

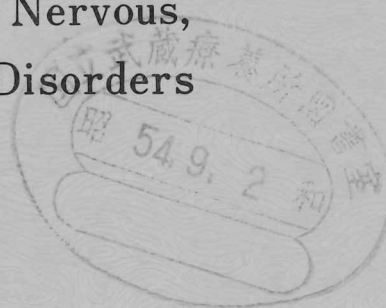
# 国立武蔵療養所神経センター年報

第 1 号

昭和 53 年度

National Center for Nervous,  
Mental and Muscular Disorders

—1978—



# 国立武蔵療養所神経センター年報

第 1 号

昭和53年度



神経センター全景

## は し が き

国立神経センター（仮称）の第一歩が昭和53年1月1日、国立武蔵療養所神経センターという姿で発足して1年3ヶ月を経過した。神経センターが実質的に動き出したのは昭和53年4月の開所式以後であり、今回初めて神経センターの年報第1号を出すことになった。

この年報には神経センターの設立までの経過、発足、昭和53年度の組織、活動、診療業務の概要と研究部門の将来計画、今後の発展と問題点についての記載と昭和53年度の各研究部門別の研究活動と業績、神経内科、小児神経科の診療活動、国立武蔵療養所精神科および重症心身障害児病棟の診療活動の概要を記載した。なお、各研究部門の業績の中で発表論文は昭和53年1月1日から54年3月31日までに出版されたもの、学会発表は各部門の部長が就任した時期から昭和54年3月31日までのものとした。他施設との共同発表も多いので、発表者名の中でセンター所属職員名の下には横線が引いてある。

この神経センターが名実ともに将来国立神経センターとして発展するためにこの1年間のわれわれの歩みの概要を理解され、関係各位の御協力をえたいと願うものである。

昭和54年3月31日

国立武蔵療養所神経センター長

里 吉 栄二郎

# 目 次

I 神経センターの概要	1
1. はじめに	1
2. 設立までの経過	1
3. 発 足	2
4. 組 織	4
5. 活 動	4
6. 診療業務	5
7. 研究部門の将来計画	11
8. 今後の発展と問題点	11
II 研究概要	17
1. センター長室	17
2. 疾病研究第1部	21
3. 疾病研究第2部	29
4. 疾病研究第3部	37
5. 疾病研究第4部	43
6. 診断研究部	57
7. 微細構造研究部	65
8. 機能研究部	71
9. 代謝研究部	75
III 診療概要	83
IV 国立武蔵療養所診療活動の動向	85
V 別 項	89
1. 国立神経センター（仮称）設立準備委員会中間報告	89
2. -A 神経センター流動研究員運営要領	100
2. -B 研究委員会内規	104
3. 神経疾患研究推進委員会規程	105

---

# I 神経センターの概要

---

## I 神経センターの概要

### 1. はじめに

国立武蔵療養所神経センターが実質的に活動を開始したのは昭和53年4月24日の開所式からであり、現在満1才の誕生日を迎えようとしている。

現在の状態は昭和48年から6年余りにわたって関係団体と研究者とが一体になって推し進めて来た国立神経センター（仮称）の本来の構想、関連諸科学を含めた大規模な総合的研究機関とはかなり異なった姿となっている。しかし、日本の経済状態を含め多くの難関があったにもかかわらず、その第一歩を踏み出すことができたのは関係各位の熱意と厚生省当局の絶大な努力によるもので、センターの職員一同が深く感謝している次第である。

幸いにも大変優秀な研究者が全国の大学、研究所から参加し、この1年間、神経センターの活動を推進してきた。国立武蔵療養所という精神疾患の療養所の下部機構という姿のために事務機構が全く存在せず、研究員の定員も得られない状況の中で種々の規約、規則を定めながら、新しい流動研究員制度や委託研究費の運営を開始し、新しい病棟と外来を整備し、また今後の将来計画を練って行くという大変な仕事を続けてきた。1年の間、毎週部長会を開いて当面した問題を解決してきたが、毎回5、6時間をこえる熱心な討議を重ねてきたスタッフの熱意は今後の神経センターの設立という本来の目的に向けて更に燃え続けるものと確信している。ここでは1年のあゆみをふり返るにあたり、最初にこの神経センターの設立までの経過についてのべておく。

### 2. 設立までの経過

進行性筋ジストロフィー症、精神薄弱、脳性麻痺、変性性神経疾患、精神疾患などの精神・神経・筋疾患および発達障害はその多くが原因不明であり治療法もまだ確立されていない。これらの疾患に関しては“進行性筋ジストロフィー症の原因と治療”、“心身障害の発生予防”などの研究が昭和39年以後行われており、昭和47年以後は種々の神経系難病の研究の推進が行われている。しかしながら、これらの疾患の原因究明と治療開発を一層推進するために、医学のみならず関連諸科学を含めた大規模な総合的研究機関を建設する必要があることが各方面から要望されてきた。この様な状況のもとで国立神経センターを作ろうという関係団体の熱意とこの方面の研究に専念していた研究者の希望とが手を結び、神経センターの構想が森山豊先生を中心に検討され始めたのは昭和48年である。昭和49年には厚生大臣官房科学技術審議官室が森山豊委員長を中心に精神・神経・筋・発達障害研究体制検討委員会を設置し、昭和50年に中間報告をまとめている。翌昭和51年国立精神・神経・筋・発達障害センター（仮称）発足のための施設整備費が認められ、具体化の第一歩を踏み

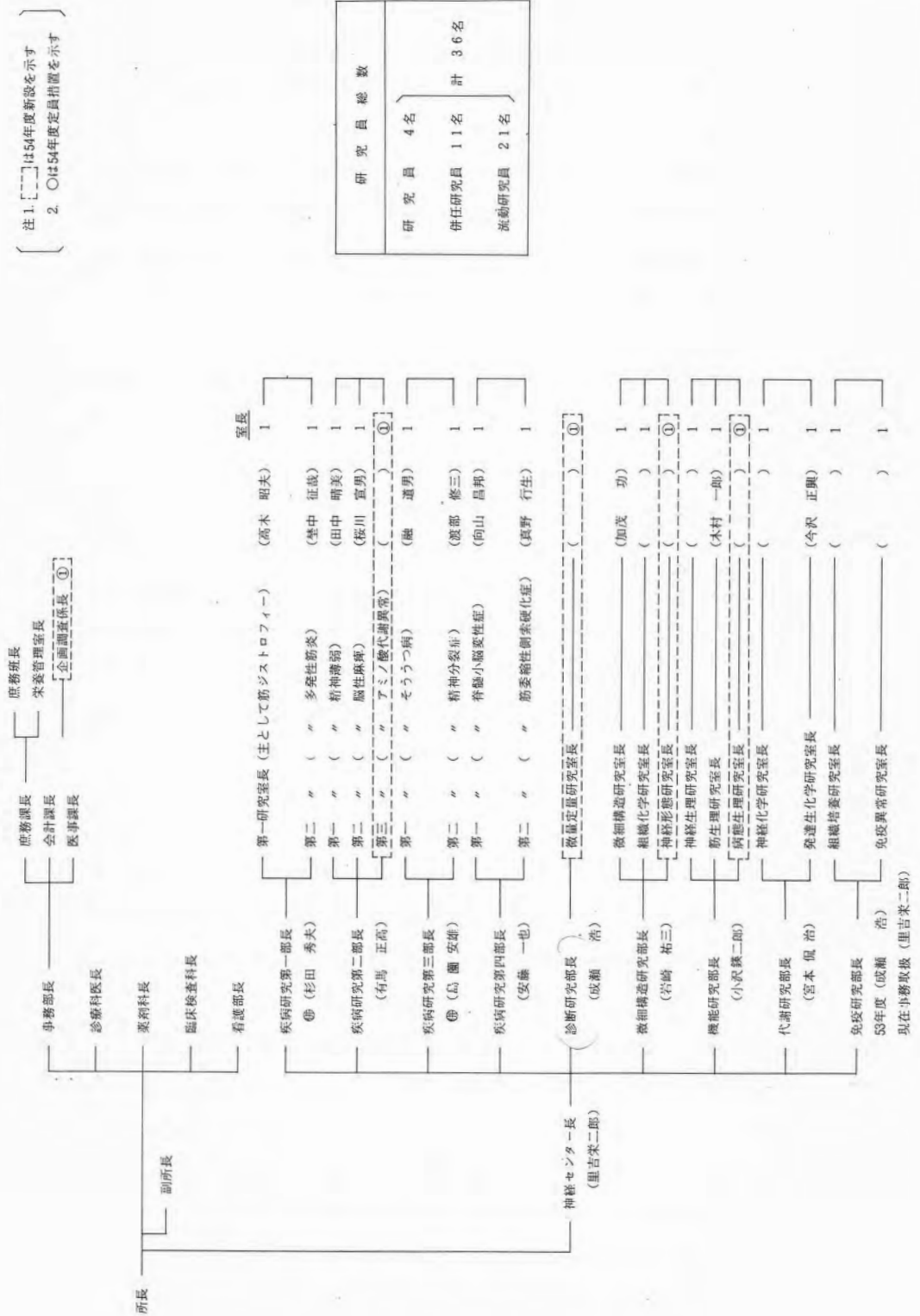
出している。昭和51年1月本センターの設立準備委員会の設置がきまり、16名の委員が厚生省事務次官より委嘱された。委員長は秋元波留夫、副委員長里吉栄二郎、その他委員として島藺安雄、椿忠雄、豊倉康夫、祖父江逸郎、成瀬浩、森山豊、福山幸夫、塚田祐三、勝沼信彦、江橋節郎、生田房弘、黒岩義五郎、山中和、石丸隆治の諸氏である。本委員会は昭和51年1月より8月まで8回(その他小委員会2回)開催され、本センターの基本方針、将来構想、研究所の第一次計画(11研究部)、診療部門の拡充および整備案(神経・筋病棟120床新設)、基礎研究部門、疾病研究部門別の面積配分および必要人員などの検討、研究所の必要機器の検討、病棟新設にあわせて検査部、病理部および外来の増設問題等について熱心な検討が行われた。また本センターの名称については種々の議論の末、国立神経センター(仮称)に決定をみた。その結果は設立準備委員会の中間報告としてまとめられている。(号末の別項1参照)この中間報告を基準として昭和51年8月より第1期工事の基本設計が行われ、昭和52年3月には建築に着手し、昭和53年初めに完成をみたものである。

### 3. 発 足

国立神経センター(仮称)は昭和53年1月1日国立武蔵療養所神経センターとして発足した。建築工事が予定よりややのび、内装その他の整備がほぼ整った昭和53年4月24日小澤辰男厚生大臣の臨席のもとに開所式が挙行された。発足時における神経センターの組織としては表1に示してあるごとく、国立武蔵療養所の一機構として神経センター長以下8部16室の構成である。疾病研究第1部——部長:杉田秀夫(併任)、第1研究室長:高木昭夫、第2研究室長:埜中征哉、疾病研究第2部——部長:有馬正高、第1研究室長:田中晴美、第2研究室長:桜川宣男、疾病研究第3部——部長:島藺安雄(併任)、第1研究室長:融道男、第2研究室長:渡部修三、疾病研究第4部——部長:安藤一也、第1研究室長:向山昌邦、第2研究室長:真野行生、研究員:吉田瑞子、微細構造研究部——部長:岩崎祐三、微細構造研究室長:加茂功、機能研究部——部長:小沢鏝二郎、筋生理研究室長:木村一郎、研究員:萩原康子、代謝研究部——部長:宮本侃治、発達生化学研究室長:今沢正興、研究員:加藤進昌、免疫研究部——部長:成瀬浩、研究員:石井澄和の諸氏が相ついで着任した。昭和53年度における神経センターの定員としては研究職23名、併任研究員20名、流動研究員20名の計63名である。



表1 国立武蔵療養所神経センター組織図



#### 4. 神経センターの組織

昭和53年度は神経センターは8部16室として発足し、流動研究員20名、併任研究員20名の枠内で運営を行ったが、それ以外に賃金研究員7名、賃金職員4名の他、国立武蔵療養所の神経・筋病棟における医師3名が研究生として加わった。

本センターは研究所としての定員は不十分であるが、特色ある制度として流動研究員制度および併任研究員制度の運用をあわせて行って研究を推進することとなっている。更に診療部門としては国立武蔵療養所内に外来を併設し、また新たに国立武蔵療養所第7病棟に神経・筋病棟として40床の入院設備を設置し、臨床研究の推進を計ることになった。

〔流動研究員制度について〕

本センターの特別な機構として、設立準備委員会の趣旨に基づき流動研究員制度が採用された。この運営は神経センターの各部門に於けるプロジェクト研究を中心に、他の医療機関および全国の大学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および人的交流を計るのを目的としている。以上の目的にそって国内および国外からの研究者を受け入れるもので、公務員以外の者を対象としている。任用期間は6ヶ月で、身分は国家公務員非常勤職員である。募集は一般公募とし、選考は研究委員会に於いて決定され、再任をさまたげないことになっている。(号末別項2,参照)。給与の基準としてはA級、B級、C級、D級の4種に分け、A級は研究歴15年以上、教授クラスとして月額30万円、B級は研究歴10年以上、助教授相当で月額25万円、C級は講師級で研究歴5年ないし10年、給与は20万円、D級は研究歴2年ないし5年までの者、助手クラスで月額15万円とし、通勤手当、扶養手当、期末手当などその他の手当は一切支給しない。

#### 5. 活 動

神経センター(研究所)は昭和53年4月以後活動を開始したが、工事や内装および機器の整備に時間がとられ、また内部的にも研究員の補充などのために実際の研究が始まったのは7月前後である。活動を開始するに当たって最も困惑したのは機構の問題とこれに伴う人の問題であった。神経センターは出発当時国立武蔵療養所の下部機構として発足したために事務機構を全く持っていなかった。従って事務はすべて国立武蔵療養所の職員が行い、診療活動も国立武蔵療養所という精神科療養所の一部という形で活動を始めざるを得なかったために当初想像もつかない困難と活動の制限を受けねばならなかった。研究所ないしは神経センターの内容が理解されていないために器材の購入、病棟の整備、外来診療などの運営面では思いもかけない壁につき当ることが多かった。しかし、神経センター各部長および研究員の努力と本省療養所課北川課長以下の方のご支援、浅岡事務部長などのご理解のもとで現在まで比較的順調に活動を行うことができたのは幸いである。なお昭和54年

表 2 神経センター組織

(昭和53年度) 54年3月31日まで

センター長	吉 栄二郎 (53.6.1)	部 長	室 長	研 究 員	研 究 員	流 動 研 究 員	賃 金 職 員	研 究 生
疾病研究第1部	杉田 秀夫 (53.4.1併)	高木 昭夫 (53.5.1転任) 堀中 征哉 (53.7.1転任)	林 恭三 (53.9.1併) 辻藤 眞一 (53.9.1併) 石原 博幸 (53.12.1併)		石川 章一 (53.8.2探) 米本 恭三 (53.11.1探)	○安部和子 (53.10.1探) ○小川啓子 (53.10.1探)		春原静彦 (53.9.1探)
疾病研究第2部	有馬 正高 (53.1.1併) (53.3.1転任)	田中 晴美 (53.5.4転任) 板川 宣男 (53.3.1転任)	関口 時彦 (53.6.1併)		多田 愛子 (53.4.28 ~ 54.3.31退) 青木 樹彦 (53.12.1探) 渡辺 和行 (53.12.18探)	●土橋久子 (53.9.8探)		高田那安 (53.10.1探)
疾病研究第3部	島岡 安雄 (53.7.1併)	嶋 道男 (53.2.1併) 渡部 肇三 (53.5.1転任)			土屋 健二 (53.12.1探 ~ 54.3.31退)	○偶賀宣子 (53.4.17探) ●小松記子 (53.6.22探 ~ 54.3.30退)		
疾病研究第4部	安藤 一也 (53.7.1転任)	向山 昌邦 (53.7.1転任) 真野 行生 (53.7.17探)	間野 忠明 (53.9.1併) 飯田 光男 (53.11.16併)	吉田 瑞子 (53.5.1転任)	古川 昭栄 (53.10.1探 ~ 54.3.31退) 横山 基子 (53.10.1探) 野島 栄穂 (53.12.1探)	●佐藤高志 (53.10.20探) ○松井京子 (53.12.4探)		村本 崇 (53.9.1探)
敬福構造研究室	岩崎 祐三 (53.1.1探)	加茂 功 (53.10.1転任)	林 晴三郎 (53.6.1併) 佐々木公男 (53.11.1併) 仁士 實一 (53.12.16併)		小林 典子 (53.9.1探 ~ 54.3.31退) 金子 行子 (53.9.1探) 相川 久志 (53.11.1探) 渡辺 到 (54.3.2探)	●佐藤愛子 (53.9.8探)		
機能研究部	小沢録二郎 (53.4.1併) (53.5.1転任)	木村 一郎 (54.1.1転任)	小西 史朗 (53.10.16併)	萩原 康子 (54.1.1転任)	三浦 力 (53.10.1探)	○多田啓子 (53.9.1探)		
代謝研究部	宮本 直治 (53.1.1併) (53.7.1昇任)	今沢 正典 (54.3.16転任)	加藤 進昌 (53.5.1転任)		村上 一行 (53.5.1探) 四宮由美子 (53.5.1探)	○中島サカエ (53.5.1探)		
虫咬研究部	成瀬 浩 (53.1.1配置換)	石井 澄和 (53.6.1探)	栗田 広 (53.5.1併)		第々力英美 (53.10.1探) 辻 英生 (53.11.1探 ~ 54.3.31退) 横田惠美子 (53.5.1探) 入江 実 (53.11.1探 ~ 54.3.31退)	○百瀬紗 (53.4.1探)		
センター長室 研究室							大岡 桂子 (53.10.1探) 光村 征子 (53.4.21探)	

54年3月31日まで

度の予算の面では診断研究部の新設と4室の増設および研究員3名の増加が決定し、7月以後には神経センターは9部門、20室として運営される予定である。その構成については表1に示してある。3月31日の現時点で8部長、11室長、4研究員、流動研究員21名（中7名は退職予定）、兼任研究員11名、賃金研究員7名、賃金職員4名、研究生3名を加えて計69名の組織となっている（表2）。

流動研究員：国の内外を問わず優秀な研究者を招聘して研究を推進する目的でこの制度が設けられたが、現在まで米国キャンサス大学神経病理・渡辺到教授を含めて教授2名、助教授1名、講師級を含め若手の研究者18名がこの制度のもとに研究に従事した。その人員については表2に示す通りである。

研究状況：各部門ではそれぞれの研究領域において活発な研究活動が始まり、その成果は漸次明らかにされつつある。なお詳細は各部門毎の業績を参照されたい。概略としては疾病研究第1部は神経・筋疾患、殊に筋ジストロフィー症の生化学的、組織化学的および生理学的研究を中心に、第2部は発生異常による脳障害、殊に胎生アルコール症候群や代謝阻害剤による脳障害等を、第3部は分裂病、うつ病等の生物学的、生化学的研究を、第4部は変性疾患の病態をモデル動物を用いて種々の角度から検討している。基礎部門では神経、筋細胞の微細構造の三次元的解析と細胞膜構造の分析、筋生長因子の研究、実験的脳発達障害の生化学的研究、心身障害児のスクリーニング法の開発的研究などが行われている。

研修活動：本センターはセンター職員の研究活動とともに研究者や専門医に広く門戸を開放し、研究の協力態勢を確立するとともに若い研究者の研修を行うことも目的としている。開設以来すでに2、3の大学や国立武蔵療養所より組織化学、電顕、生化学などの研修や見学が始まっており、それぞれ大いに成果をあげている。

（附） 神経疾患委託研究および神経疾患研究推進委員会：本神経センターにはセンター各部門の研究内容に関連し、また神経センター設立の趣旨にのっとり外部の研究者に研究を委託し、本神経センターと相たずさえて原因不明の脳障害や難病の解明を推進することになっている。この神経センターの研究活動や委託研究を推進するために、別に神経疾患研究推進委員会が設けられており、学識経験者10名と国立武蔵療養所長、神経センター長、厚生省科学審議官、母子衛生局長、公衆衛生局長の計5名の厚生省側の委員が任命されている。その任命は医務局長が行っている。期間は2年で現在のメンバーは表3Aに、53年度委員会議題は表3Bに、その運営図は表3Cに示してある。なお神経疾患研究推進委員会の規程については号末の別項に収録しているので参考にされたい。

(表3-A)

