

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第23号 (通巻31号)

平成20年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 2008 —

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第23号 (通巻31号)

平成20年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成 21 年 3 月 11 日

# 目 次

## I. 神経研究所の概要

1. 概 要……………1
2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）……………3
3. 平成20年度神経研究所構成員（表2）……………4
4. 平成20年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）……………11
5. 平成20年度神経研究所研究発表会（第30回）（表4）……………13

## II. 研究業績

1. 疾病研究第一部……………21
2. 疾病研究第二部……………30
3. 疾病研究第三部……………40
4. 疾病研究第四部……………49
5. 疾病研究第五部……………56
6. 疾病研究第六部……………61
7. 疾病研究第七部……………64
8. 診断研究部……………69
9. 微細構造研究部……………74
10. 代謝研究部……………80
11. 免疫研究部……………85
12. 遺伝子工学研究部……………97
13. 遺伝子疾患治療研究部……………101
14. モデル動物開発部……………112
15. 実験動物管理室……………116
16. ラジオアイソトープ管理室……………118

## III. 委員会……………121

## IV. 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領……………141
- 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……………143
- 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……………144
- 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……………145
- 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……………146
- 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……………148
- 2 - F. 国立精神・神経センター神経研究所科研費研究員に関する内規……………149
- 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……………150
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得……………151
4. 精神・神経疾患研究委託費取扱規程……………152
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員……………155
6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会事前評価部会員……………156
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……………157
8. 平成20年度精神・神経疾患研究委託費研究課題……………158

---

# I 神経研究所の概要

---



# 1. 概 要

## 1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は、昭和53年4月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を旨として8部16室の構成で開所された。昭和61年10月1日、国立武蔵療養所は千葉県市川市にある国立精神衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器センターに続く第3の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センター（National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP）に昇格した。その際に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30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、昨今橋渡し研究や臨床研究の重要性が増していることから、1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トランスレーショナル・メディカルセンターの設置など研究所の体制を整えている。

## 2. 研究所の施設

研究所の施設は約8000㎡の本館、約4000㎡の2号館、約3000㎡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1800㎡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。これにより精神・神経・筋・発達障害にかかわる疾患を生物学から社会医学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ナショナルセンター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。

また、神経研究所は非常に開放的で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、さらに、研究生、兼任研究員、客員研究員などを加えると200余名に達しており、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まで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20年度末までにこの制度により採用された室長は21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、本年度の優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、PNAS 105(24): 8381-8386, 2008(免疫研究部), Hum. Mol. Genet. 17(10): 1482-1496, 2008(疾病研究第四部), Circulation 117(19): 2437-2448, 2008(遺伝子疾患治療研究部)が選ばれた。また、年度末に研究成果の発表会を行うが、本年度の最優秀研究発表の口頭発表部門には「自閉症関連分子Shank3の高次脳機能の解明に向けて」(代謝研究部), 「Mdx52マウスを用いたモルフェリノによるジストロフィン遺伝子エクソン51スキップの前臨床研究」(遺伝子疾患治療研究部), 又、ポスター発表部門では「MdxマウスからのiPS細胞樹立と骨格筋への分化誘導法の検討」(遺伝子疾患治療研究部), 「NMNAT過剰発現による神経軸索保護とミトコンドリア機能」(疾病研究第五部), 更に、将来への期待賞には「大脳皮質発生予定運命地図を描くためのマウスの作出」(診断研究部)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。

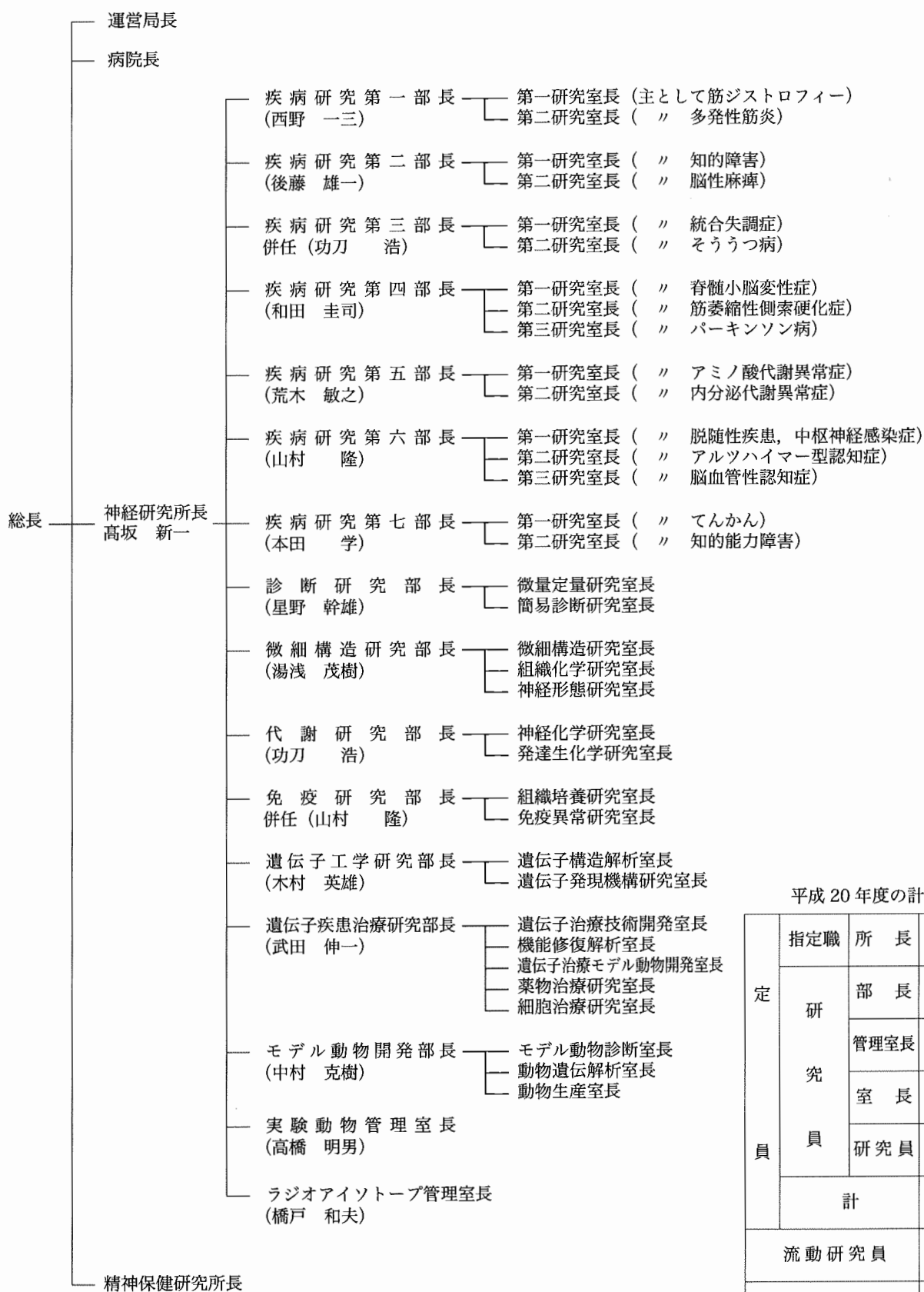
最近では、学術論文に加えて特許の取得も研究所の業績の一つである。神経研究所からの特許申請の数は年々増加傾向にある。これはヒューマンサイエンス振興財団(TLO)およびセンター内部の政策医療企画課のバックアップ体制に負うところが大きい。

外部資金の導入については、文部科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金はもとより、ポストミレニアム研究事業等、再生医療の実現化プロジェクト、創薬バイオマーカー探索研究事業等、多くの研究費を獲得している。

平成21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20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	-
	計		49
流動研究員			45
賃金			3
合計			97



### 3. 平成20年度 神経研究所構成員 (表2)

(平成20年4月1日～平成21年3月31日)

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	センター研究員 *センター研究員	訪問研究員	外來研究員 ○外來研究員	研究員 △研究員	研究生 △研究生	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 學 南 成祐	浅田 知栄 作田 亮一 平澤 憲理 水野 裕司 村上 信行 杉江 和壽	朴 英恩 -21.2.5 Gabor Zoltan Racz -20.7.18 本田 真也	金子 加奈子	*石崎 律子	Kum Thong Wong -20.5.30 肖 興軍 Alf Bjarne Udd 20.9.1-20.9.11 Park Kyung Seok 20.8.1-20.8.31	○小川 恵 Malicdan May Christine V. 三橋 弘明 ○久野 かほる	大熊 彩 阿田 麻里 曾根 翠 村上 てるみ 館澤 薫 Sherine Shalaby 20.4.1-20.7.25 門間 一成 阿橋 里美 梁 文貞 藤村 智恵子 池田 洋一郎 富永 佳代 秋山 千枝子 20.6.1- △金 民貞 20.7.14-20.7.24 倉重 毅志 20.9.1- △ReginaAmore. DelosReyes 20.11.4-20.11.28 林 晴愛 20.8.4-21.1.31 相根 弘史 21.1.19-21.1.23 徳富 智明 21.2.17-	大西 美恵子 久瀨 友里子 岩沢 和 蒲池 千蕨美 植松 富美枝 20.4.10- 船渡 文子 20.4.15- 大森 理恵子 21.2.9-		

部	疾病研究第二部	部	後藤 雄一	室	伊藤 雅之 井上 健	長		併任研究員	稱垣 真澄 加我 悦子 小牧 宏文 中川 栄二 松本 浩 齋藤 義朗 井上 祐紀 20.10.1-	各員研究員	朝田 盛 久保田 健夫 中田 和人 水口 雅	流動研究員	余 嘉華 島山 英之	特任研究員等		センター研究員 *センター研究助手	加藤 万由子 *村上 直生 *園地 芳子	訪問研究員	王 朝霞	外米研究員 ○外米研究補助員	○山下 典生 ○澤野 由枝 ○梅木 優子 ○大科 京子 菅柳 直子 伊藤 亨子 ○小澤 克也 -20.11.28 ○渡邊 壮子 20.12.1-	研究員	井手 秀平 井上 祐紀 -20.9.30 江添 隆範 児玉 千穂 小林 奈帆子 瀧沢 裕司 -20.9.30 出口 貴美子 三牧 正和 西垣 裕 古島 わかな 鈴木 一徳 大澤 麻紀 中山 智恵 萩原 恵子 -21.1.31 秋田 真琴 池上 弥生 喜多 俊二 齋藤 貴志 花井 彩江 刑部 仁美 新井 麻子 澤 桂世 赤水 るりこ 20.5.1-20.7.31 肥田 昌子 20.5.1- 小林 賢光 20.5.1- 井原 千琴 H20.7.1-20.9.30 長船 奈津美 20.9.1-20.10.31 佐藤 文美 20.11.1-21.1.31 竹下 絵里 20.11.4- 別所 友子 21.1.5-21.2.28 松田 芳樹 20.6.16-	研究員	熊谷 昭六 武井 淳子 山本 良子 岩下 晴美 -20.9.30 北村 邦夫 佐々木 恵 20.11.4- 有馬 恵里子 20.11.26-	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	センター研究員 *センター研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○外来研究補助員	研究員 △研究見習生	研究員 上
疾病研究第三部	功刀 浩 (併任部長)	沼川 志広 尾関 祐二 -20.9.30 服部 功太郎 21.1.1-	三島 和夫 樋口 重和	長谷 (古田) 都	安達 直樹 熊丸 絵美 千張 秀一 寺石 俊也 20.8.1-	青木 俊介 金子 尚弘 竹田 秀 20.7.1-	長嶺 聖史 土屋 幸弘 鈴木 マリ 株田 智弘	節家 理恵子	*志謙 昌子 *藤田 寛美 *原 佳子 *紺谷 千穂	森田 光洋 20.6.13-	飯嶋 良味 内山 博文 藤井 崇 ○山本 宣子 20.8.1- Misty C. Richards 20.9.1-	泉 愛子 北澤 裕美 堀 弘明 梶山 優 二宮 碧 トルグントルスン 久保 位可子 茅野 亜希子 本田 義尚 △神長 知美 20.6.16- 児玉 真子 20.8.1- 櫻田 ゆう 20.8.1- Plante Aurélie 20.9.18-	橋倉 都 渡邊 由佳 木下 祐紀子 板谷 利香 -20.11.7 須藤 志保 松尾 淳子 20.4.14- 白澤 桃子 20.10.6-
疾病研究第四部	和田 圭司	関口 正幸 鈴木 泰行 永井 義隆 20.10.1-	安藤 哲也 藤田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 高松 功 久野 貞子	後介 俊弘 金子 尚弘 竹田 秀 20.7.1-	株田 千華 小泊 郁子 田中 修二 山本 真津子 和田 恵津子 公文 麻美 ○小林 由美子 ○東 麻衣子 戸塚 祐介 ○山田 大輔 青山 千裕 丸岡 貴司 古田 晶子 藤原 優子 藤掛 伸宏 20.10.1- ボビエルヘレナ 明子 20.10.1-	青尾 直也 後藤 真子 高橋 弘 竹尾 仁良 西本 美香 丸山 良亮 山田 美佐 犬橋 洋輝 平山 和徳 神谷 裕子 宮島 萌子 藤本 陽平 三井 丈史 △三村 春樹 大澤 登 東 晋二 木村 文子 20.7.1- 与那嶺 龍二 20.9.16- 岡本 佑馬 20.10.1- 岩井 孝志 20.10.20- △山根 宏志 20.10.6- 秋武 義治 20.4.7-	菊地 寿枝						

部名	部	部長	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	外来研究員 ○外来研究補助員	研究員 △研究見習生	研究員 上
疾病研究第五部	荒木 敏之	桃井 隆 箱野 美成子 若月 修二	辻野 精一	藤田 恵理子 -20.11.30 八幡 直樹 宮川 和子 高田 仁美 20.8.1-	齊藤 文典 -21.1.31	*島崎 由美子 *荒木 弥生 *北山 雅子	富樫 和也 代 紅梅 20.9.1- 齋藤 文典 21.2.1-	牧野 匡利 徳永 慎治 松崎 結美 田辺 裕子 藤田 恵理子 20.12.1-	尾関 里美 寺西 隆 -20.8.17 山田 由紀子 齋 知子 -20.12.26 富樫 恵美 20.7.7-21.1.31			
疾病研究第六部	山村 隆	荒木 亘 若月 修二 大木 伸司		久米 秀明		*山崎 礼奈 -20.8.31 *篠崎 綾子 20.10.1-		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	森口 央基 宮本 順 森島 陽介 坂井 克之 八木 玲子 花島 律子 宇川 義一 片桐 祥雅 20.9.1-	上野 修 金子 英士 20.11.10-	*赤迫 こずえ		大堀 りつ 善也 守口 千尋 細田 仁 設楽 健之 森 元治 榎藤 英士 金子 茂穂子 吉村 景敏 武田 和也 志田 雅 濱田 信志 田中 新 20.7.1- 持永 新 20.9.1- 笠原 和美 21.3.1-				
診断研究部	星野 幹雄 19.10.1-	荻野 孝史 井上 高良		熊ノ郷 晴子 早瀬 三美子 長岡 麻衣 柳山 典久 20.10.15-		*高山 明美	○浅見 淳子	寺川 洋平 井上 由紀子 -20.4.30 △江草 早紀 藤山 知之 山田 真弓 國本 正子 △大輪 智雄 20.9.22-	井上 由紀子 20.5.1-			

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	センター研究員 *センター研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○外来研究補助員	研究見習生	研究歴上
微細構造研究部	湯浅 茂樹	藤井 秀太 服部 功太郎 -20.12.31 諸根 信弘	片山 栄作 中村 俊	和久井 文 伊早坂 智子	水野 美歩 小澤 智子 佐藤和貴郎 20.6.1-	河野 朋子 *鏑形 雄美子 *加藤 竹子	Wolfgang Baumeister 21.3.17-	相馬 美歩 木森 義隆 20.8.1-	小柴 満美子 前川 素子 20.5.1-			
代謝研究部	功刀 浩	内野 茂夫 大澤 圭子	高松 研 中嶋 一行 井上 和秀 奥野 孝枝 梶戸 研 赤澤 智宏	權田 裕子 和賀 隆志 難波 隆志		*鈴木 恵里		○伊崎 結美子 ○恩藤 由美子 ○中村 泰子 佐柳 友規	石井 邦弥 20.5.21-20.8.3			
免疫研究部	山村 隆 (併任部長)	荒波 利昌 三宅 幸子 大木 伸司	佐藤 準一 田川 朝子 20.12.15-	佐藤 和貴郎 -20.5.31 八子 徹 -20.9.30 市川 大樹 Christian Klemann -20.12.11 宮崎 雄生 千葉 麻子 20.10.1-	水野 美歩 小澤 智子 佐藤和貴郎 20.6.1-	任海 千春		Ben Raveney 20.5.1- ○古澤 雅子	田島 良亮 横手 裕明 島村 達夫 作石 かおり 田川 朝子 -20.12.13 土屋 芳祐 -20.5.31 △Anna Katharina Klemann -20.12.11 山口 広美 千原 典夫 20.6.16-	内田 令子 -20.9.8 中澤 忍 20.11.1-21.1.30 石田 直子 20.11.1-		
遺伝子工学研究部	木村 英雄	北條 浩彦 中村 昭則	佐藤 準一 田川 朝子 20.12.15-	渋谷 典広 石上 麻里 -20.11.30 津金 麻美子 -20.7.15 三上 義礼 20.9.1-		*庄山 敬子 *木村 由佳 *小林 さゆり		田村 美子 枝 亜希子 20.10.27-	大西 悠亮			吉田 満史子 20.5.26-

部名	部長	室長	部長	兼任研究員	各員研究員	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	外来研究員 ○外来研究補助員	研究員習生	研究歴上
遺伝子疾患治療 研究部	武田 伸一	鈴木 友子 吉田 幹晴 今村 道博 (兼任) 中村 昭則 岡田 尚巳	尾方 克久 森 まどか	石井 亜紀子 深田 宗一郎 土方 貴雄 町田 修一 湯浅 勝敏 若尾 義人 横田 俊文 藤井 洋子 亀谷 修平 山本 邦比古 西村 亮平 20.6.16-	笠原 優子 -20.6.30 辛 鏡洪 -21.3.4 青木 吉嗣 本橋 紀夫 -20.10.31 喜納 裕美 20.8.25- Taeyoung Koo 20.10.23-21.2.20	Yanchuang Han 20.9.22-21.3.31 Caizhu Teng 20.11.21-21.3.31 原野 千加 21.1.1- 前田 倫子 21.2.1-21.3.31	*原野 千加 -20.12.31 *中川 良子 *星野 久美 *川西 桂子 20.7.1-		矢田 英理香 -21.2.13 西山 章代 -20.4.30 前田 倫子 -20.9.30 澤田 正義 笠原 優子 20.7.1- 本橋 紀夫 20.11.1- ○前田 倫子 21.1.1-21.1.31	小林 正典 弓削田 直子 谷端 淳 鈴木 直輝 木下 和枝 大島 幸子 浦澤 延幸 福島 和広 齊藤 崇 伊藤 尚基 △松浦 巧 △佐藤 穂高 △兼先 宏典 高橋 永幸 高野 裕史 20.5.17- 藤原 玲奈 20.6.16- △吉田 真奈美 20.6.16- 前田 倫子 20.10.1-20.12.31 Caizhu Teng 20.10.21-20.11.20 瀬川 亮 20.12.2- △吉妻 祐哉 21.2.16-21.3.13 △徳重 晋二 21.2.16-21.3.13	竹内 和子 加藤 貴美子 -20.7.30 中込 由美 川西 桂子 20.5.12-20.6.30	
モ子/動物開発部	中村 克樹	石橋 英俊 泉 明宏 中原 潔		齋藤 慈子 松本 隆 20.6.1-	横山 修 神代 真里 内田 信也		*持丸 吹子 20.4.16-20.12.31 *桶越 奈美 20.5.16- *渡邊 西 20.12.1-		倉岡 康治 竹本 憲史 中短 優子 正水 芳人 木場 礼子	山口 智恵子 川島 浩啓 UTTAMA, Nugraha Priya 八木 佑太圭 20.5.1- △菊池 瑛理佳 20.11.1- △原 英之 20.11.17-	佐々木 千香 -21.1.31	



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 *センター研究助手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○外来研究補助員	研 究 見 習 生 研 △ 研 究 員	研 究 履 上
実験動物管理室		高橋 明男				山本 和広		*田村 透子 *片山 幸枝 20.5.1-				
ラジオアイソ トープ管理室		橋戸 和夫				水野 英哉		小林 悦子 *西村 桂子 *石田 浩子				
所長室							馬場 公恵	*今澤 正興				

#### 4. 平成20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20年			
4.25	Dr. Thomas Möller Department of Neurology Univ. of Washington USA	Microglia in neurodegenerative disease.	所長
6.25	Professor Tetsufumi Ueda Molecular & Behavioral Neuroscience Institute Medical School, The University of Michigan USA	Glucose metabolism and synaptic transmission: a potential role of glycolytically made ATP in neurotransmitter accumulation in synaptic vesicles.	所長
6.30	Mayumi Kimura, PhD マックスプランク精神医学研究所 ドイツ	CRH and stress-related sleep disturbances: a study in the conditional transgenic mouse model.	疾病研究第三部
6.30	Axel Steiger, MD マックスプランク精神医学研究所 ドイツ	The role of peptides and steroids in normal and pathological sleep regulation.	疾病研究第三部
7.1	奥田 晶彦 教授 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター	Nucleostemin 遺伝子の ES 細胞, 及び神経幹・前駆細胞における役割	遺伝子疾患治療研究部
7.22	伊佐 正 教授 自然科学研究機構生理学研究所	損傷脳の生存戦略	モデル動物開発部
8.5-7	箕畑 俊一 氏 島津製作所	プロテオーム研究における高感度 MALDI-TOF/TOF の解析に必要な前処理技術の最前線	遺伝子疾患治療研究部
9.1	Bjarne Udd 教授 タンペレ大学神経内科 フィンランド	Why do some genetic defects cause preferential distal muscle involvement?	疾病研究第一部
9.25	Victor Tchirout 氏 Bioscan 社 Imaging Systems Division	SPECT/CT 実験用動物イメージング装置の脳・神経学及び再生医療分野への応用	疾病研究第四部
10.30	藤谷 与士夫 博士 順天堂大学医学部 准教授	膵β細胞におけるオートファジーの役割	診断研究部
11.12	Giulio Cossu 博士 Stem Cell Research Institute, San Raffaele Del Monte Tabor Foundation, Milan, Italy	Towards a cell therapy for muscular dystrophy	遺伝子疾患治療研究部

年月日	講師・所属	演題	担当
平成21年			
1.7	Prof. Lee Sweeney Department of Physiology, University of Pennsylvania School of Medicine.	Premature Stop Codon Suppression: A Therapeutic Strategy for the Treatment of a Subset of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy and other Genetic Disorders	遺伝子疾患治療研究部
1.8	Prof. Louis M. Kunkel Howard Hughes Medical Institute, Children's Hospital Boston, Pediatrics and Genetics, Harvard Medical School	miRNAs in muscular dystrophy and the genetics of interstitial cystitis	遺伝子疾患治療研究部
1.8	Prof. Eric P. Hoffman Research Center for Genetic Medicine, Children's National Medical Center, Washington D.C.	Glucocorticoids and muscle: A systems biology approach	遺伝子疾患治療研究部
1.8	Prof. Kate Bushby Institute of Human Genetics, Newcastle University, UK	Accelerating the path to treatments for inherited neuromuscular diseases	遺伝子疾患治療研究部
1.13	Prof. Urs T. Ruegg Laboratory of Pharmacology, Geneva-Lausanne School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva	Calcium regulation in dystrophic muscle and pharmacological interventions	遺伝子疾患治療研究部
3.12	梶 圭介 博士 Edinburgh 大学 MRC Centre for Regenerative Medicine, 英国	ウイルスを用いないマウスおよび ヒト細胞由来 iPS 細胞の作製	遺伝子疾患治療研究部
3.19	ウォルフガング・パウマイスター教授 マックスプランク生化学研究所 ドイツ	ビジュアル・プロテオミクスを 支えるクライオ電子線トモグラ フィー：プロテアソームの細胞内 3次元機能構造解析	微細構造研究部

- 国際セミナー 13 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 20 年度 神経研究所研究発表会（第 30 回）（表 4）

平成 21 年 3 月 10 日（火）～ 11 日（水）

研究所 3 号館セミナールーム，研究所本館会議室

平成 21 年 3 月 10 日（火）

13:00～13:10 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

Enhancement of Leg Motor Function by Transcranial Direct Current Stimulation

○Satoshi Tanaka<sup>1,2</sup>, Takashi Hanakawa, Katsumi Watanabe<sup>1,2</sup>, Manabu Honda

<sup>1</sup>ERATO Shimojo Implicit Brain Project, JST, <sup>2</sup>Research Center for Advanced Technology and Science, The University of Tokyo

13:40～14:00 疾病研究第六部

酸化ストレスによる脂質ラフトのプレセニリン 1 発現増加

○織田 彰子<sup>1</sup>, 玉岡 晃<sup>1</sup>, 荒木 亘

<sup>1</sup>筑波大学神経内科

14:00～14:30 疾病研究第五部

ユビキチン・プロテアソーム系を介した軸索変性の分子メカニズム

○若月 修二, 齋藤 文典, 荒木 敏之

14:30～15:00 疾病研究第四部

ポリグルタミン病に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略

○永井 義隆, ポピエル 明子, 藤掛 伸宏, 岡本 佑馬, 戸田 達史<sup>1</sup>, 和田 圭司

<sup>1</sup>大阪大学 大学院医学系研究科 臨床遺伝学

15:10～15:40 モデル動物開発部

トランスジェニックマーマーモセット作成に必要な基盤技術の開発状況

○石橋 英俊, 山本 和弘<sup>1</sup>, 公文 麻美<sup>2</sup>, 和田 圭司<sup>2</sup>, 中村 克樹

<sup>1</sup>実験動物管理室, <sup>2</sup>疾病研究第四部

15:40～16:10 微細構造研究部

恐怖情動記憶の形成および消去の分子神経機構

○伊早坂 智子, 服部 功太郎, 湯浅 茂樹

16:10～16:40 遺伝子工学研究部

RNAi を用いたアレル特異的発現抑制の評価方法の確立と応用

○大西 悠亮<sup>1</sup>, 徳永 勝士<sup>1</sup>, 北條 浩彦

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 20 年度の運用状況等について

○高橋 明男, 山本 和弘, 田村 澄子, 片山 幸枝

平成 21 年 3 月 11 日 (水)

<口頭発表>

09:00～09:30 疾病研究第三部

グルココルチコイド受容体および BDNF 受容体の相互作用とその相互作用に制御される神経伝達物質放出

○沼川 忠広, 熊丸 絵美, 安達 直樹, 泉 愛子, 功刀 浩

09:30～10:00 疾病研究第二部

ミトコンドリア機能の網羅的解析技術の構築とその臨床応用

○畠山 英之, 後藤 雄一

10:00～10:30 疾病研究第一部

Sialic acid metabolites ameliorate the myopathic phenotype of the DMRV/hIBM mouse model

○メイ クリスティン マリクダン, 野口 悟, 林 由紀子, 埜中 征哉, 西野 一三

10:40～11:10 免疫研究部

多発性硬化症モデルの寛解・維持を担う制御性 T 細胞の誘導効率は脳炎誘導ペプチドの病原性に対応する

○林 幼偉<sup>1</sup>, 三宅 幸子, 山村 隆

<sup>1</sup>国立精神・神経センター病院 神経内科

11:10～11:40 遺伝子疾患治療研究部

*mdx52* マウスを用いたモルフォリンによるジストロフィン遺伝子エクソン 51 スキップの前臨床研究

○青木 吉嗣<sup>1</sup>, 横田 俊文<sup>2</sup>, 齊藤 崇<sup>3</sup>, 中村 昭則, 武田 伸一

<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科, <sup>2</sup>Research Center for Genetic Medicine, Children's National Medical Center, Washington DC, USA, <sup>3</sup>東京女子医科大学大学院医学研究科

11:40～12:10 代謝研究部

自閉症関連分子 Shank3 の高次脳機能の解明に向けて

○内野 茂夫, 和賀 央子, 恩藤 由美子, 岡本 伸彦<sup>1</sup>, 後藤 雄一<sup>2</sup>, 高坂 新一

<sup>1</sup>大阪府立母子保健総合医療センター, <sup>2</sup>神経研究所 疾病研究第二部

12:10 ~ 12:40 診断研究部

*Ptfla* および *Math1* 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

○藤山 知之<sup>1</sup>, 山田 真弓<sup>1</sup>, 寺島 俊雄<sup>2</sup>, 井上 由紀子, 井上 高良, 柳川 右千夫<sup>3</sup>, 川口 義弥<sup>1</sup>, 鍋島 陽一<sup>1</sup>, 星野 幹雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大・医, <sup>2</sup>神戸大・医, <sup>3</sup>群馬大・医

<ポスター発表>

討論時間 14:30 ~ 16:30

#### 疾病研究第一部

本邦初の LGMD1A 症例に見出された変異型 Myotilin のホモダイマー化異常

○三橋 弘明, Sherine Shalaby, 松田 知栄<sup>1</sup>, 南 成祐<sup>2</sup>, 野口 悟, 埜中 征哉, 林 由起子<sup>2</sup>, 西野 一三<sup>2</sup>

<sup>1</sup>独立行政法人 産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門, <sup>2</sup>国立精神・神経センター病院 DNA診断・治療室

先天性筋線維タイプ不均等症 (CFTD) 様病理所見を呈した先天性筋強直性ジストロフィー (CDM) 症例についての検討

○冨永 佳代<sup>1</sup>, 林 由起子<sup>1</sup>, 後藤 加奈子, 南成 祐<sup>1</sup>, 野口 悟, 埜中 征哉, 西野 一三<sup>1</sup>

<sup>1</sup>病院DNA診断・治療室

Danon 病のモデルマウスの運動生理学的特性と治療法開発への試み

○本田 真也, 野口 悟, メイ クリスティン マリクダン, 林 由起子, 西野 一三

#### 疾病研究第二部

ヒト発達脳および滑脳症の大脳皮質構築

○齋藤 貴志<sup>1</sup>, 花井 彩江<sup>1</sup>, 伊藤 雅之, 後藤 雄一

<sup>1</sup>国立精神・神経センター病院小児神経科

#### 疾病研究第三部

言語流暢性課題遂行中の統合失調症型人格傾向と半球優位性の関連: 近赤外線スペクトロスコピーによる検討

○堀 弘明, 功刀 浩

フェンサイクリジンによるシナプス機能障害に BDNF の分泌阻害が関与する

○安達 直樹, 沼川 忠広, 熊丸 絵美, 伊丹 千晶<sup>1</sup>, 仙波 りつ子<sup>2</sup>, トルグントルスン<sup>3</sup>, 功刀 浩

<sup>1</sup>埼玉医大・生理学 <sup>2</sup>理研・脳センター, <sup>3</sup>東京医大・病理学

#### 疾病研究第四部

UCH-L1 のグリオーマ診断における有用性と細胞増殖への関与

○株田 千華, 古田 晶子, 佐々木 惇<sup>1</sup>, 株田 智弘, 和田 圭司



<sup>1</sup>群馬大学大学院医学研究科病態病理学

恐怖記憶の再固定化と消去学習 :AMPA 受容体ポテンシエータによる薬理的弁別

○山田 大輔, 和田 圭司, 関口 正幸

母子間バイオフィコミュニケーション研究 - 母体の肥満は仔の生後の海馬ニューロン新生を低下させる -

○戸塚 祐介, 和田 恵津子, 和田 圭司

#### 疾病研究第五部

NMNAT 過剰発現による神経軸索保護とミトコンドリア機能

○八幡 直樹, 湯浅 茂樹<sup>1</sup>, 荒木 敏之

<sup>1</sup>微細構造研究部

Ultrasonic vocalization impairment of Foxp2 (R552H)-knock in mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells

藤田 恵理子, 田辺 裕子, 松崎 鮎美, 藤原 裕士, 代 紅梅, ○桃井 隆, 湯浅 茂樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>微細構造研究部

#### 疾病研究第六部

MEK inhibitors reduce  $\beta$ -amyloid production by a secretase-independent mechanism in neuronal cells

○Wataru Araki, Hideaki Kume, Akiko Oda<sup>1</sup>, Akira Tamaoka<sup>1</sup>, Ayako Shinozaki, Fuyuki Kametani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Tsukuba, <sup>2</sup>Tokyo Institute of Psychiatry

#### 疾病研究第七部

筋電図 (EMG) ・機能的 MRI (fMRI) ・経頭蓋磁気刺激 (TMS) ・末梢神経電気刺激同時計測システムを用いた運動強度に相関する脳活動の検出

○設楽 仁<sup>1</sup>, 花川 隆, 篠崎 哲也<sup>1</sup>, 高岸 憲二<sup>1</sup>, 本田 学

<sup>1</sup>群馬大学大学院整形外科

第一言語と第二言語の音韻切り替えのメカニズム

○細田 千尋<sup>1</sup>, 花川 隆, 本田 学

<sup>1</sup>東京医科歯科大学脳神経外科

情報医療用音源の音響構造の時間的複雑性に関する定量解析

○森本 雅子, 上野 修, 仁科 エミ<sup>1</sup>, 八木 玲子<sup>2</sup>, 河合 徳枝<sup>2</sup>, 大橋 力<sup>2</sup>, 本田 学

<sup>1</sup>メディア教育開発センター, <sup>2</sup>国際科学振興財団

## 診断研究部

イハラてんかんラット (IER) の解析

○早瀬 ヨネ子, 天野 殖<sup>1</sup>, 伊原 信夫<sup>2</sup>, 関根 章博<sup>3</sup>, 星野 幹雄

<sup>1</sup>(株)日本セルネット, <sup>2</sup>ICR研究所, <sup>3</sup>京都大学医学部

大脳皮質発生予定運命地図を描くためのマウスの作出

○寺川 洋平<sup>1</sup>, 井上 由紀子, 浅見 淳子, 星野 幹雄, 井上 高良

<sup>1</sup>早稲田大学大学院先進理工学研究科

## 微細構造研究部

マーモセット脳アトラスの作成

○湯浅 茂樹, 中村 克樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>モデル動物開発部

網膜神経細胞発生過程での Notch 経路による細胞周期調節因子  $p57^{kip2}$  の転写制御

○藤井 秀太

## 遺伝子疾患治療研究部

Mdx マウスからの iPS 細胞樹立と骨格筋への分化誘導法の検討

矢田 英理香, ○本橋 紀夫, 原野 千加, 和田 倫子, 増田 智, 瀬川 亮<sup>1</sup>, 鈴木 友子,  
武田 伸一

<sup>1</sup>東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻

新生仔筋ジストロフィー犬の血清 CK 高値の機序の解明

○中村 昭則, 小林 正典<sup>1</sup>, 弓削田 直子<sup>2</sup>, 湯浅 勝敏<sup>3</sup>, 武田 伸一

<sup>1</sup>日本獣医生命科学大学放射線科, <sup>2</sup>麻布大学獣医学部外科, <sup>3</sup>武蔵野大学薬学部機能形態学

Electrocardiographic and pathologic improvement of *mdx* heart by transduction with rAAV9-*microdystrophin*

○辛 鎮洪, 大島 幸子, 喜納 裕美, 岡田 尚巳, 武田 伸一

## 代謝研究部

大脳皮質の層構造形成および神経回路形成過程における Roundabout (Robo) I の発現機能解析

○権田 裕子, 田畑 秀典<sup>1</sup>, 仲嶋 一範<sup>1</sup>, 内野 茂夫, 高坂 新一

<sup>1</sup>慶應義塾大・医学部・解剖学教室

重度言語障害を主徴とする自閉症・精神遅滞患者におけるシナプス機能分子 Shank3 の遺伝子解析

○和賀 央子, 岡本 信彦<sup>1</sup>, 後藤 雄一<sup>2</sup>, 内野 茂夫, 高坂 新一

<sup>1</sup>大阪府立母子保健総合医療センター, <sup>2</sup>神経研究所 疾病研究第二部

#### 細胞外 ATP によるミクログリア遊走能調節機構の研究

##### - $\beta$ 1 インテグリン活性化による突起伸長調節-

- 大澤 圭子, 中村 泰子, 鈴木 恵里, 佐柳 友規, 入野 康宏<sup>1</sup>, 井上 和秀<sup>2</sup>, 高坂 新一  
<sup>1</sup>神戸大学大学院・医学系研究科, 脂質生化学分野, <sup>2</sup>九州大学大学院・薬学研究院, 薬理学分野

#### 免疫研究部

##### 自己免疫寛容における GRAIL 分子の役割の解明

- 市川 大樹, 水野 美歩, 大木 伸司, 山村 隆, 三宅 幸子

##### MS 病態における CD28 陰性 T 細胞による aB-crystallin 自己免疫の意義

- 荒浪 利昌, 佐藤 和貴郎, 山村 隆

##### ヒト IL-17 産生性 T 細胞のケモカイン受容体の解析

- 佐藤 和貴郎, 荒浪 利昌, 山村 隆

#### 遺伝子工学研究部

##### マウス脳内硫化水素生産酵素の探索

- 渋谷 典広, 石上 磨里, 田中 真紀子, 木村 由佳, 吉田 幹晴<sup>1</sup>, 木村 英雄  
<sup>1</sup>遺伝子疾患治療研究部

#### モデル動物開発部

##### コモンマーマウス脳 MRI 画像取得方法の確立 (続報)

- 内田 信也, 横山 修, 瀧澤 修<sup>1</sup>, 中村 克樹  
<sup>1</sup>シーメンス旭メディテック株式会社

##### ニホンザルにおける同種他個体の性の弁別

- 木場 礼子, 泉 明宏, 中村 克樹

#### 実験動物管理室

##### DMD モデルマウスの行動解析

##### -恐怖応答の亢進とこれに対する社会性嗅覚刺激の影響-

- 山本 和弘, 関口 正幸<sup>1</sup>, 和田 圭司<sup>1</sup>, 高橋 明男  
<sup>1</sup>疾病研究第四部

#### ラジオアイソトープ管理室

##### 血清中に存在する microRNA は筋疾患のバイオマーカーとして有用か?

- 水野 英哉, 山本 和弘<sup>1</sup>, 関口 正幸<sup>2</sup>, 中村 昭則<sup>3</sup>, 橋戸 和夫  
<sup>1</sup>実験動物管理室, <sup>2</sup>疾病研究第4部, <sup>3</sup>遺伝子疾患治療

