoto JJ, Honda M, Saito DN, Okada T, Ono T, Ohyama K, Sadato N: Oral Cortical Representation in Humans: a Functional MRI Study. 84<sup>th</sup> General Session & Exhibition of International Association for Dental Research, Brisbane, 6. 30, 2006
  - 3) Oshio R, Tanaka S, Hanakawa T, Sadato N, Honda M: Functional specificity of premotor and parietal cortex for spatial mental-operation. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 12, 2006
  - 4) Dinh THD, Hanakawa T, Nishi H, Shinozaki J, Fukuyama H: The use of orthography and phonology in kanji reading-a functional MRI study. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 12, 2006
  - 5) Shinozaki J, Sawamoto N, Murai T, Hanakawa T, Fukuyama H: Specific brain activity associated with happy facial recognition in family. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 13, 2006
  - 6) Hayashi T, Sato H, Urayama S, Hanakawa T, Teramoto N, Watabe H, Fukuyama H, Iida H: Intra-striatal representation of cortical connectivity in primates. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 13, 2006
  - 7) Piao R, Hayashi T, Sato H, Hanakawa T, Urayama S, Watabe H, Teramoto N, Fukuyama H, Iida H: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of cortical commissural connections in Macaque and human callosum. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 13, 2006
  - 8) Ban H, Yamamoto H, Hanakawa T, Urayama S, Fukuyama H, Ejima Y: Higher-order visual areas underlying amodal completion: an fMRI study. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 14, 2006
  - 9) Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Reza F, Inouchi M, Anami K, Urayama S, Honda M, Fukuyama H: Intensity-dependent effects of transcranial magnetic stimulation on BOLD signals. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 15, 2006
  - 10) Iseki K, Hanakawa T, Shinozaki J, Nankaku M, Fukuyama H: Premotor cortex activity during observation and imagination of gait movement: an fMRI study. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 15, 2006
  - 11) Urayama S, Aso T, Hanakawa T, Fukuyama H, Le Bihan D: Spatial characteristics of activated region in diffusion-weighted fMRI (DfMRI) : Comparison of high spatial resolution DfMRI and BOLD images. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 15, 2006
  - 12) Naito E, Matsumoto R, Hagura N, Oouchida Y, Tomimoto H, Hanakawa T: Importance of precentral gyrus in human kinesthesia, and comparative roles of spinocerebellum for the kinesthetic function in recovery from cortical damage. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 15, 2006
  - 13) Moriguchi Y, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Hirakata M, Matsuda H, Komaki G: The neural network of mirror neuron system and mentalizing in alexithymia. The 12<sup>th</sup> annual Meeting

of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 13, 2006

- 14) Moriguchi Y, Komaki G, Maeda M, Decety J: Neural basis of impaired empathy in alexithymia. The 65<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of The American Psychosomatic Society, Budapest, Hungary, 3. 7, 2007

(3) 一般学会

- 1) 花川 隆, 美馬達哉, 松本理器, Faruque Reza, 井内盛遠, 本田 学, 福山秀直: 経頭蓋磁気刺激による運動野神経活動強度依存性変化の磁気共鳴機能画像的研究. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 2) 花川 隆, 美馬達哉, 阿部十成, 穴見公隆, 本田 学, 福山秀直: A motor network study by concurrent fMRI and TMS technique. 神経科学の道具としてのfMRI研究会, 岡崎, 11. 16, 2006
- 3) Tanaka S, Oshio R, Sadato N, Honda M: The effect of random practice schedule on arbitrary stimulus-response association learning. The 29<sup>th</sup> annual meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, JAPAN, 7. 20, 2006
- 4) 井関一海, 花川 隆, 橋川一雄, 冨本秀和, 南角 学, 福山秀直: Binswanger病の歩行障害: 負荷SPECTによる病態生理の解明. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 5) 松本理器, 岡田務, 三國信啓, 三枝隆博, 多喜純也, 花川 隆, 三木幸雄, 池田昭夫, 福山秀直, 高橋良輔: 言語優位・非言語優位半球間の弓状束の非対称性. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 6) 三枝隆博, 花川 隆, 松本理器, 麻生俊彦, 澤本伸克, 池田昭夫, 福山秀直, 高橋良輔: 3テスラMRIを用いた内側側頭葉てんかんの海馬内部構造変化. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 7) 篠崎 淳, 澤本伸克, 村井俊哉, 花川 隆, 福山秀直: 母娘間における幸福表情認知の脳内機序. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 8) 麻生俊彦, 浦山慎一, Denis Le Bihan, 花川 隆, 澤本伸克, 福山秀直: 拡散強調画像による機能的MRI. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 9) 福井裕輝, 村井俊哉, 篠崎 淳, 麻生俊彦, 福山秀直, 林 拓二, 花川 隆: 社会的意思決定における神経活動の解明: fMRI研究. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 10) 林 拓也, 佐藤博司, 阿部慎一, 花川 隆, 渡部浩司, 福山秀直, Babak Aldehani, 飯田秀博: 拡散強調MRI画像で見た霊長類動物線状体内の皮質投射線維連絡. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 11) 朴 日淑, 林 拓也, 佐藤博司, 阿部慎一, 花川 隆, 福山秀直, 飯田秀博: サル・ヒトにおけるDiffusion MRIを用いた皮質脳梁間の神経線維連絡. 第29回日本神経科学学会大会, 京都, 7. 19, 2006
- 12) 守口善也, 前田基成, 小牧 元: 大規模サンプルを用いた, アレキシサイミアに対する年齢の影響の検討. 第47回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 東京, 5. 31, 2006
- 13) 根本清貴, 大西 隆, 森 健之, 守口善也, 切刀 浩, 斉藤 治, 橋本亮太, 朝田 隆: 統合失調症における脳形態の共分散性変化. 第49回日本神経化学学会大会, 名古屋, 9. 14, 2006
- 14) 森 健之, 大西 隆, 根本清貴, 守口善也, 切刀 浩, 斉藤 治, 橋本亮太, 松田博史: BDNF遺伝子のVal66Met多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する.

(4) その他

- 1) 本田 学: 計測を拒む美と快をいかに測るか〜感性の脳機能イメージング〜, 日立基礎研究所セミナー招待講演, 埼玉, 5.25, 2006
- 2) 本田 学: 環境不適合性病理に対する〈情報医療〉の開拓に向けて, 第32回WIN定例講演会「最先端脳科学が社会生活に与えるインパクト」, 東京, 6.7, 2006
- 3) 本田 学: 「主体性」の神経機構にまつわるいくつかの話題, 国際高等研究所2006年度研究プロジェクト「認識と運動における主体性の数理脳科学」研究会, 京都, 8.9, 2006
- 4) 本田 学: 汎用性能力獲得の神経機構「一芸に秀でるものは多芸に長ずる」, 国際高等研究所2006年度研究プロジェクト「学習の生物学」研究会, 京都, 11.18, 2006
- 5) 本田 学: 計測を拒む美と快をいかに測るか〜ケーススタディ: ハイパーソニック・エフェクト〜, 第7回日立中研・基礎研合同研究会招待講演, 国分寺, 11.24, 2006
- 6) 本田 学: 感性〜美と快〜を画像で探る. 第6回いのちの科学フォーラム, 京都, 1.13, 2007
- 7) 本田 学: 美と快の脳科学. 世界脳週間2007関連イベント・奈良女子大学附属中等教育学校スーパーサイエンスハイスクール理数講義プログラム, 奈良, 3.17, 2007
- 8) 本田 学: 脳科学からみた意識と主体性. 国際高等研究所2006年度研究プロジェクト「認識と運動における主体性の数理脳科学」研究会, 京都, 3.24, 2007
- 9) 守口善也: 「心を知る」ことの脳機能画像研究. LD/dyslexia研究会 筑波大学, 1.30, 2007

3. 班会議発表

- 1) 花川 隆, 橋川一雄, 本田 学: 脳機能イメージングによるヒト二足歩行の環境適応メカニズムの解明. 第一回移動知シンポジウム, 洞爺湖, 6.25, 2006
- 2) 花川 隆, 橋川一雄, 本田 学: 脳機能イメージングによるヒト二足歩行の環境適応メカニズムの多角的解明. 第二回移動知シンポジウム, 洞爺湖, 3.9, 2007
- 3) 小牧 元, 守口善也: 脳機能画像を用いた心身症発症メカニズムの解明研究. 平成18年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(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(主任研究者:小牧 元)第1回班会議, 東京, 7.19, 2006
- 4) 小牧 元, 守口善也: 脳機能画像を用いた心身症発症メカニズムの解明研究. 平成18年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(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(主任研究者:小牧 元)第2回班会議, 東京, 12.11, 2006

## 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。これら研究は脳発達障害、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、視床-皮質投射の領域特異性の分子基盤の解析、BAC操作技術を用いた領域特異的遺伝子発現制御モジュールの解析などを行っている。シナプス可塑性の研究では、発達期の臨界期に神経活動依存性に神経回路が形成される分子機構に関し、特に脳由来神経栄養因子BDNFの機能に焦点を絞って解析を行っている。これらの研究を背景として、自閉症などコミュニケーションの発達障害の病因と療育法の開発を目指し、社会性行動の発達機構について動物モデルを用いて行動学的解析を行い、行動発達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、統合的な解析を進めている。

### II. 研究活動及び研究紹介

- a. 大脳皮質は言語機能など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。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知られているが、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。我々は、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示した遺伝子の機能を明らかにするために、皮質ニューロンの移動と分化制御との関連などを解析した。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（小牟田縁 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重要である。このため、大脳皮質領域特異的に発現するカドヘリン6, 8, 11 遺伝子に注目し、その発現調節領域を特定すべくBAC特殊修飾システムとBAC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、刑部仁美外来研究補助員、浅見淳子外来研究補助員、井上由紀子研究生、寺川洋平早稲田大学理工学部3年生）。その結果、カドヘリン遺伝子のエンハンサーが多数同定され、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（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、脳内でT2特異的な発現領域を新たに見出すことに成功した。

- e. 我々は脳機能の発生的、発達の見方は成体の脳機能の理解のみならず、神経変性疾患の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、マンガンを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

早稲田大学理工学部との連携大学院事業として、神経研究所の室長，部長を講師として行われる先進脳科学の講義を組織し、その講義録を「先進 脳・神経科学」として培風館より上梓した（中村俊編著，高坂新一監修）。研究事業として特に述べるべきこととして、ミレニアムプロジェクトの後を受けてスタートした基盤研研究および萌芽的先端医療技術開発研究事業があげられる。前者については、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部切刀部長，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）。これをさらに発展させ、BDNFの輸送制御異常がアルツハイマー病の病因となっている可能性の検討を行っている。また、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) Ohsaki K, Nakamura S: Instructive role of a peripheral pattern for the central patterning of the trigeminal projection at the brainstem and thalamus revealed by an artificially altered whisker pattern. *Neuroscience* 141: 1899-1908, 2006
- 2) Ohira K, Funatsu N, Homma K, Sahara Y, Hayashi M, Kaneko T, Nakamura S: Truncated TrkB-T1 regulates the morphology of neocortical layer I astrocytes in adult rat brain slice.

Eur J Neurosci 25: 406-416, 2007

- 3) Itami C, Kimura F, Nakamura S: BDNF regulates the maturation of layer 4 fast spiking cells after the 2nd postnatal week in the developing barrel cortex. J Neurosci 27: 2241-2252, 2007
- 4) Taguchi K, Kumanogoh H, Nakamura S, Maekawa S: Ouabain-induced isoform-specific localization change of the Na (+), K (+) -ATPase alpha subunit in the synaptic plasma membrane of rat brain. Neurosci Lett 413: 42-45, 2007
- 5) Taguchi K, Kumanogoh H, Nakamura S, Miyata S, Maekawa S: Myelin protein zero is one of the components of the detergent-resistant membrane microdomain fraction prepared from rat pituitary. J Mol Histol 38: 79-85, 2007
- 6) Taguchi K, Kumanogoh H, Nakamura S, Maekawa S: Localization of phospholipase C beta1 on the detergent-resistant membrane microdomain prepared from the synaptic plasma membrane fraction of rat brain. J Neurosci Res 85: 1364-1371, 2007

## (2) 著 書

- 1) Inoue T, Correia K, Krumlauf R: Electroporation in living embryos. In: Cell Biology: A laboratory handbook Volume4, 3<sup>rd</sup> Ed (ed. by Celis JE), Elsevier Science, London, pp35-42, 2006
- 2) 井上高良: 脳・神経系の設計図に迫る. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp35-52, 2006
- 3) 中村 俊: 脳のなかの地図, 社会のなかの脳. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村俊編著), 培風館, 東京, pp3-23, 2006
- 4) 中村 俊: こころとことばの創発性, 複雑系叢書シリーズ1. 複雑系の構造と予測, 編集: 早稲田大学複雑系高等学術研究所, 共立出版, 東京, pp99-150, 2006

## (4) その他

- 1) 國本正子 (共訳): 分子生物学大百科事典, 監訳: 太田次郎, 朝倉書店, 東京, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Inoue T: Genetic dissection of themouse neocortical patterning. 基礎生物学研究所研究会『大脳皮質の発生と機能構築』, 岡崎, 3. 17, 2006
- 2) 中村 俊, 小柴満美子: 自閉症病因の環境性と遺伝性—同土間社会性の発達障害モデルからの提唱. 認知神経心理学会, 招待講演, 筑波, 8. 5, 2006
- 3) 中村 俊, 小柴満美子: 同世代集団における感覚選択的な社会性の発達とその障害. 生理学会シンポジウム, 群馬, 3. 28, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Seo Y, Imaizumi Y, Yokoi M, Wakamatsu K, Ogino T: Water transport in neural cells in vivo and cell culture. The 45<sup>th</sup> Annual NMR Meeting of the NMR Society of Japan, Kyoto, 11. 22, 2006
- 2) Takahashi S, Ogino T, Yamaguchi Y: Variation of H-1 NMR in Saliva of Healthy Young

- Females. The 45<sup>th</sup> Annual NMR Meeting of the NMR Society of Japan, Kyoto, 11. 22, 2006
- 3) Wakamatsu H, Yokoi M, Imaizumi Y, Sugihara F, Ogino T, Seo Y: Mouse brain MR imaging based on fractional anisotropy and trace index. The 45<sup>th</sup> Annual NMR Meeting of the NMR Society of Japan, Kyoto, 11. 22, 2006
  - 4) Nakata H, Nukada T, Nakamura S: Brain-derived neurotrophic factor regulates AMPA receptor translocation to postsynaptic sites via adenylyl cyclase/protein kinase A and ERK signaling. Society for Neuroscience 36<sup>th</sup> Annual Meeting, Atlanta, 10. 16, 2006

(3) 一般学会

- 1) 高橋征三, 大滝祐美, 荻野孝史, 山口行治: 若年健常女性の唾液成分における周期的変動の研究, 4. 早朝唾液の個体内変動. 第34回日本磁気共鳴医学会大会, つくば, 9. 14, 2006
- 2) 若松永憲, 横井美佳, 今泉好偉, 杉原文徳, 荻野孝史, 瀬尾芳輝: 拡散強調画像によるマウス及びラット脳の解析. 第84回日本生理学会大会, 大阪, 3. 20, 2007
- 3) 中田博子, 中村 俊: BDNFによるIP3RとTRPCの活性化を介したAMPA受容体のシナプス後膜への輸送制御. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 20, 2006

3. 班会議発表

- 1) 中村 俊: 「神経機能分子のイメージング」. 厚生労働省 萌芽的先端医療技術推進研究事業 平成18年度班会議, 北海道大学ナノテクセンター, 札幌, 11. 10, 2006
- 2) 中村 俊: 発達障害の病態解明に基く治療法の開発に関する研究. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 平成18年度湯浅班会議, 国立精神・神経センター, 小平, 11. 24, 2006
- 3) 中村 俊: コミュニケーション機能の発達における身体性の役割. 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 平成18年度脳の機能発達と学習メカニズムの解明研究班会議, 大阪, 3. 6, 2007

## 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病態の分子神経機構を解明することをめざす。1) 中枢神経系の形態形成や成体における神経新生に関わる分子細胞生物学的機構、2) 細胞内シグナル伝達系による高次脳機能の制御に基盤を置いた情動記憶形成や抗精神病薬作用に関わる分子神経機構、3) 最新の手法を用いた神経系の超微細形態の解明、を中心とした研究活動を行っている。平成18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
(流動研究員)	相馬美歩, 加藤怜子, 前川素子, 和久井 文
(センター研究助手)	松本千佳子, 鎌形雄美子, 藤井明子
(客員研究員)	片山栄作 (東京大学), 西塚雅子 (順天堂大学)
(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), 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), 根本悠宇里 (名古屋大学), 中平英子 (三菱化学生命研)

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) 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. 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)

扁桃体原基である神経核隆起尾部 (caudal ganglionic eminence, CGE) へEGFP発現プラスミドを導入して神経上皮細胞を標識し、扁桃体諸核の形成過程を解析すると同時に、扁桃体亜核特異的に発現する分子マーカーを用いてin situ hybridizationを行い扁桃体亜核の同定を試みた。その結果、胎生10~12日目に発生したCGE神経上皮細胞のうち、早期に発生した細胞は中心核および内側核を形成し、後期に発生した細胞は基底外側核群を形成することが明らかとなった。

##### b. 放射状グリアの選択的破壊による大脳新皮質形成機構の解析 (加藤)

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。大脳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大脳皮質原基に導入し、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。

##### c. 生後海馬における神経新生の解析 (前川)

神経変性疾患や損傷により脱落した神経細胞を代償して機能回復する治療法を開発するため、海馬の内在性神経幹/前駆細胞の賦活化および分化誘導の制御を目的として以下の研究をおこない、

1) 脂肪酸結合タンパク質が生後海馬に発現し神経幹/前駆細胞の増殖に関わること、2) Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) が神経前駆細胞に発現し神経幹/前駆細胞の



増殖とニューロンの樹状突起の発達に関わること、3) NMDA受容体阻害剤等により海馬神経前駆細胞のニューロン分化が促進されることを明らかにした。

d. ニワトリ網膜神経細胞分化のタイミングの転写調節機構に関する研究 (藤井)

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して分裂能のない多種多様な神経細胞になるのか、という疑問は重要である。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。本研究では、ニワトリ網膜発生過程でそのような役割を持つと考えられるCip/KipファミリーのCDK Inhibitorに関して、細胞分化のタイミングを規定する転写調節領域をin ovo electroporation法により同定する。また、この領域が、NotchやHedgehogシグナリング等の主要な情報伝達経路によりin vivoで調節されているか検討し、増殖と分化を統合する分子機序を明らかにすることを旨とする。

2) 細胞内シグナル伝達系による高次脳機能の制御

a. Fynチロシンキナーゼ活性化を介する抗精神病薬作用機序の研究 (服部, 伊早坂)

抗精神病薬の作用機序は不明であるがドーパミンD2受容体(D2-R)をブロックすることは広く認められている。D2-Rをブロックすると脳で何が起るのかという疑問に対し、我々は急性の変化を細胞内情報伝達の観点からアプローチしている。これまでFyn欠損マウスや、それを用いたカルシウムイメージング、ウェスタンブロットにより、抗精神病薬投与後にFynの活性化が生じ、それがNMDA受容体活性化および行動学的変化に必要であることを明らかにしてきた。今年度はその研究を進展させ、脳の各領域をパンチアウトし微量な試料からタンパクリン酸化を評価する系と、Fynの活性を多検体で定量的に評価するSandwich ELISA系を確立することにより、HaloperidolやClozapineなどの抗精神病薬による蛋白質チロシンリン酸化の時間・空間的な変化を明らかにした。さらにプロテオミクス解析により同定されたFyn依存性にチロシンリン酸化の亢進する蛋白の機能解析を行い、これまで培養細胞などを用いてFynによるリン酸化やFynとの結合を確認している。今後、これらのタンパクのリン酸化の持つ意義を遺伝子発現制御や受容体興奮性の変化などを中心に解明しようとしている。

b. 遺伝子改変マウスを用いた恐怖情動記憶消去の分子神経機構の解明 (伊早坂, 服部, 湯浅)

Fynチロシンキナーゼ欠損マウスは恐怖情動反応が亢進するとともに、その消去過程にも障害を示す。しかし、これまでFynが恐怖情動記憶の形成と消去に関わるシグナル伝達系のどのステップに関わるのかは不明であった。今年度の研究により、我々は、正常マウスの文脈的恐怖条件付けにおいて、記憶形成時期に対応して海馬CA1におけるFynの活性化および細胞内局在の変化と、そのシグナル伝達系下流に位置すると考えられる複数のタンパクのチロシンリン酸化の亢進が起ることを明らかにした。今後は恐怖情動記憶に影響を与える薬物を用いて、Fyn欠損マウスにおける行動学的および生化学的検討を行い、我々が明らかにしたFynが関与する新規カスケードと恐怖情動記憶のメカニズムとの関連を確立する。

c. 記憶形成障害の治療法開発 (湯浅, 相馬, 加藤)