## 神経疾患研究推進委員会委員名簿

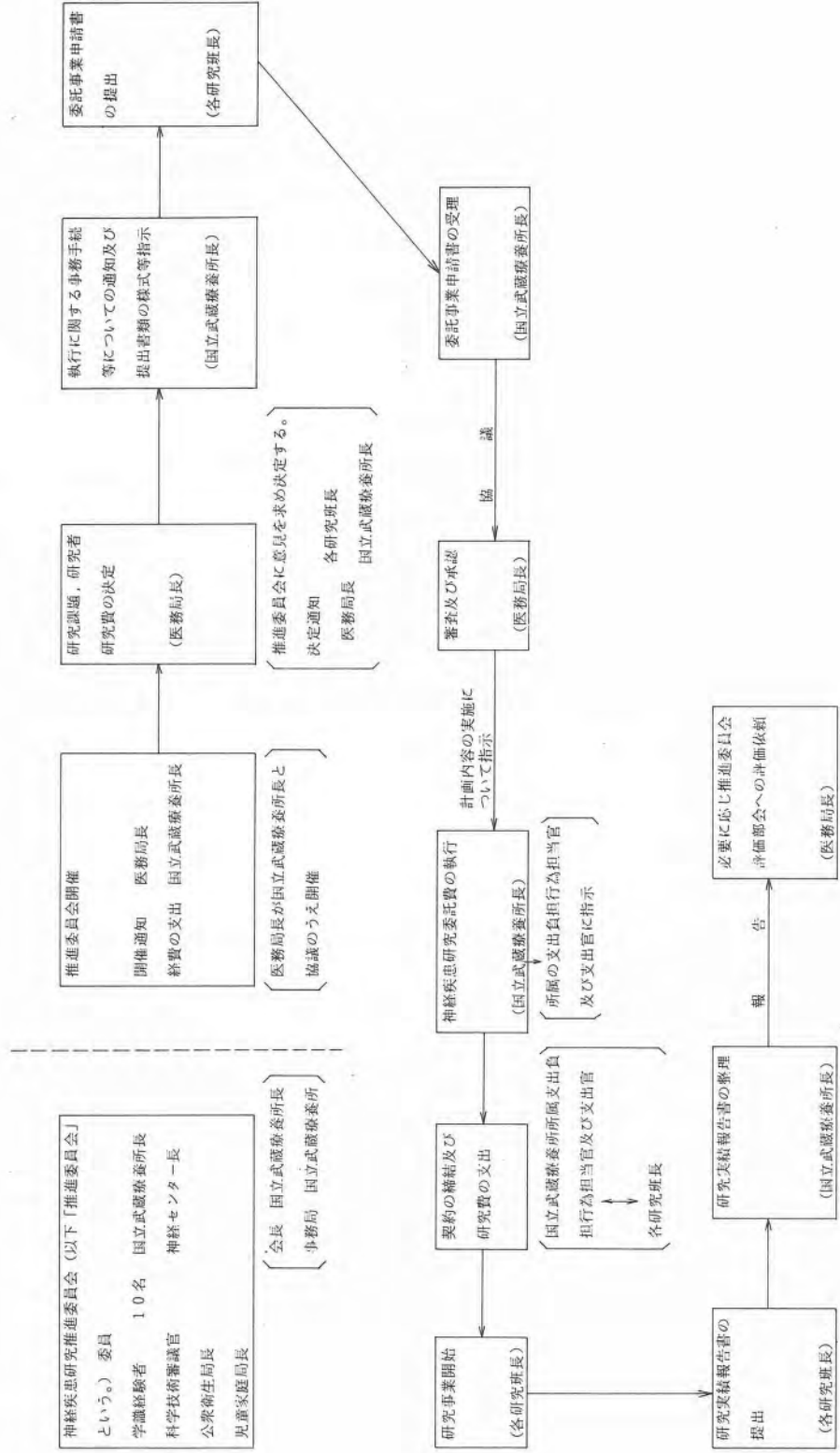
委員名	所属及び役職名
秋元波留夫	国立武蔵療養所名誉所長
江橋節郎	東京大学医学部薬理学教授
島園安雄	東京医科歯科大学医学部神経精神学教授
祖父江逸郎	名古屋大学医学部長
多田啓也	東北大学医学部小児科学教授
塚田裕三	慶応義塾大学医学部生理学教授
椿忠雄	新潟大学脳研究所長
福山幸夫	東京女子医科大学医学部小児科学教授
湊治郎	国立療養所西多賀病院長
山田憲吾	前徳島大学長
大谷藤郎	厚生省大臣官房科学技術審議官
田中明夫	〃 公衆衛生局長
竹内嘉巳	〃 児童家庭局長
猪瀬正	国立武蔵療養所長
里吉栄二郎	国立武蔵療養所神経センター長

(表3-B)

## 昭和53年度神経疾患研究推進委員会議題

開催日	議題
昭・53年11月11日(土)	1) 神経センターの現状について 2) 昭和53年度神経疾患研究委託事業について 3) その他
昭・54年4月20日(金)	1) 神経センターの現状について 2) 昭和54年度神経疾患研究委託費にかかる研究課題の決定について 3) 同委託費にかかる研究課題の公募について 4) 神経疾患研究推進委員会評価部会の設置について 5) その他

表 3-1-C 神経疾患研究推進委員会及び神経疾患研究委託費関係運営図



昭和53年度には総額1億9千万円が委託研究費にあてられ、研究課題としては以下の6課題が選ばれた(表4参照)。

1. 筋ジストロフィー症の基礎的研究(筋ジストロフィー症動物の生産および配分を含む)、班長:東京大学薬理学教授 江橋節郎, 委託費5千万円, 班員31名
2. 筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究, 班長:徳島大学医学部長 三好和夫, 委託費4千万円, 班員44名
3. 筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 班長:名古屋大学医学部長 祖父江逸郎, 委託費4千万円, 班員39名
4. 筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究, 班長:国立武蔵療養所松江病院長 中島敏夫, 委託費2千万円, 班員29名
5. 発生異常による精神遅滞の本態に関する生化学, 遺伝学的研究, 班長:東京女子医科大学医学部小児科学教授 福山幸夫, 委託費2千万円, 班員10名, 研究協力班員11名
6. 精神障害の生物学的研究(脳内の物質的変動を中心として), 班長:東京医科歯科大学医学部神経精神学教授 島藺安雄, 委託費2千万円, 班員10名

初年度のために研究費の配分その他書類上の手続きが遅れたが、各班が昭和54年2月下旬から3月上旬にかけてそれぞれ班会議を開き、近くその業績が印刷出版される予定である。

昭和54年度には委託研究費は1億円の増額をみたので総額2億9千万円となり、研究課題も4課題ふえ計10課題となって研究を推進する予定である。

## 6. 診療業務

本センターの開設と同時に外来および病棟を開いたが、療養所のX線装置その他の検査設備と体制は極めて不備であり、療養所職員の理解と協力も不十分なために診療活動は制限され、スムーズに進まなかった。幸い本省のご厚意でCTスキャン、テレビレントゲン、血管連続撮影装置などが導入され、やや改善をみたが、技師や看護体制の不備のために、センターの研究に最も重要な診療活動はまったく不十分なのが現状である。しかし、昭和54年度初めからは神経内科に加え、神経小児科も週2回の外来活動を始め得たために患者の数も次第にふえ、また病棟にもかなりの患者を収容しうる状態となってきている。

病院部門については設立準備委員会でも十分なる討議が行われず、将来計画についての十分な結論が得られていないために目下検討中であるが、極めて多くの問題が残されている。外来部門でいえば①外来診療面積が極めて狭いこと②関連領域の専門医(脳神経外科, 神経眼科, 神経耳鼻科, 放射線科など)のないこと, および放射線部, 中央検査室, その他各科の整備および手術室の不備

表 4 昭和53年度神経疾患研究委託費研究課題一覧

研究課題	班 長	備 考
1. 筋ジストロフィー症の基礎的研究 (筋ジストロフィー症動物の生産および配分を含む)	東京大学医学部 薬理学教授 江 橋 節 郎	(委託費額) (班員数) 5,000万円 31名
2. 筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究	徳島大学医学部長 (内科学教授) 三 好 和 夫	4,000万円 44名
3. 筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究	名古屋大学医学部長 (内科学教授) 祖父江 逸 郎	4,000万円 39名
4. 筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究	国立療養所松江病院長 中 島 敏 夫	2,000万円 29名
5. 発生異常による精神遅滞の本態に関する生化学, 遺伝学的研究	東京女子医科大学医学部 小児科学教授 福 山 幸 夫	2,000万円 10名 + 研究協力者 11名
6. 精神障害の生物学的研究 (脳内の物質的変動を中心として)	東京医科歯科大学医学部 神経精神学教授 島 園 安 雄	2,000万円 10名



など③看護要員が不足のために毎日の診療が行えないこと④レントゲン技師、薬剤士、理学療法士などパラメディカルスタッフの不足などがあげられる。従って将来外来患者が増加した暁には診療活動にかなりの困難が予想される。病棟部門についても第1年目は主として精神病看護の訓練しか受けていない看護婦を中心として病棟の看護体制が組まれたために患者看護について問題が多かったが、この点については現在では徐々に改善されつつある。しかしながら最も問題になる点は現在の療養所側の看護体制では救急患者の処置は不可能であり、最も緊急を要する神経内科ないしは神経小児科の患者の収容が不可能な点である。今後こうした看護体制の整備について十分な対策を講じる必要がある。

## 7. 研究部門の将来計画

神経系もしくは筋に障害をもつ疾病の本態解明をめざし、臨床研究部と基礎研究部が並行して発展、充実するように将来計画案が練られてきた。疾病研究部は、療養所診療部門とも協力し、必要に応じて診療検査にも参加し、患者からの情報に対応した研究の方向づけを行うように努力してきた。基礎部門は、疾病の本態、治療の解明に必要な基礎的知見の集積と技術開発をめざし、常時、臨床研究部と意見の交換や共同研究を行っている。

昭和53年度に臨床・基礎それぞれ4部門計8部門で発足し、54年度に1部門追加されて計9部門となる予定である。多数の患者から一刻も早い解決が要請されている疾病の種類は多く、また、追究の手段が詳細になるほど多くの専門家の協力が必要になるが、当面、緊急に対応すべき疾病と基礎的な開発が必要な部門を考慮して表5のような将来計画案を立案している。

## 8. 今後の発展と問題点

神経センターは発足してまだ1年を経た段階であるので今後の見通しについては予側することはできないが、私どもの努力による研究成果の向上によりこの推進ができるものと考えている。ただ神経センターの発展を推進する上に支障となるような問題点もかなり多いので、それらの点をできるだけ早く解消することも必要である。最も問題なのは人的面での不足であり、センター研究員の増加と診療部門に於ける各診療科の増設、診療要員の増加および設備の充実が、将来の国立神経センターとしてあるべき姿になるには絶対的に必要であり、そのためには神経センター職員一同が関係団体の協力をえて、一日も早く国立神経センターに名実ともに移行することが当面の急務であると考え次第である。

表 5 研究部門将来計画

部	室 名	主として行う研究テーマ
疾病研究第 1 部 (主として筋疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>筋ジストロフィー</li> <li>筋炎および筋無力症</li> <li>先天性筋疾患</li> </ol>	<p>筋ジストロフィーの病因の解明と治療法の研究</p> <p>筋炎および筋無力症の病因, 病態生理, 治療法の研究</p> <p>先天性筋疾患の分類, 成因, 代謝, 治療の研究</p>
疾病研究第 2 部 (主として発生・発達障害疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>精神遅滞</li> <li>運動感覚発達障害</li> <li>奇形症候群</li> </ol>	<p>精神遅滞の機序の生化学, 形態学, 症候学的研究と対策</p> <p>運動感覚発達障害の生化学, 形態学, 症候学的研究と対策</p> <p>脳奇形および随伴症状の発現機序の研究と予防対策</p>
疾病研究第 3 部 (主として精神疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>精神分裂病</li> <li>躁うつ病</li> <li>非定型精神病</li> </ol>	<p>精神分裂病の成因の生化学的および薬理学的研究</p> <p>躁うつ病の成因の生化学的および薬理学的研究</p> <p>非定型精神病の病態と成因に関する生理学および生化学的研究</p>
疾病研究第 4 部 (主として変性性神経疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>脊髄小脳変性症</li> <li>運動ニューロン・および末梢神経疾患</li> <li>錐体外路疾患</li> </ol>	<p>脊髄小脳変性症の成因, 病態の解明と治療法の研究</p> <p>運動ニューロン・末梢神経疾患の成因, 病態の解明と治療法の研究</p> <p>パーキンソン病などの錐体外路疾患の原因, 病態の解明と治療法の研究</p>
疾病研究第 5 部 (主として先天代謝異常症)	<ol style="list-style-type: none"> <li>遺伝生化学</li> <li>分子病</li> <li>治療開発</li> </ol>	<p>先天代謝異常症の遺伝生化学に関する研究</p> <p>酵素蛋白異常などを伴ういわゆる分子病の本態解明に関する研究</p> <p>先天代謝異常症の治療の開発に関する研究</p>
疾病研究第 6 部 (主として脳器質疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>第 1 研究室</li> <li>第 2 研究室</li> <li>第 3 研究室</li> </ol>	<p>多発性硬化症などの脳髄性疾患, 中毒性神経疾患, 脳炎などの中枢神経感染症, 脳血管障害, 脳腫瘍, 脳外傷, 初老期および老年期などの多くの脳器質</p>

部	室名	主として行う研究テーマ
		疾患につき適時これらの疾患の本態および治療法につき研究する
疾病研究第7部 (主として染色体異常性疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 常染色体異常症</li> <li>2. 染色体切断症候群</li> <li>3. 染色体構造</li> </ol>	<p>ダウン症候群などの常染色体異常症の成因, 予防, 治療に関する研究</p> <p>染色体の不安定性を伴う疾患の成因, 予防, 治療に関する研究</p> <p>染色体の分析技術の開発と構造の個体差などに関する研究</p>
疾病研究第8部 (主として発作性疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本態性てんかん</li> <li>2. 症候性てんかん</li> <li>3. 発作性脳幹障害</li> </ol>	<p>原因不明(本態性)てんかんの成因に関する生理学および生化学的研究</p> <p>種々の脳障害に基づくてんかん, 特に難治性てんかんの本態, 治療に関する研究</p> <p>ナルコレプシーなど脳幹性の意識・睡眠障害の本態, 治療に関する研究</p>
診断研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 微量定量</li> <li>2. 新生児スクリーニング</li> <li>3. 発達異常診断開発</li> </ol>	<p>生体異常成分の微量測定法の開発に関する研究</p> <p>代謝異常等の新生児期早期診断に関する研究</p> <p>精神発達障害, 自閉症などの早期診断に関する研究</p>
疾患モデル動物用開発研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. モデル動物診断</li> <li>2. モデル動物遺伝解析</li> <li>3. モデル動物生産</li> </ol>	<p>神経・筋疾患モデル動物の開発に関する研究</p> <p>神経・筋疾患モデル動物の遺伝的因子の分析</p> <p>神経・筋疾患モデル動物の生産と維持</p>
疫学研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 疾患統計調査</li> <li>2. 遺伝疫学</li> <li>3. 実験疫学</li> </ol>	<p>神経・筋疾患の発生率, 有病率, 死亡率等に関する調査</p> <p>神経・筋疾患の遺伝, 遺伝子頻度, 外因等の分析</p> <p>疫学的に推定される諸因子と疾病の関連に関する実験的研究</p>

部	室名	主として行う研究テーマ
微細構造研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 超微構造</li> <li>2. 微細組織化学</li> <li>3. 生体膜</li> </ol>	<p>神経・筋組織における正常および病的構造の電子顕微鏡による研究</p> <p>細胞・組織内の元素分布の変動の分析電顕による解析と構造・機能の関連に関する研究</p> <p>生体膜の構造および抗原・レセプター分布の免疫学的手法による解析</p>
機能研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 筋生理学</li> <li>2. 神経生理学</li> <li>3. 病態生理学</li> </ol>	<p>筋収縮およびそれに関連する機能の生理学的研究</p> <p>神経の興奮・伝導およびそれに関連する機能の生理学的研究</p> <p>神経系・筋疾患における機能変化の生理学的研究</p>
代謝研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 神経化学</li> <li>2. 発達生化学</li> <li>3. 細胞化学</li> </ol>	<p>神経系の化学的構成および代謝機構の研究</p> <p>神経系の発達に伴う生体物質の代謝機構の変動に関する研究</p> <p>ニューロン・グリアなどの神経系の細胞における生化学的調節機構の研究</p>
免疫研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 免疫発現機構</li> <li>2. 免疫化学</li> <li>3. 免疫異常</li> </ol>	<p>免疫発現機構の細胞学的および免疫化学的研究</p> <p>免疫関連因子の化学的構造と機能に関する研究</p> <p>神経・筋疾患における免疫異常の解析と制御機構に関する研究</p>
分析化学研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生体物質分析</li> <li>2. 物質構造解析</li> <li>3. 生物有機化学</li> </ol>	<p>未知の生体物質の分離および化学構造の研究</p> <p>生体高分子物質の構造のX線回折、核磁気共鳴、電子スピン共鳴などによる研究</p> <p>生体物質とその近縁物質の化学合成と、これを用いて生体物質の化学反応機構の研究</p>
薬物作用研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞薬理</li> <li>2. 発生薬理</li> </ol>	<p>細胞内における薬物の反応機構に関する研究</p> <p>発生、分化の過程における薬物作用の変動の研究</p>

部	室 名	主として行う研究テーマ
	3. 薬物代謝	生体内における薬物代謝の機構に関する研究
発生生物学 研 究 部	1. 細胞分化 2. 分子発生 3. 発生生理	発生過程における細胞分化の機構の生理学的および生化学的研究 発生過程における核酸・蛋白質などの機能の分子レベル的研究 発生・発達に伴う生体機能の制御機構に関する研究
生体工学研究部	1. 生体情報 2. 機器開発	生体情報の受容, 制御および動作発現に関する電子工学的研究 神経・筋疾患に対する医用機器の開発と応用

---

## II 研 究 概 要

---

## 1. センター長室

## (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

## a. 原著

- ① 里吉宮二郎ほか: 脳性および脊髄性痙性麻痺に対する dantrolene sodium の治療効果 — 二重盲検法による検討 — . 医学のあゆみ, 104 : 294, 1978
- ② 里吉宮二郎, 佐久 昭, 春原経彦, 平井敏雄: 多発性硬化症の特殊例について. 臨床神経, 18 : 678, 1978
- ③ 里吉宮二郎, 木下真男, 中里 厚, 佐久 昭: 各種神経疾患に対する Dantrolene Sodium の使用経験. 診断と治療, 66 : 2333, 1978
- ④ 里吉宮二郎: 全身こむら返り病の確立まで (第19回日本神経学会総会会長講演). 臨床神経, 18 : 731, 1978
- ⑤ 里吉宮二郎: 筋疾患の臨床 (第75回日本内科学会講演会 宿題報告). 日内会誌, 67 : 1465, 1978
- ⑥ Satoyoshi, E.: A syndrome of progressive muscle spasm, alopecia, and diarrhea. Neurology, 28 : 458, 1978

## b. 著書

- ① 分担 里吉宮二郎: 筋肉疾患. 神経・筋疾患の遺伝 (八瀬善郎, 荒木淑郎編), 医学書院, 東京, 1978, p. 293
- ② 分担 里吉宮二郎, 若田宣雄: 骨髄腫の神経症状. 内科シリーズNo.28 骨髄腫のすべて (三好和夫編), 南江堂, 東京, 1978, P. 165
- ③ 里吉宮二郎, 宇尾野公義編: 症例による難病へのアプローチNo.5 重症筋無力症.  
(財)医学研究振興財団, 東京, 1978
- ④ 分担: 里吉宮二郎: 全身倦怠感. Pfizer Medical Review, No.4 外来診療のポイント20症候の診断と治療, 台糖ファイザー(株), 1978, P. 24

## c. 綜説

- ① 里吉宮二郎, 若田宣雄: 神経疾患の病態生理. 看護技術, 24 : 98, 1978
- ② 里吉宮二郎: 里吉病 (全身こむら返り病). 日本臨床, 36 : 1744, 1978
- ③ 里吉宮二郎: ミオパチーの分類とベッドサイドにおける診断の進め方. 臨床科学, 14 : 811, 1978
- ④ 里吉宮二郎: 全身こむら返り病. 神経進歩, 22 : 833, 1978

- ⑤里吉宮二郎，中里 厚：Myasthenic syndrome. 代謝，15(3):眼で見るページ168，1978
- ⑥里吉宮二郎：重症筋無力症の診断と対策（第32回国立病院療養所総合医学会総会シンポジウム—神経筋疾患の診断と対策—）. 医療，32：876，1978
- ⑦里吉宮二郎：重症筋無力症. 日本医師会雑誌，80(8)：病気の免疫学 [12]，1978
- ⑧向山昌邦，里吉宮二郎：神経痛—鑑別診断を中心に. 総合臨牀，27：2874，1978
- ⑨里吉宮二郎，真野行生：末梢性運動機能障害の内科的療法. 日本臨牀，37：530，1979
- ⑩里吉宮二郎，春原経彦：色素沈着，剛毛，免疫蛋白異常を伴うニューロパチー. 内科，43：474，1979

d. 症例報告

- ①佐久 昭，若田宣雄，渡部一博，里吉宮二郎，木下真男：甲状腺機能低下症に伴う運動失調—4症例の検討—. 内科，41：155，1978
- ②里吉宮二郎，木下真男，若田宣雄，石田哲郎，国府田幸夫：Hemichorea 4例の臨牀的検討. 最新医学，33：290，1978
- ③佐久 昭，木下真男，里吉宮二郎：特異な臨牀像を呈した Bartter 症候群とその父親にみられた低カリウム血症. 日内会誌，67：860，1978
- ④春原経彦，佐久 昭，木下真男，里吉宮二郎：限局性大脳病巣に伴った mirror writing の一例. 臨床神経，18：525，1978
- ⑤若田宣雄，石田哲郎，高沢靖紀，木下真男，里吉宮二郎：Action myoclonus に対するクロラゼパムの効果. 東邦医学会誌，25：906，1978
- ⑥木下真男，里吉宮二郎，土屋 裕：Lowe 症候群における異常運動. 最新医学，34：291，1978

e. その他

- ①里吉宮二郎，川崎研一：Guillain - Barré 症候群. Medical Technology，6：161，1978
- ②里吉宮二郎：歴史と将来への展望. 現代医療，10：680，1978
- ③里吉宮二郎：全身こむら返り病（里吉病）. 薬の知識，28（12），1978