---

## II 研 究 業 績

---

# 1. 疾病研究第一部

## I. 研究部の概要

### 1) 研究目的

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

### 2) 研究者の構成

(部長)	西野一三
(室長)	林由起子, 野口 悟
(併任研究員)	南 成祐, 大矢 寧
(客員研究員)	松田知栄, 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)	朴 英恩, ガボル ゴルトン ラクス, 本田真也
(厚生科学研究員)	金子加奈子
(センター研究助手)	石崎律子
(訪問研究員)	クム トン ウォン, 肖 興軍, パク・キョン・ソック, アルフ・ビヤーン・ウッド
(外来研究員)	マリクダン メイ クリステイン ベルガラ, 三橋弘明
(外来研究補助員)	小川 恵, 久野かほる
(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, 三橋里美, 梁 文貞, 清野智恵子, 池田洋一郎, 冨永佳代, 秋山千枝子, 林 晴雯, 倉重毅志, 相根弘史, 徳富智明
(研究生見習)	レジーナ・アモール・デロス・レイエス, 金 民貞
(研究費雇上)	岩沢 和, 蒲池千恵美, 大西美恵子, 久禮友里子, 植松富美枝, 船渡文子, 大森理恵子

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) ライソゾーム性筋疾患の病態解明と治療法開発に関する研究

ライソゾーム性筋疾患は、Danon 病を初めとする自己貪食空胞性ミオパチーと縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) を代表とする縁取り空胞性ミオパチーに大別できる。ともに、その病態の詳細は不明である。我々は、これらの疾患の病因と病態の解明から、治療法の開発を目指している。一連の研究により、我々は、DMRV はシアル酸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い、有望な結果が得られつつある。これまで全く治療法の無かった DMRV を、近い将来治療可能な疾患へと変えることができると信じて研究を進めている。

一方、Danon病を中心とする自己貪食性ミオパチーは、筋鞘膜の性質を有する膜で囲まれた自己貪食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF) の出現を特徴とすることを明らかにしてきた。Danon病以外にはX連鎖性過剰自己貪食性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA) が知られていたが、この両疾患以外にも少なくとも3つの病型が存在することを見出している。現在、Danon病の治療法開発に道が開くべく、Danon病のモデルマウスであるLAMP-2欠損マウスにおいて、LAMP-2欠損を代償させる方法がないかを検討中である。

## 2) 核膜病の病態解明と治療法開発に関する研究

核内膜および核ラミナの蛋白質異常による遺伝病 (核膜病) は、X染色体劣型のEmery-Dreifuss型筋ジストロフィー (EDMD) の原因遺伝子であるエメリン遺伝子 (*EMD*) の発見から始まり、その後ラミンA/C遺伝子 (*LMNA*) 変異が常染色体型EDMD、肢帯型筋ジストロフィー、心筋症、リポジストロフィーニューロパチー、さらには早老症候群といった多くの病態と関わっていることが相次いで明らかにされてきた。我々はエメリンが核内膜に局在する蛋白質であること、X-EDMD筋においてその発現が欠損していることを報告し、エメリンの細胞内局在の同定と細胞周期に伴う局在変化、疾患筋における変化、エメリン蛋白質のドメイン機能の解明などを行うとともに、本邦における核膜病患者で多数の*EMD*、*LMNA* 遺伝子変異を同定し、臨床筋病理学的変化との関連について詳細な検討を行っている。その結果、*EMD* 変異がEDMDのみならず肢帯型筋ジストロフィーの原因となりうることを初めて見だし、報告した。また、エメリン欠損マウスを作製し、心伝導障害を来すことを世界に先駆けて報告した。核膜病では、同じ遺伝子の異常がどのようにして多様な病態を引き起こすかについては明らかでないが、核膜の脆弱性ならびに遺伝子発現調節異常が病態と深く関わっていると考えられることから、現在、網羅的遺伝子発現含めた解析を行い、具体的病態の解明を目指すとともに、治療法、予防法の開発への手がかりを探っている。

## 3) 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、筋原線維性ミオパチー、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、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500検体を越えている。また、昨今の様々な社会的要請に応じて、随時承諾書の改訂を行い、倫理的問題に配慮している。このようなサービスを通じて集められた検体は、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

センター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) 市民および患者向け活動

患者向けセミナー：

DMRV セミナー (研究所 3 号館セミナー室, 7. 5. 2008)

マスコミ取材協力：

毎日放送 VOICE (8. 7, 2008), TBS ニュース 23 (8. 18, 2008), NHK 福島放送局 はまなかあ  
いづ Today (9. 9, 2008), NHK おはよう日本 (10. 2, 2008), テレビ朝日 スーパーモーニング (10.  
22, 2008), 京都新聞「命ときめく日に」2009. 1. 5

### 5) その他

国際学術誌 Neuromuscular Disorders の Associate Editor 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) Mitsuhashi H, Futai E, Sasagawa N, Hayashi YK, Nishino I, Ishiura S: Csk-homologous kinase interacts with SHPS-1 and enhances neurite outgrowth of PC12 cells. J Neurochem 105: 101-112, 2008
- 2) Yamashita S, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Genotype and phenotype analyses in 136 patients with single large-scale mitochondrial DNA deletions. J Hum Genet 53: 598-606, 2008
- 3) Ohkuma A, Nonaka I, Malicdan MCV, Noguchi S, Nomura K, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I: Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation. Neuromuscul Disord 18: 671-674, 2008
- 4) Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Muscle weakness correlates with muscle atrophy and precedes the development of inclusion body or rimmed vacuoles in the mouse model of DMRV/hIBM. Physiol Genomics 35: 106-115, 2008
- 5) Kawahara G, Ogawa M, Okada M, Malicdan MCV, Goto Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: Diminished binding of mutated collagen VI to the extracellular matrix surrounding myocytes. Muscle Nerve 38: 1192-1195, 2008
- 6) Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, Ogawa M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Rigid spine syndrome caused by a novel mutation in four-and-a-half LIM domain 1 gene (FHL1). Neuromuscul Disord. 18: 959-961, 2008
- 7) López LC, Akman HO, Garcia-Cazorla A, Dorado B, Marti R, Nishino I, Tadesse S,

- Pizzorno G, Shungu D, Bonilla E, Tanji K, Hirano M: Unbalanced deoxynucleotide pools cause mitochondrial DNA instability in thymidine phosphorylase deficient mice. *Hum Mol Genet.* 18: 714-722, 2009
- 8) Arimura T, Hayashi YK, Murakami T, Oya Y, Funabe S, Arikawa-Hirasawa E, Hattori N, Nishino I, Kimura A: Mutational Analysis of Fukutin Gene in Dilated Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J.* 73: 158-161, 2009
  - 9) Dougu N, Joho S, Shan L, Shida T, Matsuki A, Uese K, Hirono K, Ichida F, Tanaka K, Nishino I, Inoue H: Novel LAMP-2 Mutation in a Family With Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 73: 376-380, 2009
  - 10) Park YE, Hayashi YK, Goto K, Komaki H, Hayashi Y, Inuzuka T, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Nuclear changes in skeletal muscle extend to satellite cells in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy/limb-girdle muscular dystrophy 1B. *Neuromuscul Disord.* 19: 29-36, 2009
  - 11) Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Yoshitomi H, Oyake N, Murakami Y, Nishino I, Nonaka I, Goto Y, Kitamura J: Marked left ventricular hypertrophy in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Int J Cardiol.* 129: e77-e80, 2008
  - 12) Shalaby S, Hayashi YK, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Novel FHL1 mutations in fatal and benign reducing body myopathy. *Neurology.* 72: 375-376, 2009
  - 13) Ohkuma A, Noguchi S, Sugie H, Malicdan MCV, Fukuda T, Shimazu K, López LC, Hirano M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies. *Muscle Nerve.* 39: 333-342, 2009
  - 14) Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, Noguchi S, Chen LH, Jong YJ, Nishino I: ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord.* 19: 212-216, 2009
  - 15) 白藤俊彦, 大塚喜久, 小別所博, 南 成祐, 林由起子, 西野一三, 荻田典生: 臨床的に三好型ミオパチーを呈した肢帯型筋ジストロフィー 2A型の1例. *臨床神経学* 48: 651-655, 2008

## (2) 著 書

- 1) Astejada M, Malicdan MCV, Nishino I: Muscular Dystrophies. *International Encyclopedia Of Public Health*, 1<sup>st</sup> ed. (edited by Quah S, Heggenhougen K) Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 4: pp. 486-496, 2008

## (3) 総 説

- 1) Malicdan MCV, Noguchi S, Nonaka I, Saftig P, Nishino I: Lysosomal myopathies: An excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. *Neuromuscul Disord* 18: 521-529, 2008
- 2) Fujimura-Kiyono C, Racz GZ, Nishino I: Myotubular/centronuclear myopathy and central core disease. *Neurol India* 56: 325-332, 2008
- 3) Malicdan MCV, Noguchi S, Nishino I: Recent advances in distal myopathy with rimmed

- vacuoles (DMRV) or hIBM: treatment perspectives. *Curr Opin Neurol* 21: 596-600, 2008
- 4) Malicdan MCV, Noguchi S, Nishino I: Chapter 19 Monitoring Autophagy in Muscle Diseases. *Methods Enzymol.* 453C: 379-396, 2009
  - 5) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発. *医学のあゆみ* 226: 436-440, 2008
  - 6) 門間一成, 西野一三: 酵素欠損筋疾患の新しい治療. *メディカルバイオ* 5: 38-43, 2008
  - 7) 門間一成, 梁 文貞, 西野一三: 脂質代謝異常によるミオパチー. *医学のあゆみ* 226: 422-427, 2008
  - 8) 村 upper てるみ, 西野一三: 福山型先天性筋ジストロフィーとその類縁疾患: *BRAIN NERVE* 60: 1159-1164, 2008
  - 9) 林由起子: 肢帯型筋ジストロフィーの心障害. *医学の歩み* 226: 431-435, 2008
  - 10) 岡田麻里: Ullrich 型先天性筋ジストロフィー (UCMD). *医学のあゆみ* 226: 373-376, 2008
  - 11) 大矢 寧: 筋強直性ジストロフィーの診療: *医学のあゆみ* 226: 441-446, 2008

#### (4) その他

- 1) 西野一三: 成人型ポンペ病の診断—筋生検による診断のポイント—. Genzyme社, 2008
- 2) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの病態解明と治療法開発. 公益信託加藤記念難病研究助成基金 助成研究報告: 76-83, 2008
- 3) 西野一三: 命ときめく日に. 京都新聞, 1. 5, 2008
- 4) 西野一三: 先天性筋直性筋ジストロフィーとミオチューブラーミオパチーの病理学的鑑別に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金, こころの健康科学研究事業「スプライシングを利用した筋強直性ジストロフィーの治療」(研究代表者 石浦章一), 平成20年度総括・分担研究報告書: 3-5, 2008
- 5) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの根本的治療法開発. 厚生労働科学研究費補助金, こころの健康科学研究事業. 平成20年度総括・分担研究報告書 (研究代表者), 2009
- 6) 林由起子: 肢帯型筋ジストロフィー 1B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. 平成18年度～平成20年度総合研究報告書 (研究代表者), 2009

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Alpha-dystroglycanopathies in Japan. International Workshop on Muscular Dystrophies, Charlotte, 5. 15, 2008
- 2) Nishino I: RYR1-related core and non-core myopathies. *Myology* 2008, Marseille, 5. 29, 2008
- 3) Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy due to sarcolemma specific collagen VI deficiency. International Workshop for Congenital Muscular Dystrophy, Iowa City, 7. 17, 2008
- 4) Nishino I: Fukuyama congenital muscular dystrophy. International Workshop for Congenital Muscular Dystrophy, Iowa City, 7. 17, 2008
- 5) Nishino I: Marinesco-Sjogren syndrome is the third most common congenital muscular dystrophy in Japan. International Workshop for Congenital Muscular Dystrophy, Iowa City,

7. 18, 2008

- 6) Nishino I, Malicdan MCV, Noguchi S: Sweetening the therapy for distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy. 50<sup>th</sup> Anniversary Symposium, Discovery of Serum Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy, Tokyo, 1. 10, 2009
- 7) Nishino I: GNE-opathy: spectrum of mutations and the hyposialylation defect. 3<sup>rd</sup> ENMC International Workshop on the Distal Myopathies, Naarden, the Netherlands, 2. 7, 2009
- 8) Noguchi S: Animal models of DMRV. 3<sup>rd</sup> ENMC International Workshop on the Distal Myopathies, Naarden, the Netherlands, 2. 7, 2009
- 9) Malicdan MCV: Outcome of efforts to correct hyposialylation. 3<sup>rd</sup> ENMC International Workshop on the Distal Myopathies, Naarden, the Netherlands, 2. 7, 2009
- 10) 西野一三: ヒト筋レポジトリーと筋疾患の病態解明・治療法開発研究. 第49回日本神経病理学会総会学術研究会シンポジウムI, 東京, 5. 20, 2008

(2) 国際学会

- 1) Nishino I, Okada M, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I: Marinesco-Sjogren syndrome due to SIL1 mutations is characterized by rimmed vacuolar myopathy with outer nuclear membrane abnormality. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of American Academy of Neurology, Chicago, 4. 17, 2008
- 2) Nakamura H, Nishino I: Current status towards the establishment of patient registry system for muscular dystrophy in Japan. 2<sup>nd</sup> TREAT-NMD Curator's Training Course, La Grande Motte, France, 9. 4, 2008
- 3) Park YE, Hayashi YK, Goto K, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Nuclear changes in skeletal muscles of AD-EDMD/LGMD1B. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 9. 30, 2008
- 4) Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, Lopez LC, Hirano M, Nonaka I, Noguchi S, Jong YJ, Nishino I: Novel ETFDH mutations and normal CoQ10 level in Taiwanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 9. 30, 2008
- 5) Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Amyloidogenesis in a mouse model of DMRV/hIBM. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 9. 30, 2008
- 6) Noguchi S, Malicdan MCV, Nishino I: Treatment of hyposialylation in human and murine DMRV/hIBM culture cells with various kinds of sialic acid derivatives and its precursors. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 9. 30, 2008
- 7) Hayashi YK, Goto K, Ohkuma A, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: D4Z4 repeat number and skeletal muscle changes in FSHD. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 9. 30, 2008
- 8) Matsuda C, Kameyama K, Nishino I, Hayashi YK: Altered interaction of mutant lamin A and barrier to autointegration factor (BAF). Congress of the World Muscle Society (WMS),

Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 9. 30, 2008

- 9) Okada M, Noguchi S, Malicdan MCV, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Pathomechanism of SIL1 mutated Marinesco-Sjögren syndrome. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 10. 1, 2008
  - 10) Nishino I, Oya Y, Monma K, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I: Cytoplasmic body with acid phosphatase activity-Hallmark of adult-onset Pompe disease on muscle pathology. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 10. 1, 2008
  - 11) Monma K, Noguchi S, Hayashi YK: Clinico-pathological characteristics of the Becker muscle dystrophy with rimmed vacuole. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 10. 1, 2008
  - 12) Okahashi S, Nonaka I, Wu S, Ibarra MCA, Shalaby S, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: Distal myopathy in multi-minicore disease. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 10. 1, 2008
  - 13) Fujimura C, Noguchi S, Minami N, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Congenital myotonic dystrophy and myotubular myopathy may be differentiated by type 2C fibers and peripheral halos. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 10. 1, 2008
  - 14) Shalaby S, Hayashi YK, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Novel FHL1 mutations in fatal and benign reducing body myopathy. Congress of the World Muscle Society (WMS), Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, 10. 1, 2008
- (3) 一般学会
- 1) 浦 茂久, 後藤加奈子, 林由起子, 西野一三: 高齢発症のlimb girdle muscular dystrophy (LGMD) 2D型. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 2008
  - 2) 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) 患者の臨床データベースについて. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 2008
  - 3) 門間一成, 野口 悟, 林由起子, 南 成祐, 元吉和夫, 鎌倉恵子, 埜中征哉, 西野一三: Becker型筋ジストロフィーにおける縁取り空胞の出現に関する臨床病理学的検討. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
  - 4) 林由起子, 後藤加奈子, 南 成祐, 埜中征哉, 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. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 17, 2008
  - 5) 渡邊聖子, 河島尚志, 星加明德, 南 成祐, 西野一三: 染色体異常を伴ったDuchenne型筋ジストロフィーの1男児例. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 29, 2008
  - 6) 岡田麻理, 野口 悟, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: SIL1変異を持つMarinesco-Sjögren症候群の病理学的解析. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 29, 2008
  - 7) 小牧宏文, 林由起子, 加藤光広, 佐久間啓, 齊藤義郎, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 埜中征哉, 西野一三: 乳幼児筋炎はlamin A/C遺伝子変異を伴ったEmery-Dreifuss型筋ジストロフィーを示唆する. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 29, 2008
  - 8) Liang WC, Ohkuma A, Goto K, Hayashi YK, Jong YJ, Nishino I: Mutation analysis and response to riboflavin therapy in Taiwanese MADD patients. 第50回日本小児神経学会総会,

東京, 5. 29, 2008

- 9) Hayashi YK, Park YE, Nonaka I, Nishino I: Muscular dystrophies associated with nuclear envelope proteins. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 30, 2008
- 10) Park YE, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Electron microscopic analysis of myonuclei in EDMD2/LGMD1B. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 30, 2008
- 11) 南 成祐, 西野一三: MLPA法によるジストロフィン遺伝子診断. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 30, 2008
- 12) 野口 悟, Malicdan MCV, 林由起子, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠錐型ミオパチーモデルマウスの生理学的解析. 第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会合同大会, 神戸, 12. 12, 2008

### 3. 班会議発表

- 1) 西野一三: 患者レジストリ-欧米の動向. 川井班夏期ワークショップ, 埼玉, 7. 26, 2008
- 2) 野口 悟, Malicdan MCV, 西野一三: 分子病態に基づいた遺伝性筋疾患の治療基礎研究-縁取り空胞を伴う遠位性ミオパチーのモデルマウスに対する治療研究-. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに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20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 3) 大澤真木子, 村上てるみ, 石垣景子, 林由起子, 小川 恵, 大野耕策, 西野一三, 壘中征哉: POMP2 遺伝子異常を呈した脳形成異常や眼異常を伴わない先天性筋ジストロフィーの1症例. 厚生労働省・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者: 川井 充) 平成20年度班会議, 東京, 12. 6, 2008
- 4) 西野一三, 清野智恵子, 野口 悟, 林由起子, 壘中征哉: 先天性筋強直性ジストロフィーとX連鎖性ミオチューブラー ミオパチーは筋病理学的に鑑別可能か? 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者: 川井 充) 平成20年度班会議, 東京, 12. 6, 2008
- 5) 青木正志, 高橋俊明, 鈴木直輝, 豎山真規, 割田 仁, 八木沼智香子, 早坂美保, 佐藤仁美, 相場 瞳, 伊藤真理子, 阿部恵美, 吉岡 勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 武田伸一, 林由起子, 西野一三, 糸山 泰人: 肢帯型筋ジストロフィー 2B型における遺伝子と臨床経過の相関およびその病態解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確率と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者: 砂田芳秀) 平成20年度班会議, 東京, 12. 14, 2008
- 6) 桃井 隆, 藤田恵理子, 代紅 梅, 田辺裕子, 林由起子, 西野一三, 石浦章一: シナプス・神経筋接合におけるジストログリカン-シントロフィン複合体形成と細胞接着蛋白. 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疾患の分子病態解明, 診断法確率と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者: 砂田芳秀) 平成20年度班会議, 東京, 12. 14, 2008
- 7) 杉江秀夫, 福田冬季子, 武関美佳, 杉江陽子, 林由起子, 西野一三: 臨床的に肢帯型筋ジストロフィー症と診断され, 病型が確定しない症例における Pomp 病の頻度: 98例の acid- $\alpha$  glucosidase 活性の測定結果. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確率と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者: 砂田芳秀) 平成20年度班会議, 東京, 12. 14, 2008
- 8) 林由起子, Shalaby S, 後藤加奈子, Xiao X, 野口 悟, Hirano M, 壘中征哉, 西野一三: FHL1変異による筋疾患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



およびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確率と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者: 砂田芳秀) 平成20年度班会議, 東京, 12. 14, 2008

- 9) 西野一三: 神経筋疾患患者から樹立した筋芽細胞を用いた病態・治療研究. 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) 平成20年度班会議, 東京, 12.22, 2008
- 10) 西野一三: 筋ジストロフィー患者登録システム 欧米の動向. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成20年度筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1.9, 2009
- 11) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの根本的治療法開発. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 (神経分野) 研究成果発表会, 東京, 2.3, 2009
- 12) 林由起子: 肢帯型筋ジストロフィー 1B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, 2.3, 2009

## 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加我牧子精神保健研究所長、精神保健研究所知的障害部（稲垣真澄部長）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、ポストミレニアム・プロジェクト「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」、「精神・神経疾患関連バイオマーカー探索による創薬基盤研究」、「再生医療の実現化プロジェクト」、「精神遅滞バイオ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」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。

また後藤は、平成20年10月に発足したトランスレーショナル・メディカルセンターの臨床開発部門長として、先端診断開発室とバイオリソース管理室を束ねてセンター全体の活動への援助を行っている。

### 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、畠山英之、澤 佳世、小牧宏文（併任）、中田和人（客員）

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。当研究部は、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確立を行った。

#### 2) レット症候群等の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、井上 健、井手秀平、久保田健夫（客員）、北村邦夫、伊藤亨子

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。また、脳形成に関わる転写因子、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、行動科学的に研究した。

#### 3) 遺伝性大脳白質形成不全症及び SOX10 遺伝子変異による病気の分子病態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) 遺伝性精神遅滞の病因解明とリサーチ・リソースの構築

担当者：後藤雄一，井上 健，中川栄二（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 270 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。

#### 5) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之，瀧沢裕司，加我牧子（併任），稲垣真澄（併任），水口 雅（客員），

周産期低酸素性脳症のモデル動物を用いた研究，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。

#### 6) 精神・神経疾患の遺伝カウンセリングに関する研究

担当者：後藤雄一，池上弥生

病院遺伝カウンセリング室の運営をしながら，具体的な遺伝カウンセリングに対応した研究と研修を行っている。お茶の水女子大学から実習生を受け入れている。

### 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顧問をしており，さらに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，東京大学医学部，お茶の水女子大学遺伝カウンセリング特別コースの非常勤講師として，学生もしくは大学院生の講義を行った。伊藤は，東京学芸大学にて学生の講義を行った。

#### 3) 神経研究所及び病院主催の研修会

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」（後藤）の講義を行った。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）を，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。また井上は東村山市介護認定審査委員会委員（月 2 回）に精神科専門医として，介護認定の審査・判定を行い，地域の介護福祉行政に貢献している。

#### 5) センター内における臨床的活動

後藤と井上は，病院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 月より病院 DNA 診断・治療室医長を，平成 20 年 10 月より，トランスレーショナル・メディカルセンターの臨床開発部門長を併任している。平成 13 年 4 月からを本格的に稼働している遺伝カウンセリング外来において，後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として，池上（認定遺伝カ

ウンセラー)とともに平成20年度中に全66回の遺伝カウンセリング,及び,57件の遺伝病学検査前後のカウンセリングを行った。伊藤は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

病院小児科レジデント向けの「遺伝学勉強会」を毎週月曜日に行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) 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
- 2) Iizuka T, Goto Y, Miyakawa S, Sato M, Z Wang, Suzuki K, Hamada J, Kurata A, Sakai F: Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Sci* 278: 35-40, 2009
- 3) Takano K, Nakagawa E, Inoue K, Kamada F, Kure S, Goto Y: A loss-of-function mutation in the *FTSJ1* gene causes nonsyndromic X-linked mental retardation in a Japanese family. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B (4): 479-484, 2008
- 4) Deguchi K, Clewing JM, Elizondo LI, Hirano R, Huang C, Choi K, Sloan EA, Lücke T, Marwedel KM, Powell RD, SantaCruz K, Willaime-Morawek S, Inoue K, Lou S, Northrop JL, Kanemura Y, van der Kooy D, Okano H, Armstrong DL, Boerkoel CF: Neurological phenotype of Schimke immuno-osseous dysplasia and neurodevelopmental expression of SMARCAL1. *J Neuropath Exp Neurol* 67: 565-577, 2008
- 5) Saitoh M, Itoh M, Takashima S, Mizuguchi M, Iwamori M: Phosphatidyl ethanolamine with increased polyunsaturated fatty acids in compensation for plasmalogen defect in the Zellweger syndrome brain. *Neurosci Lett* 449: 164-167, 2009
- 6) Itoh M: An 11-month-old boy with intractable epilepsy from birth. *Neuropathology* 29: 196-199, 2009
- 7) Shiraishi M, Takizawa Y, Ide S, Obonai T, Goto Y, Itoh M: Brainstem monoamine pathology of neonatal hypoxic-ischemic brain damage: a model of acute stage of neonatal asphyxia. *Brain Res* 1213: 120-126, 2008
- 8) Okazaki S, Ohsawa M, Kitamura K, Kuki I, Kawawaki H, Koriyama T, Ri S, Ichiba H, Hai E, Inoue T, Nakamura H, Tomiwa K, Yamano T, Goto Y, Itoh M: Aristaless-related homeobox gene disruption leads to abnormal distribution of GABAergic interneurons in human neocortex: evidence based on a case of X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG). *Acta Neuropathol* 116: 453-462, 2008
- 9) Itoh M, Suzuki Y, Ohsawa M, Kozuka N, Sugai K, Otsuki T, Goto Y: Aluminum accumulation in myelin sheath of progressive leukoencephalopathy. *J Child Neurol* 23: 938-943, 2008
- 10) 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
- 11) Gunji A, Inagaki M, Inoue Y, Takeshima Y, Kaga M: Event-related potentials of self-face recognition in children with pervasive developmental disorders. *Brain Dev* 31: 139-147, 2009
  - 12) 古島わかな, 稲垣真澄, 軍司敦子, 加我牧子, 山崎広子, 堀口寿広: 小児大脳型白質ジストロフィーの超早期発症診断に関する研究. -視覚系心理検査および視覚誘発電位の有用性-. *脳と発達* 40: 301-306, 2008
  - 13) Inoue Y, Inagaki M, Gunji A, Furushima W, Kaga M : Response switching process in children with attention deficit-hyperactivity disorder on the novel continuous performance test. *Dev Med Child Neurol* 50: 462-466, 2008
  - 14) Kim SU, Nagai A, Nakagawa E, Choi HB, Bang JH, Lee HJ, Lee MA, Lee YB, Park IH: Production and characterization of immortal human neural stem cell line with multipotent differentiation property. *Methods Mol Biol* 438: 103-121, 2008
  - 15) Imataka G, Ogino M, Nakagawa E, Yamanouchi H, Arisaka O: Electroencephalography-guided resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurol Med Chir* 48: 318-321, 2008
  - 16) Shinozaki Y, Osawa M, Sakuma H, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y: Expansion of the first polyalanine tract of the ARX gene in a boy presenting with generalized dystonia in the absence of infantile spasms. *Brain Dev* 31: 469-472, 2008.
  - 17) Sato K, Nakagawa E, Saito Y, Komaki H, Sakuma H, Sugai K, Sasaki M, Kaido T, Nakama H, Otsuki T: Hyperkinetic movement disorder in a child treated by globus pallidus stimulation. *Brain Dev* 31: 452-455, 2008
  - 18) Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Maegaki Y, Ohno K, Sato N, Kaneko Y, Otsuki T: Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations. *J Neurol Sci* 277: 37-49, 2008
  - 19) 中山東城, 大槻泰介, 仲間秀幸, 海藤貴信, 金子 裕, 中川栄二, 須貝研司, 加我牧子, 井上祐紀, 佐々木征行: 焦点切除術後に行動異常が改善した小児前頭葉てんかんの1例. *てんかん研究* 26: 446-452, 2009
  - 20) Elizondo LI, Cho KS, Zhang W, Yan J, Huang C, Huang Y, Choi K, Sloan EA, Deguchi K, Lou S, Baradaran-Heravi A, Takashima H, Lücke T, Quioco FA, Boerkoel CF: Schimke immuno-osseous dysplasia: SMARCAL1 loss-of-function and phenotypic correlation. *J Med Genet* 46: 49-59, 2009
  - 21) Ito S, Nakayama T, Ide S, Ito Y, Oguni H, Goto Y, Osawa M: Aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency associated with epilepsy mimicking non-epileptic involuntary movements. *Dev Med Child Neurol* 50: 876-878, 2008

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一: 遺伝子治療ってなあに?. 筋ジストロフィーってなあに? 第2版 (河原仁志編), 診断と治療社, 東京, pp. 115-130, 2008

- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 小児神経学 (監修: 有馬正高, 編集: 加我牧子, 稲垣真澄), 診断と治療社, 東京, pp. 96-104, 2008
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病におけるRNA. 実験医学増刊-RNAの機能解明と医療応用, 羊土社, 東京, pp. 144-149, 2008
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 新領域症候群シリーズ No. 10, 呼吸器症候群 (第2版)III, 日本臨床社, 大阪, pp. 661-664, 2009
- 5) 井上 健: 遺伝子治療の最前線. 小児神経学 (監修: 有馬正高, 編集: 加我牧子, 稲垣真澄), 診断と治療社, 東京, pp. 510-511, 2008
- 6) 伊藤雅之: 小児大脳変性疾患の病理. 小児神経学 (監修: 有馬正高, 編集: 加我牧子, 稲垣真澄), 診断と治療社, pp. 171-200, 2008
- 7) 伊藤雅之: 病理解剖検査. 小児神経科診断・治療マニュアル (改訂), 診断と治療社, pp. 239-242, 2008
- 8) 加我牧子, 田中恭子: 社会性と対人認知の発達と変貌 乳幼児期からの精神発達とその生物学的基盤. 中根 晃, 牛島定信, 村瀬嘉代子編: 詳解子どもと思春期の精神医学, 金剛出版, 東京, pp. 30-36, 2008
- 9) 加我牧子, 稲垣真澄編, 有馬正高監修: 小児神経学, 診断と治療社, 東京, 2008
- 10) 加我牧子, 稲垣真澄: 17発達障害, 1診断の考え方. 有馬正高監修, 加我牧子, 稲垣真澄編, 小児神経学, 診断と治療社, pp. 422-424, 東京, 2008
- 11) 加我牧子, 軍司敦子: 自閉症の非侵襲的脳機能検査. 有馬正高監修, 加我牧子, 稲垣真澄編, 小児神経学, 診断と治療社, 東京, pp. 506-507, 2008
- 12) 加我牧子: 小児神経学領域におけるAuditory Neuropathy, 加我君孝編集企画: ENTONI. 全日本病院出版会, 東京, pp. 43-49, 2008
- 13) Kaga M, Inagaki M, Yoneda H. R: Auditory and visual mismatch negativity (MMN) in children with typical and delayed development. Ikeda A, Inoue Y (ed. ) Event-related Potentials in Patients with Epilepsy: from Current State to Future Prospects, Editions John Libbey Eurotext, Monrouge, pp. 59-68, 2008
- 14) 加我牧子: 成長・発達. 医学一般-人体の構造と機能および疾病-. 精神保健福祉士・社会福祉士養成基礎セミナー編集委員会編. へるす出版, pp. 1-12, 2008
- 15) 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編著: 国立精神・神経センター 小児神経科 診断・治療マニュアル改訂第2版. 診断と治療社, 東京, 2009
- 16) 加我牧子: 知的障害. 社会福祉学習双書編集委員会編: 医学一般-人体の構造と機能および疾病 保健医療サービス-. 全国社会福祉協議会, 東京, pp. 124-127, 2009
- 17) 斎藤義朗: 変性疾患. 小児科学第3版, 医学書院, pp. 1625-1629, 2008
- 18) 斎藤義朗: 水頭症. 小児神経学, 診断と治療社, pp. 45-48, 2008
- 19) 斎藤義朗: 神経管閉鎖不全, Chiari奇形, Dandy-Walker奇形, 脊髄の異常. 小児神経学, 診断と治療社, pp. 404-410, 2008
- 20) 斎藤義朗: 神経学的所見のまとめ方, 神経診察所見と鑑別. 診療実践 小児神経科, 診断と治療社, pp. 30-42, 2008
- 21) 斎藤義朗: 頭痛. 診療実践 小児神経科, 診断と治療社, pp. 116-121, 2008
- 22) 斎藤義朗: 筋疾患. 診療実践 小児神経科, 診断と治療社, pp. 188-198, 2008
- 23) 斎藤義朗: 低身長・過成長, 大頭・小頭. 小児神経科診断・治療マニュアル改訂第2版, pp. 94-96, 2009

- 24) 齋藤義朗: MRSの記録法と読み方. 小児神経科診断・治療マニュアル第2版, pp. 179-182, 2009
- 25) 齋藤義朗: 血液検査. 小児神経科診断・治療マニュアル第2版, pp. 206-209, 2009
- 26) 齋藤義朗: 髄液検査. 小児神経科診断・治療マニュアル第2版 pp. 209-214, 2009
- 27) 齋藤義朗: 尿検査. 小児神経科診断・治療マニュアル 第2版 pp. 215-217, 2009
- 28) 齋藤義朗, 山田直人: 骨密度検査. 小児神経科診断・治療マニュアル 第2版, pp. 266-269, 2009
- 29) 齋藤義朗: 身長, 体重, 頭囲. 小児神経科診断・治療マニュアル 第2版, pp. 410-414, 2009
- 30) 齋藤義朗: 生化学検査. 小児神経科診断・治療マニュアル 第2版, pp. 415-416, 2009
- 31) 齋藤義朗: 先天性筋強直性ジストロフィー. 小児筋疾患診療ハンドブック, 診断と治療社, pp. 166-170, 2009
- 32) 米谷 博, 齋藤義朗: 福山型先天性筋ジストロフィー. 小児筋疾患診療ハンドブック, 診断と治療社, pp. 125-128, 2009

### (3) 総 説

- 1) 長野 誠, 伊藤伸子, 加藤万由子, 田所健一, 江頭 徹, 後藤雄一: インベーター法によるミトコンドリア遺伝子点変異スクリーニング検査. メディカル・サイエンス・ダイジェスト 34: 366-369, 2008
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病の治療戦略. 医学のあゆみ 226: 416-421, 2008
- 3) 後藤雄一: 精神遅滞・てんかんの臨床遺伝学. 小児科診療 72: 109-112, 2009
- 4) 稲垣真澄, 加我牧子: 知的障害の判定とスポーツの動向. 臨床スポーツ医学25: 595-600, 2008
- 5) 加我牧子: 最近注目されている発達障害. 小児科臨床 61: 2335-2336, 2008
- 6) 稲垣真澄, 井上祐紀: 目で見える神経生理検査, AD/HDにおける事象関連電位(1). 臨床脳波 50: 696-701, 2008

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Inoue K: PCWH-a complex neurocristopathy caused by SOX10 mutation. 2<sup>nd</sup> International SOX meeting, 淡路島, 9. 16, 2008
- 2) Itoh M: MeCP2 directly regulates insulin-like growth factor binding protein 3 expression. The 6<sup>th</sup> World Rett Syndrome Congress - A Hand Link from Gene to Care. Paris, 10. 12, 2008
- 3) Itoh M: Delayed synaptic maturation of Rett syndrome model mice brain. The 9<sup>th</sup> Annual Rett Syndrome Symposium. Chicago, IL, 6. 24, 2008
- 4) Saito Y: Investigations into the brainstem dysfunction in developmental disorders. 3<sup>rd</sup> German-Japanese Symposium Paediatric Neurology, Munich, 9. 10, 2008
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア病の新しい治療戦略. シンポジウム「ミトコンドリア病治療の現況と将来」第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 17, 2008
- 6) 後藤雄一: 遺伝医療における認定遺伝カウンセラーの役割～臨床遺伝専門医の立場から～. シンポジウム「遺伝買うセリングをめぐる新たな展開: 認定遺伝カウンセラーと保険収載」日本人類遺伝学会第53回大会, 東京, 9. 29, 2008
- 7) 後藤雄一: NCNP骨格筋レポジトリーの実績. シンポジウム「ヒト試料の研究利用と倫理的側面」第119回日本薬理学会関東部会, 東京, 10. 4, 2008