記憶形成の促進には脳内cyclic AMPの増加が関与すると考えられており、phosphodiesterase (PDE) 阻害剤は記憶障害の治療薬としての可能性が考えられている。しかし、PDE阻害剤がどのようなメカニズムで記憶形成過程に関わるかは殆ど分かっていない。そこでPDE阻害剤投与により文脈的な恐怖条件記憶の形成が促進されることを確認した上で、PDE阻害剤投与後の脳内遺伝子発現変化を網羅的に解析し、海馬で内在性プロテアーゼインヒビターの一つの発現が抑制されることを見出した。この分子の発現変動はシナプス可塑性に関わることを推測され、さらにこの現象の意義を検討してゆく。

### 3) 中枢神経系の微細構造の解析

#### a. シナプス可塑性の制御機構の分子基盤 (諸根)

神経細胞を含め普遍的に構築されている細胞膜骨格の定量的な3次元可視化法を、世界に先駆けて報告した。この手法を応用して、中枢神経系で記憶形成に深く関与している脳由来神経栄養因子(BDNF)によるシナプスの可塑性について、3次元構造解析の観点から分子基盤を明らかにしようとしている。

#### b. インスリン感受性の調節機構 (諸根, 和久井)

インスリンは内分泌系での生体エネルギーの調節ばかりでなく、中枢神経系での記憶・学習への密接な関与が知られている。しかし、両者のインスリン感受性の調節機構は不明のままである。本研究ではまず、インスリン感受性をもつ脂肪細胞をモデルとして検討し、細胞膜でのコレステロール代謝に関与する膜裏打ち構造であるカベオラの個数が、脂肪細胞の分化に伴って著しく増大することを明らかにした。今後、内分泌系と神経系における調節機構全般について、機能と構造の相関を検討してゆく。

#### c. 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, 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、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。

## 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18指-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: 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) Morone N, Fujiwara T, Murase K, Kasai SR, Ike H, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Three-dimensional reconstruction of the membrane skeleton at the plasma membrane interface by electron tomography. *J Cell Biol* 174: 851-862, 2006
- 2) Zhang H, Muramatsu T, Murase A, Yuasa S, Uchimura K, Kadomatsu K: N-Acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-I is required for brain keratan sulfate biosynthesis and glial scar formation after brain injury. *Glycobiology* 16: 702-710, 2006
- 3) Kudo T, Fujii T, Ikegami S, Inokuchi K, Takayama Y, Ikehara Y, Nishihara S, Togayachi A, Takahashi S, Tachibana K, Yuasa S, Narimatsu H: Mice lacking  $\alpha$  1, 3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors. *Glycobiology* 17: 1-9, 2007
- 4) Ikegami K, Heier RL, Taruishi M, Takagi H, Mukai M, Shimma S, Taira S, Hatanaka K, Morone N, Yao I, Campbell PK, Yuasa S, Janke C, Macgregor GR, Setou M: Loss of alpha-tubulin polyglutamylation in ROSA22 mice is associated with abnormal targeting of KIF1A

and modulated synaptic function. Proc Natl Acad Sci USA 104: 3213-3218, 2007

- 5) Kotani T, Morone N, Yuasa S, Nada S, Okada M: Constitutive activation of neuronal Src causes aberrant dendritic morphogenesis in mouse cerebellar Purkinje cells. Neurosci Res 57: 210-219, 2007
- 6) Moritake S, Taira S, Ichiyanagi Y, Morone N, Song S-Y, Hatanaka T, Yuasa S, Setou M: Functionalized nano magnetic particles for an in vivo delivery system. J Nanosci Nanotechnol 7: 937-944, 2007
- 7) Kim SH, Rowe J, Fujii H, Jones R, Schmierer B, Kong B, Kuchler, K, Foster D, Ish-Horowicz, D, Peters G: Upregulation of chicken p15INK4b at senescence and in the developing brain. J Cell Sci 119 (Pt12) : 2435-2443, 2006

## (2) 著 書

- 1) 湯浅茂樹, 服部功太郎, 甲斐信行, 中平英子, 伊早坂智子, 八木 健: 細胞内シグナル伝達系—高次脳機能の制御. 先進 脳・神経科学 (高坂新一監修, 中村 俊編著), 培風館, 東京, pp53-72, 2007

## (3) 総 説

- 1) Nakada C, Morone N, Kusumi A. Membrane skeleton: interaction of the plasma membrane with the cytoskeleton. Tanpakushitsu Kakusan Koso 51: 672-682, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Morone N, Fujiwara T, Murase K, Kasai R, Ike H, Kozuka Y, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Three-dimensional architecture of the cell membrane skeleton by electron tomography. The 16<sup>th</sup> International Microscopy Congress, Sapporo, 9. 3, 2006
- 2) Hattori K, Uchino S, Isosaka T, Kohsaka S, Yagi T, Yuasa S: Molecular mechanism of the abnormal responses to an antipsychotic drug, haloperidol in the Fyn-deficient mice. Neuro 2006 Satellite Symposium, Kyoto, 7. 18, 2006
- 3) 諸根信弘, 藤原敬宏, 笠井倫志, 白倉治郎, 湯浅茂樹, 楠見明弘: 新しい細胞膜構造. 第15回日本バイオイメーキング学会学術集会, 盛岡, 11. 1, 2006
- 4) Fujiwara T, Morone N, Kajikawa E, Keen JH, Kusumi A: Regulation mechanism for assemble of adaptor protein AP2 molecules in clathrin-coated pits as studied by single fluorophore video microscopy. The 16<sup>th</sup> International Microscopy Congress, Sapporo, 9. 3, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Morone N, Satoh J, Wakui F, Yamamura T, Yuasa S: Skeletal architecture and GPI-anchored protein complex in neuronal progenitor cell as revealed by electron structural analysis. The 46<sup>th</sup> annual meeting of the American Society for Cell Biology, San Diego, 12. 9, 2006
- 2) Morone N: Electron visualization of skeletal architectures in the neuronal progenitor cell. The 10<sup>th</sup> Membrane Research Forum, Kyoto, 2. 28, 2007.

- 3) Hattori K, Yagi T, Yuasa S: Fyn protein tyrosine kinase is required for haloperidol-induced catalepsy in mice. *Protein Kinases in Drug Discovery*, Boston, 5. 9, 2006
- 4) Soma M, Aizawa H, Maekawa M, Osumi N, Nakahira E, Yuasa S: Neuronal generation and migration in the mouse embryonic amygdala as revealed by EGFP gene transfer by means of in utero electroporation. *Society for Neuroscience Meeting 36<sup>th</sup>*, Atlanta, 10. 17, 2006
- 5) Maekawa M, Matsumata M, Owada Y, Kondo H, Yuasa S, Osumi N: FABP7 is required for maintenance of neural stem/progenitor cells in the postnatal hippocampus. *Society for Neuroscience Meeting 36<sup>th</sup>*, Atlanta, 10. 15, 2006
- 6) Isosaka T, Hattori K, Yagi T: NMDA-receptor proteins are upregulated in the hippocampus of post-natal heterozygous reeler mice. *Society for Neuroscience Meeting 36<sup>th</sup>*, Atlanta, 10. 17, 2006
- 7) Makihara M, Watanabe T, Morone N, Tanaka N, Kaibuchi K, Usukura J: New cryo-electron microscopic technique for observing membrane skeleton. *The 16<sup>th</sup> International Microscopy Congress*, Sapporo, 9. 3, 2006

### (3) 一般学会

- 1) Hattori K, Uchino S, Isosaka T, Kohsaka S, Yagi T, Yuasa S: Haloperidol-induced catalepsy is mediated by Fyn activation and subsequent NMDA-R phosphorylation in mice striatum. *Neuro 2006*, Kyoto, 7. 21, 2006
- 2) 加藤 怜子, 長谷川 明子, 池島-片岡 宏子, 小林 和人, 中平 英子, 湯浅 茂樹: in utero electroporation法を用いたジフテリア毒素遺伝子導入によるテネイシンC陽性放射状グリアの選択的除去. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 21, 2006
- 3) Maekawa M, Matsumata M, Owada Y, Yuasa S, Osumi N: FABP7 is required for maintenance of neural stem/progenitor cells in the postnatal hippocampus. 日本神経科学会第29回大会サテライトシンポジウム“Mouse genetical manipulations as tools for understanding brain functions”, 京都, 7. 18, 2006
- 4) Maekawa M, Matsumata M, Owada Y, Yuasa S, Osumi N: FABP7 is required for maintenance of neural stem/progenitor cells in the postnatal hippocampus. 日本神経科学会第29回大会, 京都, 7. 21, 2006
- 5) 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. 第4回幹細胞シンポジウム, 東京, 5. 20, 2006
- 6) Maekawa M, Matsumata M, Owada Y, Yuasa S, Osumi N: FABP7 is required for maintenance of neural stem/progenitor cells in the postnatal hippocampus. 21世紀COEバイオナノテクノロジー基盤未来医工学プログラム 第9回国際シンポジウム, 仙台, 1. 9, 2007
- 7) 前川 素子, 相馬 美歩, 山崎 信幸, 遠山 桂子, 宮川 剛, 湯浅 茂樹: 生後海馬神経新生領域におけるCaMKIIの機能解析. 成体脳ニューロン新生懇談会, 東京, 2. 24, 2007

### 3. 班会議発表

- 1) 湯浅 茂樹: 遺伝子変異マウスを用いた情動系の発達障害と脆弱性の分子神経機構に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費18指-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」平成18年度班会議, 小平, 11. 24, 2006

- 2) 諸根信弘, 湯浅茂樹: 電子線トモグラフィーによる細胞内コンパートメント形成へのナノレベルイメージング. 厚生労働省科学研究費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, 札幌, 11. 10, 2006
- 3) 諸根信弘: 細胞内における多機能棒状プローブの可視化. JST先端計測新手法開発課題「細胞内蛋白質統合検出システム」第2回全体会議, つくば, 11. 24, 2006
- 4) 前川素子, 相馬美歩, 山崎信幸, 遠山桂子, 宮川 剛, 湯浅茂樹: 生後海馬神経新生領域におけるCaMKIIの機能解析. CREST「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第4回領域内報告会, 大阪, 3. 6, 2007

## 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) 高坂新一 (事務取扱), 功刀 浩 (疾病研究第3部長併任)
- (室長) 内野茂夫 (任期付研究員), 赤澤智宏 (~18.12.31), 大澤圭子 (19.1.1~, 任期付研究員)
- (流動研究員) 入野康宏 (~19.3.31), 橋本 学 (~19.3.31)
- (センター研究員) 大澤圭子 (~18.12.31)
- (センター研究助手) 鈴木恵里
- (外来研究員) 星 雅人 (~18.11.30, 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 (派遣研究助手), 布 由紀子 (~18.7.31, 研究事務補助), 伊崎絵美子 (18.8.1~, 研究事務補助), 馬場公恵 (研究事務補助, 所長室)
- (併任研究員) 岡本智子 (18.5.1~, 武蔵病院神経内科)
- (客員研究員) 高松 研 (東邦大学医学部), 中嶋一行 (創価大学工学部), 井上和秀 (九州大学大学院薬学研究院), 奥野孝枝 (山梨大学医学部), 榎戸 靖 (東京医科歯科大学難治疾患研究所), 赤澤智宏 (19.1.1~, 東京医科歯科大学保健学部)
- (研究生) 星 雅人 (18.12.1~18.12.31)

### II. 研究活動及び研究紹介

平成18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2つの異なるサブタイプの受容体 (P2Y12とP2X4) を介してミクログリアの遊走能を亢進し、それらの下流で機能するホスホリパーゼC (PLC) 及びホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) シグナル系が遊走調節に関与することを明らかにしてきた。本年度は、PLCの活性化による細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルの関与について、細胞内Caキレート剤を用いて検討した。その結果、細胞内Ca<sup>2+</sup>の上昇が遊走に必要であり、PLC-Ca<sup>2+</sup>シグナルがPI3Kに依存したAktの活性化を調節することを見いだした。そして、Akt阻害剤が遊走能を阻害することから、Aktが遊走調節に関与することが示唆された。

#### 2. NMDA受容体を介した神経幹細胞増殖制御の分子基盤に関する研究

これまでに、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、Delta-like1や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単回腹腔内投与により、海馬歯状回顆粒細胞下層に内在する神経幹細胞の増殖が亢進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

脳室帯で生まれた新生ニューロンは複数の突起を持つ多極性細胞であるが、中間帯に移動すると双極性細胞へと変わり皮質方向に規則的な移動をする。しかし、NMDA受容体の阻害剤存在下では、新生ニューロンは中間帯においても多極性のまま不規則な方向性をもつ異常な移動をするを見出した。この結果は、NMDA受容体が新生ニューロンの移動に重要な役割を担っていることを示唆すると考えられる。そこで、NMDA受容体を介した細胞移動の分子基盤の解明を試みた。これまでに、Fyn欠損マウスやCDK5のドミナントネガティブ変異体を強制発現させた細胞においても細胞移動の異常が報告されている。従って、まずこの両者に共通する基質であるFocal adhesion kinase (FAK)に着目した。FAKの機能は様々な部位のリン酸化により制御されているためリン酸化について検討した結果、NMDA受容体の阻害剤の投与によりFAKの861番目のチロシン (Y861) のリン酸化が有意に低下していることがわかった。さらに、この部位のリン酸化はSrcファミリーキナーゼ (SFK) によることが報告されていることから、SFKの活性化を検討した結果、NMDA受容体阻害剤の投与によりSrcおよびFynの活性化が抑制されていることがわかった。

### 4. 末梢神経軸索再生に関わる分子機構の解析

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。顔面神経損傷に際して発現変化する遺伝子の網羅的解析によって、4回膜貫通型の新規蛋白NPLPを同定した。ephrin依存性にEphB受容体を介してNPLPがリン酸化され微小突起 (マイクロスパイク) が形成されることを見出した。損傷神経細胞の修復・再生に関わる新しい分子であることが期待される。

### 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がシナプス前終末においてシンタキシンと相互作用することを見出した。シンタキシンはシナプス伝達の調節を担う分子として知られている。海馬の培養神経細胞にVPS18をレンチウイルスを介して強制発現させ、電気生理学的解析を行ったところ、mEPSPの大きさを変化させることなく、シナプス顆粒の放出頻度を変化させることを見出した。細胞内蛋白分解系に関わる分子が、直接シナプス伝達を制御することを初めて明らかにした。

## 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

厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業

「小児期の脳白質病変の病態解明に関する研究」分担研究者

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費

「中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究」分担研究者

文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究

「グリアーニューロン回路網による情報処理機構の解明」計画班, 研究代表者

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C

「シナプス機能分子からの小児自閉症患者の病態学的・疫学的解析」研究代表者

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C

「細胞外ATPによるミクログリア遊走能の調節機構の解明」研究代表者

受託研究費 三井化学株式会社

「生理活性物質の神経細胞に対する影響」

受託研究費 和光純薬工業株式会社

「抗Iba1, ウサギの実用評価試験」

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Suzuki T, Hide I, Matsubara A, Hama C, Harada K, Miyano K, Andra M, Matsubayashi H, Sakai N, Kohsaka S, Inoue K, Nakata Y: Microglial  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role. *J Neurosci Res* 83: 1461-1470, 2006
- 2) Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett* 400: 97-100, 2006
- 3) Uchino S, Wada H, Honda S, Nakamura Y, Ondo Y, Uchiyama T, Tsutsumi M, Hirasawa T, Kohsaka S: Direct interaction of PDZ domain-containing synaptic molecule Shank3 with GluR1 AMPA receptor. *J Neurochem* 97: 1203-1214, 2006
- 4) Nakajima K, Matsushita Y, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T: Differential suppression of endotoxin-inducible inflammatory cytokines by nuclear factor kappa B (NFkappaB) inhibitor in rat microglia. *Neurosci Lett* 401: 199-202, 2006
- 5) Nakajima K, Graeber MB, Sonoda M, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T: In vitro proliferation of axotomized rat facial nucleus-derived activated microglia in an autocrine fashion. *J Neurosci Res* 24: 348-359, 2006
- 6) Yogozawa S, Kawasaki M, Wakatsuki S, Kominami E, Shiba Y, Nakayama K, Kohsaka S, Akazawa C: Monoubiquitylation of GGA3 by hVPS18 regulates its ubiquitin-binding ability. *Biochem Biophys Res Comm* 350: 82-90, 2006
- 7) Kim BY, Sahara Y, Yamamoto A, Kominami E, Kohsaka S, Akazawa C: The interaction of mammalian Class C Vps with nSec-I/Munc18-a and syntaxin1A regulates presynaptic release. *Biochem Biophys Res Comm* 350: 691-697, 2006
- 8) Yamada M, Ohsawa K, Imai Y, Kohsaka S, Kamitori S: X-ray Structures of the Microglia/Macrophage-specific protein Iba1 from human and mouse demonstrate novel molecular conformation change induced by calcium-binding. *J Mol Biol* 364: 449-457, 2006
- 9) Ohsawa K, Irino Y, Nakamura Y, Akazawa C, Inoue K, Kohsaka S: Involvement of P2X4 and P2Y12 receptors in ATP-induced microglia chemotaxis. *Glia* 55: 604-616, 2007
- 10) Yamakawa H, Oyama S, Mitsuhashi H, Sasagawa N, Uchino S, Kohsaka S, Ishiura S: Neuroligins 3 and 4X interact with syntrophin-  $\gamma 2$ , and the interactions are affected by autism-related mutations. *Biochem Biophys Res Comm* 355: 41-46, 2007



(2) 総 説

- 1) 中嶋一行, 高坂新一: 神経保護作用薬ミクログリアによるニューロン死の制御. *Clinical Neuroscience* 24 No. 4: 370-371, 2006
- 2) WY Chan, Kohsaka S, Rezaie P: The origin and cell lineage of microglia-New concepts. *Brain Research Reviews* 53: 344-354, 2007

(3) 原 書

- 1) 星 雅人, 高坂新一: GDNFと神経保護. *細胞増殖因子と再生医療*: 351-358, 2006

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Ohsawa K, Irino Y, Nakamura Y, Akazawa C, Inoue K, Kohsaka S: Intracellular signaling underlying ATP-induced chemotaxis of microglia. The 8<sup>th</sup> International symposium on Adenosine and Adenine Nucleotides, Italy, 5. 25, 2006
- 2) 高坂新一: 顔面神経の損傷修復とミクログリア. 平成18年度東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科特別講演「末梢神経の再生と機能分子」, 東京, 9. 27, 2006
- 3) Kohsaka S: Response of microglia in model of motorneuron pathology. The 17<sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND, Yokohama, Japan, 11. 30, 2006
- 4) 高坂新一: 再生医療の現状と展望. 平成18年度先端医学研究等普及啓発セミナー「再生医療はどこまで進んだか? さらに発展させるためには何が必要か?」, 大阪, 3. 8, 2006

(2) 国際学会

- 1) Calhoun ME, Bolmont T, Haiss F, Eicke D, Radde R, Kohsaka S, Jucker M: In-vivo imaging of the microglial response to amyloid, multiple sites for therapeutic intervention. The 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 6. 18, 2006
- 2) Irino Y, Ohsawa K, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S: Akt activation is crucial for P2Y<sub>12</sub>receptor-mediated chemotaxis of microglia. The 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, Japan, 6. 21, 2006
- 3) Calhoun ME, Bolmont T, Haiss F, Eicke D, Radde R, Kohsaka S, Jucker M: In-vivo imaging of the microglial response to amyloid, rapid reaction and dynamic homeostasis. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, Georgia, USA, 10. 16, 2006

(3) 一般学会

- 1) 前田秀一, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正, 中嶋一行: アストロサイトによる神経栄養因子産生の特徴. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 19, 2006
- 2) 赤澤智宏, 佐々木 洋, 星 雅人, 中村泰子, 高坂新一: 顔面神経損傷によって発現誘導される新規の4回膜貫通型蛋白の生化学的解析. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 20, 2006
- 3) 服部功太郎, 内野茂夫, 伊早坂智子, 高坂新一, 八木 健, 湯浅茂樹: ドーパミンD2受容体遮断によるカタレプシーには線条体におけるFyn活性化とNMDA受容体のリン酸化が必要である. 第29回日本神経科学大会, 京都, 7. 20, 2006