(2) 学会発表 (1978. 5. 1～1979. 3. 31)

a. 特別講演・シンポジウム

- ①里吉宮二郎：筋疾患の臨牀. 第75回日本内科学会総会・宿題報告，福岡，5.14，1978
- ②里吉宮二郎：全身こむら返り病の確立まで. 第19回日本神経学会総会・会長講演，東京，5.31，1978

b. 国際学会



- ① Satoyoshi, E. & Wakata, N: Round Table Discussion 1. — Ocular toxicology. Mechanism of neurotoxicity by antibiotics. 23rd International Congress of Ophthalmology. Kyoto, May 14-20, 1978
- ② Satoyoshi, E.: Symposium. “Adynamie und Myotonie” endogene und exogene Anomalien der Muskelfunktionen. Der Symptomencomplex des Progressive Muskel Spasmus, Aplopecia und Diarrhoe. Mitglieder der Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.v. und den wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft “Bekämpfung der Muskelkrankheiten” e.v. Würzburg, June 15-17, 1978
- ③ Satoyoshi, E. & Kinoshita, M: Oculopharyngodistal myopathy, A type of muscular dystrophy. 4th International Congress on Neuromuscular Diseases. Montreal, Sept. 17-21, 1978
- ④ Satoyoshi, E. & Wakata, N: Chloramphenicol neuropathy and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. 4th International Congress on Neuromuscular Diseases. Montreal, Sept. 17-21, 1978
- ⑤ Pirskanen, R., Hammarstrom, L., Lefvert, A.K., Matell, G., Nakazato, A., Ono, A., Osterman, P.O., Ramsay, M., Smith, E., Satoyoshi, E. & Wedlund, J.E: Receptor antibody findings (AChR-ab), HLA-Types and clinical forms in Japanese, Finnish and Swedish patients with myasthenia gravis (MG). 4th International Congress on Neuromuscular Diseases. Montreal, Sept. 17-21, 1978

## c. 一般学会

- ① 亀井敦行, 木下真男, 里吉宮二郎, 鈴木雅人: Ragged red fibers に関する研究. 第19回日本神経学会総会, 東京, 5. 31, 1978

## (3) 班会議

- ① 里吉宮二郎, 春原経彦, 佐久 昭, 荒木 洋, 岩崎泰雄: Idiopathic Neuropathy. 厚生省特定疾患・多発性硬化症調査研究班, 昭和53年度総会, 東京, 1. 19, 1979
- ② 里吉宮二郎, 岩崎祐三: MS 患者の末梢血T細胞の subpopulation. 文部省特定研究(難病)「脱髄性脳脊髄炎および神経炎の免疫学およびウイルス学的研究」研究班, 昭和53年度班会議, 東京, 1. 20, 1979
- ③ 里吉宮二郎, 亀井敦行, 中里 厚, 木下真男, 土屋雅春, 水野嘉夫, 吉田 威, 村岡松生, 小野明, Matell, G. & Pirskanen, R.: MGにおける抗ACh 受容体抗体価. 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班, 昭和53年度班会議, 東京, 1. 27, 1979
- ④ 里吉宮二郎, 玉置憲一, 土屋雅春, 水野嘉夫, 小田義英, 栗田 健, 村岡松生, 田中 義, 相磯貞和, 吉松 博, 島袋嘉修, 小野 明, 中里 厚: 重症筋無力症における胸腺摘出術の予後調査. 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班, 昭和53年度班会議, 東京, 1. 27, 1979

## 2. 疾病研究第1部

### 1. 研究室の概要

本研究部門の主研究テーマは神経筋疾患に関するもので、生化学的研究(杉田, 石浦), 病態生理学的研究(高木), 病理学的研究(埜中, 春原)の三研究室に分かれている。

昭和53年4月神経センター開設時に杉田秀夫が部長(東大神経内科助教授兼任)に就任, 5月1日高木昭夫が第1研究室長, 7月1日埜中征哉が第2研究室長に就任した。8月からは石浦章一が流動研究員として生化学的研究に従事している。研究補助員として, 安部和子, 小川敬子が10月より, 岡本真美が54年4月1日より加わり, 現在常勤の職員は総勢7名である。臨床系第7病棟の春原経彦, 高田邦安(疾病研究第2部)も研究生として毎日研究に参加している。そのほか兼任研究員として林恭三(京大助教授), 遠藤実(東北大学教授), 米本恭三(慈恵医大助教授), 石原伝幸(東埼玉病院医長), 研究生として藤野修(日本医大小児科)の諸氏が研究部門に参加し, 研究面などで多大な支援をうけている。米本, 石原, 藤野の三氏は少なくとも週一回研究室に顔を出され, 研究を共にしている。

研究所が開設されまだ日が浅いために, 研究室に外部より短期研修に来る人は少ないが, 大谷宜彦(熊本大学)が54年2月5日より1週間, 松名豊次郎(鳥取大学)が2月19日より2週間研究生生活を過ごされた。

第1部門の行事は毎週火曜日昼食会, その後約1時間セミナーを開き, 現在進行中の研究の紹介, 将来計画を話し合っている。部長が東大との兼任であるが, 最低月・火曜日の2日は共に研究することにし, 他の日も連絡を密にとり支障がないよう努力している。

研究器材もほとんど整い, また人材も充分とまではいかなくとも揃いつつあり, 互いに協力し合っ研究成果は上りつつある。目標は世界に先がけての筋ジストロフィーの原因の早期究明である。

### 2. 研究テーマとその概要

#### (1) 筋ジストロフィー症の原因の究明と治療開発に関する研究(杉田, 石浦)

筋ジストロフィー症の原因を生化学的に追求することを目的としている。昭和53年度は, 筋肉の変性をもたらす原因の一つとして蛋白質分解酵素の作用に着目し, Duchenne型筋ジストロフィー症に特異的なトロポニンの分解に関与するものとして $\text{Ca}^{2+}$ 依存性中性プロテアーゼ(CANP)の性質を明らかにした。また初めて精製されたCANPを使ってその阻害剤を探し, E-64が少量でかつ不可逆的に失活させることを見出した。このE-64のin vivoにおける効果

は、in vitro の時と同様、CANPの活性を抑えることをジストロフィーチキンで証明した。またE-64がジストロフィーチキンで臨床的に進行を抑制する結果も得たので今後投与方法など検討し、治療開発に研究を進めていく予定である。

## (2) 各種ミオパチー（主として先天性ミオパチー，代謝異常によるミオパチー）の生化学的研究（石浦，杉田）

主テーマ(1)に付随したものであるが，少量のサンプル（筋0.1～0.2g）からの筋構造蛋白質の分離や，生体内諸酵素の活性測定スクリーニングを行ない，各種ミオパチーの病因追求の研究を行なっている。本年は最近注目されている治療可能なlipid storage myopathyの筋におけるcarnitine など酵素欠損の所在を明らかにする態勢を整えている。またネマリンミオパチーやcentral core病の筋蛋白分析をも行ないその病因を追求している。

## (3) 筋ジストロフィーの病因に関する病態生理学的研究（高木）

### a. 筋ジストロフィー鶏の骨格筋について

skinned fiber 標本を使用して病態生理的解析を行なった。その結果，比較的初期の病態として筋小胞体よりCa 濾出の亢進している事実を指摘した。

b. ヒトの筋ジストロフィー，とくにDuchenne 型に関しても，a)と同様の分析を行なっている。Duchenne 型の生検筋よりskinned fiber を作成して，収縮系の $Sr^{2+}$ に対する感受性を検討すると，正常筋の如くタイプ1あるいはタイプ2線維と分類されない中間型の筋線維が多数存在した。

## (4) 悪性高熱を呈するミオパチーに関する研究（高木）

本症の骨格筋は対照より低濃度のハロセンにより筋収縮を発生する事実を症例を追加して確認した。本症の素因者の発見ないし確認する方法の開発に努力している。skinned fiber 標本を使用するin vitro でのハロセンやカフェインの感受性テストが有効ようである。

## (5) クロールプロマジンの骨格筋に対する作用（高木）

向精神薬のクロールプロマジンは $10\sim 30\mu M$  の低濃度にて骨格筋に種々の著明な影響を及ぼした。まずCa の小胞体による摂取を抑制し，Ca の遊離を発生させる。高濃度では小胞体機能を不可逆的に破壊する。収縮系ことにトロポニンに作用してCa による活性化を増強する。向精神薬による悪性症候群の病態に関連しても興味ある事実と思われる。

## (6) 進行性筋ジストロフィー症における筋線維壊死の発生機序に関する研究

(埜中, 高田)

進行性筋ジストロフィー症の生検筋には過度に収縮した“opaque 線維”というものが多数認められる。この線維は従来人工産物との考えが強かったが、これはカルシウム染色で陽性であり、単なる人工産物とは考えられない。この線維は多分筋線維膜の透過性亢進により、Caの筋線維内への流入が起り過度に収縮したものと思われる。電子顕微鏡的にもこの線維は過度に収縮しており、さらにZ-線が消失している。この事実はCaの流入により過度に収縮した線維内で何らかの蛋白分解酵素(CANPなど)が働き、まずZ-線の消化が起り、筋線維が壊死に陥入っていくことを示している。今後この“opaque 線維”の高圧電子顕微鏡下の観察と、x-ray microanalyzerによるカルシウムの証明を計画している。

## (7) Werdnig - Hoffmann 病の病因に関する実験的研究 (埜中)

現在迄 Werdnig - Hoffmann 病の病因について脊髄根の病変に注目し研究を進めて来た。その実験的証明としてラットの脊髄根に傷害を加え実験モデルを作ることに成功した。その実験モデルを使用し脊髄根、脊髄、骨格筋の組織学的検索を進め、ヒト Werdnig - Hoffmann 病類似の所見を得ている。現在例数を重ねて検討中である。

## (8) 先天性ミオパチーの病理発生に関する実験的研究 (春原, 高木, 石浦)

モルモットやラットのアキレス腱を切断するとひらめ筋にネマリン小体, central core が出現し、ヒトのネマリンミオパチー, central core 病類似の所見を呈する。この実験モデルは先天性ミオパチーの病因を探るのに極めて重要なヒントを与えてくれる。現在切断後経時的に筋を採取し、組織学的、組織化学的に検索してその病理発生につき検討している。さらに罹患筋の構造蛋白の分析(石浦)、skinned fiberによる病態生理(高木)も協力態勢の下で行なっている。

## (9) 廃用性萎縮筋の病態生理、組織化学的研究 (米本, 高木, 埜中)

モルモット後肢にギプスを装着し、週単位で経時的な筋をとり出し、その病態生理をskinned fiber法で検討している。disuseにより赤筋であるヒラメ筋により著明な萎縮が生ずる。しかし収縮系や内部膜の機能は対照肢と差違はなく、simple atrophyである。

## (10) 神経筋の組織学的、組織化学的研究 (石原, 埜中)

ラットの神経を切断した後の骨格筋の変化を経時的に病理学的に検討している。ヒト神経疾

患の生検筋ではしばしば神経原性によるものか判断を決し難いものがある。神経を切断した筋では esterase 染色 ( nonspecific esterase , cholinesterase ) で活性が高くなることに注目し、まず実験的な裏付けを行ない、ヒト罹患筋への応用を計画している。神経の完全切断では esterase 活性上昇は切断後 1～2 週間認められるのみである。今後部分的神経切断など方法を種々組み合わせ検討する。

#### (11) その他

疾病研究第 1 部門では以上のような基礎的研究のほか、臨床例より得られた生検筋の病理学的診断をも行なっている。症例数は昭和53年度は29例であったが、最近では急速に増加しつつある。生検筋は病理学的検索と併せて、生化学的検索、skinned fiber 法による検索をも行ない臨床医が適確な診断を下せるよう協力している。また末梢神経、皮膚、結膜生検による病理学的診断をも少数例ながら行なっている。

### 3. 研究業績

#### (1) 論文 (1978. 1. 1～1979. 3. 31)

##### a. 原書

- ① Ebashi, S. & Sugita, H. : The role of calcium in physiological and pathological processes of skeletal muscle. Proceedings of the IVth International Congress of Neuromuscular Diseases, Excerpta Medica, Amsterdam, 1979 (in press)
- ② Takagi, A., Yonemoto, K. & Sugita, H. : Single-skinned human muscle fibers: Activation by calcium and strontium. Neurology, 28: 497, 1978
- ③ Chou, S. M. & Nonaka, I.: Werdnig-Hoffmann disease : Proposal of a pathogenetic mechanism. Acta Neuropathol. (Berl.), 41: 45, 1978
- ④ Ishiura, S. , Murofushi, H., Suzuki, K. & Imahori, K.: Studies of a calcium-activated neutral protease from chicken skeletal muscle. I. Purification and characterization. J. Biochem., 84: 255, 1978
- ⑤ 杉田秀夫, 清水輝夫, 真崎知生 : ニワトリ胸線 myoid cell 中のミオシンについて——免疫学的研究. 神経内科, 9 : 339 , 1978.
- ⑥ 杉田秀夫, 清水輝夫, 石浦章一, 片本哲郎, 鈴木宏一 : 筋ジストロフィー症の筋構造蛋白の変性と  $Ca^{++}$  プロテアーゼ. 筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究 (沖中班) 昭和52年度報告書, 1978, p.299

- ⑦高木昭夫：筋ジストロフィー鶏の肥大線維. Skinned fiber 法による研究. 同上, p.119.
- ⑧杉田秀夫, 高木昭夫：筋ジストロフィー鶏. Skinned fiber法による研究. 文部省特定研究「難病」班 昭和52年度報告書, 1978, p.265
- ⑨杉田秀夫, 島田康夫, 清水輝夫, 作田学, 高橋和郎：ウシ胸線 myoid cell の生化学的研究. 重症筋無力症の成因・治療及び予防に関する研究 昭和52年度報告書, 1978, p.134
- ⑩桝中征哉, Chou, S. M. : Werdnig-Hoffmann 病罹患筋の組織化学的検討—— 実験動物との対比を中心として——. 臨床神経, 18 : 491, 1978
- ⑪桝中征哉, 宇根幸治, 松石豊次郎, 長尾秀夫：小児神経筋疾患の生検筋にみられる II C 型線維の意義について. 脳と発達, 10 : 439, 1978
- ⑫春原経彦：神経疾患における髄液蛋白成分に関する研究—— 免疫グロブリンを含む14種類の髄液蛋白の検討——. 臨床神経, 18 : 321, 1978
- ⑬吉里宮二郎, 佐久昭, 春原経彦, 平井敏雄：多発性硬化症の特殊例について. 臨床神経, 18 : 678, 1978
- ⑭今堀和友, 鈴木紘一, 石浦章一：カルシウム依存性中性プロテアーゼの精製, 特異性と阻害に関する研究. 筋ジストロフィー症の病因に関する研究 (沖中班) 昭和52年度報告書.1978, p.128  
b. 著書 (分担執筆)
- ① *Nonaka, I. & Chou, S. M.*: Congenital muscular dystrophy, in Handbook of Clinical Neurology, ed. by Vinken, P. J. & Bruyn, G. W., Vol 42. North-Holland Pub. Co., Amsterdam, 1979 (in press)
- ②桝中征哉：変性疾患と髄液. 小児科 Mook, No.4, 金原出版, 東京, 1978, P. 215  
c. 総説
- ①杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症研究の進歩. 神経進歩, 22 : 825, 1978
- ②杉田秀夫：遺伝性ミオパチーの病因論——筋ジストロフィーを中心に——. 代謝, 15 : 725, 1978
- ③杉田秀夫： $\alpha$ -bungarotoxin と Ach 受容体. 神経内科, 8 : 207, 1978
- ④高木昭夫, 栗崎博司：悪性高熱と骨格筋. 神経内科, 8 : 434, 1978
- ⑤高木昭夫：悪性高熱と骨格筋. 神経進歩, 22 : 835, 1978
- ⑥高木昭夫：最近注目されているミオパチー(1) Malignant Hyperthermia. 臨床科学, 14 : 839, 1978
- ⑦清水輝夫, 杉田秀夫, 大日方昂, 真崎和生：筋収縮蛋白の発生とその異常. 代謝, 15:1147, 1978
- ⑧桝中征哉：Adrenoleukodystrophy. 日本臨牀, 36 : 1704, 1978
- ⑨木下真男, 春原経彦：全身性疾患によるミオパチー. 臨床科学, 14 : 831, 1978

⑩ 里吉宮二郎, 春原経彦: 色素沈着, 剛毛, 免疫蛋白異常を伴うニューロパチー. 内科, 43 : 474, 1979

d. 症例報告

① 葛原茂樹, 金沢一郎, 中西孝雄, 朝長正徳, 杉田秀夫: Centronuclear (myotubular) myopathy の1成人例——生検筋の組織学的, 生化学的研究——. 臨床神経, 19 : 8, 1979

② 宇根幸治, 埜中征哉, 松石豊次郎, 豊福照子, 竹下研三: 先天性筋線維タイプ不均等症 (congenital fiber type disproportion) の1例——その組織所見を中心として——. 脳と発達, 11 : 65, 1979.

③ 春原経彦, 佐久昭, 木下真男, 里吉宮二郎: 限局性大脳病巣に伴なった mirror writing の1例. 臨床神経, 18 : 525, 1978

④ 里吉宮二郎, 佐久昭, 春原経彦, 平井敏雄: Prolonged tonic seizure を伴なった多発性硬化症の2例. 厚生省特定疾患・脱髄疾患調査研究班 昭和52年度報告書, 1978, p. 53

⑤ 里吉宮二郎, 佐久昭, 春原経彦, 平井敏雄: 多発性硬化症と重症筋無力症の合併例. 同上報告書, 1978, p.57

(2) 学会発表 (1978. 4. 1 ~ 1979. 3. 31)

a. 特別講演・シンポジウム

① Ebashi, S. & Sugita, H.: The role of calcium in physiological and pathological processes of skeletal muscle. Symposium 4. Metabolic aspects of muscle and nerve. IVth International Congress on Neuromuscular Diseases, Montreal, Sept. 17-21, 1978

b. 国際学会

① Sugita, H., Shimizu, T., Ishiura, S., Katsumoto, T. & Suzuki, K.: The progressive muscular dystrophy (PMD) and Ca<sup>++</sup> activated neutral protease (CANP). IVth International Congress on Neuromuscular Diseases Montreal, Sept. 17-21, 1978

② Takagi, A., Sugita, H., Toyokura, Y. & Endo, M.: Malignant hyperthermia. Effect of halothane on single skinned muscle fibers. IVth International Congress on Neuromuscular Diseases. Montreal, Sept. 17-21, 1978

③ Nonaka, I. & Chou, S. M.: Comparative histochemistry on muscles in Werdnig-Hoffmann disease (WH) and rat muscles after neonatal denervation. IVth International Congress on Neuromuscular Diseases, Montreal, Sept. 17-21, 1978.

c. 一般学会

① 杉田秀夫, 石浦章一, 鈴木紘一, 今堀和友: Duchenne 型筋ジストロフィー症と Ca<sup>2+</sup> プロテア

- ゼ, 第51回日本生化学会, 京都, 11. 27 ~ 30, 1978 (生化学, 50 : 984)
- ②高木昭夫, 杉田秀夫, 豊倉康夫: 筋ジストロフィー鶏の single skinned muscle fibers. 第19回日本神経学会総会, 東京, 5. 30 ~ 6. 1, 1978 (臨床神経, 18 : 877)
- ③桒中征哉, 宇根幸治: Werdnig - Hoffmann病罹患筋の組織化学的研究. 第20回日本小児神経学会, 福岡, 7. 14 ~ 15, 1978
- ④阿部敏明, 八杉悦子, 泉達郎, 山川民夫, 石浦章一: 蛋白分解酵素による分解ミエリンの消化. 第21回神経化学会, 名古屋, 10月, 1978 (神経化学, 17 : 77)
- ⑤片本哲郎, 石浦章一, 鈴木紘一, 今堀和友:  $Ca^{2+}$  によって活性化される中性プロテアーゼの阻害例. 第51回日本生化学会, 京都, 11. 27 ~ 30, 1978 (生化学, 50 : 651)
- ⑥石浦章一, 片本哲郎, 鈴木紘一, 今堀和友:  $Ca^{2+}$  によって活性化される中性プロテアーゼの性質. 第51回日本生化学会, 京都, 11. 27 ~ 30, 1978 (生化学, 50 : 720)
- ⑦土屋陽子, 杉田秀夫, 石浦章一, 今堀和友: ヒト赤血球膜蛋白質とプロテアーゼ. 第51回日本生化学会, 京都, 11. 27 ~ 30, 1978 (生化学, 50 : 786)