(2) 国際学会

- 1) Inoue K, Takano K, Goto Y : Nonsense-mediated mRNA decay may be involved in the down-regulation of the Alu-containing splicing variants. 57<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, PA, 11. 13, 2008
- 2) Goto Y, Nakagawa E, Takano K, Inoue K, Inazawa J, Okazawa H, Kato M, Kubota T, Kurosawa K, Saitoh S, Nanba E, Matsumoto N, Toda T, Wada T: Construction of research resource repository and molecular genetic study for mental retardation in Japan. 57<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, PA, 11. 13, 2008
- 3) Itoh M: Monoamine alteration in brainstem of neonatal hypoxic-ischemic brain damage. The 2<sup>nd</sup> Congress of the European Academy of Paediatrics, Nice, France, 10. 26, 2008
- 4) Takizawa Y, Goto Y, Itoh M: DNA Peroxidation Occurs in Advance of Neuronal Cell Death in Neonatal Hypoxic\_ischemic Encephalopathy (HIE) Model Rat. The 15<sup>th</sup> Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 5. 22, 2008
- 5) Nakagawa E, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Sugai K, Sasaki M , Kaneko Y, Ohtsuki T: MEG Pattern of Malignant Rolandic-sylvian Epilepsy in Children with Intractable Epilepsy. The 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), China, 5. 15-18 , 2008
- 6) Arai A, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Otsuki T: The effect of epilepsy surgery on behavioral disorders in children with intractable epilepsy. The 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), China, 5. 15-18 , 2008
- 7) Ohashi T, Nakagawa E, Ooe H, Kobayashi I: Assessment of visual cognitive function after surgical treatment for pediatric intractable epilepsy. The 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), China, 5. 15-18 , 2008
- 8) Nakagawa E, Arai A, Sugai K, Sasaki M, Otsuki T: Improvement of behavioral and emotional disorders after surgery in children with intractable epilepsy. The 8<sup>th</sup> European Congress on Epileptology, Berlin, 9. 21-25 , 2008
- 9) Honda S, Hayashi S, Imoto I, Inoue I, Yabe T, Tokunaga K, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Exploration of genes related to X-linked mental retardation (XLMR) by in-house X-tiling array. 58<sup>th</sup> Annual Meeting: The American Society of Human Genetics, Philadelphia, Pennsylvania USA, 11. 11-15 , 2008
- 10) Goto Y, Nakagawa E, Takanao K, Inoue K, Inazawa J, Okazawa H, Kato M, Kubota T, Kurosawa K, Saitoh S, Nanba E, Matsumoto N, Toda T, Wada T, Japan Mental Retardation Research Consortium: Construction of research resource repository and molecular genetic study for mental retardation in Japan. The 58<sup>th</sup> Annual Meeting : The American Society of Human Genetics , Philadelphia, 11. 11-15 , 2008
- 11) Hatakeyama H, Komaki H, Goto Y: Two mutations at the opposite sites in anticodon stem of mitochondrial tRNA-Trp gene cause different phenotypes on cytochrome c oxidase activity. The 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, 11. 12, 2008
- 12) Deguchi K, Antalffy B, Takei H, Powell S, Yamamoto R, D'Arcangelo G, Inoue K: A neuronal migration regulator Reelin pathway may be involved in the white matter



pathology in Alzheimer's disease. 18<sup>th</sup> Meeting of the European Neurological Society, Nice, France, 6. 10, 2008

(3) 一般学会

- 1) 松本慎二郎, 竹内 優, 出井里佳, 空野賢次, 吉田眞理, 橋詰良夫, 後藤雄一: 8344変異をもつ MELAS/MERRF overlap 家系の1剖検例. 第49回二歩印神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 2) 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50回小児神経学会総会, 東京, 5. 28-31, 2008
- 3) 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, 稲澤譲治, 黒澤健司, 後藤雄一: 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とリサーチ・リソース・レポジトリの拡充 (続報). 第50回小児神経学会総会, 東京, 5. 29, 2008
- 4) 松重武志, 梶本まどか, 市山高志, 古川 漸, 杉尾葉子, 西野一三, 後藤雄一: 乳児良性型 cytochrome c oxidase 欠損症が疑われた1男児例. 第50回小児神経学会総会, 東京, 5. 30, 2008
- 5) 石川亜貴, 加藤高広, 大屋一博, 館 延忠, 後藤雄一: けいれん, 意識障害, 代謝性アシドーシスを契機に, ジストニアが進行した両側線条体壊死の1男児例. 第50回小児神経学会総会, 東京, 5. 30, 2008
- 6) 西垣 裕, 上野仁美, 細谷博子, 福 典之, 後藤雄一, 田中雅嗣: 蛍光ビーズ多重解析システムを用いたミトコンドリア病病因変異の迅速・網羅的検出法の確立. 第53回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 28, 2008
- 7) 本田尚三, 林 深, 井本逸勢, 井ノ上逸朗, 尾部登志男, 徳永勝士, 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53回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 30, 2008
- 8) Chikako Waga, Nobuhiko Okamoto, Yu-ichi Goto, Shigeo Uchino, Shinichi Kohsaka: Analysis of mutations in SHANK3 gene encoding the synaptic scaffolding protein possibly associated with autism spectrum disorder. 第31回日本分子生物学会, 神戸, 12. 11, 2008
- 9) 塩見浩介, 清野 透, 後藤雄一, 橋本有弘: 細胞周期調節因子とテロメラー是によるヒト多能性筋前駆細胞の不死化. 第31回日本分子生物学会, 神戸, 12. 11, 2008
- 10) 須藤 章, 細木華奈, 松岡太郎, 伊藤智城, 佐野仁美, 福島直樹, 武内利直, 村山 圭, 大竹 明, 斉藤伸治, 後藤雄一: Leigh症候群のミトコンドリアDNA新規変異13094T>Cについて. 第8回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 12. 18, 2008
- 11) 井上 健, 赤澤智宏, 山本良子, 井上直子, Lupski JR: PCWH-新たな遺伝性ミエリン疾患をとりまくSOX10変異の分子病態メカニズム. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 12) 余 荔華, 岩下晴美, 山本良子, 出口貴美子, Antalfy B, 井上直子, 伊藤雅之, 後藤雄一, 小坂 仁, 井上 健: クルクミン: モデルマウスを用いたPelizaeus -Merzbacher病の治療法開発の試み. 第53回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 28, 2008
- 13) 井上 健, 桜木陽介, 山本良子, 井上直子, 後藤雄一, Lupski JR: SOX10遺伝子変異による複合型神経堤症候群PCWHの分子病態の解明. 第53回日本人類遺伝学会, 東京, 9. 30, 2008
- 14) 中川栄二, 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, 岡澤 均, 松本直道, 稲澤譲治, 後藤雄一: 精神遅滞のリサーチ・リソース・レポジトリの拡充と系統的遺伝学的解析. 第31回 日本小児遺伝学会, 東京, 4. 24-25, 2008
- 15) 中川栄二, 佐久間啓, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行: 外科的治療により行動障害, 注意障害が改

善した難治性てんかんの検討. 第111回 日本小児科学会学術集会, 東京, 4. 25-27, 2008

- 16) 齋藤貴志, 中川栄二, 佐久間啓, 小牧宏文, 齋藤義朗, 須貝研司, 佐々木征行, 有馬邦正, 柿田明美, 大槻泰介, 伊藤雅之: 免疫組織化学的手法を用いた片側巨脳症患者の介在神経細胞の検討. 第42回日本てんかん学会, 東京, 10. 18-19, 2008
- 17) 中川栄二, 大橋 伯, 米谷 博, 佐伯啓介, 野々田豊, 宮原綾子, 須貝研司, 佐々木征行, 大江啓賢, 小林 巖: 重度精神運動発達遅滞児における視覚認知反応からみた発達評価. 第38回 日本臨床神経生理学会学術大会, 神戸, 11. 12-14, 2008
- 18) 神田将和, 中川栄二, 後藤雄一: SNPアレイを用いた精神発達遅滞における染色体微細構造異常の探索. 第31回日本分子生物学会, 神戸, 12. 9-12, 2008
- 19) 遠藤史人, 高橋章夫, 開道貴信, 金子 裕, 大槻泰介, 服部文子, 中川栄二, 須貝研司, 伊藤雅之, 高橋幸利: 術後に自己免疫性脳炎が顕在化した難治てんかんの1例. 第32回日本てんかん外科学会, 東京, 1. 22-23, 2009
- 20) 齋藤義朗, 須貝研司, 中川栄二, 佐久間啓, 小牧宏文, 佐々木征行, 大槻泰介, 大野光洋, 近藤章子, 前垣義弘, 大野耕策: 両側大脳半球の脳奇形におけるてんかんの特徴と治療効果. 第50回日本小児神経学会, 東京, 5. 9, 2008
- 21) 齋藤義朗, 横山淳史, 浅井康一, 大野耕策: 新生児ヘルペス脳炎後のKlüver-Bucy症候群に対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) の効果. 第23回大脳基底核研究会, 精進湖, 7. 5, 2008
- 22) 畠山英之, 後藤雄一: 培養筋芽細胞によるCytochrome c oxidase欠損症の機能診断. 第31回日本分子生物学会年会, 神戸, 12. 12, 2008
- 23) 畠山英之, 小牧宏文, 後藤雄一: 新規に発見されたtRNA-Trp遺伝子中のc5541t変異は, ミトコンドリアの機能傷害を伴う細胞レベルでの重篤な表現型を示す. 第8回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 12. 18, 2008
- 24) 齋藤貴志, 中川栄二, 佐久間啓, 小牧宏文, 齋藤義朗, 須貝研司, 佐々木征行, 有馬邦正, 柿田明美, 大槻泰介, 伊藤雅之: 免疫組織化学的手法を用いた片側巨脳症患者の介在神経細胞の検討. 第42回日本てんかん学会, 東京, 10. 19, 2008

#### (4) その他

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 第60回東邦大学小児科学居室研究会, 東京, 6. 7, 2008
- 2) 後藤雄一: ゲノム医療を見すえた研究資源の確保と利用に関する問題点. 厚労科研費「ゲノム情報を用いた新しい医療の推進における倫理問題に関する研究 (主任研究者: 位田隆一) による研究会, 京都, 6. 14, 2008
- 3) 後藤雄一: 遺伝カウンセリング. 筋強直性ジストロフィーの遺伝カウンセリング, 第32回遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー (家族計画協会主催), 東京, 6. 21, 2008
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病について. ミトコンドリア病患者家族の会セミナー, 川崎, 6. 28, 2008
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア生殖医学とART. ART FORUM'08, 福岡, 8. 28, 2008
- 6) 後藤雄一: ミトコンドリア病 (3243変異). 第18回遺伝医学セミナー, 大阪, 9. 5, 9. 6, 2008
- 7) 後藤雄一: ミトコンドリア機能の多様性とその遺伝学. 第21回慶應臨床遺伝セミナー, 東京, 2. 2, 2009
- 8) 後藤雄一: 国立精神・神経センター病院における遺伝カウンセリング体制. 国立循環器病センター特別講演会, 大阪, 2. 10, 2009

### 3. 班会議発表

- 1) 中川栄二, 後藤雄一: 精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と臨床情報の整備に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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20年度班会議, 東京, 12. 16, 2008.
- 2) 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), 平成20年度班会議, 東京, 12. 22, 2008
- 3) 井上 健: 遺伝性白質変性症の病態解明と治療法開発に関する研究. 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20年度班会議, 東京, 1. 22, 2009
- 4) 井上 健, 井上直子, 井上高良, 井上由紀子, 赤澤智宏: BACトランスジェニックマウスを用いたPCWHの病態解明の試み. 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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 5) 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に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」(主任研究者: 湯浅茂樹), 平成20年度班会議, 東京, 11. 22, 2008.
- 6) 出口貴美子: 超早産児虚血性脳障害の病態解明に関する研究. 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20年度班会議, 東京, 1. 22. 2009

### 3. 疾病研究第三部

#### I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能的な精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、遺伝子解析研究や高次脳機能検査を中心としたヒトを被験者とした臨床研究に加えて、動物実験、細胞生物学的手法による基礎的研究により、疾患モデル動物の確立や細胞レベルの機能解析を行っている。それによって、精神疾患の分子基盤を解明し、診断・治療・予防法の開発に有用な分子の同定とその活用法について研究している。本年度の研究員の構成は以下の如くである。

- (部長) 功刀 浩
- (室長) 尾關祐二 (～9.30), 沼川忠広, 服部功太郎 (1.1～)
- (外来研究員) 飯嶋良味, 内山博文, 藤井 崇, Misty C. Richards (9.1～)
- (流動研究員) 熊丸絵美, 安達直樹 (～3.31), 寺石俊也 (8.1～3.31), 千葉秀一 (4.1～)
- (客員研究員) 古田都, 尾關祐二 (10.1～)
- (併任研究員) 三島和夫, 樋口重和 (～3.31)
- (外来研究補助員) 山本宣子 (8.1～)
- (研究費雇上) 橋倉 都, 渡邊由佳, 板谷利香 (～11.7), 木下裕紀子, 山本宣子 (4.1～7.31), 須藤志保 (4.1～), 松尾淳子 (4.14～), 白澤桃子 (10.6～)
- (研究生/研究見習生) 二宮 碧, トルグン・トルスン, 北澤裕美, 泉 愛子 (～3.31), 梶山 優 (～3.31), 堀 弘明 (～3.31), 久保位可子 (～3.31), 本田義尚 (～3.31), 茅野亜希子 (～3.31), Plante Aurelie (9.18～), 児玉貴子 (8.1～), 櫻田ゆう (8.1～)

#### II. 研究活動及び研究紹介

##### 1) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患のリスク遺伝子を見出すために、SNPs解析や、培養細胞を用いた遺伝子機能解析を行っている。また、樋口輝彦総長、国立精神・神経センター病院の有馬邦正第一病棟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1300名からの協力を得ている。一昨年度より有馬邦正部長と共同で「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、統合失調症の5万SNPs解析を終了し、リスク遺伝子探索のデータベースを構築したこと、神経可塑性において重要な役割を果たすneuropsin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) が発表されたこと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

機能的な精神疾患の診断や重症度の評価は、もっぱら面接によって行われており、生物学的・客観的指標がないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、国立精神・神経センター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負荷テストなど多次元の解

析を行っている。今年度は、統合失調症の認知機能障害や統合失調症型人格傾向の光トポグラフィー所見に関する研究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（ストレス）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、行動解析と分子生物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。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。今年度の特筆すべき成果は、グルココルチコイド受容体とBDNF受容体との相互作用を明らかにした論文が出版されたことである（PNAS, 2009）。

## 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」研究代表者（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」研究代表者（功刀）

### 2. 学会活動

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

### 3. 教育活動

- 1) 東京大学医学部，防衛医科大学校学生実習（功刀，沼川，安達）
- 2) 早稲田大学理工学部講義担当（功刀，沼川）
- 3) 東京医科大学非常勤講師（沼川）
- 4) 国立精神・神経センター病院研修医指導（功刀）

### 4. 学術雑誌編集活動

Molecular Psychiatry 誌 editorial board, The Open Neuropsychopharmacology Journal 誌 Co-editor-in-chief, Psychiatry and Clinical Neurosciences 編集顧問，「分子精神医学」編集同人，「脳と精神の医学」advisory editor（功刀）

### 5. 論文審査

Biological 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) Mizuguchi T, Hashimoto R, Itokawa M, Sano A, Shimokawa O, Yoshimura Y, Harada N, Miyake N, Nishimura A, Saitsu H, Sosonkina N, Niikawa N, Kunugi H, Matsumoto N: Microarray comparative genomic hybridization analysis of 59 patients with schizophrenia. *J Hum Genet* 53: 14-19, 2008
- 2) Ishiguro H, Imai K, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Itokawa M, Kunugi H, Sasaki T, Watanabe Y, Someya T, Arinami T: Replication study for associations between polymorphisms in the CLDN5 and DGCR2 genes in the 22q11 deletion syndrome region and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 18: 255-256, 2008
- 3) Hattori S, Murotani T, Matsuzaki S, Ishizuka T, Kumamoto N, Takeda M, Tohyama M, Yamatodani A, Kunugi H, Hashimoto R. : Behavioral abnormalities and dopamine reductions in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbp1, a susceptibility gene for schizophrenia. *Biochem Biophys Res Comm* 373: 298-302, 2008
- 4) Richards M, Iijima Y, Shizuno T, Kamegaya Y, Hori H, Omori M, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: Failure to confirm an association between Epsin 4 and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm* 115: 1347-1354, 2008
- 5) Hashimoto R, Moriguchi Y, Yamashita F, Mori T, Nemoto K, Okada T, Hori H, Noguchi H, Kunugi H, Ohnishi T: Dose dependent effect of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene on memory-related hippocampal activity. *Neurosci Res* 61: 360-367, 2008
- 6) Noguchi H, Hori H, Kunugi H: Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults. *Psychiatry Res* 161: 162-169, 2008
- 7) Hori H, Ozeki Y, Terada S, Kunugi H: Functional near-infrared spectroscopy reveals altered hemispheric laterality in relation to schizotypy during verbal fluency task. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1944-1951, 2008
- 8) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H: Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI). *Psychiatry Res* 160: 175-183, 2008
- 9) Hori H, Nagamine M, Soshi T, Okabe S, Kim Y, Kunugi H: Schizotypal traits in healthy women predict prefrontal activation patterns during a verbal fluency task: a near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychobiology* 57: 61-69, 2008
- 10) Ohtsuki T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Iritani S, Ozaki N, Kunugi H, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T: A polymorphism of the metabotropic glutamate receptor mGluR7 (GRM7) gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 101: 9-16, 2008
- 11) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K: Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. *Psychiatry Res* 159: 281-289, 2008.
- 12) 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.
- 13) Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H: Genetic variations of human neuropeptide Y gene and psychiatric disorders: polymorphism screening and possible association with bipolar disorder and cognitive functions. *Neuropsychopharmacology* 33: 3237-3245, 2008
  - 14) Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A, Kunugi H: Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-g signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 647-652, 2009
  - 15) Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T: Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *World J Biol Psychiatry* 10: 65-69, 2009
  - 16) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Muratake T, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T: Two-stage case-control association study of polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility genes with schizophrenia. *J Hum Genet* 54: 62-65, 2009
  - 17) Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F, Nemoto K, Mori T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T: Effect of the brain-derived neurotrophic factor and the apolipoprotein E polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav* 8: 43-52, 2009
  - 18) Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Nanko S, Kunugi H, Nakamura K, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kato N, Kato T: Mitochondrial DNA haplogroup analysis in patients with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B: 243-247, 2009.

## (2) 著 書

- 1) Furuta M, Kunugi H: Animal models for schizophrenia: a brief overview. In: *Biomarkers for Psychiatric Disorders* (ed. by Turck CW), Springer, New York, USA, pp. 163-184, 2008
- 2) 功刀 浩: 第4章 治療一般. “患者・家族からの質問に答えるためのうつ病診療Q&A (樋口輝彦編)”, pp. 85-99, 日本医事新報社, 2009
- 3) 堀 弘明, 功刀 浩: 神経内分泌学. 「気分障害」(上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野 裕, 神庭重信, 尾崎紀夫編), 医学書院, 東京, pp. 245-252, 2008

## (3) 総 説

- 1) Fujii T, Kunugi H: p75NTR as a therapeutic target for neuropsychiatric diseases. *Curr Mol Pharmacol* 2: 70-76, 2009
- 2) Adachi N, Kunugi H: Impaired secretion of brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric diseases. *The Open Neurosci J* 2: 59-64, 2008
- 3) 功刀 浩: 統合失調症の疾患概念と生物学的研究. 特集「統合失調症の生物学的研究」(特集編輯: 功刀 浩) *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 34: 568-569, 2008

- 4) 堀 弘明, 功刀 浩: 統合失調症の神経生理学的研究. 特集「統合失調症の生物学的研究」(特集編輯: 功刀 浩) メディカル・サイエンス・ダイジェスト 34: 582-585, 2008
- 5) 藤井 崇, 功刀 浩: 環境と神経新生-ストレス-. Clinical Neuroscience 26: 908-909, 2008
- 6) 功刀 浩: 統合失調症の認知障害と分子生物学. Schizophrenia Frontier 8: 292-296, 2008

#### (4) その他

- 1) 功刀 浩, 堀 弘明 (訳): 統合失調症100のQ&A-苦しみを乗り越えるために. (DeLisi LE: 100 Questions & Answers about Schizophrenia: Painful Minds) 星和書店, 東京, 2008
- 2) 藤井 崇, 功刀 浩: 薬物トランスポータ遺伝子ABCB1の多型は抗うつ薬の治療効果を予測する (論文抄訳と解説). 分子精神医学 8: 364-366, 2008
- 3) 泉 愛子, 功刀 浩: 統合失調症の新規ターゲットであるmGlu2/3受容体の活性化: 無作為化臨床第2相試験 (論文抄訳と解説). 分子精神医学 8: 142-144, 2008
- 4) 岡崎祐土, 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, 功刀 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, 2008
- 5) 功刀 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: 9-10, 2008
- 6) 岡崎祐土, 佐々木司, 谷井久志, 加藤忠史, 松本直通, 染矢俊幸, 有波忠雄, 吉川武男, 功刀 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2008年度報告書: 202-203, 2009
- 7) 功刀 浩, 藤井 崇, 堀 弘明, 橋本亮太, 朝田 隆, 巽 雅彦, 上島国利, 樋口輝彦: 代謝型グルタミン酸受容体遺伝子とうつ病の発症脆弱性・治療反応性との関連. 精神薬療研究年報第41集: 37-38, 2009
- 8) 沼田周助, 中瀧理仁, 伊賀淳一, 田吉伸哉, 谷口京子, 住谷さつき, 友竹正人, 大森哲郎, 板倉光夫, 亀ヶ谷洋子, 功刀 浩, 巽 雅彦, 佐野 輝, 朝田 隆, 上野修一: 大うつ病の末梢白血球におけるPDE4B遺伝子の発現と関連研究. 精神薬療研究年報第41集: 29-30, 2009

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀 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) Kunugi H: Altered expression of BDNF gene and vulnerability to stress in schizophrenia. In Symposium on “Stress sensitization in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis, schizophrenia and depression” (chaired by Kunio Yui and Charles Nemeroff). XXVI CINP Congress, Munich, Germany, 7. 16, 2008
- 3) Kunugi H: Genetic Variations of BDNF and Psychiatric Diseases. In Symposium on “The role of cytokine and brain-derived neurotrophic factor in psychiatric disorders” (chaired by Kim YS and Nakamura J). 2<sup>nd</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry



(WFSBP) and 30<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry (JSBP), Toyama, 9. 12, 2008

- 4) Kunugi H, Tatsumi M, Kamijima K: Susceptibility genes for mood disorders and response to antidepressants. In Advances of pharmacogenetics in psychiatry: towards tailor-made medicine (symposium organized by Kunugi H). 13<sup>th</sup> Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, Japan, 11. 2, 2008

(2) 国際学会

- 1) Kato T, Kametani M, Kakiuchi C, Kasahara T, Fuke 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 patients with bipolar disorder. The 7<sup>th</sup> European Meeting on Mitochondrial Pathology (Euromit 7), Stockholm, Sweden, 6. 13, 2008
- 2) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Tsuji K, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Narita M, Saito O, Horie M, Kunugi H: Risk factors of QT interval prolongation in 1000 Japanese patients with schizophrenia. XXVI CINP Congress, Munich, Germany, 7. 14, 2008
- 3) Iijima Y, Richards M, Shizuno T, Hori H, Omori M, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: An association study of the human Epsin 4 gene and schizophrenia in a Japanese population. XXVI CINP Congress, Munich, Germany, 7. 16, 2008
- 4) Kazuno A, Munakata K, Mori K, Nanko S, Kunugi H, Nakamura K, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kato N, Kato T: Analysis of mitochondrial DNA polymorphisms and haplogroups in bipolar disorder. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, 10. 13, 2008
- 5) Horinouchi K, Izumi A, Tohyama M, Shiosaka S, Arima K, Kunugi H: L1 mRNA was decreased in the hippocampal granule cells in the patients with schizophrenia, major depression, and bipolar disorder. the 38<sup>th</sup> annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington, DC, 11. 18, 2008
- 6) Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H: Possible association of the human neuropsin gene with bipolar disorder and cognitive functions. Society for Neuroscience, Washington, DC 11. 18, 2008

(3) 一般学会

- 1) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 功刀 浩: ストレスホルモンはBDNF依存的なニューロンネットワーク形成を抑制する. 神経組織の成長・再生・移植研究会第23回学術集会, 幕張, 5. 17, 2008
- 2) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 伊丹千晶, 仙波りつ子, 功刀 浩: Phencyclidineによる大脳皮質ニューロンのシナプス減少はBDNF放出阻害によって引き起こされる. 神経組織の成長・再生・移植研究会第23回学術集会, 幕張, 5. 17, 2008
- 3) 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 功刀 浩: ニューロンの機能変化におけるグルココルチコイドおよびBDNF依存性シグナルのクロストーク. 神経組織の成長・再生・移植研究会第23回学術集会, 幕張, 5. 17, 2008
- 4) 有馬邦正, 石田 剛, 西野一三, 功刀 浩, 巻淵隆夫, 今野秀彦, 饗場郁子, 陣内研二, 井原雄悦,

- 女屋光基, 杠 岳文, 尾方克久, 小西吉裕, 藤村晴俊, 栗崎博司, 渡辺千種, 大原慎司, 佐藤啓造: リサーチリソース ネットワーク Progress Report 2007. 第49回日本神経病理学会, 東京, 5. 22, 2008
- 5) 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, 功刀 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104回日本精神神経学会, 東京, 5. 22, 2008
  - 6) 堀 弘明, 沢村香苗, 橋倉 都, 尾関祐二, 岡本長久, 大森まゆ, 樋口輝彦, 功刀 浩: DEX/CRHテストにおける過抑制とストレスとの関連. 第27回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 箱根, 6. 21, 2008
  - 7) 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 功刀 浩: Up-regulation of p75 is involved in BDNF-mediated cell death after glucocorticoid exposure in cultured cortical neurons. 第27回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 箱根, 6. 21, 2008
  - 8) 二宮 碧, 古田 都, 梶山 優, 泉 愛子, 柴田重信, 功刀 浩: 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物とシグマ受容体アゴニストの影響. 第27回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 箱根, 6. 21, 2008
  - 9) 尾関祐二, 橋倉 都, 堀 弘明, 三島和夫, 功刀 浩: 記憶・知能検査と睡眠・睡眠衛生. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 福島, 6. 25, 2008
  - 10) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 伊丹千晶, 仙波りつ子, 功刀 浩: フェンサイクリジンによる培養大脳皮質ニューロンの細胞内BDNF発現上昇は, その後の シナプス機能阻害の一因となっている (Intracellular increased BDNF expression is involved in synaptic dysfunction caused by phencyclidine in cultured cortical neurons). 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 9, 2008
  - 11) Tuerhong T, Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Kunugi H, Kudo M:  $\sigma 1$  受容体アゴニストであるSA503は培養大脳皮質ニューロンにおいて生存維持効果を発揮する (SA503, a sigma1 receptor agonist, promotes the cell survival in cultured cortical neurons). 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 9, 2008
  - 12) 橋本亮太, 服部聡子, 室谷知孝, 松崎伸介, 河本圭介, 山田浩平, 桑原隆亮, 石塚智子, 熊本奈都子, 武田雅俊, 大和谷厚, 遠山正彌, 功刀 浩: 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 (Dysbindin and pathogenesis of schizophrenia). 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 11, 2008
  - 13) Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H: Human neuropsin の遺伝子多型と双極性障害・認知機能との関連 (Possible association of the human neuropsin gene with bipolar disorder and cognitive functions). 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 10, 2008
  - 14) 北澤裕美, 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 功刀 浩, 工藤玄恵: Cyclophosphamideは培養大脳皮質ニューロンにおいて生存維持効果を発揮する (Cyclophosphamide promotes the cell survival in cultured cortical neurons). 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 9, 2008
  - 15) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 矢ヶ崎有希, 泉 愛子, 功刀 浩: GRはTrkBとの相互作用によりBDNF誘導グルタミン酸放出を促進する (Glucocorticoid receptor promotes BDNF-stimulated intracellular signaling for glutamate release via interacting with TrkB). 第31回日本神経科学

- 大会 (Neuro2008), 東京, 7. 9, 2008
- 16) 堀 弘明, 永岑光恵, 曾雌崇弘, 岡部繁男, 寺田純雄, 金 吉晴, 功刀 浩: 統合失調症型人格傾向と語流暢課題遂行中の前頭前野賦活パターン: NIRSによる検討. Schizotypal traits and prefrontal activation patterns during a verbal fluency task: A near-infrared spectroscopy study. 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 9, 2008
  - 17) 梶山 優, 古田 都, 二宮 碧, 柴田重信, 功刀 浩: プレドニゾロンによるマウスの行動変化. (Behavioral alterations in prednisolone-treated mice.) 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 9, 2008
  - 18) 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 功刀 浩: グルココルチコイドは発達期培養海馬ニューロンにおいてBDNFにより促進されるシナプス機能成熟を阻害する (Glucocorticoid prevents BDNF-mediated synaptic maturation in developing hippocampal neurons). ワークショップ「神経栄養因子による突起伸展制御とその分子シグナル」. 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 10, 2008
  - 19) 二宮 碧, 古田 都, 柴田重信, 功刀 浩: 慢性的社会的敗北ストレスによるうつ病様行動と海馬のアポトーシス (Chronic social defeat stress induces depression-like behavior and apoptosis in hippocampus). 第31回日本神経科学大会 (Neuro2008), 東京, 7. 10, 2008
  - 20) Horinouchi. K, Izumi A, Tohyama M, Shiosaka S, Arima K, Kunugi H: LI mRNA was decreased in the hippocampal granule cells in the patients with schizophrenia, major depression, and bipolar disorder. (精神疾患患者では海馬顆粒細胞における細胞接着分子LIの発現が減少している). 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 11, 2008
  - 21) Izumi A, Kajiyama Y, Furuta M, Shiosaka S, Kunugi H: Possible anxiolytic effect of quazepam in the daytime: behavioral analysis in mice. 2<sup>nd</sup> WFSBP Asia-Pacific Congress and 30<sup>th</sup> Annual Meeting of JSBP, (第51回日本神経化学学会大会&第30回日本生物学的精神医学会), 富山, 9. 13, 2008
  - 22) 堀 弘明, 沢村香苗, 橋倉 都, 尾関祐二, 岡本長久, 大森まゆ, 寺田純雄, 樋口輝彦, 功刀 浩: DEX/CRHテストにおける過抑制とストレスとの関連. 第51回日本神経化学学会大会&第30回日本生物学的精神医学会, 富山, 9. 11, 2008
  - 23) 尾関祐二, 橋倉 都, 岡本長久, 大森まゆ, 斎藤 治, 樋口輝彦, 功刀 浩: 気分障害患者におけるQT延長リスクの検討. 第51回日本神経化学学会大会&第30回日本生物学的精神医学会, 富山, 9. 12, 2008
  - 24) 久保位可子, 橋倉 都, 堀 弘明, 尾関祐二, 廣中直行, 高田孝二, 功刀 浩: 健常者における音刺激による驚愕反応と不安感との関連. 第51回日本神経化学学会大会&第30回日本生物学的精神医学会, 富山, 9. 13, 2008
  - 25) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 沼田周助, 古郡規雄, 橋本直樹, 佐久間寛之, 大下隆司, 船橋英樹, 功刀 浩, 原田俊樹, 田中恒彦, 上岡義典, 伊東 徹, 池澤 聰, 長田泉美, 加藤淳一, 吉田悟己, 羽下路子, 芳賀大輔, 小林清香, 中谷真樹, 鈴木道雄, 久住一郎, 石郷岡純, 大森哲郎: 統合失調症認知機能簡易評価尺度-日本語版 (BACS-J) による統合失調症の認知機能評価 (続報). 第8回精神疾患と認知機能研究会, 東京, 11. 8, 2008
  - 26) 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, 高村明孝, 大井一高, 安田由華, 遠山正彌, 大和谷厚, 功刀 浩, 武田雅俊: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジン欠損マウスの行動解析. 第4回日本統合失調症学会, 大阪, 1. 31, 2009

- 27) Horinouchi K, Izumi A, Tohyama M, Shiosaka S, Arima K, Kunugi H: Expression of L1 mRNA in schizophrenia brain. (統合失調症脳における細胞接着分子L1の発現) 第4回日本統合失調症学会, 大阪, 1. 30, 2009
- 28) 功刀 浩: 抗精神病薬の影響を中心に. 第2回糖尿病と精神疾患研究会. 東京, 1. 20, 2009

(4) その他

- 1) 功刀 浩, 藤井 崇, 堀 弘明, 橋本亮太, 朝田 隆, 巽 雅彦, 上島国利, 樋口輝彦: 代謝型グルタミン酸受容体遺伝子とうつ病の発症脆弱性・治療反応性との関連. 第41回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12. 5, 2008
- 2) 沼田周助, 中瀧理仁, 伊賀淳一, 田吉伸哉, 谷口京子, 住谷さつき, 友竹正人, 板倉光夫, 亀ヶ谷洋子, 巽 雅彦, 佐野 輝, 朝田 隆, 功刀 浩, 上野修一, 大森哲郎: 大うつ病の末梢白血球におけるPDE4B遺伝子の発現と関連研究. 第41回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12. 5, 2008
- 3) 功刀 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20年度厚生労働科学研究こころの健康科学研究成果発表会, 東京, 2. 2, 2009

3. 班会議発表

- 1) 岡崎祐士, 佐々木司, 谷井久志, 加藤忠史, 松本直通, 染矢俊幸, 有波忠雄, 吉川武男, 功刀 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2008年度合同班会議, 8. 27, 2008
- 2) 功刀 浩, 堀 弘明, 藤井 崇, 橋倉 都, 岡本長久, 大森まゆ, 樋口輝彦: 生理学的検査等複数の指標を用いた精神疾患の診断法の開発-DEX/CRHテストによる検討に関する報告-. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」(主任研究者 三國雅彦) 平成20年度精神疾患関連班合同研究報告会, 東京, 12. 17, 2008
- 3) 野田隆政, 松田太郎, 川崎真護, 穴見公隆, 沼知陽太郎, 岡本長久, 大森まゆ, 橋倉 都, 功刀 浩, 樋口輝彦: 近赤外線光トポグラフィ(NIRS)を用いた気分障害の診断および臨床症状の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」(主任研究者 三國雅彦) 平成20年度精神疾患関連班合同研究報告会, 東京, 12. 17, 2008
- 4) 功刀 浩, 泉 愛子, 飯嶋好味, 野口広子, 沼川忠広, 堀 弘明, 有馬邦正, 塩坂貞夫: 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. 16, 2009

## 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。神経変性疾患については細胞死に到るまでの段階として神経機能不全という概念が新たに定着してきている。神経機能不全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や、酸化ストレスをはじめとする生体環境要因が重大に関与すると考えられる。また、代謝内分泌、免疫など血管系を介した液性・細胞性情報の関与も多いと考えられる。したがって、神経変性疾患の克服には、脳を生体情報の統合器官としてとらえ、幅広い視野からその病態を理解することが重要と考えられる。当部ではこのような観点から多角的な研究アプローチを取り入れ研究運営がなされているのが特色であり、その達成に向けて早稲田大学先進理工学研究院との連携大学院制度を活用するなど、医学・生物学のみならず数学、工学、物理学など多くの他分野との連携による融合的研究を実施している。

人事面に関しては永井義隆室長が10月に大阪大学より赴任した。ポリグルタミン病研究などで実績のある新室長が加わったことで研究体制がより強化された。若手研究者の確保・育成は継続して行い、1名が当部での研究が認められ東京大学より博士を取得するなど優秀な研究者の教育・輩出に今年度も努めた。

平成21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, 永井義隆, 鈴木泰行
(兼任研究員)	安藤哲也, 久野貞子, 高松 功, 船田正彦, 村田美穂, 山田光彦
(流動研究員)	株田智弘, 長嶺聖史, 鈴木マリ, 土屋幸弘
(客員研究員)	青木俊介, 金子尚弘, 竹田 秀
(科研費研究員)	節家理恵子
(外来研究員)	青山千裕, 株田千華, 公文麻美, 戸塚祐介, 藤掛伸宏, 古田晶子, ポピエルヘレナ明子, 丸岡貴司, 山本真理子, 和田恵津子
(外来研究補助員)	小林由美子, 東麻衣子, 山田大輔
(研究生)	青尾直也, 秋武義治, 岩井孝志, 大澤 登, 大橋洋輝, 岡本佑馬, 神谷裕子, 木村文子, 後藤章子, 高橋 弘, 竹尾仁良, 西本美香, 東 晋二, 平山和徳, 藤本陽平, 丸山良亮, 三井丈史, 宮島萌子, 山田美佐, 与那嶺龍二
(研究見習生)	三村春樹, 山根宏志; センター研究助手 紺谷千穂, 志鎌昌子, 原 佳子, 藤田寛美
(研究雇上)	菊地寿枝

### 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など競争的原理に基づく外部研究資金を部長・室長が獲得し、研究を展開した。以下に記すように先進的な研究成果が上がっただけでなく、新たな研究分野を開拓した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

ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCH-L1), SOD1, さらにはポリグルタミンを中心に神経変性における蛋白質構造の重要性を追求する研究を引き続き展開した。本年度は脱ユビキチン化酵素活性の内在性制御因子を世界に先駆けて発見するなど、引き続き脱ユビキチン化酵素研究のリーディン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、蛋白質凝集の制御による神経機能再生をめざした研究を展開するとともに、医薬基盤研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、厚労科研費、精神神経疾患研究委託費の分担研究としてバイオマーカーの探索研究、あるいはマーマセットの生殖工学的研究などが実施された。