- 4) 平澤孝枝, 田端秀典, 仲嶋一範, 久保田健夫, 内野茂夫, 高坂新一: MNDAs participate in neuronal migration in the early stage of mouse cortical development. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会 合同年会, ワークショップ「神経回路形成・発達分化・神経突起伸張」名古屋, 9.14, 2006
- 5) 入野康宏, 大澤圭子, 中村泰子, 井上和秀, 高坂新一: Akt activation is crucial for P2Y12 receptor-mediated chemotaxis of microglia. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会 合同年会, 名古屋, 9.14, 2006
- 6) 橋本 学, 赤澤智宏, 高坂新一: Neuroprotective effect of Sonic hedgehog upregulated in Schwann cells following sciatic nerve injury. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会 合同年会, 名古屋, 9.16, 2006
- 7) 中嶋一行, 前田秀一, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: Regulation of microglia-producible neurotrophic factors by neuronal stimulus. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会 合同年会, 名古屋, 9.16, 2006
- 8) 入野康宏, 大澤圭子, 中村泰子, 井上和秀, 高坂新一: P2Y12受容体を介したミクログリアの細胞遊走能のシグナル伝達機構第11回グリア研究会, 東京, 11.11, 2006

### 3. 班会議発表

- 1) 赤澤智宏, 佐々木 洋, 高坂新一: EPHシグナルの下流に位置する4回膜貫通型タンパクNPLPの機能解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究」平成18年度班会議, 東京, 11.29, 2006
- 2) 大澤圭子, 入野康宏, 中村泰子, 高坂新一: 細胞外ATPによるミクログリア遊走能の調節機構. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「グリアニューロン回路網による情報処理機構の解明」平成18年度班会議, 東京, 1.12, 2007

### 4. その他

- 1) 木村英雄, 後藤雄一, 和田圭司, 高坂新一: 先端認知症研究・医療施設の現在「国立精神・神経センター神経研究所」, Cognition and Dementia vol5 No. 4: 86-87, メディカルレビュー社, 大阪, 2006
- 2) 高坂新一 (監修), 中村 俊 (編著): 「先端 脳・神経科学」序文, 培風館, 東京, 2006
- 3) 高坂新一: パーキンソン病の治療法開発と脳バンクの役割「パーキンソン病の再生医療による治療の試み」, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究」, 第2回市民講座, 東京, 2.24, 2007
- 4) 高坂新一: 医科学研究の応用に向けて「国立精神・神経センターにおける臨床研究の推進の取り組み」, 政策研究大学院大学シンポジウム, 東京, 3.1, 2007

## 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) の病態解明と自己免疫疾患の治療法開発をミッションとし、それに関連した基礎免疫学、神経免疫学の基盤研究を進めてきた。また、武蔵病院との連携のもと、MS患者の診療、臨床治験、病態診断法の開発などにも積極的に貢献している。当部の特徴は、MDとPhD研究者が協力して、MSの克服を目指した高いレベルの基礎研究を進めているところにある。国内ではMS研究の拠点になっているが、海外でも高い評価を得ており、国際神経免疫学会 (ISNI)、米国臨床免疫学会 (FOCiS) などの国際学会や日本神経免疫学会の運営にも貢献している。

本年度はMSの病態を抑制する新しい腸管リンパ球を同定し、論文 (Croxford et al. Invariant  $V\alpha 19i$  T cells regulate autoimmune inflammation.) を Nature Immunology 誌に掲載した他、NK細胞の発現するCD11c分子がMSの活動性を反映するバイオマーカーであることを明らかにした (Aranami et al. Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis. J Immunol 177: 5659-5667, 2006)。Nature Immunologyの論文は所内で年間特別最優秀論文に選定された。これらの業績はマスコミなどにも取り上げられ、社会的にも注目を集めており、今後の発展が期待されている。

その他に平成18年度に特記すべき事項としては、糖脂質医薬の開発に携ってきた大木伸司博士が室長に昇任されたこと、作石かおりさんが東大医学部から医学博士の学位を授与されたこと、佐藤和貴郎君がFOCiSのTravel Award、土居芳充君が日本免疫学会のFritz Melcher賞を授与されたこと、当部で研究生活を送ったMichael-Mark Theil君が母校 (ハノーバー医科大学) でMDを授与されたこと、などが挙げられる。また、平成18年10月に名古屋で開催された国際神経免疫学会 (ISNI 2006) では、山村がプログラム委員長を務め、他の研究員もさまざまな貢献をした。また山村は2007年度の米国臨床免疫学会総会 (FOCiS; Federation of Clinical Immunology Societies) の副会長 (Co-Chair) に選ばれた。所内研究発表会では、大木伸司室長と横手裕明君が、それぞれ口演とポスター発表で、基礎系の最優秀賞を授与された。このように18年度は、8年間の努力が実った収穫の年であったと言える。

研究の成果を広く社会に還元する活動も進めており、患者団体 (MSキャビン、日本多発性硬化症友の会) の活動を、セミナーや原稿執筆などで援助した。また、12月16日には、品川のコクヨホールにおいて第3回多発性硬化症フォーラムを開催した。同フォーラムは、厚生労働科学研究・研究成果普及啓発事業 (精神・神経財団) として、MSキャビンとの共催で開催されたものである。約250名の参加者があり好評であった。

当部で研究に従事する研究者の出身大学は全国各地に広がり、既に大学教授、助教授、講師などの主要なポストについたものを輩出している他、5名が海外留学を経験した。国内では神経免疫の研究拠点であり、免疫学的方法論に基づく神経疾患の研究や自己免疫の基礎研究を行う場所としては、最高レベルの環境を整えている。これを活用しない手はない。学術成果の発表はもとより人材の育成にも責があると考え、平成19年度から1週間にわたって「神経免疫サマースクール」を開講し、優秀な若手が神経免疫学の重要性に目を開くきっかけを作りたいと考えている。

業務の質・量ともに増加する中で、研究部が高い生産性を維持するためには、研究者以外のスタッフ、技術員の貢献が欠かせない。幸いにも当部は献身的で能力の高い方々の努力に支えられてきた。この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

## 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：

ニューロペプチドY (NPY), Ghrelin, レプチンなどの食欲調節ホルモンが、実は自己免疫病態の制御に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた (Trends Immunol 25: 508, 2004). 本年度はNPYによる免疫制御の研究成果を認められ、山村はNPYの国際学会で招待講演を行った (米国 St. Petersburg). また京都大学との共同で、胃粘膜で産生されるホルモンGhrelinが実験的自己免疫性脳炎 (EAE) の発症を抑制することを証明し、Michael-Mark Theilを筆頭著者として論文を投稿した。なお、この仕事でTheilはハノーバー医科大学からMDを授与された。さらにロンドン大学のDavid Baker教授との共同で、当部のポスドク研究員であるCroxford博士は、CannabisおよびCannabinoid受容体のMS病態における役割について基礎研究を行った。研究成果は、米国、ドイツ、日本の三か国共同執筆論文としてNature Medicine誌に発表した (Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells, 2007, 4, 1 電子版に掲載)。

### 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：

当研究部の宮本勝一研究員 (現近畿大学医学部講師)、三宅幸子室長と山村が2001年に開発した新しい合成糖脂質OCH (Nature 413: 531, 2001) は、糖脂質の医薬としての可能性を広げ、学術的にも大きな成果をもたらした。OCHは既存の糖脂質 $\alpha$ -galactosylceramideのスフィンゴシン鎖を短縮した合成糖脂質であるが、一流免疫雑誌The Journal of Experimental Medicineの最新号では、「脂肪鎖の長さでNKT細胞の反応を調整する」という記事と論文が載り、我々のOCH関連の論文4編が引用されたのは嬉しい驚きであった。平成14年度に発足したOCHの治療薬開発事業 (医薬基盤研) は本年度で終了したが、製薬メーカーとの共同開発は継続し、臨床試験の可能性を探っているところである。また米国NIHとOCHを使った共同研究を継続している。

三宅室長のグループは $\alpha$ -galactosylceramideのスフィンゴシン鎖を逆に長くした糖脂質の中から、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同定し、SGLと命名した。SGLによる炎症抑制には同細胞の産生するインターフェロンガンマが関与することを明らかにした (Arthritis & Rheumatism印刷中)。三宅室長はイタリアで開催された第四回NKT細胞ワークショップに招待されSGLに関する講演を行ったが、その内容はNature Immunology誌の学会リポートで紹介された。また山村と三宅は、海外の書籍、総説雑誌の分担執筆依頼を受け、NKT細胞に関する総説を4編寄稿した (掲載は19年度)。

東大神経内科の大学院生である作石は、CD4+ NKT細胞クローンの中にIL-5とIL-13を産生する新しい細胞群があることを明らかにした。このユニークなサイトカイン産生反応を誘導するには、IL-2の刺激と、内在性リガンドの刺激の両者が必要である (論文改訂中)。これまで注目されてこなかったIL-5産生に光を当てたユニークな研究で、将来的に大きな発展が見込まれる。この研究により、作石は東大から医学博士号を授与された。またNKT細胞の認識する内在性リガンドの同定を目指して、国立感染研の遠藤真澄博士 (併任研究員) と共同研究を開始した。

### 3) 自己免疫動物モデルの免疫学的研究：

併任研究員 (武蔵病院神経内科) の林幼偉医師は、「科学研究費補助金・若手研究B」の研究費を獲得し、「実験的自己免疫性脳脊髄炎の再発・寛解に関わる制御性T細胞を誘導する因子の解明」を進めている。忙しい臨床と研究を両立させるためには周囲の理解が欠かせないが、幸い近いうちに大きな仕事がまとまりそうである。荒浪利昌室長と田川研究員は、異所性の自己抗原の発現を制御するAire遺伝子のノックアウトマウス (徳島大学松本満教授の恵与) を利用し、抗原により異なる免疫制御メカ

ニズムが存在することを明らかにし、研究を進めている。なおこの仕事はFOCiS2007で口演に選ばれ、Travel Awardを授与された。

4) MSのテイラーメイド医療実現に向けた研究：

客員研究員の佐藤準一博士（明治薬科大学教授）との共同研究で、MSの再発時に変動する遺伝子発現をDNAマイクロアレイやコンピュータ解析プログラム(KeyMolnet)により解析した。その結果、NF- $\kappa$ Bおよびその関連経路の発現異常が確認され、同分子を標的とする治療の妥当性が示唆された。東北大学との共同でアクアポリン4抗体陽性例を抽出し、その免疫学的特徴（B細胞, plasmacyteの表面抗原など）を解析している（荒浪室長、佐藤和貴郎）。

5) MSの免疫病態とバイオマーカーに関する研究：

山村は科研費基盤（S）を獲得し、MSのバイオマーカー探索研究を進めている。荒浪室長はNK細胞の発現するCD11cの発現レベルが、寛解期のMS患者の一部で亢進していることを発見し、その意義を探索した。その結果、CD11cの亢進している患者ではNK細胞とT細胞が活性化しており、CD11cの低い患者に比べて、向こう4ヶ月間の再発率が有意に高いことを明らかにした。CD11cはMS診療に有用なバイオマーカーになる可能性がある（Aranami, Miyake, Yamamura, J Immunol 177: 5659, 2006）。さらに、CD11c陽性NK細胞の分子発現をDNAマイクロアレイで解析した結果、MSの免疫病態に関連する興味ある現象を発見した（未発表）。

MSの免疫病態におけるTh1細胞の重要性は揺るぎないと思われたが、最近になってIL-17を産生するTh17細胞が臓器特異的炎症で重要な役割を果たすことがわかってきた。しかし、ヒトTh17細胞の研究は遅れている。荒浪室長と佐藤和貴郎研究員は、ヒトTh17細胞とTh1細胞がケモカイン受容体CCR5の発現の有無で区別できることを発見した。Th17細胞はCCR2陽性CCR5陰性であるのに対し、Th1細胞はCCR5陽性である。この結果は、ヒトTh17細胞研究を推進する画期的なもので、米国免疫学会誌J. Immunol. の巻頭Cutting Edgeセクションの論文として掲載されることが決まった。なお荒浪室長は、科学研究費「若手研究（スタートアップ）」を獲得し、「アジア型MSを惹起するインターロイキン17産生性T細胞分化の研究」を進めた。またCD28陰性T細胞がMS患者で増加していることを確認し、その増加のメカニズムを解明するための研究を進めている。

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：

三菱化学生命研の島村博士との共同研究により、MRI拘束性T細胞（V $\alpha$ 19i T細胞）がEAEの制御性細胞であることを証明した。この細胞は腸管粘膜に集積し腸内細菌に依存するユニークな性質を持つ。その免疫制御のメカニズムとして、ICOS-ICOSLを介したB細胞との協調的なIL-10産生が重要であることも示しNature Immunology誌に報告した（Nat Immunol 7: 987-994, 2006）。論文は同誌のプレスリリースで紹介され、その結果国内の新聞各紙で報道されることとなった。現在三宅室長は、この細胞を特異的に染色するモノクローナル抗体の作製に力を入れている。

7) 腸管関連リンパ球に関する研究：

日本国内におけるMS患者数の増加が顕著であり、過去40年の生活習慣の変化が一因ではないかと考えられる。食生活の欧米化における腸内細菌の変化がMRI拘束性T細胞などの変調を産んでいる可能性がある。東京医科歯科大学大学院生の横手裕明は、マウスの腸内細菌を抗生物質投与により偏倚させる実験系を確立し、腸内細菌が自己免疫疾患の発症にどのような役割を果たすかについて研究を進めている。驚いたことに、腸間膜リンパ節細胞のIL-17産生能が、抗生物質投与により低下し、それに伴ってEAEの発症も抑制された（論文準備中）。

8) NR4A2分子と自己免疫疾患誘導機序に関する研究

我々はMSの末梢血T細胞の遺伝子発現を解析した結果、MS患者で有意に発現の亢進している分

子群を明らかにすることができた（難治性疾患克服研究事業）。その中でも特に発現レベルの高い NR4A2分子に注目し、その意義を明らかにすることを目指した。大木室長と大阪医科大学大学院生の土居は、同遺伝子が炎症性サイトカインの誘導に関連する転写因子であることを明らかにし、同分子を標的にした治療法開発の可能性を示唆した（論文準備中）。

#### 9) その他

海外との国際共同研究も活発に行っている。アルバートアインシュタイン医科大学の Steven A. Porcelli 教授、ロンドン大学の David Baker 教授、NIH の Jay Berzofsky 部長、ジョージア医科大学の Toshio Ariga 研究員とは、実質的な情報および試料の交換を行った。また、海外の著名な研究者を招待してセミナーを開催した。本年度にセミナーを行った方の名前は以下の通りである。Luiz Vincent Rizzo（サンパウロ大学；国際免疫学会副会長）、Wayne M. Yokoyama（ワシントン医科大学）、Ari Waisman（マインツ大学）、Roland Liblau（トゥルーズ大学病院センター）。

また山村はハーバード大学、ジョージア医科大学、FOCiS 事務局などを訪れ、関係者と情報交換を行った。

### 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、大阪医科大学の大学院生を預かり、研究指導にあたった。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、同大学の学生 2名の指導に当たった。その他、山村は京都大学神経内科、東京医科歯科大学難治疾患研究所の非常勤講師、三宅は順天堂大学医学部膠原病内科の非常勤講師を務めた。

#### 2) 医療及び社会への貢献：

我が国における MS の医療レベルを向上させるために、執筆、講演、マスコミ取材協力、医療相談、非営利団体「MS キャンピン」のセミナーなどを通じて啓蒙活動を行った。新聞関係：讀賣新聞（多発性硬化症抑制リンパ球、精神・神経研が発見 7.31, 2006）、日本経済新聞（自己免疫疾患抑える細胞、国立精神・神経センターなど 7.31, 2006）、朝日新聞（夕刊）（多発性硬化症、腸に抑える細胞、国立精神・神経センター研究 7.31, 2006）、茨城新聞（神経難病抑えるリンパ球、国立精神・神経センター神経研究所、腸に存在、細菌で活性化？ 7.31, 2006）、山梨日日新聞（腸粘膜のリンパ球神経難病を抑える、国内研究班マウス実験で確認 7.31, 2006）、四国新聞（腸の粘膜に存在するリンパ球神経難病抑える機能、国立センター部長ら突き止め 7.31, 2006）、山陰新聞（腸粘膜のリンパ球多発性硬化症を抑制、国立神経センターマウスで確認 7.31, 2006）、山陰中央新聞（中枢神経の難病抑えるリンパ球、国立研究所グループ、腸内細菌で活性化？ 7.31, 2006）、中日新聞（リンパ球が症状抑制、神経難病の多発性硬化症 7.31, 2006）、山形新聞（神経難病の症状抑制、腸のリンパ球機能発見、国立精神・神経センター 7.31, 2006）、日本経済新聞（夕刊）（多発性硬化症血液で再発予測、国立精神・神経センター 10.4, 2006）、朝日新聞（夕刊）（多発性硬化症進行に予測法、採血後、数時間で、10.4, 2006）、毎日新聞（夕刊）（多発性硬化症、再発予測法を開発、神経難病治療法の改善に道、10.14, 2006）。

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 患者を定期的に診療している。また武蔵病院の MS カンファレンスに毎週出席し、治療方針の相談に当たっている。免疫グ

ロブリン製剤の臨床治験の治験責任医師も務めている。

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「MRI拘束性T細胞(MAIT細胞)を介した多発性硬化症の予防と治療に関する研究」山村(主任), 三宅(分担), 荒浪(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), 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)

■その他:山村は以下の事業において分担研究者を務めた: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」(佐藤班), 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」(佐藤班), 厚生労働科学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」(住田班), 厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療事業「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」(小池班), 厚生労働科学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」(吉良班), 厚生労働科学こころの健康科学研究事業「こころの健康科学研究のあり方に関する研究」(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」(有村班). 三宅は厚生労働科学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」(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, 米国臨床免疫学会(FOCiS)の副会長(Co-Chair), 国際神経免疫学会(ISNI)のプログラム委員長, 日本免疫学会, 日本神経学会, 日本臨床免疫学会の評議員を務めた。第36回日本免疫学会総会ではワークショップコーディネーターを務めた。その他, Meidmond社の出版したモノグラフ「Current Topics in Neuroimmunology」のCo-Editorを務め, 中外医学社の雑誌「Frontiers in Rheumatology and Clinical Immunology」の編集委員として, 創刊に協力した。

三宅は日本免疫学会の評議員, 広報委員, 日本リウマチ学会評議員, 日本神経免疫学会組織委員を務めた。

6) その他：

山村と三宅は, フランスの財団, 日本国内の学術機関などからグラント審査を委嘱された他, 山村はFOCiS2007の口演審査委員も務めた。また, 以下の国際学術誌の論文査読を行った: Nature(山村), The Journal of Clinical Investigation(三宅), The Journal of Immunology(山村), International Immunology(山村, 三宅), The Journal of Neuroimmunology(山村), Biochemical and Biophysical Research Communications(三宅), Neuroscience Research(山村), Arthritis Research & Therapy(三宅), Modern Rheumatology(三宅)。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) 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,

- Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 174: 108-118, 2006
- 2) Satoh J-I, Nanri Y, Tabunoki H, Yamamura T: Microarray analysis identifies a set of CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early interferon- $\beta$ -responsive genes in peripheral blood lymphocytes: an implication for IFN- $\beta$  related adverse effects in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 6: 18, 2006
  - 3) Pyz E, Naidenko O, Miyake S, Yamamura T, Berberich I, Cardell S, Kronenberg M, Herrmann T: The complementarity determining region (CDR) 2 of BV8S2 (Vb8. 2) contributes to antigen recognition by rat iNKT TCR. *J Immunol* 176: 7447-7455, 2006
  - 4) Satoh J-I, Tabunoki H, Nanri Y, Arima K, Yamamura T: Human astrocytes express 14-3-3  $\sigma$  in response to oxidative and DNA-damaging stresses. *Neurosci Res* 56: 61-72, 2006
  - 5) Croxford JL, Miyake S, Huang Y-Y, Shimamura M, Yamamura T: Invariant V $\alpha$  19i T cells regulate autoimmune inflammation. *Nat Immunol* 7: 987-994, 2006
  - 6) Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, Oka N, Kusunoki S, Yamamura T: Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway. *Brain* 129 (Pt 8) : 1984-1992, 2006
  - 7) Aranami T, Miyake S, Yamamura T: Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis. *J Immunol* 177: 5659-5667, 2006
  - 8) Croxford JL, Ercolini AM, Degutes M, Miller SD: Structural requirements for initiation of cross-reactivity and CNS autoimmunity with a PLP139-151 mimic peptide derived from murine hepatitis virus. *Eur J Immunol* 36: 2671-2680, 2006
  - 9) Shimamura M, Okamoto N, Huang YY, Yasuoka J, Morita K, Nishiyama A, Amano Y, Mishina T: Induction of promotive rather than suppressive immune responses from a novel NKT cell repertoire V $\alpha$  19 NKT cell with  $\alpha$ -mannosyl ceramide analogies consisting of the immunosuppressant ISP-I as the sphingosine unit. *Eur J Med Chem* 41: 569-576, 2006
  - 10) 南里悠介, 佐藤準一, 佐藤和貴郎, 山村 隆: DNA マイクロアレイによる多発性硬化症の診断とインターフェロンベータ治療反応性予測に関するアンケート調査. *神経内科* 64: 319-320, 2006