### (3) 班 会 議

- ①杉田秀夫: ミオパチーにおける筋蛋白の変性と蛋白分解酵素. 文部省特定研究「化学分析による動的疾患の解析, 後天性代謝異常疾患」班, 東京, 9. 8, 1978
- ②杉田秀夫, 石浦章一: 実験的筋炎に対するペプスタチンの影響. 同上, 東京, 1. 19, 1979
- ③杉田秀夫, 島田健夫, 清水輝夫, 桒中征哉, 春原経彦: ニワトリ胸腺 myoid cell の生化学的, 免疫学的研究. 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班, 東京, 1. 27, 1979
- ④杉田秀夫, 高木昭夫, 桒中征哉, 春原経彦, 石浦章一: ネマリニンミオパチーのミオシンについて. 文部省特定研究「難病」班, 遺伝子性疾患と筋の発生分化, 東京, 2. 15, 1979
- ⑤杉田秀夫, 石浦章一: 筋ジストロフィーチキンに対する protease inhibitor (E - 64) の効果—— 生化学的側面——. 厚生省筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究班, 東京, 3. 10, 1979
- ⑥桒中征哉, 春原経彦, 高田邦安, 石浦章一, 杉田秀夫: 筋ジストロフィーチキンに対する protease inhibitor (E - 64) の効果—— 形態学的側面. 同上, 東京, 3. 10, 1979
- ⑦高木昭夫: 筋ジストロフィー鶏の骨格筋スキンドファイバー. 同上, 東京, 3. 10, 1979
- ⑧杉田秀夫, 石浦章一, 鈴木紘一, 今堀和友: カルシウム依存性プロテアーゼの阻害剤. 厚生省筋ジストロフィー症の基礎的研究 (江橋班), 東京, 3. 11, 1979
- ⑨高木昭夫, 杉田秀夫: クロールプロマジンによる筋小胞体の Ca 遊離. 文部省総合研究 (A), 筋小胞体 Ca 遊離と内部膜特性の生理学的研究, 東京, 1. 27 ~ 28, 1974



⑩ 埜中征哉, Chou, S. M.: Werdnig -Hoffmann 病の病因に関する実験的研究. 文部省特定研究「難病」・筋萎縮性側索硬化症の病因と発症機構, 東京, 2. 3, 1979

⑪ 里吉宮二郎, 春原経彦, 佐久昭, 荒木洋, 岩崎泰雄: Idiopathic Neuropathy の臨床. 厚生省特定疾患・多発性硬化症調査研究班, 東京, 1. 19, 1979

(4) 研究会など

- ① Sugita, H. The role of Ca and Ca-activated neutral protease in progressive muscular dystrophy. Seminar at Div. of Neurology, West Virginia University Medical School, Sept. 22, 1978
- ② Sugita, H.: Progressive muscular dystrophy and Ca-activated neutral protease. Seminar at University of Utah School of Medicine. Sept. 25, 1978.
- ③ Takagi, A. Shimizu, T: Single skinned fibers and malignant hyperthermia. A lecture held in the Department of Neurology, College of Physicians & Surgeons of Columbia University, New York, Sept. 25, 1978

### 3. 疾病研究第2部

#### 1. 部門の概要

発達期の脳障害の本態の解明とその対策の確立を目的とする部門であり、方法論として、遺伝、胎児環境、出生前後の発育、症候、生化学、形態学などを総合して分析をすすめている。

昭和53年5月の開設とともに部長有馬（旧鳥取大脳神経小児科）、第1室長田中（旧鳥取大脳神経小児科）、第2室長桜川（旧新潟大神経内科）、流動研究員多田（旧東大母子保健、医科学研究所）で生化学研究室および培養室の整備を開始した。同時に、臨床との協力体制として、武蔵療養所第6病棟（重症心身障害児病棟）および第7病棟（神経筋病棟）の診療医師（鈴木（康）、高田、河野）との連携を深めてきた。8月から研究助手およびケースワーカー石塚（小児療育相談センター）、12月から流動研究員渡辺（旧北大薬学部）が加わり、また、毎週1回、青木（東邦大小児科）、関口（晴嵐荘病院）、許斐（東京医歯大難研異常代謝）が非常勤研究員として加わって協同研究に参加している。

研究の対象疾患は主に精神薄弱および中枢性運動発達障害であるが原因疾患が多岐にわたるため、特に、出生前および乳児初期に原因をもつ脳障害の臨床像と生化学的成因に重点をおいて、患者検体ならびに実験モデルを使用して解析を進めている。開設後数カ月間は機器の整備に費し、また、臨床例が乏しかったため、全国的な調査、重症心身障害児施設その他の障害児をとり扱う機関との連携、および、動物実験の design を主体に作業を進めたが、研究室の整備とともに患者剖検材料、体液成分、培養細胞などを用いる分析を拡大している。

臨床的分析としては身体の形態徴候の基準作製、CTなどの導入にともなう障害児の原因疾患の再調査が進められている。

#### 2. 研究テーマとその概要

##### (1) 結節性硬化症の生化学的ならびに細胞学的研究（有馬、田中、桜川、高田）

精神遅滞、點頭てんかん、多発性腫瘍などの原因として知られ、頻度も高いので発生機構の研究を開始した。剖検材料、皮膚病変の切除検体について主として collagen および glycosaminoglycan の分析を行ってきた。

臓器の分析では内臓諸臓器の病変部に collagen 成分の hydroxyproline の増加を証明したが、脳の結節部位では認められず、本症に共通する線維増生の生化学的機構は細胞分化の過程と関係があると推察している。皮膚病変でも angiofibroma と chagreen patch では glyco-

saminoglycan の分布が異なることを経験した。

生体における代謝異常を知る指標として、皮膚の培養細胞を用い増殖および細胞分裂周期などを cytofluorography など解析し、またそれと併せてアミノ酸の要求性などに関する実験も継続中である。

## (2) 胎児性アルコール症候群に関する臨床的ならびに実験的研究 (田中, 石塚, 鈴木 (伸), 有馬)

欧米においては精神遅滞の三大原因の一つとされ、また、症候学的にも一つの単位とされているが、わが国における実態は全く不明であった。

全国の主要病院、障害児施設などにアンケートを送り、疑われる症例について調査した結果、主として精神遅滞児の収容施設から約20例の回答を得た。同時に、アルコール多飲女子の多い地域における乳幼児健診に参加し、因果関係がほぼ確実とみなされる発達障害児を次第に見出しつつある。

現時点における解釈としては、従来、大学病院や大病院で見逃されていた最大の理由として、アルコールを多量飲用する母親がそのような機関を訪れる機会が乏しいため研究者の目にふれ難いこと、乳幼児の追跡調査が不備なこと、産科小児科などの関連する医師の、原因と症候に対する関心が乏しかったことなどが考えられる。

アルコールを多量に飲用した母体と子供の障害の関係については栄養その他の環境因子も問題と考えられその点についても分析を進めている。因子についての解析を行なう目的でラットの胎生アルコール中毒のモデルを作り、仔数、成長障害の状況などを記録してきた。54年度は、脳の発達についての生化学的分析を進めるよう計画している。

## (3) コレステロール代謝阻害剤による実験的 Niemann - Pick 病の作製と関連諸酵素の動態に関する研究 (桜川, 渡辺, 高田, 有馬)

コレステロール代謝阻害剤である AY 9944 の投与によって成長期の動物に sphingomyelinase の特異的な低下が生ずることを桜川が見出した。AY 9944 により何故 lysosomal enzyme の一つである sphingomyelinase 活性が低下するのかという機構をさらに検討するため、他のコレステロール代謝阻害剤である boxidine を用いて実験をすすめ、AY 9944 より軽度ではあるが sphingomyelinase の活性低下を生じ、かつ、mannosidase も軽度の低下をきたすことを見出した。同時に電顕的にも MCB 類似の封入体を証明した。microsomal enzyme である中性 Mg 依存性 sphingomyelinase 活性には変化がなかった。現在、sphingomyelinase の分画中のどの成分を抑制するのかという点を定め、推察される合成障害がどのレベルで生ず

るか、またその回復の可逆性について明らかにするための実験を実施中である。本研究は、将来、Niemann-Pick 病の実験モデルとして酵素活性を回復し形態異常を防止する治療の開発にも用いられる可能性をもっている。

#### (4) 脳障害児における発生異常の頻度および奇形症候群の徴候解析 (関口, 鈴木 (康), 河野, 有馬)

重症心身障害児の成因として、出生前、特に胎芽期までの器官形成期以前に原因をもつ発生異常例の頻度を重症児施設との協同で集計してきた。883名の対象中、臨床徴候、染色体分析、一部はCTなどから総合して発生異常に含まれるものは122名13.8%であり、原因不明先天性は20%以上を占めていた。一般精神遅滞施設に比してDown症候群の率は遥かに低いが、奇形症候群の率は高い。分娩周辺期の異常は一般脳性小児麻痺に比して低いが精薄施設におけるそれよりも高い。近親婚率は一般集団より高いなどの点を再確認した。

奇形症候群は発生異常を臨床的に推定することが可能であるが、小奇形が多発する症例の場合にはその判定基準の客観化が必要である。この問題を進めるため、特に顔面の形態の客観的分析の資料を正常幼児学童を対象に集計しつつある。

奇形症候群に生ずる多面発現効果の機序は推測の域を過ぎないが、結節性硬化症その他の母斑症はそのモデルの一つである。同一原因が作用して多面的な異常を生ずる機序を知る手段として精神遅滞を生ずる奇形症候群のうち、特に、皮膚や四肢に同時に異常を生ずる症例につき徴候分析を行ってきた。この方面の系統的分類は従来研究の乏しい領域であり、精神遅滞の発生機序についての手がかりを得るため症例を集め、生化学的、形態的検索と対比を進めている。

#### (5) 多胎児と脳障害の関連 (有馬)

近年、排卵誘発剤の使用により3体以上の多胎の頻度の増加傾向がみられている。双胎児においては脳性麻痺の率が高いことを従来の研究で明らかにしてきたが、分娩技術、新生児管理の向上により近年その率に変化が生じつつあることが期待される。この点についての実態を明らかにするため調査を進めている。また、多胎児の極型である五つ子の神経系の発達を分析し、DQは正常と差がないこと、微細な運動機能については若干の個体差を認めることなどを観察してきた。

#### (6) 低セルロプラスミン血症の早期マススクリーニング法の技術開発 (青木, 有馬)

低セルロプラスミン血症をきたす先天性代謝異常症としてWilson病とMenkesの kinky

hair病が知られている。これらの疾患を同時にスクリーニング出来れば効率がよいが、kinky hair病の治療開始は1カ月以内が望まれ、この時期には生理的にも低セルロプラスミン値を示す例が多い矛盾をかかえている。

5 mg / dl以下、または、10mg /dl 以下を検出するため、濾紙血液を用いてパラフェニレンジアミンを基質とする方法、および、蛍光抗体法による測定法を試作し、乳児の血液について検索を加えてきた。パラフェニレンジアミンを基質とする微量法の方が免疫プレートを用いる標準法との相関がよいことを確認したが、日令18~35日の乳児における特異性は95%で問題が残り、3~4カ月以後ならマススクリーニングにのせうと考えられた。

Wilson 病をスクリーニングするには4才未満であればわが国の経験例から考えて発症を阻止しうるので技術的に可能と考えた。しかし、kinky hair 病については未解決であるから男子にのみ発症ということ念頭においてさらに開発を企画している。

### 3. 研究業績

#### (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

##### a. 原著

- ① Oka, S., Nakagome, Y., Honda, T., & Arima, M. : A case of distal 4q trisomy due to familial (45)(q31;p15) translocation. Jap. J. Human Genet. 23: 167, 1978
- ② Ohno, K., Enomoto, T., Imamoto, J., Takeshita, K., and Arima, M.: Lissencephaly (agyria) on computed tomography. J. Comput.Assist.Tomogr.(in press)
- ③ 田中晴美, 榎本貴夫, 岡成寛, 有馬正高: Globoid cell leukodystrophy—2家系の酵素学的診断および治療への検討—。脳と神経, 30 : 727 , 1978
- ④ Tanaka, H. & Suzuki, K: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease) Metabolic studies with cultured fibroblasts. J. Neurol. Sci., 38: 409 , 1978
- ⑤ 矢野英二, 北原 信, 有馬正高: 顕定の臨床筋電図学的分析。脳と発達, 10: 359 , 1978
- ⑥ Watanabe, K. & Saneyoshi, M: The changes of tRNA<sup>Arg</sup> content and arginyl-tRNA synthetase activity in developing salmon testes during spermatogenesis. Nucleic Acids Res., Special Publicat. No.5: 441, 1978
- ⑦ 桜川宣男: 脳性麻痺の随伴障害。新潟医学会誌, 92 : 802 , 1978
- ⑧ 桜川宣男: ニーマン・ピック病の実験モデル AY-9944 によるスフィンゴミエリネースの減少。脳と発達 10 : 2 , 1978
- ⑨ 大野耕策, 鈴木康之, 矢野英二, 有馬正高ほか: 結節性硬化症—CT スキャン上の石灰化の特徴と

臨床症状との関係一. 脳と神経, 30 : 171, 1978

b. 著書 (分担)

- ①有馬正高: 椎体外路疾患. 神経筋疾患の遺伝 (八瀬善郎, 荒木淑郎編), 医学書院, 東京, 1978, p. 125
- ②有馬正高: 小児のけいれん. 今日の治療指針 (石山俊治, 日野原重明, 阿部正和編), 医学書院, 東京, 1979, p. 602

c. 綜説

- ①有馬正高: 酵素欠損と神経障害—とくに症状の変異について—. 代謝, 15 : 臨時増刊号「ヒトの遺伝」, 873 ~ 877, 1978.
- ②有馬正高, 吉野邦夫, 青木継稔: Wilson 病. 病気の生化学 (㊗㊗). 代謝, 15 : 57, 1978
- ③有馬正高: Wilson 病. 日本臨床, 36 : 1416, 1978
- ④田中晴美: Sphingolipid  $\beta$ -galactosidase 欠損症の最近の知見—とくに Lactosylceramidase および Lactosylceramidosis に関して—. 小児科, 19 : 1503, 1978.
- ⑤北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (5) —引き起し反応—. 小児科診療, 41 : 113, 1978
- ⑥北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (6) —引き起し反応—. 小児科診療, 41 : 242, 1978
- ⑦北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (7) —腹臥位懸垂—. 小児科診療, 41 : 380, 1978.
- ⑧有馬正高, 北原 侑: 小児の姿勢 (8) —背位空中保持—. 小児科診療, 41 : 506, 1978
- ⑨北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (9) —斜位斜垂, Vojta 反射—. 小児科診療, 41 : 705, 1978.
- ⑩北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (10) —Collis 水平反応—. 小児科診療, 41 : 816, 1978
- ⑪北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (11) —逆懸垂位—. 小児科診療, 41 : 933, 1978
- ⑫北原 侑, 有馬正高: 小児の姿勢 (12) —立位懸垂—. 小児科診療, 41 : 1067, 1978
- ⑬有馬正高, 北原 侑: 小児の姿勢 (13) —日常動作時の姿勢—. 小児科診療, 41 : 1199, 1978
- 研究班報告集
- ①有馬正高, 田中晴美: 「先天代謝異常」—Globoid cell leukodystrophy 家系の白血球および線維芽細胞の Lactosylceramidase に関する検討. 文部省特定疾患「難病」昭和52年度研究業績 1978, p. 483
- 学会抄録
- ① Arima, M.: Symposium on child neurology in future. Brain & Develop., 3: 93, 1978

- ② Suzuki, Y., Matsubara, T., Ohno, K. & Arima, M.: Cytogenetical study in tuberous sclerosis. *Brain & Develop.*, 3: 148, 1978

(2) 学会発表 (1978. 5. 1 ~ 1979. 3. 31)

a. 特別講演・シンポジウム

- ① 有馬正高: Lesch-Nyhan 症候群.  
第19回日本神経学会総会, 東京, 5. 30 ~ 6. 1, 1978
- ② 有馬正高: Wilson 病に関する研究.  
脳研連シンポジウム, 遺伝性神経疾患, 京都, 1. 21 ~ 22, 1979
- ③ Arima, M. & Aoki, T.: Presenting symptoms of Wilson's disease with special reference to hemolytic crisis. Fourth International Symposium on Wilson's Disease, Buenos Aires, Nov. 13-14, 1978

b. 一般学会

- ① 田中晴美, 有馬正高, 榎本貴夫, 岡成寛: Globoid cell leukodystrophy : 2家系の診断および治療への検討. 第19回日本神経学会総会, 東京, 5. 30 ~ 6. 1, 1978 (臨床神経, 18: 804)
- ② 桜川宣男, 佐藤修三, 椿忠雄, 高橋壮一郎, 高沢直之: 神経・筋疾患における低 $\beta$ リポ蛋白血症について. 第19回神経学会総会, 東京, 5. 30 ~ 6. 1, 1978 (臨床神経, 18: 842)
- ③ 佐藤修三, 桜川宣男, 椿忠雄: 多発性硬化症における血漿脂肪酸の変動と臨床的意義.  
第19回神経学会総会, 東京, 5. 30 ~ 6. 1, 1978 (臨床神経, 18: 921)
- ④ 田中晴美, 長谷川干鳥, 大野耕策, 有馬正高: 結節性硬化症の生化学的研究: コラーゲン及び無機物質の検討. 第20回小児神経学会総会, 福岡, 7. 14 ~ 15, 1978

(3) 班会議

- ① 有馬正高, 桜川宣男: 文部省科学研究費特定研究(難病) 先天代謝異常班,  
コレステロール代謝阻害剤 (Boxidine)によるスフィンゴミエリネースの減少.  
東京, 11. 15, 1978
- ② 有馬正高, 田中晴美, 桜川宣男: 結節性硬化症の生化学的細胞学的研究. 厚生省神経疾患委託研究, 発生異常研究班会議, 東京, 2. 24, 1979

(4) 研究会など

- ① 田中晴美: 培養皮膚線維芽細胞中における Globoid cell leukodystrophy の残存酵素活性.  
第21回小児代謝研究会, 京都, 11. 10 ~ 11, 1978

- ②有馬正高：小児のけいれん性疾患と成因。てんかん研究会，長崎，6.16，1978
- ③有馬正高：神経皮膚症候群。埼玉医大集談会，毛呂，2.5，1979
- ④有馬正高：小児のけいれんとその対策。埼玉てんかん研究会，大宮，2.17，1979
- ⑤桜川宣男：リビドージスの実験モデル。府中療育センター研究会，2月，1979

(5) センターおよび療養所セミナー

- ①桜川宣男：リビドージスの生化学：ニーマンピック病の実験モデル。10.9，1978
- ②田中晴美：cerebroside- $\beta$ -galactosidase および lactosylceramide -  $\beta$ -galactosidase の特性。10.9，1978
- ③有馬正高：先天異常研究の動向。7.24，1978
- ④有馬正高：Wilson 病の臨床。6.13，1978



## 4. 疾病研究第3部

### 1. 研究部門の概要

精神分裂病，躁うつ病，非定型精神病などの内因性精神病は高頻度に発生し，また一旦罹患すると治療の困難なことの多い疾患であるにも拘らず，現在までその病因についてはほとんど明らかにされていない。

この部門では，これらの疾患の病因を従来得られた病態生理や精神薬理学的知見を基礎として生物学的に解明することを意図している。すなわち，これらの疾患の基底に，神経伝達作動機構の異常が存在することを想定し，主として生化学的，薬理学的手法を用いて研究を行なっている。

精神分裂病については脳内ドーパミンの過剰活動の仮説の上に立って，ドーパミン作動性ニューロンのうち，中脳辺縁路，中脳皮質路にその異常が生ずるものと仮定し研究を進めている。動物実験としては分裂病治療薬（抗精神病剤）の作用機序を，その抗ドーパミン作用を指標として研究し，またカテコールアミンのアゴニストであるメトアンフェタミンの慢性投与によって作られた分裂病モデル動物を用いて脳内神経伝達機構の変化を追求している。

内因性精神病患者の死後脳についても，分裂病については，ドーパミンのアゴニストあるいはアンタゴニストをリガンドとした立体特異性受容体結合法を用いて，その機能の異常と異常の生ずる脳部位を調べ，躁うつ病についてもノルアドレナリンやセロトニンの受容体について検索を進めている。

一方，本部門では，内因性精神病などに必発する睡眠障害の解明を通じて病因を解明するために，睡眠・覚醒リズム発現の神経伝達機構についても研究を行なう。動物の睡眠・覚醒リズムに対応した各時点で，脳内各部位のカテコールアミン，インドールアミンの生成酵素，各種神経伝達物質とその代謝物の変動について研究を行なっている。

### 2. 研究テーマとその概要

#### (1) 精神分裂病治療薬（抗精神病剤）の作用部位に関する研究

（渡部，金野，融，島園）

抗精神病剤の作用機序を解明する研究の一環として，急性期症状に有効な抗精神病剤が作用する脳部位を探索する研究を行なった。抗精神病剤としてはクロルプロマジンを選び，抗精神病作用を欠くフェノチアジン系薬剤であるプロメサジンを対照薬としてラットに投与し，アデニレートサイクレスのドーパミンに対する反応を指標とした。クロルプロマジンの急性投与