- 2) 神経学と精神医学の統合的研究:神経細胞機能不全の概念は精神疾患の病態にも結びつくものであり、従来のように神経疾患、精神疾患を区分して研究するのではなく統合的に研究することの重要性を示唆する。神経変性疾患では情動面での障害を呈する場合も多く、当部ではモデル動物を題材に情動、記憶学習、行動などについて行動科学的・行動薬理的・神経回路学的研究を行っている。今年度はこれまでの研究の蓄積として、ジストロフィンが扁桃体GABAニューロンの発達を制御し、防御行動に深く変わることを世界で初めて見出すなどの成果が上がった。
- 3) 環境要因と脳機能に関する研究:これまで疫学的研究を中心に、神経疾患の発症には遺伝的要因に加えて環境要因の関与が示されている。しかし、環境要因が作用する生物学機序についてはまだ不明の点が多い。当部では、生活習慣と脳機能の関連性に関する研究を行っており、研究対象も一世代だけでなく二世代間に渡る現象に拡大している。母子間バイオコミュニケーションという概念を提唱し母体由来生理活性物質による胎仔・乳仔脳の発達制御に関して科学技術振興機構CREST研究を実施しているが、今年度は妊娠期、授乳期の母体の肥満が産仔脳における酸化脂質の蓄積、海馬における神経新生、BDNF発現などに影響することを見出した。
- 4) 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る。今年度はグリアの反応性に関し継続して研究を行った。

gad マウス, 母子間バイオコミュニケーションなど疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性、研究概念のユニーク性は多くの認めるところである。独自の研究に加えて、内外研究者との共同研究も順調に推移し、Nature Medicine, Nature Neuroscience に報告するなど国際的成果が上がった。また、新室長の加入でショウジョウバエ研究も可能になり遺伝要因や創薬に関する研究が強化されることになった。このような多角的な方法論に加えて、人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、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。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するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

### III. 社会的活動

報道、一般市民向け公開講座での講演、ホームページなどを通し社会的に国立精神・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、シンポジウム等での招待講演 (IV. 参照)、派遣大学院生や学部学生の教育を行った。受け入れた大学生・大学院生の所属は早稲田大学先進理工学術院、同教育学部、東京大学大学院総合文化研究科などであった。和田は専門誌 GLIA, Neurochemistry International, Neuroscience Research, Frontiers in Molecular Neuroscience の Editorial Board Member を務めた。また、Hum. Mol. Genet., Am. J. Pathol. な

ど科学専門誌から部長・室長・流動研究員等に個別に査読依頼があり計 25 編以上の投稿論文の審査を行った。保健医療行政、政策に関する研究調査に関しては、和田が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）などを務め、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するとともに、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イト（忌避剤）に関する検討会メンバー、理化学研究所バイオリソースセンターレビュー委員会委員、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和田が務めた。関口室長は文科省基盤研究代表者、精神・神経疾患研究委託費分担研究者、永井室長は文科省基盤研究代表者、文科省科研費特定領域研究「病態脳」、「タンパク質社会」、「膜輸送複合体」3 領域の公募班員、厚労科研費研究班の分担研究者、神経化学会評議員を務めた。永井室長はまた武田科学振興財団から特定研究助成〔Ⅱ〕の助成を受けた。

(部長 和田 圭司)

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Piliponsky A M, Chen CC, Nishimura T, Metz M, Rios E J, Dobner P R, Wada E, Wada K, Zacharias S, Mohanasundaram U, Faix J D, Abrink M, Pejler G, Pearl R, Tsai M, Galli S J: Neurotensin increases mortality and mast cells reduce neurotensin level in a mouse model of sepsis. *Nat Med* 14: 392-398, 2008
- 2) Kabuta T, Setsubie R, Mitsui T, Kinugawa A, Sakurai M, Aoki S, Uchida K, Wada K: Aberrant molecular properties shared by familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and carbonyl-modified UCH-L1. *Hum Mol Genet* 17: 1482-1496, 2008
- 3) Sasaki R, Yamato M, Aoki S, Uchiyama H, Wada K, Okano T, Ogiuchi H. : Rat nasal mask for oral and maxillofacial surgical research. *Tech Talk* vol. 13, No. 3: 2, 2008
- 4) Sakamoto H, Matsuda K, Zuloaga D G, Hongu H, Wada E, Wada K, Jordan C L, Breedlove S M, Kawata M: Sexually dimorphic gastrin releasing peptide system in the spinal cord controlling male reproductive functions. *Nat Neurosci* 11: 634-636, 2008
- 5) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Okano T, Ogiuchi H: Tubulation with dental pulp cells promotes facial nerve regeneration in rats. *Tissue Eng Part A*. 14: 1141-1147, 2008
- 6) Kabuta T, Furuta A, Aoki S, Furuta K, Wada K: Aberrant interaction between Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. *J Biol Chem* 283: 23731-23738, 2008
- 7) Kabuta T, Wada K: Insights into links between familial and sporadic Parkinson's disease: Physical relationship between UCH-L1 variants and chaperone-mediated autophagy. *Autophagy* 4: 827-829, 2008
- 8) Gamo K, Kiryu-Seo S, Konishi H, Aoki S, Matsushima K, Wada K, Kiyama H: G protein

coupled receptor screen reveals a role for chemokine receptor CCR5 in suppressing microglial neurotoxicity. J Neurosci 28: 11980-11988, 2008

- 9) Amano T, Wada E, Yamada D, Zushida K, Maeno H, Noda M, Wada K, Sekiguchi M: Heightened amygdala long-term potentiation in neurotensin receptor type-1 knockout mice. Neuropsychopharmacol 33: 3135-3145, 2008
- 10) Yasuda T, Nihira T, Ren Y R, Cao X Q, Wada K, Setsubie R, Kabuta T, Wada K, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H: Effects of UCH-L1 on alpha-synuclein over-expression mouse model of Parkinson's disease. J Neurochem 108: 932-944, 2009
- 11) Sekiguchi M, Zushida K, Yoshida M, Maekawa M, Kamichi S, Yoshida M, Sahara Y, Yuasa S, Takeda S, Wada K: A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behaviour in mice. Brain 132 (Pt1): 124-135, 2009
- 12) Hohjoh H, Akari H, Fujiwara Y, Tamura Y, Hirai H, Wada K: Molecular cloning and characterization of the common marmoset huntingtin gene. Gene 432: 60-66, 2009
- 13) Kodomari I, Wada E, Nakamura S, Wada K: Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. Neurochem Int 54: 95-98, 2009
- 14) Kodomari I, Maruoka T, Yamauchi R, Wada E, Wada K: Ghrelin alters postnatal endocrine secretion and behavior in mouse offspring. Neurochem Int 54: 222-228, 2009

## (2) 総 説

- 1) 永井義隆, 藤掛伸宏: 神経疾患と分子シャペロン. Clinical Neuroscience 27: 368-369, 2009

## (3) そ の 他

- 1) 和田圭司: 妊婦のストレス「グレリン」介し胎児に伝達. 日刊工業新聞: 7. 24, 2008
- 2) 関口正幸, 武田伸一: 筋ジスに伴う自閉症など投薬で緩和の可能性. 日経産業新聞, 11. 8, 2008

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 精神・神経疾患研究とGPCR～発生・再生, 記憶・学習, ニューロン, グリア, そして未来～. 第5回GPCR研究会, 東京, 5. 9, 2008
- 2) 節家理恵子, 古田晶子, 和田圭司: ユビキチンC末端加水分解酵素の機能. 神経組織の成長・再生・移植研究会第23学術集会, 千葉, 5. 17, 2008
- 3) 和田圭司: グリア・ニューロン機能連関. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究班」ワークショップ, 兵庫, 8. 30, 2008
- 4) 和田圭司: 母子間バイオコミュニケーション: 動物に学ぶ子育ての科学. 京都府立医科大学研究開発センター第7回学術講演会, 京都, 10. 8, 2008
- 5) Wada, K: Mother-child bio-communication: lessons from mice. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 12, 2008
- 6) 和田圭司: 動物から学ぶ子育ての脳科学. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第4回公開シンポジウム, 東京, 11. 29, 2008
- 7) 和田圭司: 糖尿病関連ホルモン・神経系と認知・感情について. 第2回糖尿病と精神疾患研究会,



東京, 1. 20, 2009

- 8) 和田圭司: 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第6回領域内研究報告会, 東京, 3. 11, 2009

(2) 国際学会

- 1) Hirayama K, Aoki S, Nishikawa K, Matsumoto T, Wada K: Identification of novel inhibitors for ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 by virtual screening, 3DSig 2008. Structural Bioinformatics and Computational Biophysics, pp. 40-42, Canada, 7. 18, 2008
- 2) Hirayama K, Aoki S, Nishikawa K, Matsumoto T, Wada K: Identification of novel inhibitors for ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 by virtual screening. 16<sup>th</sup> International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB), Canada, 7. 21, 2008
- 3) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H., Ogiuchi H, Wada K, Okano T, Ando T: Dental pulp cells for facial nerve regeneration. J Cranio-Maxillofaci Surg 36 (2008) Suppl. 1, S271-S272. XIX Congress of the European Association for Cranio-Maxillo facial Surgery, Bologna, Italy, 9. 9, 2008
- 4) Hirayama K, Aoki S, Nishikawa K, Matsumoto T, Wada K: Identification of novel inhibitors for ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 by virtual screening. The 2<sup>nd</sup> Taiwan-Japan Young Researchers Conference on Computational and Systems Biology, p. 45, Tokyo, 11. 4, 2008
- 5) Nagai Y, Fujikake N, Popiel HA, Okamoto Y, Yamaguchi M, Toda T, Wada K: Effect of heat shock transcription factor 1 (HSF1) activation on polyglutamine-associated neurodegenerative diseases. 15<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, 12. 2, 2008
- 6) Popiel HA, Fujikake N, Toda T, Wada K, Nagai Y: In vivo delivery of the aggregate inhibitor peptide QBP1 by protein transduction domains ameliorates polyglutamine-induced neurodegeneration. 15<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, 12. 2, 2008

(3) 一般学会

- 1) 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仔脳発達に及ぼす影響. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 2) 安田 徹, 和田圭司, 服部信孝, 水野美邦, 望月秀樹:  $\alpha$ -synucleinのドパミン神経毒性に対するUCH-L1の効果. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 3) 株田智弘, 節家理恵子, 三井丈史, 衣川亜衣子, 櫻井省花子, 青木俊介, 内田健康, 和田圭司: カルボニル化UCH-L1とパーキンソン病関連変異型I93M UCH-L1に共通した異常な分子的性質. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 4) 北條浩彦, 藤原優子, 明里宏文, 田村美子, 和田圭司: コモン・マーモセットハンチンチン遺伝子のクローニングと解析. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 5) 國本正子, 和田圭司, 井上高良: 慢性ストレスはFAD変異型プレセニリン1過剰発現マウスの認知機能関連領域における神経変性を加速する. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 6) 藤本陽平, 古田晶子, 松本 隆, 和田圭司: 神経疾患におけるLAMP-2サブタイプ特異的な発現調

- 節機構. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
- 7) 西本美香, 古田晶子, 和田圭司: 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. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
  - 8) 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: 歯髄細胞入りチューブによる顔面神経再生. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
  - 9) 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48回生命科学夏の学校, 東京, 8. 2, 2008
  - 10) Kabuta T, Furuta A, Aoki S, Furuta K, Wada K: Aberrant interaction between familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 11, 2008
  - 11) Konya C, Kabuta T, Kinugawa A, Wada K: Decreased secretion of UCH-L1 and SOD1 by the mutations associated with neurodegenerative diseases. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 11, 2008
  - 12) Nagamine S, Kabuta T, Yamamoto K, Takahashi A, Wada K: The de-ubiquitinating enzyme, UCH-L1, and lipid peroxidation. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 11, 2008
  - 13) Suzuki M, Setsube R, Wada K: Regulation of energy homeostasis by UCH-L1 and UCH-L3. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 11, 2008
  - 14) Tozuka Y, Wada E, Wada K: Diet-induced obesity in female mice leads to obesity and peroxidized lipid accumulation during early life of their offspring. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 13, 2008
  - 15) Suzuki Y, Tanaka S, Wada K, Takahashi R: Identification and characterization of substrates for the mitochondrial protease Omi-HtrA2. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 13, 2008
  - 16) Sekiguchi M, Zushida K, Wada K: Time-limited involvement of the medial prefrontal cortex in extinction of contextual fear memory. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 9. 13, 2008
  - 17) 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. 国立遺伝学研究所後援ゲノム科学若手研究会, pp. 14-15, 静岡, 10. 11, 2008
  - 18) Nagamine S, Kabuta T, Yamamoto K, Takahashi A, Wada K: The de-ubiquitinating enzyme, UCH-L1, and lipid peroxidation. BMB2008, 兵庫, 12. 10, 2008
  - 19) 三井丈史, 株田智弘, 株田千華, 内田健康, 和田圭司: UCH-L1による細胞増殖促進. BMB2008, 兵庫, 12. 11, 2008
  - 20) 戸塚祐介, 和田恵津子, 和田圭司: 母子間バイオコミュニケーション研究—母体の肥満は仔の生後の海馬ニューロン新生を低下させる—. 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6回領域内研究報告会, 東京, 3. 11, 2009
  - 21) 関口正幸, 山田大輔, 天野大樹, 和田恵津子, 和田圭司: ニューロテンシン1型受容体欠損マウスの恐怖記憶亢進—恐怖記憶再固定の亢進—. 第1回日本不安障害学会学術大会, 東京, 3. 27, 2009
  - 22) 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶の消去学習と再固定—AMPA受容体増強物質による薬理学的分離. 第1回日本不安障害学会学術大会, 東京, 3. 27, 2009
  - 23) 山本和弘, 関口正幸, 和田圭司, 高橋明男: Duchenne型筋ジストロフィーモデルマウスの行動解析—恐怖応答の亢進とこれに対する社会性嗅覚刺激の影響—. 第1回日本不安障害学会学術大会, 東京, 3. 27, 2009

#### (4) その他

- 1) 和田圭司: 研究者の心技体. 第51回日本神経化学学会大会「神経化学の若手研究者育成セミナー」, 富山, 9. 11, 2008

### 3. 班会議発表

- 1) ポピエル明子, 富田健嗣, 大石真也, 藤井信孝, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: 凝集阻害ペプチド QBPIを用いたポリグルタミン病の創薬を目指して～QBPIの非ペプチド化に向けた最小活性部位と必須アミノ酸の同定. 文部科学省 特定領域研究「タンパク質社会」(領域代表: 遠藤斗志也) 平成20年度班会議, 沖縄, 11. 24, 2008
- 2) 藤掛伸宏, ポピエル明子, 岡本佑馬, 山口政光, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: 神経変性疾患に対する熱ショック転写因子(HSF1)活性化による治療法開発. 文部科学省 特定領域研究「タンパク質社会」(領域代表: 遠藤斗志也) 平成20年度班会議, 沖縄, 11. 24, 2008
- 3) 永井義隆, 乾 隆, 後藤裕児, 内木宏延, 高橋保夫, 金城政孝, 戸田達史, 和田圭司: ポリグルタミン蛋白質の構造解析と蛍光相関分光法による細胞内オリゴマー計測. 厚生労働省科学研究費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」(主任研究者: 諸根信弘) 平成20年度班会議, 東京, 11. 28, 2008
- 4) 永井義隆, 藤掛伸宏, 和田圭司: 熱ショック転写因子(HSF) 活性化剤を用いた内在性分子シャペロン発現誘導による神経変性疾患の治療法開発. 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20年度班会議, 東京, 12. 16, 2008
- 5) 永井義隆, 岡本佑馬, 藤掛伸宏, ポピエル明子, 戸田達史, 乾 隆, 和田圭司: 表面プラズモン共鳴法を用いた異常伸長ポリグルタミン鎖特異的凝集化合物のスクリーニング系の樹立. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班」(主任研究者: 西澤正豊) 平成20年度班会議, 東京, 1. 16, 2009
- 6) 和田圭司, 山本和弘, 公文麻美, 石橋英俊, 中村克樹: ヒト凍結胚作成法を用いたマーマセット胚保存法の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(主任研究者: 中村克樹) 平成20年度班会議, 東京, 1. 20, 2009
- 7) 石橋英俊, 山本和弘, 公文麻美, 中村克樹: マーマセット繁殖生理研究に関連した基礎技術の開発. 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」(主任研究者: 中村克樹) 平成20年度班会議, 東京, 1. 20, 2009
- 8) 永井義隆: ミスフォールディング病に対する内在性分子シャペロン発現誘導による治療法開発. 文部科学省 特定領域研究「タンパク質社会」(領域代表: 遠藤斗志也) 平成20年度班会議, 沖縄, 11. 25, 2008
- 9) 関口正幸, 和田圭司, 山本和弘, 高橋明男, 吉田幹晴, 武田伸一: ジストロフィン欠損マウス情動行動異常に対する治療研究-モルフォリノオリゴヌクレオチド脳内投与による行動異常の軽減- 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総括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 10) 永井義隆: ポリグルタミン病における可逆性神経機能障害の分子メカニズムの解明. 文部科学省 特定領域研究「統合脳5領域」(統合脳領域代表: 丹治 順, 病態脳領域代表: 貫名信行) 平成20年度班会議, 東京, 12. 13, 2008

## 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、主として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4年を経過した。神経疾患における神経軸索変性は、一旦形成された神経連絡を積極的に壊すメカニズムと考えられるが、このようなメカニズムは軸索変性を伴う神経疾患だけではなく、発生・分化・老化の各プロセスをはじめ、学習・記憶などの可塑性の分子機序の一部を担う可能性がある。当研究部では、このような神経変性メカニズムの解析を通して、疾患治療法の開発に寄与することを目指している。

研究活動としては、神経軸索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20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) 藤田恵理子 (~20.11.30), 八幡直樹 (~21.3.31),  
宮川和子 (~21.3.31), 高田仁実 (20.8.1 ~)
- (外来研究員) 富樫和也 (~21.3.31), 代 紅梅 (20.9.1 ~)
- (厚労科学研究所研究員) 齋藤文典
- (研究生・見習生) 徳永慎治, 牧野匡利, 松崎鮎美, 田辺裕子, 藤田恵理子 (20.12.1 ~)
- (センター研究助手) 島崎由美子, 荒木弥生, 北山雅子
- (研究費雇上) 尾関里美, 寺西 峰 (~20.8.17), 臺 知子 (~20.12.26), 山田由紀子,  
富樫恵実 (20.7.7 ~ 21.1.31)

### 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が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。

神経変性疾患などにおける一般的な細胞傷害機序においては細胞死に先立って観察されることから、我々は当初、軸索変性のメカニズムのどこかで細胞死のメカニズムがスタートするのではないかと考えたが、我々自身の研究結果を含めいくつかの研究結果から、現在我々は、軸索変性と細胞死はそれぞれが独立していて、かつ、一連の反応ではないと考えている。NAD 合成反応系の酵素である NMNAT 活性の過剰発現は、典型的にはワーラー変性に対する保護効果に見られるように、多くの軸索変性に対して保護的であるが、一部の細胞死に対しても保護的であり、また一部の軸索変性に対しては保護効果を示さないなど、このメカニズムによる神経保護効果は強力であるがその有効性は全ての神経変性には及ばない。

我々はこれまでに、NMNAT活性の発現による神経保護は、NMNAT活性がミトコンドリアマトリックスに局在することによっておこる、ミトコンドリアのATP産生能向上を伴う機能改変が必要であることを示した。今後、この変化に関わる分子がどのようなものであるかに関して更に検討を行う。

## 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 (FALS) 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。今年度、我々は変異 SOD1 過剰発現による FALS モデルマウスにおける神経機能障害の発現メカニズムとして、変異 SOD1 とキネシンアダプターである KAP3 の特異的結合による、運送神経細胞内における Choline acetyltransferase の順行性軸索輸送低下があるという可能性を示した。今後、更に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 (ZNRF) 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。Schwann 細胞における ZNRF1 の基質として同定したグルタミン合成酵素は、Schwann 細胞におけるアミノ酸代謝を制御するだけでなく、Schwann 細胞の髄鞘化の制御に関与していることが明らかとなった。また、神経細胞における ZNRF1 依存的蛋白分解は、細胞内シグナリングを制御することによって神経軸索変性や軸索剪定のプロセスを制御している可能性が考えられている。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

酸化ストレスは神経変性疾患をはじめ神経疾患の発症機序に重要な役割を果たしているが、発生・分化など生理的なメカニズムの調節にも重要な役割を持っている可能性が近年指摘されている。我々は末梢神経の髄鞘化の制御機構において、Schwann 細胞における酸化還元状態の変化が重要な寄与を果たしている可能性に着目し、脱髄を伴う末梢神経疾患の治療に応用することを目指している。

第2研究室では、シナプス形成の分子機構、自閉症、言語障害の機構について、以下のような研究をおこなっている。

### 1) 自閉症と機能シナプス形成異常の解析

自閉症家系の遺伝子解析の結果、機能シナプス形成に関与する接着タンパク CADM1 / SynCAM / RA175 に複数の変異をみつけた。

### 2) FOXP2 言語障害変異を導入したマウスの解析

言語障害の原因遺伝子 FOXP2 の点変異を導入した Foxp2 (R552H) マウスは母子コミュニケーションの超音波 (40-100KHz) 音声の異常を示し、ホモは生後3週間で育児放棄され致死に至る。人工飼育により致死を回避したが、ホモマウスは不妊であることが明らかになった。

### Ⅲ. 社会活動

- 1) 早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づいて講義を行ない、岩崎秀雄助教授の研究室から現在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20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」、ならびに政策創薬総合研究推進事業による国際共同研究・国際研究グラント事業「末梢神経脱髄と髄鞘化の分子機構の解析と治療応用」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, Journal of Neurochemistry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) Zhiling Y, Fujita E, Tanabe Y, Yamagata T, Momoi T, Momoi MY: Mutations in the gene encoding CADMI are associated with autism spectrum disorder. Biochem Biophys Res Commun 377: 926-929, 2008
- 2) Tanabe Y, Kasahara T, Momoi T, Fujita E: Neuronal RA175/SynCAM1 isoforms are processed by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE)/ADAM17-like proteases. Neurosci Lett, 444: 16-21, 2008
- 3) Wakatsuki S, Yumoto N, Komatsu K, Araki T, Sehara-Fujisawa A: Roles of Meltrin-b/ADAM19 in Progression of Schwann Cell Differentiation and Myelination during Sciatic Nerve Regeneration. J Biol Chem , 284: 2957-66, 2009
- 4) Tateno M, Kato S, Sakurai T, Nukina N, Takahashi R, Araki T: Mutant SOD1 impairs axonal transport of choline acetyltransferase and acetylcholine release by sequestering KAP3. Hum Mol Genet 18: 942-955, 2009

##### (2) 総 説

- 1) 藤田恵理子, 桃井 隆: 「Dysferlinと細胞膜修復機能」. Annual Review 神経 2008, 編集: 柳澤信夫ほか, 中外医学社, pp. 19-24, 2008
- 2) 桃井 隆: 「ヒト言語とマウス超音波音声の共通の分子基盤—言語障害 (SPCH1) と自閉性障害」 生体の科学. 医学書院, 60巻1号, pp. 13-22, 2009

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 佐々木洋, 荒木敏之: 神経変性過程における軸索の変性と保護の分子機構. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 (BMB2008), 神戸, 12. 9, 2008
- 2) 若月修二, 荒木敏之: 神経変性軸索の変性とその細胞内シグナル. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 (BMB2008), 神戸, 12. 9, 2008
- 3) 荒木敏之: 神経細胞におけるNAD合成酵素NMNATの発現による細胞保護機構. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会, 岡山大学, 3. 30, 2009

(2) 国際学会

- 1) Yahata N, Yuasa S, Araki T: Axonal protection against Wallerian degeneration in vivo is observed in mice overexpressing NMNAT3 located in mitochondria. Society for Neuroscience, Washington D.C., U.S.A. 11. 18, 2008

(3) 一般学会

- 1) 徳永慎治, 荒木敏之: 自然発症軸索変性遅延wldsマウス神経細胞における保護効果. 第23回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 東京, 5. 18, 2008
- 2) 勝又 澄, 西山 潤, 本橋淳子, 武田純三, 荒木敏之, 柚崎通介: ラーチャーでの神経変性に対するワーラー変性遺伝子の役割. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 3) 館野美成子, 臺 知子, 高橋良輔, 荒木敏之: 変異性SOD1の凝集化によって引き起こされるコリンアセチル基転移酵素の輸送障害. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 4) 八幡直樹, 湯浅茂樹, 荒木敏之: 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. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 5) 田辺裕子, 笠原 忠, 桃井 隆, 藤田恵理子: メタロプロテアーゼによるRA175/SynCAM1神経特異的アイソフォームのプロセッシング. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 6) 藤田恵理子, 田辺裕子, 塩田 明, 上田正次, 笠原 忠, 諏訪清隆, 桃井真里子, 桃井 隆: Foxp2変異ノックインマウスの超音波音声障害 (コミュニケーション能力低下) に関する研究. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
- 7) Fujita E, Tanabe Y, Shiota A, Ueda M, Kasahara T, Suwa K, Momoi MY, Momoi T: Ultrasonic vocalization impairment of Foxp2 (R552H)-knock in mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells. 第81回日本生化学会大会・第31回日本分子生物学会年会, 神戸, 12. 9, 2008
- 8) Fujiwara Y, Fujita E, Tanabe Y, Matsuzaki A, Kasahara T, Yuasa S, Momoi T: Temporary expression of an isoform of Foxp2 lacking forkhead in the developing Purkinje cells and its association with CtBP1 at synapse. 第81回日本生化学会大会・第31回日本分子生物学会年会, 神戸, 12. 10, 2008
- 9) 富樫和也, 荒木敏之: 細胞外イオンによるオートファジーの調節. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 (BMB2008), 神戸, 12. 10, 2008
- 10) 徳永慎治, 荒木敏之: 自然発症軸索変性遅延wldsマウス神経細胞における保護効果. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 (BMB2008), 神戸, 12. 11, 2008
- 11) 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示したグルタミン合成酵素の発現制御機構. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 (BMB2008), 神戸, 12. 12, 2008
- 12) 徳永慎治, 荒木敏之: 自然発症軸索変性遅延マウスwlds由来大脳皮質神経細胞は低酸素-再酸素化およびミトコンドリア機能障害が引き起こす細胞死に抵抗性を示す. 第8回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 12. 19, 2008
- 13) 荒木敏之, 八幡直樹: 神経細胞におけるNMNAT過剰発現による軸索保護とミトコンドリア機能. 第8回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 12. 19, 2008
- 14) 荒木敏之, 齋藤文典: 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114回日本解剖学会総会・全国学術集会, 岡山, 3. 29, 2009

### 3. 班会議

- 1) 藤田恵理子, 桃井 隆: シナプス・神経筋接合におけるジストログリカン-シントロフィン複合体形成と細胞接着蛋白. 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疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」砂田班班会議, 東京, 12. 14, 2008
- 2) 舘野美成子, 荒木敏之: 神経軸索変性過程の改変による神経変性疾患治療法の開発. 平成20年度厚生労働省精神・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, 主任研究者 木山博資, 東京, 12. 16, 2008
- 3) 漆谷 真, 竹内成子, 佐藤尚志, 舘野美成子, 遠山育夫: 変異SOD1トランスジェニックマウスに対する免疫療法効果の機序. 平成20年度厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「筋萎縮性側索硬化症の病態に基づく画期的治療法の開発」班 主任研究者 祖父江 元, 班会議, 東京, 1. 16, 2009
- 4) 荒木敏之: 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. 平成20年度厚生労働省 厚生労働科学研究こころの健康科学研究成果発表会, 東京, 2. 3, 2009



## 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を解明し、その成果を基盤として、疾患の予防・治療法を開発することを目標に、研究に取り組んでいる。特に、アルツハイマー認知症の分子病態研究に力を注いでいる。平成20年度の研究体制は下記のようにであった。

(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)	山崎礼奈, 篠崎綾子
(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分子病態解明・治療法開発研究

アルツハイマー病脳に蓄積する $\beta$ アミロイド蛋白( $A\beta$ )は発症に中心的な役割を持つ因子である。当研究室では $A\beta$ 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 $\beta$ セクレターゼ(BACE)及びプレセニリン- $\gamma$ セクレターゼ複合体に関する研究を主要テーマとしている。

BACEに関しては、当研究室で同定されたBACEと相互作用し、その $A\beta$ 生成活性を抑制する膜蛋白Reticulonについて、引き続き研究を進めた。本年度は、Reticulon分子内の2個の膜貫通領域を含めた三次構造がBACE機能抑制に重要であることを明らかにした。Reticulon 3の $A\beta$ 産生抑制効果をモデルマウスで検証するための研究(大塚製薬研究所との共同研究)も継続した。さらに、BACEの翻訳後修飾の一つパルミチル化とBACEの脂質ラフトと呼ばれる膜領域への局在やBACEの代謝との関連について検討を行い、興味深い知見が得られた。

プレセニリン- $\gamma$ セクレターゼ複合体に関する研究では、酸化ストレス負荷が神経系細胞のプレセニリン1蛋白発現を特異的に増加させることを見出した。この知見はアルツハイマー病態と酸化ストレスの関連の解明に寄与する成果である。

その他に、栄養因子として知られるInsulin-like growth factor-1(IGF-1)がセクレターゼ非依存的な機序により $A\beta$ 産生を促進する作用を持つことなどを見出した。

#### 2) その他の研究

最近、前頭側頭葉変性症、筋萎縮性側索硬化症の発症に深く関与する分子としてTARDBP(TDP-43)が同定された。そこで、TDP-43蓄積による神経変性機序を分子レベルで明らかにするための研究を開始した。

パーキンソン病、レビー小体型認知症の病態の中心的因子である $\alpha$ シヌクレインのリン酸化の調節に関する研究(RI管理室との共同研究)も行った。

その他、複数の施設との共同研究を実施し、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) 荒木の企画、編集によるセクレターゼに関する英文総説書が出版された。

3) 荒木は国際誌(Current Neuropharmacology, The Open Biology Journal)のEditorial advisory

board member を務めた。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Kume H, Konishi Y, Murayama K, Kametani F, Araki W: Expression of reticulon 3 in Alzheimer's disease brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 35: 178-188, 2009
- 2) Araki W, Kume H, Oda A, Tamaoka A, Kametani F: IGF-1 promotes beta-amyloid production by a secretase-independent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 380: 111-114, 2009

###### (2) 総 説

- 1) 荒木 亘, 織田彰子: アルツハイマー病と脂質ラフト. *鳥取臨床科学研究会誌* 1: 143-151, 2008

###### (3) 著 書

- 1) Araki W: Regulation mechanisms of  $\beta$ -secretase activity. In: Recent advances in the biology of secretases, key proteases in Alzheimer's disease. (Ed. by Araki W) *Research Signpost, Kerala, India*, pp. 47-60, 2008

##### 2. 学会発表

###### (1) 国際学会

- 1) Araki W, Hideaki H, Murayama KS, Kametani F, Konishi Y: Molecular mechanisms by which reticulon 3 regulates  $\beta$ -secretase BACE1. *International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD 2008)*, Chicago, 7. 29, 2008
- 2) Hoshino T, Nakaya T, Sugimoto Y, Araki W, Narumiya S, Suzuki T, Mizushima T: Involvement of the prostaglandin E<sub>2</sub> receptors, EP<sub>2</sub> and EP<sub>4</sub>, in the production of amyloid- $\beta$  peptides both in vitro and in vivo. *International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD 2008)*, Chicago, 7. 30, 2008

###### (2) 国内学会

- 1) 織田彰子, 荒木 亘, 玉岡 晃: 脂質ラフトのBACE1に対する酸化ストレスの影響. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 2008
- 2) 松尾 望, 石井邦弥, 亀谷富由樹, 荒木 亘, 高坂新一, 赤澤智宏: Class C-Vps複合体による細胞内BACE蛋白の制御機構. 第31回日本神経科学大会, 横浜, 7. 9, 2008
- 3) 久米秀明, 村山紀代子, 荒木 亘: Reticulon タンパクによる $\beta$ セクレターゼ制御メカニズムの解析. 第27回 日本認知症学会, 前橋, 10. 10, 2008
- 4) 亀谷富由樹, 久米秀明:  $\gamma$ セクレターゼ阻害剤存在下での培養細胞膜内に蓄積したAPP断片およびそれに関連するタンパク質の解析. 第27回 日本認知症学会, 前橋, 10. 10, 2008
- 5) 渡邊陸房, 三條伸夫, 金 海峰, 高橋勝義, 水澤英洋, 荒木 亘: 酸化ストレス下における内因性キナーゼによるタウリン酸化の検討. 第27回 日本認知症学会, 前橋, 10. 10, 2008
- 6) Tomoji Maeda, Toshihiro Marutani, Wataru Araki, Kun Zou, Tetsuya Amano, Toshihiro

Nakajima, Hiroto Komano: Synoviolin-mediated degradation of nicastrin regulates the generation of amyloid beta-protein. 第31回日本分子生物学会年会, 第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12. 12, 2008

- 7) 荒木 亘, 久米秀明, 亀谷富由樹: IGF-Iはヒト神経系細胞において $\beta$ アミロイド産生をセクレターゼ非依存的なメカニズムにより促進する. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 17, 2009

#### 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

疾病研究第七部では、さまざまな特徴をもった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、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している。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 20 年度には、前年度までに整備された研究環境を活用して、幾つかの成果を発表できる場所に到達した。特に fMRI-TMS-多チャンネル脳波（筋電図）同時記録システムを活用した「自発脳波と相関する脳活動の検討」「TMS と fMRI をもちいた皮質興奮性の定量的評価」「経頭蓋電気刺激を用いた皮質興奮性の促進」「本来-適応-自己解体モデルのコンピュータシミュレーションと細胞生物学を用いた検討」などについて、具体的な成果が出始めている。

また平成 19 年度から科学技術振興機構の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「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」（代表：本田部長）が採択され研究をおこなっているが、平成 20 年度には戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「脳情報の解読と制御」領域の課題として「BMI 学習による神経可塑性変化の非侵襲多角計測」（代表：花川室長）が、また文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究（研究課題提案型）に「基幹脳ネットワーク活性化効果をもつ超高周波成分の帯域構成に関する検討」（代表：森本室長）が採択され、研究活動が一層活性化したことは喜ばしいことである。

平成 21 年 3 月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである。

- (部長) 本田 学
- (室長) 花川 隆, 森本雅子
- (併任研究員) 福井裕樹
- (客員研究員) 宇川義一, 坂井克之, 宮本 順, 森口央基, 森島陽介, 花島律子, 八木玲子, 片桐祥雅 (H20.9 ~),
- (流動研究員) 小俣 圭
- (特任研究員) 上野 修
- (センター研究助手) 赤迫こずえ
- (研究生) 大塩りつ, 金子瑛士, 権藤元治, 志田和也, 設楽 仁, 武田景敏, 濱田 雅, 細田千尋, 森 健之, 守口善也, 吉村菜穂子, 田中悟志 (H20.7 ~), 持永 新 (H20.9 ~), 笠原和美 (H21.3 ~)

### 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 20 年度には、

多言語使用者が母国語と外国語とを切り替えるときには、言語切り替えに特異的な神経過程と一般的な認知課題の切り替えに関わる過程の両者が関与すること、そのうち右前頭前野の活動は被験者の外国語能力と有意な正の相関を示すこと、運動野への経頭蓋直流電気刺激が健常者における下肢の筋力増強を導くこと、などを見いだし報告した。

(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20年度には、fMRI-TMS同時記録システムをもちいて表面筋電図測定による運動強度の定量化法を確立し、TMSによる筋収縮強度が対側の一次体性感覚野の脳活動と正の相関を示すことを明らかにした。

(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実現に取り組む。平成20年度には、情報医療の開発に用いるブースを構築し、不安障害の患者を対象とした試験的治療を開始した。また、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とを組み合わせた検討をおこない、自分の種を含むすべての種に最も再利用しやすい生体資源にまで自らを解体する最も利他的な生物種が、進化的には最も有利であることが示唆され、論文発表した。

### III. 社会活動

本田は、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「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について（第1次答申）」の起草にあたった。また、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構の「脳科学の産業応用への推進に資する脳機能計測機器に関する調査事業」の検討委員会副委員長として、上記検討にあたった。

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Murase M, Saito DN, Kochiyama T, Tanabe HC, Tanaka S, Harada T, Aramaki Y, Honda M, and Sadato N: Cross-modal integration during vowel identification of audiovisual speech: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters* 434: 71-76, 2008
- 2) Oohashi T, Ueno O, Maekawa T, Kawai N, Nishina E, Honda M: An Effective hierarchical model for the biomolecular covalent bond: An approach integrating artificial chemistry and an actual terrestrial life system. *Artificial Chemistry Special Issue of Artificial Life*, 15 (1): 29-58, 2009
- 3) Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M: The representation of blinking movement in cingulate motor areas: a functional magnetic resonance imaging study. *Cerebral Cortex* 18: 930-937, 2008
- 4) Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M: Motor planning, imagery and execution: a time-course study with functional MRI. *Cerebral Cortex* 18: 2775-2788, 2008

- 5) Iseki K, Hanakawa T, Shinozaki J, Nankaku M, Fukuyama H: Neural mechanisms involved in observation and imagery of gait movement. *Neuroimage* 41: 1021-1031, 2008
- 6) Yamamoto T, Takahashi S, Hanakawa T, Urayama S, Fukuyama H, Ejima Y: The stereokinetic effect reveals different roles of the lateral occipito-temporal and parietal cortex for 3-D perception from motion: An fMRI study. *Journal of Vision* 8: 1-17, 2008
- 7) Namiki C, Yamada M, Yoshida H, Hanakawa T, Fukuyama H, Murai T: High resolution MRI revealed small orbitofrontal traumatic lesions responsible for behavioral changes. *Neurocase* 14: 474-479, 2008
- 8) Matsumoto R, Okada T, Mikuni N, Mitsueda T, Taki J, Sawamoto N, Hanakawa T, Miki Y, Ikeda A, Hashimoto N, Fukuyama H, Takahashi R: Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus in patients with unilateral language dominance defined by Wada test. *Journal of Neurology* 255: 1703-1711, 2008
- 9) Lerner A, Bagic A, Hanakawa T, Boudreau EA, Pagan F, Mari Z, Bara-Jimenez W, Aksu M, Sato S, Murphy DL, Hallett M: Is the insula responsible for suppression of natural urges ? *Cerebral Cortex* 19: 218-223, 2009

## (2) 著 書

- 1) 本田 学, 花川 隆, 田中悟志: 思考の基盤となる脳内情報操作の神経機構, 入来篤史編: 言語と思考を生む脳. 甘利俊一監修: シリーズ脳科学3, 東京大学出版会, 2008

## (3) 総 説

- 1) 本田 学: 脳機能イメージングは心の理解につながるか. *科学*, Vol. 78: 851-856, 2008
- 2) 田中悟志, 花川 隆, 本田 学: 達人の脳内機構. *Brain and Nerve-神経研究の進歩*, 60, 257-262. 2008
- 3) 花川 隆: 基底核と認知. *分子精神医学* 8, 41-47, 2008
- 4) Abe M, Hanakawa T: Functional coupling underlying motor and cognitive functions of the dorsal premotor cortex. *Behavioural Brain Research* 198: 13-23, 2009

## (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, 森本雅子, 八木玲子, 上野 修: 振動発生装置及び方法, 並びに振動判別装置及び方法. 特願2009-022635号 (国内), 2. 3, 2009.