(2) 著 書

- 1) Yamamura T, Aranami T: NK cells express a biomarker of multiple sclerosis CD11c. *Current Topics in Neuroimmunology*, Medimond Press, Italy, 85-90, 2006
- 2) Baker D, Pryce G, Croxford JL, Yamamura T: Cannabinoid-mediated immunosuppression in experimental allergic encephalomyelitis. *Current Topics in Neuroimmunology*, Medimond Press, Italy, 109-116, 2006
- 3) 山村 隆: 「脱髄疾患」. *神経疾患各論, 神経内科学テキスト*. 改訂第2版, 編集: 江藤文夫, 飯島 節, 南江堂, 東京, pp196-203, 2006
- 4) 山村 隆: 「神経免疫学序論—自己免疫疾患とアレルギー」. *神経科学の最前線*, 編集: 中村 俊, 培風館, 東京, pp113-118, 2006
- 5) Miyake S: Invariant NKT cells in autoimmunity. *Current Topics in Neuroimmunology*, Medimond Press, Italy, 91-95, 2006



### (3) 総 説

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) : 診療の進歩, 特集「ベッドサイドの免疫学—免疫疾患に強くなるために」 *medicina* 43: 950-952, 2006
- 2) 山村 隆: MS FRONTIER, 多発性硬化症と環境因子, *Current Insights in Neurological Science* 14: 10-11, 2006
- 3) 荒浪利昌, 山村 隆: 多発性硬化症の病態—免疫調節機構の破綻, *医学のあゆみ* 219: 5047-5050, 2006
- 4) 三宅幸子: iNKT細胞: 多彩な機能と病態への関与について, *Jpn J Clin Immunol* 29: 27-36, 2006
- 5) 三宅幸子: NKT細胞, *分子リウマチ* 3: 26-33, 2006
- 6) 三宅幸子: 多発性硬化症における免疫制御細胞の役割とその賦活法, *多発性硬化症研究・治療の現状* 2006 50: 636-643, 2006
- 7) 大木伸司, 三宅幸子: NKT細胞を介してアレルギー反応を抑制する糖脂質臨床免疫・アレルギー科 46: 246-251, 2006
- 8) 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 遺伝子チップ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
- 9) 佐藤準一: 多発性硬化症のマイクロアレイ診断, 特集II 多発性硬化症研究・治療の現状2006, *神経研究の進歩* 50: 582-599, 2006
- 10) 佐藤準一: 多発性硬化症, *インターフェロン治療学, 最新の基礎・臨床*, *日本臨床* 64: 1297-1309, 2006

### (4) そ の 他

- 1) 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 29: 9-13, 2006
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症国際連合 (MSIF) 科学シンポジウムに出席して, *日本多発性硬化症協会ニュースレター* 30: 9-11, 2006
- 3) 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〔講演記録集〕  
pp18-23, 2006
- 4) 山村 隆: 医療相談「アボネックスに切り替えたほうがいい?」多発性硬化症情報誌「バナナチップス」  
2006年4月号 pp12-13, 2006
- 5) 山村 隆: 治療研究最前線「経口パルス療法とリンデロン」多発性硬化症情報誌「バナナチップス」  
2006年12月号 pp16-19, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Yamamura T: The role of feeding regulatory hormones in autoimmune diseases: NPY and Ghrelin, 8<sup>th</sup> NPY Meeting, St. Petersburg, Florida, USA, 4, 26, 2006
- 2) 山村 隆, Croxford JL, 三宅幸子: Invariant NKT細胞とMAIT細胞, 臨床免疫学会第34回総会,  
東京, 10. 1, 2006
- 3) Yamamura T: The role of NK cells in MS. Distinguished Review Talks. A pre-congress program of 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 15, 2006

- 4) 山村 隆: MRI 拘束性T細胞と自己免疫. 千里ライフサイエンスセミナー 免疫・感染症シリーズ第1回「自己免疫疾患とその制御」, 大阪, 2. 27, 2007
- 5) Miyake S: Molecular basis of NKT cell aptitude as primary source of cytokine production for regulation of immune responses in vivo. The 4<sup>th</sup> International Workshop on NKT cells and CDI Antigen Presentation, Italy, 10. 7, 2006
- 6) Miyake S: Invariant NKT cells in autoimmunity. The 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, 10. 18, 2006
- 7) 三宅幸子: NKT細胞のT細胞受容体を標的にした治療法の開発, 第50回日本リウマチ学会, 長崎, 4. 25, 2006
- 8) Satoh J: Human astrocytes express 14-3-3 sigma in response to oxidative and DNA-damaging stresses. Gordon Research Conference. Biology of 14-3-3 Proteins, Oxford, 8. 28, 2006
- 9) Satoh J: Nogo, Nogo receptor, and TROY expression in demyelinating lesions of multiple sclerosis. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology. International Symposium: Alzheimer's disease, neurodegeneration and immunity. Nagoya, 10. 17, 2006
- 10) Satoh J: Microarray analysis clarifies the immunopathogenesis and therapeutic rationale for IFNβ in MS. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology. Concurrent Symposium: Proteomics, transcriptomes and disease markers in MS. Nagoya, 10. 17, 2006
- 11) Satoh J: Microarray analysis clarifies immunopathogenesis and rationale for interferon-beta therapy in multiple sclerosis. The 1st International Seminar of Meiji Pharmaceutical University Asia/Africa Center for Drug Discovery. Special Lecture, Tokyo, 3. 9, 2007

(2) 国際学会

- 1) Sakuishi K, Aranami T, Oki S, Miyake S, Yamamura T: IL-2 costimulates IL-5 production by CD1d-reactive human CD4+ NKT cells: A novel pathway controlling NKT cell mediated Th2 response. Annual Meeting of The American Association of Immunologists. Boston, 5. 14, 2006
- 2) Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S: New synthetic glycolipid ligands for NKT cells suppress antibody-induced arthritis. Oral abstract session. NK T-cells and innate immunity. FOCIS 6<sup>th</sup> Annual Meeting. San Francisco, 6. 2, 2006
- 3) Sato W, Aranami T, Yamamura T: CCR2 as a marker for human T-cells producing IL-17. Oral abstract session. Cytokines/Chemokines. NK T-cells and innate immunity. FOCIS 6<sup>th</sup> Annual Meeting. San Francisco, 6. 2, 2006
- 4) Oki S, Yamamura T, Miyake S: Molecular mechanism of differential cytokine production by altered glycolipid ligand-stimulated natural killer T cells. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, 6. 21, 2006
- 5) Satoh J, Nanri Y, Yamamura T: Protein microarray analysis for rapid and systematic identification of 14-3-3 protein binding partners. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, 6. 23, 2006
- 6) Aranami T, Miyake S, Yamamura T: CD11c expression on peripheral blood NK cells is a disease biomarker reflecting activity of multiple sclerosis. 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Madrid, Spain, 9. 29, 2006

- 7) Yamamura T, Croxford JL, Miyake S: Invariant V $\alpha$  19i T cells regulate autoimmune inflammation. Immuno-regulatory role. The 4<sup>th</sup> International Workshop on CD1 and NKT Cells, Spineto Abbey, Tuscany, 10. 8, 2006
- 8) Doi Y, Oki S, Satoh J-I, Aranami T, Miyake S, Yamamura T: NR4A2 (Nurr1), an orphan nuclear receptor, is over-expressed in peripheral blood T lymphocytes of multiple sclerosis. Workshop 14. Pathogenesis of MS. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 18, 2006
- 9) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T: Invariant V $\alpha$  19-J  $\alpha$  33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulate inflammation in a model of multiple sclerosis. Oral Session 1B: CNS inflammation and regulatory mechanism. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 10) Baker D, Croxford JL, Pryce G, Jackson SM, Ledent C, Marsicano G, Lutz B, Giovannoni G, Pertwee RG, Yamamura T: Cannabinoid-mediated immunosuppression in experimental allergic encephalomyelitis. Oral Session 2B. Immune-mediated pathology and neuroprotection(2). 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 11) Osoegawa M, Fukazawa T, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Doyu M, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Ochi H, Sakata K, Kira J: The fourth nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: MRI characteristics of Japanese multiple sclerosis. Oral Session 3A. NMO and MS in Japan. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 12) Aranami T, Miyake S, Yamamura T: CD11c on NK cells mirrors the disease activity of multiple sclerosis. Oral Session 4B. Immunological Studies of MS(2). 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 13) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T: Control of IL-5 production in CD1d-reactive human CD4+ NKT cell clones from MS patients following exogenous IL-2 co-stimulation. Poster Session 5. Immunology. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 14) Oki S, Yamamura T, Miyake S: Natural killer T cell ligand OCH as a potential therapeutic for multiple sclerosis: Mechanism for OCH-induced Th2 polarization in vivo. Poster Session 5. Immunology. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 15) Sato W, Aranami T, Yamamura T: CCR2 as a marker for human T cells producing IL-17. Poster Session 5. Immunology. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 16) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Injection of adaptive regulatory T cells during recovery of EAE sensitized with PLP136-150 in SJL/J mice: The presence of suppressor epitope within PLP. Poster Session 6. EAE-pathogenesis. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006
- 17) Nagayama S, Miyake S, Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by transfer of lymphokine-activated natural killer (NK) cells. Poster

Session 7. EAE-therapy. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 16, 2006

- 18) Satoh J-I, Tabunoki H, Nanri Y, Yamamura T, Arima K, Konno H: Both aquaporin-1 (AQP1) and aquaporin-4 (AQP4) are expressed in cultured human astrocytes and non-hypertrophic astrocytes in brains of multiple sclerosis. MS-pathology and experimental models. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 18, 2006
- 19) Illes Zs, Yamamura T:  $V\alpha 7.2-J\alpha 33$  invariant T cells accumulate in multiple sclerosis and CIDP lesions in contrast to a deficiency of  $V\alpha 24-J\alpha Q$  NKT cells. MS-pathology and experimental models. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 18, 2006
- 20) Onoue H, Satoh J-I, Ogawa M, Yamamura T: Anti-Nogo receptor autoantibody in the serum of multiple sclerosis. MS-immunological studies. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 18, 2006
- 21) Satoh J-I, Nanri Y, Sato W, Yamamura T: DNA microarray analysis identifies CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early IFN-responsive genes in peripheral blood lymphocytes. 14. MS-therapy. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 18, 2006
- 22) Nanri Y, Satoh J-I, Sato W, Yamamura T: Questionnaire on the expediency of DNA microarray analysis for differential diagnosis of multiple sclerosis and prediction of therapeutic response to interferon-beta. 14. MS-therapy. 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 18, 2006
- 23) Miyamoto K, Miyake S, Kusunoki S, Yamamura T: Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway. Oral Session 7A. Immunotherapy(1). 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10. 19, 2006
- 24) Satoh J, Tabunoki H: Microarray Analysis Characterizes Gene Regulation in Human Astrocytes Following DNA Damage. 7<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology, Yokohama, 10. 9, 2006
- 25) Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S: Activation of natural killer T cells with synthetic glycolipid suppresses antibody induced arthritis through IFN- $\gamma$ . 2006 ACR (American College of Rheumatology) Annual Scientific Meeting, Washington DC, 11. 13, 2006
- 26) Satoh J: Microarray analysis clarifies immunopathogenesis and rationale for interferon-beta therapy in multiple sclerosis. The 1st International Seminar of Meiji Pharmaceutical University Asia/Africa Center for Drug Discovery. Special Lecture, Tokyo, 3. 9, 2007

(3) 一般学会

- 1) 佐藤準一, 南里悠介, 土居芳充, 山村 隆: Protein microarrayによる14-3-3結合タンパク質の網羅的解析. 第47回日本神経学会総会学術集会, 東京, 5. 12, 2006
- 2) 小川雅文, 林 幼偉, 山本敏之, 塚本 忠, 大矢 寧, 村田美穂, 山村 隆: インターフェロン $\beta$ -1bによる多発性硬化症の増悪. 第47回日本神経学会総会学術集会, 東京, 5. 12, 2006
- 3) 山本敏之, 林 幼偉, 塚本 忠, 小川雅文, 村田美穂, 山村 隆, 久野貞子: 多発性硬化症の2

- 年間の生活の質の変化. 第47回日本神経学会総会学術集会, 東京, 5. 12, 2006
- 4) 南里悠介, 佐藤準一, 土居芳充, 山村 隆: DNA microarrayによるMS診断法・IFN $\beta$ 治療効果予測法開発に関するアンケート調査. 第47回日本神経学会総会学術集会, 東京, 5. 13, 2006
  - 5) 大塚敬男, 三宅幸子, 林 幼偉, 山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) におけるNeuropeptide Y (NPY) の役割. 第47回日本神経学会総会学術集会, 東京, 5. 13, 2006
  - 6) 佐藤準一, 南里悠介, 山村 隆, 有馬邦正: ヒト中枢神経系における14-3-3, Hsp60, PrPC複合体形成. 第47回日本神経病理学会総会学術研究会, 岡山, 5. 26, 2006
  - 7) 青木吉嗣, 大矢 寧, 小川雅文, 村田美穂, 山村 隆: RAの家族歴をもち, 繰り返す上肢疼痛発作を示した49歳女性例. 第178回日本神経学会関東地方会, 東京, 9. 2, 2006
  - 8) Sato W, Aranami T, Yamamura T: Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5-phenotype. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 9) Lin Y, Croxford JL, Miyake S, Yamamura T: Induction of adaptive regulatory T cells expressing CD103 besides CD25 and Foxp3 during recovery of EAE: The presence of suppressor epitope within encephalitogenic peptide. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 10) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T: Invariant Va19-Ja33 T cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulate inflammation in a model of multiple sclerosis. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 11) Satoh J, Kawai M, Tabunoki H, Kanda T, Yamamura T: Microarray analysis CXCR3 ligand chemokines as immediate early IFN-responsive genes in peripheral blood lymphocytes in vitro and in vivo. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 12) Doi Y, Oki S, Miyake S, Yamamura T: Functional analysis of NR4A2, an orphan nuclear receptor, on the development of autoimmune encephalomyelitis. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 13) Aranami T, Sato W, Yamamura T: CD28-T cells in multiple sclerosis might be derived from distinct precursors. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 14) Fujita M, Ootsuka T, Oki S, Mizuno M, Tomi S, Kaieda S, Miyake S, Yamamura T: Role of carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 12, 2006
  - 15) Tsukamoto K, Lin Q, Ohtsuji M, Nakamura K, Tsurui H, Miyake S, Yamamura T, Hirose S: Role of NKT cells in systemic lupus erythematosus. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 13, 2006
  - 16) 作石かおり, 三宅幸子, 山村 隆: IL-2を介したヒトCD4陽性NKT細胞クローンによるTh2サイトカインの選択的産生. 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 13, 2006
  - 17) 海江田信二郎, 水野美歩, 大木伸司, 坂口志文, 坂口教子, 山村 隆, 三宅幸子: 第36回日本免疫学会総会・学術集会, 東京, 12. 13, 2006
  - 18) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 三澤多真子, 陸 玲玲: 多発性硬化症再発治療薬創薬ターゲットとしてのNF- $\kappa$ Bシグナル伝達系. 日本薬学会第127回年会, 富山, 3. 30, 2007

(4) その他

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. ぱ・る・るプラザ京都, 京都, 4, 7, 2006
- 2) Yamamura T: Glycolipid, Invariant NKT cells and Multiple Sclerosis. Special Seminar at Medical College of Georgia, USA, 4, 28, 2006
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症の治療法の開発. 第27回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会, 小平, 6, 13, 2006
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症の分子メカニズム. お茶の水ニューロサイエンスセミナー, 東京医科歯科大学, 6, 15, 2006
- 5) Yamamura T: The role of NK cells in MS. Distinguished Review Talks. A pre-congress program of 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2006), Nagoya, 10, 15, 2006
- 6) 山村 隆: 神経免疫学序論, 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, 11, 9, 2006
- 7) 山村 隆: MSとうまくつきあう方法. 第2部 厚生労働科学研究・研究成果等普及啓発事業による成果発表会, 第3回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12, 16, 2006
- 8) 山村 隆: イントロダクション. 第2部 厚生労働科学研究・研究成果等普及啓発事業による成果発表会, 第3回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12, 16, 2006
- 9) 山村 隆: 第3部 シンポジウム「多発性硬化症の治療」, 第3回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12, 16, 2006
- 10) 山村 隆: 多発性硬化症. 基礎研究の発展と今後の治療. 平成18年度神経・筋疾患政策医療ネットワーク研修会, 国立精神・神経センター, 小平, 12, 21, 2006
- 11) 山村 隆: 多発性硬化症: 研究の進歩. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会, 東京, 2, 26, 2007
- 12) 三宅幸子: 自己免疫性疾患におけるNKT細胞の機能解析と治療標的としての可能性. 第2回神戸膠原病研究会, 神戸, 12, 13, 2006
- 13) 荒浪利昌, 三宅幸子, 山村 隆: MSのバイオマーカー. 多発性硬化症フォーラム. 東京, 12, 16, 2006
- 14) 天竺桂弘子, 佐藤準一, 佐藤令一: カイコによるRNA医薬の評価系の確立. 第7回 Pharmacology-Hematology Symposium, 東京, 6, 30, 2006
- 15) 佐藤準一: 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. 第15回明治薬科大学オープンリサーチセンターセミナー, 東京, 7, 13, 2006
- 16) 佐藤準一: プリオン: その不思議な世界. 明治薬科大学オープンキャンパス2006. 薬学ミニ講義, 東京, 7, 29, 2006
- 17) 佐藤準一: ヒトアストロサイトのDNA傷害に対する応答. 第4回明治薬科大学オープンカレッジ. 網羅的解析で得られた生体情報を読みこなす. 東京, 8, 7, 2006
- 18) 佐藤準一: 神経疾患病態形成における14-3-3の役割: 多発性硬化症とプリオン病. 東京大学老年病科抗加齢医学教室第5回がんと神経セミナー, 東京, 11, 14, 2006
- 19) 天竺桂弘子, 陸 玲玲, 三澤多真子, 佐藤準一: DNAマイクロアレイによる培養ヒトミクログリアにおけるインターフェロン応答遺伝子群の網羅的解析. 第5回ファーマ・バイオフォーラム. 東京, 12, 9, 2006
- 20) 三澤多真子, 陸 玲玲, 庄司麻衣子, 天竺桂弘子, 佐藤準一: 神経幹細胞でオーファン核内受容

体Nurr1により発現誘導される遺伝子群のネットワーク解析. 第5回ファーマ・バイオフィォーラム, 東京, 12. 9, 2006

- 21) 工藤晃太, 三澤多真子, 陸 玲玲, 天竺桂弘子, 佐藤準一: KeyMolnetによる統合失調症とうつ病の分子機序の比較解析. 第5回ファーマ・バイオフィォーラム, 東京, 12. 9, 2006
- 22) 佐藤準一: DNAマイクロアレイ診断. 厚生労働科学こころの健康科学研究推進事業第3回多発性硬化症フォーラム. 医療講演会・研究成果発表会, 東京, 12. 16, 2006

### 3. 班 会 議

- 1) 荒浪利昌, 山村 隆: NK細胞CD11c発現: 神経免疫疾患バイオマーカーとしての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の病態に基づく新規治療法の開発」班. 平成18年度班会議, 東京, 12. 6, 2006
- 2) 荒浪利昌, 山村 隆: 多発性硬化症寛解期ナチュラルキラー細胞のCD11c発現量は疾患活動性を反映する. 「難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究」班. 研究班会議, 東京, 12. 15, 2006
- 3) 三宅幸子, 土居芳充, 大木伸司, 山村 隆: 多発性硬化症におけるNurr1の関与. 「難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究」班. 研究班会議, 東京, 12. 15, 2006
- 4) 小川雅文, 山村 隆: インターフェロン・ベータ1b療法中止後の多発性硬化症治療について. 「難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究」班. 研究班会議, 東京, 12. 15, 2006
- 5) 山村 隆, 大木伸司, 土居芳充: T細胞の選択的サイトカイン産生とNR4A2遺伝子発現一多発性硬化症の病態形成との相関について一. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー予防・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. 班会議, 東京, 12. 22, 2006
- 6) 山村 隆, 作石かおり, 三宅幸子: IL-2を介したヒトCD4陽性NKT細胞クローンにおけるTh2サイトカイン産生に関する研究. 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. 平成18年度班会議, 東京, 1. 19, 2007
- 7) 小副川 学, 吉良準一, 越智博文, 菊地誠志, 糸山泰人, 山村 隆, 斎田孝彦, 松井 真, 郡山達男, 深澤俊行, 藤原一男, 道勇 学, 坂田清美, 玉腰暁子, 稲葉 裕: 多発性硬化症全国臨床疫学調査結果第4報. 一病像の緯度・出生年代による差異一. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成18年度班会議, 東京, 1. 24, 2007
- 8) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 荒浪利昌: ヒトのTh17細胞はCCR2陽性CCR5陰性の表現型を示す. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成18年度班会議, 東京, 1. 24, 2007
- 9) 三宅幸子: 「免疫寛容に重要な分子」に関する研究. 自己免疫疾患に関する調査研究, 難治性疾患克服研究事業. 平成18年度班会議, 東京, 1. 25, 2007
- 10) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 三澤多真子: MS再発寛解期の末梢血Tリンパ球で発現差異を呈する遺伝子群の分子ネットワーク解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患の画期的診断・治療法に関する研究事業. 平成18年度班会議, 東京, 12. 15, 2006
- 11) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 三澤多真子, 陸 玲玲: 多発性硬化症再発治療薬創薬ターゲットとしてのNF- $\kappa$ Bシグナル伝達系. 日本薬学会第127回年会, 富山, 3. 30, 2007

