

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第22号 (通巻30号)

平成19年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

— 2007 —

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第22号 (通巻30号)

平成19年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成 20年3月12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19年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成19年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	14
5. 平成19年度神経研究所研究発表会（第29回）（表4）	16
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	23
2. 疾病研究第二部	31
3. 疾病研究第三部	38
4. 疾病研究第四部	46
5. 疾病研究第五部	54
6. 疾病研究第六部	59
7. 疾病研究第七部	61
8. 診断研究部	67
9. 微細構造研究部	73
10. 代謝研究部	78
11. 免疫研究部	82
12. 遺伝子工学研究部	94
13. 遺伝子疾患治療研究部	97
14. モデル動物開発部	108
15. 実験動物管理室	113
16. ラジオアイソトープ管理室	115
III. 委員会	119
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	139
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	141
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	142
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	143
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	144
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	146
2 - F. 国立精神・神経センター神経研究所厚生科学研究員に関する内規	147
2 - G. 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	148
3. 国立精神・精神神経センター神経研究所勤務心得	149
4. 精神・神経疾患研究委託費取扱規程	150
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	153
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	154
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	155
8. 平成19年度精神・神経疾患研究委託費課題	156

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目ざして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、神経研究所は所員のたゆまぬ努力によって着実に発展し、国内で最も活性のある研究所の一つと評価されている。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。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、2年後の独法化も睨みつつ病院と研究所の連携を更に推進すべく研究所の体制を見直している。

2. 研究所の施設

研究所の施設は約8000平米の本館、約4000平米の2号館、約3000平米の実験動物研究施設の3棟から成っていたが、平成12年度には約1500平米の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、ゲノム解析センターが開設され、分子・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。平成19年度には診断研究部長として京都大学大学院医学研究科より星野幹雄氏を迎え細胞生物学的・生化学的解析の研究分野を強化した。

一方、神経研究所は非常に開放的であり、外部から多くの研究者を集めている。その主なものとして流動研究員制度があり、定員45名に及ぶ若手研究員が活躍している。その他に、学術振興会特別研究員、さきがけ研究員、ミレニアムプロジェクト研究員、脳科学研究リサーチレジデント、その他、研究生、併任研究員、客員研究員などを加えると200名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。研究者を受け入れている外部機関として最も多数なのは東京の大学であるが、北海道大学から鹿児島大学に至る迄、全国から多くの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19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し、その成果を社会に還元することである。神経研究所の場合には精神・神経・筋・発達障害という四本の柱の基盤研究における高い質と多くの論文を発表している。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。年間を通して発表された論文のうち優れたものを表彰しているが、本年度の最優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、J. Clin Invest 117 (9) : 2468-2476, 2007 (遺伝子疾患治療研究部), Hum. Mol. Genet. 16 (24) : 3037-3046, 2007 (疾病研究第二部) 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「パーキンソン病関連変異型UCH-L1 とカルボニル化UCH-L1 に共通した異常な分子的性質」(疾病研究第四部), 「in utero electroporation による外来遺伝子導入法を用いたマウス扁桃体形成機構に関する研究」(微細構造研究部), ポスター発表部門には「脳損傷修復過程におけるG-蛋白質共役型受容体を標的とした反応性アストロサイトの機能制御システムの解明—アストロサイト増殖におけるガストリン放出ペプチド受容体を介した新規分子メカニズムの発見—」(疾病研究第四部), 「Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers によるDMDのエクソン51スキッピング治療に向けた前臨床研究」(遺伝子疾患治療研究部), The Most Promising Presentation 賞には「Human neuropsin の遺伝子多型と双極性障害・認知機能との関連」(疾病研究第三部) が選ばれた。これらの自己評価は研究所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、ポストミレニアム研究事業等、多くのプロジェクトが支援されている。これらの大型研究ファンドを与えられている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いる。

平成20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19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			4
合計			98

3. 平成19年度神経研究所構成員 (表2)

(平成19年4月1日～平成20年3月31日)

部名	部	部長	室	室長	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	特任研究員等	センター研究員 *センター研究助手	訪問研究員	外來研究員 ○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 ○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	浅田 亮一 作田 寛理 平澤 裕司 水野 信行 村上 和馬 杉江	川原 玄理 ～19.6.25 May Christine V. Malicdan ～19.6.30 Young-Eun Park 三橋 弘明 ～19.11.30 Gabor Zoltan Racz 19.7.23～ Sherne Shalaby 19.12.1～	金子 加奈子 *岩沢 和 ～19.6.30 *蒲池 千惠美 ～19.6.30 *石崎 律子 19.6.1～	(COE) Udom Suthipompaisan 19.6.4～19.7.27 Suryatri Mohd Yusoff ～19.4.26 Kum Thong Wong 20.1.7～ 肖 興軍 19.12.3～ Yee Woon Chee 20.3.21～20.3.31	○小川 恵 ○藤田 雅子 May Christine V. Malicdan 19.7.1～ 三橋 弘明 19.12.1～	大熊 彩 岡田 麻里 曾根 翠 村上 てるみ 館澤 薫 Sherne Shalaby ～19.11.30 松田 悠 門間 一成 Noor Hafizah Aspani ～19.4.26 岡橋 里美 19.4.2～ △野田 和貴 19.4.10～ △星 竜太 19.4.10～ 梁 文貞 19.8.1～ Jennifer Javier Garrido 19.7.20～19.8.10 藤村 智恵子 19.6.1～ 陳 怡好 19.10.1～19.10.12 陳 婉姿 19.10.1～19.10.12	久野 かほる 大西 美恵子 久禮 友里子 岩沢 和 19.7.2～ 蒲池 千惠美 19.7.2～	研究員 △研究員 ○研究員 ○研究員				

部	疾病研究第二部	部	後藤 雄一	長	伊藤 雅之 井上 健	併任研究員	稲垣 真澄 加我 牧子 小牧 宏文 中川 栄二 松本 浩 斎藤 義朗 19.11.1～	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 ～20.2.28 余 荔華 畠山 英之	特任研究員等		センター研究員 *セクター研究助手	加藤 万由子 *村上 直生 *園池 芳子	訪問研究員	王 朝霞 ～20.3.31	外来研究員 ○外来研究補助員	山下 典生 ○中村 昌世 ～20.3.31 長野 誠 ～20.3.31 伊藤 伸子 ～20.3.31 ○澤野 由枝 高野 亨子 ～19.9.30 ○梅木 優子 ○城 朋子 ～20.3.31 ○大科 京子 青柳 直子 20.2.1～	研究員	池上 弥生 19.11.1～ 井手 秀平 井上 祐紀 江添 隆範 児玉 千穂 小林 奈麻子 瀧沢 裕司 出口 貴美子 寺岡 裕司 ～19.4.30 三牧 正和 徳富 智明 西垣 裕 古島 わかな 鈴木 一徳 大澤 麻紀 三澤 未来 19.5.1～19.7.31 中山 智恵 19.7.1～ 金子 景香 19.7.1～19.9.30 △秋田 真琴 19.7.1～ 白石 美香 ～19.12.31 張 香理 19.9.1～19.11.30 萩原 恵子 19.11.1～ 三好 智子 19.11.1～20.1.31 西田 絵里子 20.1.1～20.2.29 伊藤 亨子 20.3.1～20.3.31 喜多 俊二 19.11.5～	研究員	大口 恵子 ～19.9.30 熊谷 昭六 武井 淳子 山本 良子 池上 弥生 ～19.10.31 岩下 晴美 井上 直子 19.6.26～20.1.31	研究員	研究員
---	---------	---	-------	---	---------------	-------	---	-------	---------------------------------	-------	------------------------------------	--------	--	----------------------	----------------------------	-------	------------------	-------------------	--	-----	--	-----	---	-----	-----

部 名	疾病研究第三部	部 長	沼川 忠広 尾關 祐二	室 長	沼川 忠広 尾關 祐二	併 任 研 究 員	中林 哲夫 三島 和夫 峯田 聖 ～19.6.30	客 員 研 究 員	樋口 重和	流 動 研 究 員	安達 直樹 長谷 都 崇 藤井 繪美 熊丸 繪美	特 任 研 究 員 等		センタ-研究員 *センター研究助手	*重盛 美貴子 ～19.7.31 *志津野 朋子 *藤井 薫 19.7.1～ *板谷 利香 19.6.18～19.10.31	訪 問 研 究 員	(COE研究員)	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	亀ヶ谷 洋子 飯島 良味 中村 将嗣 19.7.1～ ○内山 博文 19.12.18～	研 究 員 見 習 生	泉 愛子 北澤 裕美 尼亜致 吳地尼也提 堀 弘明 堀之内 和広 梶山 優 石井 政栄 下郷 大輔 渡邊 ひとみ 佐藤 大仁 △二宮 碧 吐尔洪 吐尔 佐藤 潤子 ～19.4.30 浅村 知美 19.4.2～ 織田 彰子 久保 位可子 19.4.16～ 峯田 聖 19.7.1～ 茅野 亜希子 19.8.1～ 本田 義尚 19.8.1～	研 究 履 上	橋倉 都 渡邊 由佳 19.7.10～ 木下 裕紀子 19.9.13～ 板谷 利香 19.11.1～ 佐藤 絵里子 19.11.20～
-----	---------	-----	----------------	-----	----------------	-----------	------------------------------------	-----------	-------	-----------	-----------------------------------	-------------	--	----------------------	--	-----------	----------	-----------------------	--	-------------	---	---------	---

部 名	疾病研究第四部	部	和田 圭司	長		室	関口 正幸 青木 俊介 鈴木 泰行	長		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 佐原 資謹 19.9.1～ 金子 尚弘 20.3.1～ 森田 光洋 20.1.21～20.3.16	流動研究員	長嶺 聖史 土屋 幸弘 戸塚 祐介 ～19.6.30 鈴木 マリ	特任研究員等	西川 香里 19.7.1～	センター研究員 *岡本 由紀子 *志鎌 昌子 *藤田 寛美 *原 佳子 *紺谷 千穂	訪問研究員	(COE) 権 仲基 19.12.11～19.12.21	外來研究補助員	株田 千華 小泊 智弘 節家 郁子 田中 理恵子 西川 修二 香里 二 ～19.6.30 山内 玲奈 山本 真理子 和田 真津子 圖子田 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 戸塚 祐介 19.7.1～ ○山田 大輔 青山 千裕 18.4.17～ 丸岡 貴司 18.4.10～ 天野 大樹 19.4.1～19.8.31 古田 晶子 19.4.1～ 藤原 優子	研究員	青尾 直也 後藤 章子 高橋 仁良 竹尾 美香 西本 良亮 丸山 美佐 山田 登 大澤 玉来 王 洋輝 大橋 和徳 平山 裕子 神谷 亮 佐々木 萌子 宮島 陽平 △陳本 丈史 △三井 大 △景山 大樹 天野 大樹 19.9.1～19.11.30 △三村 春樹 19.10.25～	研究 雇 上	宮島 萌子 19.12.6～
-----	---------	---	-------	---	--	---	-------------------------	---	--	-------	--	-------	---	-------	--	--------	------------------	---	-------	------------------------------------	---------	---	-----	--	--------	-------------------

部 名	部	長	室 長	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	特 任 研 究 員 等	メンター *センター *研究員 *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 履 上
疾病研究第五部	荒木	敏之	桃井 隆 箱野 美成子		辻野 精一	齋藤 文典 藤田 直樹 八幡 和子 宮川 和子 ～20.1.31 山本 賢 ～19.11.18		*島崎 由美子 *荒木 弥生 *北山 雅子	(COE研究員)	富樫 和也 宮川 和子 20.2.1～	松崎 鮎美 △牧野 匡利 徳永 慎治 田辺 裕子 19.6.1～ △高橋 香奈 19.6.4～19.7.20 福田 隆之 19.10.1～19.12.31 △藤原 裕士 ～19.10.31	尾関 里美 寺西 隆 山田由紀子 臺 知子
疾病研究第六部	山村	隆	荒木 豆 若月 修二 大木 伸司			久米 秀明		*村山 紀代子 ～19.6.30 *山崎 礼奈 19.7.1～	(COE)		織田 彰子	
疾病研究第七部	本田	学	花川 隆 森本 雅子	福井 裕輝 19.5.1～	森口 央基 宮本 順 森島 陽介 19.8.1～ 坂井 克之 19.8.1～ 八木 玲子 19.12.1～	八木 玲子 ～19.10.31 上野 修 ～19.10.31 小俣 圭 20.1.1～	上野 修 19.11.1～	*赤迫 ござえ	(COE研究員)		進藤 誠悟 大塩 りつ 守口 善也 細田 千尋 設楽 仁 19.4.2～ 森 健之 権藤 元治 19.6.1～ △金子 瑛士 19.6.1～ 吉村 菜穂子 19.8.16～ 武田 景敏 19.10.1～ △志田 和也 20.3.1～	

部 名	部 長	室 長	長	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	特 任 研 究 員 等	センター研究員 *セクター研究助手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 員 生 △研究員習生	研 究 雇 上
診断研究部	星野 幹雄 19.10.1~	荻野 孝史 井上 高良		中田 博子 ~19.9.30 伊丹 千晶 佐原 資謹 ~19.8.31	本谷 安正 ~19.6.30 熊/郷 晴子			*高山 明美	(COE研究員)	○浅見 淳子 國本 正子 ○刑部 仁美	小牟田 縁 △寺川 洋平 山本 英明 小柴 満美子 ~19.4.30 △深澤 総一 ~19.4.30 △三村 喬生 ~19.4.30 △矢澤 美由紀 ~19.4.30 △岩淵 菜穂子 ~19.4.30 △伊藤 慎平 ~19.4.30 井上 由紀子 △江草 早紀	
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 中村 俊 19.5.1~	和久井 文 前川 素子			河野 朋子 *鎌形 雄美子 *藤井 明子 *加藤 怜子	John Edward Heuser 19.11.1~19.11.14	相馬 美歩	野田 岳志 伊早坂 智子 小柴 満美子 19.5.1~	
代謝研究部	功刀 浩	内野 茂夫 大澤 圭子		岡本 智子 19.3.31~	高松 研 中嶋 一行 井上 和秀 奥野 孝枝 榎戸 靖 赤澤 智宏	權田 裕子 和賀 央子 難波 隆志		*鈴木 恵里		○伊崎 絵美子 ○恩藤 由美子 ○中村 泰子		

部名	免疫研究部	部長	山村 隆 (併任部長)	室長	荒浪 利昌 三宅 幸子 大木 伸司	併任研究員	遠藤 真澄 林 幼偉	客員研究員	佐藤 準一	流動研究員	田川 朝子 ～19.9.30 佐藤 和貢郎 八子 徹 市川 大樹 Christian Kleman 19.9.1～ 宮崎 雄生 19.10.1～	特任研究員等		センター研究員 *センター研究助手	任海 千春	訪問研究員	(COE研究員)	外来研究員 ○外来研究補助員	小澤 智子 ○水野 美歩 ○古澤 雅子 土居 芳充 ～19.10.31 田川 朝子 20.1.4～ 土居 芳充 20.1.4～	研究員	田島 良亮 横手 裕明 山口 広美 島村 道夫 作石 かおり 19.4.16～ 田川 朝子 19.10.1～19.12.31 土居 芳充 19.11.1～19.12.31 Anna Katharina Klemann 19.11.5～	研究生	金森 直美 ～19.11.30 木甲斐 由紀 ～19.7.31 相馬 千鶴 ～19.11.30 古屋 愛由美 ～19.4.5 渡 則子 ～19.7.31 内田 令子 真野 登美子 19.4.6～	研究員上	吉田 満更子 ～19.5.29
部名	遺伝子工学研究部	部長	木村 英雄	室長	北條 浩彦 中村 昭則	併任研究員		客員研究員		流動研究員	渋谷 典広 石上 磨里 津金 麻美子 19.4.1～	特任研究員等		センター研究員 *センター研究助手	*庄山 敦子 *木村 由佳 *菅野 集 ～19.11.30 *小林 さゆり 19.11.26～	訪問研究員	(COE研究員)	外来研究員 ○外来研究補助員	西浦 由貴 ～19.12.28 田村 美子	研究員	大西 悠亮	研究生		研究員上	

部名	速伝子疾患治療研究部	部	武田 伸一	部長		室長	鈴木 友子 吉田 幹晴 今村 道博 中村 昭則 (併任) 岡田 尚巳	併任研究員	尾方 克久 山本 敏之 吉村 まどか	客員研究員	石井 亜紀子 深田 奈一朗 上住 聡芳 中井 浩之 土方 貴雄 町田 修一 湯浅 勝敏 若尾 義人 横田 俊文 藤井 洋子 19.4.1～	流動研究員	Ampong Beryl Nyamekye ～19.10.15 笠原 優子 19.5.1～ 辛 鎮洪 田中 久美子 19.4.1～19.6.30 青木 吉嗣 19.11.1～	特任研究員等		センター研究員 *センター研究員 *三浦 亜矢子 ～19.10.31 *原野 千加 *中川 良子 *星野 久美 20.1.1～	訪問研究員	(COE研究員)	外來研究員 ○外來研究補助員	矢田 英理香 竹野 勇一 ～19.9.14 増田 智 19.4.1～19.11.30 西山 章代 19.4.1～ 前田 倫子 19.4.1～ 田中 久美子 19.7.1～20.1.31 澤田 正義 19.12.18～	研究員	小林 正典 青木 吉嗣 ～19.10.31 弓削田 直子 本橋 紀夫 谷端 淳 鈴木 直輝 島崎 雅司 木下 和枝 大島 幸子 浦澤 延幸 福島 和広 齊藤 崇 △増淵 菜弥 池本 円 高山 一成 △伊藤 尚基 △下山 瑞樹 △松浦 巧 △佐藤 穂高 松本 大和 19.7.9～19.7.27 △工藤 博雄 19.8.6～19.8.9 △足立 謙一 20.2.18～20.3.14 △伊藤 寛子 20.2.18～20.3.4 △高菅根 健 20.2.18～20.3.31 △兼先 宏典 20.3.17～	研究員	竹内 和子 高橋 恵利子 ～19.5.31 加固 貴美子 19.4.2～ 中込 由美 19.7.23～ 星野 久美 19.10.23～19.12.31	研究員	上
----	------------	---	-------	----	--	----	---	-------	--------------------------	-------	---	-------	--	--------	--	--	-------	----------	-------------------	--	-----	--	-----	---	-----	---

部名	部	部長	室長	併任研究員	客員研究員	流動研究員	特任研究員等	センタ-研究員 *センタ-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
モデル動物開発部	中村 克樹	石橋 英俊 泉 明宏 (併任) 中原 潔	中村 徳子 緑川 晶 萩原 康子	山中 創 ～19.10.31 横山 修 神代 真里	*渡部 麻衣子 ～19.8.31 *板垣 幸和子 ～19.10.31 *持丸 咲子 ～19.7.31 *松井 康代 19.11.1～19.11.30 *藤岡 トミエ 19.11.1～ *宮宇地 久美子 20.2.1～20.3.31	(COE研究員) Elizabeth Ann Simpson 19.6.19～19.8.21	倉岡 康治 齋藤 慈子 竹本 篤史 中垣 慶子	山口 智恵子 木場 礼子 川島 浩蒼 UTAMA, Nugraha Priya △嶋田 育代 ～19.5.31 丹野(土田)順子 19.5.7～ 内田 信也 19.8.15～	佐々木 千香			
実験動物管理室		高橋 明男		大谷 真	*中牟田 陽子 ～19.5.31 *中野 千晶 18.12.1～19.10.31 *田村 澄子 19.6.1～ *井上 紀子 19.11.1～20.3.31							

部 名	部 長	室 長	長	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	特 任 研 究 員 等	センタ-研究員 *センタ-研究助手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 員 生 研 △ 研究員 習生	研 究 雇 上
ラジオインターネット管理室		橋戸 和夫				水野 英哉 19.4.1～		小林 悦子 *西村 桂子 *山下 りえ子 ～19.5.31 *石田 浩子 19.6.1～			川島 均	
所長室							馬場 公憲 20.1.1～	*今澤 正興 19.4.1～		○馬場 公憲 ～19.12.31		

平成19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19年 7.3	仲嶋 一範 教授 慶應義塾大学医学部解剖学教室	大脳皮質神経細胞構築のダイナミクス	代謝研究部
7.10	杉田 陽一 研究グループ長 独立行政法人産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門	脳の発達における乳児期視覚体験の 重要性	モデル動物開発部
9.7	戸田重誠 リサーチ アシスタント プロフ ェッサー サウスカロライナ医科大学, 米国	ラット側座核におけるコカイン誘導 性メタ可塑性の解析	疾病研究第四部
9.13	Uwe-Karsten Hanisch 教授 ゲッティンゲン大学, ドイツ	ミクログリアの活性調節因子として のトロロンピン	所長
11.13	ジョン・ホイザー 教授 ワシントン大学医学部, 米国	生きた細胞の細胞質に備わった基礎 構築と物性を解読に導いた歴史	微細構造研究部
12.4	Qi-long Lu 博士 カロリナス医療センター・神経筋 疾患/ALSセンター・筋ジストロ フィー研究所	福山型・肢帯型筋ジストロフィーと 糖鎖修飾に関する最新の知見	遺伝子疾患治療研究部
12.4	朝倉 淳 博士 Stem Cell Institute, Paul & Sheila Wellston Muscular Dystrophy Center, Department of Neurology, University of Minnesota Medical School	筋幹細胞と血管系による骨格筋再生	遺伝子疾患治療研究部
12.4	安原 進吾 博士 ハーバード大学医学部・マサチュ ーセッツ総合病院・シュライナー 研究所・顕微鏡研究室	筋ジストロフィーの原因としての血流 異常, 2段階発症理論の実証, PDE5 阻害薬による新規治療と今後の展開	遺伝子疾患治療研究部
平成20年 1.15	大野 欽司 教授 名古屋大学医学系研究科 神経遺 伝情報学	先天性筋無力症候群の分子病態と治療	遺伝子疾患治療研究部
3.13	伊集院 敏 氏 ライカマイクロシステムズ株式会社	レーザーを応用した最新バイオイメ ージング技術	遺伝子疾患治療研究部
3.17	ビージェイ・クチュール 博士 ハーバード大学医学部 神経内科 教授, 米国	多発性硬化症の動物モデルからみた T細胞の役割	免疫研究部
3.19	ジェイ・ベルゾフスキー 博士 米国国立がん研究所 ワクチン部 門主任教授, 米国	腫瘍免疫におけるNKT細胞の新た な役割	免疫研究部

年月日	講師・所属	演題	担当
3.25	ウン・チー・イー 教授 シンガポール国立神経学研究所/ シンガポール総合病院	Dynamics of co-transcriptional pre-mRNA folding influences the efficacy and efficiency of antisense oligonucleotides to induce exon skipping	疾病研究第一部
3.25	クム・トン・ウォン 教授 マラヤ大学病理学教室, マレーシア	Outbreak of Nipah Virus Infection	疾病研究第一部
3.26	北島 康司 教授 ジョンズホプキンス大学 医学部	Activity-dependent expression of sFRP3 regulates adult neurogenesis and antidepressant actions	疾病研究第四部

- 国際セミナー 10件
- 神経研究所セミナー 5件
- 国際シンポジウム 0件

5. 平成19年度 神経研究所研究発表会（第29回）（表4）

平成20年3月11日（火）～12日（水）
研究所3号館セミナールーム

平成20年3月11日（火）

13：00～13：02 ご挨拶

国立精神・神経センター総長 樋口輝彦

13：02～13：10 開会の辞

神経研究所所長 高坂新一

〈口頭発表〉

13：10～13：40 疾病研究第七部

統合的イメージング法によるヒト運動・認知制御機構の解明

○花川 隆, 細田千尋, 設楽 仁, 本田 学

13：40～14：00 疾病研究第六部

β アミロイド生成の調節機構解明に向けた探索的研究

○荒木 亘, 山崎礼奈, 久米秀明, 織田彰子¹, 玉岡晃¹ (¹筑波大学神経内科)

14：00～14：30 疾病研究第五部

NAD合成酵素 (NMNAT) 過剰発現マウスにおける軸索変性遅延効果の検討

○八幡 直樹, 湯浅茂樹¹, 荒木敏之 (¹微細構造研究部)

14：30～15：00 疾病研究第四部

パーキンソン病関連変異型UCH-L1とカルボニル化UCH-L1に共通した異常な分子的性質

○株田智弘, 和田圭司

15：00～15：10 休憩

15：10～15：40 疾病研究第三部

グルココルチコイドおよびBDNF依存性シグナルの相互作用とニューロンの機能変化

○沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 泉 愛子, 切刀 浩

15：40～16：10 疾病研究第二部

PCWH—新たな複合型神経堤症候群の分子病態の解明

○井上 健

16：10～16：40 疾病研究第一部

Morphological changes of nuclei with mutations in *LMNA*

○Young-Eun Park, Yukiko K. Hayashi, Kanako Goto, Hiroaki Mitsuhashi,
Wen-Chen Liang, Ikuya Nonaka, Satoru Noguchi, Ichizo Nishino

16:40～16:50 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, 水野英哉, 石田浩子, 西村桂子, 小林悦子

16:50～17:00 実験動物管理室

小型実験動物研究施設—平成19年度の状況等について

○高橋明男, 井上紀子, 田村澄子

平成20年3月12日(水)

09:00～09:30 モデル動物開発部

コモンマーマウス食物分配行動における神経ペプチドの役割

○齋藤慈子, 泉 明宏, 中村克樹

09:30～10:00 遺伝子工学研究部

脳内硫化水素生産酵素の探索

○渋谷典広, 田中真紀子, 吉田幹晴¹, 小笠原裕樹², 兎川忠靖², 木村英雄

(¹遺伝子疾患治療研究部, ²明治薬科大学)

10:00～10:30 免疫研究部

多発性硬化症における α B-crystallin特異的CD28陰性T細胞

○荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆

10:30～10:40 休憩

10:40～11:10 代謝研究部

細胞外ATPによるミクログリア遊走能調節機構の研究

○大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵里, 入野康宏¹, 井上和秀², 高坂新一

(¹神戸大学大学院・医学系研究科, 脂質生化学分野, ²九州大学大学院・薬学研究院, 薬理学分野)

11:10～11:40 遺伝子疾患治療研究部

骨格筋SP細胞は筋芽細胞の増殖と遊走を促進する

○本橋紀夫, 上住聡芳, 矢田英理香, 福島和広, 深田宗一朗, 今泉和彦, 鈴木友子, 武田伸一

11:40～12:10 微細構造研究部

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

○相馬美歩, 湯浅茂樹

12:10～12:40 診断研究部

神経細胞の多様性獲得のための分子戦略

○星野幹雄

〈ポスター発表〉

15:00~17:00

疾病研究第一部

Zaspopathy with multi-minicores

○Sherine Shalaby, Yukiko K. Hayashi, Satomi Okahashi, Ikuya Nonaka, Satoru Noguchi, Ichizo Nishino

疾病研究第二部

POLG, POLG2, ANTI, Twinkle and *TP* mutations in Japanese patients with multiple mitochondrial DNA deletions

○Zhaoxia Wang, Kiyomi Komura¹, Komaki Hirofumi, Yu-ichi Goto
(¹Dpt. of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University)

疾病研究第三部

Human neuropsin の遺伝子多型と双極性障害・認知機能との関連

○泉 愛子, 飯嶋良味, 野口広子, 沼川忠広, 岡田武也, 堀 弘明, 加藤忠史¹, 巽 雅彦^{2,3}, 小菅麻子², 上島国利², 朝田 隆⁴, 有馬邦正⁵, 斉藤 治⁵, 塩坂貞夫⁶, 功刀 浩
(¹理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム, ²昭和大学医学部精神医学教室, ³横浜診療クリニック, ⁴筑波大学臨床医学系精神医学, ⁵国立精神・神経センター・武蔵病院, ⁶奈良先端科学技術大学院大学細胞構造学講座)

疾病研究第四部

脳損傷修復過程における G-蛋白質共役型受容体を標的とした反応性アストロサイトの機能制御システムの解明—アストロサイト増殖におけるガストリン放出ペプチド受容体を介した新規分子メカニズムの発見—

○西本美香¹, 古田晶子, 青木俊介, 和田圭司 (¹東京薬科大学大学院 脳神経機能学研究室)

疾病研究第五部

シナプスおよび神経筋接合における接着蛋白 RAI75/SynCAM1 と Syntrophin との複合体形成

○田辺裕子, 藤田恵理子, 林 由起子¹, 西野一三¹, 石浦章一², Alaa Hussein³, Vincenzo Nigro⁴, 桃井 隆
(¹疾病第一部, ²東京大学大学院総合文化, ³Univ. of British Columbia, ⁴Seconda Univ.)

疾病研究第六部

Reticulon 3 による β セクレターゼ制御メカニズムの解析

○久米秀明, 村山紀代子, 亀谷富由樹¹, 荒木 亘 (¹東京都精神医学総合研究所)

疾病研究第七部

細胞生物学的手法と人工生命研究を組み合わせたプログラムされた本来一適応一自己解体モデルの検討

○上野 修, 前川督雄¹, 本田 学, 仁科エミ², 河合徳枝³, 大橋 力³

(¹四日市大学, ²メディア教育開発センター, ³国際科学振興財団)

診断研究部

マウス神経系において多様な TrkB アイソフォームが複雑なスプライシング制御を受けて *Ntrk2* 遺伝子座から発現されている

○熊ノ郷晴子, 浅見淳子, 中村 俊¹, 井上高良 (¹東京農工大)

微細構造研究部

神経系・内分泌系細胞でのカベオラ形成に関する超微細構造解析

○和久井 文, 河野朋子, 服部功太郎, 湯浅茂樹, 諸根信弘, 大澤圭子¹, 高坂新一¹,

瀬藤光利², 楠見明弘³

(¹代謝研究部, ²三菱化学生命科学研究所, ³京都大学 iCeMS 再生医科学研究所)

遺伝子疾患治療研究部

Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers による DMD のエクソン 51 スキッピング治療に向けた前臨床研究

○青木吉嗣, 横田俊文, 齊藤 崇, 中村昭則, 武田伸一

代謝研究部

NMDA 受容体阻害剤の成体海馬神経細胞新生に対する薬理効果の検証

○難波隆志, 前川素子¹, 鈴木恵里, 湯浅茂樹¹, 内野茂夫, 高坂新一 (¹微細構造研究部)

免疫研究部

合成レチノイドの Th17 細胞分化制御を介した EAE 抑制作用

○Christian Klemann, 大木伸司, 小澤智子, 土居芳充, 首藤紘一¹, 山村 隆¹ (乙卯研究所)

遺伝子工学研究部

硫化水素放出機構の検討

○石上磨里, 平木啓子¹, 木村英雄 (¹東京都神経科学総合研究所 分子神経病理部門)

モデル動物開発部

コモンマーモセット脳 MRI 画像取得方法の確立

○横山 修, 齋藤慈子, 倉岡康治, 中村克樹

実験動物管理室

遺伝子改変マウスの凍結胚作成

○山本和弘¹，公文麻美¹，高橋明男（¹疾病研究第4部）

ラジオアイソトープ管理室

BDNFによるmiR-132発現増加の調節と生理的機能

○水野英哉，川島 均，沼川忠広¹，熊丸絵美¹，安達直樹¹，切刀 浩¹，橋戸和夫
（¹疾病研究第三部）

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
- (兼任研究員) 南 成祐, 大矢 寧, 竹光正和
- (客員研究員) 浅田知栄, 作田亮一, 平澤恵理, 水野裕司, 村上信行, 杉江和馬
- (流動研究員) 川原玄理, 朴 英恩, 三橋弘明, ガボル ゴルトン ラクス
- (センター研究員) 金子加奈子
- (センター研究助手) 石崎律子,
- (訪問研究員) スルヤティ モード ユソク, ウドム ステイボンパイクン,
クム トン ウォン, 肖 興軍
- (外来研究員) マリクダン メイ クリスティン ベルガラ
- (外来研究補助員) 小川 恵, 藤田雅子
- (研究生) 岡田麻里, 曾根 翠, 村上てるみ, 大熊 彩, 門間一成, シェリーヌ シャラビー,
館澤 薫, 松田 悠, ヌーア ハフィザー アスパニ, 岡橋里美, 梁 文貞,
藤村智恵子, ジェニファー シャヴィエール ガリード, 陳 怡好,
陳 婉姿
- (研究生見習) 星 竜太, 野田和貴
- (研究費雇上) 久野かほる, 岩沢 和, 蒲池千恵美, 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はシアル酸生合成経路の律速段階酵素をコードする*GNE*遺伝子の変異により起こること、患者細胞ではシアル化が低下していること、この低シアル化は*GNE*代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。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行っている。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) 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、倫理的問題に配慮している。このようなサービスを通じて集められた検体は、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, 世界筋学会 (World Muscle Society) の役員, Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の役員・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」筋ジストロフィー研究班において幹事を担当している。また, 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 Therapeutic Advances in Neurological Disorders 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) Nezu Y, Kino Y, Sasagawa N, Nishino I, Ishiura S: Expression of MBNL and CELF mRNA transcripts in muscles with myotonic dystrophy. Neuromuscul Disord 17: 306-312, 2007
- 2) Lin YC, Murakami T, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Yuo CY, Jong YJ: A novel FKRP gene mutation in a Taiwanese patient with limb-girdle muscular dystrophy 2I. Brain Dev 29: 234-238, 2007
- 3) Fujita E, Kouroku Y, Isoai A, Kumagai H, Mitsutani A, Matsuda C, Hayashi YK, Momoi T: Two endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) systems for the novel variant of the mutant dysferlin: ubiquitin/proteasome ERAD (I) and autophagy/lysosome ERAD (II). Hum Mol Genet 16: 618-629, 2007
- 4) Sugimoto S, Shiomi K, Yamamoto A, Nishino I, Nonaka I, Ohi T: LAMP-2 Positive Vacuolar Myopathy with Dilated Cardiomyopathy. Intern Med 46: 757-760, 2007
- 5) Matsubara E, Tsuchiya A, Minami N, Nishino I, Pappolla MA, Shoji M, Abe K: A unique case of limb-girdle muscular dystrophy type 2A carrying novel compound heterozygous mutations in the human CAPN3 gene. Eur J Neurol 14: 819-822, 2007
- 6) Ura S, Hayashi YK, Goto K, Astejada MN, Murakami T, Nagato M, Ohta S, Daimon Y, Takekawa H, Hirata K, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Limb-Girdle Muscular Dystrophy Due to Emerin Gene Mutations. Arch Neurol 64: 1038-1041, 2007
- 7) Muchir A, Pavlidis P, Bonne G, Hayashi YK, Worman HJ: Activation of MAPK in hearts of EMD null mice: similarities between mouse models of X-linked and autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Hum. Mol. Genet 16: 1884-1895, 2007
- 8) Okada M, Kawahara G, Noguchi S, Sugie K, Murayama K, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. Neurology 69: 1035-1042, 2007
- 9) Kawahara G, Okada M, Morone N, Ibarra C, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Reduced cell anchorage may cause sarcolemma-specific collagen VI deficiency in Ullrich disease. Neurology 69: 1043-1049, 2007