## 2. 学会発表

### (1) 招待講演・シンポジウム

- 1) 本田 学: 脳に安全な情報環境をつくるための基幹脳統合センシング技術. 第41回WIN定例講演会, 東京, 9. 9, 2008
- 2) 本田 学: 美と快の脳機能イメージング. 第48回日本核医学会学術総会・第28回日本核医学技術学会総会学術大会合同シンポジウム「異分野の融合がもたらす新たな世界」, 千葉, 10. 25, 2008
- 3) 花川 隆: 行動制御における大脳基底核・皮質系の役割: 脳機能イメージングからの知見. ロボティクス・メカトロニクス講演会2008, 長野, 6. 5, 2008
- 4) 花川 隆: 歩行-中枢. 第67回日本めまい平衡学会総会, 秋田, 10. 30, 2008

- 5) 花川 隆: 多モダリティイメージングによる脳領域間連関計測へのアプローチ. 第38回日本臨床神経生理学会・学術大会, 神戸, 11. 18, 2008

(2) 国際学会

- 1) Tanaka S, Honda M, Hanakawa T and Cohen LG: Different Practice Schedule Induces Different Neuronal Process of Motor Consolidation. 18<sup>th</sup> Neural Control of Movement Society Annual Meeting, Florida, USA, 4. 29, 2008
- 2) Hanakawa T, Hosoda C, Honda M: Does mental rotation of hands and feet involve somatotopically organized brain regions? 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, 6. 16, 2008
- 3) Hosoda C, Hanakawa T, Nariai T, Ohno K, Honda M: Substrates of switching of phonology between the first and second languages. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for human brain Mapping, Melbourne, 6. 18, 2008
- 4) Shitara H, Hanakawa T, Tetsuya Shinozaki, Kenji Takagishi, Honda M: Simultaneous measurement of fMRI, TMS and EMG with stepping stone sampling method. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, 6. 18, 2008
- 5) Tanaka S, Honda M, Hanakawa T and Cohen LG: Consolidation of Motor Memories Encoded by Different Practice Schedules. 14<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Melbourne, Australia, 6. 18, 2008
- 6) Matsumoto R, Sawamoto N, Urayama S, Mikuni N, Hanakawa T, Behrens T, Ikeda A, Takahashi R, Fukuyama H: In vivo tract tracing of cortico-cortical connections in humans: a combined study of CCEP and probabilistic diffusion tractography. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, 6. 18, 2008
- 7) Yamamoto S, Honda M: Development of a block detector for a low cost DOI PET system for brain functional studies, World Molecular Imaging Conference, Nice, 9. 12, 2008
- 8) Hanakawa T, Hallett M: Parallel basal ganglia-frontal cortical loops for the control of motor and cognitive agility. Neuroscience 2008, Washington DC, 11. 17, 2008

(3) 一般学会

- 1) 細田千尋, 花川 隆, 本田 学: 系列指運動課題セット間の切り替え時の脳活動. 第2回生理学研究所motor control研究会, 岡崎, 5. 30, 2008
- 2) 設楽 仁, 花川 隆, 本田 学: 磁気共鳴機能画像 (fMRI), 筋電図 (EMG), 経頭蓋磁気刺激 (TMS) の同時計測に関する基礎的検討. 第2回 生理学研究所「Motor Control研究会」, 岡崎, 5. 30, 2008
- 3) Tanaka S, Honda M, Hanakawa T, and Cohen LG: Practice Schedule and Motor Consolidation. 第31回日本神経科学学会, 東京, 7. 9, 2008
- 4) 細田千尋, 花川 隆, 本田 学: Substrates of switching of phonology between the first and second languages. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
- 5) 設楽 仁, 花川 隆, 篠崎哲也, 高岸憲二, 本田 学: Stepping stone sampling法を用いたfMRI, TMS, EMG同時計測. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
- 6) 設楽 仁, 花川 隆, 篠崎哲也, 高岸憲二, 本田 学: 磁気共鳴機能画像 (fMRI) 筋電図 (EMG),

経頭蓋磁気刺激 (TMS) の同時計測に関する基礎的検討. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 京都, 10. 23, 2008

- 7) 細田千尋, 花川 隆, 成相 直, 大野喜久郎, 本田 学: 第一言語と第二言語の音韻切り替えのメカニズム. 第38回日本臨床神経生理学会・学術大会, 神戸, 11. 12, 2008
- 8) 設楽 仁, 花川 隆, 篠崎哲也, 高岸憲二, 本田 学: fMRI-TMS-EMG 同時計測システムを用いた運動強度と脳活動の関係解明. 第38回 日本臨床神経生理学会・学術大会, 神戸, 11. 12, 2008
- 9) 細田千尋, 花川 隆, 成相 直, 大野喜久郎, 本田 学: 第一言語と第二言語の音韻切り替えのメカニズム. 第30回国立精神神経センター神経研究所 研究発表会, 3. 11, 2009
- 10) 設楽 仁, 花川 隆, 篠崎哲也, 高岸憲二, 本田 学: 筋電図 (EMG) ・機能的MRI (fMRI) ・経頭蓋磁気刺激 (TMS) ・末梢神経電気刺激同時計測システムを用いた運動強度脳活動の検出. 第30回国立精神・神経センター神経研究所 研究発表会, 3. 11, 2009
- 11) 森本雅子, 八木玲子, 本田 学, 福島亜理子, 前川督雄, 仁科エミ, アンゾール・エルコマイシビリ, 大橋 力, 河合徳枝: ハイパーソニック・サウンドの音響構造について (その1) グルジア伝統ポリフォニー. 日本音響学会2009年春季研究発表会, 東京, 3. 18, 2009
- 12) 仁科エミ, 森本雅子, 八木玲子, 福島亜理子, 本田 学, 前川督雄, 河合徳枝, 大橋 力: ハイパーソニック・サウンドの音響構造について (その2) 日本伝統楽器音の超知覚構造. 日本音響学会2009年春季研究発表会, 東京, 3. 18, 2009
- 13) 花川 隆, Mark Hallett: 運動・認知実行速度に関わる脳活動とその加齢性変化. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 14) 花川 隆, Mark Hallett: 運動実行・認知処理速度に関わる基底核皮質活動. 第2回生理学研究所 Motor Control 研究会, 岡崎, 5. 30, 2008
- 15) 守口善也, 榎藤元治, 小牧 元: 痛みの心理的修飾に関わる神経学的背景: 脳機能画像を用いた研究. 第49回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 札幌, 6. 13, 2008

#### (4) その他

花川 隆: 臨床神経学と神経科学のインターフェースとしての多次元イメージング. 生理学研究所多次元共同脳科学推進センターブレインストーミング, 岡崎, 2. 3, 2009

### 3. 班会議発表

- 1) 花川 隆: BMI学習による神経可塑性変化の非侵襲多角計測. 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ「脳情報の解読と制御」(研究総括川人光男) 第一回領域会議, 掛川, 11. 30, 2008
- 2) 花川 隆: 多角的イメージングによる系列操作の神経基盤の統合的解明. 文部科学省 特定領域研究 統合脳 平成20年度冬班会議, 東京, 12. 14, 2008
- 3) 花川 隆, 大須理英子: 多角的計測に基づく歩行の環境適応メカニズムの計算論的理解. 文部科学省 特定領域研究 身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現- 移動知の構成論的理解-平成20年度移動知シンポジウム 松島, 7. 22, 2009
- 4) 花川 隆: 歩行と大脳皮質基底核連関. 文部科学省 特定領域研究 身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現-移動知の構成論的理解-平成20年度夏班会議, 札幌, 7. 22, 2009



## 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。平成20年度からは複数の流動研究員・研究生が参入し、少しずつ研究部としての体制が整えられてきつつある。

#### 2) 研究者の構成

(部 長)	星野幹雄
(室 長)	荻野孝史 (～21.3.31), 井上高良
(流動研究員)	熊ノ郷晴子 (～21.3.31), 早瀬ヨネ子 (20.4.1～), 長岡麻衣 (20.4.1～), 増山典久 (20.10.15～21.3.31)
(センター研究助手)	高山明美
(研 究 生)	井上由紀子 (～20.4.30), 山田真弓 (20.4.1～), 藤山知之 (20.4.1～), 寺川洋平 (20.4.1～), 國本正子 (20.4.1～)
(研究見習生)	江草早紀 (～21.3.31), 大輪智雄 (20.9.22～21.3.31)
(研究雇上)	井上由紀子 (20.5.1～21.3.31)
(外来研究補助員)	浅見淳子

### II. 研究活動および研究紹介

- 1) 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 Ptf1a および Atoh1 が、聴覚系の蝸牛神経核の抑制性および興奮性神経細胞の発生にそれぞれ関与しているということを明らかにした (Development, in press, 藤山知之, 星野幹雄)。
- 2) 小脳の脳室帯の神経上皮細胞からは、プルキンエ、ゴルジ、籠状、星状細胞などの様々な種類の GABA 作動性神経細胞が生み出される。これらの形質の異なる神経細胞がいかに生み分けられるのかを研究することによって、神経細胞の多様性獲得のための分子機構を明らかにしていこうと考えている。そのために、Ptf1a 遺伝子座に YFP をノックインしたマウスを使って小脳脳室帯細胞を特異的に標識し、セルソーターを用いてそれらの細胞を選択的に、各発生段階において集めてくることに成功した。これらの細胞は、細胞移植やマイクロアレイ解析に用いている (熊ノ郷晴子, 山田真弓, 長岡麻衣, 増山典久)。
- 3) イハラてんかんラット (IER) は、網膜形成異常、海馬形成異常を呈し、さらに生後5ヶ月くらいからてんかん発作を引き起こす、自然発症のてんかんモデルラットである。連鎖解析を行うことによって、その原因遺伝子のローカスに迫りつつある (早瀬ヨネ子)。
- 4) ヒト大脳皮質は言語機能など高次脳機能の基盤であり、多様な機能領域に分割されている。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である。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、機能領域がどのように形成されるかは不明である。我々は、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必須と考え、マウスの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作出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, 浅見淳子 外来研究補助員, 井上由紀子 研究生-研究雇上補助員, 寺川洋平 早稲田大学理工学術院修士課程1年生, 江草早紀 早稲田大学理工学部4年生）。

- 5) 神経回路ネットワーク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生じ、その効果は後の神経回路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に着目し、現在はその受容体サブタイプの機能を解明する研究が進行している。本年度は神経細胞での発現が高いTrkB受容体について解析を進め、選択的スプライシングによって生じる新規受容体TrkB-T3a/bの発現領域と機能を見出すことに成功した（井上高良 室長, 熊ノ郷晴子 流動研究員）。
- 6) 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貢献すると考えている。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する可能性を見出した（井上高良 室長, 國本正子 研究生）。
- 7) 基盤研究を支える特殊技術を用いて、さまざまな精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につなげる研究は重要である。本年度は神経堤細胞や中枢神経系で発現することが知られているSOX10遺伝子のヒト疾患型発現カセットをマウスのSOX10発現細胞特異的に組み込むことから、ヒト複合型疾患PCWHの新規モデルマウス作出を試み、これに成功した（井上高良 室長, 浅見淳子 外来研究補助員, 井上由紀子 研究生-研究雇上補助員, 寺川洋平 早稲田大学理工学術院修士課程1年生）。
- 8) 脳のシステムとしての働きを明らかにするためには、脳機能の非侵襲的計測が必須である。このために、我々はマイクロイメージング法による脳機能画像法（fMRI）を開発し、マンガンを造影補助剤として用いることにより、小動物を対象とした高感度な脳機能画像の計測に成功した（荻野孝史 室長）。

### Ⅲ. 社会活動

- 1) 星野は、非常勤講師として東京大学医学研究科および北里大学理学部で、客員教授として早稲田大学理工学部で講義を行った。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(高)は早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づいて宗田研究室から大学院生1名と学部学生1名を受け入れ、研究教育にあたった。また、井上(由)研究部員の京都薬科大学大学院論文博士号取得に際して研究指導を行った。
- 2) 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), 特定領域研究「分子脳科学」「遺伝情報デコード」「細胞外環境」「G蛋白質」など。井上(高)は医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業「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・診断技術の確立」(研究代表者:和田圭司)の分担研究者として、また乙卯研究所研究助成金の研究代表者としてそれぞれ研究の統括・

遂行に努めた。

- 3) 星野は, Development, Molecular and Cellular Neuroscience, Neuroscience, Genesis, Cell and Tissue Research等, 国際学術誌への投稿論文の査読を行った。

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Causeret F, Terao M, Jacobs T, Nishimura YV, Yanagawa Y, Obata K, Hoshino M, Nikolic M: The p21-activated kinase is required for neuronal migration in the cerebral cortex. Cereb Cortex 19: 861-875, 2009
- 2) Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, Kodama S, Horiguchi M, Kuhara T, Kawaguchi M, Terao M, Doi R, Wright CV, Hoshino M, Chiba T, Uemoto, S: Reduction of Ptf1a gene dosage causes pancreatic hypoplasia and diabetes in mice. Diabetes 57: 2421-31, 2008
- 3) Qin J, Xie Y, Wang B, Hoshino M, Wolff DW, Zhao J, Scofield MA, Dowd FJ, Lin MF, Tu Y: Upregulation of PIP3-dependent Rac exchanger 1 (P-Rex1) promotes prostate cancer metastasis. Oncogene 28: 1853-63, 2009
- 4) Sone M, Uchida A, Komatsu A, Suzuki E, Ibuki I, Asada M, Shiwaku H, Tamura T, Hoshino M, Okazawa H, Nabeshima Y: Loss of yata, a novel gene regulating the subcellular localization of APPL, induces deterioration of neural tissues and lifespan shortening. PLoS ONE 4: e4466, 2009
- 5) Inoue YU, Asami J, Inoue T: Cadherin-6 gene regulatory patterns in the postnatal mouse brain. Mol Cell Neurosci 39: 95-104, 2008
- 6) Masuhō I, Mototani Y, Sahara Y, Asami J, Nakamura S, Kozasa T, Inoue T: Dynamic expression patterns of G protein-regulated inducer of neurite outgrowth 1 (GRIN1) and its colocalization with Galphao implicate significant roles of Galphao-GRIN1 signaling in nervous system. Dev Dyn 237: 2415-2429, 2008
- 7) Inoue YU, Asami J, Inoue T: Genetic labeling of mouse rhombomeres by Cadherin-6: EGFP-BAC transgenesis underscores the role of cadherins in hindbrain compartmentalization. Neurosci Res 63: 2-9, 2009
- 8) Kumanogoh H, Asami J, Nakamura S, Inoue T: Balanced expression of various TrkB receptor isoforms from the Ntrk2 gene locus in the mouse nervous system. Mol Cell Neurosci 39: 465-477, 2008
- 9) Tsuda R, Kumanogoh H, Umeda M, Maekawa S: Morphological analysis on the distribution of membrane lipids and a membrane protein, NAP-22, during neuronal development in vitro. J Mol Histol 39: 371-379, 2008
- 10) Masutani T, Taguchi K, Kumanogoh H, Nakamura S, Maekawa S: Molecular interaction of neurocalcin alpha with alsin (ALS2). Neurosci Lett 438: 26-28, 2008
- 11) Maimaitiyiming M, Kumanogoh H, Nakamura S, Nagata K, Suzuki T, Maekawa S: Biochemical characterization of membrane-associated septin from rat brain. J Neurochem 106: 1175-1183, 2008

## (2) 総 説

- 1) Inoue, T: Brain Development. In: Neurobiology: From Molecular Basis to Disease Volume 1 (ed. by Meyer RA), Wiley-VCH, Weinheim: 275-319, 2008

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 星野幹雄: 神経細胞の多様性獲得のための分子戦略. 平成20年度 新潟生化学懇話会, 特別講演, 新潟, 6. 21. 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. 日本顕微鏡学会, 第52回シンポジウム, 10. 18. 2008
- 3) 赤澤智宏, 井上高良, 井上 健, 井上由紀子, 高坂新一: VENUS SOX10トランスジェニックマウスを用いた神経堤細胞の分化・増殖・移動のイメージング. 第31回日本神経科学会 ワークショップ「Neural Crest」, 東京, 7. 10, 2008

### (2) 国際学会

- 1) Fujiyama T, Yamada M, Terao M, Terashima T, Inoue Y, Inoue T, Obata K, Yanagawa Y, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Genetic studies on the development of cochlear nucleus neurons using Ptf1a-cre knock-in mice. Society for Neuroscience 2008 38<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington D.C., 11. 18, 2008

### (3) 一般学会

- 1) 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31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 2) 藤山知之, 山田真弓, 寺尾真美, 寺島俊雄, 井上由紀子, 井上高良, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: Inhibitory and excitatory subtypes of cochlear nucleus neurons are defined by distinct bHLH transcription factors, Ptf1a and Math1. 遺伝情報DECODE・転写研究会共催冬のワークショップ, 新潟, 1. 19, 2009
- 3) 藤山知之, 山田真弓, 寺尾真美, 寺島俊雄, 井上由紀子, 井上高良, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: Ptf1aおよびMath1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3回神経発生討論会, 愛知, 3. 13, 2009
- 4) 本谷安正, 増保生郎, 佐原資謹, 中村 俊, 小笹 徹, 井上高良, 三枝木泰丈: GRIN1-EGFPトランスジェニックマウスを用いたGRIN1発現細胞の同定. 第31回日本神経科学会, 東京, 7. 10, 2008
- 5) 國本正子, 和田圭司, 井上高良: 慢性ストレスはFAD変異型プレセニリン1過剰発現マウスの認知機能関連領域における神経変性を加速する. 第31回日本神経科学会, 東京, 7. 10, 2008
- 6) 熊ノ郷晴子, 浅見淳子, 中村 俊, 井上高良: 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うけてNtrk2遺伝子座から発現されている. 第31回日本神経科学会, 東京, 7. 11, 2008
- 7) 寺川洋平, 井上由紀子, 浅見淳子, 星野幹雄, 井上高良: 細菌人工染色体 (BAC) を基盤としたカドヘリン6遺伝子転写調節機構の解析. 遺伝情報DECODE・冬のワークショップ, 湯沢, 1. 20, 2009

- 8) Nishimura YV, Nakajima K, Hoshino M, Nabeshima Y, Kawauchi T: Search for molecules regulating morphological changes of migrating neurons using real-time imaging of cortical slices. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 9) Nishimura YV, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M, Kawauchi T: Chemical inhibitor screening for molecules regulating morphological changes of locomoting neurons in the developing cerebral cortex. 日本神経化学会大会, 富山, 9. 12, 2008
- 10) 西村嘉晃, 仲嶋一範, 鍋島陽一, 星野幹雄, 川内健史: 神経細胞特異的な移動様式であるロコモーション移動を制御する分子機構の解析. BMB2008, 神戸, 12. 10, 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. 東京大学医学研究科, 大学院講義「神経科学入門」, 4. 22, 2008
- 2) 星野幹雄: 神経細胞の多様性獲得の分子戦略-小脳皮質完全欠失マウスの解析から見てきたもの-, 北里大学理学部, 講義, 11. 8, 2008
- 3) 星野幹雄: 神経細胞の多様性獲得のための分子戦略, 九州大学生体防御医学研究所セミナー, 11. 6, 2008

### 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20年度班会議, 熱海, 7. 2, 2008
- 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20年度班会議, 京都, 9. 3, 2008
- 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20年度班会議, 湯沢, 9. 19, 2008
- 4) 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. 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20年度夏の班会議, 札幌, 8. 7, 2008
- 5) 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. 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20年度冬の班会議, 東京, 12. 14, 2008

## 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) マーモセット脳アトラスの作成による高次脳機能解析の基盤形成、2) 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の解明、3) 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の解明、4) 最新的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 20 年度の本研究部の構成は下記の通りであった。服部室長は平成 20 年 1 月より神経研究所疾病研究第 3 部第一研究室長として精神疾患の臨床研究に従事している。

- (部 長) 湯浅茂樹
- (室 長) 藤井秀太, 諸根信弘, 服部功太郎 (～ 19 年 12 月)
- (外 来 研 究 員) 相馬美歩, 木森義隆
- (流 動 研 究 員) 和久井文, 伊早坂智子
- (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
- (客 員 研 究 員) 中村 俊 (東京農工大学), 片山栄作 (東京大学)
- (研 究 生) 前川素子 (理化学研究所), 小柴満美子 (東京農工大学)

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) マーモセット脳アトラスの作成による高次脳機能解析の基盤形成 (湯浅)

霊長類を疾患モデル動物として高次脳機能障害に関連した機能的・形態的・分子生物学的解析、前臨床試験のおこなえる研究システムを開発することが急務となっている。当センターにおいてマーモセットをモデル動物とした研究システムを開発してゆく上で、脳内への薬物投与、病変部位の同定、脳内分子発現様式の解析をおこなうための形態学的基盤として、詳細で汎用性の高い脳の定位的アトラスが必須である。本研究部では成体マーモセットの脳組織連続切片を作成して、ニッスル染色、免疫組織化学的染色をおこない、その結果の画像データを迅速・確実に取得するための手法を確立した。上記手法で作成した成体脳冠状断、矢状断の連続切片につき、蛍光ニッスル染色、calbindin, calretinin, tyrosine hydroxylase 免疫染色をおこなって脳アトラスを作成中である。

#### 2) 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 (相馬)

扁桃体原基である尾側基底核原基へ EGFP 発現プラスミドを導入して神経上皮細胞を標識し、扁桃体各垂核の形成過程を解析すると同時に、分子マーカーを用いて扁桃体垂核の同定を試みた。その結果、胎生 10～12 日目に発生した神経上皮細胞のうち、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、また、内側核の一部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. 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おり、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活性化する tenascin-C promoter や nestin promoter に diphtheria toxin A-fragment 遺伝子を連結し、in utero electroporation 法によりマウス胎仔大脳皮質原基に導入することにより、放射状グリアを選択的に破壊する方法の確立、さらに神経細胞移動に対する影響の検討を行った。

c. 成体海馬における神経新生の解析 (前川)

変性脱落した神経細胞を代償して機能を回復する手段を開発するため、成体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、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)。

3) 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 (服部)

我々は Fyn チロシンキナーゼが線条体 D2-R の下流にあり、D2-R による NMDA-R の制御を仲介していることや、定型的・非定型抗精神病薬いずれによっても、統合失調症症状と関連の深い側坐核、大脳皮質において共通に Fyn の活性化が誘導されることを明らかにしてきた。このことから、Fyn カスケードは抗精神病薬の分子薬理機序に深く関わっていることが示唆される。本年度は、抗精神病薬カスケードの解明と新たな創薬ターゲットの発見を目指し、Fyn 下流で抗精神病薬により著明にリン酸化が亢進するタンパクの同定をおこない、2 種の主要な分子を同定した。

b. 恐怖情動記憶消去に関わる分子神経機構 (伊早坂)

恐怖情動記憶消去の神経機構は PTSD、強迫神経症などの発症メカニズムに関与するが、その分子基盤に関しては未だ不明な点が多い。我々は文脈的恐怖条件付け課題を用いた恐怖情動記憶の形成に関わるシグナル伝達系において Fyn チロシンキナーゼが主要な役割を果たすことを明らかにしてきた。本年度はこの成果をもとにして、Fyn シグナル伝達経路が恐怖情動記憶の消去において果たす役割について解析を進めた。その結果、Fyn の活性阻害薬である PP2 を背側海馬に定局的に注入すると、消去が促進されることが明らかになった。さらに、消去過程においては背側海馬で活性化型 Fyn が減少することを見いだした。従って消去過程においては Fyn シグナル伝達系の抑制に関わることが強く示唆された。

4) 神経と脂肪細胞の電子線構造解析

a. 新しい画像処理プログラムによる神経変性疾患に関わるタンパク質の細胞内構造解析法の開発 (木森, 諸根)

これまでに神経変性疾患の病因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を基礎に、効率的な医薬品評価系の開発を進めてきた。本年度は、神経変性疾患の病態極初期で想定されるプロトフィブリルのような視認性の低いタンパク質複合体の電子線構造解析について、数理形態学ならびにフラクタル解析に基づいた新たな画像解析を開発した。膜タンパク質の構

造クラス分けを始めとして、ポリグルタミン酸病やパーキンソン病、プリオン病に関わるタンパク質の複合体形成と病態との関係を検討している。

b. アストログリアの機能構造解析 (河野, 和久井, 諸根)

中枢神経系で記憶形成に深く関わる脳由来神経栄養因子 (BDNF) によって、アストログリア細胞は著しい構造変化を生じる。これが、アクチン線維や GFAP フィラメントに見られる形成分布の変化によることが分かってきた。膜陥入構造のひとつであるカベオラを構成するタンパク質 (カベオリン 1, 2, 3) がアストログリアに発現し、細胞膜にカベオラが形成されていることを明らかにした。

c. 脂肪細胞の機能構造解析 (和久井, 河野, 木森, 諸根)

脂肪細胞への分化過程で、カベオラ構造数が著しく増大することを電子顕微鏡観察により明らかにしてきた。本年度は、定量化の精度を向上させるとともに、上記の新たな画像解析システムにより、脂肪細胞への分化前後で細胞質側表面でアクチン線維の束化や分岐数の減少といった形態変化を定量解析した。

### III. 社会活動

湯浅茂樹: 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 18 指 -3 「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」主任研究者

諸根信弘: 厚生労働省科学研究費補助金 (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」研究代表者

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Soma M, Aizawa H, Ito Y, Maekawa M, Osumi N, Nakahira E, Okamoto H, Tanaka K, Yuasa S: Development of the mouse amygdala as revealed by EGFP gene transfer by means of in utero electroporation. J Comp Neurol 513: 113-128, 2009
- 2) Isosaka T, Hattori K, Kida S, Kohno T, Nakazawa T, Yamamoto T, Yagi T, Yuasa S: Activation of Fyn tyrosine kinase in the mouse dorsal hippocampus is essential for contextual fear conditioning. Eur J Neurosci 28: 973-981, 2008
- 3) Ikeshima-Kataoka H, Yuasa S: Selective ablation of an astroglial subset by toxic gene expression driven by tenascin promoter. Neurological Res 30: 701-709, 2008
- 4) Ikeshima-Kataoka H, Jin-Song S, Eto Y, Saito S, Yuasa S: Alteration of inflammatory cytokine production in the injured central nervous system of tenascin-deficient mice. In Vivo 22: 409-413, 2008
- 5) Yamazaki N, Maekawa M, Kobayashi K, Kajii Y, Maeda J, Soma M, Takao K, Tanda K, Ohira K, Toyama K, Kanzaki K, Fukunaga K, Sudo Y, Ichinose H, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N, Suzuki H, Higuchi M, Suhara T, Yuasa S, Miyakawa T: Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. Mol Brain 1: 6, 2008
- 6) Sekiguchi M, Zushida K, Yoshida M, Maekawa M, Kamichi S, Yosida M, Sahara Y, Yuasa



- S, Takeda S, Wada K: A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behavior in mice. *Brain* 132: 124-135, 2009
- 7) Urasawa N, Wada MR, Machida N, Yuasa K, Shimatsu Y, Wakao Y, Yuasa S, Sano T, Nonaka I, Nakamura A, Takeda S: Selective vacuolar degeneration in dystrophin deficient canine Purkinje fibers despite preservation of dystrophin-associated proteins with overexpression of Dp71. *Circulation* 117: 2437-2448, 2008
- 8) Kobayashi T, Morone N, Kashiya T, Oyamada H, Kurebayashi N, Murayama T: Engineering a novel multifunctional green fluorescent protein tag for a wide variety of protein research. *PLoS ONE* 3: e3822 19048102, 2008
- 9) 木森義隆, 諸根信弘, 片山栄作: Mathematical morphologyに基づくバイオイメージからの構造情報の抽出と解析. *顕微鏡* 44: 41-46, 2009

## (2) 著 書

- 1) Kusumi A, Umemura Y, Morone N, and Fujiwara T: Paradigm Shift of the Molecular Dynamics Concept in the Cell Membrane: High-Speed Single-Molecule Tracking Revealed the Partitioning of the Cell Membrane. (Anomalous Transport: Foundations and Applications, edited by Rainer Klages, Günter Radons, Igor M. Sokolov). pp. 545-574, 2008

## (3) 総 説

- 1) 湯浅茂樹, 相馬美歩, 伊早坂智子: 扁桃体における情動の分子基盤. *Clinical Neuroscience* 26: 386-389, 2008
- 2) Morone N, Nakada C, Umemura Y, Usukura J, Kusumi A: Three-dimensional molecular architecture of the plasma-membrane-associated cytoskeleton as reconstructed by freeze-etch electron tomography. *Methods Cell Biol* 88: 207-36, 2008

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Usukura J, Watanabe T, Morone N, and Kaibuchi K: 3D architecture of membrane undercoat and spatial specificity of actin binding proteins revealed by immuno-freeze-etching and cryo-electron microscopy. XIII international congress of histochemistry and cytochemistry (IHC 2008) "Imaging of cell dynamics" Gdansk Poland, 8. 25, 2008
- 2) Morone N, Wakui F, Kohno T, Yamamura T, Satoh J, and Yuasa S: GPI-Anchored Protein And Membrane Structure Inside Human Neural Progenitors. The 5<sup>th</sup> international Forum on Oxidative Stress and Aging, Ancona, Italy, 9. 13, 2008
- 3) Morone N: Analysis of interaction between caveolae and membrane skeleton: electron freeze-etch tomography. The 52<sup>nd</sup> symposium of the Japanese Society of Microscopy, Chiba, Japan, 10. 18, 2008
- 4) Morone N, Fujiwara TK, Kasai RS, Yuasa S, Usukura J and Kusumi A: Electron Freeze-Replica Tomography for the Plasma Membrane Interface. The Asia-Pacific Microscopy Congress, Jeju, Korea, 11. 5, 2008

- 5) Morone N, Fujiwara TK, Kasai RS, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Three dimensional interplay of the membrane skeleton with the plasma membrane as visualized by freeze-etch electron tomography. The 46<sup>th</sup> annual meeting of the Biophysical Society of Japan, Fukuoka, Japan, 12. 4, 2008

## (2) 国際学会

- 1) Morone N, Wakui F, Kohno T, Kimori Y, Yuasa S: GPI-anchored Protein's complex and membrane skeleton in human neural progenitors as revealed by electron microscopy. The 48<sup>th</sup> annual meeting of the American Society for Cell Biology, San Francisco USA, 12. 14, 2008
- 2) Wakui F, Kohno T, Kimori K, Hattori S, Yuasa S, Morone N: High-density caveolar formation just beneath the plasma membrane of the fully differentiated adipocyte as revealed by the freeze-etch electron microscopy. The 48<sup>th</sup> annual meeting of the American Society for Cell Biology, San Francisco USA, 12. 14, 2008
- 3) Morone N, Fujiwara TK, Kasai RS, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A: Three-dimensional reconstruction of the membrane skeleton by electron tomography reveals its association with the plasma membrane restricting the diffusion of membrane molecules. Asia-pacific congress on electron tomography, Brisbane Qld, Australia, 2. 1, 2009

## (3) 一般学会

- 1) 相馬美歩, 湯浅茂樹: 子宮内エレクトロポレーション法を用いたEGFP遺伝子導入によるマウス小脳原基神経上皮の構造と動態の解析. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 2) 福村-加藤怜子, 相馬美歩, 湯浅茂樹: 記憶促進作用を持つロリプラム投与による脳内遺伝子発現の変化. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 3) 伊早坂智子, 服部功太郎, 八木 健, 湯浅茂樹: 背側海馬におけるFynの活性化は文脈的弁別に必須である. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 4) 諸根信弘, 和久井文, 河野朋子, 湯浅茂樹: 神経前駆細胞の膜骨格構造の急速凍結・デープエッチ電子顕微鏡による可視化解析. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 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20年度班会議, 小平, 11. 22, 2008
- 2) 木森義隆, 諸根信弘, 児玉孝雄: アクチンATP加水分解サイクルにおける水和変化 1: ミオシンATP結合ポケットの水. 生体運動研究合同班会議, 東京, 1. 9, 2009
- 3) 小林琢也, 木森義隆, 諸根信弘, 村山 尚: 有糸分裂時の紡錘体におけるヒト細胞質ダイニンの挙動. 生体運動研究合同班会議, 東京, 1. 9, 2009
- 4) 木森義隆, 諸根信弘: 新しい画像処理プログラムによるタンパク質複合体解析法の開発に向けて. 厚生労働省科学研究費補助金 (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づく効率的な医薬品評価系の開発に関する研究」(研究代表者 諸根信弘) 平成20年度班会議, 東京, 11. 28, 2008

- 5) 諸根信弘: 電子顕微構造解析によるフィブリル化タンパク質の検出に向けて. 厚生労働省科学研究費補助金 (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づく効率的な医薬品評価系の開発に関する研究」 (研究代表者 諸根信弘) 平成20年度班会議, 東京, 11. 28, 2008

## 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、神経変性疾患や発達障害など精神・神経疾患の病態解明ならびに治療法の開発に貢献することを目的としている。さらに最近では神経再生や神経幹細胞の分化に関する分子細胞生物学的な解析も行っている。

#### 2) 研究者の構成

- (部長) 高坂新一 (事務取扱)  
功刀 浩 (疾病研究第3部長併任)
- (室長) 内野茂夫 (任期付研究員), 大澤圭子 (任期付研究員)
- (流動研究員) 難波隆志, 権田裕子, 和賀央子
- (センター研究助手) 鈴木恵里
- (外来研究員) 佐柳友規 (20.4.1 ~) 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)
- (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20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、ATP受容体P2Y<sub>12</sub>とP2X<sub>4</sub>を介したミクログリアの遊走能調節分子機構について研究を行ってきたが、近年、組織障害時にミクログリアの突起伸長がATPにより誘導されることが報告された。そこで我々は、コラーゲン三次元ゲルを用いた培養ミクログリア突起伸長アッセイ系を構築し、去年度までに突起伸長がP2Y<sub>12</sub>の下流で機能するPLCとPI3Kシグナル系により調節される事を明らかにした。本年度はATPによるミクログリア細胞接着性の亢進を見だし、インテグリン阻害剤RGDペプチドと機能抑制抗体を用いた実験から、P2Y<sub>12</sub>を介したβ1インテグリンの活性化が突起伸長に必要であることを明らかにした。また海馬組織スライスのミクログリアの動態をタイムラプスで解析し、RGDペプチドがADPによる突起伸長を抑制したことから、インテグリンとECMの相互作用が突起伸長のケモタキシスに関与することが強く示唆された。

#### 2) 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

重度の言語障害を主徴とする広汎性発達障害(22q13.3欠失症候群)の責任遺伝子であり、シナプス機能分子をコードするSHANK3遺伝子に着目し、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。これまでに、重度の言語障害を呈する自閉症・精神遅滞患者128例においてSHANK3遺伝子配列を解析した結果、7例の患者に遺伝子変異(欠失, 重複, 点変異)を見出した。これらの変異がAMPA受容体やPSD-95等他のシナプス機能分子との相互作用に重要なSH3-PDZドメイン内もしくは近傍にあったことから、変異Shank3とAMPA受

容体との相互作用を免疫共沈法等生化学的手法を用いて検討中である。

### 3) 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研究

これまでに我々は、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、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、メマンチン投与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、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。本年度、その分子基盤を解明するため、メマンチン投与により海馬歯状回において発現が変動する分子を探索した結果、メマンチン投与 1 日後に有意に発現が上昇する分子として pigment epithelium-derived factor (PEDF) を見出した。マウス海馬歯状回より調整したニューロスフェアを用いた実験から、PEDF は神経前駆細胞の分裂を上昇させること、また、神経分化には影響を及ぼさないことが判明した。今後さらなる解析を継続し、メマンチンによる内在性神経幹細胞の賦活化の分子基盤の解明を目指す。

## Ⅲ. 社会的活動

### 1) 各種委員

(高坂新一)

日本学術会議連携会員

INCF 日本ノード委員会 委員

内閣府総合科学技術会議生命倫理調査会専門委員

厚生科学審議会専門委員

文部科学省科学技術・学術審議会専門委員

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

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員

(独) 医薬品医療機器総合機構専門委員

(内野茂夫)

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員

### 2) 学会活動

(高坂新一)

日本神経化学会理事長

日本神経科学会 (専門会員)

日本生化学会 (評議員)

日本生理学会 (評議員)

神経組織の成長, 再生, 移植研究会 (幹事)

グリア研究会 (幹事)

## Ⅳ. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Bolmont T, Haiss F, Eicke D, Radde R, Mathis CA, Klunk WE, Kohsaka S, Jucker M, Calhoun ME: Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque

- maintenance. J Neurosci 28: 4283-4292, 2008
- 2) Irino Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S, Ohsawa K: Akt activation is involved in P2Y12 receptor-mediated chemotaxis of microglia. J Neurosci Res 86: 1511-1519, 2008
  - 3) Nakajima K, Yamamoto S, Kohsaka S, Kurihara T: Neuronal stimulation leading to upregulation of glutamate transporter-1 (GLT-1) in rat microglia in vitro. Neurosci Lett 436: 331-334, 2008
  - 4) Sito H, Tsuda M, Miyama H, Ueda K, Kohsaka S, Inoue K: P2Y12 receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury. J Neurosci 28: 4949-4956, 2008
  - 5) Matsushita Y, Nakajima K, Tohyama Y, Kurihara T, Kohsaka S: Activation of microglia by endotoxin suppresses the secretion of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) through the action of protein kinase C alpha (PKCalpha) and mitogen-activated protein kinases (MAPKs). J Neurosci Res 86: 1959-1971, 2008
  - 6) Yamada J, Hayashi Y, Jinno S, Wu Z, Inoue K, Kohsaka S, Nakanishi H: Reduced synaptic activity precedes synaptic stripping in vagal motoneurons after axotomy. Glia 56: 1448-1462, 2008
  - 7) Hashimoto M, Ishii K, Nakamura Y, Watabe K, Kohsaka S, Akazawa C: Neuroprotective effect of Sonic hedgehog up-regulated in Schwann cells following sciatic nerve injury. J Neurochem 107: 918-927, 2008
  - 8) Cheung G, Kann O, Kohsaka S, Faerber K, Kettenmann H: GABAergic activities enhance macrophage inflammatory protein 1 alpha release from microglia (brain macrophages) in postnatal mouse brain. J Physiol 587: 753-768, 2009

## (2) その他

- 1) 高坂新一: 健全な再生医療の発展を願って. 再生医療 巻頭言 7 (3): 221, メディカルレビュー社, 大阪, 2008

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Ohsawa K, Inoue K, Kohsaka S: Molecular mechanisms of ATP-induced microglial chemotaxis. The Purines 2008 meeting, Copenhagen, Denmark, 6. 30, 2008
- 2) 小泉修一, 最上由香里, 多田 薫, 篠崎陽一, 藤下加代子, 大澤圭子, 津田 誠, 高坂新一, 井上和秀: ミクログリアのヌクレオチドセンサーP2受容体と脳機能. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 11, 2008
- 3) 高坂新一: 正常と病態脳におけるミクログリアの静的および動的機能. 第51回日本神経化学大会, 富山, 9. 11, 2008
- 4) 内野茂夫, 和賀央子, 岡本伸彦, 高坂新一: 自閉症患者におけるシナプス機能分子SHANK3の遺伝子解析. 第51回日本神経化学大会, 富山, 9. 13, 2008

### (2) 国際学会

なし

(3) 一般学会

- 1) 難波隆志, 前川素子, 湯浅茂樹, 内野茂夫, 高坂新一: NMDA受容体阻害剤の成体海馬神経細胞新生に対する影響. 第23回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 千葉 5. 17, 2008
- 2) 石井邦弥, 橋本 学, 中村泰子, 高坂新一, 赤澤智宏: BDNFを介したソニックヘッジホッグによる損傷神経修復. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 3) 松尾 望, 石井邦弥, 亀谷富由樹, 荒木 亘, 高坂新一, 赤澤智宏: Class C-Vps複合体による細胞内BACE蛋白の抑制機構. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 9, 2008
- 4) 中嶋一行, 山本伸一, 高坂新一, 栗原 正: ミクログリアのGLT-1を上昇させるニューロンの刺激. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 5) 和気弘明, 神野尚三, 高坂新一, 鍋倉淳一: In vivoにおけるミクログリアの活動依存性シナプス監視メカニズム. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 6) 難波隆志, 前川素子, 鈴木恵里, 湯浅茂樹, 内野茂夫, 高坂新一: NMDA受容体阻害剤の成体海馬神経細胞新生に対する影響. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 7) 赤澤智宏, 井上高良, 井上 健, 井上由紀子, 高坂新一: VENUS SOX10トランスジェニックマウスを用いた神経堤細胞の分化・増殖・移植のイメージング. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008
- 8) 難波隆志, 石龍 徳, 内野茂夫, 高坂新一: FACSを用いた成体海馬におけるニューロン新生の検出方法の開発. 第51回日本神経化学大会, 富山, 9. 11, 2008
- 9) 中嶋一行, 松下雄一, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: エンドトキシン活性化ミクログリアはGDNFの分泌を抑制する. 第51回日本神経科学大会, 富山, 9. 11, 2008
- 10) 大澤圭子, 中村泰子, 入野康宏, 鈴木恵里, 佐柳友規, 井上和秀, 高坂新一: ATP受容体P2Y12を介したインテグリン $\beta$ 1活性化によるミクログリア突起伸長調節. 第51回日本神経科学大会, 富山, 9. 12, 2008
- 11) 山本伸一, 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: 顔面神経切断時におけるミクログリアの増殖因子M-CSFとその受容体cFMSの調節について. 第51回日本神経科学大会, 富山, 9. 12, 2008
- 12) 権田裕子, 田畑秀典, 仲嶋一範, 内野茂夫, 高坂新一: マウス前脳におけるRobo1の発現様式. 第51回日本神経化学大会. 富山, 9. 13, 2008
- 13) 大澤圭子, 中村泰子, 入野康宏, 鈴木恵里, 佐柳友規, 井上和秀, 高坂新一: P2Y12を介したインテグリン $\beta$ 1活性化によるミクログリア突起伸長調節. 第13回グリア研究会, 東京, 11. 8, 2008
- 14) 権田裕子, 田畑秀典, 仲嶋一範, 内野茂夫, 高坂新一: Expression pattern of Roundabout1 (Robo1) in the developing mouse forebrain. 第31回日本分子生物学会年会, 第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12. 10, 2008
- 15) 和賀央子, 岡本伸彦, 後藤雄一, 内野茂夫, 高坂新一: Analysis of mutations in SHANK3 gene encoding the synaptic scaffolding protein possibly associated with autism spectrum disorder. 第31回日本分子生物学会年会, 第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12. 11, 2008
- 16) 大澤圭子, 中村泰子, 入野康宏, 鈴木恵里, 佐柳友規, 井上和秀, 高坂新一: ATP受容体P2Y12を介したインテグリン $\beta$ 1活性化によるミクログリア突起伸長調節. 第31回日本分子生物学会年会, 第81回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12. 12, 2008
- 17) 難波隆志, 前川素子, 湯浅茂樹, 内野茂夫, 高坂新一: アルツハイマー病治療薬Memantineが海馬 adult neurogenesisに与える2つの影響. 第3回神経発生討論会, 岡崎, 3. 12, 2009
- 18) 難波隆志, 前川素子, 湯浅茂樹, 内野茂夫, 高坂新一: アルツハイマー病治療薬Memantineの海馬

- 神経前駆細胞に与える影響. 第30回神経組織培養研究会, 湯河原, 3. 15, 2009
- 19) 岡本信彦, 内野茂夫: *SHANK3*異常症例の臨床的検討. 第50回日本小児神経学会, 東京, 5. 29, 2008

#### V. 競争的研究費獲得状況

- 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 研究分担者 (高坂新一)  
「疾患関連創薬バイオマーカー探索研究」
- 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 研究分担者 (高坂新一)  
「精神・神経疾患関連バイオマーカー探索による創薬基盤研究」
- 厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業 研究分担者 (内野茂夫)  
「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」
- 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 研究分担者 (内野茂夫)  
「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」
- 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C 研究代表者 (内野茂夫)  
「シナプス機能分子*SHANK3*に起因した広汎性発達障害の神経病態の解明」
- 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C 研究代表者 (大澤圭子)  
「細胞外ATPによるミクログリア遊走能の調節機構の解明」
- 日本学術振興会科学研究費補助金 特別研究員奨励費 研究代表者 (佐柳友規)  
「色素上皮由来因子PEDFを利用した神経変異性疾患に対する新規治療法の開発」



## 11. 免疫研究部

### I. 研究部の概要

当研究部では多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の病態解明と治療法開発を目指し、それに関連した基盤研究を進めている。MSは中枢神経の自己免疫疾患で、主に若年者が発症する。MSのために生活設計を狂わされた若者にとって問題は深刻であり、MSの治療・予防に関連する研究の重要性は論をまたない。本年は山村が着任してからはほぼ10年が経過した節目の年であった。平成11年に新体制を構築して以来、決して平坦な道のりではなかったが、Nature, Nature Immunology, Trends Immunology, JCI, PNASなどの一流雑誌に論文を発表することにより内外から評価されるようになった。平成22年3月には日本神経免疫学会学術集会を主宰するまでに成長し、国内のMS研究をリードする位置につけている。当部の出身者から大学教授、准教授、講師、国立病院の部長などの人材を輩出している他、ハーバード大学、マックスプランク研究所などの一流ラボへ留学したものが10名に及んでいる。これらの人材が将来中核的な人材として研究を進めてくれることを期待している。海外の学術機関から当部に留学するものも多く、この10年間でドイツ人5名(ハノーバー医科大学医学生)、英国人2名、ハンガリー人1名が一年以上の長期にわたって滞在した。また当部で学位論文を仕上げた作石かおり、尾上祐行の両君はハーバード大学、佐藤和貴郎君がマックスプランク研究所への留学を決め、研究活動を開始したところである。早稲田大学連携大学院の田島君は修士号を取得して超難関のヤクルト(株)に就職した(平成21年5月現在)。

近年基礎科学が細分化した結果、他分野との関係を見失い、臨床とのつながりが希薄になる傾向が懸念されている。部の方針としては、臨床部門との連携を深めてTranslational Researchを進めること、神経科学と免疫学の境界にある問題を積極的に取り上げること、免疫疾患を扱う他領域との連携を進めることなどに配慮している。いろいろ困難な問題はあるが、優秀なスタッフがベクトルを合わせて目標に向かって邁進しているところである。Translational researchでは、“Bench to Clinic”および“Clinic to Bench”という研究の流れが共に重要である。我々は2004年にMS患者の末梢血T細胞でNR4A2という転写因子の発現が亢進していることを発見したが、NR4A2が炎症性サイトカインの産生に必須の転写因子であることを最近同定した。土居研究員と大木室長の多大な貢献によって成果がまとまり、本年度は論文をPNASに掲載することができた(Proc Natl Acad Sci USA 105: 8381-8386, 2008)。この論文に関連して、山村はIXth International Congress of Neuroimmunology (Fort Worth)、大木は日本免疫学会(京都)よりシンポジウム講演を招請された他、プレスリリース記事が多くのマスコミで取り上げられた。NR4A2を標的とした創薬の可能性を示唆すると共に、Clinic to Benchアプローチの重要性を確信させてくれる成果である。なお昨年からは開始した「神経免疫サマースクール」の第二回は成功をおさめ、サマースクール経験者の中から神経免疫研究を志す若手が増加することが期待される。

当部の研究活動はセンター内外の数多くの方々に支えられている。また研究者以外の技術員、事務支援スタッフの献身的な貢献なしには現在の研究は考えられない。この場を借りて心より御礼を申し上げます。

(部 長) 山村 隆  
(室 長) 三宅幸子, 荒浪利昌, 大木伸司  
(流動研究員) 市川大樹, 宮崎雄生, Christian K Klemann(～12/11), 千葉麻子(10/1～), 佐藤和貴郎(～5/31), 八子 徹(～9/30)

- (センター研究員) 任海千春
- (外来研究員) Benjamin Raveney
- (外来研究補助員) 古澤雅子
- (厚生科学研究員) 佐藤和貴郎 (6/1 ~), 小澤智子, 水野美歩
- (併任研究員) 林 幼偉 (NCNP 病院), 佐久間啓 (NCNP 病院), 遠藤真澄 (国立感染研)
- (客員研究員) 佐藤準一 (明治薬科大学)
- (研究生) 作石かおり, 田島良亮, 横手裕明, 山口広美, 島村道夫, 千原典夫, 田川朝子, 土居芳充
- (研究見習い生) Anna Klemann
- (研究雇上) 内田令子, 中澤 忍, 石田直子

## 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:

我々は胃粘膜から分泌されるホルモン Ghrelin が MS の動物モデル EAE に対する抑制効果を示すことを見いだした (三宅室長)。その機序に関して Ghrelin のミクログリアに対する影響に着目し、現在解析を進めている (論文投稿中)。

### 2) NKT 細胞/MAIT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究:

NKT 細胞と MAIT 細胞の欠損マウスを駆使して、両細胞の様々な炎症病態における役割について解析を進めている (三宅, 宮崎, 横手)。昨年度までに、腸内細菌叢が MS の病態と密接に関わることを明らかにして来たが、本年は NKT 細胞が腸内細菌の変化を感知して免疫系に伝達するリンパ球であることを明らかにした (横手, 三宅)。腸内細菌と自己免疫の関連は現在もっともホットなトピックで、Nature, Molecular Cell などに論文が次々に掲載されている。我々の Am J Pathol に掲載された論文は、腸内細菌偏倚による自己免疫疾患の修飾実験において、NKT 細胞の関与を証明した最初の論文である (Yokote et al, 2008)。Keystone symposium および国際 NKT 細胞/CD1 学会において講演の機会を与えられた。

### 3) 自己免疫発症に関する基盤研究:

三宅室長と市川研究員は自己免疫寛容の分子機序として、ユビキチンリガーゼ GRAIL の役割に注目し、解析を精力的に進めている。荒浪室長と田川研究員は中枢性免疫寛容の鍵を握る aire 分子の欠損マウスを導入し、同マウスでは特定のミエリン抗原に対する免疫寛容が破綻していることを明らかにした (論文執筆中)。林研究員と三宅室長は、EAE 誘導ペプチドのわずかな差異が臨床経過に与える影響の解析を続けている。7 年間に及ぶ研究も最終段階に入り、日本神経免疫学会において学会賞の栄誉を受けた。

### 4) MS の免疫学的発症機序とテイラーメイド医療に向けた研究:

荒浪室長, 佐藤和貴郎研究員, 千原研究員のチームは、MS および慢性炎症性脱髄性神経炎 (CIMP) 患者の免疫異常を同定する研究を推進している。来年度以降に大きく花を開くことは確実である。テイラーメイド医療の開発研究は明治薬科大学佐藤準一教授と共同で進めている。過去 5 年間にわたって MS の末梢血 T 細胞発現遺伝子解析を継続して来たが、分子間ネットワーク解析を加えることによって NFκB 経路の異常を明らかにした。

### 5) Th17 細胞の基本正常の解明と治療法開発に関する研究:

荒浪室長, 佐藤研究員はヒト Th17 細胞の発現するケモカイン受容体発現に基づき、MS 患者の脳脊髄液中で増加している T 細胞成分の同定を試みている。大木室長と Klemann 研究員, Raeney 研

究員のチームは、合成レチノイド化合物 Am80 が Th17 細胞のサイトカイン産生能を抑制し、MS の治療薬候補になることを示した (Am J Pathol 印刷中)。

6) NR4A2 分子の多発性硬化症病態における役割と治療法開発:

土居研究員と大木室長は、NR4A2 が炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子であることを明らかにし、PNAS に論文を掲載した (Doi et al. PNAS 105: 8381-8386, 2008)。大木室長と Raveney 研究員は、NR4A2 が Th17 細胞の機能発現に必須であることを証明した (論文準備中)。

7) 脳内炎症の特異性に関する研究:

荒浪室長は抗アクアポリン 4 抗体の病原性を田川研究員とともに検証した。またオリゴデンドロサイトの発現する  $\alpha$ B-crystallin が自然免疫系に与える影響を解析した。

8) その他:

第 5 回 NKT 細胞 /CD1 学会において山村は Vice President を務め、海外の著名な研究者と交流した。英国ノッティンガム大学の Bruno Gran 博士と MS の発症機構に関する共同研究を開始した。

### 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、早稲田大学理工学部の大学院生、ドイツハノーバー医科大学の医学生の研究指導にあたった。山村は早稲田大学大学院理工学部客員教授を務めた他、島根大学医学部などで講義を行った。三宅は順天堂大学医学部膠原病内科の非常勤講師を務めた。平成 20 年 7 月 14 日には、第 2 回神経免疫サマースクールを開講した (大木)。

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 (読売新聞、共同通信、Medical Tribune, 日本経済新聞)、NPO 法人「MS キャビン」のセミナーなどを通じて啓発活動を行った。12 月 13 日には、MS キャビン、精神・神経科学振興財団との共催で「第 5 回多発性硬化症フォーラム」を開催した (六本木アカデミーヒルズ、日本多発性硬化症協会後援)。参加者数は 409 人であった。

マスコミ関係は以下:

読売新聞: 医療と介護「多発性硬化症の治療薬」、コメンテーター (掲載 5. 23, 2008)

共同通信: 「多発性硬化症の治療薬に道 発症の仕組み解明」(以下の地方紙、online で掲載: 北海道新聞、東京新聞 Web, Excite News, 神戸新聞、長崎新聞、Goo News, 山梨日日新聞、北日本新聞、福井新聞、さきがけ on the Web, 山形新聞、岐阜新聞、西日本新聞、media jam 山陽新聞ニュース、京都新聞、中国新聞、中日新聞、静岡新聞、2NN, @nifty ニュース、佐賀新聞、福島民友、茨城新聞ニュース、Web 東奥、徳島新聞、AOL ニュース) (掲載 6. 9-6, 10, 2008)

Medical Tribune: 「トピック 多発性硬化症の病態に関与する遺伝子を発見」(8. 28, 2008 掲載)

日本経済新聞夕刊: 夕&Eye 神経の難病 「多発性硬化症 型見分け治療、副作用を回避」、コメンテーター (掲載 10. 14, 2008)

#### 医療関係の役職

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)

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 NCNP 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 患者の診療に当たった。また病院の定期的 MS カンファレンスに出席し、治療方針などの相談に当たっている他、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「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)

厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「免疫疾患の病因・病態解析とその制御戦略へのアプローチ」班 (住田班): 山村 (分担)

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」班 (小池班): 山村 (分担)

厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究」班 (久野班): 山村 (分担)

免疫性神経疾患に関する調査研究班 (楠班): 山村 (分担)

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 (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・学術活動など:

Vice President, 5<sup>th</sup> International NKT cell/CD1 Symposium (山村)

International Advisory Board member, International Society of Neuroimmunology (山村)

日本神経免疫学会理事 (山村)

第 22 回日本神経免疫学会学術集会会長 (山村)

第 2 回日独神経免疫シンポジウム日本代表 (山村)

第 14 回国際免疫学会財務委員 (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)

日本免疫学会評議員 (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 21 回日本神経免疫学会学術集会プログラム委員 (山村)

第 21 回日本神経免疫学会学術集会プログラム委員 (三宅)

Abstract Review Committee member, Federation of Clinical Immunology Societies (山村)

Discussion Facilitator, 日本臨床免疫学会 Midwinter Seminar 2009 (山村)

6) 雑誌編集など

Editorial Board Member, Immunotherapy (山村)

Editorial Board Member, Therapeutic Advances in Neurological Disorders (山村)

編集委員, 神経免疫学 (山村)

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

編集顧問, 多発性硬化症情報誌「バナナチップ」(山村)

#### 7) その他:

山村はイタリア, フランス, アイルランドの財団からグラント審査を委嘱された他, 国内の政府系機関の審査依頼にも応じた. 三宅は政府系機関の学術審査の依頼に応じた. 学術雑誌から論文審査を依頼された実績は以下のとおりである. : J Exp Med 2報 (山村), J Immunol 7報 (山村, 三宅), Eur J Immunol 3報 (山村), Int Immunol 1報 (山村), Human Immunol 2報 (山村, 三宅), J Neuroimmunol 1報 (山村), PLoS One 1報 (山村), BBRC1報 (山村), J Neurovirol 1報 (山村), Expert Rev Clin Immunol 1報 (山村), J Neurol 1報 (山村), Clin Exp Immunol 1報 (山村), Ther Adv Neurol Dis 1報 (山村), Neuropathology 1報 (山村), Atherosclerosis 1報 (三宅), Modern Rheumatology 1報 (三宅), Arthr Res Ther 1報 (三宅), Clinical Immunology 1報 (三宅).

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Satoh J-I, Obayashi S, Misawa T, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H: Neuromyelitis optica/Devic's disease: Gene expression profiling of brain lesions. Neuropathology 28: 561-576, 2008
- 2) Doi Y, Oki S, Ozawa T, Hohjoh H, Miyake S, Yamamura T: Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. Proc Natl Acad Sci USA 105: 8381-8386, 2008
- 3) Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Oki S, Mizusawa H, Yamamura T: NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. Am J Pathol 173: 1714-23, 2008
- 4) Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G and Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan: Prevalance and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 1040-1043, 2008
- 5) Satoh J-I, Misawa T, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network analysis of T-cell transcriptome suggests aberrant regulation of gene expression by NF- $\kappa$ B as a biomarker for relapse of multiple sclerosis. Dis Markers 25: 27-35, 2008
- 6) Shimamura M, Huang Y-Y, Migishima R, Yokoyama M, Saitoh T, and Yamamura T: Localization of NK1. 1<sup>+</sup> invariant V $\alpha$ 19 TCR<sup>+</sup> cells in the liver with potential to promptly respond to TCR stimulation. Immunol Lett 121: 38-44, 2008
- 7) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T: The Research Committee of Neuroimmunologic Diseases. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. Mult Scler 15: 159-173, 2009
- 8) Ishizu T, Kira JI, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K: The Research Committee of Neuroimmunological Diseases: Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. J Neurol

Sci 80: 22-28, 2009

- 9) Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M, Miyasaka N, Kohsaka H. : Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Immunol* 180: 1954-1961, 2008
- 10) Shimamura M, Huang YY, Kobayashi M, Goji H: Altered production of immunoregulatory cytokines by invariant V $\alpha$ 19 TCR-bearing cells dependent on the duration and intensity of TCR engagement. *Int Immunol* 57: 115-120, 2008
- 11) Sada-Ovalle I, Chiba A, Gonzales A, Brenner MB, Behar SM: Innate invariant NKT cells recognize Mycobacterium tuberculosis infected macrophages, produce interferon- $\gamma$  and kill intracellular bacteria. *PLoS Pathog* 2008; 12: e1000239

## (2) 著 書

- 1) 荒浪利昌, 山村 隆: 多発性硬化症の疾患活動性のマーカーとそのモニタリング. 「多発性硬化症の診断と治療」(吉良潤一編集), 新興医学出版社, pp. 265-270, 2008

## (3) 総 説

- 1) Aranami T, Yamamura T: Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS). *Allergol Int* 57: 115-120, 2008
- 2) Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T: Treatment of Neuromyelitis Optica: Current Debate. *Ther Adv Neurol Dis* 1: 43-52, 2008
- 3) Araki M, Miyake S, Yamamura T: Synthetic glycolipid ligands for human iNKT cells as potential therapeutic agents for immunotherapy. *Curr Med Chem* 15: 2337-2345, 2008
- 4) Klemann C, Raveney B, Oki S, Yamamura T: Retinoid signals and Th17-mediated pathology. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 32: 20-28, 2009 (第36回日本臨床免疫学会総会・ポスター賞受賞記念論文)
- 5) Shimamura M: Non-reducing end  $\alpha$ -mannosylceramide as potent activators for invariant V $\alpha$ 19 TCR-bearing natural killer T cells. *Carbohydrate Res* 343: 2010-2017, 2008
- 6) Shimamura M: Glycolipid stimulators for NKT cells bearing invariant V $\alpha$ 19-J $\alpha$ 33 TCR  $\alpha$ -chains. *Mini Rev Med Chem* 8: 28-289, 2008
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症の免疫学的発症機序. *Clinical Neuroscience* 26: 736-739, 2008
- 8) 山村 隆: MS Frontier. 多発性硬化症の病態におけるオーファン核内受容体の役割. *Current Insights in Neurological Science* 16: 10-11, 2008
- 9) 山村 隆, 横手裕明, 三宅幸子: 腸管免疫からみた自己免疫性脳炎の発症と制御. *Neuroimmunology* 16: 171-176, 2008
- 10) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の寛解維持に関わる制御機構. *Neuroimmunology* 16: 183-189, 2008
- 11) 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
- 12) 三宅幸子, 山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎. *CRJ Letters* 17: 1-8, 2008
- 13) 荒浪利昌, 山村 隆: ギラン・バレー症候群と細胞性免疫. *医学のあゆみ* 226: 152-155, 2008
- 14) 大木伸司, 山村 隆: Topics/Review 「多発性硬化症の新しい治療戦略」. *ヒューマンサイエンス*

19: 24-27, 2008

- 15) 三宅幸子: NKT細胞と自己免疫. 医学のあゆみ225: 145-150, 2008
- 16) 三宅幸子: 自己免疫病態とその制御. 日本臨床66: 1073-1079, 2008
- 17) 大木伸司: サイトカインネットワークのパラダイムシフト. *Frontiers in Rheum Clin Immunol* 2: 4-8, 2008
- 18) 大木伸司: フラクションコレクター「自己免疫疾患に関わる環境因子の正体とは？」蛋白質核酸酵素53: 1289, 2008
- 19) 佐藤和貴郎: 神経免疫疾患における制御性T細胞. *アレルギー・免疫* 16: 68-74, 2009
- 20) 林 幼偉: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の寛解維持に関わる制御機構; *Neuroimmunology* 16: 183-189, 2008

(4) その他

- 1) Yamamura T: Brief Opinion on multiple sclerosis. In: What are the therapeutic advances in neurology? Opinions from world experts. By Gordon Mallarkey. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 1: 5-12, 2008
- 2) 山村 隆, 金澤一郎: 対談: 脳とこころの科学と医療 (17) 多発性硬化症の攻略. *最新医学* 63: 1628-1634, 2008
- 3) 山村 隆: 「多様性」を考慮し, 治療方針をこまめに見直す. 「バナナチップス」特別号 第4回MSフォーラム報告集 4, 2008
- 4) 山村 隆: 第3部シンポジウム「MS医療の最前線」「バナナチップス」特別号 第4回MSフォーラム報告集 67, 2008
- 5) 山村 隆, 三宅幸子, 天谷雅之: 座談会 *Clinical Immunology*の展望. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 2: 69-81, 2008
- 6) 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)
- 7) 山村 隆: 学会レポート「FOCIS 2008 in Boston June 5-9」, *感染・炎症・免疫* 39: 61-62, 2009
- 8) 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2009年版 (分担執筆. 神経免疫統合)
- 9) 大木伸司, 山村 隆: 「神経免疫サマースクール」の開催報告. *日本多発性硬化症協会ニュース・レター* 32: 9-12, 2008
- 10) 大木伸司, 山村 隆: 「Topics/Review」多発性硬化症の新しい治療戦略. *ヒューマンサイエンス財団会報* 19: 24-27, 2008

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Orphan nuclear receptor NR4A2 and inflammatory cascade of MS/EAE. Plenary Session. Effector Mechanisms, IXth International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, 10. 29, 2008
- 2) Yamamura T, Yokote H, Croxford JL, Oki S, Miyake S: NKT cell-dependent amelioration of EAE by altering gut flora. Workshop 2, Keystone Symposium “Multiple Sclerosis”, Santa

Fe, New Mexico, 1. 25, 2009

- 3) Yamamura T, Yokote H, Croxford JL, Oki S, Mizusawa H, Miyake S: NKT cell-dependent amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by altering gut flora. The 5<sup>th</sup> international symposium on CD1/NKT cells, Kamakura, 3. 26, 2009
- 4) 大木伸司, 土居芳充, Benjamin JE Raveney, 小澤智子, 北條浩彦, 三宅幸子, 山村 隆: Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12. 2, 2008
- 5) 山村 隆: 特別講演 V. 免疫制御システムと神経免疫疾患. 第20回日本神経免疫学会, 新潟, 4. 17, 2008
- 6) 山村 隆: 免疫疾患としての多発性硬化症. シンポジウムSY-4-1 「多発性硬化症の病態と治療: 臨床と基礎の最前線」第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症の分子病態と治療標的. シンポジウム「疾患の病態と分子医学」日本臨床分子医学会, 神戸, 7. 24, 2008
- 8) 山村 隆: 多発性硬化症の病態解析から治療標的の同定へ. シンポジウム3 「疾患の制御-臨床から免疫へ-」, 日本臨床免疫学会, 東京, 10. 18, 2008

## (2) 国際学会

- 1) Oki S, Doi Y, Ozawa T, Miyake S, Yamamura T: Functional involvement of NR4A2 in the pathogenesis of inflammatory demyelinating disease. Keystone Symposia 'Nuclear Receptors: Orphan Brothers', Whistler, CA, 4. 1, 2008
- 2) Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Mizusawa H, Yamamura T: Alteration of gut flora ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in association with contraction of inflammatory Th17 cells. FOCiS 2008, Boston, 6. 6, 2008
- 3) Aranami T, Sato W, Yamamura T: Abnormally differentiated CD28 null TIM-3- Th1 cells specifically respond to  $\alpha$ B-crystalline. FOCiS 2008, Boston, 6. 7, 2008
- 4) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: The dominance of encephalitogenic peptide correlates to its ability to induce potent regulatory T cells. 1<sup>st</sup> World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (WCTRIMS), Montreal, Canada, 9. 18, 2008
- 5) Satoh J-I, Misawa T, Obayashi S, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, and Konno H: Gene expression profile of neuromyelitis optica brain lesions. 9<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, 10. 26, 2008
- 6) Aranami T, Sato W, Yamamura T: Abnormally differentiated CD28 null TH1 cells specifically respond to  $\alpha$ B-crystalline in multiple sclerosis. 9<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, 10. 26, 2008
- 7) Klemann C, Oki S, Klemann AK, Ozawa T, Doi Y, Shudo K, Yamamura T: Synthetic retinoid AM80 ameliorates EAE by attenuating TH17-mediated inflammation. 9<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, 10. 29, 2008
- 8) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: The dominance of encephalitogenic peptide correlates to its ability to induce potent regulatory T cells. 9<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, 10. 29, 2008
- 9) Miyake S, Mizuno M, Kaieda S, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Yamamura T: Activation



of innate immunity breaks tolerance and induces autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. American College of Rheumatology 71<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Washington, DC, 11. 13, 2008

- 10) Seta N, Komori A, Kimura N, Kaieda S, Okada Y, Miyake S, Kuwana: A role of bone marrow-derived monocyte lineage cells in antibody-induced arthritis. American College of Rheumatology 71<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Washington, DC, 11. 13, 2008
- 11) Miyazaki Y, Miyake S, Chiba A, Yamamura T: The dual role of mucosal associated invariant T cells in intestinal immune regulation. The 5<sup>th</sup> International Symposium on CD1/NKT Cells, Kamakura, Japan, 3. 24, 2009
- 12) Miyake S, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Chiba A, Yamamura T: The role of MR-1 restricted NKT cells ameliorating arthritis models. International Symposium on CD1/NKT Cells, Kamakura, Japan, 3. 26, 2009

(3) 一般学会

- 1) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: EAEの寛解維持を担う機能的制御性T細胞は寛解期に誘導され、その誘導能は脳炎惹起性ペプチドの末端配列に依存する。第20回日本神経免疫学会, 新潟, 4. 17, 2008
- 2) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 山村 隆: ヒトTh17細胞のケモカイン受容体の解析。第20回日本神経免疫学会, 新潟, 4. 18, 2008
- 3) 岡本智子, 小川雅文, 林 幼偉, 村田美穂, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) の臨床的特徴と治療経過 - 武蔵病院入院例における検討。第20回日本神経免疫学会, 新潟, 4. 18, 2008
- 4) 八子 徹, 田島良亮, 海江田信二郎, 大木伸司, 三宅幸子: MR1拘束性V $\alpha$ 19iT細胞のコラーゲン誘導関節炎 (CIA) における機能解析。第52回日本リウマチ学会, 札幌, 4. 22, 2008
- 5) 瀬田範行, 海江田信二郎, 岡田保典, 三宅幸子, 桑名正隆: 関節炎モデルの病態形成における骨髄由来細胞の関与の検討。第52回日本リウマチ学会, 札幌, 4. 22, 2008
- 6) 田島良亮, 八子 徹, 海江田信二郎, 三宅幸子: MR1拘束性V $\alpha$ 19iT細胞の抗体誘導関節炎における機能解析。第52回日本リウマチ学会, 札幌, 4. 22, 2008
- 7) 岡本智子, 小川雅文, 林 幼偉, 山本敏之, 吉村まどか, 遠藤史人, 村田美穂, 高橋利幸, 山村 隆: 抗アクアポリン4抗体陽性多発性硬化症例の検討。第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 2008
- 8) 林 幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 村田美穂, 山村 隆: 末梢血制御性T細胞による多発性硬化症の病型と治療反応性の違い。第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 2008
- 9) 小川雅文, 岡本智子, 林 幼偉, 塚本 忠, 山本敏之, 村田美穂, 山村 隆: 多発性硬化症に対する少量経口ステロイド療法の再評価。第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 2008
- 10) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 三澤多真子, 山村 隆, 有馬邦正, 今野秀彦, 南里悠介, 黒田康夫: NMO脳病巣の遺伝子発現プロフィール。第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 17, 2008
- 11) 大木伸司, Klemann C, Raveney BJE, Klemann AK, 小澤智子, 首藤紘一, 山村 隆: Th17細胞機能制御を介した合成レンチノイドAm80の自己免疫応答抑制効果について。日本レンチノイド研究会・第19回学術集会, 東京, 10. 11, 2008
- 12) 宮崎雄生, 三宅幸子, 山村 隆: ハプテン誘導性腸炎におけるmucosal associated invariant T細胞の役割。日本臨床免疫学会, 東京, 10. 17, 2008
- 13) 三宅幸子, 横手裕明, 宮崎雄生, Croxford JL, 山村 隆: iNKT細胞を介した腸内フローラ変化に

- よる実験的自己免疫性脳脊髄炎の抑制. 日本臨床免疫学会, 東京, 10. 17, 2008
- 14) クリスチャン・クレマン, 大木伸司, アンナ Kクレマン, ベンジャミンJE レイバニー, 小澤智子, 首藤紘一, 山村 隆: Synthetic retinoid Am80 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by attenuating Th17-mediated inflammation. ワークショップ4 免疫疾患におけるTh17とTregの役割, 日本臨床免疫学会, 東京, 10. 18, 2008
  - 15) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 山村 隆: ヒトTh17細胞のケモカイン受容体の解析. ワークショップ4 免疫疾患におけるTh17とTregの役割, 日本臨床免疫学会, 東京, 10. 18, 2008
  - 16) 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 登坂一眞, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) における血液浄化療法の免疫学的作用と臨床効果～当院での評価～. 第29回日本アフェレーシス学会, 広島, 11. 22, 2008
  - 17) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 脳炎惹起性ペプチドの優位性が機能的な制御性T細胞の誘導・維持能を左右する. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 1, 2008
  - 18) 田川朝子, 荒浪利昌, 松本 満, 山村 隆: Aire-deficient mice develop spontaneous autoimmunity to the central nervous system antigens. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 1, 2008
  - 19) 田島亮介, 山村 隆, 宮崎雄生, 市川大樹, 三宅幸子: MRI拘束性V $\alpha$ 19i T細胞の抗体誘導関節炎における機能解析. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 1, 2008
  - 20) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症における熱ショック蛋白 $\alpha$ B crystalline特異的CD28陰性T細胞. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 1, 2008
  - 21) Klemann S, 大木伸司, Ben Raveney, 山村 隆: 合成レチノイドAm80はTh17細胞依存性の炎症抑制を介してEAEを軽症化する. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 1, 2008
  - 22) 宮崎雄生, 田島亮介, 市川大樹, 八子 徹, 三宅幸子, 山村 隆: 腸管免疫制御におけるmucosal associated invariant T細胞の役割. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 1, 2008
  - 23) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 山村 隆: ケモカイン受容体の発現によって特徴づけられる二つのヒトTh17細胞. 第38回日本免疫学会, 京都, 12. 3, 2008
  - 24) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症病巣に高発現する熱ショック蛋白 $\alpha$ B-crystallinによるCD28陰性Th1細胞偏倚の誘導. 第21回日本神経免疫学会, 大阪, 3. 12, 2009
  - 25) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 山村 隆: ケモカイン受容体の発現を用いた多発性硬化症患者におけるヒトTh17細胞の検討. 第21回日本神経免疫学会, 大阪, 3. 12, 2009
  - 26) 三宅幸子, 水野美歩, 任海千春, 田島良亮, Vandenbroeck Koen, 山村 隆: COX-2阻害作用をもたないCelecoxibアナログによる実験的自己免疫性脳脊髄炎の抑制. 第21回日本神経免疫学会, 大阪, 3. 13, 2009
  - 27) 大木伸司, ベン・レイバニー, クリスチャン・クレマン, 首藤紘一, 山村 隆: 実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) に対する合成レチノイドAm80の病態抑制効果. 第21回日本神経免疫学会学術集会, 大阪, 3. 13, 2009
  - 28) 林 幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 村田美穂, 山村 隆: 末梢血表面マーカーによる多発性硬化症の病態と治療反応性評価～CD4+CD25<sup>high</sup>/CD4+CD25<sup>low</sup>比測定の有用性について～. 第21回日本神経免疫学会, 大阪, 3. 13, 2009

#### (4) その他

- 1) Sato W, Aranami T, Yamamura T: The chemokine receptor expression on human Th17

- cells. Max-Planck Institut für Neurobiologie. Martinsried, Germany 5. 14, 2008
- 2) 山村 隆: 医療講演・医療相談. 第37回全国多発性硬化症友の会総会, 山形, 6. 21, 2008
  - 3) 山村 隆: 現在のMS研究の総括と今後の展望. MSキャビン横浜講演会, 横浜ワールドポーターズ, 横浜, 6. 22, 2008
  - 4) 山村 隆: 神経免疫学序論. 第二回神経免疫サマースクール, NCNP, 7. 14, 2008
  - 5) 山村 隆: 免疫疾患としてのMS. 第二回神経免疫サマースクール, NCNP, 7. 14, 2008
  - 6) 山村 隆: 多発性硬化症の研究の進歩. 神経内科特別セミナー, 神戸市立医療センター中央市民病院, 神戸, 7. 24, 2008
  - 7) 山村 隆: 多発性硬化症の研究の進歩. 神経内科特別セミナー, 住友病院, 大阪, 7. 25, 2008
  - 8) 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, 10. 2, 2008
  - 9) 山村 隆: 多発性硬化症の病態に迫る, 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, 10. 3, 2008
  - 10) 山村 隆: 多発性硬化症治療薬の開発, 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, 10. 9, 2008
  - 11) 山村 隆: 現在のMS研究の総括と今後の展望, MSキャビン横浜講演会, ホテルグリーンパーク津, 津, 11. 15, 2008
  - 12) 山村 隆: 多発性硬化症の病態. 島根大学医学部神経内科チュートリアル, 島根大学, 出雲, 11. 26, 2008
  - 13) 山村 隆: 多発性硬化症医療の将来. 大阪多発性硬化症の治療 講演会, 11. 27, 2008
  - 14) 山村 隆: 多発性硬化症の治療戦略を考える. 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5回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 13, 2008
  - 15) 山村 隆: 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. 平成20年度 厚生労働科学研究 こころの健康科学研究成果発表会 (研究者向け) [神経分野], 東京, 2. 3, 2009
  - 16) 山村 隆: 臨床免疫学の再生と私の研究. 日本臨床免疫学会Midwinter Seminar2009, ホテル日航アリビラ, 沖縄, 2. 19, 2009
  - 17) 三宅幸子: 膠原病と多発性硬化症. 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5回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 13, 2008
  - 18) 宮崎雄生: 腸管免疫制御におけるmucosal associated invariant T細胞の役割. 日本臨床免疫学会Midwinter Seminar 2009, 沖縄, 2. 21, 2009
  - 19) 田川朝子, 荒浪利昌, 松本 満, 山村 隆: Aire欠損マウスで発症するMSに似た病気. 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5回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 13, 2008
  - 20) 林 幼偉: 再発のおこりやすい病態は何か違うか? 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5回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 13, 2008
  - 21) 横手裕明: 腸内細菌と自己免疫性脳炎. 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5回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12. 13, 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細胞の異常増

- 殖とその機序. 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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 2) 山村 隆, 大木伸司: 核内受容体をターゲットとした新規自己免疫疾患制御法の探索に関する研究. 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」班(小池班)班平成20年度班会議. 札幌, 12. 4, 2008
  - 3) 山村 隆, 横手裕明, 三宅幸子: NKT細胞を介した自己免疫性脳炎抑制の機序に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「免疫疾患の病因・病態解析とその制御戦略へのアプローチ」班平成20年度班会議, 東京, 12. 12, 2008
  - 4) 山村 隆, 三宅幸子: 神経疾患研究におけるBrain Bankの貢献: NCNP多発性硬化症の実例. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究」班平成20年度班会議, 小平, 1. 9, 2009
  - 5) 山村 隆, 荒浪利昌: MS病態におけるalpha-B crystalline自己免疫の意義. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成20年度班会議, 東京, 1. 28, 2009
  - 6) 山村 隆, 田川朝子, 荒浪利昌, 松本 満: Autoimmune regulator (Aire) はミエリン抗原を標的とする自己免疫応答の発症を制御する. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成20年度班会議. 東京, 1. 28, 2009

#### V. 競争的研究資金獲得状況 / 受賞

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 (主任・代表であるものに限る).