では、線条体と中隔一側坐核でドーパミンに対するアデレニートサイクレースの方応に抑制が認められた。14日間の慢性投与を行なった後にも中隔一側坐核ではこの反応の抑制は持続していたが、線条体では逆にこの反応が増強されることを観察した。慢性投与後に認められた中隔一側坐核の反応の抑制は、ドーパミンに対するKa 値の測定からクロルプロマジンによる拮抗的抑制と考えられた。一方、線条体で認められた反応の増強は、Ka 値からドーパミンの結合する部位（受容体）の数の増加であると判定された。

以上の結果から抗精神病剤のドーパミン遮断効果に対する生体側の反応に、脳の部位による差異があり、線条体ではこの遮断効果に対応してドーパミンの受容体の増加が生じ、これが比較的早期に生ずる錐体外路性副作用に対する耐性の生化学的背景であると考えられた。また中脳辺縁路の一部である中隔一側坐核では少なくともクロルプロマジン14日間の投与では耐性は形成されないことが明らかとなった。このことから、中隔一側坐核はクロルプロマジンの抗精神病作用発現に関係のある部位のひとつであると考えられる。

## (2) モルフィン様ペプチドの研究（渋谷，渡部，融，島菌）

モルフィン様ペプチドのうち $\beta$ -エンドルフィンについてラジオイムノアッセイ法を確立し、先天性肥満ラットおよびマウスの下垂体および血漿中の $\beta$ -エンドルフィン量を測定したところ、同腹の非肥満動物の約2倍に増加していることを見出した。肥満動物の亢進した食欲は、ナロキソンの投与により拮抗される事実から肥満の形成に $\beta$ -エンドルフィンが関与していることが推定される。

## (3) 睡眠・覚醒リズムの発現機構に関する研究（融，渡部，渋谷，俣賀，島菌）

ラットを24時間断眠させたのちに短時間の睡眠をとらせると、外来性のトリプトファンが急速に脳中にとりこまれることを先に明らかにしたが、睡眠の発現に脳のトリプトファン代謝が関与していることを更に追究するために、セロトニンの律速段階生成酵素であるトリプトファン水酸化酵素の脳内各部位の日周性について研究した。終脳、視床、視床下部、脳幹などで日周性は見出されなかったが、松果体において明期に低く、暗期に高い明白な日周性を見出した。元来この酵素の日周リズムの存在は否定されていたが、感度のよい測定方法を用い、更に天然の助酵素を用いることにより明らかな有意性をもってこのリズムを認めることに成功した。この酵素活性のリズムは恒暗条件で自由継続し、明暗条件を逆転すると位相は逆転する。 $\beta$ -アドレナリン遮断剤を暗期に入る直前に注射すると暗期の活性の上昇は抑制され、 $\beta$ -アドレナリン刺激剤を明期に注射すると、3時間後の値に暗期と同様の高い活性が認められた。また両

側の上頸交感神経節を除去すると暗期の活性の増加はみられないようになった。

以上よりこの酵素の日周性は内因性のサーカディアンリズムであり、この活性は上頸神経節から松果体に分布する交感神経終末から遊出するノルアドレナリンによって支配を受けていることが示唆される。更に明期と暗期の松果体について、基質の量を展開して酵素活性を測定し、みかけのKmを測定したところ、明期、暗期とも25  $\mu$ Mで一致した値を示し、みかけのVmaxは暗期は明期の1.8倍高かった。このような酵素の性質から暗期には酵素蛋白の量が増加する機制が考えられる。この事実は脳のサーカディアンリズムの生化学的背景を考えるさいに参考としうる知見といえよう。

### 3. 研究業績

#### (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

##### a. 原著

- ① 渥美義賢, 小島卓也, 松浦雅人, 岩間久行, 山本典子, 島藺安雄, 田島洸: 意識変容状態のポリグラフ的研究—biperden 静注による眼球運動・脳波の変化—. 精神薬療基金年報, 9: 171, 1978
- ② 一瀬邦弘, 小島卓也, 安藤晴延, 島藺安雄, 安藤克己: 覚醒水準の変動に伴う閉瞼時眼球運動の性質. 精神医学, 20: 537, 1978
- ③ 大森健一, 中野隆史, 宮坂松衛, 大高忠, 山本紘世, 島藺安雄: 老年期の痴呆とその診断—特に老年のぼけ・痴呆と脳波の自動解析に関連して. 最新医学, 33: 930, 1978
- ④ 松浦雅人, 山本紘世, 福沢等, 島藺安雄, 中村仁平: 健康成人脳波の左右差に関する数量的研究. 脳波と筋電図, 6: 127, 1978
- ⑤ 融道男, 渡部修三, 小島卓也, 渋谷治男, 中河原通夫, 仮屋哲彦, 島藺安雄: 抗精神病剤の反復注射の関与が疑われる発熱-昏迷様状態について. 精神医学, 20: 527, 1978
- ⑥ Kaneno, S., Watanabe, S., Toru, M. & Shimazono, Y.: Different dopamine stimulation of adenylate cyclase in striatum and mesolimbic area of rats treated with chronic chlorpromazine. Brain Res., 152:396, 1978
- ⑦ Allen, R. G., Hefbert, E., Hinman, M., Shibuya, H. & Pert, C. B.: Coordinate control of corticotropin,  $\beta$ -lipotropin, and  $\beta$ -endorphin release in mouse pituitary cell cultures. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 75:4972, 1978
- ⑧ Margules, D.L., Moisset, B., Shibuya, H. & Pert, C. B.:  $\beta$ -Endorphin is associated with over-eating in genetically obese mice (ob/ob) and rat (fa/fa), Science, 202:988, 1978

b. 著 書

① Toru, M., Watanabe, S., Shibuya, H. & Shimazono, Y.: The circadian rhythm of tryptophan hydroxylase in rat pineal gland. In Integrative Control Functions of the Brain, ed. by Ito, M., Tsukahara, N., Kubota, K. & Yagi, K., Vol. 1, Kodansha, Tokyo/Elsevier, Amsterdam, 1978, p.397.

② 島藺安雄: 身体病理学—総論. 現代精神医学大系, 10B, 精神分裂病Ⅱ(台, 島藺, 村上編), 中山書店, 東京, 1978, p. 3

③ 島藺安雄: 神経生理学. 現代精神医学大系, 10B, 精神分裂病Ⅱ(台, 島藺, 村上編), 中山書店, 東京, 1978, p. 93

④ 融道男: 睡眠・覚醒の生化学. 現代精神医学大系, 21A, 神経化学Ⅰ(大月三郎, 高橋良編), 中山書店, 東京, 1978, p. 253

( 翻 訳 )

① Langsley, D.G. & Kaplan, D. M.: The Treatment of Families in Crisis.

桑原治雄, 打田茉莉, 融道男訳 : 家族クライシス療法—地域精神衛生活動の実際. 医学書院, 東京, 1978

c. 綜 説

① 融道男, 渡部修三, 金野滋: 精神分裂病の dopamine 仮説—辺縁系の異常をめぐる最近の動向—, 日本臨牀, 36: 76, 1978

② 融道男: 神経伝達作動機構と精神機能(1)精神分裂病とドーパミン. 蛋白質核酸酵素, 23: 303, 1978

③ 融道男: 神経伝達作動機構と精神機能(2)情動ストレス・不安と神経伝達物質. 蛋白質核酸酵素, 23: 839, 1978

④ 融道男: 神経伝達作動機構と精神機能(3)躁うつ病の中樞モノアミン異常仮説. 蛋白質核酸酵素, 23: 992, 1978

⑤ 融道男: 神経伝達作動機構と精神機能(4)サーカディアンリズムをめぐる神経伝達作動機構. 蛋白質核酸酵素, 23: 1094, 1978.

⑥ 融道男: 神経伝達作動機構と精神機能(5)痙攣・てんかんに関与する神経伝達作動機構. 蛋白質核酸酵素, 23: 1345, 1978

⑦ 融道男: 神経伝達作動機構と精神機能(6)神経疾患における神経伝達機構. 蛋白質核酸酵素, 24: 151, 1979

d. その他

- ① 島藺安雄：日本睡眠学会と国際睡眠学会. 精神医学, 20 : 441 , 1978

## (2) 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

#### 特別講演

- ① 融道男：精神分裂病因への薬理的接近——ドーパミン仮説とその展望. 第81回北陸精神神経学会, 金沢, 9. 10, 1978

### b. 国際学会, シンポジウム

- ① Toru, M., Kaneno, S., Watanabe, S., & Shimazono, Y.: Effect of chronic chlorpromazine on dopamine stimulation of adenylate cyclase in rat striatum and mesolimbic area. Round Table Discussion (Psychobiology of the Striatum). 11th Collegium Internation Neuropsychopharmacologicum. Vienna, Austria, July 10-14, 1978 (Abstract of 11th C.I.N.P. Congress, 1978, p.90)
- ② Ando, K., Moriya, H., Toyota, T., Kojima, T. & Shimazono, Y.: Visual perception process in chronic schizophrenia and endogenous depression. Symposium: Psychophysiological Parameters and Psychiatric Diagnosis. IInd World Congress of Biological Psychiatry. Barcelona, 1978
- ③ Toru, M., Watanabe, S., Nishikawa, T., Semba, J. & Shibuya, H.: Physiological and Pharmacological properties of circadian rhythm of tryptophan hydroxylase in rat pineals. 7th International Congress Pharmacology, Satellite Meeting; Pharmacology of the States of Alertness, Montpellier, France, July 24-25, 1978

### c. 一般学会

- ① 松浦雅人, 山本紘世, 福沢等, 島藺安雄：思春期女子脳波の特徴について——成人脳波諸要素との数量的比較——. 第8回日本脳波・筋電図学会, 金沢, 10. 25 ~ 27, 1978 (脳波と筋電図, 7 : 81)
- ② 一瀬邦弘, 小島卓也, 渥美義賢, 島藺安雄：意識障害の眼球運動——肝性昏睡について. 第8回日本脳波・筋電図学会, 金沢, 10. 25 ~ 27, 1978 (脳波と筋電図, 7 : 34)

## (3) 班会議

- ① 島藺安雄：文部省総合(A) 内因性精神病の病態に關与する生体リズムの研究——精神疾患のクロノバイオロジー. 2. 9, 1979
- ② 島藺安雄：厚生省神経疾患研究委託費, 精神障害の生物学的研究——脳内の物質変動を中心とし

て。3.10, 1979

③融道男：文部省特定(1) 本能行動に関する脳の統御機能の研究。8.23, 1978

④島藺安雄：文部省総合(A) 精神分裂病のCTscanによる研究。2.8, 1979

#### (4) 研究会など

①融道男：内因性精神疾患の生化学的背景と向精神薬一分裂病を中心に。第6回神奈川県精神薬理懇談会で特別講演，横浜，6.17, 1978

②融道男：精神分裂病治療薬の作用，副作用とドーパミン。第4回新潟県精神科薬物治療懇談会で講演，新潟，6.24, 1978

③金野滋，島藺安雄，渡部修三，融道男：クロールプロマジンの脳内作用部位に関する研究。第3回精神科学懇話会，比えい山，7.29～30, 1978

④島藺安雄：内因性精神病の精神生理学。愛媛県精神科学術講演会で講演，松山，10.7, 1978

#### (5) センターおよび療養所セミナー

①融道男：睡眠・覚醒の生化学。療養所セミナー，6.12, 1978

②渡部修三：精神分裂病への生化学的接近。神経センターセミナー，10.23, 1978

③渋谷治男：エンドルフィンについて。神経センターセミナー，10.23, 1978

④融道男：精神分裂病因のドーパミン仮説。療養所セミナー，3.6, 1979

## 5. 疾病研究第4部

### 1. 研究部門の概要

本研究部門は脊髄小脳変性症，運動ニューロン疾患，錐体外路系疾患，大脳の老化変性疾患などの神経系変性疾患の病態の解明と治療法開発を研究テーマとして発足した。

昭和53年7月に部長・安藤一也（旧県立多治見病院神経内科部長，名古屋保健衛生大客員教授），第一研究室長・向山昌邦（旧名大第一内科），第二研究室長・真野行生（旧名大第一内科）が就任し，先に5月に就任していた研究員・吉田瑞子（旧東工大工学部助手），研究生・村本治（神経筋病棟医，旧東大神経内科）と共に研究室の整備を始めた。流動研究員として10月からは横山基子（旧阪大医学部医学研究員），12月からは豊島英徳（旧上智大大学院博士課程），研究補助員として松井京子，佐藤高志が加わった。12月から向山は神経筋病棟医長に就任し，本部門第一研究室長を併任することになった。

研究テーマとして遺伝性失調症モデル動物 Rolling Mouse Nagoya (RMN) などの病理(向山，横山)，運動障害の電気生理学的解析(真野，豊島)，生化学(村本，安藤)を発症 RMN と非発症 heterozygote および normal litter mate の3群について検討を進めている。変性疾患の基礎的研究として赤血球などの細胞膜異常形態，表面電位，荷電について研究を行っている(吉田)。

なお臨床例，剖検例が乏しいため，名大第一内科，県立多治見病院神経内科などと共同で変性疾患の病態の解明を継続し，臨床生理，臨床病理の知見を重ねている。

併任研究員として飯田光男（名大第一内科講師），間野忠明（浜松医大助教授）の両氏の御協力，御支援をえている。

### 2. 研究テーマとその概要

#### (1) Rolling Mouse Nagoya の神経系の病理組織学的研究(向山，横山)

遺伝性運動失調症のモデル動物の1つと考えられる Rolling Mouse Nagoya (RMN) の小脳および末梢神経を光顕によって検索した。発症 RMN の小脳皮質の電顕的検索では，Purkinje の細胞の dendritic spine が平行線維と結合することなく，裸のままの状態で存在し，glia の胞体にとり囲まれている状態を認めた。heterozygote (H-RMN) および normal litter mate (NLM) の小脳と比較した結果では，裸の spine が著明に多いことも認めた。末梢神経病変の有無については脛骨神経および横隔膜神経について morphometric method を用いて検討し，現在のところ若干の変化はみられているが，なお詳細に検討を重ねている。

## (2) Rolling Mouse Nagoya の運動障害についての電気生理学的研究 (真野, 豊島)

Rolling Mouse Nagoya (発症RMN) は生後2週以降著明な歩行障害を呈するが、その運動障害の本態は明らかではない。そこで、どの運動系に障害があるかを検索するため①筋電図、末梢神経伝導速度 ②筋の contractile property ③ tilting reaction について H-RMN および NLM を対照として検討を行った。

その結果、発症 RMN の筋電図検索では異常を認めず、末梢神経伝導速度、contraction time, relaxation time, twitch-tetanus ratio, fusion frequency などの筋の contractile property は対照群と有意差はなかったが、発症 RMN の筋重量は対照群と比してやや小さく、twitch tension, tetanus tension の軽度低下を認めた。tilting test では tilting 後にみられる反射波の latency の延長、および対照群でみる主動筋-拮抗筋同時放電の欠如が認められた。このような結果より発症 RMN の運動障害は末梢神経-筋系の異常によるものではなく、前庭脊髄反射、脊髄内反射の機能低下に示されるように中枢性姿勢統御機構の障害によると考えられた。現在、発症 RMN の病態の主座を生理学的にさらに追求し、同時にその運動障害を電気生理学的によりの確に把握する方法の開発について検討している。

## (3) Rolling Mouse Nagoya の生化学的研究 (村本, 安藤)

発症 RMN では小脳でのノルアドレナリン代謝異常が指摘されている他には生化学的検索はなされていない。発症 RMN の体重、脳各部位の重量中での小脳重量、大脳に対する小脳重量比はいずれも H-RMN および NLM に比べて有意に低く、小脳の異常が推定された。コリン作働系の指標である Choline acetyltransferase (CAT) の脳、脊髄各部位での活性は、発症 RMN および H-RMN では線条体においてのみ NLM に比べて低い傾向にあった。現在、脳各部位の蛋白重量、核酸重量、遊離アミノ酸量を測定しつつある。また神経伝達物質ならびにその関連酵素として、CAT の他、カテコールアミン、セロトニン、tyrosine hydroxylase, glutamic acid decarboxylase, adenylyl cyclase, cyclic AMP, substance P などについて検討を行ないつつある。

## (4) Rolling Mouse Nagoya におけるエステラーゼに関する研究 (松井, 真野)

寒天電気泳動法により、エステラーゼの遺伝生化学的測定を行なった。実験材料は血液および肝臓、腎臓のホモジナイズ液である。寒天 (agarose II) 0.7 g, PVP 0.65 g, リン酸緩衝液 (PH 6.8  $\mu = 0.05$ ) 30 ml, 蒸留水 70 ml の組成を支持体とし、通電条件は 1 mA/cm, 1 時間で染色はアゾ色素法にて行なった。染色後の泳動像 (esterase-1) により、発症 RMN, H-RMN, NLM に差を生じることがわかった。血液材料は血清、全血どちらを使っても測定



可能である。肝臓、腎臓の泳動像では、血液のような差を見いだせなかった。以上により、一番易動度の速い血液中に存在する esterase-1 が RMN 遺伝子と関係ある酵素と推定される。esterase-1 は第八染色体 (linkage group XVIII) 上にあるとされているので、RMN 遺伝子はその上にあると推定される。

セルロースアセテート膜電気泳動法では支持体としてはセルロゲルを使用、緩衝液はペロナール緩衝液 (PH 8.6,  $\mu = 0.06$ ) で、通電条件は  $1 \text{ mA/cm}$ , 約40分とすると、血液中のエステラーゼ泳動像が寒天電気泳動法と同じ結果となった。この方法は検体量が少なく、泳動時間、染色時間が短かく、支持体を作る煩雑さがないなどの利点がある。

#### (5) 脊髄小脳変性症 (SCD) における視運動性眼振と姿勢制御について (真野)

視運動性刺激 (OKS) によりめまいがおこることは知られているが、今回は OKS が姿勢保持にどのように影響を与えるかを検索した。 $50^\circ/\text{sec}$  以上の OKS になると重心動揺は大きくなり、この傾向は SCD において著明であり、小脳障害を主体とする LCCA, Holmes 型などよりは小脳脳幹障害を主体とする OPCA, Menzel 型で著明である。視運動眼振の型と重心動揺との関係では視運動眼振の方向消失型の SCD において重心の揺れは大きかった。このように SCD 特に脳幹を含む障害では OKS は姿勢制御機構の低下に強く作用することが示された。

#### (6) 小脳失調に対する弾力包帯緊縛の影響 (真野, 安藤)

脊髄小脳変性症患者で腰・大腿部への弾力包帯緊縛が立位および歩行におよぼす影響を重心動揺と歩行足跡パターンを計測し検討した。弾力包帯は立位での重心動揺面積の減少に作用するが、歩行の改善は症例によって差がみられ、歩行には半数例にのみ有用な手段であった。弾力包帯の有効例では日常生活動作の改善が著明にみられる例もあり応用が期待できる。

#### (7) 神経疾患の Eye Camera による分析 (真野)

動作時、目がどちらの方向を注視し、あるいはどのような動きをしているかは姿勢および動作制御において大切な要素である。今回は小脳疾患での歩行時の視線の方向の分析を Eye Camera を用いて行った。ほとんどの小脳疾患において側方視時に側方眼振および overshoot 又は hypometria を伴う lateral fixation 障害がみられた。歩行時 Eye Camera のマークの左右のゆれは正常者では非常に少ないが、小脳疾患では左右のふれは大きい。上下方向のふれと左右方向のふれとの比は正常では  $2.5 \sim 5$  と大きい、小脳疾患では  $2.5$  以下である症例が多い。マークの軌跡パターンは正常では上下に長い長方形であり、一方小脳疾患では不規則な形を示し、小脳疾患での歩行時の oculo-motor system 制御の乱れを表わしている。

#### (8) Parkinsonism およびスモンに関する臨床的研究 (安藤)

① Parkinsonism には各種のものがあるが、Parkinson 病 (P 病) 68例と線条係黒質変性症、脳血管障害性 Parkinsonism などのその他の Parkinsonism (他P)32例を対象としてCT所見と知的機能について比較検討し、P病では約1割の例のみに皮質萎縮、側脳室拡大などのCT所見異常、知的機能テストで痴呆ないし準痴呆と判定されるものがみられるが、いずれも病的過程よりも老化過程と関連したもので、他PではCT所見、知的機能とも半数例では明らかな異常を示し、この異常は病的過程との関連が密接であることを示した(県立多治見病院神経内科と共同研究)。

② metoclopramide は抗精神病薬と共通した薬理作用をもっているが、本剤では Parkinsonism を惹起せず、また、L-dopa の副作用としての悪心に対して使用しても Parkinsonism を悪化させないといわれている。しかし、最近9例の本剤によると考えられる Parkinsonism を経験したので、その臨床症候についてまとめ、Parkinson 病との鑑別の要点を明らかにした(県立多治見病院神経内科と共同研究)。