- 10) Eisenberg I, Eran A, Nishino I, Moggio M, Lamperti C, Amato AA, Lidov HG, Kang PB, North KN, Mitrani-Rosenbaum S, Flanigan KM, Neely LA, Whitney D, Beggs AH, Kohane IS, Kunkel LM: Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 17016-17021, 2007
- 11) Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet* 16: 2669-2682, 2007
- 12) Migita T, Mukaida K, Kawamoto M, Kobayashi M, Nishino I, Yuget O. Propofol-induced changes in myoplasmic calcium concentrations in cultured human skeletal muscles from RYR1 mutation carriers. *Anaesth Intensive Care* 35: 894-898, 2007
- 13) Aoki J, Yasuno T, Sugie H, Kido H, Nishino I, Shigematsu Y, Kanazawa M, Takayanagi M, Kumami M, Endo K, Kaneoka H, Yamaguchi M, Fukuda T, Yamamoto T: A Japanese adult form of CPT II deficiency associated with a homozygous F383Y mutation. *Neurology* 69: 804-806, 2007
- 14) Sato I, Wu S, Ibarra MCA, Hayashi YK, Fujita H, Tojo M, Oh SJ, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Congenital neuromuscular disease with uniform type I fiber and RYR1 mutation. *Neurology* 70: 114-122, 2008
- 15) Delaunay A, Bromberg DK, Hayashi YK, Mirabella M, Burch D, Kirkwood B, Serra C, Malicdan MCV, Mizisin PA, Morosetti R, Broccolini A, Guo TL, Jones NS, Lira AS, Puri LP, Shelton DG, Ronai Z: The ER-Bound RING Finger Protein 5 (RNF5/RMA1) Causes Degenerative Myopathy in Transgenic Mice and Is Deregulated in Inclusion Body Myositis. *PLoS ONE* 2: 1-15, 2008
- 16) Okahashi S, Ogawa G, Suzuki M, Ogata K, Nishino I, Kawai M: Asymptomatic Sporadic Dysferlinopathy Presenting with Elevation of Serum Creatine Kinase. Typical Distribution of Muscle Involvement Shown by MRI but not by CT. *Intern Med* 47: 305-307, 2008
- 17) Oishi M, Miki K, Morita A, Fujioka K, Aoki S, Nishino I, Nonaka I, Goto Y, Mizutani T: Mitochondrial encephalopathy associated with diabetes mellitus, cataract, and corpus callosum atrophy. *Intern Med* 47: 441-444, 2008
- 18) Tuñón T, Guerrero D, Urchaga A, Nishino I, Ayuso T, Matsuda Y, Caballero MC, Berjón J, Imizcoz MA: Danon disease: A novel Lamp-2 gene mutation in a family with four affected members. *Neuromuscul Disord* 18: 167-174, 2008
- 19) Tanabe T, Fukusaki M, Terao Y, Yamashita K, Sumikawa K, Mukaida K, Ibarra CA, Nishino I: Malignant hyperthermia susceptibility diagnosed with a family-specific ryanodine receptor gene type I mutation. *J Anesth* 22: 70-73, 2008
- 20) Matsuda C, Kameyama K, Suzuki A, Mishima W, Yamaji S, Okamoto H, Nishino I, Hayashi YK: Affixin activates Rac1 via β PIX in C2C12 myoblast. *FEBS Lett* 582: 1189-1196, 2008

(2) 著 書

- 1) Nishino I: Lysosomal myopathies. *Handbook of Clinical Neurology* (edited by Mastaglia FL, Hilton-Jones D), Elsevier, Edinburgh, UK, 86 3rd series: pp205-214, 2007

- 2) 林 由起子:「筋ジストロフィー」. 図説分子病態学 (4版), 中外医学社, 東京. pp. 316-320, 2007
- 3) Nishino I: Lysosomal membrane disorders: LAMP-2 deficiency. The molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease. 4th ed. Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Nestler EJ, ed. Butterworth-Heinemann, Boston, MA, USA. Chapter27. pp 293-298, 2008

(3) 総 説

- 1) Malicdan MCV, Noguchi S, Nishino I: Autophagy in a Mouse Model of Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles or Hereditary Inclusion Body Myopathy. *Autophagy* 3: 396-398, 2007
- 2) Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, Agrawal DK, Aliev G, Askew DS, Baba M, Baehrecke EH, Bahr BA, Ballabio A, Bamber BA, Bassham DC, Bergamini E, Bi X, Biard-Piechaczyk M, Blum JS, Bredesen DE, Brodsky JL, Brumell JH, Brunk UT, Bursch W, Camougrand N, Cebollero E, Cecconi F, Chen Y, Chin LS, Choi A, Chu CT, Chung J, Clarke PG, Clark RS, Clarke SG, Clavé C, Cleveland JL, Codogno P, Colombo MI, Coto-Montes A, Cregg JM, Cuervo AM, Debnath J, Demarchi F, Dennis PB, Dennis PA, Deretic V, Devenish RJ, Di Sano F, Dice JF, Difiglia M, Dinesh-Kumar S, Distelhorst CW, Djavaheri-Mergny M, Dorsey FC, Dröge W, Dron M, Dunn WA Jr, Duszenko M, Eissa NT, Elazar Z, Esclatine A, Eskelinen EL, Fésüs L, Finley KD, Fuentes JM, Fueyo J, Fujisaki K, Galliot B, Gao FB, Gewirtz DA, Gibson SB, Gohla A, Goldberg AL, Gonzalez R, González-Estévez C, Gorski S, Gottlieb RA, Häussinger D, He YW, Heidenreich K, Hill JA, Høyer-Hansen M, Hu X, Huang WP, Iwasaki A, Jäättelä M, Jackson WT, Jiang X, Jin S, Johansen T, Jung JU, Kadowaki M, Kang C, Kelekar A, Kessel DH, Kiel JA, Kim HP, Kimchi A, Kinsella TJ, Kiselyov K, Kitamoto K, Knecht E, Komatsu M, Kominami E, Kondo S, Kovács AL, Kroemer G, Kuan CY, Kumar R, Kundu M, Landry J, Laporte M, Le W, Lei HY, Lenardo MJ, Levine B, Lieberman A, Lim KL, Lin FC, Liou W, Liu LF, Lopez-Berestein G, López-Otín C, Lu B, Macleod KF, Malorni W, Martinet W, Matsuoka K, Mautner J, Meijer AJ, Meléndez A, Michels P, Miotto G, Mistiaen WP, Mizushima N, Mograbi B, Monastyrska I, Moore MN, Moreira PI, Moriyasu Y, Motyl T, Münz C, Murphy LO, Naqvi NI, Neufeld TP, Nishino I, Nixon RA, Noda T, Nürnberg B, Ogawa M, Oleinick NL, Olsen LJ, Ozpolat B, Paglin S, Palmer GE, Papassideri I, Parkes M, Perlmutter DH, Perry G, Piacentini M, Pinkas-Kramarski R, Prescott M, Proikas-Cezanne T, Raben N, Rami A, Reggiori F, Rohrer B, Rubinsztein DC, Ryan KM, Sadoshima J, Sakagami H, Sakai Y, Sandri M, Sasakawa C, Sass M, Schneider C, Seglen PO, Seleverstov O, Settleman J, Shacka JJ, Shapiro IM, Sibirny A, Silva-Zacarin EC, Simon HU, Simone C, Simonsen A, Smith MA, Spaniel-Borowski K, Srinivas V, Steeves M, Stenmark H, Stromhaug PE, Subauste CS, Sugimoto S, Sulzer D, Suzuki T, Swanson MS, Tabas I, Takeshita F, Talbot NJ, Tallóczy Z, Tanaka K, Tanaka K, Tanida I, Taylor GS, Taylor JP, Terman A, Tettamanti G, Thompson CB, Thumm M, Tolkovsky AM, Tooze SA, Truant R, Tumanovska LV, Uchiyama Y, Ueno T, Uzcátegui NL, van der Klei I, Vaquero EC, Vellai T, Vogel MW, Wang HG, Webster P, Wiley JW, Xi Z, Xiao G, Yahalom J, Yang JM, Yap G, Yin XM, Yoshimori T, Yu L, Yue Z, Yuzaki M, Zabinnyk O, Zheng X, Zhu X, Deter RL: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy* 4: 151-75, 2008

- 3) 岡田麻里, 西野一三: ジストロフィー関連分子の構造と機能. *Clinical Neuroscience* 26: 138-141, 2008
- 4) 西野一三: リアノジン受容体遺伝子異常と臨床病型の多様性. *Annual Review 神経* 2008: 281-288, 2008
- 5) 林 由起子: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. *Clinical Neuroscience* 26: 160-162, 2008

(4) その他

- 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. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 総括研究報告書, 95-100, 2007
- 2) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) の病態解明と治療法開発. 政策創薬総合研究 国際共同事業, 研究報告書
- 3) 西野一三: 第12回世界筋学会 (World Muscle Society) 国際会議参加報告. *医療の広場* 1: 35-36, 2008
- 4) 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー 2L型—*fukutin* 遺伝子変異の軽症例. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」, 平成17-19年度清水班研究報告書 15, 2008
- 5) 西野一三: DMRV のモデルマウス作製. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」, 平成17-19年度清水班研究報告書, 44, 2008
- 6) 西野一三: *RYR1* 関連筋疾患の遺伝子型—表現型相関. 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」, 平成17-19年度清水班研究報告書, 45, 2008
- 7) 林 由起子: 本邦における肢帯型筋ジストロフィーの病型頻度とその特徴について. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー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」, 平成17-19年度清水班研究報告書, 37, 2008

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hayashi YK: Nuclear abnormalities in nuclear envelopathy. 7th Japanese-French Workshop, Hayama, Kanagawa, 6. 8, 2007
- 2) Nishino I, Malicdan MCV, Hayashi YK, Nonaka I, Noguchi S: Mouse model for distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy. 7th Japanese-French Workshop, Hayama, Kanagawa, 6. 8, 2007
- 3) Nishino I: Ullrich Disease. 6th Asian and Oceanian Myology Centre (AOMC) and Neuroscience 2007, Penang, Malaysia, 6. 21, 2007
- 4) Hayashi Y: Alpha-dystroglycanopathy. 6th Asian and Oceanian Myology Centre (AOMC) and Neuroscience 2007, Penang, Malaysia, 6. 21, 2007
- 5) Nishino I: Muscle disorders of lipid dysmetabolism. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 18, 2007
- 6) Nishino I. Update on itochondrial myopathies. Special Symposium on 120th Anniversary of Siriraj Hospital. Bangkok, Thailand. 3. 20, 2008

- 7) 西野一三: 臨床のための筋病理. 第48回日本神経学会 hands-on レクチャー, 神戸, 5. 15, 2007
- 8) 西野一三: 生検の方法・留意点と標本作製法. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会, 実学コース・ハンズオンセミナー, 東京, 6. 7, 2007
- 9) 西野一三: 筋疾患の臨床, 病態生理, 筋病理. 第6回日本神経学会卒後教育セミナー, 東京, 11. 17, 2007
- 10) 西野一三: 遠位型ミオパチー. 日本神経学会東北地方会生涯教育講演会. 仙台, 3, 8. 2008

(2) 国際学会

- 1) Matsuda C, Kameyama K, Suzuki A, Mishima W, Yamaji S, Okamoto H, Nishino I, Hayashi Y: Affixin activates Rac1 via PIX in C2C12 myoblasts. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 18, 2007
- 2) Hayashi Y, Astejada M, Park Y, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Nuclear changes in muscular dystrophy associated with nuclear envelopathy. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 18, 2007
- 3) Malicdan M, Noguchi S, Kawahara G, Hayashi Y, Nishino I: Proteomic analysis of distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) or hereditary inclusion body myopathy (hIBM). 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007
- 4) Sugie K, Noguchi S, Ueno S, Nonaka I, Nishino I: Muscle pathological analysis for autophagic/lisosomal and endosomal pathways in Danon disease. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007
- 5) Ohkuma A, Hayashi Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Clinicopathological features of Japanese patients with PNPLA 2 gene mutation. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007
- 6) Okada M, Noguchi S, Nonaka I, Malicdan M, Fujita M, Ogawa M, Hayashi YK, Nishino I: Rimmed vacuoles in children: Highly specific indication for SIL1 mutation in Marinesco-Sjögren syndrome. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007
- 7) Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Zaspopathy with multimimicres. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007
- 8) Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: A novel myotilin mutation in exon 9: The first LGMD1A identified in Japan. 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007
- 9) Malicdan M, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Reduced force generation and atrophy impair overall physical performance of a mouse model for distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) or hereditary inclusion body myopathy (hIBM). 12th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Taormina, Italy, 10. 19, 2007

(3) 一般学会

- 1) 西野一三: 先天性全タイプI線維病の一部はRYR1遺伝子変異による. 第48回 日本神経学会総会 名古屋, 5. 17, 2007
- 2) 林 由起子, アステジャータ ミーナ, 後藤加奈子, 桢中征哉, 西野一三: PZ-207核膜関連筋疾患における核の異常についての検討. 第48回 日本神経学会総会 名古屋, 5. 17, 2007
- 3) 浦 茂久, 後藤加奈子, 林 由起子, 桢中征哉, 西野一三: エメリン遺伝子異常による肢帯型筋ジストロフィー. 第48回 日本神経学会総会名古屋, 5. 17, 2007
- 4) 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) 骨格筋におけるスプライシング異常の解析. 第48回 日本神経学会総会 名古屋, 5. 17, 2007
- 5) 大熊 彩, 林 由起子, 後藤加奈子, 野口 悟, 桢中征哉, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) のD4Z4リピート数と臨床, 筋病理学的所見の検討. 第48回 日本神経学会総会 名古屋, 5. 17, 2007
- 6) 岡田麻里, 遠藤雄策, 小牧宏文, 松坂哲鷹, 桢中征哉, 林 由起子, 西野一三: SIL1変異による本邦Marinesco-Sjögren症候群14例の臨床病理学的特徴. 第49回日本小児神経学会総会, 大阪, 7. 5, 2007

3. 班会議発表

- 1) 西野一三: Pompe病の筋病理. 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19年度班会議, 東京, 12. 7, 2007
- 2) 西野一三, 岡田麻里, 野口 悟, 林 由起子, 桢中征哉: SIL1変異によるMarinesco-Sjogren syndromeの臨床病理学的特徴. 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19年度班会議, 東京, 12. 7, 2007
- 3) 南 成祐, 西野一三: MLPA法によるジストロフィン遺伝子診断. 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19年度班会議, 東京, 12. 7, 2007
- 4) 林 由起子, 後藤加奈子, 南 成祐, 桢中征也, 西野一三: 本邦における肢帯型筋ジストロフィーの病型頻度とその特徴. 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19年度班会議, 東京, 12. 7, 2007
- 5) 青木正志, 高橋敏明, 鈴木直輝, 堅山昌規, 早坂美保, 佐藤仁美, 相馬 瞳, 阿部 (近藤) 恵美, 伊藤真理子, 吉岡 勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 林 由起子, 西野一三, 糸山泰人: 肢帯型筋ジストロフィーを表現型とする日本人dysferlinopathyの特徴. 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19年度班会議, 東京, 12. 7, 2007
- 6) 林 由起子: 肢帯型筋ジストロフィーIB型の社会医学的・分子細胞生物学的研究. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 (神経分野) 研究成果発表会, 東京, 2. 5, 2008

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。

参加している研究プロジェクトとしては、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」の後を受けて行われている「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、筋芽細胞等のバイオリソースの構築・高度化と供給に関する研究、本邦におけるバイオリソースの所在情報等のデータベースの構築に関する研究にも関わっている。

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部部長）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、島山英之、王 朝霞、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樞神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。後藤は、武蔵病院臨床検査部DNA診断・治療室と共同して、その病因としてのミトコンドリアDNA異常、核DNA変異を精力的に研究している。本年度の成果として、患者由来培養細胞を用いたエネルギー代謝機能の新しい測定法の開発、ミトコンドリアDNA多重欠失を来たす症候群の原因検索を行った。

2) レット症候群等の研究

担当者：伊藤雅之、井上 健、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を行い、報告した。

3) 遺伝性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上 健、余 荔華、井上直子、山本良子、岩下晴美

PLP1 遺伝子の異常によるペリツェウス・メルツバッハ病や*SOX10* 遺伝子異常によるPCWHに焦点を当て、これらの疾患発症メカニズムの解明、及び、その治療法の開発に向けた患者DNA検体の解析、モデルマウスや培養細胞を用いた解析を行っている。

4) 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

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。

5) 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200家系を登録し，10%近くの家系に，何らかの遺伝学的変化を見いだしている。

6) 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用いた研究，他施設との共同研究で脂質蓄積症，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，ミトコンドリア病患者家族の会の勉強会や和歌山県難病支援センター主催の講演会で講師を担当した。また，日本ミトコンドリア学会主催の「ミトコンドリア外来」（月1回）を担当した。

2) 専門教育面における貢献

後藤は，東京医科歯科大学の客員教授として，また信州大学医学部，山梨大学医工学部，横浜市立大学医学部，川崎医療大学，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），「遺伝子診断」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・事後評価委員を担当している。

5) センター内における臨床的活動

後藤は，武蔵病院小児神経科併任医師として定期的に患者を診療している。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。平成13年4月から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19年度中に全43例（延べ59回）の遺伝カウンセリングを行った。伊藤は武蔵病院臨床検査部の医師（併任）として，特に小児神経疾患症例の剖検を院内外で行っている。

6) その他

武蔵病院小児科レジデント向けの「遺伝学勉強会」を毎週月曜日に行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(I) 原 著

- 1) Shinmei Y, Kase M, Suzuki Y, Nitta T, Chin S, Yoshida K, Goto Y, Nagashima T, Ohno S: Ocular motor disorders in mitochondrial encephalopathy with lactic acid and stroke-like episodes with the 3271 (T-C) point mutation in mitochondrial DNA. J Neuro Ophthalmol

- 27: 22-28, 2007
- 2) 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 (a mutation of which 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
 - 3) Inoue K, Ohyama T, Sakuragi Y, Yamamoto R, Inoue NA, Yu L-H Y, Goto Y, Wegner M, Lupski JR: Translation of SOX10 3' untranslated region causes a complex severe neurocristopathy by generation of a deleterious functional domain. *Hum Mol Genet* 16: 3037-3046, 2007
 - 4) Hashimoto N, Kiyono T, Wada MR, Umeda R, Goto Y, Nonaka I, Shimizu S, Yasumoto S, Inagawa-Ogashiwa M: Osteogenic properties of human myogenic progenitor cells. *Mechanism Dev* 125: 257-269, 2008
 - 5) Oishi M, Miki K, Morita A, Fujioka K, Aoki S, Nishino I, Nonaka I, Goto Y, Mizutani T: Mitochondrial encephalopathy associated with diabetes mellitus, cataract, and corpus callosum atrophy. *Inter Med* 47: 441-444, 2008
 - 6) Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Itoh M, Mitsudome A, Hirose S: Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: Possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev* 30: 362-369, 2008
 - 7) Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Ohkubo M, Watanabe H, Iwasaki H, Matsuda J, Noguchi Y, Takimoto K, Itoh M, Tabe M, Iida M, Kubo T, Ogawa S, Nanba E, Higaki K, Ohno K, Brady RO: Chemical Chaperone Therapy: Clinical Effect in Murine GM1-Gangliosidosis. *Ann Neurol* 62: 671-675, 2007
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) Hirano R, Interthal H, Huang C, Nakamura T, Deguchi K, Choi K, Bhattacharjee MB, Arimura K, Umehara F, Izumo S, Northrop JL, Salih MAM, Inoue K, Armstrong DL, Champoux JJ, Takashima H, Boerkoel CF: Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy: consequence of a Tdp1 recessive neomorphic mutation? *EMBO J* 26: 4732-4743, 2007
 - 12) Hayashi M, Maeda S, Aburatani H, Kitamura K, Miyoshi H, Miyazono K, Imamura T: Pitx2 prevents osteoblastic transdifferentiation of myoblasts by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 283: 565-571, 2007
 - 13) Okamoto N, Kubota T, Nakamura Y, Murakami R, Nishikubo T, Tanaka I, Takahashi Y, Hayashi S, Imoto I, Inazawa J, Hosokai N, Kohsaka S, Uchino S: 22q13 microduplication in two patients with common clinical manifestations: A recognizable syndrome? *Am J Med Genet A* 143: 2804-2809, 2007

- 14) Ishiguro A, Inagaki M, Kaga M: Stereotypic circling behavior in mice with vestibular dysfunction: asymmetrical effects of intrastriatal microinjection of a dopamine agonist. *Int J Neurosci* 117: 1049-64, 2007
- 15) 宇野 彰, 金子真人, 春原則子, 佐々木征行, 加我牧子: 発達神経心理学からみた大脳の可塑性と認知機能の発達—小児における失語症, 失読失書, 左半側無視—. *神経心理学* 23: 29-37, 2007
- 16) 稲垣真澄, 羽鳥誉之, 井上祐紀, 加我牧子: 発達障害のモダリティ別事象関連電位: 自閉症スペクトラムにおける特徴. *臨床脳波* 49: 12-17, 2007

(2) 著 書

- 1) Shiga K, Inoue K, Lupski JR: Mendelian, Nonmendelian, multigenetic inheritance and complex traits. In: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Nestler EJ, eds. *The Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, pp. 14-34, 2007
- 2) 後藤雄一, 和田敬仁, 高野亨子, 中川栄二, 徳富智明, 井上 健訳 (後藤雄一監訳): 精神遅滞と発達の遅れ, モイラ・スミス著, 診断と治療社, pp. 1-234, 2007
- 3) 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, 編集: 水澤英洋ら, 中外医学社, pp. 462-465, 2007
- 4) 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, 編集: 河原仁志, 日本プランニングセンター, pp. 26-30, 2007
- 5) 後藤雄一: 「ミトコンドリア病」. *小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—*, 総合医学社, pp. 200-203, 2007
- 6) 後藤雄一: 「先天性ミオパチー」. *内科学*, 第9版, 総編集: 杉本恒明・矢崎義雄, 朝倉書店, pp. 1951-1953, 2007
- 7) 後藤雄一: 「ミトコンドリア脳筋症」. *内科学*, 第9版, 総編集: 杉本恒明・矢崎義雄, 朝倉書店, pp. 1954-1956, 2007
- 8) 後藤雄一: 「ミトコンドリアミオパチー」. *最新整形外科学大系*, 第22巻, 責任編集: 三浪明男, 中山書店, pp. 310-318, 2007
- 9) 後藤雄一: 「ミトコンドリア脳筋症」. *図説分子病態学*, 第4版, 編著: 一瀬白帝, 鈴木宏治, 中外医学社, pp. 331-325, 2008

(3) 総 説

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病. *Clinical Neuroscience* 25: 1278-1279, 2007
- 2) 井上祐紀, 加我牧子: メチルフェニデート投与における注意機能の変化. *臨床脳波* 49: 299-304, 2007
- 3) 久保田健夫, 伊藤雅之: 疾患解明のための 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
- 4) 久保田健夫: Rett症候群とエピジェネティクス遺伝子発現調節障害. *実験医学* 25: 144-148, 2007
- 5) 久保田健夫: 周産期環境と精神神経学異常. *周産期医学* 37: 611-616, 2007
- 6) 久保田健夫: 精神発達障害とエピジェネティクス. *精神科* 11: 218-223, 2007

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Goto Y: A practical approach to the diagnosis and therapy of mitochondrial encephalomyopathy. 2007 Korean Child Neurology Society Meeting, Daejeon, Korea, 5. 4, 2007
- 2) Goto Y: Mitochondrial dysfunction inducing neuromuscular disorders known as mitochondrial encephalomyopathies. Neuro 2007, Yokohama, Japan, 9. 11, 2007
- 3) Inoue K: Nonsense mediated mRNA decay as a modifier of neurological disease traits and phenotypes. Neuro2007, Yokohama, Japan, 9. 11, 2007
- 4) Inoue K, Ohyama T, Sakuragi Y, Yu L-H, Yamamoto R, Goto Y, Wegner M, Lupski J. R. : Translation of *SOX10* 3' untranslated region causes a complex severe neurocristopathy by generation of a deleterious functional domain. 第4回日独先端科学シンポジウム, 湘南国際村 11. 3. 2007
- 5) Goto Y: Bidirectional interaction of the basic and clinical science investigators for research on mitochondrial diseases. 2007 Korean Society for Mitochondrial Research and Medicine, Busan, Korea, 11. 17, 2007
- 6) 中川栄二: 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. 精神・神経疾患研究委託費神経班・発達障害班 合同シンポジウム, 東京, 2. 6, 2008

(2) 国際学会

- 1) Goto Y, Nakagawa E, Takano K, Inazawa J, Okazawa H, Kato M, Kubota T, Kurosawa K, Saitoh S, Nanba E, Matsumoto N, Toda T, Wada T (Japanese Mental Retardation Consortium) : Construction of research resource depository in Japan and molecular genetic study on genetic diseases with mental retardation. The 13th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation, Venezia Lido, Italy, 10. 5, 2007
- 2) Inoue K, Ohyama T, Sakuragi Y, Yamamoto R, Inoue NA, Yu L-H, Goto YI, Wegner M, Lupski JR: Translation of *SOX10* 3'-untranslated region causes a complex severe neurocristopathy by generation of a deleterious functional domain. 57th annual meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, USA, 10. 25, 2007
- 3) Itoh M: MeCP2 directly regulates insulin-like growth factor binding protein 3 expression in brains. The 8th Annual Rett Syndrome Symposium. Chicago, USA, 6. 26, 2007
- 4) Chunshu Y, Soutome M, Endoh K, Yokoi S, Imoto I, Taira T, Inazawa J, Kubota T: New MeCP2-target neuronal genes potentially associated with Rett syndrome. The American society of Human Genetics 57th Annual Meeting, San Diego, USA, 10. 25, 2007

(3) 一般学会

- 1) 久保田健夫, 佐々木征之, 鈴木聖子, 後藤雄一: 臨床経過の異なったレット症候群一卵性双生児における遺伝学的・エピゲノムの解析. 第49回日本小児神経学会総会, 大阪, 7. 7, 2007
- 2) 中川栄二, 高野亨子, 和田敬仁, 久保田健夫, 加藤光広, 難波栄二, 斉藤伸治, 黒澤健司, 戸田達史, 後藤雄一. 精神遅滞の系統的遺伝学的解析とリサーチ・リソース・レポジトリーの拡充 (P-164). 第49回日本小児神経学会総会, 大阪, 7. 6, 2007

- 3) 伊藤 進, 中山智博, 伊藤 康, 藤井明子, 塩田睦記, 砂原真理子, 今井 薫, 中野和俊, 大澤真木子, 井手秀平, 後藤雄一: てんかんを合併した芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症の1例. 第49回日本小児神経学会総会, 大阪, 7. 5, 2007
- 4) 藤井達哉, 宮嶋智子, 後藤雄一, 伊藤正利: 新生児期発症の肥大型心筋症と, 點頭てんかん, 発達遅滞をきたし, A3243G変異を認めたミトコンドリア脳筋症の1例. 第49回日本小児神経学会総会, 大阪, 7. 6, 2007
- 5) 和田敬仁, 斉藤伸治, 後藤雄一: 日本人家族性精神遅滞症例における ATRX 遺伝子変異のスクリーニング. 第49回日本小児神経学会総会, 大阪, 7. 7, 2007
- 6) 篠崎裕子, 大澤麻記, 佐久間 啓, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 後藤雄一: 精神運動発達遅滞, ジストニア, てんかんを呈し, ARX 遺伝子変異を認めた1例. 第47回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 9. 5, 2007
- 7) 本田尚三, 林 深, 井本逸勢, 中川栄二, 後藤雄一, 稲澤譲治: X-tiling array を用いた X連鎖性精神発達遅滞 (XLMR) の原因遺伝子探索. 第52回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 15, 2007
- 8) 高野亨子, 井上 健, 中川栄二, 後藤雄一: X連鎖性精神遅滞をきたす13既知遺伝子の解析—5年間のまとめ. 第52回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 15, 2007
- 9) 井上 健, 余 荔華, 岩下晴美, 山本良子, 伊藤雅之, 後藤雄一, 小坂 仁: Pelizaeus-Merzbacher 病の病態に基づく治療法開発の試み. 第52回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 13, 2007
- 10) 中川栄二, 後藤雄一: 日本の家族性精神遅滞の病因・病態解明をめざした系統的遺伝学的解析. 第61回国立病院総合医学会, 名古屋, 11. 16, 2007
- 11) 花井彩江, 中川栄二, 佐久間 啓, 斎藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 後藤雄一, 稲澤譲治: 精神運動発達遅滞, てんかんを認め, MeCP2 領域の重複が認められた兄弟例. 第48回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 3. 8, 2008

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 脊髄小脳変性症. 第17回遺伝医学セミナー, 千葉, 9. 8, 2007
- 2) 後藤雄一: 精神遅滞の遺伝学的研究最前線—リサーチ・リソース・レポジトリ—構築の意義—, 第70回大阪小児神経懇話会, 10. 18, 2007
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病の理解のために—成り立ち, 遺伝, 治療—. 平成19年度ミトコンドリア病患者・家族の会大阪勉強会, 11. 16, 2007
- 4) 久保田健夫: エピジェネティクス: 脳を維持する遺伝子調節メカニズム. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 H18年度神経疾患班・発達障害班合同市民公開講座, 東京, 2. 6, 2008

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一, 中川栄二, 高野亨子, 村上直生, 加藤万由子, 井上 健: 精神遅滞に関する遺伝学的研究の現況 (国際ワークショップ報告) とこれから本研究班がめざすもの. 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19年度第2回班会議, 東京, 11. 22, 2007
- 2) 伊藤雅之: レット症候群の分子病理学的解明と治療法の開発. 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. 25, 2007
- 3) 久保田健夫: MeCP2 蛋白の標的遺伝子探索—自閉症児低メチル化遺伝子の同定を目指して—. 厚

- 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19年度第2回班会議,東京,11.22,2007
- 4) 後藤雄一: 神経筋疾患患者筋芽細胞の樹立. 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),東京,1.17,2008
- 5) 井上 健: ERストレス仮説に基づく中枢性髄鞘形成不全の治療モデル—Curcumin経口投与による治療効果の検討—. 厚生労働省科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「小児期の大脳白質病変の病態解明に関する研究」(主任研究者:井上 健)平成19年度班会議,東京,1.17,2008
- 6) 井上 健, 大山友子, 桜木祐介, 山本良子, 井上直子, 余 荔華, 後藤雄一, Michael Wegner, James R. Lupski: PCWHの分子病態—3'UTRの翻訳が有害な機能ドメインを創出する—. 厚生労働省精神・神経委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」(主任研究者:有村公良)平成19年度班会議,東京,12.6,2007
- 7) 出口貴美子, 高嶋幸男, Dawna L. Armstrong, 井上 健 超早産児における神経幹細胞傷害と脳室周囲白質軟化症 厚生労働省 科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「小児期の大脳白質病変の病態解明に関する研究」(主任研究者:井上 健)平成19年度班会議,東京,1.17.2008
- 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). 2.20,2007

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)	切刀 浩
(室長)	尾関祐二, 沼川忠広
(外来研究員)	飯嶋良味, 亀ヶ谷洋子 (～12.31), 中村将嗣 (～3.31), 内山博文
(流動研究員)	安達直樹, 熊丸絵美, 藤井 崇 (～3.31), 古田 (長谷) 都 (～3.31)
(客員研究員)	
(併任研究員)	中林哲夫 (～3.31), 三島和夫, 樋口重和
(訪問研究員)	
(センター研究助手)	重盛美貴子 (～7.20), 志津野朋子 (～3.31)
(研究費雇上)	橋倉 都, 木下裕紀子 (9.1～), 板谷利香 (7.1～), 渡邊由佳 (7.12～)
(研究生/研究見習生)	峯田 聖 (～3.31), 堀 弘明, 泉 愛子, 梶山 優, 二宮 碧, 北澤裕美, トルグントルスン, 堀之内和広 (～6.29), 佐藤大仁 (～3.31), ニヤゼマデニヤテ (～11.30), 佐藤潤子 (～4.27), 緑川 晶 (～3.31), 石井政栄 (～2.29), 渡邊ひとみ (～2.29), 浅村知美 (～2.29), 本田義尚 (8.1～), 久保位可子 (5.10～), 茅野亜希子 (8.1～), 下郷大輔 (～6.30)

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、樋口輝彦総長、国立精神・神経センター病院の齊藤治第一病棟部長、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1100例を収集した。昨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行っている。

今年度は、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)、神経可塑性において重要な役割を果たすneurospineの遺伝子多型と双極性障害や認知機能と関連することを見出した論文 (Neuropsychopharmacology, 2008)、脳由来神経栄養因子 (BDNF) に見出した新しい機能的多型が統合失調症や認知機能と関連することを見出した研究 (世界精神科遺伝医学会, 若手研究者賞)、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、光トポグラフィー検査、ストレスホルモンの動態をみるデキサメサゾン/CRH負荷テストなどを行っている。今年度は、統合失調症患者に対するプレパルス抑制テストに関するわが国初の英文論文 (Neurosci Res, 2007)、統合失調症の認知機能障害に関する研究 (Psychiatry Res, 2008) 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。精神疾患感受性遺伝子の遺伝子改変マウスに関する行動解析なども行っている。今年度は、「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も行っている。

4) 細胞生物学的研究

上記のように精神疾患との関連が示唆された遺伝子に関する機能解析のほか、ストレスによって分泌が亢進するグルココルチコイドが培養神経細胞機能に与える影響についての解析、さらにいまだに不明の部分が多い抗うつ薬の作用メカニズムなどについて、特に脳由来神経栄養因子 (BDNF) への影響に注目しながら解析している。今年度は、グルココルチコイドが発達期の海馬のニューロンに対する影響について明らかにした論文が出版された (Mol Endocrinol, 2008)。

III. 社会的活動

1. 厚生労働科学研究

- 1) こころの健康科学事業「統合失調症の生物学的病態解明と予防・治療法の開発」主任研究者 (功刀)
- 2) 創薬基盤推進研究事業「抗精神病薬と抗うつ薬のファーマコジェネティクス」主任研究者 (功刀)

2. 学会活動

日本行動精神遺伝医学会理事, 第15回日本精神・行動遺伝医学会大会長 (平成19年11月17日), 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 (功刀)

3. 講演

功刀 浩: 「統合失調症の遺伝子研究と創薬」第28回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「統合失調症の創薬を考える」(2007年9月28日, 砂防会館)

4. 教育活動

- 1) 東京大学医学部学生実習 (功刀, 沼川)
- 2) 早稲田大学理工学部講義担当 (客員教授功刀, 客員准教授沼川)
- 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) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Okabe S, Saitoh O, Kunugi H: IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 158: 251-255, 2008
- 2) Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi I, Niyaz M, Kudo M, Kunugi H: Glucocorticoid prevents BDNF-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in the activity of mitogen-activated protein kinase. *Mol Endocrinol* 22: 546-558, 2008
- 3) Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T: A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 204-208, 2008
- 4) Nunokawa A, Watanabe Y, Kitamura H, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Someya T: Large-scale case-control study and meta-analysis of a functional polymorphism in the glutamate receptor, metabotropic 3 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 239-240, 2008
- 5) Numata S, Ueno SI, Iga JI, Yamauchi K, Hongwei S, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, Ohmori T: TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 42: 425-432, 2008
- 6) Ozeki Y, Mizuguchi T, Hirabayashi N, Ogawa M, Ohmura N, Moriuchi M, Harada N, Matsumoto N, Kunugi H: A case of schizophrenia with chromosomal microdeletion of 17p11. 2 containing a myelin-related gene PMP22. *The Open Psychiatry J* 2: 1-4, 2008
- 7) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H: A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett* 428: 17-20, 2007
- 8) Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12: 1026-1032, 2007
- 9) Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J, Hohjoh H: Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 12: 519, 593-600, 2007

- 10) Niyaz M, Numakawa T, Matsuki Y, Kumamaru E, Aachi N, Kitazawa H, Kunugi H, Kudo M: MCI-186 prevents brain tissue from neuronal damage in cerebral infarction through the activation of intracellular signaling. J Neurosci Res 85: 2933-2942, 2007
- 11) Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N: Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. Neurosci Res 59: 23-28, 2007
- 12) Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Association analysis of HSP90B1 with bipolar disorder. J Hum Genet 52: 794-803, 2007
- 13) Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh SD, Kato T, Yoshikawa T. A promoter haplotype of the inositol monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11. 2 confers a possible risk for bipolar disorder by enhancing transcription. Neuropsychopharmacology 32: 1727-1737, 2007
- 14) Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H: Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi. Behav Brain Res 180: 69-76, 2007
- 15) Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shiduno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31: 873-877, 2007
- 16) Munakata K, Fujii K, Nanko S, Kunugi H, Kato T: Sequence and functional analyses of mtDNA in a maternally inherited family with bipolar disorder and depression. Mutat Res 617: 119-24, 2007
- 17) 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

(2) 著 書

- 1) 刃刀 浩:「こころの健康科学研究のあり方に関する研究」: 精神疾患の生物学的研究について.「こころの健康科学研究の現状と課題」(久野貞子, 樋口輝彦編). 精神神経科学振興財団, 東京, 2007年3月, pp. 7-14.
- 2) 刃刀 浩: プレパルスインヒビション. Key Word 精神第4版 (樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡 等編). 先端医学社, 東京, pp. 220-221, 2007

(3) 総 説

- 1) 刃刀 浩: 脳由来神経栄養因子遺伝子多型とストレス脆弱性. 精神神経学雑誌 109: 771-776, 2007

(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2007年度報告書: 198-199.