## 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。永井康雄が慶応義塾大学医学部の助手として、平木啓子が東京都神経研究所の研究員として、栄転した。木村由佳は流動研究員から研究助手へ配置換え、岡崎良子、南リエバアグネスは退職した。本年度から渋谷典広と石上磨里が流動研究員として、西浦由貴が外来研究員として、菅野集が研究助手として研究に加わった。

#### 〔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)	平木啓子, 渋谷典広, 石上磨里
(外来研究員)	岡崎良子, 西浦由貴
(研究生)	津金麻実子, 大西悠亮
(研究助手)	木村由佳, 庄山敦子, 南リエバアグネス, 吉田満吏子, 菅野集

### 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、武蔵病院、犀潟病院、東京都老人医学総合研究所との共同研究により、アルツハイマー病脳と健常人脳を使い、ジーンチップや定量PCRの新しい技術を駆使して発現解析を行い、アルツハイマー病脳で特異的に発現が亢進している1遺伝子 autotaxin を同定した。autotaxin トランスジェニックマウスの作成に成功し、その解析が進行中である。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が期待できる。

#### 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。今年度は特に、グリア細胞の硫化水素への反応性が、アストロサイトへの分化や活性化によって変化することを発見した。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チオ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り、硫化水素生産酵素候補でもあるシスタチオニンβ-



シンターゼ (CBS) の脳内局在を詳細に解析した結果, CBSがラジアルグリア/アストロサイトならびに活性化アストロサイトに特異的に発現していることを明らかにした。また, ダウン症脳では, 正常脳の3倍CBSが発現しており, 特に, ダウン症からアルツハイマー病へ進行した脳では顕著であり, 老人斑のまわりのグリアに多く集まっていることを見出し, ダウン症への関わりを示した。

#### 4. 哺乳動物RNAiとゲノムメチル化に関する研究

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, 疾患原因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の簡便な評価システムを用いて, 神経変性疾患と関連する対立遺伝子の特異的な発現抑制を誘導するsiRNAをスクリーニングし, 選定した。ヒトゲノムのメチル化と疾患との関連研究においては, リーリン遺伝子プロモーター領域のメチル化の異常と精神疾患との関連性を見出し, さらにリーリン遺伝子プロモーターのメチル化量とその発現量との間に逆相関関係があることをin vitroの実験をもちいて証明した。

### III. 社会活動

#### 1. シンガポール科学研究費申請審査 (The Agency for Science, Technology and Research (A Star) Biomedical Research Council (BMRC) in Singapore) (木村部長)

- (1) Development of novel NMDA receptor antagonists for treatment of neuropathic pain.
- (2) The design and synthesis of CSE and CBS inhibitors and hydrogen sulphide releasing compounds.
- (3) Mechanisms of neuronal cell death by the novel gaseous neuromodulator hydrogen sulfide: Role of glutamate receptor activation and implications for neurodegenerative diseases.

#### 2. 2008年度日本国際賞候補者推薦 (木村部長)

#### 3. イギリス科学研究費申請審査 (MRC, the Council's Triage: Neurosciences and Mental Health Board (t-NMHB)) (木村部長) Mechanisms of neuronal cell death by the novel gaseous neuromodulator hydrogen sulfide.

#### 4. 特許出願

##### (1) 特許出願番号: 特願2007-49768

発明者: 大木伸司, 北條浩彦, 三宅幸子, 山村 隆

発明の名称: 「IL-17産生抑制物質及びそのスクリーニング方法」

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19年2月28日

##### (2) 特許出願番号: 特願2007-49769

発明者: 大木伸司, 北條浩彦, 三宅幸子, 山村 隆

発明の名称: 「IL-17に起因する炎症を改善するための医薬組成物」

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19年2月28日

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Umemura K, Yamashita N, Yu, X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y,

- Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett* 400: 97-100, 2006
- 2) Kimura Y, Dargusch R, Schubert D, Kimura H: Hydrogen Sulfide Protects HT22 Neuronal Cells from Oxidative Stress. *Antiox & Red Signal* 8: 661-670, 2006
  - 3) Kaneko Y, Kimura Y, Kimura H, Niki I: L-cysteine inhibits insulin release from the pancreatic  $\beta$ -cell. Possible involvement of metabolic production of hydrogen sulfide, a novel gasotransmitter. *Diabetes* 55: 1391-1397, 2006
  - 4) Schicho R, Krueger D, Zeller F, Weyhern CWHV, Frieling T, Kimura H, Ishii I, Giorgio RD, Campi B, Schemann M: Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the guinea pig and human colon. *Gastroenterology* 131: 1542-1552, 2006
  - 5) Ohashi J, Naka I, Toyoda A, Takasu M, Tokunaga K, Ishida T, Sakaki Y, Hohjoh H: Estimation of the species-specific mutation rates of the DRB1 locus in human and chimpanzee. *Tissue Antigens* 68: 427-431, 2006
  - 6) Sakai T, Hohjoh H: Gene silencing analyses against amyloid precursor protein (APP) gene family by RNA interference. *Cell Biol Int* 30: 952-956, 2006
  - 7) Kawashima M, Tamiya G, Oka A, Hohjoh H, Juli T, Ebisawa T, Honda Y, Inoko H, Tokunaga K: Genome-wide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. *Am J Hum Genet* 79: 252-263, 2006
  - 8) Ohnishi Y, Tokunaga K, Kaneko K, Hohjoh H: Assessment of allele-specific gene silencing by RNA interference with mutant and wild-type reporter alleles. *J RNAi Gene silencing* 2: 154-160, 2006

## (2) 著 書

- 1) 北條浩彦: 「RNAi実験なるほどQ&A」. (編集: 程久美子, 北條浩彦) 羊土社, 東京, 2006

## (3) 総 説

- 1) 北條浩彦: 二本鎖RNAワールドの開扉／ノーベル医学生理学賞2006に寄せて. *医学のあゆみ*, 219: 854-855, 2006
- 2) 北條浩彦: 神経・筋疾患治療へのRNAi応用. *神経治療学*, 323: 31-36, 2006
- 3) 北條浩彦: マイクロRNAの特徴と病態関連性. 「エピジェネティクス医科学」, *実験医学*, 24: 179-185, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 北條浩彦: 「エピジェネティクスと疾患関連性」リアルタイムPCRユーザーズミーティング, 東京, 10. 31, 2006
- 2) 北條浩彦: 「エピジェネティクスと疾患関連性」リアルタイムPCRユーザーズミーティング, 大阪, 11. 2, 2006

### (2) 国際学会

- 1) Hiraki K, Tanaka M, Ogasawara Y, Umemura K, Kimura Y, Kimura H: Characterization

of sulfur in the brain released as hydrogen sulfide. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress. Kyoto, 6. 23, 2006

- 2) Ohnishi Y, Tokunaga K, Hohjoh H: Evaluation assay system for siRNA duplexes conferring allele-specific gene silencing. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, JAPAN, 6. 19, 2006
- 3) Ohnishi Y, Yoshida M, Tamura Y, Tokunaga K, Kimura H, Hohjoh H: Assessment of allele-specific gene silencing by siRNA duplexes and short hairpin RNAs with wild and mutant-type reporter alleles. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, New Orleans, Louisiana, USA, 10. 11, 2006

(3) 一般学会

- 1) 津金麻実子, 岩井孝志, 永井康雄, 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29回日本神経科学大会, 京都, 7, 21, 2006
- 2) 津金麻実子, 永井康雄, 木村由佳, 岡 淳一郎, 木村英雄: 硫化水素のアストロサイトにおける感受性は分化と reactive 化に伴い変化する. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 15, 2007

(4) その他

教育セミナー:

- 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」, 東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター主催講演会, 仙台, 4. 25, 2006
- 2) 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」, 平成18年度第一回北里大学理学部セミナー, 相模原, 4. 28, 2006

## 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7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に加えて、米国・国立小児医療センターとの共同研究による筋ジストロフィー犬 (筋ジス犬) に対するアンチセンス・モリフォルノを用いたエクソン・スキッピングの研究が著しい成果をもたらしたことが特筆される。

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が、我々が明らかにした、もう一方の骨格筋の幹細胞である Side Population (SP) 細胞が筋衛星細胞とどのように協調して筋再生を制御しているのか明らかにすることが重要である。

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。平成17年度から総合実験動物棟の1階部分で活動を継続している。

今後の本研究部の最も大きな課題は、これまで進めてきた筋ジストロフィーに対する治療研究の進歩をどのように臨床に展開するかである。治療方法の有効性と安全性を検証するのは当然のこととして、臨床医、治験に関わるスタッフと協調して、科学的、倫理的に研究を推進し、しかもそれが国際的であり基本的に公開される性質のものであることが求められている。

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。本年度から島津美樹の後任として、自治医科大学遺伝子治療学の講師である岡田尚巳を室長として迎えた。志賀和雄と Ampong Beryl Nyamekye、及び鈴木直輝はそれぞれの所属大学院である東京医科大学及び東北大学から医学博士の称号を授与された。引き続き数多くの大学と大学院から若い学生と院生を派遣して頂き、活発な研究部の構成が可能になっていることを心から感謝したい。

- |             |                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| (部 長)       | 武田伸一                                                                                        |
| (室 長)       | 吉田幹晴, 今村道博, 鈴木友子, 中村昭則 (併任), 岡田尚巳 (19.1~), 島津美樹 (~18.8)                                     |
| (併 任 研 究 員) | 尾方克久, 池本 円, 山本敏之, 吉村まどか (18.5~)                                                             |
| (客 員 研 究 員) | 若尾義人, 土方貴雄, 上住聡芳, 中井浩之, 町田修一, 湯浅勝敏, 石井亜紀子, 深田宗一郎, 横田俊文, 山谷吉樹                                |
| (流 動 研 究 員) | 西山章代, 和田倫子, 辛 鎮洪, Ampong Beryl Nyamekye (19.1~), 矢田英理香 (~18.8), 福島和広 (~18.5)                |
| (外 来 研 究 員) | 矢田英理香 (18.9~), 竹野勇一, Ampong Beryl Nyamekye (~18.12)                                         |
| (研 究 生)     | 浦澤延幸, 大島幸子, 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, 青木吉嗣, 小林正典, 福島和広 (18.5~), 矢吹慎也, 加藤英男 |
| (研 究 見 習 生) | 宮本香織, 増渕菜弥 (19.3~)                                                                          |
| (センター研究助手)  | 中川良子, 原野千加, 三浦亜矢子 (18.11~)                                                                  |
| (研 究 助 手)   | 増田 智, 高橋恵利子, 竹内和子 (18.9~), 三浦亜矢子 (18.9~18.10), 古賀弥生 (~18.9)                                 |

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1. 遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

#### (1) 遺伝子治療

'98年以来、14kbに及ぶジストロフィン遺伝子を短縮し、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・モデルに用いた方法論を筋ジストロフィー骨格筋に使用したところ、強い細胞浸潤を招く一方で導入遺伝子の発現が認められなかった点に関しては、これまで使用してきた血清2型のAVVベクターの代わりに血清8型のAVVベクターを使用することにより、導入発現効率に顕著な改善が認められた。更に8型AVVベクターは血管を介した投与が可能であるために、limb perfusion法を用いて広範囲の骨格筋に対する投与を試みている。

#### (2) 幹細胞再生移植治療

筋ジストロフィーでは、全身の骨格筋と心筋が障害されることから、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、我々が骨格筋で明らかにしてきた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、筋再生時のふるまいが微小環境によって異なることから、筋衛星細胞とどのように協調してその過程を制御しているのか明らかにすることが今後の幹細胞移植治療を進める上で重要である。

#### (3) 分子病態の解明から新たな治療へ

これまで我々の研究部では、主として筋ジストロフィーの病態、更にはそれに根ざした治療法の実現を企図して研究を進めてきた。今年度、最も進歩が認められたのは、筋萎縮に関するジストロフィン複合体の関与である。筋萎縮は不動化・慢性疾患に伴うカヘキシア、加齢等とも関連する21世紀の重要な課題である。今年度我々はマウスの尾部懸垂系を用いて萎縮骨格筋の解析を行い、その過程でジストロフィン複合体に含まれているnNOS（神経型一酸化窒素合成酵素）が膜から離れて細胞質中に移動することにより筋萎縮を生ずることを証明できた。この発見は、筋萎縮の予防につながるものであり重要であると考えられる。

### 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の繁殖・飼育を行う上で最も難しい点の一つは、筋ジストロフィー犬の新生仔の約1/3が生下時に強い呼吸困難を示し、生後1週間以内に死亡することである。これまで分娩時の呼吸筋にかかる負担を考えて、それを軽減するために予定的帝王切開を試みてきた。その結果として、確かに新生仔の死亡率そのものは減少する傾向にあるものの、筋ジストロフィー犬の血清値については大きな差がないことが明らかになりつつある。以前から指摘されている新生仔劇症型の存在を強く示唆するデータであると考えている。

## 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」班を組織し、活動を始めた。本研究班の活動は、本年度で3年目を迎え終了したが、筋ジストロフィーに対して基礎的な観点から治療研究を行ってきたことが評価部会で高い評価を受け、これまで進めてきた研究を臨床に展開するためという付帯条件を付した上で4度研究班を組織するようにとのご指示を受けた。極めて異例のことであり、与えられた任務の重さに緊張している。

- (2) 筋ジストロフィー患者さんと家族から構成されている「日本筋ジストロフィー協会」の全国大会に出席し、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。
- (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平成18年2月25日に開催された第1回市民講座に引き続き、6月10日及び10月14日に第2回と第3回市民講座を開催した。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、筋ジストロフィー犬の病態に関する共同研究を進めた。

## 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、American Journal of Physiology, Gene Therapy, Journal of Cellular Biochemistry, American Journal of Pathology, Neuromuscular Disorders, FEBS Letters, Biochemical Biophysical Research Communicationsなど多数に及ぶ。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) などから大型グラント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。

## 3. 国際的共同研究

本年度は米国・国立小児医療センターとの共同研究が極めて重要な役割を果たした。米国では、筋ジストロフィーに対して治療を開発するためのWicker Projectと呼ばれる研究費が創設され、6つの研究施設を中心に研究が進められている。その内、Eric Hoffman教授の主宰するWashington D. Cでのワークショップに平成18年4月及び平成19年1月招待され、筋ジス犬を用いた治療研究について講演する機会があった。こうした米国での動きを受けて、欧州でも筋ジストロフィーを中心にした神経筋疾患に対して治療を開発するためのTREAT-NMDが組織された。この新しい組織の設立に関連して平成19年1月パリ郊外で開かれたフランス筋ジストロフィー協会のワークショップに参加したが、日本でもこのような動きを強める必要があることを痛感している。そのためには研究者のみでなく、診療機関、患者さん、家族が統合して行政と共に新たな治療の実現に進むことが重要である。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Uezumi A, Ojima K, 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
- 2) Suzue N, Nikawa T, Onishi Y, Yamada C, Hirasaka K, Ogawa T, Furochi H, Kosaka H, Ishidoh K, Gu H, Takeda S, Ishimaru N, Hayashi Y, Yamamoto H, Kishi K, Yasui N:

Ubiquitin ligase Cbl-b down-regulate bone formation through suppression of OGF-1 signaling in osteoblasts during denervation. *J Bone Miner Res* 21: 722-734, 2006

- 3) Yokota T, Lu QL, Morgan JE, Davies KE, Fisher R, Takeda S, Partridge TA: Expansion of revertant fibers in dystrophic mdx muscles reflects activity of muscle precursor cells and serves as an index of muscle regeneration. *J Cell Sci* 119: 2679-2687, 2006
- 4) Shiga K, Yoshioka H, Matsumiya T, Kimura I, Takeda S, Imamura M: zeta-Sarcoglycan is a functional homologue of gamma-sarcoglycan in the formation of the sarcoglycan complex. *Exp Cell Res* 312: 2083-2092, 2006
- 5) Pramono ZA, Lai PS, Tan CL, Takeda S, Yee WC: Identification and characterization of a novel human dysferlin transcript: dysferlin\_v1. *Hum Genet* 120: 410-419, 2006
- 6) Yugeta N, Urasawa N, Fujii Y, Yoshimura M, Yuasa K, Nakamura A, Wada M, Nakura M, Shimatsu Y, Tomohiro M, Takahashi A, Machida N, Wakao Y, Takeda S: Cardiac involvement in Beagle-based canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ) : electrocardiographic, echocardiographic, and morphologic studies. *BMC Cardiovasc Disord* 6: 47, 2006
- 7) Suzuki N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Future Neurology* 2: 87-96, 2007
- 8) Oyama T, Nagai T, Wada H, Naito AT, Matsuura K, Iwanaga K, Takahashi T, Goto M, Mikami Y, Yasuda N, Akazawa H, Uezumi A, Takeda S, Komuro I: Cardiac side population cells have a potential to migrate and differentiate into cardiomyocytes in vitro and in vivo. *J Cell Biol* 176: 329-341, 2007
- 9) Hagiwara Y, Fujita M, Imamura M, Noguchi S, Sasaoka T: Caveolin-3 deficiency decreases the gene expression level of osteopontin in mdx mouse skeletal muscle. *Acta Myol* 25, 53-61, 2006

## (2) 著 書

- 1) 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療を目指して. 先進・脳神経科学, 監修: 高坂新一, 編著: 中村 俊, 培風館, 東京, pp174-187, 2006

## (3) 総 説

- 1) 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: 129-131, 2006
- 2) 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: 743-747, 2006
- 3) 上住聡芳, 鈴木直輝, 武田伸一: 筋疾患の病態と診断, 治療戦略の最前線 筋ジストロフィーの再生医療. *小児科診療* 69: 570-574, 2006
- 4) 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. *Current Insights in Neurological Science* 14: 8-9, 2006
- 5) 西山章代, 武田伸一: 骨格筋組織への in vivo 遺伝子導入. *BIOバイオテクノロジージャーナル* 7: 183-187, 2006

#### (4) その他

- 1) 武田伸一: 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. 社団法人日本筋ジストロフィー協会会報 234: 6, 2006

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: The canine muscular dystrophy testing facility, Wellstone High Throughput Screening (HTS) Workshop. Children's National Medical Center (CNMC), Washington D. C., U. S. A. , 4. 18, 2006
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療. 第47回日本神経学会総会, シンポジウム; 筋ジストロフィー治療の新戦略, 東京, 5. 12, 2006
- 3) Takeda S: Gene therapy in canine muscular dystrophy. Symposium, XIth International Congress on Neuromuscular Diseases. Istanbul, Turkey, 7. 3, 2006
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療. 第27回日本炎症・再生医学会, ワークショップ; 筋・骨格系再生治療の新たな展開, 東京, 7. 11, 2006
- 5) 武田伸一: ジストロフィン欠損を巡る新たな分子病態. 第36回小児神経学セミナー, 神奈川, 10. 9, 2006
- 6) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療. 日本人類遺伝学会第51回大会, ワークショップ; 遺伝子治療の現状とこれからの課題, 米子, 10. 18, 2006
- 7) Takeda S: The NCNP dog facility. Wicker Project Workshop: Exon skipping in Muscular Dystrophy, Washington D. C. , U. S. A. , 1. 8, 2007
- 8) Takeda S: An adeno-associated virus-mediated gene transfer into canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ) . AFM Workshop, Evry, France, 1. 16, 2007

### (2) 国際学会

- 1) Yada E, Miyagishi M, Taira K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Use of a library of small interfering RNA expression vectors toward identification of novel transcription factors involved in skeletal muscle differentiation. Society for Muscle Biology, Callaway Gardens GA, USA, 4. 29, 2006
- 2) Suzuki N, Motohashi N, Uezummi A, Fukada S, Miyagoe-Suzuki Y, Yoshimura T, Itoyama Y, Aoki M, Takeda S: Dislocated neuronal nitric oxide synthase controls myofiber size during tail suspension. Vth Asian and Oceanian Myology Center Meeting in Cebu, Philippines, 5. 26, 2006
- 3) Ikemoto M, Fukada S, Uezumi A, Masuda S, Ampong BN, Miyoshi H, Yamamoto H, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Transplantation of SM/c-2. 6+ satellite cells transduced with micro-dystrophin CSI cDNA by lentiviral vector into mdx mice. American Society of Gene Therapy, Baltimore, U.S.A, 6. 1, 2006
- 4) Nishikawa M, Hirata K, Machida K, Takahashi Y, Yuasa K, Takeda S, Takakura Y: Increased transgene expression of dystrophin in mdx muscle by RNAi-mediated silencing of calpain expression. American Society of Gene Therapy, Baltimore, U. S. A. , 6. 1, 2006
- 5) Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, Fukada S, Miyagoe-Suzuki Y, Yoshimura T, Itoyama