厚生労働科学こころの健康科学研究事業 (山村)  
 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究S (山村)  
 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究B (三宅)  
 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究C (大木)  
 文部科学省科学研究費補助金・若手スタートアップ (荒浪)  
 文部科学省科学研究費補助金・若手研究B (市川)  
 文部科学省科学研究費補助金・若手研究B (佐藤)  
 上原記念生命科学財団・特定研究助成 (山村)  
 武田科学振興財団・特定研究助成 (三宅)  
 第26回持田記念研究助成金 (大木)  
 精神・神経科学振興財団調査研究助成 (三宅)  
 精神・神経科学振興財団調査研究助成 (大木)  
 精神・神経科学振興財団調査研究助成 (荒浪)  
 日本学術振興会 国際学会等派遣事業助成 (林)  
 政策医療振興財団 国際会議等出席支援助成 (林)  
 精神・神経科学振興財団調査研究助成 (林)

受賞:

日本神経免疫学会賞 (最優秀) (第20回日本神経免疫学会) 林 幼偉  
 優秀ポスター賞 (第36回日本臨床免疫学会) Christian Klemann  
 最優秀論文賞 (神経研究所所内選考) 土居芳充  
 Young Neuroimmunologist Award (第20回日本神経免疫学会) 荒浪利昌

## 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の働きや、神経疾患への遺伝子治療応用についての研究を行っている。流動研究員の津金麻実子は大阪大学薬学部の助教に、石上磨里は東京医科歯科大学の助教に栄転した。外来研究員の田村美子は退職した。今年度から三上義礼が流動研究員として、枝垂希子が外来研究員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, 三上義礼
(外来研究員)	田村美子, 枝垂希子
(研 究 生)	大西悠亮
(研 究 助 手)	木村由佳, 庄山敦子, 吉田満吏子, 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、トランスジェニックマウスを作製・解析を行った。

#### 2. 新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

硫化水素は卵の腐敗臭を発する強力な毒ガスである。その毒性については300年前から良く研究されているが、生理活性物質としては考えられていなかった。脳での硫化水素生産酵素としてのシスタチオニンペータシンターゼ (CBS) と、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から、神経伝達修飾物質としての硫化水素を1996年に提案し、翌97年にはもう1つの生産酵素シスタチオニンガンマライエース (CSE) の存在と、平滑筋弛緩因子としての硫化水素を提案した。今年度は、第3の硫化水素生産酵素としての3メルカプトパイルペー トサルファトランスフェラーゼ (3MST) を同定し、硫化水素が生産された直後に貯蔵される機構が存在することを提案した。また、神経保護因子として、細胞内グルタチオンを増加し、特に酸化ストレスのかかるミトコンドリアのグルタチオンを増加する機構があることを示した。

#### 3. 哺乳動物機能性小分子RNAに関する基礎と応用研究

機能性小分子RNAであるsiRNAによって誘導されるRNAiは、簡便な遺伝子ノックダウン技術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の実現を目指し、その簡易評価システムを用いて神経変性疾患と強く関連する疾患対立遺伝子

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について検討した。その結果、一塩基置換による siRNA の構造的修飾が対立遺伝子の識別に影響することを見出し、報告した。また、遺伝子発現調節機構において重要な役割を担っているマイクロ RNA と神経細胞分化との関連についても研究を行っている。

### III. 社会活動

1. 2010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. イギリス, オーストリア, シンガポール科学研究費審査（木村部長）
5. 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）
6. オランダ科学研究費申請の海外評価員としてResearch Grantの審査（北條室長）
7. Molecular and Cellular Neuroscience, Oncogene, Mammalian Genome 等の学術誌の投稿論文の査読（北條室長）
8. 東京大学大学院医学系研究科にて講義（北條室長）

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Tamura Y, Yoshida M, Ohnishi Y, and Hohjoh H: Variation of gene silencing involving endogenous microRNA in mammalian cells. Mol Biol Rep, 2008 Aug 12. [Epub ahead of print].
- 2) Doi Y, Oki S, Ozawa T, Hohjoh H, Miyake S, and Yamamura T. : Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. Proc Natl Acad Sci USA, 105: 8381-8386, 2008
- 3) Ohnishi Y, Tamura Y, Yoshida M, Tokunaga K, and Hohjoh H: Enhancement of allele discrimination by introduction of nucleotide mismatches into siRNA in allele-specific gene silencing by RNAi. PLoS ONE 3 (5): e2248, 2008

##### (2) 著 書

##### (3) 総 説

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kimura H : Hydrogen sulfide is an endogenous gaseous transmitter and potent neuromodulator. In Role of endogenous hydrogen sulfide signaling in health and disease. Experimental Biology 2008, San Diego, USA, 4. 6, 2008
- 2) 木村英雄: 生理活性物質としての硫化水素と一酸化炭素. 第81回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 19, 2008

- 3) 木村英雄: 硫化水素の生産・放出と生理機能. 第81回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 19, 2008
- 4) 木村英雄, 仁木一郎: 硫化水素と一酸化炭素: 毒にも情報分子にもなるガス. 第81回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 19, 2008
- 5) 木村英雄: 生理活性物質としての硫化水素. 日本薬学会北陸支部平成20年度第1回総会及び第118回例会, 富山, 7. 5, 2008

(2) 国際学会

- 1) Hohjoh H and Tamura Y: Variation of gene silencing contributes in a variety of gene expression in mammalian cells. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 11. 12, 2008
- 2) Ohnishi Y, Toyoda A, Totoki Y, Watanabe T, Sasaki H, Tokunaga K, Sakaki Y, and Hohjoh H: Sequence analysis of small RNAs present in preimplantation mouse embryos. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 11. 12, 2008
- 3) Tamura Y, Yoshida M, Ohnishi Y, and Hohjoh H: Gene silencing involving endogenous miRNAs contributes in a variety of mammalian cells' gene expression. 13<sup>th</sup> Annual Meeting of the RNA Society, Berlin, Germany, 8. 1, 2008

(3) 一般学会

- 1) 木村由佳, 木村英雄: 神経細胞において硫化水素は少量のシステインから効率的にグルタチオンを産生する. 第81回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 17, 2008
- 2) 津金麻実子, 岩井孝志, 永井康雄, 岡淳一郎, 木村英雄: 硫化水素のラット海馬シナプス伝達における二様性制御. 第81回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 17, 2008
- 3) 石上磨里, 平木啓子, 梅村 賢, 小笠原裕樹, 木村英雄: 硫化水素放出機構の検討. Neuroscience 2008, 東京, 7. 9, 2008
- 4) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 硫化水素によるグルタチオンの合成上昇と神経細胞保護. Neuroscience 2008, 東京, 7. 10, 2008
- 5) 津金麻実子, 岩井孝志, 永井康雄, 岡淳一郎, 木村英雄: 硫化水素はラット海馬シナプス伝達を二様性に制御する. Neuroscience 2008, 東京, 7. 11, 2008
- 6) 渋谷典広, 田中真紀子, 吉田幹晴, 小笠原裕樹, 兎川忠靖, 石井一行, 木村英雄: 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素による硫化水素生産と結合型イオウ生産. 第31回日本分子生物学会年会 第81回日本生化学会大会合同大会, 12. 9, 2008
- 7) 大西悠亮, 十時 泰, 豊田 敦, 渡部聡朗, 佐々木裕之, 徳永勝士, 柳 佳之, 北條浩彦: マウス初期胚に存在する機能性small RNAの解析. 第31回日本分子生物学会年会, 神戸, 12. 9, 2008
- 8) 田村美子, 北條浩彦: マイクロRNAとターゲット遺伝子が関わる遺伝子発現の多様化. 第31回日本分子生物学会年会, 神戸, 12. 10, 2008
- 9) 北條浩彦, 田村美子: マイクロRNAとターゲット遺伝子が関わる遺伝子発現の多様化. 第53回日本人類遺伝学会, 横浜, 9. 28, 2008
- 10) 北條浩彦, 藤原優子, 明里宏文, 田村美子, 和田圭司: コモン・マーモセットハンチンチン遺伝子のクローニングと解析. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7. 10, 2008

## V. 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・基盤研究（B）（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、病態の解明とモデル動物の開発を基盤として、筋ジストロフィーに対する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 Children's National Medical Center 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・モリフォルノを用いたエクソン・スキッピングの研究が著しい成果をもたらしたことが特筆される。

幹細胞を利用した細胞移植治療研究の分野では、これまで進めてきた骨格筋の幹細胞研究を出発として、山中教授により提唱された induced Pluripotent Stem (iPS) cell に注目した研究に着手した。

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。殊に、今年度は先端医療特区 (スーパー特区) の課題として認定を受けた。そこで、センター病院の臨床医、治験に関わるスタッフのみならず、内外の製薬企業・ベンチャー企業とも協力して、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。尚、部長の武田は 20 年 10 月国立精神・神経センターのセンター内発令として設けられた Translational Medical Center (TMC) のセンター長に就任した。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。大島幸子、谷端 淳、本橋紀夫及び辛鎮洪は博士課程を修了し、博士の称号を受けた。引き続き、数多くの大学と大学院から若い学生と院生を派遣して頂き活発な研究部の構成が可能になっていることを感謝したい。室長の吉田幹晴は 21 年 3 月定年退官を迎えた。永年の労苦に感謝したい。

- |             |   |
|-------------|---|
| (部 長)       | 武田伸一  |
| (室 長)       | 吉田幹晴, 今村道博, 鈴木友子, 中村昭則 (併任), 岡田尚巳   |
| (併 任 研 究 員) | 尾方克久, 森まどか  |
| (客 員 研 究 員) | 若尾義人, 土方貴雄, 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, 亀谷修平, 山木邦比古, 西村亮平 (20.6 ~)  |
| (流 動 研 究 員) | 青木吉嗣, 笠原優子 (~ 20.6), 本橋紀夫 (~ 20.10), 辛 鎮洪 (~ 21.3), 喜納裕美 (20.8 ~), Taeyoung Koo (20.10 ~ 21.2)  |
| (特 任 研 究 員) | Yanchuang Han (20.9 ~ 21.3), 前田倫子 (21.2 ~ 21.3)   |
| (特任研究補助員)   | 原野千加 (21.1 ~), Caizhu Teng (20.11 ~ 21.3)   |
| (外 来 研 究 員) | 澤田正義, 笠原優子 (20.7 ~), 本橋紀夫 (20.11 ~), 西山章代 (~ 20.4), 前田倫子 (~ 20.9), 矢田英理香 (~ 21.2)   |
| (外来研究補助員)   | 前田倫子 (21.1)   |
| (研 究 生)     | 浦澤延幸, 大島幸子, 木下和枝, 鈴木直輝, 谷端 淳, 弓削田直子, 小林正典, 福島和広, 齊藤 崇, 高橋永幸, 伊藤尚基, 高野裕史 (20.5 ~), 藤原玲奈 (20.6 ~), Caizhu Teng (20.10 ~ 11), 前田倫子 (20.10 ~ 12), 瀬川 亮 (20.12 ~) (以上, 研究生) 兼先宏典, 松浦 巧, 佐藤穂高, 吉田真奈美 (20.6 ~), 吾妻祐哉 (21.2 ~ 21.3), 徳重淳二 (21.2 ~ 21.3) (以上, 研究見習生) |
| (センター研究助手)  | 中川良子, 原野千加 (~ 20.12), 星野久美, 川西桂子 (20.7 ~)   |
| (研 究 雇 上)   | 竹内和子, 加固貴美子 (~ 20.7), 中込由美, 川西桂子 (20.5 ~ 20.6)  |

## 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 (AAV) ベクターを用いた取り組みについては、血清8型のAAVベクターとlimb perfusion法を組み合わせることにより、解決策を見出した (Mol Ther 誌に発表)。一方、エクソン・スキッピングについては、米国 Children's National Medical Center の Eric Hoffman 部長、横田俊文研究員と共に、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のスキップの研究が Ann Neurol 誌に発表され、メディアでも広く紹介された。引き続き、エクソン52を欠失した mdx52 マウスを用いて、遺伝子欠失による DMD 患者の15%前後に適応可能な exon51 スキップの臨床治験を目指した研究を行った。

#### (2) 幹細胞再生移植治療

iPS細胞の臨床応用を巡っては安全性をクリアすることが求められている。iPS細胞の樹立にウイルスベクターを用いた遺伝子の導入を必要とする事については、早急に解決が図られるだろう。しかし、移植した際に、一つでも未分化細胞が残っていれば、腫瘍形成が避けられないので今後 iPS細胞から安全で確実な筋細胞の誘導法を見出す必要がある。

#### (3) 分子病態の解明から新たな治療へ

筋ジストロフィー犬の心障害に関して進めてきた研究を、循環器病学、最高の雑誌である Circulation 誌で発表したが、今年度の神経研究所発表会で、優秀論文賞を受けた。

### 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。臍帯血のCK値は増加していないことから、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が、その分子機序が注目される。

## 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、活動を行った。本年度から精神・神経疾患研究委託費による新たな研究班として、筋ジストロフィー患者の登録を行うための研究班 (川井班) が発足し、しかも国立精神・神経センターの事業として認められたことが特筆される。

(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。

(3) 1959年、当時、東京大学医学部の江橋節郎先生を中心とする研究グループにより、筋ジストロフィー患者の血清においてクレアチン・キナーゼ (CK) が高値を示すことが明らかにされた。以来、50年を経過したが、血清CK値は臨床的にも研究の上でもマーカーとして頻用されている。そこで、研究グループの一員として、ご健在である杉田秀夫先生の講演と国際シンポジウムを中心としたCK50周年記念行事が平成21年1月9-10日開催され、その準備・運営を担ったことは、大きな喜

びとする所である。

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

数多くの国際一流誌から査読を求められた。また、米国・国立保健機関 (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), 筋ジストロフィー親と患者の会 (PPMD) 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。殊に平成 20 年 10 月 Cold Spring Harbor で開催されたエクソン・スキッピングに関する国際シンポジウムに参加し, 臨床応用に関する世界の現状につぶさに触れることができた。今後は, 同部長の推進している国際的な臨床評価システムである CINRG を利用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。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Tanihata J, Suzuki N, Miyagoe-Suzuki Y, Imaizumi K, Takeda S: Downstream utrophin enhancer is required for expression of utrophin in skeletal muscle. *J Gene Med* 10: 702-713, 2008
- 2) Urasawa N, Wada MR, Machida N, Yuasa K, Shimatsu Y, Wakao Y, Yuasa S, Sano T, Nonaka I, Nakamura A, Takeda S: Selective vacuolar degeneration in dystrophin deficient canine Purkinje fibers despite preservation of dystrophin-associated proteins with overexpression of Dp71. *Circulation*. 117: 2437-2448, 2008
- 3) Matsumoto H, Maruse H, Inaba Y, Yoshizawa K, Sasazaki S, Fujiwara A, Nishibori M, Nakamura A, Takeda S, Ichihara N, Kikuchi T, Mukai F, Mannen H: The ubiquitin ligase gene (WWP1) is responsible for the chicken muscular dystrophy. *FEBS Lett* 582: 2212-2218, 2008
- 4) Hijikata T, Nakamura A, Isokawa K, Imamura M, Yuasa K, Ishikawa R, Kohama K, Takeda S, Yorifuji H: Plectin 1 links intermediate filaments to costameric sarcolemma through {beta}-synemin, {alpha}-dystrobrevin and actin. *J Cell Sci* 121: 2062-2074, 2008
- 5) Nakamura A, Yoshida K, Fukushima K, Ueda H, Urasawa N, Koyama J, Yazaki Y, Yazaki M, Sakai T, Haruta S, Takeda S, Ikeda S: Follow-up of three patients with a large in-frame deletion of exons 45-55 in the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene. *J Clin Neurosci* 15: 757-763, 2008
- 6) Nishiyama A, Ampong BN, Ohshima S, Shin JH, Nakai H, Imamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Okada T, Takeda S: Recombinant adeno-associated virus type 8-mediated extensive therapeutic gene delivery into skeletal muscle of alpha-sarcoglycan-deficient mice. *Hum Gene Ther* 19: 719-730, 2008
- 7) Sato K, Yokota T, Ichioka S, Shibata M, Takeda S: Vasodilation of intramuscular arterioles

- under shear stress in dystrophin-deficient skeletal muscle is impaired through decreased nNOS expression. *Acta Myol* 27: 30-36, 2008
- 8) Motohashi N, Uezumi A, Yada E, Fukada S, Fukushima K, Imaizumi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Muscle CD31 (-) CD45 (-) side population cells promote muscle regeneration by stimulating proliferation and migration of myoblasts. *Am J Pathol* 173: 781-791, 2008
  - 9) Katsumata O, Honma T, Sanda M, Kamata A, Takeda S, Kondo H, Sakagami H: Predominant localization of EFA6A, a guanine nucleotide exchange factor for ARF6, at the perisynaptic photoreceptor processes. *Brain Res* 1234: 44-49, 2008
  - 10) Yuasa K, Hagiwara Y, Ando M, Nakamura A, Takeda S, Hijikata T: MicroRNA-206 is highly expressed in newly formed muscle fibers: implications regarding potential for muscle regeneration and maturation in muscular dystrophy. *Cell Struct Funct* 33: 163-169, 2008
  - 11) Segawa M, Fukada S, Yamamoto Y, Yahagi H, Kanematsu M, Sato M, Ito T, Uezumi A, Hayashi S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Yamamoto H: Suppression of macrophage functions impairs skeletal muscle regeneration with severe fibrosis. *Exp Cell Res* 314: 3232-3244, 2008
  - 12) Ohshima S, Shin JH, Yuasa K, Nishiyama A, Kira J, Okada T, Takeda S: Transduction efficiency and immune response associated with the administration of AAV8 vector into dog skeletal muscle. *Mol Ther* 17: 73-80, 2009
  - 13) Sekiguchi M, Zushida K, Yoshida M, Maekawa M, Kamichi S, Yoshida M, Sahara Y, Yuasa S, Takeda S, Wada K: A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behaviour in mice. *Brain* 132: 124-135, 2009
  - 14) Kanagawa M, Nishimoto A, Chiyonobu T, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, Wang F, Fujikake N, Taniguchi M, Lu Z, Tachikawa M, Nagai Y, Tashiro F, Miyazaki J, Tajima Y, Takeda S, Endo T, Kobayashi K, Campbell KP, Toda T: Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation by LARGE in novel model mice to dystroglycanopathy. *Hum Mol Genet* 18: 621-631, 2009
  - 15) Miyagoe-Suzuki Y, Masubuchi N, Miyamoto K, Wada MR, Yuasa S, Saito F, Matsumura K, Kanesaki H, Kudo A, Manya H, Endo T, Takeda S: Reduced proliferative activity of primary POMGnT1-null myoblasts in vitro. *Mech Dev* 126: 107-116, 2009
  - 16) Miyazaki D, Yoshida K, Fukushima K, Nakamura A, Suzuki K, Sato T, Takeda S, Ikeda S: Characterization of deletion breakpoints in patients with dystrophinopathy carrying a deletion of exons 45-55 of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene. *J Hum Genet* 54: 127-130, 2009
  - 17) Yokota T, Takeda S, Lu QL, Partridge TA, Nakamura A, Hoffman EP: A renaissance for antisense oligonucleotide drugs in neurology: exon skipping breaks new ground. *Arch Neurol* 66: 32-38, 2009
  - 18) Nonaka-Sarukawa M, Okada T, Ito T, Yamamoto K, Yoshioka T, Nomoto T, Hojo Y, Shimpo M, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ikeda U, Shimada K, Ozawa K: Adeno-associated virus vector-mediated systemic interleukin-10 expression ameliorates hypertensive organ damage in Dahl salt-sensitive rats. *J Gene Med* 10: 368-374, 2008

- 19) Liu Y, Okada T, Shimazaki K, Sheykhleslami K, Nomoto T, Muramatsu S, Mizukami H, Kume A, Xiao S, Ichimura K, Ozawa K: Protection against aminoglycoside-induced ototoxicity by regulated AAV vector-mediated GDNF gene transfer into the cochlea. *Mol Ther* 16: 474-480, 2008.
- 20) Nomoto T, Okada T, Shimazaki K, Yoshioka T, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Takeuchi K, Katsura KI, Mizukami H, Kume A, Ookawara S, Ikeda U, Katayama Y, Ozawa K: Systemic delivery of IL-10 by an AAV vector prevents vascular remodeling and end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Gene Ther* 16: 383-391, 2009
- 21) 北 秀樹, 中村昭則, 市川慎一, 八幡由美子, 小林正典, 弓削田直子, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬 (CXMD<sub>J</sub>) の飼育管理における胃内カテーテル投与方法およびハンド・フィーディング法の有用性. *実験動物技術*43: 17-24, 2008
- 22) Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, Ogasawara Y, Togawa T, Ishii K and Kimura H: 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxid. Redox Signal.* 11: 703-714, 2009
- 23) Nitahara-Kasahara Y, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Sato S, Suzuki T, Murakami K, Wakita T, Hanada K, Miyamura T, Nishijima M: Cellular vimentin content regulates the protein level of hepatitis C virus core protein and the hepatitis C virus production in cultured cells. *Virology.* 2: 319-27, 2009

## (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*, Editors: Tsuchida K and Takeda S. Research Signpost, Kerala, India, pp. 61-78, 2008
- 2) 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィーのexon skipping療法の試み. *Annual Review 神経, 中外医学社*, pp. 241-251, 2009
- 3) 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー. *神経疾患最新の治療2009-2011*, 南江堂, pp. 309-311, 2009

## (3) 総 説

- 1) 中村昭則, 武田伸一: 心筋症 病態生理 筋ジストロフィーの最新知見. *治療学* 42: 42-46, 2008
- 2) 深田宗一朗, 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療とケア 筋衛星細胞の維持活性化と自己複製の制御機構. *難病と在宅ケア* 14: 50-52, 2008
- 3) 吉村まどか, 武田伸一: 筋ジストロフィー・ミオパチー. 新版 処方計画法 総合臨床 57: 606-608, 2008
- 4) 笠原優子, 岡田尚巳, 武田伸一: ウイルスベクターを用いた筋ジストロフィーの治療法開発. *医学のあゆみ* 226: 379-383, 2008
- 5) 齊藤 崇, 武田伸一: 高齢者の筋ジストロフィー／多発性筋炎のケア. *高齢者神経疾患のトータルマネジメント Modern Physician* 28: 656-660, 2008
- 6) 小林正典, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療. *総合リハビリテーション*36: 1043-1049, 2008

- 7) Ozawa K, Sato K, Oh I, Ozaki K, Uchibori R, Obara Y, Kikuchi Y, Ito T, Okada T, Urabe M, Mizukami H, Kume A: Cell and gene therapy using mesenchymal stem cells (MSCs). J Autoimmun 30: 121-127, 2008
- 8) Okada T, Ozawa K: Vector-producing tumor-tracking multipotent mesenchymal stromal cells for suicide cancer gene therapy. Front Biosci. 13: 1887-1891, 2008
- 9) 岡田尚巳: 間葉系幹細胞を利用した癌遺伝子治療. 最新医学63巻12号: 64-71, 2008

(4) その他

- 1) 武田伸一: 脳とこころの科学と医療 (18) 筋ジストロフィー研究の未来. 対談 聞き手 金澤一郎 最新医学63: 102-109, 2008
- 2) 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療. 財団法人精神・神経科学振興財団 News Letter No. 3: 3-8, 2008
- 3) 武田伸一: トレンスレーショナル・メディカルセンターの設立. 国立精神・神経センター病院 ニュース 第21号: 1, 2008

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分子治療の現況. 第49回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5. 20, 2008
- 2) Takeda S: Dystrophic dogs as an animal model of Duchenne muscular dystrophy. Special Conference "Beyond Genetics and Epigenetics for Veterinary Sciences", The University of Tokyo, Yayoi Auditorium , 5. 21, 2008
- 3) Takeda S: Characterization of adult progenitor cells in skeletal muscle. Plenary Lectures. Myology 2008, Marseille, France, 5. 27, 2008
- 4) 武田伸一: Gene Therapy for Muscular Dystrophy. 第50回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 28, 2008
- 5) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新たな治療の進歩. 第16回阪神小児神経筋疾患研究会, 大阪, 7. 19, 2008
- 6) Takeda S: Muscle progenitor cells in skeletal muscle: their functions and potencies in therapy. The molecular and cellular mechanisms regulating skeletal muscle development and regeneration, First EMBO Conference, Sant Feliu de Guixols, Spain, 9. 27, 2008
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィー研究の進歩: ラボ・ベンチからベッド・サイドへ. 第17回なにわ脳神経内科懇話会 (なにわ会), 大阪, 10. 11, 2008
- 8) Takeda S: The significance of multi-exon skipping of the dystrophin gene by Morpholino treatment, Oligonucleotide-directed splicing: Therapeutic Strategies. Cold Spring Harbor Laboratory, 10. 15, 2008
- 9) Takeda S: The 1<sup>st</sup> Scientific Council Meeting of the Institute Myology, University Pierre et Marie Curie Paris 6, Pitie-Salpetriere Hospital, France, 11. 4, 2008
- 10) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する分子治療の展望. 第62回国立病院総合医学会, 東京, 11. 22, 2008
- 11) Takeda S: Management of DMD in Japan, Seminar at Santhera Pharmaceuticals. Basel,

Switzerland, 11. 26, 2008

- 12) Takeda S: Characterization of adult progenitor cells in skeletal muscle. 8<sup>th</sup> International Conference. The biology of stem cells, Institut des Cordeliers, Paris, France, 11. 27, 2008
- 13) 武田伸一: nNOSは筋萎縮と筋肥大を制御するメカノセンサーである, シンポジウム, メカニカルストレスに対する筋・骨格系の応答の分子機構. 第31回日本分子生物学会年会, 第81回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12. 12, 2008
- 14) Takeda S: The advance of molecular therapy research on dystrophin-deficient muscular dystrophy. 50<sup>th</sup> Anniversary Symposium. Discovery of Serum Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy, Tokyo, 1. 10, 2009
- 15) 岡田尚巳: AAVベクターの作製と筋疾患遺伝子治療への応用. 第14回日本遺伝子治療学会学術集会, 札幌, 6. 13, 2008
- 16) 岡田尚巳: AAVベクター作製法の工夫と筋疾患遺伝子治療への応用. 日本医科大学ハイテクリサーチセンターセミナー, 東京, 6. 23, 2008
- 17) 岡田尚巳: 生活習慣病・神経筋疾患に対する細胞遺伝子治療の開発. 第12回小児分子内分泌研究会, 小樽, 7. 5, 2008
- 18) 岡田尚巳: 幹細胞の機能制御と難病治療への応用. 第7回遺伝子治療シンポジウム, 大阪, 1. 30, 2009

## (2) 国際学会

- 1) Shin JH, Ohshima S, Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Electrocardiographic improvement of *mdx* heart by transduction with rAAV9-*microdystrophin*. American Society of Gene Therapy 11<sup>th</sup> Annual Meeting, Boston, MA, USA, 5. 30, 2008
- 2) Ohshima S, Shin JH, Nishiyama A, Yuasa K, Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Effective Transduction of Dystrophic Dogs with rAAV Serotype 8. Oral abstract session, 11<sup>th</sup> Annual Meeting, American Society of Gene Therapy, Boston, MA, USA, 6. 1, 2008
- 3) Yokota T, Lu QL, Partridge TA, Kobayashi M, Nakamura A, Takeda S, Hoffman EP: Body-wide Restoration of Dystrophin Expression and Amelioration of Pathology in Dystrophic Dogs Using a Morpholino Cocktail Presentation of the top abstracts. special plenary session, 11<sup>th</sup> Annual Meeting, American Society of Gene Therapy, Boston, MA, USA, 6. 1, 2008
- 4) Miyagoe-Suzuki Y, Masubuchi N, Miyamoto K, Wada MR, Endo T, Takeda S: Abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan results in poor proliferation and limited migration of muscle satellite cells. 6<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research Annual Meeting 2008. Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA, USA, 6. 11, 2008
- 5) Suzuki Y, Ito M, Okada T, Takeda S, Fukudome T, Yoshimura T, Krejci E, Ohno K: Recombinant extracellular matrix protein expressed in a limited number of cells propagates to the target organ throughout the body using its nascent tissue-targeting signal. 13<sup>th</sup> Congress of the International Federation of Societies for Histochemistry and Cytochemistry, Gdansk, Poland, 8. 24, 2008
- 6) Kobayashi M, Nakamura A, Hasegawa D, Orima H, Takeda S: Noninvasive evaluation of necrotic change in canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ) by fat-

- suppressed T2-weighted imaging. 13<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Newcastle Gateshead, UK, 9. 30, 2008
- 7) Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Masuda A, Yoshimura T, Takeda S, Krejci E, Ohno K: Adeno-associated virus serotype 8-mediated targeting of asymmetric acetylcholinesterase to the synaptic basal lamina at the neuromuscular junction. 38<sup>th</sup> Annual Meeting, Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 11. 19, 2008
  - 8) Imamura M, Takeda S: Analysis of Allele-Specific Expression of the Mouse  $\epsilon$ -Sarcoglycan Gene. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Francisco, CA, USA, 12. 15, 2008
  - 9) Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K: rAAV8-mediated protein anchoring of asymmetric acetylcholinesterase to the synaptic basal lamina at the neuromuscular junction. The ASCG 48<sup>th</sup> annual meeting, San Francisco LA, USA, 12. 16, 2008

(3) 一般学会

- 1) 中村昭則, 小林正典, 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法の検討. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 2) 宮崎大吾, 福島和広, 中村昭則, 吉田邦広, 武田伸一, 池田修一: ジストロフィン遺伝子 (DMD) exon 45-55欠失例の臨床的, 分子遺伝学的検討. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 3) 福島和広, 宮崎大吾, 本橋紀夫, 吉田邦広, 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. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 4) 青木吉嗣, 武田伸一: 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. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 2008
- 5) 八幡由美子, 北 秀樹, 小林正典, 市川慎一, 中山隆幸, 大島幸子, 辛鎮洪, 齊藤 崇, 弓削田直子, 岡田尚巳, 中村昭則, 武田伸一: 新生子筋ジストロフィー犬の呼吸筋障害の検討. 第55回日本実験動物学会総会, 第42回日本実験動物技術者公開総会, 仙台, 5. 17, 2008
- 6) 増淵菜弥, 宮本香織, 和田倫子, 花岡和則, 遠藤玉夫, 鈴木友子, 武田伸一: alpha-ジストログリカンのO-マンノース型糖鎖修飾は骨格筋幹細胞の増殖と移動に重要である. 第6回幹細胞シンポジウム, 東京, 5. 17, 2008
- 7) Shin JH, Ohshima S, Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Improvement of cardiac conduction abnormalities by rAAV9-mediated microdystrophin transduction in mdx mice. The 14<sup>th</sup> Annual meeting of Japan Society of Gene Therapy, Sapporo, 6. 13, 2008
- 8) Kasahara Y, Nishiyama A, Shin JH, Ohshima S, Okada T, Takeda S: Myogenic differentiation of mesenchymal stem cell and cell therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy. The 14<sup>th</sup> Annual meeting of Japan Society of Gene Therapy, Sapporo, 6. 14, 2008
- 9) 伊藤尚基, Beryl Nyamekye Ampong, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素はAktシグナルを介して筋肥大の進行を制御している. 一般口頭発表2T13-5. ポスター発表2P-0338. 第31回日本分子生物学会年会 第81回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12. 10, 2008



- 10) 本橋紀夫, 矢田英理香, 鈴木友子, 武田伸一 : MdxマウスからのiPS細胞の樹立と骨格筋への分化誘導法の検討. 第8回日本再生医療学会総会, 東京, 3. 5, 2009

#### (4) その他

- 1) 武田伸一: 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. 第45回日本筋ジストロフィー協会全国大会, 東京, 5. 18, 2008
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療に向けて, 筋ジストロフィー協会神奈川県総会, 横浜, 6. 8, 2008
- 3) 中村昭則, 武田伸一: モルフォリノを用いた筋ジストロフィーに対する新しい治療. 第5回筋ジストロフィー市民公開講座, 東京, 6. 14, 2008
- 4) 矢田英理香, 本橋紀夫, 鈴木友子, 武田伸一: MdxマウスからのiPS細胞の樹立とその筋分化能の検討. 第3回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 山梨, 10. 25, 2008
- 5) 鈴木直輝, 青木正志, 割田 仁, 高橋俊明, 豎山真規, 武田伸一, 糸山泰人: 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスを用いた一酸化窒素合成酵素阻害剤による治療研究. 第3回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 山梨, 10. 25, 2008
- 6) 辛 鎮洪, 笠原優子, 喜納裕美, 岡田尚巳, 武田伸一: 9型AAVベクターを用いたmdxマウス心筋へのマイクロ・ジストロフィン遺伝子導入と心電図異常の改善. 第3回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 山梨, 10. 25, 2008
- 7) 青木吉嗣, 齊藤 崇, 中村昭則, 武田伸一: mdx52 マウスを用いたモルフォリノによるジストロフィン遺伝子エクソン51スキッピングの前臨床研究. 第3回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 山梨, 10. 25, 2008
- 8) 中村昭則: 筋ジストロフィーの新たな治療戦略. 国立精神・神経センター第4回国立精神・神経センター神経内科短期臨床研修セミナー, 東京, 7. 16, 2008

### 3. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 後藤雄一, 鈴木友子: 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発. 文部科学省 再生医療の実現化プロジェクト, 第1回夏のワークショップ, 熱海, 8. 29, 2008
- 2) 関口正幸, 和田圭司, 山本和弘, 高橋明男, 吉田幹晴, 武田伸一: ジストロフィン欠損マウス情動行動異常に対する治療研究-モルフォリノオリゴヌクレオチド脳内投与による行動異常の軽減. 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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 3) 武田伸一, 辛 鎮洪, 笠原優子, 喜納裕美, 岡田尚巳: 9型AAVベクターを用いたmdxマウス心筋へのマイクロ・ジストロフィン遺伝子導入と心電図異常の改善. 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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 4) 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スキッピングの前臨床研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 5) 横田俊文, Qi-long Lu, Terence Partridge, 小林正典, 浦澤延幸, 中村昭則, Ryszard Kole, Peter Sazani, Hong Moulton, Eric Hoffman, 武田伸一: アンチセンス・モルフォリノを用いた筋ジス