- 2) 刃刀 浩, 久保位可子, 橋倉 都, 堀 弘明, 尾関祐二, 高田孝二, 大森まゆ, 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) 総括研究報告書, pp. 9-10, 2008
- 3) 刃刀 浩: 第29回日本生物学的精神医学会(第37回日本神経精神薬理学会合同年会)印象記. 日本老年精神医学雑誌 18 (10) : 1133-1135, 2007
- 4) 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.
- 5) 刃刀 浩: 統合失調症の病態解明と予防・治療法の開発: 厚生労働科学研究補助金, こころの健康科学事業. 総括・分担研究報告書(主任研究者), 2007
- 6) 刃刀 浩: 精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究(H16~H18): 厚生労働科学研究補助金, こころの健康科学事業「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16~18年度総括研究報告書. pp. 45-72, 2007
- 7) 刃刀 浩: 精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究. 厚生労働科学研究補助金, こころの健康科学事業「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18年度総括・分担研究報告書. pp. 13-21, 2007
- 8) 刃刀 浩: 機能的な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. 平成18年度政策創薬総合研究重点研究報告書(ヒューマンサイエンス振興財団), pp. 344-347, 2007
- 9) 尾関祐二, 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
- 10) 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
- 11) 刃刀 浩 (監訳): 精神疾患は脳の病気か?—向精神薬の科学と虚構—. (エリオット・S・ヴァレンスタイン著, 中塚公子訳) みすず書房, 東京, 2008

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 刃刀 浩: 統合失調症の病態と遺伝子研究の展望. シンポジウム「病態解明に向けた精神疾患モデルマウスの開発と創薬への応用」(オーガナイザー福永浩司, 原 英彰). 第81回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 19, 2008
- 2) 刃刀 浩, 沼川忠広: 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. シンポジウム「精神疾患の分子基盤」(オーガナイザー 刃刀 浩) 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会, 横浜, 9. 12, 2007

(2) 国際学会

- 1) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Tsuji K, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Narita M, Saitoh O, Horie M, Kunugi H: Risk factors of QT interval prolongation in 1000 Patients with schizophrenia. XIV Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar

disorders. Montreux, Switzerland, Feb. 3-7, 2008

- 2) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Takeda M, Kunugi H: Genetic variations in the dysbindin gene are associated with human memory performance. Silver Congress of the International Psychogeriatric Association, Osaka, Japan, Oct 15, 16, 2007
- 3) Ozeki Y, Matsumoto N, Hirabayashi N, Kondo H, Shiduno T, Hori H, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: chromosomal microdeletion of schizophrenia. XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, USA, Oct 10, 2007
- 4) Kato T, Kasahara T, Kametani M, Kakiuchi C, Fuke S, Nanko S, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Yamada K, Fujii K, Yoshikawa T: Mutations of mitochondrial DNA polymerase (POLG) in bipolar disorder. XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, USA, Oct 9, 2007
- 5) Iijima Y, Noguchi H, Okada T, Hashimoto R, Shiduno T, Hori H, Kunugi H: Association between BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR) and cognitive function. XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, USA, Oct 8, 2007 (Young Investigator Award受賞)

(3) 一般学会

- 1) 岡本洋平, 田中美穂, 廣中直行, 堀 弘明, 野口広子, 刃刀 浩: 統合失調型人格傾向と驚愕反応のプレパルス抑制. 第16回まばたき研究会, 3. 23-24, 大阪, 2008
- 2) 橋本亮太, 服部聡子, 室谷知孝, 松崎伸介, 石塚智子, 熊本奈都子, 大井一高, 井池直美, 安田由華, 遠山正彌, 大和谷 厚, 刃刀 浩, 武田雅俊: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の病態解明研究. 第3回日本統合失調症学会, 東京, 3. 14, 2008
- 3) 石黒浩毅, 堀内泰江, 古賀農人, 稲田俊也, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 氏家 寛, 糸川昌成, 刃刀 浩, 佐々木 司, 渡部雄一郎, 染矢俊幸, 有波忠雄: 統合失調症におけるカナビノイド2型受容体の役割. 第3回日本統合失調症学会, 東京, 3. 14, 2008
- 4) 尾関祐二, 藤井久彌子, 栗本直樹, 辻 啓子, 山田尚登, 大川匡子, 青木建亮, 高橋 淳, 石田展弥, 成田 実, 斎藤 治, 堀江 稔, 刃刀 浩: 統合失調症患者を対象としたQT延長をきたす要因の検討. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 10. 5, 2007
- 5) 橋本亮太, 刃刀 浩, 馬場明道: PACAP 遺伝子は統合失調症と関連する. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会, 横浜, 9. 11, 2007
- 6) 窪田杏子, 井上 浄, 橋本亮太, 刃刀 浩, 斎藤 治, 小菅麻子, 巽 雅彦, 上島国利, 熊本奈都子, 遠山正彌: うつ病発症関連因子としてのTRAP1の同定および機能解析. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会, 横浜, 9. 11, 2007
- 7) 古田 都, 二宮 碧, 刃刀 浩: 離乳後の母ラットにおけるエストロゲン抗不安および抗うつ作用. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会, 横浜, 9. 10, 2007
- 8) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 泉 愛子, 刃刀 浩: フェンサイクリジンによる培養大脳皮質ニューロンからの急速なグルタミン酸放出の増加とBDNFの発現上昇. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会, 横浜, 9. 10, 2007
- 9) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 矢ヶ崎有希, 泉 愛子, 刃刀 浩: BDNFで増強されるシナプス

- 成熟をグルココルチコイドが抑制する．第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会，横浜，9. 11, 2007
- 10) 沼川忠広，熊丸絵美，安達直樹，矢ヶ崎有希，泉 愛子，切刀 浩：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．第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会，横浜，9. 11, 2007
 - 11) 北澤裕美，沼川忠広，安達直樹，熊丸絵美，Madinyet Niyaz，泉 愛子，切刀 浩，工藤玄恵：Cyclophosphamideによる培養大脳皮質ニューロンの細胞死抑制効果．第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会， 合同年会，横浜，9. 11, 2007
 - 12) 堀 弘明，岡部繁男，切刀 浩：主観的ストレスは，DEX/CRHテストで測定したコルチゾールやアルギニン・バゾプレッシン値と関連する．第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同年会，横浜，9. 11, 2007
 - 13) 堀 弘明，切刀 浩：外来うつ病，健常成人におけるDEX/CRHテスト．日本心理学会第71回大会，ワークショップ「精神神経内分泌免疫学におけるコルチゾール研究の最前線」，東京，9. 19, 2007
 - 14) 熊丸絵美，沼川忠広，安達直樹，切刀 浩：Inhibitory effect of glucocorticoid on BDNF-mediated maturation of synaptic in developing hippocampal neurons. 第26回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会，広島，6. 16, 2007
 - 15) 橋本亮太，服部聡子，室谷知孝，松崎伸介，石塚智子，熊本奈津子，武田雅俊，遠山正彌，大和谷 厚，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欠損マウスにおける異常行動．第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会，札幌，7. 11, 2007
 - 16) 橋本亮太，沼川忠広，大西 隆，熊丸絵美，矢ヶ崎有希，石本哲也，森 健之，根本清貴，安達直樹，泉 愛子，鈴木竜世，岩田仲生，尾崎紀夫，田口隆久，神谷 篤，小菅麻子，巽 雅彦，上島国利，澤 明，切刀 浩：DISC1遺伝子Ser704Cys機能多型はうつ病のリスク，ヒトの脳構造，神経細胞保護に影響を与える．第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会，札幌，7. 13, 2007
 - 17) 尾関祐二，藤井久彌子，栗本直樹，辻 啓子，山田尚登，大川匡子，青木建亮，高橋 淳，石田展弥，成田 実，斉藤 治，堀 稔 ，切刀 浩：統合失調症患者を対象としたQT延長をきたす要因の検討．第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会，札幌，7. 12, 2007
 - 18) 飯嶋良味，Richards Misty，岡田武也，近藤仁美，志津野朋子，亀ヶ谷洋子，堀 弘明，中村哲夫，有馬邦正，斉藤 治，切刀 浩：統合失調症におけるEpsin 4 (ENTH) 遺伝子多型の関連．第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会，札幌，7. 12, 2007
 - 19) 堀 弘明，沢村香苗，岡本長久，大森まゆ，樋口輝彦，切刀 浩：外来うつ病，一般成人におけるストレスとDEX/CRHテスト．第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会，札幌，7. 12, 2007
 - 20) 数野安亜，宗像可枝，南光進一郎，切刀 浩，中村和彦，森 則夫，山田和男，吉川武男，加藤進昌，加藤忠史：細胞質のカルシウム反応に影響するミトコンドリアDNA12358多型と双極性障害の関連解析．第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会，札幌，7. 12, 2007
 - 21) 橋本亮太，服部聡子，安田由華，大井一高，井池直美，松崎伸介，熊本奈都子，遠山正彌，切刀 浩，武田雅俊：統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の病態解明研究．第103

回日本精神神経学会, 高知, 5. 17-19, 2007

(4) その他

- 1) 刃刀 浩: 統合失調症の生物学的病態解明と予防・治療法の開発. 平成19年度厚生労働科学研究
こころの健康科学(精神分野)研究成果発表会. 東京, 2. 4, 2008

(5) 班会議発表

- 1) 堀之内和広, 遠山正彌, 塩坂貞夫, 有馬邦正, 刃刀 浩: 精神疾患のゲノム等リサーチソースの構築.
厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患
の研究資源(剖検脳等)の確保と病態解明を目指した研究」研究会議. 東京, 1. 11, 2008
- 2) 刃刀 浩: 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)班会議報告会, 東京, 9. 15, 2007
- 3) 刃刀 浩, 久保位可子, 橋倉 都, 堀 弘明, 尾関祐二, 高田孝二, 大森まゆ, 岡本長久, 齊藤 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)班会議報告会, 東京, 12. 12, 2007
- 4) 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費補助金 特定領域研究「ゲノム」4領域合同班会議,
神戸, 6. 25, 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、先駆的予防・治療法を開発することを目標に研究を行なっている。神経変性疾患では神経細胞機能不全という概念が定着してきており、その成立には神経細胞だけでなく脳を構成するもう一つの重要な要素であるグリア細胞も重大に関与すると考えられることからニューロン-グリア相互作用などNeuro-Gliologyの視点で研究課題に取り組んでいる。生体情報の統合器官としての脳とその病態という幅広い視野のもと研究を行っているのが特色であり、また早稲田大学理工学研究院と連携大学院を形成するなど、医学生物学のみならず数学、工学、物理学など他分野との連携による融合的研究を行っている。

人事面に関しては青木俊介室長が今年度末をもって退職し九州工業大学の准教授に栄転した。2名の流動研究員を新たに迎えるなど、若手研究者の確保・育成が継続しているだけでなく、1名がRutgers大学へ留学し、1名が当部での研究が認められ東京薬科大学より博士を取得するなど優秀な研究者の教育・輩出に努めている。

平成20年3月現在の当部の構成は以下の通りである。

- (部長) 和田圭司
- (室長) 関口正幸, 青木俊介, 鈴木泰行
- (併任研究員) 安藤哲也, 高松 功, 船田正彦, 村田美穂, 山田光彦
- (流動研究員) 長嶺聖史, 鈴木マリ, 土屋幸弘
- (客員研究員) 金子尚弘, 佐原資謹, 森田光洋, 吉田瑞子
- (厚生科学研究員) 西川香里
- (外来研究員) 青山千裕, 株田千華, 株田智弘, 公文麻美, 小泊郁子, 節家理恵子, 田中修二, 戸塚祐介, 古田晶子, 丸岡貴司, 山本和弘, 山本真理子, 和田恵津子
- (外来研究補助員) 菊地寿枝, 小林由美子, 東 麻衣子, 藤原優子, 山田大輔
- (研究生) 青尾直也, 大澤 登, 大橋洋輝, 神谷裕子, 後藤章子, 佐々木 亮, 高橋 弘, 竹尾仁良, 西本美香, 平山和徳, 藤本陽平, 丸山良亮, 三井丈史, 宮島萌子, 山田美佐, 王 玉来
- (研究見習生) 景山 大, 陳 揚 , 三村春樹
- (センター研究助手) 岡本由紀子, 紺谷千穂, 志鎌昌子, 原 佳子, 藤田寛美

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究委託費のほか厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、科学技術振興機構CREST、医薬基盤研究所保健医療分野における基礎研究推進事業、新エネルギー・産業技術総合開発機構産業技術研究助成など競争的原理に基づく外部研究資金を部長・室長が複数獲得し、疾病研究第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：病態解明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。本年度はUCH-L1と酸化ストレスの関連性を解析し孤発性

- の病態形成にも関わる可能性のある発見を行うなど、脱ユビキチン化酵素研究のリーディンググラボの一つに数えられるにふさわしい成果を上げた。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するとともに、医薬基盤プロジェクトを主導し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を展開した。また、脱ユビキチン化酵素を標的にしたin silico drug screeningの成果を発表するなど新領域を開拓した。
- 2) 脳科学とところに関する研究：神経疾患，精神疾患については従来のように両者を区分して研究するのでなく統合的に研究することが重要であるとの観点から，脱ユビキチン化酵素，グルタミン酸伝達，神経ペプチドなどにつき遺伝子操作動物を中心に行動科学的な解析を個体レベルで行っている。今年度はニューロテンシンと恐怖記憶形成に関して新たな発見をするなどの成果を上げた。また，研究対象を一代だけだけでなく二世代間に渡る現象に拡大し，母子間バイオコミュニケーションという概念を提唱するとともに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を科学技術振興機構（CREST）に参加し行った。
- 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，今年度はグリアの反応性に関わる遺伝子を明らかにするなどの成果を上げた。gadマウス，PEPA，ボンベシン受容体遺伝子欠損マウス，ニューロテンシン受容体遺伝子欠損マウス，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，多数の内外研究者との共同研究が今年度も進行し，Nature Medicineに受理されるなどの成果が上がった。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が運営されている。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「脳科学と生体」をキーワードに有機的に集約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。最後に，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あらためて感謝したい。

III. 社会的活動

新聞・テレビによる報道，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）を行い，多数の派遣大学院生，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所，早稲田大学理工学術院，同教育学部，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, Neuroscience ResearchのEditorial Board Memberを務め，前記3誌ならびにJ. Neuroscience, J. Biol. Chem., Neuroscience, Endocrinology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創薬基盤推進研究事業「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バイオコミュニケーション), 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「神経グリア回路網」の計画班員, 厚生労働省科学研究費補助金こころの健康科学研究事業ならびに同萌芽的先端医療技術推進研究事業の分担研究者などを務めた。和田はまた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, さらに科学技術政策研究所専門調査員を務め科学技術の動向調査に協力した。その他, 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会ディート(忌避剤)に関する検討会メンバー, 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, 日本神経化学会理事, 日本神経学会評議員などを務めた。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, 早稲田大学客員准教授を務めた。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「ハイブリット化技術による三次元インテリジェント人工神経組織の開発」の研究代表者, 早稲田大学客員准教授, 鈴木室長は厚生労働省科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「異常蛋白蓄積による運動系神経変性疾患の治療法開発にむけた病態解明」の分担研究者, 早稲田大学客員准教授を務めた。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) Ohinata K, Sonoda S, Inoue N, Yamauchi R, Wada K, Yoshikawa M: beta-Lactotensin, a neurotensin agonist peptide derived from bovine beta-lactoglobulin, enhances memory consolidation in mice. *Peptides*. 28, 1470-1474, 2007
- 2) Noda M, Sasaki K, Ifuku M, Wada K: Multifunctional effects of bradykinin on glial cells in relation to potential anti-inflammatory effects. *Neurochem. Int.*, 51, 185-191, 2007
- 3) Yamauchi R, Wada E, Kamichi S, Yamada D, Maeno H, Delawary M, Nakazawa T, Yamamoto T, Wada K: Neurotensin type2 receptor is involved in fear memory in mice. *J. Neurochem.*, 102, 1669-1676, 2007
- 4) Hirayama K, Aoki S, Nishikawa K, Matsumoto T, Wada K: Identification of novel chemical inhibitors for ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 by virtual screening. *Bioor. Med. Chem* 15, 6810-6818, 2007
- 5) Ohashi H, Nishikawa K, Ayukawa K, Hara Y, Nishimoto M, Kudo Y, Abe T, Aoki S, Wada K: Alpha 1-adrenoceptor agonists protect against stress-induced death of neural progenitor cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 573, 20-28, 2007
- 6) Ifuku M, Färber K, Okuno Y, Yamakawa Y, Miyamoto T, Nolte C, Merrino V. F, Kita S, Iwamoto T, Komuro I, Wang B, Cheung G, Ishikawa E, Ooboshi H, Bader M, Wada K, Kettenmann H, Noda M: Bradykinin-induced microglial migration mediated by B1-bradykinin receptors depends on Ca²⁺ influx via reverse-mode activity of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *J. Neurosci.*, 27, 13065-13073, 2007
- 7) Takamatsu I, Iwase A, Ozaki M, Kazama T, Wada K, Sekiguchi M: Dexmedetomidine reduces long-term potentiation in mouse hippocampus. *Anesthesiology*, 108, 94-102, 2008
- 8) Oliveira K. J, Cabanelas A, Veiga M. A, Paula G. S, Ortiga-Carvalho T. M, Wada E, Wada

- K, Pazos-Moura C. C: Impaired serum thyrotropin response to hypothyroidism in mice with disruption of neuromedin B receptor. Regul Pept. 146, 213-217, 2008
- 9) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Okano T, Ogiuchi H: Neurosphere generation from dental pulp of adult rat incisor. Eur. J. Neurosci., 27, 538-548, 2008
- 10) Sakurai M, Sekiguchi M, Zushida K, Yamada K, Nagamine S, Kabuta T, Wada K: Reduction of memory in passive avoidance learning, exploratory behavior and synaptic plasticity in mice with a spontaneous deletion in the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 gene. Eur. J. Neurosci., 27, 691-701, 2008
- 11) Nakae Y, Hirasaka K, Goto J, Nikawa T, Shono M, Yoshida M, Stoward PJ: Subcutaneous injection, from birth, of epigallocatechin-3-gallate, a component of green tea, limits the onset of muscular dystrophy in mdx mice: a quantitative histological, immunohistochemical and electrophysiological study. Histochem Cell Biol., 129, 489-501. 2008

(2) 総 説

- 1) Setuie R, Wada K: The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases. Neurochem. Int., 52, 105-111, 2007
- 2) 古田晶子, 和田恵津子, 和田圭司: グリア細胞における G 蛋白質共役型受容体の機能, Brain and Nerve, 59, 717-724, 2007
- 3) 工藤佳久, 小泉修一, 和田圭司, 橋本謙二: グリア細胞を標的とする医薬品の創製, 日薬 理誌, 130, 185-192, 2007

(3) その 他

- 1) 和田圭司: 幼き日の記憶から考えたこと: グリアへの期待. Brain and Mind Volume. 6, 2007 09
- 2) 紺谷千穂: ママさん研究者として生きること. Brain and Mind Volume. 7, 2008 03

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 脳を育てる母と子の生物学的な対話. 世界脳週間 2007, 東京, 5. 19, 2007
- 2) 和田圭司, 青木俊介: マウス神経系前駆細胞における GPCR の機能解析. 神経組織の成長・再生・移植研究会第22回学術集会, 岡山, 5. 26, 2007
- 3) 和田圭司, 古田晶子, 和田恵津子: アストロサイトに発現する GPCR の機能解析. Neuro 2007. 横浜, 9. 12, 2007
- 4) 和田圭司: 神経変性疾患の根本的治療をめざして. 第15回 J・K・W フォーラム, 東京, 9. 22, 2007
- 5) 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素と神経変性. 第12回パーキンソン病フォーラム—基礎と臨床. 京都, 9. 29. 2007
- 6) 青木俊介, 平山和徳, 和田圭司: 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. 東京, 第15回日本精神・行動遺伝医学会, 11. 17, 2007
- 7) 佐々木 亮, 青木俊介, 大和雅之, 内山博人, 和田圭司, 岡野光夫, 扇内秀樹: 歯髓を用いた末梢神経欠損の再生. 第7回日本再生医療学会, 名古屋国際会議場, 名古屋, 3. 13, 2008
- 8) Wada K: Essential players in neuro-gliology: GPCRs and deubiquitinating enzymes. USA-

JAPAN joint meeting for Glial Research. U. S. A., 3. 20, 2008

- 9) Wada K: Essential players in neuro-gliology: GPCRs and deubiquitinating enzymes. Seminar at Rutgers, The State University of New Jersey. U. S. A., 3. 21, 2008
- 10) 関口正幸: ジストロフィン欠損マウスにおける扁桃体 GABA シナプスの損傷と情動行動の亢進. Neuro 2007. 横浜, 9. 10, 2007
- 11) Sekiguchi M: Facilitation of extinction learning for fear memory by a potentiator of AMPA receptors. "Unraveling Higher Brain functions: Recent Progress with Animal Models II". "The 2nd MCCS-Asia Symposium". Neuro 2007 Satellite Symposium. Yokohama, 9. 9, 2007

(2) 国際学会

- 1) Amano T, Wada E, Noda M, Wada K, Sekiguchi M: Neurotensin receptor type-1 suppresses the long-term potentiation in the basolateral nucleus of amygdala through the modulation of dopamine D₂ receptor. Synapses: From Molecules to Circuits & Behaviour. Cold Spring Harbor Laboratory. U. S. A, 4. 19, 2007
- 2) Ifuku M, Okuno Y, Wada K, Noda M: Effects of neuropeptide galanin on microglial migration. VIII. European Meeting on Glial Cells in Health and Disease 2007, London, UK, 9. 6, 2007
- 3) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Okano T, Ogiuchi H: Regeneration of Facial Nerve Defects using a Silicone Tube filled with Dental Pulp Cells. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 89th Annual Meeting, Scientific Sessions and Exhibition, Hawaii Convention Center, Honolulu, 10. 12, 2007
- 4) Roussy G, Beaudry H, Lafrance M, Belleville K, Beaudet N, Wada K, Gendron L, Sarret P: The Naloxone-insensitive analgesic effects of PD149163 are blocked in NTS1 knockout mice. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting. San Diego, California, U. S. A., 11. 3-7, 2007
- 5) Noda M, Wang B, Ishikawa E, Ooboshi H, Kido M. A, Wada K: Up-regulation of KCNQ channels in activated microglia. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting. San Diego, California, U. S. A., 11. 5, 2007
- 6) Yasuda T, Wada K, Mizuno Y, Mochizuki H: Effect of UCH-L1 on the alpha-synuclein-induced dopaminergic neurodegeneration in vivo. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting. San Diego, California, U. S. A., 11. 4, 2007
- 7) Shim S, Yu I, Kim J, You M, Wada K, Kwon J: The expression of UCH-L1; its relation to cell proliferation in the mouse kidney. Biochemistry and Molecular Biology 2007, Yokohama, 12. 13, 2007

(3) 一般学会

- 1) 和田圭司, 鈴木泰行, 株田智弘: 変異 SOD1 タンパク質のマクロオートファージによる分解. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 16, 2007
- 2) 青木俊介, 株田千華, 和田圭司: G-蛋白共役型受容体 (GPCR) を標的とした神経系前駆細胞の細胞表面マーカーの探索. 神経組織の成長・再生・移植研究会第 22 回学術集会, 岡山, 5. 26, 2007
- 3) 西本美香, 古田晶子, 和田圭司: VIP/VPAC2 システムを介した反応性アストロサイトの機能制御

機構. 第48回日本神経病理学会, 東京, 5. 30, 2007

- 4) 宮島萌子, 尾崎 眞, 和田圭司, 関口正幸: Propofolによる扁桃体抑制性神経伝達の二相性修飾作用. Biphasic actions of propofol on inhibitory neurotransmission in the mouse amygdale. 日本麻酔科学会第54回学術集会, 札幌, 5. 31, 2007
- 5) 高松 功, 岩瀬彩乃, 宮島萌子, 和田圭司, 関口正幸, 尾崎 眞, 風間富栄: デクスメデトミジンが海馬CA1領域の長期増強(LTP)に及ぼす影響. 日本麻酔科学会第54回学術集会, 札幌, 5. 31, 2007
- 6) 佐々木 亮, 青木俊介, 大和雅之, 内山博人, 和田圭司, 岡野光夫, 扇内秀樹: 歯髄を用いた癌切除後顔面神経欠損の再生. 第16回日本癌病態治療研究会, 東京, 6. 27, 2007
- 7) 佐々木 亮, 青木俊介, 大和雅之, 内山博人, 和田圭司, 岡野光夫, 扇内秀樹: 歯髄を用いた顔面神経欠損の再生. 第250回日本形成外科学会関東支部東京地方会, 東京, 7. 7, 2007
- 8) Zushida K, Wada K, Sekiguchi M: Medial prefrontal cortex is involved in extinction learning for recent but not remote contextual fear. Neuro 2007. Yokohama, 9. 10, 2007
- 9) Zushida K, Wada K, Sekiguchi M: Medial prefrontal cortex is involved in extinction learning for recent but not remote contextual fear. "Unraveling Higher Brain functions: Recent Progress with Animal Models II". "The 2nd MCCA-Asia Symposium. Neuro 2007 Satellite Symposium". Yokohama, 9. 10, 2007
- 10) Hirayama K, Aoki S, Nishikawa K, Matsumoto T, Wada K: Identification of novel UCH-L1-potentiating compounds by in silico drug screening. Neuro 2007. Yokohama, 9. 10, 2007
- 11) Amano T, Wada E, Noda M, Wada K, Sekiguchi M: The LTP regulation system by D2 receptor and neurotensin receptor type-1 in the basolateral amygdala. Neuro 2007. Yokohama, 9. 11, 2007
- 12) Kimiwada T, Sakurai M, Ohashi H, Aoki S, Tominaga T, Wada K: Clock genes regulate neurogenic transcription factors and the neuronal differentiation of adult neural stem/progenitor cells. Neuro2007. Yokohama, 9. 11, 2007
- 13) Akazawa C, Nakamura Y, Maeno H, Wada K, Kohsaka S: Distribution of the Serum inducible kinase (Snk) mRNA in the rat nervous system; its up-regulation in lateral and basolateral amygdala after cued fear conditioning. Neuro2007. Yokohama. 9. 11, 2007
- 14) Naito S, Ikeda S, Shimizu H, Mochizuki H, Yasuda T, Mizuno Y, Furusaka M, Fujiwara S, Suzuki J, Wada K: Small-angle neutron scattering (SANS) and dynamic light scattering (DLS) analyses of the initial aggregation process of tau by oxidative stress. Neuro2007. Yokohama. 9. 11, 2007
- 15) Kunimoto S, Kohno T, Inoue T, Wada K, Nakamura S: Chronic stress arrests the maturation of hippocampal neuronal progenitors in mice overexpressing an AD type presenilin 1 (PS1). Neuro2007. Yokohama. 9. 11, 2007
- 16) Nishimoto M, Furuta A, Wada K: The functional regulatory mechanism in reactive astrocytes via VIP/VPAC2 system. Neuro2007. Yokohama, 9. 12, 2007
- 17) 井福正隆, Katrin Färber, 奥野祐子, 山川裕希子, 宮本泰貴, Christiane Nolte, 和田圭司, Helmut Kettenmann, 野田百美: ブラジキニンによる逆モードNa⁺Ca²⁺交換機構の活性化とミクログリアの遊走性・化学走性増加. 第58回西日本生理学会, 福岡, 10. 19, 2007
- 18) 平山和徳, 青木俊介, 西川香里, 松本 隆, 和田圭司: Virtual screeningによるUCH-L3の新規阻

- 害剤同定. 第35回構造活性相関シンポジウム, 京都, 11. 15, 2007
- 19) 松田知巳, 永井健治, 平山和徳, 青木俊介, 西川香里, 松本 隆, 和田圭司: 神経変性タンパク質の細胞局所場に於ける動態・フィブリル化のイメージングに基づく効率的な医薬品評価系の開発. 内閣府 第2回ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会. 12. 5, 2007
 - 20) 井福正隆, Katrin Färber, 奥野祐子, 山川裕希子, 宮本泰貴, Christiane Nolte, 和田圭司, Helmut Kettenmann, 野田百美: 脳内免疫細胞の傷害部位への集積メカニズム, 第1回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 東京, 12. 15, 2007
 - 21) 西本美香, 古田晶子, 青木俊介, 工藤佳久, 宮川博義, 和田圭司: PACAP/PAC1 システムによる神経系前駆細胞の増殖, 並びにアストロサイト新生への機能的制御. 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5回領域内研究報告会, 大阪, 3. 5, 2008
 - 22) 小泊郁子, 丸岡貴司, 山内玲奈, 和田恵津子, 和田圭司: 母体由来グレリンの胎児脳発達に及ぼす影響. 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5回領域内研究報告会, 大阪, 3. 5, 2008
 - 23) 丸岡貴司, 小泊郁子, 和田恵津子, 和田圭司: 母体環境エンリッチメントによるマウス胎仔脳発達変化の網羅的解析. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第5回領域内研究報告会, 大阪, 3. 5, 2008
 - 24) 野田百美, 井福正隆, 奥野祐子, 山川裕希子, 宮本泰貴, 片淵俊彦, 喜多紗斗美, 岩本隆宏, 和田圭司: ATPとニューロペプチドによるミクログリア走性亢進メカニズムの相違性. 第85回日本生理学会, 東京, 3. 25, 2008
 - 25) 井福正隆, Katrin Färber, 奥野祐子, 山川裕希子, 宮本泰貴, Christiane Nolte, 片淵俊彦, 喜多紗斗美, 岩本隆宏, 和田圭司, Helmut Kettenmann, 野田百美: ブラジキニン (BK) による逆モード $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構 (NCX) の活性化及び B_1 受容体を介したミクログリアの遊走性・化学走性増加, 第128回日本薬学会, 横浜, 3. 28, 2008
 - 26) 佐々木 亮, 内山博人, 扇内秀樹: 歯髄細胞を組み込んだシリコンチューブを用いた顔面神経再生. 第52回日本口腔外科学会総会, 名古屋国際会議場, 名古屋, 9. 30, 2007

3. 班会議発表

- 1) 長嶺聖史, 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素 UCH-L1 と酸化ストレス. 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19年度班会議, 大阪, 12. 3, 2007
- 2) 関口正幸, 圖子田康, 吉田幹晴, 湯浅茂樹, 武田伸一, 和田圭司: morpholino oligonucleotide 脳室内投与による mdx マウス脳内ジストロフィン発現の回復と行動異常の改善. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 5, 2007
- 3) 西本美香, 古田晶子, 和田圭司: 反応性アストロサイトに発現するガストリン放出ペプチド受容体の機能的役割. 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19年度成果報告会 (主任研究者: 工藤佳久), 1. 10, 2008
- 4) 鈴木泰行, 田中修二, 和田圭司: 分子シャペロン誘導薬の細胞保護作用に関する検討. 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19年度班会議, 東京, 1. 11, 2008

- 5) 和田圭司: 脳発達を支える母子間バイオフィ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5回領域内研究報告会, 大阪, 3. 5, 2008
- 6) 青木俊介: 光活性化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. NEDO 産業技術助成, 平成19年度研究成果報告会, 川崎, 4. 24, 2007

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第五部は、従来中枢神経症状を伴う先天代謝異常症、遺伝性神経変性疾患の病態解明と治療法の開発などに関する研究を行ってきたが、末梢神経に関する研究を行なう研究部門として、再出発し、約3年を経過した。

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19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)

(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, 山本 賢 (~19.11.18),
宮川和子 (~20.1.31)

(外来 研究員) 富樫和也, 宮川和子 (20.2.1~)

(研究生・見習生) 松崎鮎美, 藤原裕士 (~19.10.31), 田辺裕子 (19.6.1~),
高橋香奈 (19.6.4~19.7.20), 福田隆之 (19.10.1~19.12.31), 徳永慎治,
牧野匡利

(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, 臺 知子, 山田由紀子

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。NAD合成酵素過剰発現による軸索変性遅延メカニズムに関するこれまでの研究により、ミトコンドリア機能と軸索変性との関係、細胞内シグナリングとの関係が明らかになりつつある。今後、軸索変性メカニズムと細胞内エネルギー代謝の関係などにつき、更に検討を行う。

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。これらの蛋白によってユビキチン化をうける基質として、これまでにいくつかの蛋白を神経細胞、Schwann 細胞において同定した。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の研究をおこなっている。19年度中には FOXP2 言語障害変異を導入したマウスの解析を行なった。言語障害の家系で見つかった原因遺伝子 FOXP2 の点変異 R553H に対応するマウス R552H 変異を導入したノックインマウスを作製し、解析をおこなった。Foxp2 (R552H) マウスは母子コミュニケーションに使われる超音波 (40-100KHz) 音声 (USV) の異常と行動異常を示し、ホモは生後3週間で育児放棄され致死に至った。ホモマウスは小脳プルキンエ細胞の発達異常とシナプス形成の異常を示すことから、ヒト言語障害とマウス USV 障害には共通の機構が存在し、小脳プルキンエ細胞が関与していることが明らかになった。

III. 社会活動

- 1) 早稲田大学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19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) Komatsu K, Wakatsuki S, Yamada S, Miyazaki J, Sehara-Fujisawa A: Meltrin β expressed in cardiac neural crest cells is required for ventricular septum formation of the heart. Dev Biol 30: 82-92, 2007
- 2) Yokozeki T, Wakatsuki S, Hatsuzawa K, Black R, Wada I, Fujisawa-Sehara A: Meltrin

- β /ADAM19 mediates ectodomain shedding of neuregulin β 1 in the golgi apparatus: fluorescence correlation spectroscopic observation of the dynamics of ectodomain shedding in living cells. *Genes Cells* 12: 329-343, 2007
- 3) Fujita E, Tanabe Y, Hirose T, Aurrand-Lions M, Kasahara T, Imhof BA, Ohno S, Momoi T: Loss of partitioning-defective-3/isotype-specific interacting protein (par-3/ASIP) in the elongating spermatid of RA175 (IGSF4A/SynCAM) -deficient mice. *Am J Pathol* 171: 1800-1810, 2007
 - 4) Uchio N, Oma Y, Toriumi K, Sasagawa N, Tanida I, Fujita E, Kouroku Y, Kuroda R, Momoi T, Ishiura S: Endoplasmic reticulum stress caused by aggregate-prone proteins containing homopolymeric amino acids. *FEBS J* 274: 5619-5627, 2007
 - 5) Kitao Y, Matsuyama T, Takano K, Tabata Y, Yoshimoto T, Momoi T, Yamatodani A, Ogawa S, Hori O: Does ORP150/HSP12A protect dopaminergic neurons against MPTP/MPP (+) -induced neurotoxicity? *Antioxid Redox Signal* 9: 589-595, 2007
 - 6) Bai J, Nakamura H, Kwon YW, Tanito M, Ueda S, Tanaka T, Hattori I, Ban S, Momoi T, Kitao Y, Ogawa S, Yodoi J: Does thioredoxin-1 prevent mitochondria- and endoplasmic reticulum-mediated neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine? *Antioxid Redox Signal* 9: 603-608, 2007
 - 7) Fujita E, Kouroku Y, Isoai A, Kumagai H, Misutani A, Matsuda C, Hayashi YK, Momoi T: Two endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) systems for the novel variant of the mutant dysferlin: ubiquitin/proteasome ERAD (I) and autophagy/lysosome ERAD (II). *Hum Mol Genet* 16: 618-629, 2007
 - 8) Takai Y, Matikainen T, Jurisicova 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
 - 9) Fujita E, Tanabe Y, Shiota A, Ueda M, Suwa K, Momoi MY, Momoi T: Ultrasonic vocalization impairment of Foxp2 (R552H) knockin mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 3117-3122, 2008

(2) 著 書

- 1) 荒木敏之:「軸索変性メカニズムと神経変性」, 神経変性疾患のサイエンス, 編集: 高橋良輔, 南山堂, 東京, pp. 113-121, 2007

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之: 神経軸索変性機序におけるNAD代謝とSirtuinの役割. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 11, 2007

(2) 国際学会

- 1) Fujita E, Kouroku Y, Momoi M, Momoi T: Perk/elF2alpha-mediated constitutive autophagy/lysosome regulates ER stress-cell death by degrading abnormal protein aggregates as ERAD-II. 15th Euroconference on Apoptosis, Portoroz, 10. 28, 2007

- 2) Yahata N, Araki T: Differential axonal protection against Wallerian degeneration in vivo is observed in mice overexpressing family members of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (Nmnat). Society for Neuroscience, San Diego, 11. 5, 2007
- 3) Yahata N, Araki T: Differential axonal protection against Wallerian degeneration in vivo is observed in mice overexpressing family members of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (Nmnat). CDB Symposium 2008, Kobe, 3. 24-26, 2008