- Y, Aoki M, Takeda S: Dislocated neuronal nitric oxide synthase results in muscle atrophy during tail suspension. XIth International Congress of the World Muscle Society, Bruges, Belgium, 10. 6, 2006
- 6) Yokota T, Lu Qi, Partridge T, Nakamura A, Takeda S, Hoffman E: Antisense morpholino injection restores extensive dystrophin expression to potentially therapeutic levels in canine muscular dystrophy in vivo. XIV Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Athens, Greece, 11. 10, 2006
- 7) Ohshima S, Shin J, Nishiyama A, Yuasa K, Nakamura A, Miyagoe-Suzuki Y, Nakai H, Takeda S: A recombinant serotype 8 AAV-mediated gene transfer into canine skeletal muscle. XIV Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Athens, Greece, 11. 11, 2006
- 8) Nishiyama A, Ampong B, Kinoshita K, Nakai H, Takeda S: Efficacy of adeno-associated virus serotype 8 in gene delivery into skeletal muscle of alpha-sarcoglycan deficient mice. XIV Annual Congress of the European Society of Gene Therapy, Athens, Greece, 11. 11, 2006
- 9) Imamura M, Takeda S: Expression of the Mouse  $\epsilon$ -sarcoglycan Gene Having an Exon Trap Retrovirus Vector Integrated into Intron 11. 46<sup>th</sup> American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Diego, USA, 12. 13, 2006
- 10) Noguchi S, Ogawa M, Murayama K, Matsumoto H, Imamura M, Kakita A, Ito M, Goto Y, Campbell KP, Hayashi YK, Nishino I: Fukutin and LARGE Cooperatively Work with POMGnT1 on N-acetylglucosamine Transfer in O-mannosylglycan Synthesis of  $\alpha$ -Dystroglycan. 46<sup>th</sup> American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Diego, USA, 12. 11, 2006

(3) 一般学会

- 1) 鈴木直輝, 武田伸一: マウス尾部懸垂モデルにおける nNOS/NO を介した筋萎縮の分子機構の解析. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 11, 2006
- 2) 和田倫子, 浦澤延幸, 弓削田直子, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害の発症機序の解明. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5. 12, 2006
- 3) 鈴木直輝, 本橋紀夫, 上住聡芳, 深田宗一郎, 鈴木友子, 吉村哲彦, 糸山泰人, 青木正志, 武田伸一: マウス尾部懸垂モデルにおける nNOS/NO を介した筋萎縮の分子機構の解析. 第27回日本炎症・再生医学会, 東京, 7. 11, 2006
- 4) Oshima S, Nishiyama A, Yuasa K, Nakamura A, Yoshimura M, Miyagoe-Suzuki Y, Nakai H, Takeda S: A Recombinant AAV-mediated gene transfer into canine skeletal muscle. 第12回日本遺伝子治療学会, 東京, 8. 25, 2006
- 5) Nishiyama A, Beryl AN, Yuasa K, Nakai H, Takeda S: Efficacy of adeno-associated virus serotype 8 in  $\alpha$ -sarcoglycan deficient mice. 第12回日本遺伝子治療学会, 東京, 8. 25, 2006
- 6) 北 秀樹, 中村昭則, 市川慎一, 八幡由美子, 弓削田直子, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬 (CXMDJ) コロニーの確立: 新生子劇症型に関する検討. 第40回日本実験動物技術者協会総会, 京都, 10. 11, 2006

- 7) 谷端 淳, 鈴木直輝, 鈴木友子, 武田伸一: 内在性ユートロフィンの発現調節機構の解明. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋, 12. 6, 2006
- 8) 和田倫子, 浦澤延幸, 弓削田直子, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬を用いたDuchenne型筋ジストロフィーの心筋障害の発症機序の解明. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋, 12. 8, 2006
- 9) 中村昭則, 小林正典, 和田倫子, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬の骨格筋障害および心筋障害の検討. 第1回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 岡山, 11. 4, 2006
- 10) 大島幸子, 辛 鎮洪, 西山章代, 武田伸一: AAVベクターを用いた犬骨格筋への遺伝子導入効果の検討. 第1回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 岡山, 11. 4, 2006
- 11) 矢田英理香, 本橋紀夫, 宮岸 真, 原野千加, 鈴木友子, 武田伸一: 筋分化を制御する新規転写因子の探索. 第1回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 岡山, 11. 4, 2006
- 12) 岡田只士, 大澤 裕, 萩原宏毅, 村上龍文, 鈴木友子, 武田伸一: 変異カペオリン-3・変異マイオスタチン二重発現テランスジェニックスマウス骨格筋における筋衛星細胞の解析. 第1回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 岡山, 11. 4, 2006
- 13) 谷端 淳, 鈴木直輝, 鈴木友子, 武田伸一: 内在性ユートロフィンの発現増強による筋ジストロフィーの治療法の開発. 第1回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 岡山, 11. 4, 2006

#### (4) その他

- 1) Takeda S: Muscle stem cells and muscle regeneration. Seminar in Research Center for Genetic Medicine, Children's National Medical Center, Washington D. C. , U. S. A. , 4. 19, 2006
- 2) 武田伸一: これからの筋ジストロフィー治療. 第43回日本筋ジストロフィー協会全国総会・大会, 東京, 5. 21, 2006
- 3) 武田伸一: これからの筋ジストロフィー治療. 第2回筋ジストロフィー市民講座, 東京, 6. 10, 2006
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーの臨床遺伝学. 第3回遺伝医療倫理討論ピアカウンセラー養成講座, 福岡, 10. 28-29, 2006
- 5) 武田伸一: An adeno-associated virus-mediated gene transfer into canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ). 藤田保健衛生大学第4回21世紀COE国際ワークショップ, 名古屋, 12. 5, 2006
- 6) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法開発. 東北大学医学部神経内科セミナー, 仙台, 1. 31, 2007
- 7) 武田伸一: AAVベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療研究の進展. ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究成果発表会, 東京, 2. 21, 2007

### 3. 班会議発表

- 1) 山元 弘, 深田宗一朗, 瀬川将司, 兼松将矩, 幸田健一, 坂本健太, 山本有希子, 中島麻里, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋の再生過程で働くマクロファージや線維芽細胞の機能. 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」(主任研究者: 武田伸一) 平成18年度班会議, 東京, 11. 29, 2006
- 2) 出澤真理, 若尾昌平, 糸数裕, 鍋島曜子, 武田伸一, 鍋島陽一: 骨髄間葉系細胞からの骨格筋細

- 胞誘導と筋変性モデルへの応用の試み。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」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
- 3) 武田伸一，大島幸子，辛 鎮洪，西山章代：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－AAV8ベクターを用いた犬骨格筋への遺伝子導入効果の検討－。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 4) 西川元也，町田一哉，光井 優，高橋有己，吉田寛幸，李 希純，竹本誠二，山岡 清，湯浅勝敏，武田伸一，高倉喜信：筋ジストロフィー治療のための遺伝子・siRNAデリバリーシステムの開発－プラスミドベクター・投与法の最適化による遺伝子発現持続化の試みとその薬物速度論的解析－。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」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 5) 横田俊文，Lu QL，Partridge TA，小林正典，中村昭則，武田伸一，Hoffman EP：筋ジストロフィー犬に対するアンチセンス・モルフォリノの全身投与による治療効果の検討。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 6) 土田邦博，上住聡芳，中谷直史，村上達也，澤田浩秀，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によるマクロファージの動態解析及び骨格筋と脂肪組織の相互作用解析－。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」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 7) 二川 健，平坂勝也，上西千晶，後藤淳平，河野尚平，石堂一巳，武田伸一：骨格筋のUnloadingストレス感知の分子機構。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」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 8) 武田伸一，鈴木直輝，本橋紀夫，上住聡芳，深田宗一朗，鈴木友子，青木正志：マウス尾部懸垂モデルにおけるnNOS/NOを介した筋萎縮の分子機構の解析。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」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 9) 高橋明男，中村昭則，小林正典，和田倫子，武田伸一：筋ジストロフィー犬コロニーの確立・維持と病態解析－筋ジストロフィー犬の骨格筋障害および心筋障害の検討－。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」(主任研究者：武田伸一)平成18年度班会議，東京，11.29, 2006
  - 10) 吉田幹晴，谷端 淳，武田伸一：筋再生とジスフェルリン。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」(主任研究者：清水輝夫)平成18年度班会議，東京，12.1, 2006
  - 11) 川上 潔，矢嶋 浩，佐藤 滋，池田啓子，鈴木友子，宮本香織，増田 智，武田伸一：Six遺伝子による筋衛星細胞の分化増殖制御。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー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」(主任研究者：清水輝夫)平成18年度班会議，東京，12.1, 2006
  - 12) 土方貴雄，湯浅勝敏，中村昭則，武田伸一：トランススプライシングによるDMDの遺伝子治療

法の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー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」(主任研究者: 清水輝夫) 平成18年度班会議, 東京, 12. 1, 2006

- 13) 吉田邦広, 福島和広, 中村昭則, 武田伸一, 池田修一: 筋ジストロフィー犬 (CXMDJ) 骨格筋における matrix metalloproteinase (MMP) -2, -9 に関する検討 (第2報). 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」(主任研究者: 清水輝夫) 平成18年度班会議, 東京, 12. 1, 2006
- 14) 吉良潤一, 池添浩二, 荒畑 創, 田中正人, 大島幸子, 武田伸一: mdx マウスにおけるサイトカインおよびケモカインの動態. 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」(主任研究者: 清水輝夫) 平成18年度班会議, 東京, 12. 1, 2006
- 15) 大島幸子, 武田伸一: AAV8 ベクターを用いた犬骨格筋への遺伝子導入効果の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 19, 2007
- 16) 横田俊文, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬に対するアンチセンス・モルフォリンの全身投与による治療効果の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 19, 2007
- 17) 中村昭則: LGMD1C および ALS1 の遺伝子改変コモンマーモセットの作出の検討. 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」(主任研究者: 中村克樹) 平成18年度班会議, 東京, 1. 18, 2007

## 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製し、その病態を解明することである。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 (～9.30)、石橋英俊、泉 明宏、中原 潔 (11.1～)
- (流動研究員) 望月秀紀、山中 創、中垣慶子、土田順子
- (学振研究員) 石橋真里、齋藤慈子
- (外来研究員) 竹本篤史、倉岡康治
- (センター研究助手) 渡部麻衣子、持丸咲子 (5.1～)
- (客員研究員) 石山敦士、穴見公隆、緑川 晶、中村徳子、萩原康子 (10.1～)
- (研究生) 内田信也、横山 修、川島浩誉、Utama Nugraha Priya、木場礼子、山口恵子
- (研究見習生) 嶋田育代
- (研究雇上) 持丸咲子 (4.1～4.30)

### II. 研究活動および研究紹介

#### 1) マーモセットを用いた精神神経疾患の研究

霊長類研究施設において、マーモセットを対象とした精神神経疾患の研究を行った。本年度は特に、マーモセットの認知検査バッテリーの開発を継続して行った。社会性や親行動などの評価系も検討した。(担当:中村、泉、齋藤、山中、土田、山口) また、マーモセットの発生に関する研究も実施した。(担当:中村、石橋、中垣) 生殖細胞の採取法や神経幹細胞の作製を行った。また、繁殖コロニーの拡張や健康管理法の充実も行った。(担当:中村、石橋、泉、中垣)

#### 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・聴覚・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活動の記録実験などにより、コミュニケーションに参与する神経機序を検討した。(担当:中村、泉、倉岡、石橋、横山、齋藤、木場、山口)

#### 3) 高密度脳波計およびMRIを用いた高次脳機能の研究

高密度脳波計およびMRI装置を用いて、ヒトや霊長類を対象として脳の高次機能の神経機序を検討した。(担当:中村、泉、中原、竹本、望月、内田、横山、川島、Utama、嶋田)

#### 4) ヒトおよびサルを対象とした認知神経科学

ヒトおよびサルを対象として機能的磁気共鳴画像法を用いることにより、高次認知機能を担う大脳機能構築を、両種の間で直接比較することができる。こうした比較を通じて、サルをヒトのモデル動物として確立し、高次認知機能の神経基盤を明らかにすることを目指している。(担当:中原、横山)

### III. 社会活動

#### 1) 市民社会に対する貢献

中村は、千葉市ことぶき大学校において、市民に脳研究の重要性とその意義を伝える講義を行った。脳に関しての知識を広めるため「徹底図解 脳のしくみ」(新星出版社)の監修を行った。「子どものこころ」の見方、育て方」(培風館)の分担執筆を行った。

#### 2) 専門教育面に対する貢献

中村は、香川大学附属坂出小学校、町田第二小学校および周辺小学校の教員に対して専門知識を広める講義を行った。また、発達心理学会において乳幼児の脳機能計測に関するシンポジウムでのコメンテーターを務めた。中村、石橋、泉、齋藤、倉岡は、脳研究者を目指す大学生・大学院生および近接分野の研究者を対象にした教科書として、「カールソン神経科学テキスト 脳と行動」(丸善株式会社)の翻訳を行った。

#### 3) 教育活動

中村・石橋・泉・中原は、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・石橋・泉は、早稲田大学において「神経科学最前線」の講義を分担した。中村は、京都大学、富山大学、日本大学の非常勤講師として特別講義を行った。

#### 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・神経疾患研究委託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) Yokoyama O, Kumashiro M, Iriki A, Ishibashi H: Tactile stimulation-induced rapid elevation of the synaptophysin mRNA expression level in rat somatosensory cortex. *Mol Cell Biochem* 293: 47-52, 2006
- 2) Koba R, Izumi A: Sex categorization of conspecific pictures in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) . *Animal Cognition* 9: 183-191, 2006
- 3) Kubo N, Kato A, Nakamura K: Deterioration of planning ability with age in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) . *Journal of Comparative Psychology* 120: 449-455, 2006
- 4) Yamaguchi C, Izumi A: Effect of others' attentional states on vocalizations in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) . *Behavioural Processes* 73: 285-289, 2006
- 5) Matsui T, Koyano K W, Koyama M, Nakahara K, Takeda M, Ohashi Y, Naya Y, Miyashita Y: MRI-based localization of electrophysiological recording sites within the cerebral cortex at single-voxel accuracy. *Nature Methods* 4: 161-168, 2006
- 6) Nakagaki K, Nakagaki K, Taguchi F: Receptor-independent spread of a neurotropic murine coronavirus MHV-JHMV in mixed neural culture. *Adv Exp Med Biol* 581: 327-330, 2006
- 7) Hagiwara Y, Fujita M, Imamura M, Noguchi S, Sasaoka T: Caveolin-3 deficiency decreases the gene expression level of osteopontin in mdx mouse skeletal muscle. *Acta Myologica* XXV: 53-61, 2006

- 8) Kuraoka K, Nakamura K: Responses of single neurons in monkey amygdala to facial and vocal emotions. *J Neurophysiol* 97: 1379-1387, 2007

(2) 著 書

- 1) 泰羅雅登, 中村克樹: カールソン神経科学テキスト 脳と行動 原著8版, 丸善, 東京, 2006
- 2) 中村克樹, 田中敏隆, 松原達哉, 金澤一郎: 動作理解とコミュニケーション能力, 「子どものこころ」の見方, 育て方 理解し, 育み, 守るために, 培風館, 東京, pp60-69, 2006
- 3) 中村克樹: 徹底図解 脳のしくみ, 新星出版社, 東京, 2007
- 4) 土田順子: 第4章8. TPRCのカニクイザルの哺育行動, 医科学研究資源としてのカニクイザル (吉田高志・藤本浩二編), シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, pp39-43, 2006
- 5) 土田順子: 第10章 心理・行動研究, 医科学研究資源としてのカニクイザル (吉田高志・藤本浩二編), シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, pp199-216, 2006

(3) 総 説

- 1) Nakahara K, Adachi Y, Osada T, Miyashita Y: Exploring the neural basis of cognition: multi-modal links between human fMRI and macaque neurophysiology. *Trends in Cognitive Sciences* 11: 84-92, 2007

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 中原 潔: 霊長類高次脳機能へのトップダウン的アプローチ-fMRIによるヒトとサルの前頭前野の機能マッピング, 学術シンポジウム“From Genes to Higher Functions”, 京都, 1. 13, 2007
- 2) 倉岡康治: 種特異的な表情や音声に対するサル扁桃核ニューロン応答, 日本大学・学術フロンティア推進事業・平成18年度研究会「神経生理と認知心理の接点」, 東京, 2. 24, 2007

(2) 国際学会

- 1) Yokoyama O, Miura N, Watanabe J, Takemoto A, Uchida S, Horie K, Sato S, Kawashima R, Nakamura K: Neural correlates of confidence judgment in retrieved answers: An fMRI study. The 12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, 6. 12, 2006
- 2) Nakagaki K, Ishibashi H, Izumi A, Nakamura K: Neurosphere derived from fetal brain of common marmoset. Neuroscience 2006 The society's 36<sup>th</sup> annual meeting, Atlanta, USA, 10. 17, 2006
- 3) Nakagaki K, Nakagaki K, Taguchi F: Receptor-independent spread of a neurotropic murin coronavirus MHV-JHMV in mixed neural culture. The 8<sup>th</sup> international Congress of Neuroimmunology ISNI 2006, Nagoya, 10. 18, 2006

(3) 一般学会

- 1) 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10回日本神経ウイルス研究会, 石川県, 6. 10, 2006
- 2) 木場礼子, 泉 明宏: ニホンザルにおける性のカテゴリー弁別-視覚性対呈示課題による検討-,

第22回日本霊長類学会大会, 大阪, 7.16, 2006

- 3) 齋藤慈子, 泉 明宏, 石橋英俊, 中村克樹: マーモセットにおける親行動-乳児回収テストによる検討, 第22回日本霊長類学会, 大阪, 7.16, 2006
- 4) 木場礼子, 泉 明宏: ニホンザルにおける視覚刺激を用いた性の認知-部分呈示による検討-, 第66回日本動物心理学会, 京都, 10.14, 2006
- 5) 泉 明宏: サルの聴覚世界: 知覚とその神経基盤, ホミニゼーション研究会, 犬山市, 11.7, 2006
- 6) 中垣慶子, 田口文広: マウス肝炎ウイルスJHM変異株srr7のマウス大脳分離細胞での受容体非依存性感染拡大のメカニズムに関する研究, 第54回日本ウイルス学会学術集会開催, 名古屋, 11.20, 2006
- 7) 泉 明宏, 木場礼子, 土田順子, 中村克樹: 飼育ケージにおけるマカクザル自動認知機能テストシステムの開発, 第14回サル類疾病国際ワークショップ, つくば, 12.6, 2006
- 8) 齋藤直之, 間瀬光人, 成田勇人, 片貝祐子, 木村展之, 倉岡睦季, 土田順子, 中村克樹, 和田直巳, 小野文子, 寺尾恵治, 吉川泰弘: カニクイザルを用いた局所脳虚血再灌流による梗塞モデルの脳機能評価, 第14回サル類疾病国際ワークショップ, つくば, 12.6, 2006
- 9) 小野文子, 田勢直美, 冷岡昭雄, 大山篤史, 齋藤直之, 土田順子, 和田直巳, 山河芳夫, 佐多徹太郎, 寺尾恵治: カニクイザルを用いたBSE発症モデル系の確立, 第14回サル類疾病国際ワークショップ, つくば, 12.6, 2006
- 10) 中垣慶子, 齋藤慈子, 小梁川恵, 乙訓桂子, 石橋英俊, 泉 明宏, 中村克樹: マーモセットにおける寄生虫(トリコモナス)の駆除, 第14回サル類疾病国際ワークショップ, つくば, 12.6, 2006
- 11) 小谷野賢治, 大橋陽平, 松井鉄平, 竹田真己, 中原 潔, 納家勇治, 小山 実, 渡辺朋美, 宮下保司: A non-magnetic mini-manipulator for an MRI-based method for localization of a microelectrode tip within monkey cerebral cortex, 第84回日本生理学会大会, 大阪, 3.20, 2007

### 3. 班会議発表

- 1) 山中 創, 石橋英俊, 中村克樹: マーモセットにおける好奇心の検査, 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」班平成18年度班会議, 東京, 1.18, 2007
- 2) 山口智恵子, 泉 明宏, 中村克樹: 音声コミュニケーションを用いたマーモセットの社会性の評価, 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」班平成18年度班会議, 東京, 1.18, 2007