- 犬治療の試み. 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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 6) 裏出良博, 有竹浩介, 林 正裕, 鎌内慎也, エリザベス・コー・三田村, 永田奈々恵, 武田伸一, 中村昭則: 筋ジストロフィーの進行性軽減療法の開発-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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 7) 出澤真理, 若尾昌平, 黒田康勝, 松瀬 大, 鍋島陽一, 武田伸一: 骨髄間葉系細胞からの有効な骨格筋誘導および筋変性モデルへの移植. 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20年度班会議, 東京, 12. 3, 2008
- 8) 武田伸一, 矢田英理香, 本橋紀夫, 鈴木友子: mdx マウスからのiPS 細胞の樹立とその筋分化能の検討, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する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20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 9) 平家俊男, 水野雄太, 張 璽, 吉本桃子, 梅田雄嗣, 山元 弘, 本橋紀夫, 鈴木友子, 武田伸一, 中畑龍俊: 多能性幹細胞 (ES細胞, iPS細胞) を用いた骨格筋幹/前駆細胞の同定およびその臨床応用に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに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20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 10) 山元 弘, 深田宗一郎, 伊藤尊仁, 森川大亮, 山口賢彦, 清水菜津子, 上住聡芳, 土田邦博, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋の再生・病態変化に関与する細胞群の解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する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20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 11) 万年英之, 松本大和, 笹崎晋史, 藤原 哲, 市原伸恒, 菊池建機, 中村昭則, 武田伸一: ニワトリ筋ジストロフィー原因遺伝子に関する検討-WWPI 関連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20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 12) 高橋明男, 中村昭則, 小林正典, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬新生子劇症型の病態機序に関する検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する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20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 13) 大澤真木子, 齊藤 崇, 青木吉嗣, 横田俊文, 中村昭則, 武田伸一: Duchenne型筋ジストロフィーの臨床研究に向けたantisense oligonucleotidesを用いたエクソン・スキッピングのインビトロ解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究班」(主任研究者: 川井 充) 平成20年度班会議, 東京, 12. 5, 2008
- 14) 青木正志, 高橋俊明, 鈴木直輝, 堅山真規, 割田 仁, 八木沼智香子, 早坂美保, 佐藤仁美, 相場瞳, 伊藤真理子, 阿部恵美, 吉岡 勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 武田伸一, 林由紀子, 西野一三, 糸山泰人: 肢帯型筋ジストロフィー 2B型における遺伝子と臨床経過の相関およびその病態解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者: 砂田芳秀) 平成20年度班会議, 東京, 12. 14, 2008
- 15) 土田邦博, 中谷直史, 常陸圭介, 上住聡芳, 山本直樹, 山田治基, 武田伸一, 野地澄晴, 砂田芳秀: マイオスタチン阻害による骨格筋肥大と脂肪量減少の分子機構. 厚生労働省精神・神経疾患研究委

- 託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明，診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」（主任研究者：砂田芳秀）平成20年度班会議，東京，12. 14, 2008
- 16) 川上 潔, 矢嶋 浩, 佐藤 滋, 池田啓子, 本橋紀夫, 鈴木友子, 武田伸一: Six遺伝子群による筋衛星細胞の増殖・分化制御. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明，診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」（主任研究者：砂田芳秀）平成20年度班会議，東京，12. 15, 2008
  - 17) 土方貴雄, 湯浅勝敏, 萩原康子, 安藤正典, 中村昭則, 武田伸一: mdxマウスとCXMDJイヌにおける筋特異的マイクロRNAの発現解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明，診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」（主任研究者：砂田芳秀）平成20年度班会議，東京，12. 15, 2008
  - 18) 吉田幹晴, 谷端 淳, 本橋紀夫, 矢田英理香, Matthias Mueller, 武田伸一: BL/6マウス骨格筋のグリセリンによる再生誘導と脂肪細胞. 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疾患の分子病態解明，診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」（主任研究者：砂田芳秀）平成20年度班会議，東京，12. 15, 2008
  - 19) 大野欽司, 伊藤美佳子, 鈴木優美, 岡田尚巳, 武田伸一, 福留隆泰, 吉村俊朗, Eric Krejci: Protein anchoring therapy による終板 acetylcholinesterase 欠損症治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明. 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究（主任研究者：砂田芳秀）平成20年度班会議，東京，12. 15, 2008
  - 20) 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スキッピングの前臨床研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費，平成20年度筋ジストロフィー総合班会議，東京，1. 9, 2009
  - 21) 武田伸一, 辛 鎮洪, 笠原優子, 喜納裕美, 岡田尚巳: 9型AAVベクターを用いたmdxマウス心筋へのマイクロ・ジストロフィン遺伝子導入と心電図異常の改善. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費，平成20年度筋ジストロフィー総合班会議，東京，1. 9, 2009
  - 22) 武田伸一, 後藤雄一, 鈴木友子, : 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発. 文部科学省 再生医療の実現化プロジェクト，平成20年度成果報告会，東京，1. 30, 2009
  - 23) 戸田達史, 金川 基, 佐藤 茂, 小林千浩, 鈴木友子, 遠藤玉夫, 古川貴久: ジストログリカンの糖鎖を介する新規結合タンパク質ピカチュリン. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明，診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」（主任研究者：砂田芳秀）平成20年度班会議，東京，12. 14, 2008

## V. 競争的研究費獲得状況

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・モルフォリノによる 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。また，本年度からは，文部科学省の再生医療の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，研究を開始した。スーパー特区課題の一つとしても認められたことが特筆される。

## 14. モデル動物開発部

### I. 研究部の概要

本研究部の目的は、高次脳機能の神経機序を明らかにし、その異常により生じる高次脳機能障害の病態を解明し、治療法を開発することである。目標として、(1) 霊長類を対象とした電気生理学研究、実験心理学研究を行い、高次機能を担う神経回路の活動状況やその異常により現れる機能障害を解明する、(2) ヒトと霊長類を対象とした脳機能画像研究、神経心理学研究を行い、神経回路による情報処理やその機能障害を解明する、(3) 高次脳機能障害や精神神経疾患の霊長類モデルを作製し、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) 神代真里, 横山 修, 内田信也
- (学振研究員) 倉岡康治, 木場礼子, 正水芳人
- (外来研究員) 竹本篤史, 中垣慶子
- (センター研究助手) 持丸咲子 (～12.31), 堀越奈美 (5.16～), 渡邊 茜 (12.1～)
- (客員研究員) 齋藤慈子, 松本 隆
- (研究生) 川島浩誉, Utama Nugraha Priya, 山口智恵子, 八木佑太圭
- (研究見習生) 原 英之, 菊池瑛理佳
- (研究雇上) 佐々木千香 (～1.31)

### 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, 木場, 山口, 菊池) 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, 内田, 横山, 川島, Utama, 松本, 八木, 原)

### 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、日本公文教育研究会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。

#### 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の教員に対して専門知識を広める講義を行った。また、日本神経化学学会、東北大学加齢医学研究所シンポジウム、霊長類医科学フォーラムにおいてシンポジストを務めた。

#### 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。

#### 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運営委員および供給検討委員長、神経科学学会の動物実験・倫理委員会委員、東北大学加齢医学研究所共同利用委員会委員を務めた。また、科学技術振興機構のCREST研究、精神・神経疾患研究委託費、脳科学研究戦略推進プログラム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) Saito A, Izumi A, Nakamura K: Food transfer in common marmosets: parents change their tolerance depending on the age of offspring. *Am J Primatol* 70: 999-1002, 2008
- 2) Naoi N, Tsuchiya R, Yamamoto JI, Nakamura K: Functional training for initiating joint attention in children with autism. *Res Dev Disabil* 29: 595-609, 2008
- 3) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K: Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. *Psychiatry Res* 30: 181-189, 2008
- 4) Sasaoka M, Nakamura K, Shimazawa M, Ito Y, Araie M, Hara H. Changes in visual fields and lateral geniculate nucleus in monkey laser-induced high intraocular pressure model. *Exp Eye Res* 86: 770-782, 2008
- 5) 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. *Eur Neurol* 59: 152-158, 2008
- 6) Minagawa-Kawai Y, Matsuoka S, Dan I, Naoi N, Nakamura K, Kojima S. Prefrontal activation associated with social attachment: facial-emotion recognition in mothers and infants. *Cereb Cortex* 19: 284-292, 2009
- 7) Koba R, Izumi A: Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) discriminate between pictures of conspecific males and females without specific training. *Behav Proc* 79: 70-73, 2008

##### (2) 著 書

- 1) Yamaguchi C, Izumi A: Vocal learning in nonhuman primates: importance of vocal

contexts. In: The origins of language (ed. by Masataka N), Springer, Tokyo, pp. 75-84, 2008

- 2) Kimura HM, Nakahara K, Miyashita Y: Visual Associative Memory. In Encyclopedia of Neuroscience (ed. by Squire LR) Academic Press, Oxford, pp. 233-242, 2008

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 中村克樹: 3. OTMR装置のサルへの応用. 東北大学加齢医学研究所ブレインイメージング棟竣工記念シンポジウム, 仙台, 10. 7, 2008

### (2) 国際学会

- 1) Kuraoka K, Nakamura K: Skin temperature change in response to threatening stimuli in monkeys. The 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, 6. 18, 2008
- 2) Kuraoka K, Nakamura K: Simultaneous presentation of the facial and vocal emotion induces bimodal responses in the amygdala neurons. Neuroscience 2008 the Society for Neuroscience's 38<sup>th</sup> annual meeting, Washington DC, 11. 16, 2008
- 3) Izumi A, Nakamura K: Behavioral context modulates neural responses in monkey primary auditory cortex. Neuroscience 2008 the Society for Neuroscience's 38<sup>th</sup> annual meeting, Washington DC, 11. 19, 2008
- 4) Saito A, Nakamura K: Oxytocin makes primate father more tolerant to offspring. Neuroscience 2008 the Society for Neuroscience's 38<sup>th</sup> annual meeting, Washington DC, 11. 19, 2008

### (3) 一般学会

- 1) Nakamura K: Potential of marmosets as animal models for mental and nervous disease. The 51<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Toyama, 9. 12, 2008
- 2) 泉 明宏, 中村克樹: 聴覚弁別課題遂行中のマカクザル聴覚野の神経活動. 脳と心のメカニズム第9回夏のワークショップ, 札幌, 8. 9, 2008

### (4) その他

- 1) 中原 潔: 生理学研究所研究会「認知神経科学の先端 動機づけと社会性の脳内メカニズム」指定討論者. 自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター, 愛知, 9. 11-12, 2008
- 2) 中村克樹: マーモセットと社会行動. 第4回霊長類医学科学フォーラム, つくば, 11. 27, 2008

## 3. 班会議発表

- 1) 倉岡康治, 中村克樹: アカゲザルにおける負情動刺激に対する鼻部皮膚温度変化. 統合脳5領域「平成20年度「統合脳」夏のワークショップ」, 札幌, 8. 9, 2008
- 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) 第四回領域会議, 宮城, 8. 27-28, 2008
- 3) 倉岡康治, 中村克樹: サル扁桃核における視覚-聴覚の連合学習機構の解明. 統合脳5領域「平成

20年度 冬の合同班会議・シンポジウム」, 東京, 12. 14, 2008

- 4) 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) 第五回領域会議, 愛知, 1. 10-11, 2009
- 5) 石橋英俊, 山本和弘, 公文麻美, 中村克樹: マーモセット繁殖生理研究に関連した基盤技術の開発. 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」(主任研究者 中村克樹) 平成20年度班会議, 東京, 1. 20, 2009
- 6) 和田圭司, 山本和弘, 公文麻美, 石橋英俊, 中村克樹: ヒト凍結胚作成法を用いたマーモセット胚保存法の検討. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(主任研究者 中村克樹) 平成20年度班会議, 東京, 1. 20, 2009

## 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）で策定された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など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、所内規則等の改訂等について小型動物委員会および小型実験動物倫理問題検討委員会（以下、小型動物倫理委員会）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のほか、今年度より流動研究員となった山本和弘が動物配偶子の操作技術を応用した研究等を開始した。

平成20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） 山本和弘  
（センター研究助手） 田村澄子、片山幸枝（平成20年5月1日～）

### II. 管理業務および研究活動

平成20年度に引き続き、総合実験動物棟3階SPF区域における飼育関連機器の整備と作動検証実務等に当たり、またその他の施設・設備関連としては小型実験動物棟の一部において8時間対応であった飼育室空調システムの24時間化計画へ参画し、さらにマウス配偶子の凍結保存状況についてローカルデータベース等に蓄積されていたデータについてネットワーク対応統合型データベースである実験動物オンラインシステム上へ移行・統合を行った。

施設の運用等に関連しては小型動物倫理委員会との協働により、ヒューマンサイエンス振興財団による動物実験実施機関認証事業に対する準備の一環として小型実験動物倫理指針の改訂に参画した。小型動物委員会との協働では、同振興財団による動物実験実施機関認証事業への対応、平成19年度より開始された飼育有料化に対する見直しに関する検討に参画したほか、昨年度より継続している小型実験動物棟における *Pasteurella pneumotropica* 感染症対策及び総合実験動物棟3階SPF区域における *Aspicularis tetraptera* の排除対応に当たった。また研究支援の一環であるマウス胚の凍結保存についても山本流動研究員を中心として研究所内の受託保管、凍結胚による系統導入における個体再生等を継続的に行っている。

研究テーマとしては、mdxマウスに認められるFreezingを指標とした情動行動研究を疾病4部と共同で開始し、この中で新規に開発した感覚領域刺激装置（プログラマブル・ムービングボール、PMB）の試行についても開始した。また、山本流動研究員がコモンマーモセットの胚操作に関する研究に従事した。



### Ⅲ. 社会的活動

- 1) 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。
- 2) 流動研究員の山本が厚生労働省 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）（中村班）の分担研究員を勤め、将来的な遺伝子操作における基盤技術となるコモナーモセットの胚操作に関する課題研究を行った。
- 3) 室長の高橋が国立身体障害リハビリテーションセンターの委嘱を受け、同センター動物実験委員会の外部委員を勤めた。

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 学会発表

- 1) 山本和弘, 関口正幸, 和田圭司, 高橋明男: Duchenne型筋ジストロフィーモデルマウスの行動解析-恐怖応答の亢進とこれに対する社会性嗅覚刺激の影響-. 第1回日本不安障害学会学術大会, 東京, 3. 27, 2009

#### 2. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 中村昭則, 小林正典, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬コロニーの確立・維持と病態解析-筋ジストロフィー犬新生児劇症型病態機序に関する検討-. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」平成20年度班会議, 東京, 12. 4, 2008
- 2) 和田圭司, 山本和弘, 公文麻美, 石橋英俊, 中村克樹: ヒト凍結胚作成法を用いたマナーモセット胚保存法の検討. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」平成20年度班会議, 東京, 1. 20, 2009

## 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引き続き microRNA に関する研究を行っている。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・有機廃液処理・RI 汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸とセンター研究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石田浩子が、ラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっている。

### II. 管理、研究活動

安全管理・施設維持活動としては、平成 4 年から稼働していた排風機を更新した。これは、機器の老朽化対策である。また、18 枚あるチャコールフィルターのうち 6 枚を交換した。3 カ年に渡って 6 枚ずつ交換することにより、初期捕集性能を維持するためである。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、マイクロアレイおよび Northern blot analysis 等による発現解析、ルシフェラーゼアッセイ等による標的遺伝子の同定等の技術確立を目指して基礎研究を行っている。

### IV. 研究業績

#### 3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 水野英哉, 増田 智: マウス骨格筋サテライト細胞における microRNA の発現解析. 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」班 (主任研究者: 武田伸一) 平成 20 年度研究班会議, 東京, 12. 4, 2008

(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、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、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」等に基づいて研究者より提出された個々の実験計画書を詳細に審議した。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。また、ヒューマンサイエンス振興財団による動物実験実施機関認証事業に対する準備の一環として小型実験動物倫理指針の改訂に向け検討を開始した。動物の慰霊については動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立され、今年度も平成20年10月14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、運営部から集まった多数の参列者によって献花が心を込めて行われた。平成21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、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」等に基づいて「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」を検討し、平成21年度実験計画分より3年を最長とする複数年の計画申請を可能にした。平成21年3月に研究者より提出された個々の次年度実験計画書8題、終了報告書4題を詳細に審議し、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20年10月14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21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約（平成元年4月発効）ならびに小型実験動物研究施設の運営に関する規則（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20年度は各月に委員会が開催され、受益者負担金の算出・確定について論議を進めるとともに、ヒューマンサイエンス振興財団による動物実験実施機関認証事業に対して準備を進めるための議論を開始した。また、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を継続している。総合実験動物棟3階SPF飼育室では、従来は排除対象ではなくまた限局的に存在が確認されていたネズミ大腸蠕虫感染について感染の拡散が認められたこと及び一部の動物実験系において影響が確認されたことを発端として対応策を協議のうえ、総合実験

動物棟当該階においては同蟻虫を排除対象菌とすることを決定するとともに、その排除に関する対応策を実行へ移した。さらに、凍結配偶子の情報を整理したデータベースが実験動物管理室により作成され、設備面では懸念であった8時間型の熱源系統が補修され、24時間対応可能な系統として整備された。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今後新棟建設を含めた対応が必要と考えられる。

(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20年5月1日に開催された委員会では、X線CTの導入、FACS等の設備の利便性向上のための封じ込めエリアの改装について報告された。また、平成21年1月7日の委員会では、実験計画申請書(様式4)について、研究期間を最長3年とし、研究経過および研究計画のより詳細な記載を目的に改訂を行った。平成20年度中に実施された研究課題は8題であり、3年を経過した4題については実験終了報告書が提出された。平成21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21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21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9日、7月31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、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, 内野代謝研究部室長, 関口疾病研究第四部室長, 湯浅微細構造研究部部長, 中原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(中村部長)であつた。

(霊長類管理委員会委員長 中原 潔)

## RI 委員会

登録人数:117人(昨年度:132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5%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。

9月30日、18枚のうち6枚のチャコールフィルターの交換を行った。今後は3カ年計画で6枚ずつ交換することにより、チャコールフィルターの吸着力の耐用年数を超えない使用状況にする予定である。また、2月10日、プレフィルターおよびヘパフィルターの交換を行った。

1月26日から8日にかけて、排気処理設備排風機の更新を行った。従来の排風機はおよそ14年間にわたって連続運転していたが、耐用年数および故障時の対応を考慮し、新たな排風機に交換したものである。

## 神経研究所 RI 年間使用量

(単位 MBq)

核種	平成19年度	平成20年度	増減
$^{32}\text{P}$	192.55	98.51	-94.04
$^3\text{H}$	494.01	493.40	-0.61
$^{35}\text{S}$	188.81	242.00	53.19
$^{14}\text{C}$	30.01	21.43	-8.58
$^{51}\text{Cr}$	0	0	0
$^{125}\text{I}$	0.88	0.83	-0.05
$^{45}\text{Ca}$	0	0	0
$^{33}\text{P}$	0	0	0
年間総使用量	906.26	856.17	-50.09

## 放射線業務従事者数

平成19年度	132人	(年度末人数)
平成20年度	117人	(年度末人数)

(RI委員会委員長 功刀 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1.9gで、電顕の使用状況は以下のとおりである。

FEI Tecnai 120KV 透過型電顕: 512時間

FEI Tecnai 200KV 透過型電顕: 264時間

日立透過型電顕 H-7000: 456時間

日立透過型電顕 H-600: 432時間

(電顕委員会委員長 湯浅茂樹)

#### 感染実験安全委員会

平成 20 年度に申請のあった病原体は、EB ウイルス、SV40 ウイルス、HSV ウイルスであり、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

科学・医学出版を情報産業として重視する海外ファンドなどに振り回されて、図書雑誌の購入費の増加傾向が止まらない。毎年新しい雑誌が創刊されていること、いわゆる権威ある雑誌の価格上昇が持続していることは現実の問題として無視できない。現在は過渡期であり、おそらく次の 2、3 年で図書購入の形態も大きく変化することが予測される。

(図書委員会委員長 山村 隆)

#### 情報委員会

センターの 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。その一方で、特に病院内の PC においてウイルス感染が発生し、ネットワークならびにリムーバブルメディアを介して、全施設に拡大した。そのため、各研究部において PC のウイルス対策を厳密におこなった。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に整備していく必要があり、現在、センター全体のネットワーク基盤整備とあわせて具体的な仕様を検討中である。さらに、外部から研究所ネットワークへのアクセスを希望する声が大きいため、安全な VPN システムの導入を検討中である。

また、H20 年度に神経研究所ホームページの外装を改訂した。今後は平成 22 年度の独立行政法人化にあわせて全面的なホームページの改訂ならびに国民への情報提供を実施していく予定である。

(情報委員会委員長 本田 学)

#### 組換え DNA 実験安全委員会

「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）」、神経研究所組換え DNA 実験安全規程および組換え DNA 実験内部規則を根拠に運営を行なっている。平成 20 年度については、平成 20 年 7 月 14 日に「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 42 名が参加した。また、平成 19 年度に、(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、について改訂を行った。平成 20 年度はさらに計画書の様式を変更し利便性の向上をはかるとともに、遺伝子改変動物の使用方法を選択する書式を提案し、平成 21 年 1 月 19 日の部長会で了承を得た。改訂された DNA 実験計画書に沿って平成 20 年度申請され承認を受けた課題は 42（うち継続 35、新規 7）件であり、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。今年度は、ホルマリン使用量及び頻度の高い四ヶ所について環境測定を行い、適正に管理されていることを確認した。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)



雜 誌 名

- 1 . Abstracts Society for Neuroscience 1996 ~ 2005
- 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 & Molecular Medicine 1995 ~ 1997
32. Biochemical Genetics 1987 ~ 2005
33. Biochemical Journal 1968 ~
34. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987 ~ 1994
35. Biochemical Pharmacology 1985 ~ 2007
36. Biochemical Society Transactions 1978 ~
37. Biochemistry 1985 ~
38. Biochemistry & Cell Biology 1987 ~
39. Biochemistry & Molecular Biology International 1993 ~ 1996

40. *Biochemistry International* 1985 ~ 1992
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 & Tissue Kinetics* 1985 ~ 1990
71. *Cell & Tissue Research* 1978 ~ 1998
72. *Cell Biochemistry & Function* 1987 ~ 2003
73. *Cell Biology International* 1993 ~ 1996
74. *Cell Biology International Reports* 1985 ~ 1992
75. *Cell Calcium* 1985 ~
76. *Cell Death and Differentiation* 2007 ~
77. *Cell Differentiation* 1985 ~ 1987
78. *Cell Differentiation & Development* 1988 ~ 1990
79. *Cell Motility* 1985 ~ 1985
80. *Cell Motility & the Cytoskeleton* 1986 ~

81. Cell Proliferation 1991 ~ 1994
82. Cell Structure & Function 1985 ~ 2002
83. Cell Transplantation 1992 ~ 2007
84. Cellular & Molecular Life Sciences 1997 ~ 2007
85. Cellular & Molecular Neurobiology 1983 ~
86. Cellular Immunology 1970 ~ 2005
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 & Experimental Immunology 1987 ~ 2007
98. Clinical Cancer Research 1995 ~ 1998
99. Clinical Chemistry 1985 ~ 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. Der Pathologe 1991 ~ 1993
119. Development 1987 ~
120. Development Genes & Evolution 1996 ~ 2007
121. Development, Growth & Differentiation 1985 ~ 2002

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

163. Genetical Research 1987 ~ 2007
164. Genetics 1987 ~
165. Genome 1987 ~
166. Genome Research 2003 ~
167. Genomics 1987 ~
168. GLIA 1988 ~
169. Growth Factors 1988 ~ 2000
170. Histochemistry 1985 ~ 1994
171. Histochemistry & Cell Biology 1995 ~
172. Human Gene Therapy 1992 ~
173. Human Genetics 1974 ~
174. Human Immunology 1996 ~ 2007
175. Human Molecular Genetics 1992 ~
176. Human Mutation 1996 ~
177. Humangenetik = Génétique humaine 1964 ~ 1973
178. Immunity 1995 ~
179. Immunogenetics 1992 ~ 2007
180. Immunological Reviews 1987 ~
181. Immunology 1983 ~ 2007
182. Immunology Today 1983 ~ 2000
183. In Practice 1986, 1993 ~ 1996
184. In Vitro 1983 ~ 1984
185. In Vitro Cellular and Developmental Biology 1985 ~ 1993
186. In Vitro Cellular and Developmental Biology Animal 1993 ~ 2005
187. In Vitro Cellular and Developmental Biology Plant 1991 ~ 2005
188. Infection & Immunity 1985 ~ 2007
189. International Archives of Allergy & Applied Immunology 1987 ~ 1991
190. International Archives of Allergy & Immunology 1992 ~ 2007
191. International Immunology 1995 ~
192. International Journal of Biochemistry 1985 ~ 1994
193. International Journal of Cancer 1987 ~ 1996
194. International Journal of Neuroscience 1985 ~ 1997
195. Journal of Affective Disorders 1986 ~ 2004
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 1985 ~ 1994
206. Journal of Chromatography A 1993 ~ 2001
207. Journal of Chromatography B 1994 ~ 2000
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 1991 ~
246. Journal of Morphology 1985 ~ 2003
247. Journal of Muscle Research & Cell Motility 1985 ~ 2007
248. Journal of Neural Transmission 1986 ~
249. Journal of Neural Transmission Parkinson's Disease & Dementia Section 1989 ~ 1995
250. Journal of Neuro Virology 1996 ~ 2007
251. Journal of Neurobiology 1983 ~ 2006
252. Journal of Neurochemistry 1968 ~
253. Journal of Neurocytology 1983 ~ 2005
254. Journal of Neurogenetics 1985 ~ 1996
255. Journal of Neuroimmunology 1981 ~
256. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985 ~
257. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1985 ~
258. Journal of Neurophysiology 1938 ~
259. Journal of Neuroscience 1986 ~
260. Journal of Neuroscience Methods 1979 ~ 2007
261. Journal of Neuroscience Research 1985 ~
262. Journal of Pathology 1985 ~
263. Journal of Pediatrics 1985 ~ 1996
264. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1985 ~ 2007
265. Journal of Pharmacy & Pharmacology 1987 ~ 1996
266. Journal of Physiology 1968 ~
267. Journal of Structural Biology 1990 ~
268. Journal of the American Chemical Society 1985 ~ 2007
269. Journal of the National Cancer Institute 1987 ~
270. Journal of the Neurological Sciences 1985 ~
271. Journal of Tissue Culture Methods 1985 ~ 1994
272. Journal of Toxicology Toxin Reviews 1987 ~ 2003
273. Journal of Ultrastructure & Molecular Structure Research 1986 ~ 1989
274. Journal of Ultrastructure Research 1985 ~ 1985
275. Journal of Virology 1985 ~
276. Laboratory Animal Science 1986 ~ 1988, 1991 ~ 2000
277. Laboratory Animals 1986 ~ 2007
278. Laboratory Investigation 1985 ~
279. Lancet 1968 ~
280. Lancet Neurology 2006 ~
281. Learning & Memory 1996 ~
282. Life Sciences 1968 ~ 2005
283. Lipids 1985 ~ 2007
284. Magnetic Resonance Imaging 1993 ~
285. Mammalian Genome 1993 ~ 2007

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



327. Neurobiology of Aging 1987 ~
328. Neurobiology of Disease 1997 ~ 2001, 2004 ~
329. Neurochemical Pathology 1987 ~ 1988
330. Neurochemical Research 1985 ~ 2005
331. Neurochemistry International 1987 ~
332. Neurodegeneration 1993 ~ 1996
333. Neuroendocrinology 1987 ~
334. Neurogenetics 1998 ~
335. Neurology 1970 ~
336. Neuromuscular Disorders 1991 ~
337. Neuron 1988 ~
338. Neuron Glia Biology 2006 ~ 2007
339. Neuropadiatrie : journal of pediatric neurobiology, neurology and neurosurg 1978 ~ 1980
340. Neuropathology and Applied Neurobiology 1985 ~
341. Neuropediatrics 1985 ~
342. Neuropeptides 1985 ~
343. Neuropsychopharmacology 1987 ~ 1994, 2006 ~
344. Neuroreport 1993 ~
345. Neuroscience 1983 ~
346. Neuroscience Letters 1975 ~
347. Neuroscience Research 1984 ~
348. Neurotoxicology 1987 ~
349. New England Journal of Medicine 1967 ~
350. Nitric Oxide 1997 ~ 2002
351. Nucleic Acids Research 1974 ~
352. Oncogene 1991 ~
353. Pathobiology 1990 ~ 1994
354. Pediatric Neurology 1987 ~
355. Pediatric Research 1985 ~
356. Peptides 1985 ~ 2007
357. Pflugers 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 & Cell 1985 ~ 2005
391. Tissue Antigens 1990 ~ 2007
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. イアトロス 1990 ～ 1991
410. 遺伝 1990 ～
411. 遺伝子医学 1999 ～ 2003
412. 遺伝子医学 MOOK 2004 ～
413. 化学 1990 ～
414. 科学 1990 ～
415. サイエンス 1990 ～ 1990
416. 最新医学 1978, 1981
417. 細胞工学 1985 ～
418. 実験医学 1990 ～
419. 助成研究 1999 ～ 2002
420. 神経研究の進歩 1990 ～ 2003
421. 神経精神薬理 1990 ～ 1997
422. 神経内科 1974 ～
423. 生化学 1990 ～ 2003
424. 生体の科学 1990 ～
425. 総合臨牀 1990 ～ 2004
426. 組織培養 1990 ～ 1996
427. 組織培養工学 1997 ～ 2001
428. 代謝 1990 ～ 1992
429. 蛋白質・核酸・酵素 1981 ～
430. 治療 1990 ～
431. 東京都医師会雑誌 2000 ～ 2003
432. 日経サイエンス 1990 ～
433. 日経バイオテク 1995 ～
434. 日本医師会雑誌 2000 ～ 2004
435. 日本生理学雑誌 1990 ～ 1994
436. 日本薬理学雑誌 1990 ～ 2004
437. 脳神経外科 1990 ～ 1998
438. 脳と精神の医学 1991 ～ 1994
439. 脳と発達 1981 ～ 2003
440. 脳の科学 1998 ～ 2003
441. ラボラトリーアニマル 1986 ～ 1988
442. 臨床神経学 1971 ～ 2002
443. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1985 ～
444. (和) Biomedical Research 1985 ～
445. (和) Clinical Neuroscience 1991 ～
446. Endocrinologia Japonica 1985 ～ 1990
447. (和) J. of Biochemistry 1985 ～
448. Japanese J. of Pharmacology 1989 ～ 2002
449. Japanese J. of Physiology 1985 ～ 1990

- 450. J. of the American Medical Association (日本語版) 1999 ~ 2001
- 451. (和)Medical Science Digest 2002 ~ 2007
- 452. (和)Molecular Medicine 1993 ~ 2005
- 453. Proceedings of the Japan Academy Series B 1985 ~
- 454. (和)Tohoku J. of Experimental Medicine 1990 ~ 2000

---

IV 別 項

---

# 1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

## 1. 目 的

神経研究所の研究体制の方針

- 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) 通勤手当は、当センター基準により支給する。

(3) 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。

(4) 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

この要項は，平成 20 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、任命および併任期間

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

### 4. 責任と義務

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

### 附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。



## 2 - B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
- 2 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 客員研究員は、他施設に所属する研究者（国家公務員を除く）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。

この運営要領は、平成21年2月1日改正

## 2 - C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員・外来研究補助員に関する内規

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

### 附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

この内規は、平成17年11月1日に一部改正する。

## 2 - D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

### 1. 目 的

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

### 2. 資 格

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

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

### 3. 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。

(2) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は，神経研究所研究生・研究見習生申請書を，指導を受けようとする部長（以下「指導部長」という。）を経て神経研究所部長会議に提出する。

### 4. 定数，承認および承認期間

(1) 研究生および研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，最選考することは妨げない。

### 5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

### 6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

### 7. 責任と義務

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

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

### 8. 辞 退

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

### 9. 承認の取消

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

## 10. 弁 済

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

## 附 則

この内規は、昭和 61 年 10 月 1 日から施行する。

## 2 - E. 国立精神・神経センター神経研究所 特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことが出来る。
- 2 特任研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 特任研究員は、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 科研費研究員に関する内規

- 1 神経研究所に科研費研究員を置くことができる。
- 2 科研費研究員は、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 科研費研究員は、科学研究費補助金等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 科研費研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所科研費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、総長がこれを行う。
- 7 科研費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 19 年 10 月 10 日から施行する。

この内規は、平成 21 年 3 月 1 日改正

## 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。

(研究班会議)

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

(研究成果の公開等)

第9条 研究報告集は、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（研究班会議、ワークショップ、シンポジウム等をいう。）の開催、インターネットへの掲載、パンフレットの作成及び配布等の方法により、研究成果を他の研究

者、医療関係者、患者及び家族、報道機関等に対し広く公開又は広報するように努めなければならない。

(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 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内科学教授	
太 田 昌 孝	心の発達研究所 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	
越 野 好 文	医療法人社団澄鈴会 粟津神経サナトリウム 特別名誉顧問	
小 島 卓 也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長	
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	医療法人北祐会 北祐会神経内科病院 顧問 北海道大学名誉教授	
西 間 三 馨	独立行政法人 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	
岩 崎 康 孝	厚生労働省健康局疾病対策課長	
宮 嵯 雅 則	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 一字	石巻赤十字病院 院長	学識経験者	
太田 昌孝	心の発達研究所 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		
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	医療法人北祐会 北祐会神経内科病院 顧問 北海道大学名誉教授		
桃井 真里子	自治医科大学小児科学教授		
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		官職指定
関山 昌人	厚生労働省医政局国立病院課長		
岩崎 康孝	厚生労働省健康局疾病対策課長		
宮崎 雅則	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 字	石巻赤十字病院 院長	学識経験者	
糸 山 泰 人	東北大学大学院医学系研究科神経内科学教授		
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		
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		
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	独立行政法人 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 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		官職指定
関 山 昌 人	厚生労働省医政局国立病院課長		
岩 崎 康 孝	厚生労働省健康局疾病対策課長		
宮 嵯 雅 則	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 20 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	H20年度決定額 単位:千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
18指-1	精神科在院患者の地域移行, 定着, 再入院防止のための技術開発と普及に関する研究	国立精神・神経センター病院 部長 安西 信雄	14,000	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	15,000	〃	21
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	14,500	〃	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 教授 田村 正徳	18,000	〃	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	21,000	〃	12
18指-6	早期精神病の予防, 早期治療および病態解明に関する臨床的研究	東北大学大学院医学系研究科 教授 松岡 洋夫	9,000	〃	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	山口大学大学院医学系研究科 教授 渡邊 義文	10,000	〃	23
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	17,000	〃	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・神経センター病院 副院長 久野 貞子	13,000	〃	23
19指-1	統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究	国立国際医療センター国府台病院 副院長 塚田 和美	18,000	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	9,000	〃	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 神経精神医学講座 教授 齋藤 利和	6,500	〃	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・神経センター病院 部長 有馬 邦正	21,000	〃	18
19指-5	難治性ニューロパシ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	〃	17
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	66,000	平成 22 年 3 月	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 部長 稲垣 真澄	7,500	〃	11

課題番号	研究課題名	主任研究者	H20年度決定額 単位:千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
20委-1	気分障害の治療システムの開発と検証に関する研究	九州大学大学院医学研究院 精神病態医学 教授 神庭 重信	20,500	平成 23 年 3 月	17
20委-2	摂食障害の疫学, 病態と診断, 治療法, 転帰と予後に関する総合的研究	大阪市立大学大学院 医学研究科 教授 切池 信夫	10,000	”	19
20委-3	精神疾患の客観的補助診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立	群馬大学大学院 医学系研究科 教授 三國 雅彦	17,500	”	11
20委-4	睡眠医療における医療機関連携ガイドラインの有効性検証に関する研究	秋田大学医学部 神経運動器学講座 教授 清水 徹男	9,000	”	12
20委-5	精神科医療における発達精神医学的支援に関する研究	国立精神・神経センター病院 部長 沼知 陽太郎	9,000	”	10
20委-6	児童思春期強迫性障害 (OCD) 診断・治療ガイドラインの検証及び拡充に関する研究	東京大学医学部附属病院 特認准教授 金生 由紀子	14,000	”	11
20委-7	心身症診断・治療ガイドラインの標準化とその検証に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長 小牧 元	13,000	”	19
20委-8	「地域中心の精神保健医療福祉」を推進するための精神科救急及び急性期医療のあり方に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長 伊藤 順一郎	29,250	”	5
20委-9	発達期における骨格系と脳脊髄液循環動態の発生学的特性に基づく高次脳脊髄機能障害の治療および総合医療に関する研究	東京慈恵会医科大学脳神経外科 教授 大井 静雄	18,000	”	20
20委-10	精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究	国立精神・神経センター 神経研究所 部長 中村 克樹	19,000	”	5
20委-11	筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究	国立病院機構構方根山病院 院長 神野 進	34,000	”	32
20委-12	筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究	国立病院機構東埼玉病院 副院長 川井 充	65,500	”	36
20委-13	筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究	川崎医科大学 教授 砂田 芳秀	50,000	”	37
20委-14	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・神経センター病院 部長 佐々木 征行	37,000	”	23
20委-15	国立精神・神経センターの評価指標の作成に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長 伊藤 弘人	10,000	”	6
20委-16	精神医学領域における根拠に基づく研究ニーズ分析とその応用	国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長 山田 光彦	8,500	”	4
(33) 研究課題			656,750		526



---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所年報  
第23号 (通巻31号) 平成20年度

発行 平成21年3月31日  
発行者 高坂新一  
編集者 本田学之  
荒木敏之  
印刷 株式会社東京アート印刷所

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所  
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 042 (341) 2711

---