(3) 一般学会

- 1) 齋藤文典, 荒木敏之: ZNRF1によるユビキチン・プロテアソーム系を介したグルタミン合成酵素の発現制御機構. 第30回日本神経科学大会, 横浜, 9. 10, 2007
- 2) 藤田恵理子, 松崎鮎美, 田辺裕子, 笠原 忠, 桃井真里子, 桃井 隆: FOXP2変異による機能障害: プルキンエ細胞の細胞質に局在するFoxP2の結合蛋白CtBPs. 第30回日本神経科学大会/第50回日本神経化学会大会/第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 12, 2007
- 3) 松崎鮎美, 田辺裕子, 藤田恵理子, 笠原 忠, 桃井 隆: マウスプルキンエ細胞質に局在する新規FoxP2の同定. 第30回日本神経科学大会/第50回日本神経化学会大会/第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 12, 2007
- 4) 田辺裕子, 松崎鮎美, 藤田恵理子, Giulio Piluso, 大野茂男, 石浦章一, Allaa Hussein, Vincenzo Nigro, 桃井 隆: 脳におけるRA175/SynCAM結合蛋白の解析. 第30回日本神経科学大会/第50回日本神経化学会大会/第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 12, 2007
- 5) 田辺裕子, 藤田恵理子, Giulio Piluso, Nigro Vincenzo, 桃井真里子, 石浦章一, 笠原 忠, 桃井 隆: The RA175/SynCAM complex on the GABAergic synapse. 第80回日本生化学会大会/第30回日本分子生物学会年会, 横浜, 12. 12, 2007
- 6) 藤田恵理子, 松崎鮎美, 田辺裕子, 笠原 忠, 桃井真里子, 桃井 隆: FOXP2変異による機能障害. 第80回日本生化学会大会/第30回日本分子生物学会年会, 横浜, 12. 13, 2007
- 7) 徳永慎治, 荒木敏之: 自然発症軸索変性遅延マウス *wld^s* 由来神経細胞が示すストレス刺激に対する保護効果. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 14, 2007

(4) その他

- 1) 荒木敏之: 神経の変性・老化機序におけるNAD代謝・Sirtuinの役割. 2007年キリンファーマ腎臓シンポジウム, 東京, 11. 17, 2007
- 2) 荒木敏之: Sir2活性化による神経細胞の老化・変性からの保護機構に関する研究. 慢性疾患・リハビリテーション研究振興財団第5回助成研究発表会, 京都, 12. 1, 2007
- 3) 荒木敏之: 軸索変性メカニズムと神経変性. 愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所セミナー, 3. 6, 2008

3. 班会議発表

- 1) 湯本法浩, 若月修二, 木村祐介, 瀬原淳子: 神経筋シナプス形成における膜型プロテアーゼメルトリン β (ADAM19) の役割. 戦略的創造研究推進事業「生物の発生・分化・再生」2007年度年会, 東京, 11. 20, 2007
- 2) 荒木敏之: 神経軸索変性過程改変による神経変性疾患療法の開発. 平成19年度厚生労働省 精神・

神経疾患研究委託費班会議, 大阪, 12. 3, 2007

- 3) 桃井 隆: ジスフェルリンの機能と小胞体におけるジスフェルリン分解と蓄積の分子機構. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究」清水班班会議, 東京, 12. 7, 2007
- 4) 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ンリガーゼファミリーの機能. 文部科学省特定領域研究「統合脳」5領域 平成19年度 冬の公開シンポジウム, 合同領域班会議, 東京, 12. 23, 2007
- 5) 荒木敏之: NAD/Sirt2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. 平成19年度 こころの健康科学研究 成果発表会 東京, 2. 5, 2008
- 6) 荒木敏之: 筋萎縮性側索硬化症の発症機序における軸索輸送異常について. 「神経の発生・変性・再生～疾患研究の最前線2008～」平成19年度神経疾患・発達障害 合同シンポジウム, 東京, 2. 6, 2008

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、分子病態研究の成果を新たな治療法の創成へと展開することに力を注いでいる。平成19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, 山崎礼奈
(研究生) 織田彰子

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発症因子 β アミロイドタンパク ($A\beta$) の生成に必須なプロテアーゼで、重要な治療標的でもある β セクレターゼ及びプレセニリン- γ セクレターゼ複合体に関する研究を中心に実施した。

β セクレターゼBACEの機能制御機構についてはまだ不明な点が多い。当研究部ではこれまでにReticulonという膜タンパクがBACEと相互作用し、その $A\beta$ 生成活性を抑制することを見出してきた。本年度はReticulonタンパクによるBACE制御の分子メカニズムを明らかにするための研究を継続した。アルツハイマー病モデルマウスを用いたin vivoの研究(大塚製薬研究所との共同研究)も進行中である。さらに、神経細胞におけるBACEの発現と細胞内局在の制御に関する研究、特にBACEの翻訳後修飾と細胞内局在の関連性に焦点を当てた研究を行った。

プレセニリン- γ セクレターゼ複合体に関しては、長年に亘る研究が実を結び、新規プレセニリン関連膜タンパクファミリー (Adoplin/ORMDL) の同定に関する論文を発表した。また、酸化ストレス負荷が神経細胞のBACE、 γ セクレターゼ複合体へ及ぼす影響を明らかにするための研究を筑波大学と共同で実施した。

セクレターゼに関連する研究に加えて、未知の $A\beta$ 生成調節機構を明らかにし、新たな治療戦略を見出すことを目的とした探索的研究も開始した。

2) その他の研究

パーキンソン病、レビー小体型認知症の発症に重要な因子である α シヌクレインの蓄積メカニズムに関する研究を継続した。

その他、熊本大学をはじめとする複数の施設との共同研究を実施し、それぞれの研究成果への貢献を果たした。

III. 社会的活動

1) 専門的教育面では筑波大学大学院生の研究指導に当たった。

2) 荒木はセクレターゼに関する英文総説書(印刷中)の編纂を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Araki W, Takahashi-Sasaki N, Chui DH, Saito S, Takeda K, Shirotani K, Takahashi K, Murayama KS, Kametani F, Shiraishi H, Komano H, Tabira T: A family of membrane proteins associated with presenilin expression and γ -secretase function. FASEB J 22, 819-827, 2008
- 2) Hoshino T, Nakaya T, Homan T, Tanaka K, Sugimoto Y, Araki W, Narita M, Narumiya S, Suzuki T, Mizushima T: Involvement of prostaglandin E₂ in production of amyloid- β peptides both in vitro and in vivo. J Biol Chem 282, 32676-32688, 2007

(2) 総 説

- 1) 荒木 亘: エンドセリン変換酵素. アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—p80-82日本臨床 66巻 増刊号1

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Araki W, Kume H, Murayama K, Kametani F, Konishi Y: Expression of reticulon 3 in Alzheimer's disease brain. Silver Congress of the International Psychogeriatric Association, 第25回日本認知症学会, Osaka, 10. 17-18, 2007
- 2) Hoshino T, Nakaya T, Sugimoto Y, Araki W, Narita M, Narumiya S, Suzuki T: Involvement of the prostaglandin E₂ receptors, EP2 and EP4, in the production of amyloid- β peptides both *in vitro* and *in vivo*. Silver Congress of the International Psychogeriatric Association, 第25回日本認知症学会, Osaka, 10. 17-18, 2007

(2) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 村山紀代子, 亀谷富由樹, 田平 武: N末端を欠くアミロイド β 蛋白 (A β 5-40/42) に対する特異的抗体の有用性. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 16, 2007
- 2) 荒木 亘, 久米秀明, 村山紀代子, 亀谷富由樹: Reticulon 3とBACE1の相互作用メカニズムの解析. 第50回日本神経化学学会大会, 第30回日本神経科学大会, 第17回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9. 11, 2007

V. 競争的研究費

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究Cの主任研究者 (荒木).

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・蓄積されてき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、新しい機能維持回復のための治療法の開発を目的とする。

平成19年度には、大勢の新しいメンバーを迎え、研究環境の整備をほぼ完了し、実質的な研究が軌道に乗り始めた。特にfMRI-TMS-多チャンネル脳波同時記録システムを構築し、実働状態に入った。また情報医療の開発に向けて臨床評価用設備を整備した。

平成19年度公募の科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(CREST)「先進的統合センシング技術」領域の研究課題として、当部から申請した「脳に安全な情報環境をつくるウェアラブル基幹脳機能統合センシングシステム」が採択され、平成19年10月から研究を開始した。

平成20年3月末現在の当部の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 (~H19.10), 八木玲子 (~H19.10), 小俣 圭 (H20.1~)
- (特任研究員) 上野 修 (H19.11~)
- (センター研究助手) 赤迫こずえ
- (併任研究員) 福井裕樹 (H19.5~)
- (研究生) 進藤誠悟, 細田千尋, 守口善也, 設楽 仁, 森 健之, 大塩りつ, 権藤元治 (H19.6~), 吉村菜穂子 (H19.8~), 武田景敏 (H19.10~)
- (研究見習生) 金子瑛士 (H19.6~), 志田和也 (H20.3~)
- (客員研究員) 森口央基, 宮本順, 坂井克之 (H19.8~), 森島陽介 (H19.8~), 八木玲子 (H19.12~)

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、その障害がひきお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19年度には、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脳内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、多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関連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19年度には、fMRI-TMS同時記録システムを構築し、筋収縮強度に相関する脳活動について検討した。

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19年度には、情報医療の開発に用いる生理評価用ブースを構築した。また超高精細度映像が血中生理活性物質に及ぼす影響についての評価をおこない、現在データ解析中である。さらに、環境不適合に起因する病理をひきお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、単細胞生物とコンピュータシミュレーションを組み合わせた検討をおこなった。その結果、自分の種を含むすべての種に再利用可能な生体資源に自らを解体する生物種が、不死の生物種よりも進化的には有利であることが示唆された。

III. 社会活動

本田は、平成19年7月まで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ている。また、平成20年2月から文部科学省科学技術・学術審議会専門委員（脳科学委員会調査検討作業部会）として長期的展望に立った脳科学研究の推進施策に関する検討にあたっている。また、科学技術振興機構社会技術研究開発センターの「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の研究を深めつつ、適切な提言を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Miyanari A, Kaneoke Y, Noguchi Y, Honda M, Sadato N, Sagara Y, Kakigi R: Human brain activation in response to olfactory stimulation by intravenous administration of odorants. *Neurosci Lett* 423: 6-11, 2007
- 2) Murase M, Saito DN, Kochiyama T, Tanabe HC, Tanaka S, Harada T, Aramaki Y, Honda M, Sadato N: Cross-modal integration during vowel identification in audiovisual speech: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 434: 71-76, 2008
- 3) Nakashita S, Saito DN, Kochiyama T, Honda M, Tanabe HC, Sadato N: Tactile-visual integration in the posterior parietal cortex: functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res Bull* 75: 513-525, 2008
- 4) Toyoda H, Kashikura K, Okada T, Nakashita S, Honda M, Yonekura Y, Kawaguchi H, Maki A, Sadato N: Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. *Neuroimage* 39: 997-1013, 2008

- 5) Fushimi Y, Miki Y, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Hanakawa T, Urayama SI, Aso T, Fukuyama H, Kikuta KI, Togashi K: Fractional anisotropy and mean diffusivity: comparison between 3.0-T and 1.5-T diffusion tensor imaging with parallel imaging using histogram and region of interest analysis. NMR Biomed 20: 743-748, 2007
- 6) Fushimi Y, Miki Y, Urayama SI, Okada T, Mori N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K: Gray matter-white matter contrast on spin-echo T1-weighted images at 3 T and 1.5 T: a quantitative comparison study. Eur Radiol 17: 2921-2925, 2007
- 7) Lerner A, Bagic A, Boudreau EA, Hanakawa T, Pagan F, Mari Z, Bara-Jimenez W, Aksu M, Garraux G, Simmons JM, Sato S, Murphy DL, Hallett M: Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome. Neurology 68: 1979-1987, 2007
- 8) Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, Kikuta K, Takahashi JA, Nozaki K, Fukuyama H, Hashimoto N: Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. J Neurosurg 106: 593-598, 2007
- 9) Namiki C, Hirao K, Yamada M, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T: Impaired facial emotion recognition and reduced amygdala volume in schizophrenia. Psychiatry Res 156: 23-32, 2007
- 10) Shinozaki J, Hanakawa T, Fukuyama H. Heterospecific and conspecific social cognition encoded in the anterior cingulate cortex. Neuroreport 18: 993-998, 2007
- 11) Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M: The representation of blinking movement in cingulate motor areas: a functional magnetic resonance imaging study. Cereb Cortex 18: 930-937, 2008
- 12) Omata K, Mogi K: Fusion and combination in audio-visual integration. Proceedings of the Royal Society of London A 464: 319-340, 2008

(2) 著 書

- 1) 仁科エミ, 森本雅子: 「脳にやさしい」ICT学習環境—音や映像が脳に及ぼす影響を知ろう—。「理科大好き! の子どもを育てる—心理学・脳科学者からの提言」(無藤隆編著), 北大路書房, pp151-169, 2008

(3) 総 説

- 1) 本田 学, 感性～美と快～を画像で探る, 環境と健康, 20: 517-526, 2007
- 2) 田中悟志, 花川 隆, 本田 学: 達人の脳内機構. BRAIN and NERVE 60: 257-262, 2008
- 3) 花川 隆: 道具としての脳計測技術: 脳機能画像解析入門. 計測と制御 46: 790-795, 2007
- 4) 花川 隆: 歩行と大脳皮質基底核連関. Brain Medical 19: 41-47, 2007

(4) その他・特許取得

- 1) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄, 八木玲子, 森本雅子, 米倉義晴: 陽電子放射断層撮像装置とそれに用いる振動呈示装置. 特許第4009660号, 9. 7, 2007
- 2) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄, 八木玲子, 森本雅子, 米倉義晴: 振動呈示装置. 特許第4009661号, 9. 7, 2007
- 3) 大橋力, 河合徳枝, 仁科エミ, 八木玲子, 本田 学, 中村 聡, 森本雅子, 前川督雄: 環境設定装置.

特許第 4101220 号, 3. 28, 2008

- 4) 岩田 誠, 河内十郎, 河村 満 (監訳), 森本雅子ほか 34 名 (訳): 「神経心理学事典」, 医学書院, 2007. ("The Blackwell Dictionary of Neuropsychology" Edited by J. Graham Beaumont, Pamela M. Kenealy, and Marcus J. C. Rogers, Blackwell Publishers Ltd., Oxford, 1996.)
- 5) 金子瑛士: 脳波を用いた Brain Machine Interface の開発に向けて. 早稲田大学理工学部電気・情報生命工学科 2007 年度卒業論文 2007

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学, 田中悟志, 認知的制御の神経機構, 第 22 回日本生体磁気学会大会, 岡崎, 6. 23, 2007
- 2) Honda M, Imaging Beauty and Pleasure: A Case Study of the Hypersonic Effect. Symposium on "Neuroimaging of Beauty and Pleasure", The 30th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, 9. 12, 2007
- 3) Hanakawa T: The role of the basal ganglia-thalamo-cortical circuits for controlling human gait. The 2nd International Symposium on Mobiligence: Organized Symposium, Awaji, 7. 19, 2007
- 4) 花川 隆: 基底核と認知. 第 22 回日本大脳基底核研究会 シンポジウム, 旭川, 8. 26, 2007
- 5) Hanakawa T: Brain activity during gait in humans as revealed by neuroimaging technique. Japan-Italy International Seminar 2007: Motor Adaptation/Learning Analysis and its Application to Neuro-Rehabilitation, Kyoto, 11. 15, 2007
- 6) 花川 隆: 脳機能イメージングによるヒト歩行・姿勢制御機構の解明. 第 7 回姿勢と歩行研究会: 特別講演, 東京, 3. 29, 2008

(2) 国際会議

- 1) Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M: Functional specificity of premotor cortex and precuneus during mental operation: a combined fMRI and TMS study. The Annual Meeting of Neuroscience, 2007, SanDiego, 11. 5, 2007
- 2) Iseki K, Hanakawa T, Shinozaki J, Nankaku M, Fukuyama H: Activation of bilateral premotor areas during both observation and imagery of gait movement. The 2nd International Symposium on Mobiligence, Awaji, 7. 20, 2007
- 3) Omata K, Mogi K, : The real and illusory in phoneme perception ASSC11, Las Vegas, 6. 24, 2007

(3) 一般学会

- 1) 花川 隆, 細田千尋, 進藤誠悟, 本田 学: 手足の心内回転課題に伴う身体部位局在性脳活動. 第 30 回日本神経科学大会, 横浜, 9. 11, 2007
- 2) 設楽 仁, 花川 隆, 森本雅子, 本田 学: fMRI と脳波・筋電図または経頭蓋磁気刺激・筋電図の同時計測に関する基礎的検討. 第 37 回日本臨床神経生理学会・学術大会, 宇都宮, 11. 22, 2007
- 3) 上野 修, 前川督雄, 本田 学, 仁科エミ, 河合徳枝, 大橋力: プログラムされた自己解体モデル検討のためのパルス熱ショック法の構築. 第 80 回日本生化学会大会, 12. 11, 2007
- 4) 井関一海, 花川 隆, 富本秀和, 南角 学, 福山秀直: Leukoariosis に伴う歩行障害: 歩行分析及

び負荷SPECTによる病態生理の解明. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 16, 2007

- 5) 加茂久樹, 桐山佳久, 伊東正孝, 村瀬永子, 立岡良久, 高山吉弘, 花川 隆, 梶 龍児, 西谷 裕, 秋口一郎, 平澤泰介: コンピューターを用いた知覚障害の病巣推測支援, 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 17, 2007
- 6) 花川 隆: 経頭蓋磁気刺激と磁気共鳴機能画像同時計測による誘発領域間連関画像法の基礎的検討. 第1回運動制御研究会, 岡崎, 6. 28, 2007
- 7) 篠崎 淳, 澤本伸克, 村井俊哉, 花川 隆, 福山秀直: 親子間における顔表情認知の神経基盤. 第30回日本神経科学大会, 横浜, 9. 11, 2007
- 8) 番 浩志, 山本洋紀, 花川 隆, 浦山慎一, 麻生俊彦, 福山秀直, 江島義道: 遮蔽された表面の知覚におけるV1/V2応答の空間特性. 第30回日本神経科学大会, 横浜, 9. 12, 2007
- 9) 山本哲也, 高橋成子, 花川 隆, 浦山慎一, 麻生俊彦, 福山秀直: 運動からの3次元知覚に対する頭頂及び外側後頭側頭領域の異なった役割. 第30回日本神経科学大会, 横浜, 9. 12, 2007
- 10) 花川 隆, Mark Hallett: パーキンソン病の運動・認知速度低下の関係. 第1回Movement Disorder Society, Japan 学術集会, 東京, 10. 5, 2007
- 11) 三枝隆博, 松本理器, 澤本伸克, 花川 隆, 三國信啓, 高橋良輔, 池田昭夫, 福山秀直. 部分てんかんにおける超高磁場磁気共鳴画像(3テスラMRI)による局所病変の検索経験. 第41回日本てんかん学会, 福岡, 11. 1, 2007
- 12) 井内盛遠, 松本理器, 澤本伸克, 花川 隆, 浦山慎一, 美馬達哉, 三國信啓, 穴見公隆, 粟屋智就, 加藤竹雄, 高橋良輔, 池田昭夫, 福山秀直: 頭皮上脳波・機能的MRIの同時計測によるてんかん性活動の局在 皮質脳波所見との比較. 第41回日本てんかん学会, 福岡, 11. 2, 2007

(4) その他

- 1) 本田 学, 脳からみた情報環境の安全・安心, 情報通信研究機構未来ICT研究センターシンポジウム「未来の人間情報センシング～ICT社会の安心・安全のために～」, 東京, 7. 19, 2007
- 2) 本田 学, 情報という「薬」, 理研BSI10周年記念シリーズトーク第4回「脳と薬～幸せへの脳科学」, 東京, 9. 20, 2007
- 3) 本田 学, 脳から見た情報環境の安全と安心, アダプタブル&スケーラブルデザイン調査研究WG 第3回研究会, 小平, 10. 24, 2007
- 4) 本田 学, 「美と快」の脳をみる, TDCワークショップ「科学と藝術」第1回「見えないものを見る」, 東京, 11. 17, 2007
- 5) 本田 学, 言語脳・非言語脳の射程～脳から見た科学革命～, 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「新世紀型理数科系教育の展開研究」主催シンポジウム「青年期にはぐくむ思考力—教育と脳機能」, 東京, 12. 1, 2007
- 6) 本田 学, 生存戦略としての美と快, 喫煙科学研究財団研究集会「喫煙行動研究の新たな可能性を探る」, 東京, 2. 1, 2008
- 7) 本田 学, 脳から見た潜在能力の開発～言語脳・非言語脳の射程～, 社団法人 日本能率協会 提言報告会パネルディスカッション「人と組織の能力を活かしきる経営のあり方」, 名古屋, 2. 27, 2008
- 8) 花川 隆, 細田千尋, 設楽 仁, 本田 学: 統合的イメージング法によるヒト運動・認知制御機構の解明. 平成19年度神経研究所発表会, 3. 11, 2008
- 9) 花川 隆: 脳機能イメージングの基礎と臨床応用. 武蔵病院教育セミナー, 武蔵病院, 4. 23, 2007

- 10) 花川 隆: 歩行の脳機能イメージング. 慶応義塾大学医学部リハビリテーション医学教室セミナー, 慶応大学, 4. 28, 2007

3. 班会議発表

- 1) 花川 隆, 本田 学, 福山秀直: 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3回移動知シンポジウム, 松島 3. 6, 2008
- 2) 設楽 仁, 花川 隆, 本田 学: 磁気共鳴機能画像 (fMRI), 筋電図・脳波 (EMG/EEG), 経頭蓋磁気刺激 (TMS) の同時記録による運動制御メカニズムの解明. 第3回移動知シンポジウム, 松島 3. 6, 2008
- 3) 花川 隆, 井関一海, 福山秀直: 加齢に伴う歩行障害の病態解明: 歩行分析と脳機能イメージングによる統合的アプローチ. 第3回移動知シンポジウム, 松島 3. 6, 2008

8. 診断研究部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

脳・神経系は、神経系の領域化、神経細胞の誕生と固有形質の獲得、移動、神経突起の伸長と経路探索、シナプス形成とその再構成などを経て、作り出される。診断研究部は、これらの諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムを遺伝子・分子レベルで明らかにし、さらにその異常によってもたらされる疾患に関する理解を深めることを目的として、研究を行っている。

中村俊部長が平成19年4月30日に退官し、東京農工大学へと赴任した。平成19年10月1日より、京都大学医学研究科から星野幹雄が新部長として着任した。研究室は過渡期でまだ研究体制は未整備であるが、平成20年度から複数の流動研究員・研究生が参入する予定で、少しずつ研究室としての体制を整えていくことになるであろう。

2) 研究者の構成

- (部長) 中村 俊 (～19.4.30), 高坂新一 (事務取扱19.5.1～19.9.30),
星野幹雄 (19.10.1～)
- (室長) 荻野孝史, 井上高良
- (客員研究員) 伊丹千晶 (～19.9.30), 佐原資謹 (～19.8.31), 中田博子 (～19.9.30)
- (流動研究員) 熊ノ郷晴子 (19.4.1～), 本谷安正 (～19.6.30)
- (センター研究助手) 高山明美
- (研究生) 井上由紀子, 小柴満美子 (～19.4.30), 小牟田 縁 (～19.9.30),
山本英明 (～20.3.31)
- (研究見習生) 三村喬生 (～19.4.30), 矢澤美由紀 (～19.4.30),
岩淵菜穂子 (～19.4.30), 深澤総一 (～19.4.30),
伊藤慎平 (～19.4.30), 寺川洋平 (～20.3.31), 江草早紀 (19.10.16～)
- (外来研究員) 國本正子 (～20.3.31)
- (外来研究補助員) 浅見淳子, 刑部仁美 (～20.3.31)

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 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た (井上高良 室長, 小牟田 縁 東京理科大学大学院後期博士課程)。
- 2) 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。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（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4年生，江草早紀 早稲田大学理工学部3年生）。

- 3) 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 客員研究員）。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 客員研究員）。
- 4) 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。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特異的な発現領域と選択的スプライシングによって生じる新規受容体T3a/bを新たに見出すことに成功した（熊ノ郷晴子 流動研究員）。
- 5) 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レ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、ストレスがアルツハイマー病の発症を加速可能性を見出した（國本正子 流動研究員）。
- 6) 脳のシステムとしての働きを明らかにするためには、脳機能の非侵襲的計測が必須である。このために、我々はマイクロイメージング法による脳機能画像法（fMRI）の開発し、マンガン造影補助剤として用いることにより、小動物を対象とした高感度な脳機能画像の計測に成功している（荻野孝史 室長，高橋征三 客員研究員）。
- 7) 多種多様な神経細胞がいかなる分子戦略によって生み分けられるのか？。その分子機構を、転写因子という側面から明らかにしようとしている。これまでも小脳発生において、「bHLH型転写因子による小脳神経上皮の領域化モデル」などを提唱してきた。今年度には、bHLH型転写因子Ptflaが、下オリーブ核の発生に関与しているということを明らかにした。以上の成果が認められて、星野は国際学会（21st Binnial Meeting of the International Society for Neurochemistry, 2007年8月，メキシコ・カンクン）のシンポジウムに招待を受けた。しかし、その学会は巨大ハリケーンのせいで直前に中止になってしまった（星野幹雄 部長）。
- 8) 星野は神経細胞移動の分子機構についてこれまで研究してきたが、今年度は英国Imperial CollegeのMargareta Nikolic博士との共同研究において、Cdk5-Neurabin I経路とPak1がそれぞれ神経細胞移動に関与することを報告した。また、神経細胞移動に関する総説を書いた（Developmental Neuroscience）。

III. 社会活動

- 1) 星野は、名古屋大学医学研究科，神戸大学医学研究科の非常勤講師として講義を行った。また、京都大学医学研究科の大学院生2名の研究指導を行った。井上は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う（2008. 1. 10）とともに、宗田研究室から学部学生2名を受け入れ、研究指導にあたった。
- 2) 星野は、Science, Development, Brain Research, Mol. Cell Neurosci.等、国際学術誌への投稿論

文の査読を行った。井上は, Dev. Biol., Ann N Y Acad Sci., Dev. Growth Differ. 各専門誌への投稿論文査読を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yamada M, Terao M, Terashima T, Fujiyama T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Origin of climbing fiber neurons and their developmental dependence on *Ptf1a*. J Neurosci 27: 10924-10934, 2007
- 2) Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Mano T, Okamura M, Fujii H, Fuse T, Hoshino M, Suzuki S, Kojima M, Mishina M, Okuno H, Bito H: Regulation of dendritogenesis via a lipid-raft-associated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI-gamma. Neuron 54: 755-770, 2007
- 3) Shima Y, Kawaguchi SY, Kosaka K, Nakayama M, Hoshino M, Nabeshima Y, Hirano T, Uemura T: Opposing roles in neurite growth control by two seven-pass transmembrane cadherins. Nat Neurosci 10: 963-969, 2007
- 4) Jacobs T, Causeret F, Nishimura YV, Terao M, Norman A, Hoshino M, Nikolic M: Localized activation of p21-activated kinase controls neuronal polarity and morphology. J Neurosci 27: 8604-8615, 2007
- 5) Causeret F, Jacobs T, Terao M, Heath O, Hoshino M, Nikolic M: Neurabin-I is phosphorylated by Cdk5: implications for neuronal morphogenesis and cortical migration. Mol Biol Cell 18: 4327-4342, 2007
- 6) Zaldua N, Gastineau M, Hoshino M, Lezoualc'h F, Zugaza JL: Epac signaling pathway involves STEF, a guanine nucleotide exchange factor for Rac, to regulate APP processing. FEBS Lett 581: 5814-5818, 2007
- 7) Takefuji M, Mori K, Morita Y, Arimura N, Nishimura T, Nakayama M, Hoshino M, Iwamatsu A, Murohara T, Kaibuchi K, Amano M: Rho-kinase modulates the function of STEF, a Rac GEF, through its phosphorylation. Biochem Biophys Res Commun 355: 788-794, 2007
- 8) Zhao T, Nalbant P, Hoshino M, Dong X, Wu D, Bokoch GM: Signaling requirements for translocation of P-Rex1, a key Rac2 exchange factor involved in chemoattractant-stimulated human neutrophil function J Leukocyte Biol 81: 1127-1136, 2007
- 9) Nakata H, Nakamura S: Brain-derived neurotrophic factor regulates AMPA receptor trafficking to post-synaptic densities via IP3R and TRPC calcium signaling. FEBS Lett. 581: 2047-2054, 2007.
- 10) Inoue T, Inoue YU, Asami J, Izumi H, Nakamura S, Krumlauf R: Analysis of mouse Cdh6 gene regulation by transgenesis of modified bacterial artificial chromosomes. Dev Biol. 315: 506-520, 2008
- 11) Komuta Y, Hibi M, Arai T, Nakamura S, Kawano H: Defects in reciprocal projections between the thalamus and cerebral cortex in the early development of Fezl-deficient mice. J Comp Neurol. 503: 454-465, 2007

(2) 総 説

- 1) Kawauchi T, Hoshino M: Molecular pathways regulating cytoskeletal organization and morphological changes in migrating neurons. *Dev Neurosci* 30: 36-46, 2008
- 2) 星野幹雄: 小脳および前小脳システム神経細胞のサブタイプ決定機構. 蛋白質核酸酵素 増刊「神経の分化, 回路形成, 機能発現」53, 343-349, 2008

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M: Molecular strategy to produce a variety types of neurons. BMB2007, 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会, 横浜, 12. 14, 2007
- 2) Hoshino M: Roles of *Ptf1a* in cerebellar and hindbrain development. 4th International Symposium on bHLH Genes; Development and Diseases, Kyoto, 5. 18, 2007
- 3) 井上高良: 組織形態を安定化させる遺伝的メカニズム. 第16回日本形成外科学会基礎学術集会シンポジウム「形成外科学の基本1 (発生学・形態学の新展開)」, 神戸, 10. 11, 2007
- 4) Koshiba M, Ogino T, Aoki I, Kanno I, and Nakamura S: A social eating party induced affiliation behavior of chick reared in socially deprived condition. CINP Pacific-Asia Regional Meeting 2008, Kuala Lumpur, 3. 5, 2008

(2) 国際学会

- 1) Yamada M, Terao M, Terashima T, Fujiyama T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Origin of climbing fiber neurons and their developmental dependence on *Ptf1a*. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting 2007, San Diego, USA, 11. 3-7, 2007
- 2) Koshiba M, Ogino T, Aoki I, Kanno I, Nakamura S: Development of an animal model and a social behavior assessment scoring method for developmental disorders. 3rd International Congress on Brain and Behaviour, Thessaloniki, Greece, 11. 28, 2007

(3) 一般学会

- 1) Yamada M, Terao M, Terashima T, Fujiyama T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Origin of climbing fiber neurons and their developmental dependence on *Ptf1a*. 第30回日本神経科学大会 2007. 9. 10-12, 横浜
- 2) 藤山知之, 山田真弓, 寺尾真美, 寺島俊雄, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: *Ptf1a* 遺伝子改変マウスを用いた, 蝸牛神経核神経細胞の発生の研究. 第2回神経発生討論会, 岡崎, 3. 13, 2008
- 3) 熊ノ郷晴子, 浅見淳子, 井上高良, 中村 俊: マウス神経系発達過程における TrkB スプライス変異型の発現比較. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9. 11, 2007
- 4) 國本正子, 河野朋子, 井上高良, 和田圭司, 中村 俊: AD 変異型プレセニリン1過剰発現マウスの海馬神経前駆細胞は慢性ストレスにより分化抑制される. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9. 11, 2007
- 5) 井上高良, 井上由紀子, 浅見淳子, 泉 仁美, 中村 俊: マウス生後脳におけるカドヘリン6遺伝子発現調節機構. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路

学会大会合同大会, 横浜, 9. 12, 2007

- 6) 高橋征三, 荻野孝史, 山口行治: 唾液成分のNMR: 微分絶対強度の評価. 第46回NMR討論会, 札幌, 9. 13, 2007
- 7) 若松永憲, 福井美佳, 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幼齡ラット脳の解析. 第35回日本磁気共鳴医学会, 神戸, 9. 28, 2007
- 8) 小柴満美子, 荻野孝史, 青木伊知男, 池平博夫, 菅野 巖, 中村 俊: 社会性コミュニケーション行動に關与する脳領域の7T MRIによる解析. 第35回日本磁気共鳴医学会, 神戸, 9. 28, 2007
- 9) 高橋征三, 松田貴美子, 荻野孝史, 山口行治: 唾液成分のNMR: 微分絶対強度の定量評価について. 第35回日本磁気共鳴医学会, 神戸, 9. 29, 2007
- 10) 井上高良, 井上由紀子, 浅見淳子, 泉 仁美, 中村 俊, Robb Krumlauf: 大腸菌人工染色体トランスジェネシスを用いたマウスカドヘリン6遺伝子発現制御解析. 第30回日本分子生物学会年会・第80回に本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 11, 2007
- 11) 本谷安正, 増保生郎, 佐原資謹, 三枝木泰丈, 浅見淳子, 中村 俊, 小笹 徹, 井上高良: Distribution of G protein-regulated inducer of neurite outgrowth 1 (GRIN1) in the developing and adult mice. 第30回日本分子生物学会年会・第80回に本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 13, 2007
- 12) 熊ノ郷晴子, 浅見淳子, 中村 俊, 井上高良: マウス神経系発達過程で多様なBDNF受容体転写産物を生み出すNtrk2遺伝子座の動的な発現様式. 第30回日本分子生物学会年会・第80回に本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 14, 2007
- 13) 若松永憲, 福井美佳, 今泉好偉, 杉原文徳, 荻野孝史, 瀬尾芳輝: 幼齡ラット脳海馬領域の拡散強調画像の解析. 第85回日本生理学会大会, 東京, 3. 26, 2008

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 神経細胞の多様性獲得のための分子戦略. 神戸大学医学研究科大学院講義, 神戸, 9. 7, 2007
- 2) 星野幹雄: 神経細胞の多様性獲得のための分子戦略. 名古屋大学医学研究科大学院講義, 名古屋, 10. 19, 2007
- 3) 星野幹雄: 多様な神経細胞を生み出すための分子戦略. 三菱化学生命科学研究所 L研セミナー, 町田, 11. 15, 2007

3. 班会議発表

- 1) 星野幹雄: 転写因子による脳の領域化と小脳神経細胞サブタイプ決定機構. 文部科学省科学研究費 特定領域研究「遺伝情報デコード」平成19年度班会議, 箱根, 6. 25, 2007
- 2) 星野幹雄: 細胞外環境による大脳皮質層構造構築のコントロール. 文部科学省科学研究費特定領域研究「細胞外環境」平成19年度班会議, 京都, 7. 18, 2007
- 3) 星野幹雄: RhoファミリーG蛋白質シグナル伝達系の神経細胞移動における働き. 文部科学省科学研究費 特定領域研究「G蛋白質シグナル」平成19年度班会議, 東京, 7. 27, 2007
- 4) 山田真弓, 寺尾真美, 寺島俊雄, 藤山知之, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: 変異マウスと電気穿孔法を用いた神経細胞の特異性獲得と移動の分子機構の研究 (登上線維神経細胞の発生). 文部科学省科学研究費特定領域研究「分子脳科学 (統合脳 第4領域)」平成19年度夏の班会議, 札幌, 8. 21, 2007

- 5) 藤山知之, 山田真弓, 寺尾真美, 寺島俊雄, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄:
変異マウスと電気穿孔法を用いた神経細胞の特異性獲得と移動の分子機構の研究 (蝸牛神経核の発生). 文部科学省科学研究費特定領域研究「分子脳科学 (統合脳 第4領域)」平成19年度冬の
班会議, 札幌, 12. 24, 2007
- 6) 星野幹雄: 後脳における放射状グリアの領域化と神経細胞サブタイプの決定. 文部科学省科学研究費特定領域研究「神経-グリア回路網」, 平成19年度班会議, 東京, 1. 10, 2008

V. 競争的研究費

星野は以下の研究の研究代表者として, それぞれの研究の統括・遂行に努めた. 文部科学省科学研究費補助金・若手研究 (S), 基盤研究 (B), 特定領域研究「分子脳科学」「神経グリア回路網」「遺伝情報デコード」「細胞外環境」「G蛋白質」, 上原記念生命科学財団・研究助成など.