### 4. 特 許

特許出願番号: 2006 - 329299

発明者: 中村克樹, 泉 明宏 (国立精神・神経センター)

中島 巖, 川畑義彦 (高島製作所株式会社)

発明の名称: 獣用機能的MRI装置

霊長類における機能的MRI撮像用サドル型ボリウムコイル及び実験装置

出願人: 国立精神・神経センターと高島製作所の共同出願

出願日: 平成18年12月6日



## 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小型実験動物棟および総合実験動物棟3階（以下小型実験動物研究施設と総称する）の管理・運用実務に従事している。また小型実験動物研究施設の管理・運用実務に関連し小型実験動物に関わる法規・法令等への対応ならびに所内規則等の改訂等について小型動物研究施設管理運営委員会および小型実験動物倫理問題検討委員会と協同した活動を行っている。また一方、実験動物に関連する研究活動では行動解析分野での研究ならびに行動解析システムの開発を行っている。

平成18年度の人員構成は以下の通り。

(管理室長) 高橋 明男  
(流動研究員) 大谷 真  
(外来研究員) 宮咲 秀幸  
(外来研究員) 杉崙 達也  
(外来研究員) 佐々木大輔  
(センター研究助手) 中牟田陽子  
(センター研究助手) 中野 千晶

### II. 管理業務および研究活動

本年度の重点活動としてマウス専用の実験動物施設である総合棟3階の立上げ業務に従事し、飼育関連機器の整備と作動検証実務、飼育区域の清浄化作業および飼育管理作業内容の確立に関わる監督と実務指導等に従事した。また総合実験動物棟3階の運用を円滑に行うため、小型実験動物研究施設管理運営委員会と協働し、所内規定である小型実験動物施設の運用に関する規則の改訂に当たった。

一方共同研究による研究テーマとして平成18年8月よりIC-Tagを応用した新規行動解析システムの開発に着手した。これはIC-Tagのマウスへの装着方法ならびに装着されたIC-Tagの移動を検知するシステムの検討を行うものであり皮下に包埋したIC-Tagの信号を平面上に複数配置したアンテナレシーバー群により検出するものである。検討の結果皮下に包埋したIC-Tagから発信される信号を安定に検知可能なことを確認しまたアンテナレシーバー群からなる位置検出装置によりIC-Tagの移動軌跡を経時的に記録可能なことを確認した。本共同研究による成果については特許申請中である。

### 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. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 中村昭則, 小林正典, 和田倫子, 武田伸一: 筋ジス犬コロニーの確立・維持と病態解析－筋ジストロフィー犬の骨格筋障害および心筋障害の検討－. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する根本的治療を実現するための技術集約的研究」班会議, 東京, 11. 30, 2006

(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たが、3月末日で退職し大学の専任講師として転出した。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI廃水処理・有機廃液処理・RI汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸とセンター研究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、従来の定期検査（主として建物等のハード面の検査）に加えて、新たに義務付けられた3年毎の定期確認（主としてRI管理のソフト面の検査）が11月に実施され、帳簿の記載方法等に関する数点の指摘事項に対して改善策を提示し、定期検査・定期確認ともに合格した。また、新たに制定された選任主任者を対象とする講習会を2月に橋戸が受講し、受講証明書を取得した。使用量の変化については、総使用量としては前年比約20%の増加となった。

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い、12月の日本分子生物学会2006年フォーラム（名古屋）においてポスター発表を行った。

### III. 研究業績

#### 1. 学会発表

##### (1) 一般学会

- 1) 川島 均, 沼川忠弘, 熊丸絵美, 安達直樹, 切刀 浩, 橋戸和夫: グルココルチコイドがBDNF誘発性の mir132 の発現増加におよぼす影響. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋, 12. 8, 2006

(管理室長 橋戸和夫)

---

# III 委 員 会

---

#### 小型実験動物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等に伴い、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。動物の愛護および管理に関する法律の改定および平成18年6月1日からの施行に伴って「国立精神・神経センター神経研究所小型実験動物倫理指針」を本年度改訂した。また、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。動物の慰霊については動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立され、今年度も平成18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が行われた。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19年3月現在委員は井上高良、功刀 浩、後藤雄一、高橋明男、武田伸一、永田充生、山村 隆と和田である。

(小型実験動物倫理問題検討委員会委員長 和田圭司)

#### 中型実験動物倫理問題検討委員会

中型実験動物倫理問題検討委員会は総合実験動物棟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。動物の愛護および管理に関する法律の改定および平成18年6月1日からの施行に伴って「国立精神・神経センター神経研究所中型実験動物倫理指針」を本年度改訂した。また平成18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18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が行われ、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、運営局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19年3月現在委員は永田充生、武田伸一、武藤 眞（外部委員）、中村克樹、中村昭則、山村 隆と和田である。

(中型実験動物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として発足した。平成18年度は各月に委員会が開催され、本年度の総合実験動物棟3階部分の利用開始を視野に「国立精神・神経センター神経研究所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」の改正案が審議され、本委員会で承認された。この結果を受け、総合実験動物棟3階部分は本年度より運用開始された。なお、小型実験動物棟は開所後20年がすでに経過しており、建物の老朽化が相当進んでいるため施設・設備面でのオーバーホールが今後必須と思われる。

(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する飼育・研究を管理する委員会として運営を継続している。平成18年度は平成19年2月7日に委員会が開催され、平成18年6月の動物愛護法改正に基づく「中型実験動物研究施設管理運営規約」及び「中型実験動物研究施設利用細則（含「動物実験計画申請書」）」の改正を行なった。平成19年3月現在委員は高橋明男、林由起子、井上高良、内野茂夫、今村道博、節家理恵子、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

本委員会は、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、特に動物実験の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。平成19年度の計画の審査を3月に行った。提出されたすべての研究計画を慎重に審査した結果、修正を要求するものがあつたが、すべて承認とした。平成19年3月現在の委員は、神経研究所部長から3名（中村 俊、切刀 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（永田充生）、霊長類に関する外部有識者から若干名（泰羅雅登）、獣医師の資格を持つもの1名（石橋英俊）であつた。

（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、4月6日、6月6日、11月21日に委員会を開催した。春から実験エリアの稼働を実施し、各エリアにおける大型備品を含めた必要物品の調達、ケタミンの麻薬指定に伴う管理体制の整備、飼育頭数や業務内容の増加に対する飼育・管理体制の強化等を行った。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、井上 健：疾病研究第二部、和田圭司：疾病研究第四部、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）であつた。

（霊長類管理委員会委員長 中村克樹）

#### RI委員会

登 録 人 数：138人（昨年度：131人）

使 用 R I 量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約20%増加した。これは主として<sup>3</sup>Hの使用量の増加によるものである（別表参照）。

定 期 検 査 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より、従来の3年毎の定期検査と合わせて新たに定期確認を受けることが義務付けられたため、11月2日に原子力安全技術センターの検査官により検査および確認が行われた。定期検査についてはなんらの指摘事項はなかったが、定期確認については使用記録簿の年度ごとの閉鎖等の記載方法に関する指摘を受けたため、改善報告を行い、合格した。

また、RI委員長として平成15年度より中村 俊部長が任にあつていたが、転出に伴い平成19年度より切刀部長が担当することとなった。

（RI委員会委員長 中村 俊・RI管理室長 橋戸和夫）

神経研究所RI年間使用量

(単位MBq)

核種	平成17年度	平成18年度	増減
<sup>32</sup> P	366.14	425.15	59.01
<sup>3</sup> H	770.95	1,148.11	377.16
<sup>35</sup> S	453.80	404.51	-49.29
<sup>14</sup> C	12.83	43.74	30.91
<sup>51</sup> Cr	6.15	0.00	-6.15
<sup>125</sup> I	1.27	0.01	-1.27
<sup>45</sup> Ca	48.38	0.00	-48.38
<sup>33</sup> P	0.00	0.00	0.00
年間総使用量	1,659.52	2,021.51	362.00

放射線業務従事者数

平成17年度	131人	(年度末人数)
平成18年度	138人	(年度末人数)

電顕委員会

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ている。本年度の中央電顕室利用状況は、研究所内からは6研究部が利用し、外部の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、理化学研究所、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推進・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： 640時間

日立透過型電顕H-7000： 730時間

日立透過型電顕H-600： 450時間

Tecnai G-2透過型電顕を用いたコンピュータートモグラフィーによる3次元再構築機能を駆使した研究も大きく進展し、諸根室長によって世界に先駆けて報告された細胞膜骨格構造のトモグラフィー電顕写真は2006年度のJ Cell Biology 174巻の表紙を飾った。

(電顕委員会 委員長 湯浅茂樹)

感染実験安全委員会

平成18年度の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	疾病研究第二部
	疾病研究第三部
	疾病研究第四部
SV40ウイルス	モデル動物開発部

(感染実験安全委員会委員長 山村 隆)

図書委員会

オンラインで提供される情報へのアクセスを保証し、かつ新たに発刊される上質の雑誌をカバーするため、

重要性の低くなった雑誌の購入中止なども含めて、図書委員会で議論をしている。しかし、研究者の入れ替わりなども考えると、慎重な配慮が求められる。科学的情報量の増加という観点から、図書購入に関する予算の増加は避けられないところである。個々の研究者が各論文のサイテーションや研究者の評価などに関する情報を得られるような環境を作るかどうかについても議論があるが、現状では Google Scholar で十分ではないかという考えもある。いずれにせよ、良質の情報の確保は研究の生命線であり出版社等の動向を見ながら前向きに検討を続けていかねばならない。

(図書委員会委員長 山村 隆)

#### 情報委員会

神経研究所と武蔵病院、さらに、16年度末に小平キャンパスに移動した精神保健研究所の3施設を統合する小平地区の LAN 設備（ハイセキュリティーネットワークシステム）はとくに重大な障害はなかったが、運用上の問題点がいくつか明らかになり、ハード面での整備を含め、さらに安全で使いやすいネットワークに発展させる必要がある。運用上の問題点として、1) 各部に IP アドレスが割り当てられているが、接続する PC の管理が行われていないため、セキュリティーが下がっている。一方、無線ランを導入している研究部では 1. ステルス機能を用いることにより接続設定を行った特定の PC 以外からは無線 LAN ステーションの存在がわからないように設定する。2. 接続可能な PC は MAC アドレス管理によって物理的に制限する。3. 接続には WEP または WPA によるパスワード管理を行う。4. 固定 PC 以外は原則的に上記の無線 LAN システムによって接続管理する。などの対策により、現状の有線ランよりもセキュリティーレベルが高くなっている。このため、有線ランにおいても、マックアドレスをユーザー登録の際に記載することを義務付けたが、その運用を現実化すべきである。2) 個人情報の漏洩防止対策を進める必要があり、PC の所外への持ち出しや、情報の暗号化などについての意識向上と対応が検討された。引き続き、その徹底を進める必要がある。3) メール of 外部ネットワークサーバーへの転送は業務上必須であるが、プロバイダの選択などについてルール化すべきという意見もある。この点は検討課題として残されている。4) 外部から、電子ジャーナルを利用したいという希望がある。それを許可している組織もあるため、ハード面の整備を含め検討課題となっている。

今年度の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（稼働委託株式会社山本氏報告）。

(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（ウイルス対策含む）に関して神経研究所ノード（nin, ncnp. go. jp）の状況は次の通りです。（作成：運用委託アドミシステム(株)コンピュータ室 山本直樹）

	Tear Drop by ping	IP spoofing Attack	Port Scan	Address Sweep	SYN flood	Undeliverd e-mail	Grey List SPAM mail	Eliminated Virus
平成18年 4 月					0	約20,000	約25,000	87
平成18年 5 月					0	39,202	約25,000	44
平成18年 6 月	20	2,450	7,420	0	0	42,390	27,544	53
平成18年 7 月	24	3,920	4,064	0	0	50,311	23,170	104
平成18年 8 月	17	4,311	113,200	30	0	90,234	25,448	97
平成18年 9 月	35	7,219	354,038	239	0	74,036	28,320	21
平成18年10月	43	6,430	214,203	6	0	32,043	26,451	39
平成18年11月	41	4,403	4,050	45	0	19,430	29,643	321
平成18年12月	21	2,930	4,301	5	0	23,045	28,432	154
平成19年 1 月	18	3,104	1,420	22	0	27,931	30,234	211
平成19年 2 月	52	2,311	2,381	0	0	41,225	32,008	54
平成19年 3 月	34	3,020	320	2	0	21,439	32,423	132

### （上記表の説明）

Tear Drop by ping とは送信情報のパケット上の偽装により攻撃する手法です。

IP spoofing attack とはIPアドレスの偽装によって進入を試みる方法です。

Port Scan とは進入を試みるために開いてるポートを調べ上げる攻撃準備です。

SYN flood とは一般的なDos攻撃の一つでサーバーをメモリー麻痺で攻撃します。

Undeliverd e-mailとは存在していないメールアドレスへの配信です。

Grey ListとはいわゆるSPAMのことで迷惑メールの件数です。

Eliminated Virusとはウイルス除去サーバで弾くことができたウイルスの件数です。

### （上記表の分析）

- 1 一時的にPortScanが急増したほかは、攻撃を試みるアクセスは平均的に続いています。これらについてはすべてNCNPのファイアウォールで完全にシャットアウトできています。NCNPのファイアウォールは十分な性能と機能を具有しており問題ありません。
- 2 ウィルスメールやエラーメール、迷惑メール（SPAM）についてはやや多いですが特に急増傾向というわけではありません。しかし、これらのメールサーバをすり抜けたSPAMはなお多く、日常業務に差し障りがあるというクレームをコンピュータ室にたびたびいただいております。

### （日常的業務を除く特記事項等）

ネットワークの保守管理とNCNPのサーバーを運用管理しているコンピュータ室の業務として、神経研究所ノードに関連する特筆すべき事項は次のようであった。

- 5月 前任のSEより引き継ぎ（約半日）
- 6月 運用委託業者の変更によってアドミシステム(株)および責任者として山本直樹、現状の運用状況と管理内容を政策医療企画課及び情報委員会に報告、改善すべき問題点のリストアップと提案（メール関連の管理体制に問題点多数）
- 7月 退職者・非在籍者のメールアドレス・メールリングリストの整理等開始
- 8月 特になし
- 9月 SINET（国立情報学研究所）の電通大ノードでの通信断と復旧（9月30日）
- 10月 特になし
- 11月 特になし
- 12月 メールリングリストの運用試験（研究所全体）  
神経研究所のホームページの時系列のアクセス状況の報告（政策医療企画課、照会先：厚労省医政局国立病院課）
- 1月 特になし
- 2月 特になし
- 3月 SINET（国立情報学研究所）の電通大ノードでの通信断と復旧（3月6日）  
情報セキュリティ対策に関する調査メール（センター全体で一斉調査）  
動物実験ソフトのバージョンアップ（入退館管理システム等）

#### 組換えDNA実験安全委員会

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（カルタヘナ法）」が施行されたことを受けて、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、運営を行なっている。平成18年度については、平成18年7月18日国立精神・神経センター神経研究所3号館セミナー室にて「組換えDNA実験安全講習会」を開催した。各研究部及び管理部から、組換えDNA実験責任者と実験従事者を中心に38名が参加した。平成18年度に申請され、審議の上承認を受けた組換えDNA実験計画は43題であり、審議を行っ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、大久保倫一／永田充生、  
(組換えDNA実験安全委員会委員長 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、向精神薬が、18年度には、麻薬、覚醒剤及び覚醒剤原料が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。化合物の危険有害性等の情報を記載した文書（化学物質等安全データシート、MSDS）の把握の徹底を行った。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。都平均と比較して下水廃棄率が高かった化合物については、業者引き取りの割り合いを増加し、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. AIDS 1987～
8. Alzheimer's Research 1997～1998
9. American J. of Anatomy 1968～1991
10. American J. of Human Genetics 1968～
11. American J. of Medical Genetics 1977～
12. American J. of Pathology 1977～
13. American J. of Physiology 1968～
14. Analytical Biochemistry 1968～
15. Anatomical Record 1968～1998
16. Anatomy & Embryology 1978～1998
17. Animal Behaviour 2004～
18. Annals of Neurology 1978～
19. Archives of Biochemistry & Biophysics 1968～
20. Archives of Neurology 1959～2005
21. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1983～
22. Archives of Virology 1986～2003
23. Biochemical & Biophysical Research Communications 1959～
24. Biochemical & Molecular Medicine 1995～1997
25. Biochemical Genetics 1987～2005
26. Biochemical Journal 1968～
27. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987～1994
28. Biochemical Pharmacology 1958～
29. Biochemical Society Transactions 1978～
30. Biochemistry 1962～
31. Biochemistry & Cell Biology 1987～2005
32. Biochemistry & Molecular Biology International 1993～1996
33. Biochemistry International 1980～1992
34. Biochimica et Biophysica Acta 1968～1998
35. BioEssays 1984～
36. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1985～1996
37. Biological Mass Spectrometry 1991～1994
38. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry 1986～1990
39. Biomedical Mass Spectrometry 1974～1985

40. Biological Psychiatry 1969 ~ 2004
41. Biology of the Neonate 1987 ~ 2006
42. Biophysical Journal 1960 ~
43. Bioresearch Today 1990 ~ 1991
44. Bioscience Reports 1983 ~ 2003
45. Biosis /cas Selects 1987 ~ 1989
46. Biotechniques 1995 ~
47. Blood: Journal of the American Society of Haematology 1987 ~
48. Brain: A J. of Neurology 1968 ~
49. Brain & Development 1979 ~ 1990
50. Brain Pathology 1993 ~ 2005
51. Brain Research 1986 ~ 87, 1989 ~
52. Brain Research Protocols 1997 ~ 2005
53. Brain Research Bulletin 1987 ~
54. Brain Research Cognitive Brain Research 1992 ~ 2005
55. Brain Research Developmental Brain Research 1982 ~ 2005
56. Brain Research Molecular Brain Research 1986 ~ 2005
57. Brain Research Reviews 1979 ~
58. British J. of Haematology 1987 ~ 1993
59. British J. of Pharmacology 1968 ~
60. Canadian J. of Physiology & Pharmacology 1987 ~
61. Cancer Research 1968 ~ 1998
62. Cell 1974 ~
63. Cell & Tissue Kinetics 1983 ~ 1990
64. Cell & Tissue Research 1978 ~ 1998
65. Cell Biochemistry & Function 1987 ~ 2003
66. Cell Biology International 1993 ~ 1996
67. Cell Biology International Reports 1983 ~ 1992
68. Cell Calcium 1984 ~
69. Cell Differentiation & Development 1988 ~ 1990
70. Cell Differentiation 1983 ~ 1988
71. Cell Motility & the Cytoskeleton 1986 ~
72. Cell Motility 1983 ~ 1985
73. Cell Proliferation 1991 ~ 1994
74. Cell Structure & Function 1975 ~ 2002
75. Cell Transplantation 1992 ~
76. Cellular & Molecular Life Sciences 1997 ~ 2005
77. Cellular & Molecular Neurobiology 1983 ~ 2005
78. Cellular Immunology 1970 ~ 2005
79. Cellular Signalling 1989 ~
80. Cerebellum 2003 ~ 2005

81. Cerebral Cortex 1993～
82. Chemical Reviews 1968～1994
83. Chemical Titles 1968～1992
84. Child's Nervous System 1995～2005
85. Chromosoma 1985～1990, 1992～2005
86. Chronobiologia 1985～1990
87. Chronobiology International 1986～1995
88. Clinica Chimica Acta 1968～1998
89. Clinical & Experimental Immunology 1987～
90. Clinical Cancer Research 1995～1998
91. Clinical Chemistry 1955～
92. Clinical Genetics 1970～
93. Clinical Immunology 1999～
94. Clinical Immunology & Immunopathology 1987～1998
95. Clinical Neuropathology 1983～2005
96. Clinical Neuropharmacology 1987～1996
97. Comparative Medicine 2001～2003
98. Computers & Biomedical Research 1987～1988
99. CSA Neurosciences Abstracts 1987～2003
100. Current Biology 1995～
101. Current Opinion in Cell Biology 1995～2005
102. Current Opinion in Genetics & Development 1993～2005
103. Current Opinion in Immunology 2000～2005
104. Current Opinion in Neurobiology 1993～2005
105. Cytobiologie 1969～1979
106. Cytogenetic & Genome Research 2002～2005
107. Cytogenetics & Cell Genetics 1983～2001
108. Cytotechnology 2004-2005
109. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997～
110. Dementia 1995～1996
111. Der Pathologe 1983～1993
112. Development 1987～
113. Development Genes & Evolution 1996～2005
114. Development, Growth & Differentiation 1972～2002
115. Developmental Biology 1968～
116. Developmental Cell 2002～
117. Developmental Dynamics 1992～
118. Differentiation 1973～2000
119. Discussions in Neuroscience 1991～1993
120. Early Human Development 1993～2005
121. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983～1993