③ スモンは中、高年発症例が多いが、19才以下に発症した若年スモン164例の予後を全国施設の協力で調査し、若年スモンは予後良好なものが多いが、後遺症として視力障害と痙性麻痺がかなり高率で、とくに9才以下に発症した小児スモンではこの2つの症候を主体とした非定型例が56%と高率で、このような非定型例は10~14才発症群では16%、15~19才発症群では7%と少くなり、成人スモンではほとんどみられなくなることを明らかにした。

#### (9) 変性疾患の神経病理学的研究 (向山, 真野, 村本)

Guam 島においては筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン-痴呆症候群などが多発し、系統的変性疾患相互の関係を解明するのに適した症例も少くない。同島における剖検症例で臨床的に脊髄小脳変性症と診断された症例を検索する機会をえたが、この症例では単純なオリブ橋小脳変性症ではなく、glia 増生が脳幹灰白質、大脳皮質にも広くみとめられる特異な病理像を示した。

その他、本邦例で Lewy 小体の多発がみられる多系統変性疾患、痴呆を伴った筋萎縮性側索硬化症などの剖検脳についても検索し、疾患の相互関係と位置づけについて興味ある所見をえた。

#### (10) 老年性痴呆の神経薬理学的研究 (村本)

老年性痴呆、ことに Alzheimer 病では大脳皮質、海馬などで節前性にコリン作動系に特異的な障害のあることが近年指摘されている。Alzheimer 病患者に中枢性コリン作動系促進剤

である physostigmine を投与し、生食と二重盲検でその効果を検討したところ、構成失行が著明に改善され、健忘症状にも軽度の改善がみられた。老年性痴呆の神経伝達物質の異常を解明することは本病の発症機序の解明と治療法の開発につながる事が予想され、今後臨床的ならびに実験的に検討を加える予定で計画を進めている。

#### (11) Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球形態に関する研究 (吉田)

筋ジストロフィー症患者の赤血球形態について、これまでに種々研究されてきているが、試料の処理方法の違いによる形態変化が、疾患による変化と重複して観測されるため、その異常の有無についてはなお疑問が残されている。この点を明らかにするため、まず正常者の血液を用いて赤血球形態に対する種々の溶液の影響を調べてみると、生体細胞にしばしば使用される生理食塩水などは、正常赤血球形態に異常を引き起こし、血液保存に使われる Alsever 溶液が赤血球の異常形態を起こしにくいことが判った。そこでこの溶液を用いて、Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球形態と、ほぼ同年令の対照者のそれを、日立走査電子顕微鏡を用いて比較検討した。その結果、患者と対照者の赤血球形態には差が認められず、97%以上の赤血球が正常形を示した。また pH 6 の溶液で患者の赤血球は stomatocyte 型が異常に増加するとの報告とあるが、Alsever 溶液は pH 6.0 にもかかわらず赤血球は正常形を示した。

一方光学顕微鏡でヘパリン採血した患者と対照者の血液中の赤血球形態を調べたがやはり差は認められなかった。

#### (12) 末梢神経および筋ジストロフィー症についての病理組織学的研究 (向山)

- ① らいの末梢神経障害を病理組織学的に研究した。剖検症例の末梢神経を検索した結果、神経線維の脱落、リンパ球浸潤、血管病変など多様な病変を認めた。これらの病変は、L 型、T 型などの病型、経過中の治療、検索の病期、加齢など種々の要因が関係している。
- ② 福山型ジストロフィー症の剖検脳を病理組織学的に検討した。主な所見は大脳および小脳皮質の agyria と micropolygyria の混在と大脳白質および錐体路の髄鞘形成不全であり、胎生期に加わった何らかの障害が原因として考えられた。なお同症の CT 検査では、大脳白質の low density と大脳皮質の萎縮を認め、脳病理所見と相応する変化と考えられた。
- ③ Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検症例の心臓について病理組織学的に検索した。主病変は心筋の線維化、瘢痕化であり、病巣の分布は左心室後壁と側壁が好発部位であった。同症患者の心電図所見と対比した結果、心電図から想定される病巣分布とよく一致していた。
- ④ Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者の腓腹筋を病理組織学的に検索した。筋病変の種類は、筋線維の大小不同、硝子様変性、中心核、筋核の鎖状配列や集塊形成などで、筋病変の

性質は筋ジストロフィー症患者と同じであるが、病変の程度は患者よりも軽度であることを認めた。なお筋病変の程度は、血清CPK値の高さや、遺伝関係から判定した definite carrier に強いという傾向は認められなかった。

### (13) Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能について (真野, 豊島, 松井)

Duchenne 型筋ジストロフィー症への kinesiological approach として、歩行足跡および重心動揺計測を行った。

筋ジストロフィー症の足跡では、両足間距離が広く、尖足位をとる症例が多く、重心を前方におき、内旋位をとる症例を多く認めた。開眼直立立位時および開眼時に対する閉眼時の重心動揺軌跡の面積、累積移行距離は対照群と有意差はない。

立位前方へ tilting を行うと、正常者にみられる重心の後方へのふれに続く前方へのふれがみられず、tilting 時前方へ転倒しやすく、姿勢保持機構の違いがみられた。このように static な姿勢保持が比較的安定している時にも外乱刺激時あるいは随意運動時に姿勢保持障害は著明であり、これは姿勢制御中枢への入力および出力が筋拘縮や筋力減弱により modification されたためと考えられる (国立療養所鈴鹿病院および長良病院と共同研究)。

## 3. 研究業績

### (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

#### a. 原著

- ①加知輝彦, 安藤一也: 神経疾患でみられる鏡像書字の実態. 最新医学, 33:409, 1978
- ②印東利勝, 安藤一也: 家族性および再発性 Bell 麻痺. 内科, 41:501, 1978
- ③印東利勝, 安藤一也: 過換気症候群と  $\beta$  受容体. 日医新報, 2815:18, 1978
- ④安藤一也, 印東利勝: Parkinsonism に対する CDP-choline 静注の治験. 薬理と治療, 6:1515, 1978
- ⑤加知輝彦, 安藤一也: 各種振戦の臨床薬理学的検討 —  $\beta$  遮断剤の影響について — . 心身医学, 18:200, 1978
- ⑥ Sobue, I., Saito, N., Iida, M. & Ando, K.: Juvenile types of distal and segmental muscular atrophy of upper extremities. Ann. Neurol., 3:429, 1978
- ⑦安藤一也, 梶浦昭二, 宮沢薫: 各種神経疾患の下肢運動年令テスト. 厚生省特定疾患・神経・筋疾患のリハビリテーションに関する研究 昭和52年度実績報告書, 1978, P. 163
- ⑧安藤一也, 真野行生: Parkinsonism の姿勢反応障害. 同上, P. 168

- ⑨安藤一也，印東利勝：Parkinsonism における側彎について．厚生省特定疾患・異常運動疾患の成因，治療及び予防に関する研究 1977年度研究報告書，1978，P. 83
- ⑩安藤一也，吉沢弘貢，長尾重行：パーキンソン病に対するニコリン®注射液と抗コリン剤併用療法の臨床効果 — 全国多施設参加による第Ⅳ相臨床試験成績について — ．薬理と治療，6:3421，1978
- ⑪安藤一也，祖父江逸郎ほか：若年発症スモン患者の予後について（プロジェクト研究）．厚生省特定疾患・スモン調査研究班 昭和52年度研究業績，1978，P. 16
- ⑫祖父江逸郎，飯田光男，安藤一也：SMON患者におけるパーキンソン病症候．同上，P. 24
- ⑬安藤一也，梶浦昭二，宮沢薫：スモン患者の下肢運動年齢．同上，P. 35
- ⑭杉山尚，中村隆一，上田敏，佐直信彦，安藤一也，花籠良一：スモン患者のリハビリテーション指針補遺（プロジェクト研究）．同上，P. 55
- ⑮向山昌邦：Huntington 舞踏病の病理と CT - scan．最新医学，33:243，1978
- ⑯ Mukoyama, M., Muroga, T., Konagaya, M., Iida, M. & Sobue, I.: Computed tomography on Huntington's chorea. Japanese J. Med., 17:131, 1978
- ⑰榊原敏正，柳 務，阿部鏡太郎，向山昌邦：周期性四肢麻痺と hypokalemic myopathy 関連 — 自験2症例の検討から — ．臨床神経，19:77，1979
- ⑱間野忠明，真野行生，山崎良比古，浜口吉克：舞踏病運動時の筋紡錘活動について．最新医学，33:232，1978
- ⑲祖父江逸郎，真野行生，安藤一也：パーキンソン症候群Ⅰ．リハ医学，15:3，1978
- ⑳小長谷正明，原敏，真野行生，室賀辰夫，高橋明，祖父江逸郎：錐体外路疾患における血清 Dopamine -  $\beta$  - Hydroxylase 活性．自律神経，15:235，1978
- ㉑ Mano, Y., Yamamoto, H. & Sobue, I: Postural disturbance and its regulation in spinocerebellar degeneration. Japan Medical Research Foundation. 71, 1978
- ㉒真野行生，室賀辰夫，小長谷正明：Haloxazolam の睡眠障害に対する効果．薬理と治療，7:239，1979
- ㉓村本 治，杉下守弘，豊倉康夫：脳硬塞により起こった鏡像書字 — 症例報告と発現機構に関する一考察 — ．脳と神経，30:1093，1978
- ㉔村本 治，杉下守弘，豊倉康夫：Alzheimer 病患者の構成失行と健忘症状に対する physostigmine の効果．神経内科，10:82，1979
- ㉕ Muramoto, O., Kuru, Y., Sugishita, M. & Toyokura, Y.: Pure memory loss with hippocampal Lesions. A Pneumoencephalographic study. Arch. Neurol., 36:54, 1979
- ㉖ Kanazawa, I., Bird, E. D., Gale, J. S., Iversen, L.L., M. Jessell, T. M., Muramoto, O., Spokes,

E. G. & Sutoo, D: Substance P: Decrease in substantia nigra and globus pallidus of huntington's chorea. *Advances in Neurology*, 1979 (in press)

- ⑳ Muramoto, O., Sugishita, M., Sugita, H. & Toyokura, Y: Effect of physostigmine on constructional and memory tasks in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1979 (in press)
- ㉑ 村本 治, 長尾佳子, 吉田哲雄: 顔面の叩打により誘発される全身性の muscle twitch — 進行期 Alzheimer 病患者に見られる一特徴 — . *神経内科*, 10:298, 1979
- ㉒ 横山基子: 蛋白質の特異動的作用の機序 — カゼイン摂取に伴う肝グリコーゲンの消失について *大阪大学医学雑誌*, 30:275, 1978
- ㉓ Toyoshima, E., Sakamoto, K. & Kanai, H: An investigation of electrode process of biological cells (batteries). *Artificial organs (Official Journal of the International Society for Artificial Organs)*, 2, 1978 (in press)

b. 著 書

- ① 安藤一也: 舞蹈病, アテトーゼ, 片側バリエイズム. *今日の治療指針 1978*, 医学書院, 東京, 1978, P. 129
- ② 安藤一也: 本態性振戦症. 片頭痛. *心身医学の実地診療* (池見酉次郎, 祖父江逸郎, 五島雄一郎, 石川中編), 医学書院, 東京, 1978, P. 155, 166
- ③ 安藤一也: パーキンソン病. 脳血管障害性パーキンソニズム. 薬物性パーキンソニズム. *L-DOPA療法の実際と問題点. L-DOPAによる精神症状とその対策. パーキンソン病 — 病態生理と治療法 —* (加瀬正夫, 安藤一也編), 金原出版, 東京, 1978, P. 8, 37, 85, 152, 239
- ④ 安藤一也: 神経・筋. *医師国家試験対策シリーズ I 内科*, 金芳堂, 京都, 1978, P. 261
- ⑤ 安藤一也: 呼吸器神経症 (過換気症候群). *新内科学大系 28 C*, 呼吸器疾患Ⅲ C, 中山書店, 東京, 1978, P. 257
- ⑥ 安藤一也: 慢性頭痛. *今日の治療指針 1979*, 医学書院, 東京, P. 151
- ⑦ 真野行生: リハビリテーション. 脊髄小脳変性症一症例による難病へのアプローチ (祖父江逸郎編), *医学研究振興財団*, 東京, 1978, P. 49

c. 綜 説

- ① 安藤一也: 振戦の薬物療法. *診断と治療*, 66:74, 1978
- ② 安藤一也: 悪性腫瘍に伴う神経疾患. *Geriat. Med.*, 16:365, 1978
- ③ 安藤一也: 群発頭痛. *臨床医*, 4:694, 1978
- ④ 安藤一也: パーキンソニズムの薬物療法. *日本臨牀*, 36 (春季増刊号): 1780, 1978
- ⑤ 安藤一也: パーキンソン病の診断と治療. *Drug & Medical News*, 569:3, 1878

- ⑥安藤一也：随伴症状のある腰痛をみたら — 頭痛・頭重を伴うとき — . Medical Digest, 27:7, 1978
- ⑦安藤一也：鎮痛剤. 臨床医, 4:1260, 1978
- ⑧安藤一也：難病患者に対するリハビリテーション — 神経疾患を中心に — . 理療, 8:82, 1978
- ⑨安藤一也：めまいの臨床 — 病因論 — . 現代医療, 10:1131, 1978
- ⑩安藤一也：パーキンソン病の治療「長期治療の問題点と対策 — up and down 現象と on and off 現象」. Medicina, 15:2122, 1978
- ⑪安藤一也：抗パーキンソン剤の使い方. Medicina, 16:212, 1979
- ⑫向山昌邦：Central core 病と Multicore 病. 日本臨牀, 36(増刊):1748, 1978
- ⑬向山昌邦, 齊藤 勝, 祖父江逸郎：周期性四肢麻痺. 臨床成人病, 8:788, 1978
- ⑭向山昌邦, 里吉宮二郎：神経痛 — 鑑別診断を中心に — . 総合臨牀, 27:2874, 1978
- ⑮真野行生：臨床神経生理学の進歩(1) 単一筋線維筋電図, とくに重症筋無力症と Jitter 現象. 医学のあゆみ, 106:おぼえがき, 1978
- ⑯真野行生：臨床神経生理学の進歩(2) 微小電極法による筋紡錘単一求心線維発射について. 医学のあゆみ, 106:おぼえがき, 1978
- ⑰真野行生：臨床神経生理学の進歩(3) 立位姿勢での stability の動作学的解析, Parkinsonism の姿勢反応障害について. 医学のあゆみ, 106:おぼえがき, 1978
- ⑱真野行生：臨床神経生理学の進歩(4) 運動単位の機能と形態との結びつき. 医学のあゆみ, 106:おぼえがき, 1978
- ⑲真野行生：臨床神経生理学の進歩(5) 眼運動系における研究の進歩 — とくに小脳疾患との関連において. 医学のあゆみ, 107:おぼえがき, 1978
- ⑳真野行生, 祖父江逸郎：脊髄小脳変性症のリハビリテーション. 総合リハ, 6:173, 1978
- ㉑真野行生, 祖父江逸郎：進行性核上性麻痺. 日本臨牀, 36:578, 1978
- ㉒里吉宮二郎, 真野行生：末梢性運動機能障害の内科的療法. 日本臨牀, 37:530, 1979
- d. 症例報告
- ①印東利勝, 安藤一也：多発性硬化症の経過中にみられた paroxysmal dysarthria and ataxia. 神経内科, 9:179, 1978
- ②安藤一也：言語障害, 転倒傾向, 開眼失行を主徴とした症例. Roche Review, 4:10, 1979
- ③印東利勝, 安藤一也, 竹内康浩, 久永直見：インプロピルアルコールを主とした有機溶剤による polyneuropathy. 神経内科, 10:178, 1979
- ④飯田光男, 祖父江逸郎, 安藤一也：脳幹脳炎後に発症したと思われる Motor neuron disease.

最新医学, 34:286, 1979

- ⑤ 浜口吉克, 岡本 進, 宮地裕文, 佐竹立成, 向山昌邦: Periodic alternating nystagmus を呈した脳結核腫の1剖検例. 神経内科, 8:77, 1978
  - ⑥ 臼井康臣, 吉田雄一, 向山昌邦: Thiamphenicol 長期投与による知覚優位を示した myeloneuropathy の1例. 最新医学, 34:407, 1979
  - ⑦ 岡本 進, 山本耕平, 向山昌邦: 中脳に著変を認めなかった "hallucinose pédonculaire" の1剖検例について. 神経内科, 8:296, 1978
  - ⑧ 臼井康臣, 岡崎昭太郎, 佐竹立成, 向山昌邦: 髄液中に多核白血球の著明な増多を示した若年性脳出血の1剖検例. 総合臨牀, 27:2969, 1978
  - ⑨ 寺本 純, 向山昌邦: パラインフルエンザ3型ウィルス血清抗体価上昇を伴った急性多発性神経根炎の1例. 神経内科, 8:479, 1978
  - ⑩ 祖父江 元, 向山昌邦, 高橋立夫, 中村鋼二, 渡辺英夫, 宇野裕: 特発性脳石灰化症の1剖検例. 神経内科, 9:170, 1978
  - ⑪ 安藤恒三郎, 加藤友義, 志水哲也, 毛利篤子, 横井喜久代, 外山順三, 山川悦子, 明石郁美, 向山昌邦: 骨格筋異常を伴った cardiomyopathy とと思われる乳児例. 小児科臨床, 31:631, 1978
  - ⑫ 岡本俊子, 向山昌邦, 飯田光男, 祖父江逸郎: 広範な CT 異常像, 駆血運動負荷試験異常を呈し, 難聴を伴った ocular myopathy 症例. 臨床神経, 18:557, 1978
- e. その他
- ① 安藤一也: L-DOPA induced dyskinesia をめぐる話題, 臨床経験(2). 第6回パーキンソン病態話会抄録, 1978, P. 10
  - ② 安藤一也: パーキンソン病に対するニコリン®注射液と抗コリン剤併用療法の臨床効果 — 全国多施設参加による第Ⅳ相試験成績について. 実験治療, 55:16, 1979
  - ③ 松井京子: 望まれる薬物療法への積極的参画, 薬事新報, 1001:34, 1979

## (2) 学 会 発 表 (1978. 7. 1 ~ 1979. 3. 30)

### b. 国際学会

- ① Mano, Y., Yamamoto, H. & Sobue, I.: Postural disturbance and its regulation in SCD: Relation with the visual stimulation. International Symposium on Spinocerebellar Degeneration, Tokyo, 10. 13, 1978.
- ② Mukoyama, M., Sobue, I., Kumagai, T., Negoro, T. & Iwase, K.: The brain of congenital muscular dystrophy — Autopsy and CT findings —. 10th Triennial World Congress of Clinical Pathology, Rio de Janeiro, 9.26, 1978.