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。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19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
(外来研究員)	相馬美歩
(流動研究員)	前川素子, 和久井 文
(センター研究員)	河野朋子
(センター研究助手)	加藤怜子, 鎌形雄美子, 藤井明子
(客員研究員)	中村 俊 (東京農工大学), 片山栄作 (東京大学), 西塚雅子 (順天堂大学)
(研究生)	伊早坂智子 (大阪大学), 小柴満美子 (東京農工大学)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 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、CGEから早期に発生した細胞は中心核を形成し、後期に発生した細胞は基底外側核群を形成すること、内側核の一部の神経細胞は第三脳室神経上皮から発生することが明らかとなった。

b. tenascin-C陽性放射状グリアの選択的破壊による大脳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(TN-C)遺伝子のプロモーター下流にdiphtheria toxin A-fragment (DT) 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。

この方法を用いて神経細胞移動に対する影響を検討し、E13でDT遺伝子を導入すると、対照と比較して一部のニューロンが早くcortical plateへ到達するが、E15で導入してもニューロンの移動に影響がないことを明らかにした。これらの結果から、TN-C陽性細胞は特定の発生時期に、一過性にニューロンの移動を抑制している可能性が示唆された。

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について解析し、1) アルツハイマー病治療薬であるNMDA受容体阻害剤の一つが生後海馬神経新生を促進すること、2) 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、3) 不飽和脂肪酸が生後海馬

神経新生を促進す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序 (藤井)

脊椎動物発生過程で細胞分裂の停止と細胞分化が連鎖している事はよく知られているが、その分子機序の詳細は不明である。私は、これに関与すると考えられるCip/KipファミリーのCDK inhibitor遺伝子に関して、ニワトリ網膜発生過程での転写調節の研究をしている。in ovo electroporation法により時期・場所特異的な転写活性を検出し、最近、網膜で細胞分化のタイミングを規定する転写活性化領域を同定した。現在、細胞分化での役割の知られたNotchやHedgehog情報伝達経路による、この領域に対する直接・間接制御の有無を検討している(投稿準備中)。「増殖する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、より広くは増殖と分化を統合する分子機序や、それと表裏一体である調節を逸脱した異常増殖(発癌)の理解へとも繋がるものと考えられる。

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)

抗精神病薬の作用はドーパミンD2受容体(D2-R)拮抗により生じると考えられているが、D2-R下流のシグナル伝達には不明な点が多い。我々は、これまでFynが線条体D2-Rの下流にあり、D2-RによるNMDA-Rの制御を担っていることを明らかにしてきた。本年度はその研究を進展させ、抗精神病薬投与後のチロシンリン酸化蛋白の時間・空間的な変化を解析した。その結果、定型的抗精神病薬Haloperidolが線条体だけでなく統合失調症症状と関連の深い側坐核、大脳皮質においてもFynの活性化と下流分子のリン酸化を引き起こすこと、またClozapineやOlanzapineなどの非定形抗精神病薬も側坐核、大脳皮質で同様の反応を示す一方、線条体では異なった反応を示すことが判明した(投稿中)。さらに、側坐核・大脳皮質でリン酸化の著明な変動を示すFyn下流タンパクの同定をおこなった。

b. Fyn欠損マウスを用いた恐怖情動記憶の形成および消去に関わる分子神経機構の研究(伊早坂, 服部, 湯浅)

我々は恐怖情動記憶の形成と消去に関わる細胞内シグナル伝達系においてFynチロシンキナーゼが果たす役割について、生化学的および行動学的観点から解析を進めている。これまでに、文脈的恐怖条件付け課題における記憶の形成時には、正常マウスの背側海馬においてFynの活性化およびNMDA受容体NR2Bサブユニットを含むFyn下流の基質分子のリン酸化が亢進すること、さらにFyn欠損マウスにおいては文脈的恐怖記憶形成が障害されていることを明らかにした。今後は、Fynシグナル伝達経路の恐怖記憶消去メカニズムにおける役割を検討していく。

c. 記憶形成障害の治療法開発(相馬, 加藤)

phosphodiesterase (PDE) 阻害剤は脳内cyclic AMPを増加させて記憶障害を改善すると考えられているが、記憶形成過程にどのように関わるかは殆ど分かっていない。そこで、PDE阻害剤投与後の脳内遺伝子発現変化をマイクロアレイで網羅的に解析し、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。さらにReal-time PCR法を用いて検討し、PDE阻害剤により記憶関連領域(海馬, 扁桃核, 大脳新皮質)で本分子の発現が抑制されることを明らかにした。今後、in situ hybridization法を用いて本分子の発現変動の局在性を調べ、シナプス可塑性との関連性を検討する。

3) 中枢神経系と内分泌系の微細構造解析

a. 神経変性タンパク質の細胞局所場に於ける複合体形成・解離機構(諸根)

神経細胞の細胞膜直下において、線維状タンパク質のネットワークからなる膜骨格が細胞膜全面

にわたって構築されていることがディープエッチング像によりわかった。この細胞膜の仕切り構造は、神経変性疾患に関わるタンパク質（プリオンなど）の動態にも深く関係があり、その複合体形成との相関を明らかにしようとしている。

b. シナプス可塑性の制御機構（河野，諸根）

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、シナプスと細胞骨格でみられた形成異常を3次元構造解析から詳しく明らかにしようとしている。

c. 脂肪細胞への分化機構（和久井，諸根）

脂肪細胞への分化過程で、グルコース代謝に関わるカベオラ構造が著しく増大することをディープエッチング像による定量的構造解析により初めて示した。この分化に伴うカベオラの構造形成については、膜骨格による調節機構があると示唆され、解析を進めている。

III. 社会活動

湯浅茂樹：厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 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

諸根信弘：厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン）「神経変性タンパク質の細胞局所場に於ける動態・フィブリル化のイメージングに基く効率的な医薬品評価系の開発に関する研究」主任研究者

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ikeshima-Kataoka H, Saito S, Yuasa S: Tenascin-C is required for proliferation of astrocytes in primary culture. IN VIVO 21: 629-633, 2007
- 2) Yao I, Takagi H, Ageta H, Kahyo T, Sato S, Hatanaka K, Fukuda Y, Chiba T, Morone N, Yuasa S, Inokuchi K, Ohtsuka T, Macgregor GR, Tanaka K, Setou M: Scrapper-dependent ubiquitination of active zone protein RIM1 regulates synaptic vesicle release. Cell 130: 943-957, 2007
- 3) Mimura N, Yuasa S, Soma M, Jin H, Kimura K, Goto S, Koseki H, Aoe T: Altered quality control in the endoplasmic reticulum causes cortical dysplasia in knock-in mice expressing a mutant BiP. Mol Cell Biol 28: 293-301, 2008
- 4) Kawahara G, Okada M, Morone N, Ibarra CA, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Reduced cell anchorage may cause sarcolemma-specific collagen VI deficiency in Ullrich disease. Neurology 69: 1043-1049, 2007

(2) 総 説

- 1) 諸根信弘, 白倉治郎：急速凍結ディープエッチング法による細胞膜のナノドメイン解析．細胞工学 26: 822-826, 2007
- 2) 諸根信弘, 白倉治郎, 楠見明弘：電子線〈フリーズレプリカ〉トモグラフィー法による細胞膜骨格の3次元イメージング．顕微鏡 42: 150-154, 2007

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yuasa S, Soma M: The development of amygdala and emotional neural circuit. Neuro2007, Yokohama, 9. 10, 2007
- 2) 湯浅茂樹, 前川素子, 加藤怜子, 相馬美歩, 島田希代, 小原令子, 岡崎規理子, 古閑比佐志: マウス KIAA 長鎖 cDNA がコードする蛋白質に対して網羅的に作製された抗体の神経科学研究への応用. Biochemistry and Molecular Biology 2007, 横浜, 12. 11, 2007
- 3) 湯浅茂樹: モデル動物を用いた発達障害の病態解明と治療法開発へのアプローチ. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成19年度神経疾患班・発達障害班合同シンポジウム, 東京, 2. 6, 2008
- 4) 諸根信弘: 細胞膜インターフェイスの構造組織化. 日本顕微鏡学会生体構造解析分科会2007年度研究討論会VII, 独立行政法人産業技術総合研究所臨海副都心センター. 晴海, 12. 20, 2007
- 5) 諸根信弘: 電子線〈フリーズレプリカ〉トモグラフィー法で細胞膜構造を3次元解析する. 日本顕微鏡学会関東支部講演会, 東京, 3. 8, 2008
- 6) Morone N: Electron freeze-replica tomography correlated with a single-molecule imaging: a structural analysis for the plasma membrane. The First iCeMS International Symposium/The Eleventh MEMBRANE RESEARCH FORUM, Kyoto, 2. 22, 2008
- 7) Morone N, Fujiwara KT, Murase K, Kasai R, Ike H, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Three-dimensional reconstruction of the membrane skeleton just beneath the plasma membrane by electron tomography. Biochemistry and Molecular Biology 2007, Yokohama, 12. 11, 2007
- 8) 諸根信弘: 細胞局所場の可視化: 電子線構造解析. (シンポジウム座長: 生体膜に形成される「小さなシグナル領域」を可視化する技術: 1分子ビデオイメージングからフリーズレプリカ, 電子線トモグラフィーまで) 日本顕微鏡学会第63回学術講演会, 新潟, 5. 22, 2007
- 9) Morone N, Fujiwara T K, Murase K, Kasai RS, Ike H, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Electron tomography reveals the plasma membrane compartmentalization as its three dimensional interplay between membrane and cytoskeletal systems. The American Society for Cell Biology a & European Cytoskeleton Forum "Dynamic interplay between cytoskeletal and membrane systems". Dijon. France, 6. 28, 2007

(2) 国際学会

- 1) Morone N, Satoh J, Wakui F, Yamamura T, Yuasa S: GPI-anchored protein localizes with 14-3-3 and HSP60 on the mitochondria in human neural progenitors. American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting, Washington DC, 12. 5, 2007
- 2) Wakui F, Kohno T, Hattori K, Yuasa S, Morone N: Caveolae and actin-based membrane skeleton in adipocyte differentiation of the mouse embryonic fibroblast. The First iCeMS International Symposium/The Eleventh MEMBRANE RESEARCH FORUM, Kyoto, 2. 22, 2008
- 3) Morone N: The structural interplay between the plasma membrane and cytoskeletons in neural systems: a deep-etch EM research. The 38th Seiriken/Sokendai International Conference, "Stock and flow of functional molecules in synapse" Okazaki, 3. 19, 2008
- 4) Hattori K, Yagi T, Yuasa S: Fyn protein tyrosine kinase as a target for antipsychotic drugs. Cold Spring Harbor meeting on Phosphorylation, Signaling & Disease, New York, 5. 16, 2007
- 5) Soma M, Ito Y, Aizawa H, Fukumura-Kato R, Maekawa M, Tanaka K, Yuasa S: Development

of the mouse amygdala as revealed by labeling with EGFP gene transfer and molecular markers. Society for Neuroscience Meeting 37th, San Diego, 11. 6, 2007

- 6) Fukumura-Kato R, Hasegawa A, Ikeshima-Kataoka H, Kobayashi K, Nakahira E, Hattori K, Yuasa S: Selective ablation of tenascin C-positive radial glia by diphtheria toxin-gene transfer by means of in utero electroporation. Society for Neuroscience Meeting 37th, San Diego, 11. 6, 2007
- 7) Maekawa M, Matsumata M, Owada Y, Kontani M, Hara Y, Kawashima H, Kiso Y, Yuasa S, Osumi N: Polyunsaturated fatty acids promote proliferation of neural progenitor cells in the hippocampal dentate gyrus. Society for Neuroscience 37th annual Meeting, San Diego, 11. 6, 2007

(3) 一般学会

- 1) Hattori K, Uchino S, Isosaka T, Kohsaka S, Yagi T, Yuasa S: Fyn protein tyrosine kinase as a target for antipsychotic drugs. Neuro2007, Yokohama, 9. 10, 2007
- 2) 相馬美歩, 伊東義真, 相澤秀紀, 田中光一, 湯浅茂樹: 外来遺伝子導入と分子マーカーによるマウス扁桃体発生メカニズムの解析. Neuro2007, 横浜, 9. 10, 2007
- 3) 前川素子, 松股美穂, 大和田祐二, 紺谷昌仙, 原 芳伸, 河島 洋, 木曾良信, 湯浅茂樹, 大隅典子: 不飽和脂肪酸は海馬神経前駆細胞の増殖を促進する. Neuro2007, 横浜, 9. 11, 2007
- 4) 前川素子, 松股美穂, 大和田祐二, 湯浅茂樹, 大隅典子: 生後海馬神経新生を制御する脂肪酸結合タンパク質の解析. 第28回 日本炎症・再生医学会, 東京, 8. 2, 2007
- 5) 前川素子, 松股美穂, 大和田祐二, 紺谷昌仙, 木曾良信, 湯浅茂樹, 大隅典子: 生後海馬神経新生を制御する高度不飽和脂肪酸および脂肪酸結合タンパク質の解析. 第5回幹細胞シンポジウム, 淡路島, 5. 18, 2007
- 6) 和久井 文, 河野朋子, 服部功太郎, 湯浅茂樹, 諸根信弘: ディープエッチング法による内分泌細胞膜のカベオラドメイン解析. 日本顕微鏡学会関東支部講演会, 東京, 3. 8, 2008

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19年度班会議, 小平, 11. 25, 2007
- 2) 諸根信弘: 神経変性タンパク質の細胞局所場に於ける動態・フィブリル化のイメージングに基づく効率的な医薬品評価系の開発. 平成19年度 厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業・医療機器開発推進研究事業 (ナノメディシン) 研究成果発表会, 東京, 2. 27, 2008
- 3) 諸根信弘: 多機能標識による細胞内蛋白質複合体イメージングシステムの開発. JST先端計測新手法開発課題「細胞内蛋白質統合解析システム」第3回全体会議, 東京, 4. 17, 2007
- 4) 諸根信弘: クラスリン被覆ピット上での多機能棒状プローブ構造の可視化. JST先端計測新手法開発課題「細胞内蛋白質統合解析システム」第4回全体会議, 千葉, 10. 26, 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部長兼任)
- (室長) 内野茂夫 (任期付研究員), 大澤圭子 (任期付研究員)
- (流動研究員) 難波隆志 (19.4.1~), 権田裕子 (19.4.1~), 和賀央子 (19.4.1~)
- (センター研究助手) 鈴木恵里
- (外来研究員) 中村泰子 (派遣研究助手), 恩藤由美子 (派遣研究助手), 伊崎絵美子 (研究事務補助), 馬場公恵 (研究事務補助, 所長室)
- (兼任研究員) 岡本智子 (~20.3.31, 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 (東京医科歯科大学保健学部)

II. 研究活動及び研究紹介

平成19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、近年組織内ミクログリアで報告されたATPによる突起伸長について、その調節機構を解析するために、コラーゲン三次元ゲルを用いた初代培養ミクログリアの突起伸長アッセイ系を構築した。PLCあるいはPI3K阻害剤の影響を調べた結果、突起伸長はPLCとPI3Kシグナル系により調節される事が明らかになった。また、刺激後2時間以内では細胞体の移動はほとんど認められないが、4時間後には多くの細胞移動が認められることから、細胞体の移動には新たなシグナルの活性化が必要である事が示唆された。

2. NMDA受容体阻害剤メマンチンによる神経新生促進機構に関する

アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患の根本的治療法の開発にあたり、成体の内在性神経幹細胞を賦活化させる再生医療のコンセプトに基づき、アルツハイマー病の治療薬として臨床で使用されているNMDA受容体阻害剤メマンチンの神経新生に対する薬理効果を検討した。その結果、若齢(12週齢)ならびに高齢(12ヶ月齢)のC57BL/6Jマウスにおいて、メマンチンを腹腔内に単回投与することにより海馬歯状回顆粒細胞下層に内在する神経幹/前駆細胞の増殖が有意に亢進することを明らかにした。さらに、新生した細胞が正常に神経細胞に分化することを確認した。一方、成体海馬からFACSを用いてニューロンに至る各分化段階の神経前細胞を分離・取得する方法を構築し、RT-PCR

法による細胞種マーカー遺伝子の発現解析から、その有効性を示した。今後、各細胞における遺伝子発現を詳細に検討することにより、メマンチンが有する神経新生促進作用について分子基盤の解明を目指す。

3. *SHANK3* 遺伝子異常に基づく広汎性発達障害の神経病態に関する研究

自閉症をはじめとする広汎性発達障害の神経病態を神経細胞の発達・シナプス形成異常と捉え、シナプス機能分子をコードする *SHANK3* 遺伝子（自閉症患者数百例（22q13.3欠失症候群）において、*SHANK3* 遺伝子の欠失が見出されている）に着目し、その異常を分子レベルで解析することにより広汎性発達障害の神経病態の解明を目指している。本年度、自閉症患者約100例の *SHANK3* 遺伝子配列を解析した結果、exon11 (SH3領域) 直下流の GC-rich 領域における挿入 (3例) および欠失 (1例)、SH3領域直上流における6アミノ酸の欠失 (1例)、PDZ領域におけるアミノ酸置換 (1例) を見出した。これらの変異は約230例の健常人の遺伝子には検出されなかった。今後、変異探索を継続するとともに、これらの変異について神経病態との関連性を検討していく。

III. 社会的活動

1. 各種委員

日本学術会議連携会員（高坂新一）

INCF日本ノード委員会委員（高坂新一）

内閣府総合科学技術会議生命倫理調査会専門委員（高坂新一）

厚生科学審議会専門委員（高坂新一）

文部科学省科学技術・学術審議会専門委員（高坂新一）

文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」プログラムディレクター（高坂新一）

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（高坂新一）

(独) 医薬品医療機器総合機構専門委員（高坂新一）

2. 学会活動

日本神経化学会理事長（高坂新一）

神経組織の成長、再生、移植研究会（幹事）（高坂新一）

グリア研究会（幹事）（高坂新一）

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, Joshi BV, Jacobson KA, Kohsaka S and Inoue K: UDP acting at P2Y (6) receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature* 446: 1091-1095, 2007
- 2) Nakajima K, Tohyama Y, Maeda S, Kohsaka S and Kurihara T: Neuronal regulation by which microglia enhance the production of neurotrophic factors for GABAergic, catecholaminergic, and cholinergic neurons. *Neurochem Int* 50: 807-820, 2007
- 3) Okamoto N, Kubota T, Nakamura Y, Murakami R, Nishikubo T, Tanaka I, Takahashi Y, Hayashi S, Imoto I, Inazawa J, Hosokai N, Kohsaka S and Uchino S: 22q13 microduplication in two patients with common clinical manifestations, A recognizable syndrome? *Am J Med Genet* 143A: 2804-2809, 2007

- 4) Hida T, Ikeda H, Kametake S, Akazawa C, Kohsaka S, Ebisu S, Uchiyama Y and Waguri S. :
A Specific depletion of GGA2 causes cathepsin D missorting in HeLa cells. Arch Histol Cytol
70: 303-312, 2007

(2) 総 説

- 1) 平澤孝枝, 高坂新一: ミクログリア可視化トランスジェニックマウスの作製. BRAIN and NERVE Vol. 59 No. 7: 763-772, (株)医学書院, 東京, 2007
- 2) 赤澤智広, 高坂新一: 末梢神経の再生におけるソニックヘッジホッグの役割. BRAIN and NERVE Vol. 59 No. 12: 1341-1346, (株)医学書院, 東京, 2007

(3) その他

- 1) 高坂新一: 分子から脳機能を解明できるか? 最新医学 62: 1940-1945, (株)最新医学社, 大阪, 2007
- 2) Ohsawa K and Kohsaka S: Microglial response to injury. Encyclopedia of Neuroscience, Academic Press, Oxford, 2008

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵里, 井上和秀, 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. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 12, 2007

(2) 国際学会

- 1) Ohsawa K and Kohsaka S: Molecular mechanisms of ATP-induced microglia chemotaxis. USA-Japan joint meeting for glia research, Philadelphia, USA, 3. 19, 2008

(3) 一般学会

- 1) 内野茂夫, 福村怜子, 田畑秀典, 平澤孝枝, 服部功太郎, 湯浅茂樹, 仲嶋一範, 高坂新一: 大脳皮質形成過程におけるNMDA受容体を介した細胞移動の分子基盤. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 10, 2007
- 2) 岡村敏行, 片山貴博, 松田知己, 永井健治, 木村 宏, 内野茂夫, 高坂新一, 南 雅文: リアルタイムイメージングを用いた培養海馬組織切片におけるミクログリア活性化機構の解析. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 10, 2007
- 3) 小泉修一, 最上由香里, 多田 薫, 篠崎陽一, 大澤圭子, 津田 誠, 高坂新一, 井上和秀: ミクログリアの貪食能を規定する新規分画UDP. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 10, 2007
- 4) 山田 純, 林 良憲, 井上和秀, 高坂新一, 中西 博: 軸索切断に伴うsynaptic strippingに先行した迷走神経背側運動ニューロンにおける神経伝達の制御. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 10, 2007
- 5) 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: 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解析. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 10, 2007

- 6) 前田詠里子, 原田佳奈, 大澤圭子, 高坂新一, 秀和 泉, 仲田義啓: マクロファージ及びミクログリアによるサイトカイン産生における Iba1 の役割. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 10, 2007
- 7) 赤澤智宏, 中村泰子, 前野浩志, 和田圭司, 高坂新一: 恐怖条件付けによって扁桃体で発現上昇するポロキナーゼ Snk の脳内発現. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 11, 2007
- 8) 中嶋一行, 遠山陽子, 前田秀一, 高坂新一, 栗原正一: ニューロンの刺激はミクログリアをより神経保護的に変換する. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 11, 2007
- 9) Yoshino Y, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T, Nakajima K: Signaling Mechanism inducing deleterious factors in microglia. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 9. 12, 2007
- 10) 大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵理, 井上和秀, 高坂新一: 細胞外ATP受容体P2Y12を介したミクログリアの突起伸展開調節機構の解析. 第12回グリア研究会, 名古屋, 11. 17, 2007
- 11) 小泉修一, 最上由香里, 多田 薫, 篠崎陽一, 大澤圭子, 津田 誠, 高坂新一, 井上和秀: 細胞外ヌクレオチドセンサーP2Y6受容体とミクログリアの貧食. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 11, 2007
- 12) 大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵理, 井上和秀, 高坂新一: 細胞外ATP受容体P2Y12を介したミクログリアの突起伸展開調節機構の解析. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 12, 2007

3. 班会議発表

- 1) 大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵理, 高坂新一: 細胞外ATPによるミクログリア突起伸長の調節機構. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「グリアーニューロン回路網による情報処理機構の解明」平成19年度班会議, 東京, 1. 10, 2008

V. 競争的研究費獲得状況

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 (高坂新一)

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

「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 (高坂新一)

厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業

「神経変性タンパク質の細胞局所場における動態・フィブリル化のイメージングに基づく効率的な医薬品評価系の開発」分担研究者 (内野茂夫)

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 (高坂新一)

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 (内野茂夫)

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 (大澤圭子)

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、神経免疫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、臨床カンファレンス、臨床治験、病態診断法の開発などにも貢献している。当部の特徴は、MDとPhDが協力して、MSなど神経免疫疾患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研究の拠点となっているが、海外における評価も高まり、国際学会の招待講演や総説執筆の依頼を受ける回数が増えて来た。本年度は、ブラジルのリオデジャネイロで開催された13th International Congress of Immunologyのメジャーシンポジウムで、インバリエントT細胞に関する特別講演の機会を得たことなどが思い出に残る。これまでの免疫研究部の研究実績が認められたものと感じ喜んでいる。国際神経免疫学会(ISNI)や米国臨床免疫学会(FOCiS)の運営に貢献してきたが、山村はISNIの選挙でInternational advisory board member に推薦された。またFOCiSの年次学術集会(FOCiS 2007)の副会長(Co-Chair)として、臨床免疫学の発展に貢献した。また、海外医学雑誌2誌(Therapeutic Advances in Neurological Disorders, Immunotherapy)の編集に新たに携わることになった。

刊行物としては、英文原著15編、英文総説5編、英文書籍チャプター1件を出版したが、その中には、ヒトTh17細胞のケモカイン受容体発現に関する新知見(米免疫学会誌の巻頭論文)や、NKT細胞の新しい糖脂質リガンドの報告などが含まれている。その後、米科学アカデミー紀要(PNAS)にも論文がアクセプトされ、平成20年度の発展に繋がる成果があがっている。

研究の成果を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、セミナー開催や原稿執筆、監修などで援助した。また、12月には、六本木アカデミーヒルズにおいて第4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。400名を超える参加者があり日経新聞にも取り上げられた。10月1日には、テレビ朝日のHuman Science スペシャル(免疫研究スペシャル)において、当研究部における多発性硬化症研究が紹介された他、週刊ポストの医学記事の取材にも協力した。

その他に特記すべき事項としては、ドイツハノーバー医科大学のChristian KlemannとAnna Klemann夫妻が来日し18ヶ月の研究生生活をスタートしたこと、流動研究員の佐藤和貴郎君が、日本多発性硬化症協会から研究助成金を授与され、日本臨床免疫学会ミッドウインターセミナー2008でも優秀若手賞を授与されたこと、など枚挙に暇がない。若手は順調に伸びている。各室長はもとより流動研究員や兼任研究員まで文科省の研究費を獲得しているが、兼任研究員の林 幼偉医師(武蔵病院)は若手Bを獲得して、診療のない時間帯に神経研究所で研究活動に励んだ。今後、このような医師・研究者が増えれば、国立精神・神経センターはさらに活性化すると思う。

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、大学教授、助教授、講師、部長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。本年度は、三宅室長のグループで活躍した海江田研究員がハーバード大学への留学を果たした。これまでに8名の外国人研究者をドイツ、イギリス、ハンガリーから受け入れており、国際性豊かな研究環境を維持している。本年度は、初めての試みとして、第一回神経免疫サマースクールを1週間にわたって開講し(担当:大木室長)、優秀な若手が神経免疫学の重要性に目を開ききっかけを作った。

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：

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い、米・英・日の三か国国際共同研究の成果をNature Medicine誌に発表した(Nat Med 13: 492-497, 2007)。また英国との二国間共同研究も進めた。

2) NKT細胞とその糖脂質リガンドによる自己免疫病態修飾に関する研究：

2001年に発表した新しい合成糖脂質OCH (Nature 413: 531, 2001)の実用化に向けて、製薬企業と共同開発を継続した。関節炎を著明に抑制する新規糖脂質SGLを同定し、臨床応用の可能性を探った(Arthr Rheumat 56: 1836-1845, 2007)。NKT細胞研究では国際的に評価され、海外の書籍、雑誌の招請に応じて5編の英文総説を発表した。

ヒトCD4陽性NKT細胞の中に、内在性リガンドとインターロイキン2に反応し、大量のIL-5を産生する集団が存在することを明らかにした(J Immunol 179: 3452-3462, 2007)。

米国NIHのワクチン部門ChiefのJay A. Berzofsky博士と共同研究を行い、タイプII NKT細胞の基本的性状に関する知見を報告した(J Immunol 179: 5126-5136, 2007)。

3) 自己免疫発症機序に関する免疫学的研究：

林幼偉研究員は、脳炎惹起性ペプチドの脳炎惹起能と、疾患制御性T細胞の誘導能に相関関係のあることを示し、日本神経免疫学会から学会賞を授与された。

三宅室長は、京都大学坂口教授と関節炎自然発症モデル動物マウスを用いた共同研究を展開した。荒浪室長と田川研究員は、徳島大学松本教授との共同で、Aire遺伝子ノックアウトマウスにおける自己免疫性脳炎発症機構に関する研究を進めた。

4) MSの免疫的発症機構とテイルメイド医療実現に向けた開発的研究：

荒浪室長は、一部のMS患者の末梢血で増加するCD28陰性T細胞に着目し、同リンパ球が特定の自己抗原に反応することを明らかにし、新たな治療標的となりうることを示した。

明治薬科大学の佐藤準一教授との共同で、MS患者の末梢血T細胞の発現遺伝子プロファイルを解析して来たが、日本人およびハンガリー人の患者血液サンプルを用い、MS患者に特徴的な分子間ネットワークを明らかにした(Neurosci Lett 422: 30-33, 2007)。

5) Th17細胞の基本性状の解明と治療法開発に関する研究：

これまでヘルパーT細胞は、Th1とTh2の二種類に分類されて来たが、新たにインターロイキン17を産生するTh17細胞の存在が確認され、免疫学の教科書の大改訂が必要になった。当研究部では、Th17細胞の重要性にいち早く着目し、独自の視点で研究を進めている。荒浪室長と佐藤和貴郎研究員は、ヒトのTh17細胞がTh1細胞とは異なるケモカイン受容体を発現することを証明した。成果は米国免疫学会誌の巻頭にCutting Edge論文として掲載され、大きな反響があった(J Immunol 178: 7525-7529, 2007)。佐藤研究員は、日本多発性硬化症協会の研究助成を受けた他、日本臨床免疫学会ミッドウインターセミナー2008において優秀若手賞を授与された。

大木室長とChristian Klemannは、レチノイン酸受容体の合成アゴニストがTh17細胞の活性を修飾することなどを明らかにし、詳細な検討を進めた。

6) 腸内細菌叢の自己免疫疾患に及ぼす影響および制御性細胞MAIT細胞の研究：

三宅室長はMAIT細胞を欠損するMRIノックアウトマウスにおいて、各種炎症病態が修飾されることを確認した。同細胞に反応するモノクローナル抗体の作製を継続した。また東京医科歯科大学大学院生の横手医師は、抗生物質投与によって自己免疫性脳炎の発症が抑制されることを明らかにし、そのメカニズムに関する詳細な解析を進めた(論文投稿中)。

7) NR4A2分子の多発性硬化症病態における役割と治療法開発研究

大木室長と大阪医科大学大学院生の土居医師は、MSの末梢血T細胞で発現亢進の見られる分子の中から、核内オーファン受容体NR4A2に注目して、機能的解析を行った。その結果、同分子が炎症性サイトカインの制御に重要な役割を果たす転写因子であることを突き止めた (PNAS印刷中)。

さらにNR4A2を阻害するsiRNAによるEAE治療にも成功し、新しい創薬の標的として注目されるに至った。

8) その他

海外との国際共同研究も積極的に進めており、本年度はロンドン大学のDavid Baker教授、NIHのJay Berzofsky部長、イェール大学のMcMahon-Pratt教授との共同研究の成果が、国際雑誌に掲載された。また本年度は、NIHのJay Berzofsky部長とハーバード大学のVijay Kuchroo教授に国立精神・神経センターで国際セミナーをお願いした。

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

東京医科歯科大学、大阪医科大学、早稲田大学の大学院生、およびドイツハノーバー医科大学の医学生を預かり、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、京都大学神経内科の非常勤講師を務め、三宅は早稲田大学大学院理工学部の客員准教授、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(日本経済新聞、読売新聞、週刊ポスト、テレビ朝日)、医療相談、非営利団体「MSキャビン」のセミナーなどを通じて啓発活動を行った。主なものは以下：

テレビ朝日：Human Science スペシャル免疫研究スペシャル (放映10.1, 2007)

「多発性硬化症」の研究紹介 (山村コメント, 研究室映像)

週刊ポスト：医心伝身/多発性硬化症の早期発見にアクアポリン4抗体検査 (山村コメント1, 25, 2008)

医療関係の主な役職は以下のとおりである。

多発性硬化症治療ガイドライン改訂委員会評価・調整委員 (山村)

多発性硬化症治療ガイドライン委員会・顧問 (山村)

東京MS研究会代表世話人 (山村)

日本多発性硬化症協会医学顧問 (山村)

世界多発性硬化症協会連合医学顧問 (山村)

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の専門外来を担当し、約200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、治療方針決定の相談に当たっている。免疫グロブリン製剤やインターフェロン製剤の臨床治験では、治験責任医師を務めている。

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), 大木 (分担), 島村 (分担)
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)」山村 (分担)

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）」（分担）

厚生労働科学難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に対する調査研究（吉良班）」山村（分担）
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）」山村（分担）

厚生労働科学難治性疾患克服研究事業「自己免疫疾患に対する調査研究（山本班）」三宅（分担）

5) 学会活動：

日本神経免疫学会理事（山村）

Federation of Clinical Immunology Societies (FOCiS2007) 副会長 (Co-Chair)（山村）
International Society of Neuroimmunology (ISNI) International Advisory Board Member
（山村）

日本免疫学会評議員（山村）

日本神経学会評議員（山村）

日本臨床免疫学会評議員（山村）

FOCiS2008 プログラム委員（山村）

日本薬学会第128回年会シンポジウム企画委員（山村）

第20回日本神経免疫学会プログラム委員（山村）

第5回国際CD1/NKT細胞シンポジウム（2009年鎌倉）Vice President（山村）

日本免疫学会評議員（三宅）

日本免疫学会広報委員（三宅）

日本リウマチ学会評議員（三宅）

日本神経免疫学会評議員（三宅）

第20回日本神経免疫学会組織委員（三宅）

6) 雑誌編集など

日本神経免疫学会機関誌「神経免疫学」編集委員（山村）

Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology編集委員（山村）

Therapeutic Advances in Neurology (SAGE Press) editorial board member（山村）

Immunotherapy (Future Medicine Ltd.) editorial board member（山村）

7) その他：

山村と三宅はオランダの財団、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、山村は独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター「ライフサイエンスの国際比較調査」で調査委員を務めた（担当項目：免疫神経統合）。また、以下の国際学術誌の論文査読を行った：The Journal of Immunology（山村 8件）、Journal of Neuroimmunology（山村 2件）、Journal of Molecular Medicine（山村）、Neuroscience Letters（山村 2件）、Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry（山村）、Glycobiology（山村）、BMC Neurology（山村）、Journal of Neuropathology and Experimental Neurology（山村）、Human Immunology（三宅）、International Immunology（山村、三宅）、Arthritis Research & Therapy（三宅）、BBRC（山村、三宅）、Neuroscience Research（三宅）、Modern Rheumatology（三宅）、Pharmacological Research（三宅）、Expert Review of Clinical Immunology（三宅）

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kuroda R, Satoh J-I, Yamamura T, Anezaki T, Terada T, Yamazaki K, Obi T, Mizoguchi K: A novel compound heterozygous mutation in the DAPI2 gene in a patient with Nasu-Hakola disease. *J Neurol Sci* 252: 88-91, 2007
- 2) Satoh J-I, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H: TROY and LINGO-1 expression in astrocytes and macrophages/microglia in MS brains. *Neuropathol and Applied Neurobiol* 33: 99-107, 2007
- 3) Onoue H, Satoh J-I, Ogawa M, and Yamamura T: Detection of anti-Nogo receptor autoantibody in the serum of multiple sclerosis and controls. *Acta Neurologica Scand* 115: 153-160, 2007
- 4) Maresz K, Pryce G, Ponomarev ED, Marsicano G, Croxford JL, Shriver LP, Ledent C, Cheng, Carrier XE, Mann MK, Giovannoni G, Pertwee RG, Yamamura T, Buckley NE, Hillard CJ, Lutz B, Baker D, and Dittel BN: Direct Suppression of CNS Autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB₁ on neurons and CB₂ on autoreactive T cells. *Nat Med* 13: 492-497, 2007
- 5) Toba T, Murata K, Nakanishi K, Takahashi B, Takemoto N, Akabane M, Nakatsuka T, Imajo S, Yamamura T, Miyake S, Annoura H: Minimum structure requirement of immunomodulatory glycolipids for predominant Th2 cytokine induction and the discovery of non-linear phytosphingosine analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17: 278-2784, 2007
- 6) Kaieda S, Oki S, Tomi C, Yamamura T, Miyake S: Activation of invariant natural killer T cells by synthetic glycolipid ligands suppresses autoantibody-induced arthritis. *Arthr Rheumat* 56: 1836-1845, 2007
- 7) Sato W, Aranami T, Yamamura T: Cutting Edge. Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5-phenotype. *J Immunol* 178: 7525-7529, 2007
- 8) Satoh J-I, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H: Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo. *Neuropathology* 27: 245-256, 2007
- 9) Satoh J-I, Illés Z, Peterfalvi A, Tabunoki H, Rozsa C, and Yamamura T: Aberrant transcriptional regulatory network in T cells of multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 422: 30-33, 2007
- 10) Sakuishi K, Oki S, Araki M, Porcelli SA, Miyake S, Yamamura T: Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation. *J Immunol* 179: 3452-3462, 2007
- 11) Ambosino E, Terabe M, Halder RC, Peng J, Takaku S, Miyake S, Yamamura T, Kumar V, Berzofsky JA: Cross-regulation between type I and type II NKT cells in regulating tumor immunity: A new immunoregulatory axis. *J Immunol* 179: 5126-5136, 2007
- 12) Croxford JL, Pryce G, Jackson SM, Ledent C, Giovannoni G, Pertwee RG, Yamamura T, Baker D: Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 193: 120-129, 2008
- 13) Dondji B, Deak E, Goldsmith-Pestana K, Perez-Jimenez E, Esteban M, Miyake S, Yamamura T, McMahon-Pratt D. Intradermal activation of NKTi cells during DNA priming in heterologous

prime-boost vaccination enhances effector and memory T cell responses and protection against *Leishmania major* infection. *Eur J Immunol* 38: 706-719, 2008