122. Electrophoresis 1995 ~ 1996, 2001 ~
123. EMBO Journal 1983 ~
124. EMBO Reports 2001 ~
125. Endocrine Reviews 1986 ~ 1990
126. Endocrinology 1968 ~
127. Enzymes 1970 ~ 1976
128. Epilepsia 1987 ~ 1996
129. Epilepsy Research 1987 ~ 2004
130. European J. of Biochemistry 1967 ~
131. European J. of Cell Biology 1979 ~
132. European J. of Immunology 1983 ~
133. European J. of Medicinal Chemistry 1987 ~ 2005
134. European J. of Neuroscience 1989 ~
135. European J. of Pharmacology 1967 ~
136. European Neurology 1987 ~
137. Experientia 1968 ~ 1996
138. Experimental & Toxicologic Pathology 1992 ~ 2004
139. Experimental Biology & Medicine 2000 ~ 2004
140. Experimental Brain Research 1966 ~
141. Experimental Cell Biology 1983 ~ 1989
142. Experimental Cell Research 1968 ~
143. Experimental Gerontology 1987 ~ 1994
144. Experimental Neurology 1959 ~
145. Experimental Pathology 1983 ~ 1991
146. FASEB Journal 1987 ~
147. FEBS Journal 2005
148. FEBS Letters 1968 ~
149. Federation Proceedings 1968 ~ 1987
150. Free Radical Biology and Medicine 2004 ~
151. Gene 1986 ~ 1998
152. Gene Expression Patterns 2001 ~ 2005
153. Gene Therapy 1994 ~
154. Genes & Development 1987 ~
155. Genes to Cells 1996 ~
156. Genetical Research 1987 ~
157. Genetics 1987 ~
158. Genome 1987 ~
159. Genome Research 2002 ~
160. Genomics 1987 ~
161. GLIA 1988 ~
162. Growth Factors 1988 ~ 2000

163. Histochemistry & Cell Biology 1995～
164. Histochemistry 1958～1994
165. Hoppeseyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie 1965～1984
166. Human Gene Therapy 1992～
167. Human Genetics 1976～
168. Human Genetik 1964～1975
169. Human Immunology 1996～
170. Human Molecular Genetics 1992～2005
171. Human Mutation 1996～
172. Immunity 1995～
173. Immunochemistry 1964～1978
174. Immunogenetics 1992～
175. Immunological Reviews 1987～
176. Immunology 1968～
177. Immunology Today 1983～2000
178. In Practice 1993～1996
179. In Vitro (A·P) 1983～2004
180. Infection & Immunity 1970～
181. International Archives of Allergy & Immunology 1987～
182. International Immunology 1995～2005
183. International J. of Biochemistry 1983～1994
184. International J. of Cancer 1987～1996
185. International J. of Neuroscience 1983～1997
186. J. of Affective Disorders 1986～2004
187. J. of Anatomy 1967～
188. J. of Biological Chemistry 1968～2000
189. J. of Cell Biology 1968～
190. J. of Cell Science 1966～2005
191. J. of Cellular Physiology 1968～1998
192. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981～
193. J. of Chemical Neuroanatomy 1988～2005
194. J. of Child Neurology 1987～
195. J. of Chromatographic Science 1987～2002
196. J. of Chromatography A 1993～2001
197. J. of Chromatography B 1994～2001
198. J. of Chromatography 1958～1994
199. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980～1990
200. J. of Clinical Investigation 1984～
201. J. of Clinical Neuromuscular Disease 2003～
202. J. of Clinical Psychopharmacology 2003～2005
203. J. of Cognitive Neuroscience 2004～

204. J. of Comparative Neurology 1891 ~
205. J. of Comparative Physiology A 1996 ~ 2005
206. J. of Comparative Psychology 1992 ~ 1994, 2005
207. J. of Developmental Physiology 1987 ~ 1993
208. J. of Electron Microscopy 1978 ~ 1999
209. J. of Embryology & Experimental Morphology 1986
210. J. of Experimental Medicine 1967 ~
211. J. of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 1987 ~ 1996
212. J. of Experimental Psychology: General 1987 ~ 1996
213. J. of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 1987 ~ 1996
214. J. of Experimental Psychology: Learning, Memory, and cognition 1987 ~ 1996
215. J. of Experimental Zoology 1986 ~ 1996
216. J. of Gene Medicine 2002 ~ 2003
217. J. of General Physiology 1918 ~
218. J. of General Virology 1986 ~
219. J. of Heredity 1986 ~ 1993
220. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968 ~
221. J. of Immunological Methods 1971 ~
222. J. of Immunology 1968 ~
223. J. of Inherited Metabolic Disease 1978 ~ 2005
224. J. of Lipid Research 1968 ~
225. J. of Magnetic Resonance 1969 ~
226. J. of Magnetic Resonance Series B 1993 ~ 1996
227. J. of Medical Genetics 1987 ~
228. J. of Membrane Biology 1969 ~ 2005
229. J. of Intellectual Disability Research 1992 ~
230. J. of Mental Deficiency Research 1957 ~ 1991
231. J. of Molecular Biology 1969 ~
232. J. of Molecular Diagnostics 2000 ~ 2001
233. J. of Molecular Neuroscience 1991 ~
234. J. of Morphology 1983 ~ 2003
235. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983 ~ 2005
236. J. of Neural Transmission 1976 ~
237. J. of Neurovisceral Relations 1968 ~ 1975
238. J. of Neural Transmission Parkinson's Disease & Dementia Section 1989 ~ 1995
239. J. of Neuro Virology 1996 ~ 2004
240. J. of Neurobiology 1983 ~
241. J. of Neurochemistry 1968 ~
242. J. of Neurocytology 1983 ~ 2005
243. J. of Neurogenetics 1983 ~ 1996
244. J. of Neuroimmunology 1981 ~



245. J. of Neurology Neurosurgery & Psychiatry 1947～
246. J. of Neurology & Psychiatry 1938～1946
247. J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1974～
248. J. of Neurophysiology 1938～
249. J. of Neuroscience 1986～
250. J. of Neuroscience Methods 1979～
251. J. of Neuroscience Research 1983～
252. J. of Pathology 1983～
253. J. of Pediatrics 1968～1996
254. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967～
255. J. of Pharmacy & Pharmacology 1987～1996
256. J. of Physiology 1968～
257. J. of Structural Biology 1990～2005
258. J. of the American Chemical Society 1968～
259. J. of the National Cancer Institute 1987～
260. J. of the Neurological Sciences 1964～
261. J. of Tissue Culture Methods 1983～1994
262. J. of Toxicology Toxin Reviews 1987～2003
263. J. of Ultrastructure & Molecular Structure Research 1986～1989
264. J. of Ultrastructure Research 1968～1985
265. J. of Virology 1967～
266. Laboratory Animal Science 1986～1999
267. Laboratory Animals 1986～2005
268. Laboratory Investigation 1968～
269. Lancet 1968～
270. Lancet Neurology 2006～
271. Learning & Memory 1996～2005
272. Life Sciences 1968～2005
273. Lipids 1966～
274. Magnetic Resonance Imaging 1993～
275. Mammalian Genome 1993～
276. Matrix Biology 1994～1998
277. Matrix 1990～1993
278. Mechanisms of Development 1991～
279. Membrane Biochemistry 1987～1993
280. Metabolic Brain Disease 1987～2005
281. Methods in Cell Science 1995～2003
282. Mitochondrion 2004～2005
283. Molecular & Cellular Biochemistry 1973～
284. Molecular & Cellular Biology 1983～
285. Molecular & Cellular Neuroscience 1990～2005

286. Molecular & Chemical Neuropathology 1989~1998
287. Molecular Biology of the Cell 1996~
288. Molecular Biology Reports 1987~1995
289. Molecular Cell 1999~
290. Molecular Cell Biology Research Communications 1999~2000
291. Molecular Endocrinology 1995~2005
292. Molecular Genetics & Metabolism 1998~
293. Molecular Immunology 1979~2003
294. Molecular Medicine 2000~2004
295. Molecular Membrane Biology 1994
296. Molecular Neurobiology 1990~2005
297. Molecular Pharmacology 1965~
298. Molecular Psychiatry 1999~
299. Mouse Genome 1990~1997
300. Mouse News Letter 1986~1989
301. Multiple Sclerosis -Clinical and Laboratory Research-2005
302. Muscle & Nerve 1978~
303. Mutation Research 1964~1994
304. Nature 1968~
305. Nature Biotechnonology 1997~
306. Nature Cell Biology 1999~
307. Nature Genetics 1992~
308. Nature Immunology 2000~
309. Nature Medicine 1995~
310. Nature Neuroscience 1998~
311. Nature Reviews Drug Discovery 2006~
312. Nature Reviews Genetics 2001~
313. Nature Reviews Immunology 2003~
314. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001~
315. Nature Reviews Neuroscience 2001~
316. Nature-Structural & Molecular Biology 2004~
317. Nature Structual Biology 1995~2003
318. Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 1985~1996
319. Neurobiology of Aging 1987~
320. Neurobiology of Disease 1997~2001, 2004~
321. Neurochemical Pathology 1987~1988
322. Neurochemical Research 1976~2005
323. Neurochemistry International 1987~
324. Neurodegeneration 1993~1996
325. Neuroendocrinology 1987~2005
326. Neurogenetics 1998~2004

327. Neurology 1970 ~
328. Neuromuscular Disorders 1991 ~
329. Neuron 1988 ~
330. Neuropathology & Applied Neurobiology 1975 ~ 2005
331. Neuropediatrics 1981 ~ 2005
332. Neuropadiatre 1978 ~ 1980
333. Neuropeptides 1983 ~ 2004
334. Neuropsychopharmacology 1987 ~ 1994, 2006 ~
335. NeuroReport 1993 ~
336. Neuroscience 1983 ~
337. Neuroscience Letters 1975 ~
338. Neuroscience Research 1984 ~
339. Neuro Toxicology 1987 ~
340. New England J. of Medicine 1967 ~
341. Nitric Oxide 1997 ~ 2002
342. Nucleic Acids Research 1974 ~
343. Oncogene 1991 ~
344. Pathobiology 1990 ~ 1994
345. Pediatric Neurology 1987 ~
346. Pediatric Research 1967 ~
347. Peptides 1983 ~
348. Pflugers Archiv European J. of Physiology 1968 ~ 1998
349. Pflugers Archiv fur die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 1947 ~ 1968
350. Pharmacological Reviews 1966 ~ 2005
351. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1983 ~ 2005
352. Physiological Reviews 1968 ~ 2005
353. Physiology & Behavior 1987 ~
354. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984 ~ 1998
355. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983 ~ 1986
356. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1968 ~
357. Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 1987 ~ 2000
358. Progress in Medical Virology 1965 ~ 1982
359. Progress in Neurobiology 1995 ~
360. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966 ~ 2005
361. Proteomics 2002, 2004 ~
362. Protoplasma 1989 ~ 1994
363. Psychiatric Genetics 2003, 2005 ~
364. Psychiatry & Clinical Neurosciences 1999
365. Psychiatry Research 2003 ~ 2004
366. Psychoneuroendocrinology 1981 ~ 1986, 1990
367. Psychopharmacology 1978 ~

368. Psychopharmacologia 1959～1977
369. Rambios 1986～1987
370. Regulatory Peptides 1986～
371. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986～1992
372. Revue Neurologique 1978～2003
373. Roux's Archives of Developmental Biology 1986～1996
374. Science 1968～
375. Second Messengers & Phosphoproteins 1988～1993
376. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986～1999
377. Studia Biophysica 1983～1990
378. Synapse 1987～
379. Stem Cells 2006～
380. Theriogenology 1986～1994
381. Tissue & Cell 1983～2004
382. Tissue Antigens 1990～
383. Toxicology Letters 1987～1994
384. Traffic 2001～
385. Transplantation 1987～
386. Trends in Biochemical Sciences 1977～2004
387. Trends in Cell Biology 1991～2005
388. Trends in Cognitive Science 2004～2005
389. Trends in Genetics 1985～2005
390. Trends in Immunology 2001～2005
391. Trends in Neurosciences 1983～2005
392. Trends in Pharmacological Sciences 1979～2005
393. Veterinary Record 1986～1996
394. Virchows Archiv A 1969～2005
395. Virchow's Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie 1947～1968
396. Virchows Archiv B 1968～1993
397. Virology 1986～2006
398. Virus Research 1985～1996
399. Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology 1976～1985
400. Wihelm Roux's Archiv fur Entwicklungsmechanik der Organismen 1969～1975
401. イアトロス 1989～1991
402. 遺伝 1981～2005
403. 遺伝子医学MOOK 2004～
404. (変遷雑誌：遺伝子医学) 1999～2003
405. 科学 1981～
406. 化学 1981～
407. 最新医学 1978, 1981
408. 細胞工学 1985～2006

409. 実験医学 1985～2006
410. 助成研究 1999～2002
411. 神経研究の進歩 1972～2003
412. 神経精神薬理 1979～1997
413. 神経内科 1974～2005
414. 生化学 1978～2003
415. 生体の科学 1981～2005
416. 総合臨牀 1981～2004
417. 代謝 1987～1992
418. 蛋白質・核酸・酵素 1981～
419. 治療 1981～
420. 治療学 1978
421. 東京都医師会雑誌 2000～2003
422. 日経サイエンス 1990～
423. 日経バイオテク 1995～
424. 日本医師会雑誌 1978, 2000～2004
425. 日本生理学雑誌 1978～1994
426. 日本薬理学雑誌 1978～2004
427. 脳神経外科 1990～1998
428. 脳と精神の医学 1991～1994
429. 脳と発達 1981～2003
430. 脳の科学 1998～2003
431. ラボラトリーアニマル 1986～1988
432. 臨床神経学 1971～2002
433. 臨牀と研究 1978
434. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1983～2005
435. (和) Biomedical Research 1980～2005
436. (和) Clinical Neuroscience 1983～
437. Endocrinologica Japonica 1984～1990
438. Japanese J. of Pharmacology 1989～2002
439. Japanese J. of Physiology 1984～1990
440. (和) J. of Biochemistry 1922～
441. J. of the American Medical Association (日本語版) 1999～2001
442. (和) Medical Science Digest 2002～2005
443. (和) Molecular Medicine 1993～2005
444. Proceedings of the Imperial Academy 1994
445. Proceedings of the Japan Academy Series B 1944～2004
446. (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る。決定にあたっては、経歴及び研究業績を審査し、原則として下記の基準に従うものとする。

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

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

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

D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

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

## 4. 選 考

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

## 5. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究期間毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は6ヶ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに6ヶ月以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

## 6. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

## 7. 服 務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

## 8. 勤務時間

週30時間以内とする。

## 9. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

## 10. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

(1) その基準は下記のとおりとする。平成6年4月より

A (教授=研究部長) クラス時給2, 885円

B (助教授=研究室長) クラス時給2, 425円

C (講師=主任研究員) クラス時給2, 375円

D (助手=研究員) クラス時給1, 965円

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

(3) 食事, 厚生施設等は, 所内施設の利用を認める。

## 附 則

この要領は, 昭和61年10月1日から適用する。

この要領は, 平成2年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年5月1日に一部改正する。

この要領は, 平成6年4月1日に一部改正する。



## 2 - A. 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員運営要領

### 1. 目 的

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

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

### 2. 選 考

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

### 3. 定数、任命および併任期間

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

### 4. 責任と義務

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

### 附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

## 2－B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことが出来る。
- 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られた者で，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られた者で，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・社会学的研究、疫学調査研究、長期経過研究、健康増進に関する研究又はQUALITY OF LIFE及びリハビリテーションに関する研究等のうち重要と認められる研究を行う。

### (研究区分)

第4条 委託費による研究は、指定研究及び公募研究に区分する。

2 指定研究とは、総長が精神・神経疾患等に関する関係学会の研究動向及び社会的要請を考慮し、第10条第1項に規定する精神・神経疾患研究委託費運営委員会（同条同項を除き、以下「運営委員会」という。）に諮って研究課題及び独立行政法人国立病院機構等を中心として研究に当たる組織を指定し、計画的かつ集中的に遂行させる研究をいう。

3 公募研究とは、総長が運営委員会に諮って研究課題を示し、広く研究を募り、共同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	
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 昌孝	東京学芸大学教育実践研究支援センター 教授	
加藤 進昌	東京大学医学部附属病院精神神経科教授（東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野）	
上島 国利	国際医療福祉大学医療福祉学部 教授	
越野 好文	医療法人社団澄鈴会 栗津神経サナトリウム 特別名誉顧問	
小島 卓也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長 日本大学客員教授	
柴崎 浩	京都大学名誉教授、医仁会武田総合病院 顧問	
田代 邦雄	北海道大学名誉教授、北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科教授	
西間 三馨	国立病院機構 福岡病院院長	
松下 正明	都立松沢病院顧問	
桃井 真里子	自治医科大学小児科学科教授	
山本 續子	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院長	官職指定
藤井 充	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	
関山 昌人	厚生労働省医政局国立病院課長	
梅田 珠実	厚生労働省健康局疾病対策課長	
千村 浩	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・障害保健課長	
金澤 一郎	国立精神・神経センター総長	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院長	
浦田 重治郎	国立精神・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 暁子	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	
大澤 真木子	東京女子医科大学小児科学教授	学識経験者
太田 昌孝	東京学芸大学教育実践研究支援センター 教授	
加藤 進昌	東京大学医学部附属病院精神神経科教授（東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野）	
上島 国利	国際医療福祉大学医療福祉学部 教授	
小島 卓也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長 日本大学客員教授	
柴崎 浩	京都大学名誉教授、医仁会武田総合病院 顧問	
田代 邦雄	北海道大学名誉教授、北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科教授	
桃井 真里子	自治医科大学小児科学科教授	
山本 纈子	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院長	
藤井 充	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	
関山 昌人	厚生労働省医政局国立病院課長	
梅田 珠実	厚生労働省健康局疾病対策課長	
千村 浩	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・障害保健課長	
金澤 一郎	国立精神・神経センター総長	
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院長	
浦田 重治郎	国立精神・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	

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	
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	
上 島 国 利	国際医療福祉大学医療福祉学部 教授	
越 野 好 文	医療法人社団澄鈴会 粟津神経サナトリウム 特別名誉顧問	
小 島 卓 也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長 日本大学客員教授	
柴 崎 浩	京都大学名誉教授、医仁会武田総合病院 顧問	
西 間 三 馨	国立病院機構 福岡病院院長	
松 下 正 明	都立松沢病院顧問	
山 本 纈 子	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院長	
藤 井 充	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定
関 山 昌 人	厚生労働省医政局国立病院課長	
梅 田 珠 実	厚生労働省健康局疾病対策課長	
千 村 浩	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・障害保健課長	
金 澤 一 郎	国立精神・神経センター総長	
樋 口 輝 彦	国立精神・神経センター武蔵病院長	
浦 田 重治郎	国立精神・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18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	H18年度決定額 (単位:千円)	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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	22,000	平成19年3月	25
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・外科の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	21,000	〃	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	62,306	〃	25
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	29,331	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 国府台病院部長 斎藤 万比古	14,000	〃	13
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 文理学部教授 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	九州大学医学研究院 臨床医学部門教授 神庭 重信	20,000	〃	19
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	17,000	〃	19
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	〃	40
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 刀根山病院院長 神野 進	39,000	平成20年3月	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、および施設のあり方に関する研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 佐々木 征行	39,000	〃	27
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	〃	16
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



課題番号	研究課題名	主任研究者	H18年度決定額 (単位:千円)	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
18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 武蔵病院部長 安西 信雄	13,000	平成21年3月	6
18指-2	ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究	国立病院機構 相模原病院神経内科医長 長谷川一子	18,000	〃	22
18指-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	〃	11
18指-4	発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療・予防のための実証的研究とガイドライン作成	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	〃	14
18指-5	精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 後藤 雄一	20,000	〃	12
18指-6	早期精神病の予防、早期治療および病態解明に関する臨床的研究	東北大学医学部 附属病院教授 松岡 洋夫	11,000	〃	7
18指-7	統合失調症治療のガイドラインの作成とその検証に関する研究	山口大学 医学部神経精神医学講座教授 渡辺 義文	11,000	〃	24
18指-8	中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究	大阪市立大学大学院 医学研究科教授 木山 博資	16,000	〃	8
18指-9	神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究	国立精神・神経センター 武蔵病院副院長 久野 貞子	16,000	〃	23
(31) 研究課題			307,637		533

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所年報  
第21号 (通巻29号) 平成18年度

発行 平成19年3月31日  
発行者 高坂新一  
編集者 荒木敏之  
湯浅茂樹  
印刷 有限会社新和印刷

---

国立<sup>精神</sup>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

---