## c. 一般演題

- ①印東利勝, 加知輝彦, 安藤一也: 過換気症候群と  $\beta$  受容体. 第19回日本心身医学会総会, 東京, 7. 14, 1978 (心身医学, 18:433)
- ②加知輝彦, 印東利勝, 安藤一也: レ線上の functional straight neck の心身医学的検討. 第2回日本心身医学会中部地方会, 名古屋, 8. 19, 1978
- ③印東利勝, 加知輝彦, 安藤一也: Parkinsonism の CT 所見, 第32回日本神経学会東海北陸地方会, 岐阜, 11. 4, 1978 (臨床神経, 19:261)
- ④印東利勝, 加藤輝彦, 安藤一也: Parkinsonism と知的機能, 第33回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2. 24, 1979
- ⑤加知輝彦, 印東利勝, 安藤一也: 一側上肢のパーキンソン型振戦のみを呈する症例. 第33回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2. 24, 1979
- ⑥寺本 純, 荘司邦夫, 向山昌邦: Sjögren 症候群を伴った多発性筋炎の1例. 第32回日本神経学会東海北陸地方会, 岐阜, 11. 4, 1978 (臨床神経, 19:264)
- ⑦村上信之, 祖父江逸郎, Chen, K - M., Gajdusek, D. C., 向山昌邦: Parkinsonism - dementia complex の下位運動ニューロン障害と末梢神経病理所見. 第33回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2. 24, 1979
- ⑧衣斐 達, 広藤秀雄, 品川 宏, 寺本 純, 荘司邦夫, 向山昌邦: Sjögren 症候群に伴った myopathy の2症例. 第33回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2. 24, 1979
- ⑨寺本 純, 衣斐 達, 森 祐一, 山脇忠晴, 小坂稔男子, 伊藤良一, 向山昌邦: 肝性脳症の脳 CT 所見. 第33回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2. 24, 1979
- ⑩室賀辰夫, 小林秀樹, 真野行生, 水口一徳, 三輪太郎: ALS の人工呼吸器装着後の問題. 第33回国立病院療養所総合医学会, 岡山, 10. 13, 1978
- ⑪真野行生, 室賀辰夫, 小長谷正明, 飯田光男, 祖父江逸郎, 林 満彦: 脊髄小脳変性症の重心動揺一特に oculo - motor system について. 第8回日本脳波筋電図学会, 金沢, 10. 25, 1978 (脳波と筋電図, 7:30)
- ⑫真野行生, 祖父江逸郎, Ghanekar R.: 正中神経圧迫による神経電気伝導性への効果. 第8回日本脳波筋電図学会, 金沢, 10. 27, 1978 (脳波と筋電図 7:23)
- ⑬室賀辰夫, 真野行生, 日比野隆一, 古池保雄, 小野田嶺雄, 祖父江逸郎: 姿勢反射からみたパーキンソン病の akinesia の分析. 第8回日本脳波筋電図学会, 金沢, 10. 25, 1978 (脳波と筋電図, 7:30)
- ⑭稲福繁, 滝本勲, 真野行生: 核上性眼球運動障害 (垂直方向の急速相欠如症例) の神経耳科学的検討. 第17回日本平衡神経科学学会総会, 奈良, 10. 24, 1978

⑮豊島英徳，鈴木好一，酒井勝之，金井寛：白金および白金黒電極における酸素還元反応に対する一考察．第17回日本エム・イー学会大会，札幌，7.12，1978（医用電子と生体工学，16：258，）

### (3) 班 会 議

①安藤一也，真野行生：小脳性失調に対する弾力包帯装着の影響．厚生省特定疾患・神経筋リハビリテーション調査研究班，新技術および神経生理合同分科会，第一回分科会，京都，8.16，1978

②安藤一也，真野行生：小脳性失調に対する弾力包帯装着の影響，厚生省特定疾患・神経・筋疾患リハビリテーション調査研究班，昭和53年度第1回総会，東京，9.29，1978

③安藤一也，印東利勝：Parkinson 病とその他の Parkinsonism のCT所見および知能の比較検討．厚生省特定疾患・異常運動疾患調査研究班，昭和53年度研究報告総会，東京，2.9，1979

④安藤一也，真野行生，今枝 桂，林 満彦，川端健市：運動失調に対する弾力包帯装着の影響．厚生省特定疾患・神経・筋疾患リハビリテーション調査研究班，昭和53年度第2回総会，東京，2.23，1979

⑤安藤一也，祖父江逸郎，池田久男，大谷元彦，中江公裕，豊倉康夫：若年発症スモンに関する研究．昭和53年度厚生省特定疾患・スモン調査研究班総会，東京，3.23，1979

⑥向山昌邦，真野行生，安藤一也，河野慶三，祖父江逸郎：Duchenne 型PMD 保因者骨格筋の病理組織学的研究．厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班」班会議，東京，3.11，1979

⑦向山昌邦，安藤一也，真野行生，横山基子，深津 要，河野慶三，谷村英彦，祖父江逸郎，林活治：Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の心臓病変に関する研究——心電図所見との対比——．厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究」班班会議，東京，3.11，1979

⑧飯田光男，足立皓岑，小長谷正明，室賀辰夫，祖父江逸郎，向山昌邦：Duchenne dystrophy 赤血球膜における $K^+$ 動態．厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の原因に関する臨床的研究班」班会議，東京，3.11，1979

⑨真野行生，豊島英徳，向山昌邦，安藤一也，河野慶三，桑原英明，野々垣嘉男，祖父江逸郎：Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能について，厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班」班会議，東京，3.11，1979

⑩吉田端子，岩崎祐三，安藤一也：筋ジストロフィー症の細胞膜の物理化学的研究 I 赤血球の形態．厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究班」班会議，東

京, 3. 11, 1979.

#### (4) 研究会など

- ①安藤一也：心身症とその治療．大垣内科医会，大垣，7. 20，1978
- ②安藤一也：パーキンソン病とその治療．中部労災病院医局研究会，名古屋，7. 21，1978
- ③飯田光男，祖父江逸郎，安藤一也：脳幹脳炎後に発症したと思われる Motor neuron disease．第7回運動障害の神経機構シンポジウム，犬山，7. 23，1978
- ④安藤一也：振戦の病態と治療．脳神経疾患講演会，静岡，9. 2，1978
- ⑤安藤一也：神経疾患と便秘．中部パントシン研究会，名古屋，9. 30，1978
- ⑥安藤一也：振戦に対する $\beta$ 遮断剤の応用と現状．アドビオール振戦懇話会，東京，10. 28，1978
- ⑦加知輝彦，安藤一也：緊張性頭痛とレ線上の functional straight neck．第6回頭痛懇話会，東京，11. 11，1978.
- ⑧安藤一也：脳卒中のリハビリテーション．名古屋大学医学部自主講座，名古屋，2. 24，1979
- ⑨安藤一也：Metoclopramide induced Parkinsonism．第2回三多摩神経疾患懇話会，東京，3. 10，1979
- ⑩寺本 純，岡本好道，向山昌邦，岩瀬正次：高令発症した亜急性海綿状脳症の1例．クロイツフェルドヤコブ病に関する workshop，京都，7. 22，1978
- ⑪向井栄一郎，向山昌邦：亜急性海綿状脳症の1例．クロイツフェルドヤコブ病に関する workshop，京都，7. 22，1978
- ⑫衣斐 達，寺本 純，向山昌邦：橋内側部出血のCT像．第2回CT研究会，東京，1. 20，1979
- ⑬真野行生：重症筋無力症の神経生理学的病態．名大免疫懇話会，名古屋，12. 21，1978
- ⑭真野行生：車イス（電動車イスも含めて）．日本短波放送一医用機器アワー，東京，2. 10，1979
- ⑮真野行生：脳脊髄神経の構造と機能—運動系の制御と統合—．日本理学療法士協会，名古屋，8. 6，1978
- ⑯真野行生：中枢神経疾患の理学療法—小脳性失調症を中心として—．日本理学療法士協会，岐阜，2. 25，1979
- ⑰真野行生：平衡障害の臨床神経生理学的分析．第4回東海めまい平衡障害懇話会，名古屋，3. 24，1979.
- ⑱村本 治，杉下守弘，豊倉康夫：Alzheimer 病患者の構成失行に対する physostigmine の効果．第2回神経心理学懇話会，石川県山中町，9. 16～9. 17，1978

(5) センターおよび療養所セミナー

- ① 安藤一也：パーキンソン病の病態と治療．療養所セミナー，9.12，1978
- ② 向山昌邦：遺伝性運動失調モデル動物について．神経センターセミナー，11.13，1978
- ③ 真野行生：パーキンソニズムの姿勢反応について．神経センターセミナー，11.13，1978

## 6. 診断研究部

### 1. 研究部門の概要

53年1月免疫研究部門は、諸種の理由から心身障害診断研究部門として運営するという趣旨により、53年1月1日、成瀬浩（国立精神衛生研究所優生部部长）が部長として、配置転換された。

2室の中1室は、新生児スクリーニングの研究を行う目的で室長を成瀬が代行し、石井澄和（北里研究所研究員）が53年1月より研究員として着任した。他の1室に関しては、諸般の事情により室長が未着任であるが、微量定量の研究を行う室として発足した。

新生児スクリーニング研究室には、鶴田恵美子（国立精神衛生研究所全国心身障害児財団代謝異常スクリーニングセンター）が流動研究員として、また百瀬妙が研究員として参加している。微量定量研究室には、等々力英美（東大薬学部大学院博士課程卒）が流動研究員として参加、また併任研究員として栗田広（東大精神医学教室助手）が発令されている。（54年4月より、診断研究部の発足に伴い、これらの職員は、全て新しい部に移った。）

部の主要研究目的は、心身障害、小児精神障害、高次脳機能異常状態を対象として、早期診断のための必要な情報の集収である。具体的な研究の方向としては、

- (1)先天代謝異常の新生児期スクリーニングの研究
- (2)先天性内分泌異常の新生児期スクリーニングの研究
- (3)脳障害による小児精神障害の診断基準、身体異常所見の研究
- (4)脳機能変化によるうつ病の身体的異常所見の研究

などが行われた。

尚これらの研究のために、諸種の研究機関の協力を得ているが、特に東邦大第一内科入江教授、昭和大薬学部薬品分析辻教授、東大薬学部田村善蔵教授・坪井正道教授、横浜大学精神医学教室岸本英爾博士、大阪市立小児保健センター精神科武真昌志医長などの御協力による所が多い。

### 2. 研究テーマとその概要

- (1)先天代謝異常マスキューニングの研究（成瀬、鶴田、石井）

イ) 精度管理の研究（論文 a-⑥, a-8, 発表 c-③）

先天代謝異常マスキューニングに関しては、ガスリー法による新生児スクリーニングが、全国的に実施されており、全国で50余のスクリーニングセンターが存在している。厚生省はこれらのスクリーニングセンターに於て、疑問を持たれた検体や、正確な定量を必要とされた検

体を、正確に分析を行うための特別スクリーニングセンターを設置することと、各スクリーニングセンターで行われている日常テストの正確性を判定するための、外部標準検体を用いた精度管理を行うことを決め、この事業を日本公衆協会に委託した。同協会は特別スクリーニングセンターを運営する委員として、成瀬と、大阪小児保健センター大浦敏明とを任命し、われわれは全国からの依頼を分析する任務を課せられた。さらにまた、上記の外部標準検体による精度管理の研究と、実施運営もわれわれの研究室に依頼された。そこで、日本公衆衛生協会より派遣された荒井理子、新井紫都子、全国心身障害児財団渡辺倫子氏らの協力を得て、ガスリー法で濾紙上に採取された血液を用いて、アミノ酸、ガラクトースを定量する方法の研究を行い、正確な定量法の確立に成功した。また外部標準検体によるマススクリーニングの精度管理については、諸外国でもその必要性は叫ばれていても、どの国でもまだ成功はしていないので、われわれはこの方法の研究を行い、われわれの確立した方法で実施しており、一応の目的を達した。いずれも尚方法の改良を必要とするので研究続行中である。

#### ロ) 濾紙上血液中のガラクトースの超微量分析。(発表(3)－①)

上記の研究のため、濾紙上血液中のガラクトースまたはガラクトースー1－Pの定量を依頼された。これらの分析のためには、ペイゲン法があるが、定量性に乏しいため、名古屋衛研の藤村有信博士と協力し、ガラクトース脱水素酵素とアルカリフォスファターズを利用する方法を開発していたが、今年に更にこれを自動化することに成功した。

#### ハ) 濾紙上血液中のアミノ酸の超微量定量

濾紙上の血液のアミノ酸に関しては、ガスリーの発見したB I A法で、Met, Len, Tyr, Phe, Hist.などの半定量が可能だが、正確な定量は不可能であった。そこでわれわれは、テクニコン社T S M－1を用い、3mmディスク(約2μlの血液)を用い、各種アミノ酸を正確に定量し、更に一日に多数の検体を処理しうる方法を確立し、T S M－1型を改良し、M A Sシステムを樹立した。(論文a－④、発表b－⑤、c－①)

更に、乳酸菌によるバイオアッセイ法を、改良し、スクリーニング及び精度管理に使用するための研究を行い、味の素KK中央研究所鈴木直雄氏と協力し、研究を行っており、ほぼ満足すべき結果を得ている。(論文a－②、発表c－②)

これらの2つの方法は、代謝異常スクリーニングのみでなく、各種の疾患の折のアミノ酸分析に使用可能であり、後述の・うつ病の研究にもこれらの方法を用いている。またこれらの方法は、新しいアミノ酸代謝異常症、一部の有機酸代謝異常症の早期発見、診断にも応用しうるので、この面の研究を今後発展させたいと考えている。(論文c－②)

## (2)クレチン症スクリーニングの研究 (成瀬、石井、百瀬)

クレチン症（先天性甲状腺機能低下症）は、治療がおくれれば、精神薄弱となる疾患であり、現在でも早期発見がむずかしく、クレチン症による精神薄弱は少なくない。発生頻度も最近の研究で、新生児 3000～8000 に 1 名の割合で存在することがわかってきた。

ガスリー法の濾紙上血液を用い、RIA法によりサイロキシシン（T-4）を測定し、クレチン症を早期発見する方法が、カナダにおいて1974年に発表されたが、成瀬もこのスクリーニングの重要性を考え、東邦大第1内科入江教授に協力を依頼し、1975年に、RIA法により、濾紙上血液中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定して、クレチン症のマススクリーニングを行う方法を発表した。それ以後TSHによるマススクリーニングの研究を行って来た。最近、ヨーロッパでは、TSHによる方法が、T-4による方法よりもすぐれている事が確認されつつあり、アメリカ・カナダでは、T-4による方法を採用していたが、TSHによる方法の利点が認識されて来ている。（論 a-⑦, a-⑨, 発表 c-④, ⑤, ⑥, ）。

ただTSH法の欠点は、脳下垂体、視床下部の異常による続発性クレチン症のスクリーニングは不可能な点である。われわれは、T-4による方法の長短と、TSHによる方法の長短とを正確に比較し、上記の続発性クレチン症の発生頻度や、これらのものが、精神薄弱になるのか否かを研究する目的で、現在TSHを測定した血液の全てについて、T-4も同時に測定する研究を行っている。

全国心身障害児財団先天代謝異常スクリーニングセンター及び千葉県予防衛生協会スクリーニングセンターの協力のもとに、これらセンターに送られて来た約4万名分の血液の分析を行い、5名のクレチン症を発見した。ただこの中の1名は、T-4による方法では、正常という結果であり、TSHによる方法がより感度がよいことが確認された。今迄の所、T-4による方法のみで発見されたクレチン症はなく、続発性のものは1名も発見されていない。

尚T-4の測定法としては、米国マイクロメディク社の開発した、コンセプト-4と呼ばれる最新のRIA用全自動分析器を用い、同社の好意により提供された特殊試薬を用うる方法を主として実施し好成績を得た。TSH測定に関しては、東邦大入江教授らの協力により実施している。（発表3）-2）。

さらにわれわれは、クレチン症スクリーニングの為に、RIA法のみではなく、酵素免疫法を用いて、T-4・TSHを定量する方法に関する研究も行っている。RIA法で、ラジオアイソトープ（RI）を用うると、特別なRI施設が必要となり、高価なRIA用分析機器が必要となる。さらにわが国のみでなく、世界各国でRIを日常検査に用いることへの抵抗がみられている。クレチン症スクリーニングを、日本全国のスクリーニングセンターで実施出来るようにするためには、RIを用いない方法の確立が強く望まれている。もしRIを用いない方法が成立すれば、これはわが国のみでなく、開発途上国を含め、世界中にクレチン症スクリー

ニングを普及させるのに大いに役立つのである。(論文, a - ⑩, b - ②)

この為、神経代謝研究部加藤研究員、昭和大学辻教授と協力し、更に味の素KK中研上村博士、富士臓器KK研究所笠原博士らの援助を得て、酵素免疫法によるTSH・T-4測定法を確立すべく研究を行っている。現在既に、実験室段階では、濾紙上血液中のTSHの測定は可能になっており、マスキリングへの応用を目指し研究をつづけている。

### (3) アミン微量定量法の開発研究 (等々力, 成瀬)

アミノ酸代謝異常その他の代謝異常の診断、小児脳障害、高次脳機能障害の分析には、血中アミンの分析、殊に微量血中のアミンの超微量測定が極めて重要である。現存の方法では、血中アミンの微量定量は不可能であり、新しい方法の開発が必要である。われわれは、東大薬学部田村教室・坪井教室の協力のもとに、アミン定量の微量化の研究を開始した。新しい方法の開発と、その為の機器の開発を目的として研究を行っている。

### (4) 小児脳障害の早期診断の研究 (栗田, 成瀬)

小児自閉症の多数は、脳障害を伴うことが明らかになりつつあり、脳機能の異常の存在が指摘され、代謝異常の存在を示唆する報告も散見する。またこれらの脳障害による自閉症、脳微細損傷群などに対する薬物治療、その他の治療が発表されつつある。ただこれらの疾患の対象規定が必ずしも明確でなく、従って諸研究の統合化が極めて困難である。

そこでまずわれわれは、大阪市小児保健センター武貞博士の協力のもとに、自閉症などの診断の客観化のための、チェックリストを作製することに着手した。小児精神科医により自閉症と診断されたものの行動特徴を分析し、成瀬、武貞らが以前から使用している小児異常行動評価表の資料にもとづいて、自閉症チェックリストの作製を行った。すでに第一次案を作製し、標準化を行いつつある。これが完成すれば、このチェックリストを用いて、自閉症診断基準を確立することは容易である。こうして、対象規定を明確にした上で、これらの脳機能・代謝・内分泌の状態を分析する予定である。

### (5) 高次脳機能変化の診断に関する研究 (成瀬, 鶴田) (発表3) - 3)

現在躁うつ病に関しては、脳アミン代謝異常の存在が考えられているが、躁うつ病患者の体液の分析に関しては、断片的な報告は多いが、多数例についての分析に基づいて、躁うつ病の診断、殊に早期診断のために、体液生化学的所見を利用しようという研究はみられていない。われわれは、横浜大精神科岸本博士と協力し、躁うつ病患者の血液アミノ酸分析を行い、遊離トリプトファン、チロジンその他のアミノ酸の異常を見出し、臨床像との相関、薬物への反応、



その他についての分析を行っている。また血中コルチゾールの異常も見られるので、東邦大入江教授その他の協力により、内分泌的分析を開始した。

躁うつ病で、少くとも或る種のものに、血中のアミノ酸とホルモンの異常が存在すると思われるので、多数例の分析により、この事実の有無を確認し、その上でこれらの疾患の診断にアミノ酸・ホルモンの定量を導入することを目的として研究を進める予定である。もし血中アミノ酸・ホルモンの分析が、躁うつ病の診断の資料となりうるとすれば、これらの疾患の診断の客観化、殊に精神科以外に受診し診断の確立されない患者の早期把握に極めて有効であると思われる。

### 3. 研究業績

#### (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

##### a. 原書

- ①藤村有信, 川村正彦, 成瀬浩: 蛍光を利用した血中ガラクトースの新しい簡易定量法.  
代謝異常スクリーニング研究会会報, 2 : 19, 1978
- ②鈴木直雄, 四宮由美子, 成瀬浩, 出口美智子: 乳酸菌を用いるアミノ酸代謝異常症のマススクリーニング法 代謝異常スクリーニング研究会会報, 2 : 34, 1978
- ③鴫田恵美子, 渡辺倫子, 吉田篤子, 近藤裕子: 寒天の種類の種類 B I A 法至適条件に及ぼす影響.  
代謝異常スクリーニング研究会会報, 2 : 57, 1978
- ④鴫田恵美子, 大林やよい, 成瀬浩: M A S 型の使用経験.  
バイオメディカルジャーナル, 3 : 827, 1979
- ⑤ Cheng, S-C., Naruse, H. & Brunner, E.A : Effect of Sodium-thiopental on the tricarboxylic acid cycle metabolism in mouse brain; CO<sub>2</sub> fixation and metabolic compartmentation.  
J. Neurochem. 30, 1591, 1978
- ⑥ Naruse, H.: Newborn mass screening for metabolic disorders and allied diseases. Proceeding of Internation Seminar on Preventable Aspects on Genetic Morbidity, Cairo, 1978 (Ed. Hashem, N.) (in press)
- ⑦ Naruse, H.: Neonatal Screening for Hypothyroidism in Japan.  
Proceeding of International Seminar on Preventable Aspects on Genetic Morbidity, Cairo, 1978 (Ed. Hashem, N.) (in press)
- ⑧ Naruse, H.: System of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism in Japan.  
Proceeding of the International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of

Metabolism, Heidelberg, 1978 (Ed. Bickel, H.), Springer-Verlag, Berlin, 1979 (in press)

- ⑨ Irie, M. & Naruse, H.: Mass-screening for Neonatal Hypothyroidism. Proceeding of the International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Heidelberg, 1978 (Ed. Bickel, H.), Springer-Verlag, Berlin, 1979 (in press)
- ⑩ Kato, N., Naruse, H., Irie, M. & Tsuji, A. Fluorophotometric Enzyme-immunoassay of Thyroid Stimulating Hormone. Analytical Biochemistry (in press)

b. 著 書

- ① 永山素男, 成瀬 浩: 糖質. 現代精神医学大系 21巻A, 神経化学A (高橋 良・大月三郎編) 中山書店, 東京, 1978, p. 17
- ② Tsuji, A., Maeda, M., Arakawa, H., Matsuoka, K., Kato, N., Naruse, H. & Irie, M: Enzyme Labelled Immunoassay of Hormones and Drugs. (Ed. S.B.Pal) Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1978, p.327

c. 綜 説

- ① 成瀬 浩: 先天代謝異常の早期発見と治療. 総合乳幼児研究, 1: 3, 1978
- ② 成瀬 浩: 代謝異常症などのマススクリーニングの歴史. 小児科診療, 41: 10, 1978
- ③ 小松せつ, 成瀬 浩: 先天代謝異常のマススクリーニング. 障害者問題研究, 17: 16, 1979

(2) 学会発表 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

a. シンポジウム

- ① 成瀬 浩: 先天代謝異常スクリーニング. 78年 テクニコン国際シンポジウム — 生化学の進歩, 東京, 6月, 1978, (同シンポジウム抄録集 1978, p.18~19)
- ② 成瀬 浩: 代謝異常スクリーニングの実態. 第19回日本神経学会総会, 東京, 6月, 1978
- ③ 成瀬 浩: 先天性代謝異常マススクリーニングの現状. 第18回 日本先天異常学会, 横浜, 7月, 1978 (Teratology 18: 127, 1978)

b. 国際会議

- ① Naruse, H.: Newborn mass-screening for inborn errors of metabolism in Japan. International Seminar on Preventable Aspects on Genetic Morbidity, Cairo, March-April, 1978
- ② Naruse, H.: Mass-screening for hypothyroidism in Japan. International Seminar on Preventable Aspects on Genetic Morbidity, Cairo, March-April, 1978.
- ③ Naruse, H.: System of neonatal screening for inborn errors of metabolism in Japan. The International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Heidelberg