- 14) Shimamura M, Huang YY, Okamoto N, Suzuki N, Yasuoka J, Morita K, Nishiyama A, Amano Y, Mishina T: Modulation of V α 19 NKT cell immune responses by α -mannosyl ceramide derivatives consisting of a series of modified sphingosines. *Eur J Immunol* 37: 1836-1844, 2007
- 15) Shimamura M, Huang YY, Okamoto N, Watanabe Y, Murakami Y, Kinoshita T, Hirabayashi Y, Murakata C, Ito Y, Ogawa T: Glycolipids with nonreducing end α -mannosyl residues that have the potential to activate invariant V α 19 NKT cells. *FEBS J.* 274: 2921-2932, 2007

(2) 著 書

- 1) Yamamura T: Invariant NKT cells and immune regulation in multiple sclerosis. In *Immune Regulation and Immunotherapy in Autoimmune Disease*. (Editor Jingwu Zhang). Springer, pp139-151, 2007
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症. 「誰にでもわかる神経筋疾患診療119番」(金澤一郎監修, 河原仁志編集), 日本プランニングセンター (千葉) pp. 205-212, 2007
- 3) 山村 隆: 神経疾患「多発性硬化症」の病態研究のあり方について. 「こころの健康科学研究の現状と課題—今後の研究のあり方について—」(財団法人 精神・神経科学振興財団監修, 久野貞子, 樋口輝彦編集) pp 254-255, 2007
- 4) 山村 隆: 「多発性硬化症の免疫病態の解明と治療法開発」 「こころの健康科学研究の現状と課題—今後の研究のあり方について—」(財団法人 精神・神経科学振興財団監修, 久野貞子, 樋口輝彦編集) pp 256-266, 2007
- 5) 大木伸司: 生化学辞典(第4版)(分担執筆)(担当;NKT細胞等50項目)(監修 今堀和友, 山川民夫), 東京化学同人 (東京), 2007

(3) 総 説

- 1) Miyake S, Yamamura T: Therapeutic potential of CD1d-restricted invariant natural killer T cell-based treatment for autoimmune diseases. *Int Rev Immunol* 26: 73-94, 2007
- 2) Yamamura T: Interleukin 17-producing T-helper cells and autoimmune diseases: Time for a paradigm shift? *Curr Rheumatol Reports* 9: 93-95, 2007
- 3) Miyake S, Yamamura T: NKT cells and autoimmune diseases: Unraveling the complexity. In T cell activation by CD1 and lipid antigens. (Edited by Branch D. Moody; Springer-Verlag), *Curr Topics Microbiol Immunol* 314: 251-265, 2007
- 4) Yamamura T, Sakuishi K, Illés Zs, Miyake S: Understanding the behavior of invariant NKT cells in autoimmune diseases. *J Neuroimmunol* 191: 8-15, 2007
- 5) 山村 隆: 第二のNKT細胞. 炎症と免疫. 15: 289-291, 2007
- 6) 三宅幸子, 山村 隆: NKT細胞の糖脂質認識と免疫制御. *実験医学*, 25: 978-983, 2007
- 7) 荒浪利昌, 山村 隆: NK細胞サブセットと難治性自己免疫疾患. *実験医学*, 25: 1315-1320, 2007
- 8) 山村 隆: 新しいNKT細胞と自己免疫. *感染・炎症・免疫* 37: 128-135, 2007
- 9) 山村 隆, 三宅幸子: Mucosal associated invariant T (MAIT) cells —MR1拘束性の新しいNKT細胞. *臨床免疫・アレルギー科* 48: 105-112, 2007

- 10) 山村 隆, 荒浪利昌: MS FRONTIER. 多発性硬化症のバイオマーカー. Current Insights in Neurological Science. 15: 10-11, 2007
- 11) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 山村 隆: Th17細胞と自己免疫疾患. 神経免疫学 15: 227-234, 2007
- 12) 林 幼偉, 山村 隆: 誘導型制御性T細胞の特徴. 臨床免疫・アレルギー科 48: 483-490, 2007
- 13) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 山村 隆: 話題. ヒトTh17細胞におけるケモカインリセプターの発現. 臨床免疫・アレルギー科 49: 89-94, 2008
- 14) Oki S, Miyake S: Invariant Natural Killer (iNKT) cells in asthma: A novel insight into the pathogenesis of asthma and the therapeutic implication of glycolipid ligands for allergic diseases. Allergol Int 56: 7-14, 2007
- 15) 大木伸司, 三宅幸子: 改変糖脂質抗原によるNKT細胞を介した免疫制御. 生化学(日本生化学会編) 79: 357-362, 2007

(4) その他

- 1) 山村 隆: 研究成果発表会. MSと上手く付き合う方法. セルフコントロールと症状に合わせた治療を. 「バナナチップス特別号」2006年多発性硬化症フォーラム報告 p: 7, 2007
- 2) 山村 隆: 研究成果発表会. イントロダクション. 個々の病態に合わせた医療を実現するために. 「バナナチップス特別号」2006年多発性硬化症フォーラム報告 p: 10, 2007
- 3) 山村 隆: 基礎免疫学の成果を臨床に. 米国臨床免疫学会連合集会 (FOCiS 2007) の開催にあたって. 週刊医学界新聞. 2007年4月16日 第2728号 (5)
- 4) 山村 隆: 自分に合ったMSの治療法 (テイラーメイド医療). MSニュース No. 143 15-20, 2007
- 5) 山村 隆: 医療相談会. MSニュース No. 143 25-30, 2007
- 6) 山村 隆: 治療研究最前線「腸内細菌と多発性硬化症」. 多発性硬化症情報誌「バナナチップス」 No. 53 16-19, 2007
- 7) 山村 隆: ライフサイエンス分野. 科学技術・研究開発の国際比較2008年版 (分担執筆. 神経免疫統合)

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: NK cells and multiple sclerosis: Do the innate cells mirror temporal disease activity? Pécs-Tübingen Neuroimmunology Days 2007, Pécs, 4. 13, 2007
- 2) Yamamura T: Regulatory cells and experimental autoimmune encephalomyelitis. Pécs-Tübingen Neuroimmunology Days 2007, Pécs, 4. 14, 2007
- 3) Yamamura T: Regulatory roles of invariant T cells in autoimmune inflammation. Main Symposium. Mechanisms of inflammatory diseases. 13th International Congress of Immunology. Rio, Brazil, 8. 22, 2007
- 4) Yamamura T: Regulation of Autoimmune Diseases by Invariant T-cells (NKT cells and MAIT cells). The 20th NAITO Conference on Innate Immunity in Medicine and Biology [III], Shonan Village Center, 10. 12, 2007
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症の臨床免疫学. Plenary lecture 3. 第35回日本臨床免疫学会総会, 大阪, 10. 20, 2007
- 6) Yamamura T: Microarray analysis identifies distinct subgroups of Japanese multiple

sclerosis patients. Panel Session 5 Advancing Microarray Technology in Geriatric Psychoneuropharmacology, 7th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), San Diego, USA, 11. 1, 2007

- 7) Yamamura T: The role of IL-5 producing NK and NKT cells in the human immune homeostasis. Symposium 8. Human immunity and immune intervention. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology, Tokyo, 11. 21, 2007
- 8) Yamamura T: Regulatory networks in the immune system. International Symposium on Multiple Sclerosis- advances in basic research and immunotherapy - Im Hörsaalzentrum des Katholischen Klinikums Bochum, Bochum, Germany, 12. 8, 2007
- 9) 山村 隆, 作石かおり, 三宅幸子: NKT細胞の糖脂質認識と免疫制御. シンポジウム 5S2. 糖鎖による分子複合体形成のダイナミクス・その制御と破綻. BMB2007 (第30回日本分子生物学会・第80回日本生化学会大会合同大会), 12. 15, 2007
- 10) 山村 隆: 多発性硬化症の治療標的の探索. 自己免疫疾患の新しい治療標的. 日本薬学会第128年会シンポジウム・自己免疫疾患の治療薬開発-病態の多様性を見据えて, 3. 28, 2008
- 11) 三宅幸子: インバリアントNKT細胞による自己免疫の制御. シンポジウム. 第51回日本リウマチ学会, 横浜, 4. 26, 2007
- 12) 三宅幸子: NKT細胞の糖脂質認識と免疫制御. 第128回日本薬学会, 横浜, 3. 28, 2008

(2) 国際学会

- 1) Miyake S, Oki S, Yamamura T: Activation of macrophages by glycolipid ligands for iNKT cells. Keystone symposia, The Macrophage, Colorado, April 11-16, 2007
- 2) Terabe M, Ambrosino E, Takaku S, Peng J, Miyake S, Halder R, Yamamura T, Kumar V, Berzofsky JA: Type II NKT cells suppress tumor immunosurveillance enhanced by type I NKT cells. 94th Annual Meeting of The American Association of Immunologists, Inc. Miami Beach, Florida, USA, 5. 19, 2007
- 3) Miyake S, Kaieda S, Oki S, Yamamura T: IFN-gamma inhibits inflammatory arthritis via suppression of mast cell activation. 94th Annual Meeting of The American Association of Immunologists, Inc. Miami Beach, Florida, USA, 5. 21, 2007
- 4) Tagawa A, Aranami T, Matsumoto M, Yamamura T: Differential effects of Aire gene deficiency on the development of autoimmune encephalomyelitis induced by two representative myelin peptides. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6. 8, 2007
- 5) Aranami T, Miyake S, Yamamura T: CD11c on NK cells mirrors the temporal disease activity of multiple sclerosis. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6. 10, 2007
- 6) Doi Y, Oki S, Miyake S, Yamamura T: Functional involvement of NR4A2 in the pathogenesis of multiple sclerosis. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6. 10, 2007
- 7) Oki S, Fujita M, Ootsuka T, Tomi C, Mizuno M, Kaieda S, Yamamura T, Miyake S: Functional analysis of carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6. 10, 2007
- 8) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Obstructing regulatory T cells as a strategy used by dangerous self-peptide. Mini-symposium-35. Regulatory T cells I. 13th International Congress of Immunology. 8. 23, 2007

- 9) Doi Y, Oki S, Miyake S, Yamamura T: Functional involvement of NR4A2 in the pathogenesis of multiple sclerosis. The 20th NAITO Conference on Innate Immunity in Medicine and Biology [III] , Shonan Village Center, 10. 11, 2007
 - 10) Osoegawa M, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Kira J: Temporal and geographical changes of multiple sclerosis phenotype in Japanese: nationwide survey results over 30 years. ECTRIMS2007, Prague, Czech, 10. 12, 2007
 - 11) Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Yamamoto T, Yoshimura M, Aoki Y, Saitoh Y, Endo F, Murata M, Sato W, Aranami T, Yamamura T, Takano R, Takahashi T: Clinical characteristics of anti-aquaporin-4 antibody positive opticospinal multiple sclerosis patients: frequent association of brain lesions on MRI and ineffective outcome of interferon beta 1b therapy. ECTRIMS2007, Prague, Czech, 10. 13, 2007
 - 12) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Obstructing regulatory T cells as a strategy used by dangerous self-peptide. ECTRIMS 2007, Prague, Czech, 10. 13, 2007
 - 13) Illés Zs, Yamamura T: $V\alpha 7. 2$ - $J\alpha 33$ mucosal-associated invariant T-cells accumulate in multiple sclerosis and CIDP lesions in contrast to a deficiency of $V\alpha 24$ - $J\alpha Q$ NKT cells. ECTRIMS2007, Prague, Czech, 10. 13, 2007
 - 14) Yago T, Tajima R, Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S: MRI-Restricted $V\alpha 19i$ T Cells Ameliorate Murine Models of Arthritis. 2007 ACR (American College of Rheumatology), Annual Scientific Meeting, Boston, USA, 11. 9, 2007
 - 15) Terabe M, Ambrosino E, Halder R, Peng J, Takaku S, Miyake S, Yamamura T, Kumar V, Berzovsky JA: A new immunoregulatory axis defined by type I and type II NKT cells to regulate tumor immunity. Keystone Symposium. Keystone, Colorado, 2. 24-2. 29, 2008
- (3) 一般学会
- 1) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: EAE寛解期に誘導されるCD69 + CD103 + の制御性T細胞はEAE寛解維持・再誘導抑制を担う。第19回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 4. 12, 2007
 - 2) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 三澤多真子, 山村 隆: 多発性硬化症再発治療薬の創薬ターゲット: NF- κ Bによる遺伝子発現制御系。第19回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 4. 12, 2007
 - 3) 土居芳充, 大木伸司, 三宅幸子, 山村 隆: 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。第19回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 4. 12, 2007
 - 4) 荒浪利昌, 三宅幸子, 山村 隆: MS寛解期ナチュラルキラー細胞CD11cは疾患活動性を反映する。第19回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 2007. 4. 12, 2007
 - 5) 横手裕明, J. Ludovic Croxford, 水澤英洋, 三宅幸子, 山村 隆: 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。第19回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 4. 13, 2007
 - 6) 田島良亮, 海江田信二郎, 大木伸司, 三宅幸子: 抗体誘導関節炎におけるNKT細胞の機能解析。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会・第16回国際リウマチシンポジウム, 横浜, 4. 27, 2007
 - 7) 海江田信二郎, 田島良亮, 大木伸司, 坂口志文, 三宅幸子: SKGマウスにおける結核死菌投与による関節炎の誘導。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会・第16回国際リウマチシンポジウム 横浜, 4. 27, 2007
 - 8) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 三澤多真子, 山村 隆: MSの再発と寛解で発現差異を呈する末梢血T細胞

胞遺伝子群のネットワーク解析. 第48回日本神経学会総会学術集会, 名古屋, 5. 17, 2007

- 9) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: CD69⁺CD103⁺陽性の誘導性CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性T細胞はEAEの寛解維持と再誘導抑制を担う. 第48回日本神経学会総会学術集会, 名古屋, 5. 17, 2007
- 10) 小川雅文, 林 幼偉, 岡本智子, 山本敏之, 塚本 忠, 村田美穂, 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. 第48回日本神経学会総会学術集会, 名古屋, 5. 17, 2007
- 11) 横手裕明, J. Ludovic Croxford, 三宅幸子, 水澤英洋, 山村 隆: 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. 第48回日本神経学会総会学術集会, 名古屋, 5. 17, 2007
- 12) 土居芳充, 大木伸司, 三宅幸子, 山村 隆: 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. ワークショップ2, 第35回日本臨床免疫学会, 大阪, 10. 19, 2007
- 13) 横手裕明, J. Ludovic Croxford, 水澤英洋, 大木伸司, 三宅幸子, 山村 隆: 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. ワークショップ2, 第35回日本臨床免疫学会, 大阪, 10. 19, 2007
- 14) Oki, S., D. Ichikawa, T. Yamamura, and S. Miyake: プロテオミクスを用いた穴ジエーT細胞内タンパク質の解析. ワークショップ16 免疫寛容と免疫制御. 第37回日本免疫学会総会, 東京, 11. 20, 2007
- 15) Yago, T., S. Kaieda, S. Oki, T. Yamamura, and S. Miyake: MRI拘束性T細胞によるマウス関節炎モデルの制御. 第35回日本臨床免疫学会, 大阪, 11. 21, 2007
- 16) Sato, W., T. Aranami, and T. Yamamura: ヒトのTh17細胞はCCR2⁺CCR5⁻の表現型を示す. ワークショップ38 ヘルパーT細胞. 第37回日本免疫学会総会, 東京, 11. 22, 2007
- 17) Yokote, H., J. L. Croxford, H. Mizusawa, S. Oki, S. Miyake, and T. Yamamura: 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. ワークショップ40 臓器特異的自己免疫疾患I: 自己免疫疾患の病因. 第37回日本免疫学会総会, 東京, 11. 22, 2007
- 18) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 危険な自己ペプチドが用いる手段としての制御性T細胞の阻害. ワークショップ43 臓器特異的自己免疫疾患II: 自己免疫疾患のエフェクターとその制御. 第37回日本免疫学会総会, 東京, 11. 22, 2007
- 19) Tagawa A, Aranami T, Matsumoto M, Yamamura T: Differential effects of Aire gene deficiency on the development of autoimmune encephalomyelitis induced by two representative myelin antigens. 第37回日本免疫学会総会, 東京, 11. 22, 2007
- 20) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆: Th1制御分子TIM-3発現を欠くCD28陰性Th1細胞の多発性硬化症における増加. 第37回日本免疫学会総会, 東京, 11. 22, 2007

(4) その他

- 1) 山村 隆: NKT細胞の糖脂質認識と免疫制御. 特別セミナー. 理研フロンティア, 和光, 4. 5, 2007
- 2) Yamamura T: Symposist in the Symposium: Management of multiple sclerosis in Germany, Japan, Serbia and Hungary. Pécs-Tübingen Neuroimmunology Days 2007, Pécs, 4. 14, 2007
- 3) Yamamura T: Hygiene hypothesis and multiple sclerosis. Max-Planck Institut für Neurobiologie. Martinsried, Germany, 4. 16, 2007
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症と衛生仮説. 第5回新潟多発性硬化症研究会, 新潟, 6. 14, 2007
- 5) 山村 隆: 神経免疫学の現状と将来の展望, 第一回神経免疫サマースクール, 小平, 7. 23, 2007
- 6) 山村 隆: 衛生仮説と多発性硬化症. 東京MS研究会, 東京, 9. 7, 2007

- 7) 山村 隆: 他分野との交流, 国際的活動の展開. イブニングディスカッションーみんなで考えよう「臨床免疫学ー現状と展開」日本臨床免疫学会, 大阪, 10. 19, 2007
- 8) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 第9回中国・四国神経免疫研究会. 岡山, 10. 27, 2007
- 9) Yamamura T: NKT cells and MAIT cells: How do they naturally regulate autoimmunity? La Jolla Institute of Allergy and Immunology, La Jolla, CA, 10. 31, 2007
- 10) 山村 隆: 多発性硬化症の治療. MS友の会東京支部. 第32回総会 医療講演. 東京, 11. 4, 2007
- 11) 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. 8, 2007
- 12) 山村 隆: 第24回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース. 一創薬のための知的相互交流ー自己免疫病におけるパラダイムの変化について. 東京, 11. 28, 2007
- 13) 山村 隆: 日本人MSの増加の原因に迫る. 基礎研究の進歩. 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4回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12. 16, 2007
- 14) 山村 隆: MS医療の最前線: これからどうなる? 第3部 シンポジウム. 第4回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12. 16, 2007
- 15) 山村 隆: 「MR1拘束性 (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」平成19年度厚生労働科学研究こころの健康科学 (神経分野) 研究成果発表会 (研究者向け), 東京. 2. 5, 2008
- 16) 山村 隆: 多発性硬化症の診断と治療を巡って. 第1回北海道神経免疫フォーラム21. 札幌, 2. 8, 2008

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 荒浪利昌: 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎におけるCD4陽性CD28陰性T細胞の解析. 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19年度班会議. 東京, 12. 5, 2007
- 2) 山村 隆, 大木伸司: 自己免疫誘導性Th17細胞の分化制御メカニズムに関する研究 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー予防・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. 6, 2007
- 3) 山村 隆, 横手裕明, 大木伸司, 三宅幸子: 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研究. 厚生労働省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 平成19年度 班会議. 東京, 12. 14, 2007
- 4) 山村 隆, 土居芳充, 大木伸司, 三宅幸子: 多発性硬化症の病原性T細胞におけるNR4A2の役割. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成19年度班会議, 東京, 1. 23, 2008
- 5) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 荒浪利昌: ヒトTh17細胞のケモカイン受容体. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成19年度班会議, 東京, 1. 23, 2008
- 6) 三宅幸子: 免疫寛容に重要な分子に関する研究. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業. 自己免疫疾患に関する調査研究班, 平成19年度班会議, 東京, 1. 24, 2008

V. 競争的研究資金獲得状況

部員が競争的に獲得した研究資金および事業は以下のとおりである.

厚生労働科学こころの健康科学研究事業 (主任山村)

文部科学省科学研究費補助金・基盤研究S（主任山村）
文部科学省科学研究費補助金・基盤研究B（主任三宅）
文部科学省科学研究費補助金・基盤研究C（主任大木）
文部科学省科学研究費補助金・若手スタートアップ（主任荒浪）
文部科学省科学研究費補助金・若手研究B（主任林）
上原記念生命科学財団研究助成（主任山村）

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。研究助手の吉田満吏子、菅野集と外来研究員の西浦由貴は退職した。今年度から小林さゆり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
- (流動研究員) 渋谷典広, 石上磨里, 津金麻実子
- (外来研究員) 田村美子, 西浦由貴
- (研 究 生) 大西悠亮
- (研 究 助 手) 木村由佳, 庄山敦子, 吉田満吏子, 菅野 集, 小林さゆり

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、硫化水素感受性分子を遺伝子レベルで探索し、感受性分子を同定した。また、硫化水素生産酵素を同定し、放出機構も明らかになってきた。さらに、神経の酸化ストレスへの保護作用のメカニズムも明らかになりつつあり、神経疾患への応用について検討を始めている。

3. 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、この技術を新しい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に対して特異的ノックダウンを誘導するsiRNAのスクリーニングとその改良方法について検討した。ヒトゲノムDNAのメチル化と疾患との関連研究については、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内のメチル化量とその発現量との間に逆相関の関係があることをin vitroの実験で証明し報告した。

III. 社会活動

1. 2009年度日本国際賞候補者推薦 (木村部長)
2. The Open Journal of Nitric Oxide, Bentham Science Publisher, Editorial Advisory Board Member (木村部長)
3. 日本薬理学会 学術評議員 (木村部長)
4. 羊土社「バイオテクノロジージャーナル」「実験医学」のアドバイザー (北條室長)
5. Molecular and Cellular Neuroscience, The BioTechniques, FEBS J等の学術誌の投稿論文の査読(北條室長)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, Doeller JE, Kraus DW, Tao L, Jiao X, Scalia R, Kiss L, Szabo C, Kimura H, Chow CW, Lefer DJ Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104, 11560-11565, 2007. PMID: 17878306
- 2) Tsugane M, Nagai Y, Kimura Y, Oka J and Kimura H Differentiated astrocytes acquire sensitivity to hydrogen sulfide that is diminished by the transformation into reactive astrocytes. Antioxidants & Red. Signal. 9, 257-269, 2007. PMID: 17115938
- 3) Umemura K and Kimura H Hydrogen sulfide enhances reducing activity in neurons: Neurotrophic role of H₂S in the brain? Antioxid. Redox Signal. 9, 2035-2042, 2007. PMID: 17822366
- 4) Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim S-R, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yshida T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N and Sawada J CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. Pharmacogenetics & Genomics 17, 461-471, 2007. PMID: 17558302
- 5) Hohjoh H, Fukushima T: Marked change in microRNA expression during neuronal differentiation of human teratocarcinoma NTera2D1 and mouse embryonal carcinoma P19 cells. BBRC 362: 360-367, 2007
- 6) Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J, Hohjoh H: Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders. Mol Psychiatry 12: 593-600, 2007
- 7) Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J, Hohjoh H: The possible association between epigenetic aberration in DNA methylation in RELN and psychiatric disorders. Mol Psychiatry 12: 519, 2007
- 8) Hohjoh H, Fukushima T: Expression profile analysis of microRNA (miRNA) in mouse central nervous system using a new miRNA detection system that examines hybridization signals at every step of washing. Gene 391: 39-44, 2007

(2) 著 書

- 1) 北條浩彦: 「序」, 「リアルタイムPCRの原理」, 「リアルタイムPCRの定量法」, 「マイクロRNA発現解析」, 「DNAメチル化程度の判定」. リアルタイムPCR実験ガイド, 編集: 北條浩彦, 羊土社, 東京, pp3-4, pp20-38, pp114-122, pp149-156, 2007

(3) 総 説

- 1) 木村英雄 「NO, CO, H₂S によるシグナル伝達」 Clinical Neuroscience 25, 864-867. 2007

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Ohnishi Y, Toyoda A, Sakaki, Y, Tokunaga K, Hohjoh H: Sequence analysis of small non-coding RNAs present in preimplantation mouse embryos. 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, California, USA., 10. 23, 2007
- 2) Hohjoh H, Ohnishi Y, Tamura Y, Yoshida M, and Tokunaga K: Assay system for evaluation of allele-specific gene silencing by RNA interference (RNAi). 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, California, USA., 10. 23, 2007
- 3) Ohnishi Y., Tamura Y., Yoshida M., Tokunaga K., and Hohjoh H: Assessment system for allele-specific gene silencing by RNA interference with mutant and wild-type reporter alleles. RNAi Europe, Barcelona, Spain, 9. 20, 2007

(2) 一般学会

- 1) 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. (年会優秀発表賞ミニシンポジウム)
- 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の, 分化および reactive化に伴う変化. Neuro2007 (第30回日本神経科学大会, 第50回日本神経化学学会大会, 第17回日本神経回路学会大会合同学会), 横浜 9. 10, 2007
- 3) 木村由佳, 木村英雄: 硫化水素は, 神経細胞内およびミトコンドリア内のグルタチオン量を増大する 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 横浜 12, 13, 2007 (口頭発表)
- 4) 木村由佳, 木村英雄: 硫化水素は, 神経細胞内およびミトコンドリア内のグルタチオン量を増大する 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜 12, 14, 2007 (ポスター発表)
- 5) 大西悠亮, 豊田 敦, 十時泰, 徳永勝士, 榊 佳之, 北條浩彦: マウス初期胚におけるマイクロRNAの変化. 第30回日本分子生物学会, 横浜. 12. 11, 2007

3. 競争的資金

厚生労働科学研究費補助金・こころの健康科学研究事業 (主任研究者 北條室長)

日本学術振興会科学研究費補助金・萌芽研究 (主任研究者 北條室長)

国立遺伝学研究所共同研究 A (主任研究者 北條室長)

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、筋ジストロフィーの病態の解明とモデル動物の開発を基盤として、治療法を開発することを任務としている。方法としては、遺伝子治療、幹細胞移植治療に特に注目しているが、その内、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に対するアンチセンス・モルフォリ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。

一方、平成13年度から重症で進行性の経過を辿る筋ジストロフィー犬の飼育及び実験を中型実験動物研究施設で行ってきたが、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。小型のモデル動物では解明の難しい病態・治療研究を進めることを心がけている。

現在の本研究部の最も大きな課題は、筋ジストロフィー、特に Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する治療研究を臨床に展開することにある。センター病院の臨床医、治験に関わるスタッフと協調して、科学的、倫理的に治験を推進し、しかもその内容は国際的に公開される性質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。福島和広は所属大学院である信州大学から医学博士の称号を受けた。大島幸子と谷端淳、本橋紀夫は博士課程を修了し、博士号を取得見込である。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 (兼任), 岡田尚巳 |
| (併 任 研 究 員) | 尾方克久, 山本敏之, 吉村まどか |
| (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, 深田宗一朗, 横田俊文, 藤井洋子 |
| (流 動 研 究 員) | 辛 鎮洪, 笠原優子 (19.5~), 田中久美子 (~19.6),
Ampong Beryl Nyamekye (~19.10), 青木吉嗣 (19.11~) |
| (外 来 研 究 員) | 矢田英理香, 西山章代, 前田倫子, 竹野勇一 (~19.9),
増田 智 (~19.11), 澤田正義 (19.12~), 田中久美子 (19.7~20.1) |
| (研 究 生) | 浦澤延幸, 大島幸子, 木下和枝, 島崎雅司, 鈴木直輝, 谷端 淳,
本橋紀夫, 弓削田直子, 小林正典, 福島和広, 池本 円, 高山一成, 齊藤
崇, 青木吉嗣 (~19.10), 松本大和 (19.7) |
| (研 究 見 習 生) | 増淵菜弥, 伊藤尚基, 下山瑞樹, 松浦 巧, 佐藤穂高, 工藤博雄 (19.8),
足立謙一 (20.2~20.3), 伊藤寛子 (20.2~20.3), 高曾根 健 (20.2~20.3),
兼先宏典 (20.3~) |
| (センター研究助手) | 中川良子, 原野千加, 三浦亜矢子 (~19.10), 星野久美 (20.1~) |
| (研 究 雇 上) | 竹内和子, 加固貴美子, 高橋恵利子 (~19.5), 中込由美 (19.7~),
星野久美 (19.10~19.12) |

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年以来続けているマイクロ・ジストロフィン遺伝子とアデノ随伴ウイルスベクターを用いた取り組みを、筋ジストロフィー犬を対象として継続した他、エクソン・スキッピングについて、大きな進歩が認められた。筋ジストロフィー犬で行ってきたジストロフィン遺伝子のエクソン6と8のスキップに加えて、エクソン52を欠失したmdx52マウスにおいてエクソン51及びエクソン45-55スキップの有効性と安全性の検証を進めた。

(2) 幹細胞再生移植治療

筋衛星細胞に関する研究が国際学会と国際一流誌で高く評価された。今年度は、骨格筋のもう一つの幹細胞であるSide Population (SP) 細胞について、筋衛星細胞と協調して筋再生を制御している可能性が考えられることを明らかにした。

(3) 分子病態の解明から新たな治療へ

筋ジストロフィー犬の心障害に関して進めてきた研究が、循環器病学、最高の雑誌であるCirculation誌に受理されたことが特筆される。筋ジストロフィー犬の心臓では作業心筋が障害される以前に刺激伝導系のPurkinje線維が障害されることを見出した。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

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が呼吸障害のため、生後1週間以内に死亡することである。これまで、分娩のストレスを軽減するために予定的帝王切開を行ってきた。今年度、臍帯血のCK値について測定を試みたところ、増加は目立たないことが判明した。筋ジストロフィー犬新生仔については、肺呼吸の開始こそが筋変性の引き金になっている可能性が高い。

III. 社会的活動

研究領域及び一般社会に対して、国内外で以下のような活動を進めた。

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4度目の研究班である「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」班を組織し、活動を始めた。今後の治療のためには、遺伝子診断を含む患者さんの登録を進めることが重要と考え、様々な機会を通じてアピールを行ったところ、多くの関係者の皆さんの理解を得て、平成20年度の精神・神経疾患研究委託費の新たな研究課題として取り上げられたことは大きな喜びである。

(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、札幌で開催された全国大会、埼玉県、愛知県で開催された地区大会で講演し、啓蒙に努めた。

(3) これまで進めてきた研究を臨床に展開するために、武蔵病院と筋ジス連絡協議会を設置して活動を進めてきたが、今年度は引き続き市民講座を開催すると共に、平成20年3月Washington D.C.で開催されたCooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) のmeetingに参加し、臨床治験への準備を具体的に始めたことが特筆される。

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

数多くの国際一流誌から査読を求められた。また、米国・保健機関 (NIH)、米国筋ジストロフィー

協会(MDA), フランス筋ジストロフィー協会(AFM), オランダ筋ジストロフィー親と患者の会(PPMP) などから大型グラントの審査を求められた。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

米国の国立小児医療センターのE. Hoffman部長の研究グループとの共同研究が極めて重要な役割を果たした。招待を受けて平成19年9月及び平成20年3月渡米し, 治療研究について相談を進めた。特に3月の渡米では, 日本側の研究チームと臨床側の治験推進グループと共に会議に参加することができた。今後日本側としては同部長の推進している筋ジストロフィーに対して治療を進めるための国際組織であるCINRGの一員として筋ジストロフィーに対する治療を推進することが期待されている。一方, こうした米国と動きを一にして欧州ではTREAT-NMDの活動が極めて活発である。今後, TREAT-NMDとも協調してDMD患者さんの登録を進める必要がある。

4. 競争的研究費

平成18年度から交付を受けている厚生労働科学研究費補助金の「こころの健康科学研究事業」による「骨髄間質由来筋前駆細胞と筋ジストロフィー犬を用いた筋ジストロフィーに対する細胞移植治療法の開発」に加えて, 平成19年度からは, 「医療技術実用化総合研究事業に関わる基礎研究成果の臨床応用推進研究」による「アンチセンス・モルフォリンによるDuchenne型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療に向けた臨床応用研究」を推進した。尚, 平成20年度からは, 文部科学省の再生医療実現化プロジェクトによる「筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発」についても, 研究を進める予定としている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) 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.* Jan 29;176 (3): 329-41, 2007
- 2) Fukushima K, Nakamura A, Ueda H, Yuasa K, Yoshida K, Takeda S, Ikeda SI: Activation and localization of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the skeletal muscle of the muscular dystrophy dog (CXMDJ). *BMC Musculoskelet Disord* Jun 28;8: 54, 2007
- 3) Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, Fukada SI, Yoshimura T, Itoyama Y, Aoki M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS. *J Clin Invest.* Sep;117 (9) : 2468-76, 2007
- 4) Yuasa K, Yoshimura M, Urasawa N, Ohshima S, Howell JM, Nakamura A, Hijikata T, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Injection of a recombinant AAV serotype 2 into canine skeletal muscles evokes strong immune responses against transgene products. *Gene Ther.* Sep;14(17): 1249-60, 2007
- 5) Fukada S, Uezumi A, Ikemoto M, Masuda S, Segawa M, Tanimura N, Yamamoto H, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle. *Stem Cells* Oct;25 (10) : 2448-59, 2007
- 6) Hirasaka K, Kohno S, Goto J, Furochi H, Mawatari K, Harada N, Hosaka T, Nakaya Y,

- Ishidoh K, Obata T, Ebina Y, Gu H, Takeda S, Kishi K, Nikawa T: Deficiency of Cbl-b gene enhances infiltration and activation of macrophages in adipose tissue and causes peripheral insulin resistance in mice. *Diabetes*. Oct;56 (10) : 2511-22, 2007
- 7) Ikemoto M, Fukada S, Uezumi A, Masuda S, Miyoshi H, Yamamoto H, Wada MR, Masubuchi N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Autologous transplantation of SM/C-2. 6 (+) satellite cells transduced with micro-dystrophin CS1 cDNA by lentiviral vector into mdx mice. *Mol Ther*. Dec;15 (12) : 2178-85, 2007
 - 8) Fukada S, Yamamoto Y, Segawa M, Sakamoto K, Nakajima M, Sato M, Morikawa D, Uezumi A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Yamamoto H: CD90-positive cells, an additional cell population, produce laminin $\alpha 2$ upon transplantation to dy3k/dy3k mice. *Exp Cell Res*. Jan 1;314 (1) : 193-203, 2008
 - 9) Yuasa K, Nakamura A, Hijikata T, Takeda S: Dystrophin deficiency in canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ) alters myosin heavy chain expression profiles in the diaphragm more markedly than in the tibialis cranialis muscle. *BMC Musculoskelet Disord*. Jan 9;9: 1, 2008
 - 10) Nakatani M, Takehara Y, Sugino H, Matsumoto M, Hashimoto O, Hasegawa Y, Murakami T, Uezumi A, Takeda S, Noji S, Sunada Y, Tsuchida K: Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J*. Feb;22 (2) : 477-87, 2008
 - 11) Ideno J, Mizukami H, Kakehashi A, Saito Y, Okada T, Urabe M, Kume A, Kuroki M, Kawakami M, Ishibashi S, Ozawa K: Prevention of diabetic retinopathy by intraocular soluble flt-1 gene transfer in a spontaneously diabetic rat model. *Int J Mol Med* Jan;19 (1) : 75-79, 2007
 - 12) Takei Y, Mizukami H, Saga Y, Yoshimura I, Hasumi Y, Takayama T, Kohno T, Matsushita T, Okada T, Kume A, Suzuki M, Ozawa K: Suppression of ovarian cancer by muscle-mediated expression of soluble VEGFR-1/Flt-1 using adeno-associated virus serotype 1-derived vector. *Int J Cancer* Jan 15;120 (2) : 278-84, 2007
 - 13) Nakata M, Okada T, Ozawa K, Yada T: Resistin induces insulin resistance in pancreatic islets to impair glucose-induced insulin release. *Biochem Biophys Res Commun* Feb 23;353 (4): 1046-51, 2007
 - 14) Liu Y, Okada T, Nomoto T, Ke X, Kume A, Ozawa K, Xiao S: Promoter effects of adeno-associated viral vector for transgene expression in the cochlea in vivo. *Exp Mol Med* Apr 30;39 (2) : 170-75, 2007
 - 15) Ito T, Okada T, Miyashita H, Nomoto T, Nonaka-Sarukawa M, Uchibori R, Maeda Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Shimada K, Ozawa K: Interleukin-10 expression mediated by an adeno-associated virus vector prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res* Sep 28; 101 (7) : 734-41, 2007
 - 16) Ito T, Okada T, Mimuro J, Miyashita H, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Sakata Y, Shimada K, Ozawa K: Adenoassociated virus-mediated prostacyclin synthase expression prevents pulmonary arterial hypertension in rats. *Hypertension* Sep;50 (3): 531-36, 2007

- 17) Kobayashi M, Okada T, Murakami T, Ozawa K, Kobayashi E, Morita T: Tissue-targeted in vivo gene transfer coupled with histone deacetylase inhibitor depsipeptide (FK228) enhances adenoviral infection in rat renal cancer allograft model systems. *Urology* Dec;70 (6) : 1230-36, 2007

(2) 著 書

- 1) Miyagoe-Suzuki Y, Uezumi A, Takeda S: Side Population (SP) cells and skeletal muscle differentiation. Recent advances of skeletal muscle differentiation, *Research Signpost*, 37/661 (2), Fort P. O., Trivandrum-695 023, Kerala, India, 2007
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィー治療法研究の進歩. ころの健康科学研究の現状と課題 II . 3. 3: 315-327, 2007
- 3) 武田伸一: ジストロフィン欠損における新たな分子病態. 小児神経学の進歩 第36集: 132-138, 2007

(3) 総 説

- 1) 武田伸一: 国立精神・神経センターにおける筋ジストロフィー研究の成果. 週刊社会保障, No. 2426: 31, 2007
- 2) Suzuki N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Future Neurology* 2 (1) : 87-96, 2007
- 3) 岡田尚巳, 武田伸一: 遺伝子導入「筋ジストロフィー 現在と未来」*Clinical Neuroscience* 26 (2): 204-206, 2008
- 4) 湯浅勝敏, 土方貴雄, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療における骨格筋への遺伝子デリバリー. *Drug Delivery System* 22 (2): 140-147, 2007
- 5) 西山章代, 武田伸一: 骨格筋への *in vivo* 遺伝子導入. *バイオテクノロジージャーナル* 7: 183-187, 2007
- 6) 本橋紀夫, 武田伸一: 筋肉の再生. *THE BONE* 21 (4): 61-64, 2007
- 7) 辛 鎮洪, 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療戦略. *BRAIN and NERVE* 59 (4): 415-424, 2007
- 8) 吉田幹晴: ジストロフィン複合体におけるタンパク質間相互作用. *生体の科学* 58 (5) : 440-441, 2007
- 9) 吉田幹晴: サルコグリカノパチー. *Clinical Neuroscience* 26 (2): 152-153, 2008
- 10) Okada T, Ozawa K: Vector-producing tumor-tracking multipotent mesenchymal stromal cells for suicide cancer gene therapy. *Front Biosci* 13: 1887-1891, 2008

(4) そ の 他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療, 神経難病と難病ネットワーク—あきらめないで治療とケア—. 第27回日本医学会総会, 大阪, 4. 7, 2007
- 2) Takeda S: AAV vector-mediated approaches to dystrophic dogs. 7th Japanese-French Workshop “Development of molecular therapy toward muscular dystrophy”, Hayama, 6. 9,

2007

- 3) Suzuki N, Motohashi N, Miyagoe-Suzuki Y, Yoshimura Y, Itoyama Y, Aoki M, Takeda S: Nitric oxide production results in disuse-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal nitric oxide synthase. 7th Japanese-French Workshop “Development of molecular therapy toward muscular dystrophy”, Hayama, 6. 8, 2007
- 4) Takeda S: Pre-clinical evidence from animal models-What preclinical evidence is needed from animal models to proceed to clinical trial: grip strength, exercise: physiological measurements?. Treat-NMD workshop for “Outcome measures for experimental studies in Duchenne muscular dystrophy” Naarden (Amsterdam), The Netherlands, 6. 30, 2007
- 5) Takeda S: Molecular signature of quiescent satellite cells and their potential as a therapeutic tool for muscular dystrophy. FASEB Summer Research Conference Skeletal muscle Satellite and Stem Cells, Indian Wells, California, 7. 15, 2007
- 6) 武田伸一: 筋萎縮の分子機構: ジストロフィン-糖蛋白質複合体の関与. 第8回運動器科学研究会, 徳島, 8. 24, 2007
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療開発研究の進展: 筋ジストロフィー犬を用いて. 第24回日本疾患モデル学会総会, つくば, 9. 1, 2007
- 8) Takeda S: Muscle stem cells in muscle regeneration. Symposium “From transcription factor to gene therapy”, Pusan National University, Pusan, Korea, 11. 8, 2007
- 9) Takeda S: Progress in gene therapy approaches to dystrophin deficient Duchenne muscular dystrophy (DMD), Symposium “Advances in gene therapy”, Pusan, Korea, 11. 9, 2007
- 10) 武田伸一: ジストロフィン・糖蛋白質複合体が筋萎縮の分子機構に関与する. ワークショップ; メカノバイオロジーの分子生物学, BMB2007, 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 13, 2007
- 11) 鈴木友子: 不動化に伴う筋萎縮の分子機構, 第一回学際的に痛みを考える会, 国際シンポジウム, 愛知県, 12. 1, 2007

(2) 国際学会

- 1) Nishiyama A, Ampong BN, Shin J-H, Nakai H, Okada T, Takeda S: rAAV Type 8-Mediated Extensive Therapeutic gene delivery into skeletal muscle of α -sarcoglycan deficient mice. American Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting, Seattle, USA, 5. 31, 2007
- 2) Ohshima S, Shin J-H, Nishiyama A, Yuasa K, Nakai H, Okada T, Takeda S: Distinct transduction profiles in the dystrophic dogs with rAAV serotype 8. American Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting, Seattle, USA, 6. 3, 2007
- 3) Motohashi N, Uezumi A, Yada E, Fukada S, Imaizumi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Co-transplantation of muscle-derived side population (SP) cells with myoblasts promoted the muscle regeneration. FASEB Summer Research Conferences Skeletal Muscle Satellite Cells, California, USA, 7. 17, 2007
- 4) Yada E, Motohashi N, Miyagishi M, Haranao C, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: HDAC11 regulates differentiation of satellite cells. FASEB Summer Research Conferences Skeletal Muscle Satellite Cells, California, USA, 7. 17, 2007
- 5) Nakamura A, Yoshimura M, Kobayashi M, Takeda S: Deflazacort induced severe skeletal

- muscle wasting and inguinal herniation in normal Beagle dogs. 12th International Congress of the World Muscle Society, Taormina, Italy, 10. 18, 2007
- 6) Miyago-Suzuki Y, Miyamoto K, Saito F, Matsumura K, Manya H, Endo T, Takeda S: POMGnT1-null myoblasts poorly proliferate in vitro. The 12th International Congress of the World Muscle Society, Taormina, Italy, 10. 19, 2007
 - 7) Partridge T, Yokota T, Lu Q, Hoffman E, Alter J, Takeda S, Kobayashi M, Nakamura A: Systemic delivery of morpholino oligonucleotides to skip mutations in the dystrophin gene of the mouse and dog. 12th International Congress of the World Muscle Society, Taormina, Italy, 10. 20, 2007
 - 8) Ohshima S, Shin J-H, Nishiyama A, Yuasa K, Nakai H, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Transduction profile and immune response in the dystrophic dogs with rAAV serotype 8. 15th Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy, Rotterdam, Netherlands, 10. 29, 2007
 - 9) Nishiyama A, Ampong BN, Shin J-H, Nakai H, Okada T, Takeda S: Extensive alpha-sarcoglycan expression by intramuscular and intravenous administration of rAAV type 8. 15th Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy, Rotterdam, Netherlands, 10. 29, 2007
 - 10) Nakamura A, Kobayashi M, Takeda S: MRI evaluation of dystrophic changes in dystrophic dogs, CXMD. Annual Meeting Muscular Dystrophy Programs, Washington DC, 3. 8, 2008
 - 11) Aoki Y, Yokota T, Saito T, Nakamura A, Takeda S: Multi-exon skipping, Pre-clinical discussion of potential interventions. Annual Meeting Muscular Dystrophy Programs, Washington DC, 3. 8, 2008
 - 12) Ito T, Okada T, Mimuro J, Nakata M, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Sakata Y, Yada T, Shimada K, and Ozawa K: AAV vector-mediated sustained expression of prostacyclin synthase ameliorates obesity in Zucker fatty rats. American Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting, Seattle, USA, 6. 1, 2007
 - 13) Uchibori R, Okada T, Ito T, Matsushita T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K: Retroviral producing mesenchymal stem cells for tumor tracking and therapeutic gene amplification as systemic suicide cancer gene therapy. American Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting, Seattle, USA, 6. 2, 2007
 - 14) Muramatsu S, Nishida H, Nara Y, Takino N, Asari S, Kodera M, Wei-zhong Xiao, Sasaki Y, Kikuchi S, Matsushita T, Okada T, Hoshi M, Nakano I, Ozawa K: AAV8 vectors transduce oligodendrocytes efficiently. American Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting, Seattle, USA, 6. 2, 2007
 - 15) Kume A, Matsushita T, Mizukami H, Urabe M, Okada T, Ozawa K: Long-term efficacy of a self-complementary adeno-associated virus vector for phenylketonuria gene therapy. American Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting, Seattle, USA, 5 31, 2007

(3) 一般学会

- 1) 中村昭則, 弓削田直子, 浦澤延幸, 和田倫子, 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48回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 17,

2007

- 2) 大島幸子, 武田伸一: rAAVを用いた犬骨格筋への遺伝子導入効果の検討. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 17, 2007
- 3) 今村道博, 武田伸一: ポリAトラップ法により分子種特異的なC末端構造を欠失させたε-サルコグリカンの発現. 第59回日本細胞生物学会大会, 福岡, 5. 29, 2007
- 4) 本橋紀夫, 上住聡芳, 矢田英理香, 深田宗一郎, 今泉和彦, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋Side Population (SP) 細胞は筋衛星細胞による筋再生を促進する. 第5回幹細胞シンポジウム, 淡路, 5. 19, 2007
- 5) 矢田英理香, 本橋紀夫, 宮岸 真, 原野千加, 鈴木友子, 武田伸一: HDAC11は筋衛星細胞(骨格筋幹細胞)の分化制御因子である. 第5回幹細胞シンポジウム, 淡路, 5. 19, 2007
- 6) 宮本香織, 花岡和則, 遠藤玉夫, 鈴木友子, 武田伸一: ラミニンとα-dystroglycanの結合は骨格筋衛星細胞の増殖に必須である. 第5回幹細胞シンポジウム, 淡路, 5. 19, 2007
- 7) Nishiyama A, Ampong BN, Shin J-H, Nakai H, Okada T, Takeda S: Safe and extensive rAAV8-mediated alpha-sarcoglycan transduction of the limb-girdle muscular dystrophy type 2D model mice. The 13th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Nagoya, 6. 28, 2007
- 8) Ohshima S, Shin J-H, Nishiyama A, Yuasa K, Nakai H, Okada T, Takeda S: Effective microdystrophin gene delivery into the dystrophic dogs with rAAV serotype 8. The 13th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Nagoya, 6. 28, 2007
- 9) Shin J-H, Ohshima S, Nishiyama A, Yuasa K, Nakai H, Okada T, Takeda S: Efficient systemic delivery of rAAV8 into dystrophic animals by subcutaneous injection. The 13th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Nagoya, 6. 28, 2007
- 10) 小林正典, 中村昭則, 長谷川大輔, 織間博光, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬の骨格筋障害のMRIを用いた時間・空間的評価. 第41回日本獣医画像診断学会, 大宮, 7. 8, 2007
- 11) 八幡由美子, 市川慎一, 北 秀樹, 小林正典, 弓削田直子, 中村昭則, 武田伸一: 新生子筋ジストロフィー犬の生存率改善に対する試み: 帝王切開の導入の効果. 第41回日本実験動物技術者協会総会, 名古屋, 7. 6, 2007
- 12) 矢田英理香, 本橋紀夫, 宮岸 真, 原野千加, 鈴木友子, 武田伸一: HDAC11は筋衛星細胞の分化制御因子である. 第28回日本炎症・再生医学会, 新宿, 8. 2, 2007
- 13) 本橋紀夫, 上住聡芳, 矢田英理香, 深田宗一郎, 今泉和彦, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋Side population (SP) 細胞は筋衛星細胞による筋再生を促進する. 第28回日本炎症・再生医学会, 新宿, 8. 2, 2007
- 14) 増渕菜弥, 宮本香織, 花岡和則, 遠藤玉夫, 鈴木友子, 武田伸一: α-ジストログリカンの糖鎖修復は筋衛星細胞の増殖に必須である. 糖質生物学, BMB2007, 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12. 12, 2007
- 15) 湯浅勝敏, 中村昭則, 武田伸一, 土方貴雄: 筋ジストロフィー犬の骨格筋における筋線維タイプの解析. 日本薬学会第128年会, 横浜, 3. 28, 2008
- 16) 内堀亮介, 岡田尚巳, 松下 卓, ト部匡司, 水上浩明, 久米晃啓, 小澤敬也: ベクター産生型間葉系幹細胞の開発と癌治療への応用. 第5回幹細胞シンポジウム, 淡路, 5. 17, 2007
- 17) Ito T, Okada T, Mimuro J, Nakata M, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Sakata Y, Yada T, Shimada K, Ozawa K: Sustained expression of prostacyclin synthase by an

intramuscular injection of an AAV vector attenuates obesity in Zucker fatty rats. The 13th Annual meeting of Japan Society of Gene Therapy, Nagoya, 6. 30, 2007

- 18) Uchibori R, Okada T, Ito T, Matsushita T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K: Tumor tracking and therapeutic gene amplification by using retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for reinforcement of suicide cancer gene therapy. The 13th Annual meeting of Japan Society of Gene Therapy, Nagoya, 6. 30, 2007
- 19) Kume A, Matsushita T, Mizukami H, Urabe M, Okada T, Ozawa K: Efficient and stable liver transduction by a self-complementary adeno-associated virus vector for phenylketonuria gene therapy. The 13th Annual meeting of Japan Society of Gene Therapy, Nagoya, 6. 28, 2007
- 20) 内堀亮介, 岡田尚巳, 伊藤孝幸, 卜部匡司, 水上浩明, 久米晃啓, 小澤敬也: ベクター産生型間葉系幹細胞の開発と自殺遺伝子療法への応用. 第66回日本癌学会学術総会, 横浜, 10. 3, 2007
- 21) 渋谷典広, 田中真紀子, 吉田幹晴, 兎川忠靖, 小笠原裕樹, 木村英雄: 脳内硫化水素生産酵素の探索. 日本薬学会第128年会, 横浜, 3. 27, 2008

(4) その他

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療の現状と未来. 第43回筋ジストロフィー協会埼玉県大会, 埼玉, 4. 29, 2007
- 2) 武田伸一: 第4回筋ジストロフィー 新しい治療戦略—デュシェンヌ型を中心に—新しい筋ジストロフィー治療 (1) 全体の見通し. 国立精神・神経センター市民講座, 東京, 5. 26, 2007
- 3) 武田伸一: 筋ジストロフィー治療の現状と未来. 第29回日本筋ジストロフィー協会北海道大会, 平成19年度患者と家族の研修会, 札幌, 9. 14, 2007
- 4) 小林正典, 中村昭則, 武田伸一: MRIを用いた筋ジストロフィー犬の骨格筋障害の非侵襲的評価. 第2回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11. 3, 2007
- 5) 本橋紀夫, 上住聡芳, 矢田英理香, 深田宗一郎, 福島和広, 今泉和彦, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋 Side Population (SP) 細胞は筋衛星細胞による筋再生を促進する. 第2回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11. 3, 2007
- 6) 辛 鎮洪, 大島幸子, 西山章代, 笠原優子, 岡田尚巳, 武田伸一: AAV8型および9型ベクターを用いた *mdx* マウス心筋への遺伝子導入. 筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11. 3, 2007
- 7) 武田伸一: 筋ジス治療の現状と未来・今, 治療が始まる. 子育て・成人合同 勉強会 & 交流会, 愛知県筋ジストロフィー協会, 知多郡, 11. 11, 2007
- 8) 中村昭則: 新しい筋ジストロフィー治療2 モルフォリノ治療. 第4回市民公開講座, 小平, 5. 26, 2007
- 9) 武田伸一, 谷端 淳, 鈴木直輝, 鈴木友子: ユートロフィン遺伝子発現増強物質のスクリーニング(特許公開番号: 特開2007-319073, 公開日: 2007年12月) (知的財産権)
- 10) 岡田尚巳, 小澤敬也: ベクター産生型腫瘍標的細胞 PCT/JP2007/50013, 1. 5, 2007 出願 (知的財産権)
- 11) 伊藤 章, 花園 豊, 岡田尚巳, 小澤敬也: アデノウイルス吸着架橋剤 Agents for adsorption and bridging for adenovirus, 米国特許 US 7238777 B2, Jul. 3, 2007 成立 (知的財産権)

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 本橋紀夫, 上住聡芳, 矢田英理香, 深田宗一朗, 福島和広, 今泉和彦, 鈴木友子: 骨格筋 Side Population (SP) 細胞は筋衛星細胞による筋再生を促進する. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2007
- 2) 武田伸一, 青木吉嗣, 横田俊文, 齊藤 崇, 中村昭則: *mdx52* マウスを用いたアンチセンス・モルフォリノによるジストロフィン遺伝子エクソン51スキッピングの試み. 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治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 5, 2007
- 3) 武田伸一, 大島幸子, 辛 鎮洪, 西山章代, 笠原優子, 岡田尚巳: AAV8型および9型ベクターを用いた筋ジストロフィー犬および*mdx*マウスへの遺伝子導入. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 5-6, 2007
- 4) 高橋明男, 小林正典, 中村昭則, 武田伸一: MRIを用いた筋ジストロフィー犬の骨格筋障害の非侵襲的評価. 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治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2007
- 5) 裏出良博, 有竹浩介, 林正 裕, エリザベス・コー・ミタムラ, 永田奈々恵, 武田伸一, 中村昭則, 北川 茂: プロスタグランジンD合成酵素をターゲットとした筋ジストロフィーの2次炎症軽減療法の開発. 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治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 5, 2007
- 6) 村田美穂, 小牧宏文, 大矢 寧, 吉村まどか, 竹光正和, 小林庸子, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィーデータベースの作成とその意義. 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治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2007
- 7) 万年英之, 松本大和, 稲葉由美, 笹崎晋史, 藤原 哲, 市原伸恒, 増田 智, 中村昭則, 武田伸一: ニワトリ筋ジストロフィー責任候補遺伝子と蛋白質に対する発現解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2007
- 8) 関口正幸, 圖子田 康, 吉田幹晴, 湯浅茂樹, 武田伸一, 和田圭司: morpholino oligonucleotide 脳室内投与による *mdx* マウス脳内ジストロフィン発現の回復と行動異常の改善. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 5, 2007
- 9) 二川 健, 平坂勝也, 河野尚平, 加川祥子, 中尾玲子, 不老地治美, 石堂一巳, 武田伸一: ユビキチンリガーゼ Cbl-b 遺伝子欠損と筋・脂肪組織の糖代謝異常. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 5, 2007
- 10) 山元 弘, 深田宗一朗, 瀬川将司, 佐藤雅紀, 伊藤 尊, 森川大亮, 山口賢彦, 吉田徳幸, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋再生促進因子同定を目指した種々のアプローチ. 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治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2007
- 11) 出澤真理, 北田容章, 若尾昌平, 黒田康勝, 松瀬 大, 鍋島曜子, 今村道博, 武田伸一, 鍋島陽一:

- 骨髄間葉系細胞からの骨格筋系譜細胞の誘導と移植応用. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2007
- 12) 吉田邦広, 福島和広, 宮崎大吾, 本橋紀夫, 中村昭則, 鈴木友子, 武田伸一, 池田修一: 骨格筋再生における matrix metalloproteinase (MMP) -2, -9の役割の検討. 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19年度班会議, 東京, 12, 8, 2007
 - 13) 土方貴雄, 湯浅勝敏, 安藤正典, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィーにおける骨格筋再生の分子病態学的研究—骨格筋再生におけるマイクロRNAについて—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー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19年度班会議, 東京, 12, 8, 2007
 - 14) 吉田幹晴, 谷端 淳, 田中久美子, 増田 智, Matthias Mueller, 武田伸一: Balb/c マウス骨格筋の再生誘導によって出現する脂肪細胞について. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー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19年度班会議, 東京, 12, 8, 2007
 - 15) 中村昭則, 湯浅勝敏, 石井亜紀子, 石橋英俊, 武田伸一: 肢帯型筋ジストロフィー (caveolin-3欠損症) の遺伝子改変コモン・マーモセットの作出. 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19年度班会議, 東京, 12. 4, 2007
 - 16) 武田伸一: 遺伝子治療, morpholino 治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費平成19年度筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 18, 2008
 - 17) 武田伸一, 大島幸子, 辛 鎮洪, 西山章代, 笠原優子, 岡田尚巳: 8型および9型AAVベクターを用いた筋ジストロフィー犬およびmdxマウスへの遺伝子導入. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費平成19年度筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 18, 2008
 - 18) 村田美穂, 小牧宏文, 大矢 寧, 吉村まどか, 竹光正和, 小林庸子, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィーデータベースの作成とその意義. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費平成19年度筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1. 18, 2008
 - 19) 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋間葉系幹細胞の同定と筋衛星細胞との相互作用. 日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) 第8回研究会, 1. 26, 2008

14. モデル動物開発部

I. 研究部の概要

本研究部の目的は、高次脳機能の神経機序を明らかにし、その異常により生じる高次脳機能障害の病態を解明し、治療法を開発することである。目標として、(1) 霊長類を対象とした電気生理学研究、実験心理学的研究を行い、高次機能を担う神経回路の活動状況やその異常により現れる機能障害を解明する、(2) ヒトと霊長類を対象とした脳機能画像研究、神経心理学的研究を行い、神経回路による情報処理やその機能障害を解明する、(3) 高次脳機能障害や精神神経疾患の霊長類モデルを作製し、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)	石橋英俊, 泉 明宏, 中原 潔
(流動研究員)	山中 創 (~10.31), 神代真里, 横山 修
(学振研究員)	齋藤慈子
(外来研究員)	竹本篤史, 倉岡康治, 中垣慶子
(センター研究助手)	渡部麻衣子 (~8.1), 持丸咲子 (~7.31), 板垣幸和子 (4.1~10.31), 松井康代 (11.1~11.30), 藤岡トミエ (11.1~), 宮宇地久美子 (2.1~3.31)
(客員研究員)	緑川 晶, 中村徳子, 萩原康子
(研究生)	内田信也 (19.8.15~), 川島浩誉, Utama Nugraha Priya, 木場礼子, 土田順子 (19.5.7~), 山口智恵子, 嶋田育代 (~19.5.31)
(研究雇上)	佐々木千香

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研究を行った。本年度は、マーモセットの社会性や親行動さらには認知機能などの評価系を確立した。(担当：中村, 泉, 齋藤, 山中, 山口) また、マーモセットの発生に関する研究, 具体的には生殖細胞の採取法や神経幹細胞の作製を行った(担当：中村, 石橋, 中垣)。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や行動実験などにより、コミュニケーションや社会的認知機能に関与する神経機序を検討した。(担当：中村, 泉, 中原, 倉岡, 横山, 木場, 佐々木)

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。また、ヒトおよびサルを対象とした機能的磁気共鳴画像法を行うことにより、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し、サルをヒトのモデル動物として確立することを目指している。(担当：中村, 泉, 中原, 竹本, 望月, 内田, 横山, 川島, Utama)

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、恵庭市子育てフォーラム、名取市教育講座等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。また、小学生向け機関紙「エコリ」等において脳に関する知識を広める記事を執筆した。「6歳までにわが子の脳を育てる90の方法」(講談社)に協力した。

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、宮城県中学高校の教員、慶応義塾大学の大学生および大学院生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発達に関するシンポジウムでのシンポジストを務めた。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、「第2版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、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・中原は、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、日本大学の非常勤講師として講義を行った。

4) その他

中村は、文部科学省新世紀重点研究創生プラン「ナショナルバイオリソースプロジェクト」ニホンザルバイオリソースプロジェクト供給検討委員長、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。中原は、科学技術振興機構のさきがけ研究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) Midorikawa A, Nakamura K, Nagao T, Kawamura M: Residual perception of moving objects: Dissociation of moving and static objects in a case of posterior cortical atrophy. *European Neurology* 59: 152-158, 2007
- 2) Nakagaki K, Yoshida M, Nogami S, Nakagaki K : Experimental Infection of *D. Immitis* in racoon dogs. *J Parasitol* 93 (2): 432-4, 2007

(2) 著 書

- 1) 泉 明宏: 動物の聴覚における知覚的体制化 新編 感覚・知覚心理学ハンドブック Part 2 (大山正・今井省吾・和氣典二・菊地 正編), 誠信書房, 東京, pp36-38, 2007
- 2) 泰羅雅登, 中村克樹: 第2版 カールソン神経科学テキスト 脳と行動 原著9版, 丸善, 東京, 2007
- 3) 脳と子育て研究会: 6歳までにわが子の脳を育てる90の方法, 講談社, 東京, 2007

(3) 総 説

(4) その他

- 1) 倉岡康治: 第4章 精神薬理学. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp105-138, 2007
- 2) 泉 明宏: 第7章 聴覚, 身体感覚, 化学感覚. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp215-233, 2007
- 3) 石橋英俊: 第10章 生殖行動. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp333-366, 2007
- 4) 齋藤慈子: 第12章 食物摂取. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp401-439, 2007
- 5) 中村克樹: 第14章 コミュニケーション. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp491-529, 2007
- 6) 泰羅雅登・中村克樹: 第15章 神経障害. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp531-563, 2007
- 7) 泰羅雅登・中村克樹: 第18章 薬物濫用. カールソン神経科学テキスト第2版 翻訳担当 泰羅雅登・中村克樹監修, 丸善, 東京, pp633-662, 2007

1. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) Saito A, Izumi A, Nakamura K: Food transfer in common marmosets: parents change their tolerance depending on the age of infants. Neuroscience 2007 the society for Neuroscience's 37th annual meeting, San Diego, USA, 11. 6, 2007
- 2) Koba R, Izumi A, Nakamura K: Sex discrimination of conspecifics' facial and hindquarter pictures in Japanese monkeys. Neuroscience 2007 the society for Neuroscience's 37th annual meeting, San Diego, USA, 11. 7, 2007
- 3) Nakagaki K, Nakamura K: Infectivity of SV40 in common marmoset in vitro. Neuroscience 2007 the society for Neuroscience's 37th annual meeting, San Diego, USA, 11. 7, 2007
- 4) Miura N, Sugiura M, Takahashi M, Sassa Y, Moridaira T, Miyamoto A, Kuroki Y, Sato S, Horie K, Nakamura K, Kawashima R: Cortical networks sensitive to the difference in motion and appearance of humanoid robot and human: an fMRI study. 13th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Chicago, USA, June 2007

(3) 一般学会

- 1) 中垣慶子, 野村理沙, 渡辺里仁, 田口文広: マウス肝炎ウイルスMHV-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11回日本神経ウイルス研究会, 群馬, 7. 5, 2007
- 2) 石井 一, 石橋英俊, 中村克樹, 谷岡功邦: コモンマーモセットでの麻酔時呼吸モニター方法の検討, 第41回日本実験動物技術者協会総会, 愛知, 7. 6, 2007
- 3) 齋藤慈子, 泉 明宏, 中村克樹: マーモセットにおける親行動の週齢および育児経験による変化, 第23回日本霊長類学会大会, 滋賀, 7. 15, 2007

- 4) 横山 修, 泉 明宏, 中村克樹: ニホンザルのメタ記憶—遅延見本合わせ課題後の報酬要求行動の解析, 第23回日本霊長類学会大会, 滋賀, 7. 15, 2007
- 5) 山中 創, 石橋英俊, 中村克樹: コモンマーモセットの視覚探索行動の強さを調べるための新しいテスト, Neuro2007 (第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会), 神奈川, 9. 10, 2007
- 6) Nakamura K, Kuraoka K: Neuronal responses to species-specific emotional expression in the monkey amygdala. Neuro2007 (第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会), 横浜, 9. 11, 2007
- 7) 倉岡康治, 中村克樹: サル扁桃核内で異なる情動情報の表象, Neuro2007 (第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会), 横浜, 9. 12, 2007
- 8) 神代真里, 佐藤暢哉, 勝山成美, 泰羅雅登, 中村克樹: Pointing行動に関連する運動前野ニューロン, 第30回日本神経科学学会大会, 東京, 9. 12, 2007
- 9) 齋藤慈子, 泉 明宏, 中村克樹: コモンマーモセットの親・非親個体の弁別-I字迷路による検討, 第67回日本動物心理学会, 東京, 10. 7, 2007
- 10) 木場礼子, 泉 明宏, 中村克樹: ニホンザルにおける顔の性差とその弁別, 第67回日本動物心理学会, 東京, 10. 7, 2007
- 11) 山口智恵子, 泉 明宏, 中村克樹: 相手の視認性と音声の有無がマーモセットの発声に与える影響, 第67回日本動物心理学会, 東京, 10. 7, 2007
- 12) 泉 明宏, 木場礼子, 中村克樹: ニホンザルにおける刺激等価性: 同種他個体の写真を用いた対称性の検討, 第67回日本動物心理学会, 東京, 10. 8, 2007
- 13) 石井 一, 中村克樹, 石橋英俊: 麻酔下皮下輸液がマーモセットの血糖値に与える効果, 第16回サル類疾病国際ワークショップ, 茨城, 12. 7, 2007
- 14) 木場礼子: ニホンザルにおける視覚性弁別課題を用いた性の認知, 第147回日本動物心理学会例会, 名古屋, 3. 29, 2008

(4) その他

- 1) 神代真里, 佐藤暢哉, 勝山成美, 泰羅雅登, 中村克樹: アイコンタクト中に応答する運動前野ニューロン, 電子情報通信学会ヒューマン情報処理研究会「実・仮想空間の知覚・認知」およびヒューマン情報処理一般, 札幌, 6. 29, 2007
- 2) 横山 修, 泉 明宏, 中村克樹: ニホンザルのメタ記憶: 記憶課題遂行後の報酬要求行動の解, 2007年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会, 京都, 8. 31, 2007

2. 班会議発表

- 1) 神代真里, 佐藤暢哉, 勝山成美, 泰羅雅登, 中村克樹: 運動前野ニューロンのアイコンタクト関連活動, 平成19年度 文部科学省特定領域研究「統合脳」夏のワークショップ 合同班会議 統合シンポジウム サテライトシンポジウム, 札幌, 8. 23, 2007
- 2) 中原 潔: サルfMRIによる視知覚機構のネットワーク解析, 科学技術振興機構さきがけ「生命システムの動作原理と基盤技術」(研究総括中西重忠) 第2回領域会議, 静岡, 9. 4, 2007
- 3) 齋藤慈子, 泉 明宏, 中村克樹: マーモセットにおける親行動—食物分配テストによる検討, 厚生労働省 精神・神経疾患委託費「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19年度班会議, 東京, 12. 4, 2007

- 4) 中村昭則, 湯浅勝敏, 石井亜紀子, 石橋英俊, 武田伸一: 肢帯型筋ジストロフィー (caveolin-3 欠損症) の遺伝子改変コモンマーマーモセットの作出, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」班平成19年度班会議, 東京, 12. 4, 2007
- 5) 石橋英俊, 石井 一, 中村克樹: マーマーモセットにおける発生工学基盤技術の開発, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」班平成19年度班会議, 東京, 12. 4, 2007
- 6) 山口智恵子, 泉 明宏, 中村克樹: 発声行動から見るマーマーモセットの社会性の評価, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」班平成19年度班会議, 東京, 12. 4, 2007
- 7) 中垣慶子, 中村克樹: 新生マーマーモセット大脳細胞の neurosphere 形成と oligodendrocytes への誘導, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」班平成19年度班会議, 東京, 12. 4, 2007
- 8) 中原 潔: サル fMRI による視知覚機構のネットワーク解析, 科学技術振興機構さきがけ「生命システムの動作原理と基盤技術」(研究総括中西重忠) 第3回領域会議, 大阪, 1. 10, 2008

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、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の使用及び保管に関する基準、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等の小型実験動物に関わる法規・法令等への対応、ならびに厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本事項等のガイドラインに基づき、所内規則の改訂等について小型実験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働した活動を行っている。加えて、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19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

（センター研究助手） 中牟田陽子（平成19年6月1日より田村澄子）

（センター研究助手） 中野千晶（平成19年12月1日より井上紀子）

II. 管理業務および研究活動

昨年度に引き続き総合実験動物棟3階のマウス専用飼育室であるSPF区域の飼育拡充及びP2飼育・実験区域室の新規稼動に関わる業務に従事し、飼育関連機器の整備と作動検証実務、P2飼育区域の清浄化作業及び飼育管理作業内容の確立に関わる業務について立案・準備、監督・実務指導等を実施した。またこれら拡充と新規稼動へ対応し、小型実験動物研究施設全体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及び小型実験動物倫理問題検討委員会と協働し、所内規定である小型実験動物研究施設の運営に関する規則、小型実験動物倫理指針及び小型実験動物倫理問題検討委員会運営規則の改訂に従事した。

研究テーマとしては、昨年度の共同研究の成果により開発されたIC-Tag位置検出式行動解析装置を用いた病態モデルマウス等の行動解析に着手した。また本行動解析装置にかかる共同出願についても、共同研究先からの本行動解析装置の販売に向け特許実施契約の締結が進行中である。

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治療研究を臨床に展開するための統括的研究）（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。

また、室長の高橋が国立身体障害者リハビリテーションセンターの委嘱を受け、動物実験委員会の外部委員を務めた。

IV. 研究業績

1. 班会議発表

1) 高橋明男, 小林正典, 中村昭則, 武田伸一: MRIを用いた筋ジストロフィー犬の骨格筋障害の非

侵襲的解析, 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治療研究を臨床に展開するための統括的研究」平成19年度班会議, 東京, 12. 6, 2008 (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、水野英哉が流動研究員として採用され、microRNAに関する研究を行っている。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI廃水処理・有機廃液処理・RI汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸とセンター研究員の小林悦子が担当し、委託業者、運営部会計第一課と協力して行っている。一方、センター研究助手の西村桂子と山下りえ子が、ラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっていたが、山下りえ子が5月末日で退職し、6月1日より石田浩子が採用され、業務にあたっている。

II. 管理、研究活動

安全管理・施設維持活動としては、平成4年から稼動していたRI管理総合システムを更新した。これは、OSがMS-DOSによるものであり、機器の老朽化・故障時の対応が困難であるため、WindowsXP版にバージョンアップしたためである。この他には、通常の業務として使用前教育および取扱実習、再教育、年2回の自主点検、廃棄物の引渡し等を行った。

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、ルシフェラーゼアッセイによる標的遺伝子の同定等の技術開発を目指して基礎研究を行っている。

(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、厚生労働省の所管する実施機関等における動物実験等の実施に関する基本指針の通知及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」の発出に伴って「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」及び「小型実験動物倫理問題検討委員会運営規則」を今年度において改訂した。これに基づき平成20年度実施予定の動物実験審査について、審査・承認方法の変更し、また実験計画書の様式を大幅に改訂した。小型動物を用いた個々の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、最終的にすべて適正として研究機関の長である総長へ具申し承認を受けた。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19年10月29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。樋口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20年3月現在委員は井上高良、功刀 浩、後藤雄一、佐久間 敦、高橋明男、武田伸一、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」を昨年度改訂し、また今年度より使用する実験計画書の様式を大幅に改訂した。平成19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、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である総長へ具申し承認を受けた。なお、平成19年10月29日に実験に供されたすべての動物の霊に対する動物慰霊祭が行われ、樋口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20年3月現在委員は佐久間 敦、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19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P2区域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「同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P2区域は本年度より運用開始された。また、今年度において摘発された総合実験動物棟3階SPF飼育室のSyphacia感染及び小型実験動物棟2階飼育室のPasteurella pneumotropica感染について感染症対応の検討と決定を行った。なお、小型実験動物棟は開所後20年以

上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19年度は平成20年1月23日に委員会が開催され、情報開示に向けての自己点検・評価、終了報告の項目の追加について「中型実験動物研究施設利用細則（含「動物実験計画申請書」）、中型実験動物倫理指針および中型実験動物倫理問題検討委員会運営規則の改正を行なった。平成19年度中に、申請が行なわれ実施された研究課題は8題であり、内1題については19年度末に終了報告書が提出され、承認を受けた。平成20年3月現在委員は高橋明男、林由起子、井上高良、内野茂夫、岡田尚巳、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、霊長類を用いる研究が、神経研究所の指針および「霊長類の飼育・管理及び使用に関するガイドライン」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20年度の計画の審査を2月20日に行った。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、すべて採択可と判断し、総長が承認した。平成20年3月現在の委員は、神経研究所部長から3名（功刀 浩、本田 学、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（佐久間 敦）、霊長類に関する外部有識者から1名、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、5月11日、9月19日に委員会を開催した。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、外気温の室温への影響を軽減するための二重サッシの取り付け工事の実施等の決議を行った。本年度の委員は、霊長類研究施設利用研究部代表者（井上疾病研究第二部室長、関口疾病研究第四部室長、泉モデル動物開発部室長）、管理部代表者（石橋室長）、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：132人（昨年度：138人）

使用RI量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約55%減少した。これはほぼ全核種の使用量の減少によるものである（別表参照）。

定期検査等：今年度は法令に定められた定期検査・確認等はなかった。RI委員長として平成19年度より切刀が担当することとなった。

5月21・22日の2日間にわたり、排水設備の水位計の交換と同時に内部清掃・点検を行い、一部老朽化した配管の交換・補修を行った。

3月10日から14日にかけて、RI管理総合システムの更新を行った。従来のシステムはおよそ14年間にわたってMS/DOSによって稼動していたが、故障時の修理が困難になったため、新たにWindowsXPをOSとする新規管理システムに移行したものである。

神経研究所RI年間使用量

(単位MBq)

核種	平成18年度	平成19年度	増減
³² P	425.15	192.55	-232.6
³ H	1,148.11	494.01	-654.1
³⁵ S	404.51	188.81	-215.7
¹⁴ C	43.74	30.01	-13.73
⁵¹ Cr	0	0	0
¹²⁵ I	0.01	0.88	0.87
⁴⁵ Ca	0	0	0
³³ P	0	0	0
年間総使用量	2,021.51	906.26	-1,115.25

放射線業務従事者数

平成18年度	138人	(年度末人数)
平成19年度	132人	(年度末人数)

(RI委員会委員長 切刀 浩・RI管理室長 橋戸 和夫)

電顕委員会

中央電顕室の維持、管理の実務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、外部の大学、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。本年度の酢酸ウラン使用量は1.3gで、電顕の使用状況は以下のとおりである。

Tecnai-G2 200kV透過型電顕：1,240時間

日立透過型電顕 H-7000：920時間

日立透過型電顕 H-600：820時間

また、老朽化した電顕の更新に関して平成19年度の概算要求がとおり、平成20年3月に新規120kV透過型電子顕微鏡（FEI社製Tecnai-G2 Spirit BioTwin）が導入された。本顕微鏡は高解像度CCDカメラによる電顕像のdigital dataの取得と、モニタージュ機能による広視野の自動観察が可能である。

(電顕委員会委員長 湯浅茂樹)

感染実験安全委員会

平成19年度に申請のあった病原体は、EBウイルス(疾病研究第二部, 疾病研究第三部), SV40ウイルス(モデル動物開発部), HSVウイルス(遺伝子工学研究部)であり, すべての申請が承認された。

(感染実験安全委員会委員長 山村 隆)

図書委員会

図書雑誌の購入費の増加傾向は止まらない。図書委員会のアンケート調査などの結果に基づき, 購入タイトルの中で重要性の低くなったものを中心に, かなりの雑誌数について購入の中止(中断)を行った。しかし, 新たに購入を開始したタイトルもあるので, 自然増加分を吸収するのが精一杯という状況である。良質の情報の確保は研究の生命線であるが, 根本的な対策(予算確保等)が必要になって来ている。

(図書委員会委員長 山村 隆)

情報委員会

これまで情報委員会委員長を務められた中村俊・前診断研究部長の異動に伴い, 本年度から疾病研究七部の本田が委員長を務めることとなった。武蔵キャンパスのLAN設備であるハイセキュリティーネットワークについては, 大きな障害はなかった。ネットワークに接続する機器の管理については, 現在のところ実質的には各部の管理担当者に任されている。しかし情報漏洩防止の観点からは, ネットワークへの接続機器の管理と制限は必要であり, 例えばMACアドレスを用いたIPアドレスの登録管理システムを早急を実施していく必要がある。なお無線LANについては, 接続機器のMACアドレス登録, ステルス機能, パスワード設定などにより一定のセキュリティが確保されたと考えられるが, これについても各部の使用状況を, 外部から研究所へのアクセスを希望する声は大きい。病院と連携したネットワークであることを考慮すると困難な点が多い。

また, H19年度は国立精神・神経センターの他施設と連動してホームページの改訂に着手し, 現在整備中である。

(情報委員会委員長 本田 学)

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実験内部規則を大幅に改正した上で, 運営を行なっている。平成19年度については, 平成19年7月31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45名が参加した。また, 平成20年1月21日に安全委員会を開催し, (1)計画書様式の変更, (2)遺伝子組換え生物等の一覧の様式と保管, (3)機密保持に関する条文を安全規程に付加する件, について素案をまとめ, 平成20年2月4日の部長会にて了承を得た。平成19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38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, 佐久間 敦。

(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。ホルマリン取扱いの法改正に伴い、ホルマリンをドラフト内で使用することを徹底した。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、使用量の届出をお願いした。都平均に比較して下水廃棄率が高かった化合物については、業者引き取りの割合を増加し、改善を行った。委員会は各研究部1名の委員から構成されている。

(特殊化学物質管理委員会委員長 木村英雄)

1. Abstracts Society for Neuroscience 1996～2004
2. Acta Myologica 2000～
3. Acta Neurologica Scandinavica 1985～1996
4. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum 1985～1996
5. Acta Neuropathologica 1978～
6. Acta Physiologica 2006～2007
7. Acta Physiologica Scandinavica 1985～2005
8. Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum 1985～1995
9. Advances in Immunology 1971～2002
10. AIDS 1987～2007
11. Alzheimer's Research 1997～1998
12. American Journal of Anatomy 1968～1991
13. American Journal of Human Genetics 1968～
14. American Journal of Medical Genetics 1977～2002
15. American Journal of Medical Genetics. Part A 2003～
16. American Journal of Medical Genetics. Part B Neuropsychiatric Genetics 2003～
17. American Journal of Medical Genetics. Part C Seminars in Medical Genetics 2003～
18. American Journal of Pathology 1968～
19. American Journal of Physiology 1985～
20. Analytical Biochemistry 1968～2007
21. Anatomical Record 1968～1998
22. Anatomy & Embryology 1978～1998
23. Animal Behaviour 2004～
24. Annals of Neurology 1977～
25. Archives of Biochemistry and Biophysics 1968～
26. Archives of Neurology 1959～
27. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1985～2006
28. Archives of Virology 1986～2003
29. Behavioral and Brain Sciences 2005～
30. Biochemical & Biophysical Research Communications 1959～
31. Biochemical Genetics 1987～2005
32. Biochemical Journal 1968～
33. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987～1994
34. Biochemical & Molecular Medicine 1995～1997
35. Biochemical Pharmacology 1985～2007
36. Biochemical Society Transactions 1978～
37. Biochemistry 1985～
38. Biochemistry & Cell Biology 1987～
39. Biochemistry International 1985～1992

40. Biochemistry & Molecular Biology International 1993 ~ 1996
41. Biochimica et Biophysica Acta 1968 ~ 1998
42. BioEssays 1984 ~
43. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1985 ~ 1996
44. Biological Mass Spectrometry 1991 ~ 1994
45. Biological Psychiatry 1985 ~ 2004
46. Biology of the Neonate 1987 ~ 2006
47. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry 1986 ~ 1990
48. Biomedical Mass Spectrometry 1985 ~ 1985
49. Biophysical Journal 1985 ~
50. Bioresearch Today 1990 ~ 1991
51. Bioscience Reports 1985 ~ 2003
52. Biosis /cas Selects 1987 ~ 1989
53. Biotechniques 1995 ~ 2007
54. Blood: Journal of the American Society of Haematology 1987 ~
55. Brain 1968 ~
56. Brain & Development 1979 ~ 1990
57. Brain Pathology 1993 ~
58. Brain Research 1986 ~ 1987, 1989 ~
59. Brain Research Bulletin 1987 ~
60. Brain Research. Brain Research Protocols 1997 ~ 2005
61. Brain Research. Brain Research Reviews 1979 ~
62. Brain Research. Cognitive Brain Research 1992 ~ 2005
63. Brain Research. Developmental Brain Research 1985 ~ 2005
64. Brain Research. Molecular Brain Research 1986 ~ 2005
65. British Journal of Haematology 1987 ~ 1993
66. British Journal of Pharmacology 1985 ~
67. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987 ~ 2006
68. Cancer Research 1968 ~ 1998
69. Cell 1974 ~
70. Cell Biochemistry & Function 1987 ~ 2003
71. Cell Biology International 1993 ~ 1996
72. Cell Biology International Reports 1985 ~ 1992
73. Cell Calcium 1985 ~
74. Cell Death and Differentiation 2007 ~
75. Cell Differentiation 1985 ~ 1987
76. Cell Differentiation & Development 1988 ~ 1990
77. Cell Motility 1985 ~ 1985
78. Cell Motility & the Cytoskeleton 1986 ~
79. Cell Proliferation 1991 ~ 1994
80. Cell Structure & Function 1985 ~ 2002

81. Cell & Tissue Kinetics 1985 ~ 1990
82. Cell & Tissue Research 1978 ~ 1998
83. Cell Transplantation 1992 ~ 2007
84. Cellular Immunology 1970 ~ 2005
85. Cellular & Molecular Life Sciences 1997 ~ 2007
86. Cellular & Molecular Neurobiology 1983 ~
87. Cellular Signalling 1989 ~
88. Cerebellum 2003 ~ 2007
89. Cerebral Cortex 1993 ~
90. Chemical Reviews 1985 ~ 1994
91. Chemical Titles 1985 ~ 1992
92. Child's Nervous System 1995 ~ 2005
93. Chromosoma 1985 ~ 1990, 1992 ~ 2007
94. Chronobiologia 1985 ~ 1990
95. Chronobiology International 1986 ~ 1995
96. Clinica Chimica Acta 1985 ~ 1998
97. Clinical Cancer Research 1995 ~ 1998
98. Clinical Chemistry 1985 ~ 2007
99. Clinical & Experimental Immunology 1987 ~ 2007
100. Clinical Genetics 1985 ~ 2007
101. Clinical Immunology 1999 ~ 2007
102. Clinical Immunology & Immunopathology 1987 ~ 1998
103. Clinical Neuropathology 1985 ~ 2007
104. Clinical Neuropharmacology 1987 ~ 1996
105. Comparative Medicine 2001 ~ 2003
106. Computers & Biomedical Research 1987 ~ 1988
107. CSA Neurosciences Abstracts 1991 ~ 2003
108. Current Biology 1995 ~
109. Current Opinion in Cell Biology 1995 ~
110. Current Opinion in Genetics & Development 1993 ~
111. Current Opinion in Immunology 2000 ~
112. Current Opinion in Neurobiology 1993 ~
113. Cytogenetic & Genome Research 2002 ~ 2005
114. Cytogenetics & Cell Genetics 1985 ~ 2001
115. Cytotechnology 2004 ~ 2005
116. Dementia 1995 ~ 1996
117. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997 ~ 2007
118. Development 1987 ~
119. Development Genes & Evolution 1996 ~ 2007
120. Development Growth & Differentiation 1985 ~ 2002
121. Developmental Biology 1968 ~

122. Developmental Cell 2002 ~
123. Developmental Dynamics 1992 ~
124. Developmental Neurobiology 2007 ~
125. Differentiation 1985 ~ 2000
126. Discussions in Neuroscience 1991 ~ 1993
127. Early Human Development 1993 ~ 2005
128. Electromyography and clinical neurophysiology 1985 ~ 1993
129. Electrophoresis 1995 ~ 2007
130. EMBO Journal 1983 ~
131. EMBO Reports 2001 ~
132. Endocrine Reviews 1986 ~ 1990
133. Endocrinology 1968 ~
134. Epilepsia 1987 ~ 1996
135. Epilepsy Research 1987 ~ 2004
136. European Journal of Biochemistry 1985 ~ 2004
137. European Journal of Cell Biology 1985 ~
138. European Journal of Immunology 1983 ~
139. European Journal of Medicinal Chemistry 1987 ~ 2006
140. European Journal of Neuroscience 1989 ~
141. European Journal of Pharmacology 1985 ~
142. European Neurology 1987 ~ 2007
143. Experientia 1985 ~ 1996
144. Experimental Biology & Medicine 2001 ~ 2007
145. Experimental Brain Research 1966 ~
146. Experimental Cell Biology 1985 ~ 1989
147. Experimental Cell Research 1968 ~
148. Experimental Gerontology 1987 ~ 1994
149. Experimental Neurology 1959 ~
150. Experimental Pathology 1985 ~ 1991
151. Experimental & Toxicologic Pathology 1992 ~ 2004
152. FASEB Journal 1987 ~
153. FEBS Journal 2005 ~
154. FEBS Letters 1968 ~
155. Federation Proceedings 1985 ~ 1987
156. Free Radical Biology and Medicine 2004 ~ 2007
157. Gene 1986 ~ 1998
158. Gene Expression Patterns 2002 ~
159. Gene Therapy 1994 ~
160. Genes to Cells 1996 ~
161. Genes & Development 1987 ~
162. Genetical Research 1987 ~ 2007

163. Genetics 1987 ~
164. Genome 1987 ~
165. Genome Research 2003 ~
166. Genomics 1987 ~
167. GLIA 1988 ~
168. Growth Factors 1988 ~ 2000
169. Histochemistry 1985 ~ 1994
170. Histochemistry & Cell Biology 1995 ~
171. Human Gene Therapy 1992 ~
172. Human Genetics 1974 ~
173. Human Immunology 1996 ~ 2007
174. Human Molecular Genetics 1992 ~
175. Human Mutation 1996 ~
176. Humangenetik = Génétique humaine 1964 ~ 1973
177. Immunity 1995 ~
178. Immunogenetics 1992 ~ 2007
179. Immunological Reviews 1987 ~
180. Immunology 1983 ~ 2007
181. Immunology Today 1983 ~ 2000
182. In Practice 1986, 1993 ~ 1996
183. In Vitro 1983 ~ 1984
184. In Vitro Cellular and Developmental Biology 1985 ~ 1993
185. In Vitro Cellular and Developmental Biology Animal 1993 ~ 2005
186. In Vitro Cellular and Developmental Biology Plant 1991 ~ 2005
187. Infection & Immunity 1985 ~ 2007
188. International Archives of Allergy & Applied Immunology 1987 ~ 1991
189. International Archives of Allergy & Immunology 1992 ~ 2007
190. International Immunology 1995 ~
191. International Journal of Biochemistry 1985 ~ 1994
192. International Journal of Cancer 1987 ~ 1996
193. International Journal of Neuroscience 1985 ~ 1997
194. Journal of Affective Disorders 1986 ~ 2004
195. Journal of the American Chemical Society 1985 ~ 2007
196. Journal of Anatomy 1967 ~ 2007
197. Journal of Biological Chemistry 1968 ~ 2000
198. Journal of Cell Biology 1968 ~
199. Journal of Cell Science 1966 ~
200. Journal of Cellular Physiology 1985 ~ 1998
201. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981 ~
202. Journal of Chemical Neuroanatomy 1988 ~ 2006
203. Journal of Child Neurology 1987 ~

204. Journal of Chromatographic Science 1987~2002
205. Journal of Chromatography A 1993~2001
206. Journal of Chromatography B 1994~2000
207. Journal of Chromatography 1985~1994
208. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1985~1990
209. Journal of Clinical Investigation 1984~
210. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2003~2007
211. Journal of Clinical Psychopharmacology 2003~
212. Journal of Cognitive Neuroscience 2004~
213. Journal of Comparative Neurology 1891~
214. Journal of Comparative Physiology A 1996~2007
215. Journal of Comparative Psychology 1992~1994, 2004~2007
216. Journal of Developmental Physiology 1987~1993
217. Journal of Electron Microscopy 1978~1999
218. Journal of Embryology & Experimental Morphology 1986
219. Journal of Experimental Medicine 1967~
220. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 1987~1996
221. Journal of Experimental Psychology: General 1987~1996
222. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 1987~1996
223. Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition 1987~1996
224. Journal of Experimental Zoology 1986~1996
225. Journal of Gene Medicine 2002~2003
226. Journal of General Physiology 1985~
227. Journal of General Virology 1986~2007
228. Journal of Heredity 1986~1993
229. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 1968~2007
230. Journal of Immunological Methods 1985~2007
231. Journal of Immunology 1968~
232. Journal of Inherited Metabolic Disease 1985~
233. Journal of Intellectual Disability Research 1992~
234. Journal of Leukocyte Biology 2008~
235. Journal of Lipid Research 1985~2007
236. Journal of Magnetic Resonance 1985~
237. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007~2007
238. Journal of Magnetic Resonance Series B 1993~1996
239. Journal of Medical Genetics 1987~
240. Journal of Medical Primatology 2005~2007
241. Journal of Membrane Biology 1985~2007
242. Journal of Mental Deficiency Research 1985~1991
243. Journal of Molecular Biology 1985~
244. Journal of Molecular Diagnostics 2000~2001

245. Journal of Molecular Neuroscience 1999～
246. Journal of Morphology 1985～2003
247. Journal of Muscle Research & Cell Motility 1985～2007
248. Journal of the National Cancer Institute 1987～
249. Journal of Neural Transmission 1986～
250. Journal of Neural Transmission Parkinson's Disease & Dementia Section 1989～1995
251. Journal of Neuro Virology 1996～2007
252. Journal of Neurobiology 1983～2006
253. Journal of Neurochemistry 1968～
254. Journal of Neurocytology 1983～2005
255. Journal of Neurogenetics 1985～1996
256. Journal of Neuroimmunology 1981～
257. Journal of the Neurological Sciences 1985～
258. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1985～
259. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1985～
260. Journal of Neurophysiology 1938～
261. Journal of Neuroscience 1986～
262. Journal of Neuroscience Methods 1979～2007
263. Journal of Neuroscience Research 1985～
264. Journal of Pathology 1985～
265. Journal of Pediatrics 1985～1996
266. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1985～2007
267. Journal of Pharmacy & Pharmacology 1987～1996
268. Journal of Physiology 1968～
269. Journal of Structural Biology 1990～
270. Journal of Tissue Culture Methods 1985～1994
271. Journal of Toxicology Toxin Reviews 1987～2003
272. Journal of Ultrastructure & Molecular Structure Research 1986～1989
273. Journal of Ultrastructure Research 1985～1985
274. Journal of Virology 1985～
275. Laboratory Animal Science 1986～1988, 1991～2000
276. Laboratory Animals 1986～2007
277. Laboratory Investigation 1985～
278. Lancet 1968～
279. Lancet Neurology 2006～
280. Learning & Memory 1996～
281. Life Sciences 1968～2005
282. Lipids 1985～2007
283. Magnetic Resonance Imaging 1993～
284. Mammalian Genome 1993～2007
285. Matrix 1990～1998

286. Mechanisms of Development 1991 ~
287. Membrane Biochemistry 1987 ~1993
288. Metabolic Brain Disease 1987 ~2006
289. Methods in Cell Science 1995 ~2003
290. Mitochondrion 2004 ~2007
291. Molecular Biology of the Cell 1996 ~
292. Molecular Biology Reports 1987 ~1995
293. Molecular Cell 1999 ~
294. Molecular Cell Biology Research Communications 1999 ~2001
295. Molecular & Cellular Biochemistry 1985 ~
296. Molecular & Cellular Biology 1983 ~
297. Molecular & Cellular Neuroscience 1990 ~
298. Molecular & Chemical Neuropathology 1989 ~1998
299. Molecular Endocrinology 1995 ~
300. Molecular Genetics & Metabolism 1998 ~2007
301. Molecular Immunology 1985 ~2003
302. Molecular Medicine 2000 ~
303. Molecular Membrane Biology 1994
304. Molecular Neurobiology 1990 ~
305. Molecular Pharmacology 1985 ~
306. Molecular Psychiatry 1999 ~
307. Multiple Sclerosis - Clinical and Laboratory Research - 2005 ~2007
308. Muscle & Nerve 1985 ~
309. Mutation Research 1985 ~1994
310. Nature 1968 ~
311. Nature Biotechnology 1997 ~
312. Nature Cell Biology 1999 ~
313. Nature Chemical Biology 2006 ~
314. Nature Genetics 1992 ~
315. Nature Immunology 2000 ~
316. Nature Medicine 1995 ~
317. Nature Neuroscience 1998 ~
318. Nature Reviews Drug Discovery 2006 ~
319. Nature Reviews Genetics 2001 ~
320. Nature Reviews Immunology 2003 ~
321. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001 ~
322. Nature Reviews Neuroscience 2001 ~
323. Nature Structural Biology 1995 ~2003
324. Nature Structural & Molecular Biology 2004 ~
325. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 1985 ~1996
326. Neurobiology of Aging 1987 ~2006

327. Neurobiology of Disease 1997 ~ 2001, 2004 ~
328. Neurochemical Pathology 1987 ~ 1988
329. Neurochemical Research 1985 ~ 2005
330. Neurochemistry International 1987 ~
331. Neurodegeneration 1993 ~ 1996
332. Neuroendocrinology 1987 ~
333. Neurogenetics 1998 ~
334. Neurology 1970 ~
335. Neuromuscular Disorders 1991 ~
336. Neuron 1988 ~
337. Neuron Glia Biology 2005 ~ 2006
338. Neuropadiatrie : journal of pediatric neurobiology neurology and neurosurgery 1978 ~ 1980
339. Neuropathology and Applied Neurobiology 1985 ~
340. Neuropediatrics 1985 ~
341. Neuropeptides 1985 ~
342. Neuropsychopharmacology 1987 ~ 1994, 2006 ~
343. Neuroreport 1993 ~
344. Neuroscience 1983 ~
345. Neuroscience Letters 1975 ~
346. Neuroscience Research 1984 ~
347. Neurotoxicology 1987 ~
348. New England Journal of Medicine 1967 ~
349. Nitric Oxide 1997 ~ 2002
350. Nucleic Acids Research 1974 ~
351. Oncogene 1991 ~
352. Pathobiology 1990 ~ 1994
353. Der Pathologe 1991 ~ 1993
354. Pediatric Neurology 1987 ~
355. Pediatric Research 1985 ~
356. Peptides 1985 ~ 2007
357. Pflügers Archiv European Journal of Physiology 1985 ~ 1998
358. Pharmacological Reviews 1985 ~
359. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1985 ~ 2007
360. Physiological Reviews 1985 ~
361. Physiology and Behavior 1987 ~ 2007
362. Practical Neurology 2006 ~
363. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1986 ~ 1998
364. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983 ~ 1986
365. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1968 ~
366. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1987 ~ 2000
367. Progress in Neurobiology 1995 ~

368. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1985～
369. Proteomics 2002, 2004～
370. Protoplasma 1989～1994
371. Psychiatric Genetics 2003, 2005～
372. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1999
373. Psychiatry Research 2003～2004
374. Psychoneuroendocrinology 1985～1990
375. Psychopharmacology 1985～
376. Rambios 1986～1987
377. Regulatory Peptides 1986～2007
378. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986～1992
379. Revue Neurologique 1978～2003
380. Roux's Archives of Developmental Biology 1986～1996
381. Science 1968～
382. Second Messengers & Phosphoproteins 1988～1993
383. Social Neuroscience 2007～
384. Society of General Physiologists Series 1987～1996
385. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986～1999
386. STEM CELLS 2006～
387. Studia Biophysica 1985～1990
388. Synapse 1987～
389. Theriogenology 1986～1994
390. Tissue Antigens 1990～2007
391. Tissue & Cell 1985～2005
392. Toxicology Letters 1987～1994
393. Traffic 2001～
394. Transplantation 1987～2007
395. Trends in Biochemical Sciences 1976～
396. Trends in Cell Biology 1991～
397. Trends in Cognitive Science 2004～
398. Trends in Genetics 1985～
399. Trends in Immunology 2001～
400. Trends in Neurosciences 1983～
401. Trends in Pharmacological Sciences 1979～
402. Veterinary Record 1986～1996
403. Virchows Archiv A 1985～2007
404. Virchows Archiv B 1985～1993
405. Virology 1986～2006
406. Virus Research 1985～1996
407. Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 1969～1975
408. Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology 1976～1985

409. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1985～2007
410. (和) Biomedical Research 1985～
411. 治療 1990～
412. (和) Clinical Neuroscience 1991～
413. Endocrinologia Japonica 1985～1990
414. イアトロス 1990～1991
415. 遺伝 1990～
416. 遺伝子医学 1999～2003
417. 遺伝子医学MOOK 2004～
418. Japanese J. of Pharmacology 1989～2002
419. Japanese J. of Physiology 1985～1990
420. 実験医学 1990～
421. 助成研究 1999～2002
422. J. of the American Medical Association (日本語版) 1999～2001
423. (和) J. of Biochemistry 1985～
424. 科学 1990～
425. 化学 1990～
426. (和) Medical Science Digest 2002～2007
427. (和) Molecular Medicine 1993～2005
428. 日本医師会雑誌 2000～2004
429. 日本生理学雑誌 1990～1994
430. 日本薬理学雑誌 1990～2004
431. 日経バイオテック 1995～
432. 日経サイエンス 1990～
433. 脳の科学 1998～2003
434. 脳神経外科 1990～1998
435. 脳と発達 1981～2003
436. 脳と精神の医学 1991～1994
437. Proceedings of the Japan Academy Series B 1985～2004
438. ラボラトリーアニマル 1986～1988
439. 臨床神経学 1971～2002
440. 細胞工学 1985～
441. サイエンス 1990～1990
442. 最新医学 1978, 1981
443. 生化学 1990～2003
444. 生体の科学 1990～
445. 神経研究の進歩 1990～2003
446. 神経内科 1974～
447. 神経精神薬理 1990～1997
448. 組織培養 1990～1996
449. 組織培養工学 1997～2001

- 450. 綜合臨牀 1990～2004
- 451. 代謝 1990～1992
- 452. 蛋白質・核酸・酵素 1981～
- 453. (和) Tohoku J. of Experimental Medicine 1990～2000
- 454. 東京都医師会雑誌 2000～2003

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

- 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、国内及び国外からの研究者を受け入れるものとする。

2. 募集方法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

3. 流動研究員の区分

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

- A) 文部科学省大学令に基づく大学教授、または、それに準ずる研究歴を有し、大学卒業後15年以上の者または本研究部長に準ずるもの。
- B) 文部科学省大学令に基づく大学助教授、または大学卒業後10年以上の研究歴を有するものまたは本研究部室長に準ずるもの。
- C) 文部科学省大学令に基づく大学講師、または大学卒業後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年生大学およびこれに準ずるものを指し、医学部医学科、農学部獣医学科および歯学部歯科卒の場合は卒業の時点において即ち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機関（課題）毎の定数内において総長が任命する。任用期間は1年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. 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。

- A (教授=研究部長) クラス
- B (助教授=研究室長) クラス
- C (講師=主任研究員) クラス
- D (助手=研究員) クラス

(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

この要領は, 平成4年4月1日に一部改正

この要領は, 平成4年5月1日に一部改正

この要領は, 平成6年4月1日に一部改正

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、任命及び併任期間

- (1) 毎年度その定める各部の定員内において、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及び特許権並びに設備・施設の利用については、神経研究所職員に準じて行う。
- (2) 併任研究員が神経研究所における研究業績を発表しようとするときは、当該部長の許可を得るものとする。

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

2 - B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

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

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

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日から施行する。

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け入れるものとする。

2. 資 格

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

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

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，承認及び承認期間

(1) 研究生及び研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6. 給 与

研究生及び研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

7. 責任と義務

(1) 研究生及び研究見習生の服務規律及び特許権については，神経研究所に準ずるものとする。

(2) 研究生及び研究見習生は，指導部長の指示または許可を得て，研究・研修及び研究業績の発表を行うものとする。

8. 辞 退

研究生及び研究見習生は，研究及び研修を辞退したい場合には，辞退届け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，研究生及び研究見習生がこの内規に違背し，または研究生及び研究見習生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、基盤研・JST・独立行政法人等（国庫金）からの委託研究契約において雇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及び履歴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、総長が発令（承認）これを行う。
- 7 センター直接雇用の特任研究員の身分は、非常勤職員とする。

附 則

この内規は、平成18年1月6日から施行する。

この内規は、平成19年10月10日から改正

2 - F. 国立精神・神経センター神経研究所 厚生科学研究所に関する内規

- 1 神経研究所に厚生科学研究所を置くことができる。
- 2 厚生科学研究所は、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 厚生科学研究所は、厚生労働科学研究費補助金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 厚生科学研究所を受け入れようとする部長は、神経研究所厚生科学研究所申請書及び履歴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 厚生科学研究所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19年10月10日から施行する。

2 - G. 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. 精神・神経疾患研究委託費取扱規程

精神・神経疾患研究委託費（以下「委託費」という。）による研究事業については、この取扱規程に定めるところによる。

（目 的）

第1条 この取扱規程は、委託費の適正な運用を行い、よって委託費に関する研究の向上を図ることを目的とする。

（研究の対象範囲等）

第2条 委託費により行う研究の対象範囲は、主として次の各号に示すとおりとする。

- 一 精神疾患、心身症に関する研究
- 二 神経・筋疾患に関する研究
- 三 発達障害に関する研究

（精神・神経疾患研究委託費運営委員会）

第3条 委託費の適正な運営を図るため、国立精神・神経センター（以下「センター」という。）に精神・神経疾患研究委託費運営委員会（以下「運営委員会」という。）を置く。

2 運営委員会の組織、運営等に関し必要な事項は別に定める。

（精神・神経疾患研究委託費告発窓口）

第4条 委託費の適正な運営を図るため、センターに精神・神経疾患研究委託費に関する告発窓口を設ける。

2 告発窓口の運営等に関し必要な事項は別に定める。

（研究課題の区分）

第5条 委託の対象となる研究を、指定研究と公募研究に区分する。

2 センター総長（以下、「総長」という。）は、精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害医療に関する関係学会等の研究動向及び社会適用性を考慮し、指定研究の研究課題、研究者及び研究費の配分につき原案を作成し、運営委員会に諮り、厚生労働省医政局長（以下「医政局長」という。）と協議の上これを決定する。

3 総長は、公募研究の研究課題の原案を作成し、運営委員会に諮り、医政局長と協議のうえ決定し、研究者及び研究事業を公募する。

4 総長は、前項の公募に対する応募を取りまとめ、運営委員会に諮り、医政局長と協議して公募研究の研究者及び委託費の額を決定する。

5 総長は、前年度からの継続課題について、運営委員会に諮り、厚生労働省医政局長と協議して委託費の額を決定する。

6 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。

（公募の方法等）

第6条 公募研究の公募の方法は、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応募資格及び「精神・神経疾患研究委託費による研究事業への参

加条件」を具備しない者は応募することは出来ない。

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。

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、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 運営委員会等の委員に属さない者

3 主任研究者の任期は、3年とする。ただし、3年を限り再任できる。なお、主任研究者が任命途中で交代となった場合の新主任研究者の任期編成は、総長が考慮して決定する。

4 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。

(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、一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。

(契約の締結)

第10条 総長は、第5条第2項及び第4項、第5項の決定をしたときは、センター支出負担行為担当官（センター運営局長）に契約の締結を指示する。

(助言・指導)

第11条 総長は、運営委員会に諮り、主任研究者に又は主任研究者を通じて分担研究者に研究計画（委託費の経理及び管理に係る体制を含む。）に関する助言、指導を行うことができる。

(経理及び管理の状況についての報告の求め、立入調査)

第12条 総長は、主任研究者に又は主任研究者を通じて分担研究者に、委託費の経理及び管理の状況について報告を求めることができる。

2 総長は、必要に応じて、主任研究者又は分担研究者並びにその委託費の経理及び管理に係る機関に対し、立入調査を行うことができる。

(事業実績等の報告)

第13条 総長は、精神・神経疾患研究委託事業を終了若しくは中止し、又は研究実施期間を満了したときは、その事業実績及び事業収支を医政局長に報告する。

2 運営委員会は、前項における事業実績及び事業収支決算報告書の内容の審査及び研究事業成果の確認をする。

(研究期間)

第14条 この委託費による研究事業の期間は、原則として3年以内で計画するものとする。ただし、研究成果の審査の結果により、これを短縮し、又は3年を限り延長することができる。

(取扱細則等)

第15条 委託費の事務取扱については、この取扱規程のほか別に定める取扱細則等によるものとする。

附 則

この規程は、平成19年4月1日から施行する。

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	
飯沼一宇	石巻赤十字病院長	学識経験者
糸山泰人	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野教授	
太田昌孝	心の発達研究所長	
加藤進昌	昭和大学教授・昭和大学附属烏山病院長	
倉知正佳	富山大学大学院医学薬学研究部早期治療開発講座特認教授	
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・京都医仁会武田総合病院顧問	
田代邦雄	北海道医療大学心理学部言語聴覚療法学科教授 北海道大学名誉教授	
西間三馨	国立病院機構福岡病院長	
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	
矢島鉄也	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	
福島靖正	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	
樋口輝彦	国立精神・神経センター総長（※運営委員会委員長）	
葛原茂樹	国立精神・神経センター武蔵病院長	
松枝啓	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	
加我牧子	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	
飯沼一宇	石巻赤十字病院長	学識経験者
太田昌孝	心の発達研究所長	
加藤進昌	昭和大学教授・昭和大学附属烏山病院長	
倉知正佳	富山大学大学院医学薬学研究部精神科早期治療開発講座 特認教授	
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	京都医仁会武田総合病院顧問・京都大学名誉教授	
田代邦雄	北海道医療大学心理学部言語聴覚療法学科教授 北海道大学名誉教授	
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	
矢島鉄也	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	
福島靖正	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	
樋口輝彦	国立精神・神経センター総長（※運営委員会委員長）	
葛原茂樹	国立精神・神経センター武蔵病院長	
松枝啓	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	
加我牧子	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	
飯沼一宇	石巻赤十字病院長	学識経験者
糸山泰人	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野教授	
倉知正佳	富山大学大学院医学薬学研究部早期治療開発講座特認教授	
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	京都医仁会武田総合病院顧問・京都大学名誉教授	
西間三馨	国立病院機構福岡病院長	
松下正明	都立松沢病院顧問	
山本續子	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院長	
矢島鉄也	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	
福島靖正	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	
樋口輝彦	国立精神・神経センター総長（※運営委員会委員長）	
葛原茂樹	国立精神・神経センター武蔵病院長	
松枝啓	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	
加我牧子	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

8. 平成19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	H19年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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	28,450	平成20年3月	6
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 齋藤 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	12,000	〃	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	6,500	〃	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	〃	18
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	〃	16
17指-7	ストレスと疾患病態の相関に関する研究	国立精神・神経センター 国府台病院部長 大和 滋(松枝 啓)	5,500	〃	5
17指-8	筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に 関する臨床研究	国立病院機構 東埼玉病院副院長 川井 充	44,000	〃	39
17指-9	筋ジストロフィーの療養と自立支援のシス テム構築に関する研究	国立病院機構 刀根山病院院長 神野 進	39,000	〃	31
17指-10	筋ジストロフィーおよびその関連する疾患の病 態生理の解明と治療薬物の開発に関する研究	帝京大学医学部 神経内科教授 清水 輝夫	76,000	〃	41
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	〃	24
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	10,500	〃	10
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	9,500	〃	14
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	〃	6
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	〃	13
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	早期精神科の予防, 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	〃	8
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 渡邊 義文	10,500	〃	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	〃	9
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	15,500	〃	22

課題番号	研究課題名	主任研究者	H19年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
19指-1	統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究	国立精神・神経センター 国府台病院部長 塚田 和美	19,500	平成22年3月	19
19指-2	薬物依存症および中毒性精神病に対する治療法の開発・普及と診療の普及に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長 和田 清	9,500		13
19指-3	アルコール依存症の病態と治療法の開発に関する研究	札幌医科大学 医学部精神医学講座教授 齊藤 利和	8,000	”	11
19指-4	リサーチリソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長 有馬 邦正	21,000	”	18
19指-5	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准教授 有村 公良	14,000	”	18
19指-6	てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究	国立病院機構静岡 てんかん・神経医療センター副院長 井上 有史	19,000	”	22
19指-7	筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長 武田 伸一	62,300	”	22
19指-8	神経学的基盤に基づく特異的発達障害の診断・治療ガイドライン策定に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所室長 稲垣 真澄	8,000	”	12
(32) 研究課題			656,750		523

国立^{精神}神経センター神経研究所年報
第22号 (通巻30号) 平成19年度

発行 平成20年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 中村克樹
荒木敏之
印刷 有限会社新和印刷

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

電話 042 (341)2711