September, 1978

- ④ Irie, M. & Naruse, H. : Mass-screening for neonatal hypothyroidism. The International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Heidelberg, Sept. 1978
- ⑤ Naruse, H., Tokita, E. & Obayashi, Y: A fully automated amino acids analysis using a 3mm disc of dried blood.  
The International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Heidelberg, Sep. 1978 (Poster Session)

c. 一般学会

- ① 鶴田恵美子, 大林やよい, 成瀬 浩 : 3mmディスクを用い多数検体処理の可能なアミノ酸自動分析. 第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋, 9月, 1978 (抄録集 p.21)
- ② 鈴木直雄, 四宮由美子, 石井澄和, 成瀬 浩, 大浦敏明, 鶴原常雄, 荒島真一郎 : 乳酸菌法によるアミノ酸代謝異常マスキング 第3報.  
第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋, 9月, 1978 (抄録集p.25)
- ③ 成瀬 浩, 鶴田恵美子, 荒井理子 : 外部標準検体を用いた代謝異常スクリーニングの精度管理の概要. 第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋 9月, 1978 (抄録集p.26)
- ④ 梅田みほ子, 榎本仁志, 入江 実, 成瀬 浩 : 新生児クレチン症スクリーニング及び3mmディスクによるTSHの測定法. 第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋 9月, 1978 (抄録集p.28)
- ⑤ 坂井由美, 松戸秀子, 入江 実, 百瀬 妙, 成瀬 浩 : 乾燥濾紙血液のTSH及びT<sub>4</sub>測定による先天性甲状腺機能低下のマスキング. 第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋, 9月, 1978, (抄録集p.31)
- ⑥ 伊藤裕美子, 黒田光保, 榎本仁志, 入江 実, 成瀬 浩, 百瀬妙 : 乾燥濾紙血液を用いる血中サイロキシン (T<sub>4</sub>) 測定法の検討. 第6回代謝異常スクリーニング研究会, 名古屋 9月, 1978 (抄録集 p.33)

### (3) 班 会 議

- ①イ) 成瀬 浩, 石井澄和, 藤村有信 : 藤村法によるガラクトース定量の自動化.  
ロ) 成瀬 浩, 鶴田恵美子, 渡辺倫子, 鈴木直雄 : アミノ酸微量定量法, 代謝異常スクリーニング研究班々会議, 東京, 2月, 1979
- ② 成瀬 浩, 百瀬 妙 : コンセプト-4によるスクリーニング結果. クレチン症スクリーニング研究班会議, 東京, 2月, 1979

- ③ 成瀬 浩，岸本 爾：精神障害の生物学的研究——脳内の物質変動を中心として．躁うつ病の代謝異常内分泌異常の研究，久留米，3月，1979

(4)研究会など

- ① 成瀬 浩：先天代謝異常症の早期発見と治療．53年度 母子保健指導研修会（主催，長野県，日本母子衛生助成会）松本，2月，1979
- ② 成瀬 浩：精神薄弱の治療．臨床薬学研究会・東京都病院薬剤師会，東京，2月，1979
- ③ 成瀬 浩：先天代謝異常マスキング．北陸母子保健学会，金澤，1月，1978

## 7. 微細構造研究部

### 1. 微細構造研究部概要

微細構造研究部は、従来の病理学、解剖学などの学問分類体系をはなれ、総合科学としての神経科学のなかの形態学部門として、関連領域との密接な協力のもとに、形態学的方法論と手段をもって、神経センターの使命である神経、筋、精神疾患の病因の解明により有機的にとりくむことを意図として発足した。

したがってその構成員として、広く関連境界領域から人材を集めるとともに、センター内の研究員はもとより、国の内外の研究者に研究と意見交換の場を提供し、神経科学の進歩と発展に寄与しうるような研究体制の確立をいそいでいる。

昭和53年1月1日、神経センターの発足とともに、ながらくウイスター研究所において多発性硬化症、亜急性硬化性脳炎、狂犬病などの研究にたずさわっていた岩崎祐三が部長として発令され、研究室の整備にあたった。10月1日には東北大学医学部細菌学教室で、担癌状態の免疫異常について研究を進めていた加茂功が室長として加わり、免疫学者としての立場から神経・筋疾患の病態像の解明に寄与すべく研究をすすめている。さらに昭和54年4月1日からは、東京大学医科学研究所研究生、及び神経センター疾病第2部研究員として、ウィルス感染と発生異常の問題を中心に、主として周産期異常の基礎的研究にたずさわっていた多田愛子が研究員として参加する予定であり今後の活躍が期待されている。この間、併任研究員として、東京大学医科学研究所から林皓三郎、国立八雲療養所から佐々木公男が研究に加わり、又東京女子医大から金子行子、小林典子が、順天堂大学からは相川久志が流動研究員として参加している。さらに国立療養所刀根山病院からは併任研究員の仁土賢一が宿舎などの受け入れ体制の不備にもかかわらず定期的に訪れ、走査型電子顕微鏡によるマクロフェージの研究を行なっている。

この間、特筆すべきことは、海外研究機関との研究協力体制が確立されつつあることで、岩崎は昭和53年2月にウイスター研究所において協同研究を行ない、その成果をすでに発表した。

(*Annales of Neurology* 5:89, 1979)。また、昭和54年3月には米国キャンサス大学病理学教室から渡辺到教授を流動研究員として迎え、ビタミンB<sub>1</sub>代謝障害における、神経症状の発症機構に関し、貴重な成果をあげることができた。更に昭和54年度においてはペンシルバニア大学神経病理学教室からKim教授、ウイスター研究所から Huebner 助教授を迎え協同研究を行なうべく準備をすすめている。研究設備の整備は、昭和53年度においては電子顕微鏡部門と組織培養部門を重点的に行なった。電子顕微鏡部門については、既に透過型電子顕微鏡2台(日立300,日立700)と走査型電子顕微鏡1台(日立S-430)が設置されているが、神経センター内外からの使用希望

が多く、現有の設備での研究はほぼ飽和状態に達している。53年12月には電子顕微鏡の取り扱い講習会を行なったがその参加者は20名と予想をはるかにうまわるものであり、神経センターの将来の発展を考える時、電子顕微鏡の増設は不可欠と思われる。組織培養部門については、無菌培養室の整備、それに附帯する超低温槽の購入などを行なったが、研究進展にともない、54年度にも、機器の増設を余儀なくされている。さらに、54年度は免疫化学、組織化学の研究体制の充実に取り組む予定である。

## 2. 研究テーマとその概要

### (1) 神経・筋疾患における、生体膜の超微形態学的変化と組織内元素分布の変動の意義の解明 (岩崎, 多田, 佐々木)

さまざまな、神経および筋疾患の発現機序として細胞膜の機能障害が明らかにされつつある。また、細胞膜の形態を分子レベルで解析する方法として、凍結切断法は極めて、有力な研究手段である。しかし凍結切断法による生体膜の形態学的研究と生体膜の機能の変化を対比しようとする試みには幾多の技術的な問題が残されている。53年度においては凍結切断法による生体膜研究の第一歩として、赤血球膜の構造について研究を行ない、アルデヒド固定による膜構造の変化を明らかにした。さらに筋ジストロフィー患者の赤血球と健康対照者のそれを比較したが、血球膜の形態については両者の間に明確な差を認めなかった。また、疾患モデルとしてのジストロフィーニワトリの赤血球と正常ニワトリの赤血球との比較においても有意な差は認められず、筋ジストロフィー症においてはたとえ生体膜の構造異常が疾病の発症に重要な役割をはたしているとしても、それは赤血球膜の構造には反映していないものと思われた。54年度には筋細胞膜の構造に対する外的因子を解析する目的で、培養筋原細胞の凍結切断法による研究を行なうとともに、X線微量分析法による細胞内外の元素分布変動の動態と生体膜の構造の変化を対比させることを計画している。

### (2) 免疫担当細胞のレセプターに関する研究 (加茂)

免疫異常のモデルのひとつとして、担癌状態の動物を使用して実験をすすめてきた。担癌状態の免疫応答能力を明らかにする目的で、T・Bマクロファージの三者のうちどの細胞が癌性腹水や癌細胞破碎液によって最も影響を受けやすいか検討した結果、ある一定濃度でみられる免疫抑制効果は正常T細胞の添加によって解除されることが判明した。一方、癌細胞の産生する免疫抑制物質の精製の過程で免疫抑制物質が分子量的には少なくとも4つの分画からなることが明らかとなった。このうちで分子量の最も大きな分画には癌細胞膜成分と思われるものが

存在し、また一番低分子の分画を濃縮して作用させるとB細胞が特異的に抑制されることが判明した。これらの結果から癌細胞の出す免疫抑制因子に対し、T細胞およびB細胞はその細胞膜上に異なったレセプターを保持しているものと考えられる。そこで今後さらに免疫抑制因子の精製をすすめるとともに、TおよびB細胞のもつ抑制因子に対するレセプターを介しての免疫抑制機構の解析をすすめる予定である。

### (3) 重症筋無力症の免疫学的研究 (多田, 加茂, 岩崎)

ハイブリドーマは免疫疾患における液性免疫の役割を解析する手段として極めて有効な方法である。そこで、分離精製したアセチルコリンレセプターでマウスを免疫し、免疫マウスから抗体産生細胞を分離、これをマウスのミエローマ細胞と融合させハイブリドーマを作る。今までの報告から、このようにしてつくられたハイブリドーマはマウスに移植後も半永久的に抗体産生をつづけることが予測される。そこで種々なハイブリドーマのクローンをマウスに移植することにより重症筋無力症における液性免疫の役割をより明確に解析することを計画している。

### (4) 低エネルギー状態による神経障害発現機序の解析 (相川, 岩崎)

53年度においては、渡辺教授の指導のもとにビタミンB<sub>1</sub>拮抗剤であるピリチアミンをマウスおよびラットに投与することにより、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏状態における神経障害研究のモデル実験系を確立した。この実験系の特徴は今までのビタミン欠乏食投与実験とは異なり、臨床および、病理所見の再現性が極めて高いことであり、今後この実験系を用いて症状発現に至るまでの過程を経時的に追求するとともに、病変分布の特異性についても解析をすすめていく予定である。

### (5) X線微量分析法による組織内元素分布の解析 (多田, 岩崎)

X線微量分析法による生体軟部組織内の元素分布に関する研究は、資料作製上の技術的困難さの故に、殆んど行なわれていない。しかし、生体軟部組織、特に筋組織内の元素分布の変動を知ることは、筋疾患の病因解明にあたって極めて、重要なことである。そこで我々は疾病第1部と協同で、筋組織内のカルシウム分布の面分析に関する予備実験を行なっている。

## 3. 研究業績

### (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

#### a. 原著

- ① *Iwasaki, Y.*: Application of the critical point dried whole cell technique to the study of animal rhabdoviruses. *Intervirology* 9: 214-225, 1978
- ② Gerhard, W., *Iwasaki, Y.* and Koprowski, H.: The central nervous system-associated immune response to parainfluenza type 1 virus in mice. *J. Immunol.*, 120: 1256, 1978
- ③ *Iwasaki, Y.* and Tsuchida, N.: Transmission electron microscopy surveillance of retroviruses in tissue culture cells prepared by the critical-point drying method. *J. Natl Cancer Inst.* 61: 431, 1978
- ④ Rorke, L.B., *Iwasaki, Y.*, Koprowski, H. et al: Acute demyelinating disease in a chimpanzee three years after inoculation of brain cells from a patient with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 5: 89, 1979
- ⑤ *Tada A.* and Yoshino K.: A new Microplate Neutralization Test for Typing of Herpes Simplex Virus. *Microbiol. Immunol.* 22, 415, 1978
- ⑥ Friedman H. and *Kamo I.*: Preferential Depression of IgM Producing Immunocyt during Mastocytoma-Induced Immunosuppression. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 157:381, 1978
- ⑦ Taguchi F., Toba M. and *Tada A.*: Establishment of a Permanent Cell Line (HEL-R66) Possessing a High Susceptibility to Biruses from Human Embryonic Lung Cells. *Arch. Virol.* (in press)
- ⑧ Yoshino K., Isono N., *Tada A.* and Urayama M.: Studies on the Neutralization of Herpes Simplex Virus. X. Demonstration of Complement-requiring Neutralizing (CRN) and Slow-reacting CRN (s-CRN) Antibodies in Late IgG. *Microbiol. Immunol.* (in press)
- ⑨ 吉野亀三郎, 多田愛子: 2型ヘルプスの特異抗体検出法。厚生省, 母体および胎児に対する外的因子に関する研究班研究報告書, 昭和52年度, p. 124

b. 著 者

Iwasaki, Y.: Experimental virus infections in nude mice. In "The nude mouse in experimental and clinical research." Eds. Fogh, J and B. Giovanella, Academic Press, New York San Francisco London, 1978, p.457

c. 綜 説

多田愛子, 平山宗宏: 胎児死亡の原因, 2) 感染と胎児死亡, a) ウィルス, 周産期医学, 8: 1303, 1979

(2) 学 会 発 表 ( 1978 . 1 . 1 ~ 1979 . 3 . 31 )

- ① 吉野亀三郎, 磯野法子, 多田愛子: ヘルプスウィルスの中和に関する研究 (第10報) 遅作用性



- CRN 抗体の存在. ウィルス学会, 東京, 10. 13, 1978
- ②鈴木康元, 池田桂子, 多田愛子, 有馬正高: 抗てんかん剤 (Diphenylhydration) の細胞毒性。人類遺伝学会, 新潟, 10.30, 1978
- ③ Iwasaki, Y: Passive transfer of cell-mediated CNS disease of mice induced by inactivated parainfluenza type 1 virus. VIIIth International Congress of Neuropathology. Whashington, D.C. U.S.A. 9. 24-29, 1978 (J. Neuropathology and Experimental Neurology, 37: 635)
- ④岩崎祐三: 不活化パラインフルエンザウィルスによるマウス中枢神経病変発現における細胞性免疫の役割. 第19回日本神経病理学会学術研究会, 京都, 5. 25 ~ 27, 1978. (日本神経病理学会学術研究会抄録 p. 59)
- ⑤ Nakamura M., Iahida N. and Kamo I: Inhibition of in vitro antibody formation by culture fluids of mastocytoma cells 第37回日本癌学会総会, 東京, 8. 8, 1978 (日本癌学会総会記事, 1978, p. 83)

### (3) 班 会 議

- ①多田愛子: ヘルプスの中和抗体測定, 文部省 周産期感染症班, 東京, 3. 20, 1978,
- ②多田愛子: ヘルプスの妊婦の中和抗体の保有状況…沖縄. 文部省周産期感染症班, 東京, 3. 20, 1979
- ③加茂 功: 癌細胞の産出する免疫抑制物質に関する研究. 文部省担癌宿主悪液質と癌細胞性因子の生物活性班, 大阪, 2. 19, 1979
- ④岩崎祐三: 筋細胞膜の微細形態学. 厚生省神経疾患研究委託筋ジストロフィー症の基礎的研究班, 東京, 3. 10, 1979
- ⑤岩崎祐三: 脊髄髄内でのシュワン細胞増殖の電顕的観察. 厚生省特定疾患・脊髄小脳変性症調査研究班, 東京, 3. 17, 1979

## 8. 機能研究部

### 1 研究部の概要

本センター発足にあたり四種の疾患についてそれらの基礎医学及び臨床医学を一部ずつ割当てるといふ基本方針に基いて本部は筋ジストロフィー症の基礎的研究に割当てられた。

発足時定員は部長1及び室長2（筋生理学研究室及び神経生理学研究室）であった。部長には東京医科歯科大学難治疾患研究所実験薬理研究部門助教授であった小沢鏝二郎が昭和53年4月1日より併任となり、5月1日より専任となった。一方5月1日より昭和54年3月31日迄東京医科歯科大学助教授を併任した。小沢は主として細胞培養法及び生化学的手法を用いて筋細胞の変性疾患の*in vitro*モデルの開発などの筋細胞学を専門とする。筋生理学研究室長には、東京大学理学部生物化学科より木村一郎が昭和54年1月1日付で転入した。木村は細胞運動に関与する蛋白の生化学的研究に従事して来た。神経生理学研究室長の定員を研究員とし、東京医科歯科大学難治疾患研究所実験薬理研究部門より萩原康子が昭和54年1月1日付で転入した。萩原は既に同所に4年間在職し、小沢と協力して上記の研究に従事して来た。さらに昭和53年9月1日より三浦力が流動研究員として部に参加した。三浦は東北大学薬学部大学院において筋ジストロフィーマウスに関する研究を行った。同日より多田啓子が賃金職員として参加した。また東京医科歯科大学医学部講師小西史朗が併任研究員となった。

昭和53年度には部の設営が行われたが、筋ジストロフィー症の基礎的研究のため、細胞培養法、蛋白を主対象とした生化学的手法、簡単な光学顕微鏡的手法、電気生理学的手法が用いることが出来るような設備が整えられた。この他に中央機器における各種の設備の利用が可能であり、上記目的達成のためにあらゆる手段を用いて研究を行う方針である。

直接の所内研究活動の他、小沢は厚生省神経疾患研究委託金による筋ジストロフィー症の基礎的研究班の運営幹事を勤め、昭和53年度は、本班が当番班に当たっていたため筋ジストロフィー症関係の班会議全体の運営に当たった。

一方対外的には小沢は日本筋ジストロフィー協会などの関係諸団体と種々懇談等を行った。また小沢は東京大学、東京医科歯科大学、富山医科薬科大学で薬理学及び生理学の非常勤講師として教育に参加した。

## 2. 研究テーマとその概要

### 筋ジストロフィー症の基礎的研究

本研究部における基本的な研究テーマは、筋成長因子の研究である。これは既に小沢と萩原が東京医科歯科大学難治疾患研究所在職中からの課題であったが、本研究部が設置されるに及び上記の者がこれに合流した。筋成長因子は、ニワトリの血液中に存在するおそらく蛋白性の物質であって、ニワトリの培養筋芽細胞の増殖を促進する作用がある。in vivo の現象として血清中の成長因子の活性はニワトリの成長に伴って変動し、筋の成長時には高値を示すこと、およびアンドロジェンの注射によって血清活性の上昇がみられることなどが分っている。

さらに、成長因子を培養液から除くことによって筋管細胞は空胞変性を示すし、培養液中に再び加えることによって筋管細胞の再生を行うことも判明している。成長因子については多くの問題があるが差当って次の二つの問題を本研究部では取り上げている。

#### (1) 成長因子の精製 (小沢, 萩原, 三浦, 木村)

ニワトリの血清を材料として出発した。アセトン粉末化後抽出した液を硫酸分画すると活性は31g/dlと44g/dlの間で塩析された。透析後DEAE Sephadex で分画した。pH 9でNaCl 50mMと100mMの間で活性は溶出した。同じカラムによる分画を再度繰返した後等電点電気泳動法を行ったところ活性はpH 5.8附近に集まった。この活性分画をSDSポリアクリルアミド電気泳動法により調べたところ分子量約8万の大量成分と少数の微量成分とがあった。

#### (2) 培養筋の変性症の諸問題 (小沢, 木村, 萩原, 小西, 多田)

成長因子存在下でニワトリ筋芽細胞の培養を行うと数日で筋管細胞を形成する。ここで培養液から成長因子を除くと筋管細胞の creatine kinase 活性の蓄積が抑えられた。形態学的にも筋管細胞が薄くなり、空胞変性を起す。これについて詳細に調べたところ筋管細胞形成後比較的短期間に成長因子を除いた場合定形的な変性反応を起すことは以前認めたとうりであるが、筋管細胞に横紋が現われるかそれに近い程度に迄分化が進んだと思われる状態まで成長因子存在下で培養し後に成長因子を除くと、急速に空胞が成長して筋管細胞は激しく破壊された。一方以前から筋芽細胞や発達の良い筋管細胞は比較的成長因子の欠乏に抵抗性があることが分っている。こうしたことから筋細胞は分化が進む程 in vitro では成長因子への依存性が強くなるといえる。

## 3. 研究業績

## (1) 論文 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

## a. 原著

- ① Ozawa, E. & Kohama, K: Muscle Trophic Factor; I. Assay of a muscle trophic factor by measurement of muscle cell nuclei. *Muscle & Nerve*,**1**: 230, 1978
- ② Kohama, K. & Ozawa, E.: Muscle Trophic Factor; II. Ontogenic development of activity of a muscle trophic factor in chicken serum. *ibid*,**1**: 236, 1978
- ③ Ozawa, E. & Kohama, K: Muscle Trophic Factor; III. Effect of hormones and tissue extracts on muscle trophic-factor activity. *ibid*,**1**: 314, 1978
- ④ Kohama, K. & Ozawa, E.: Muscle Trophic Factor; IV. Testosterone-induced increase in muscle trophic factor in chicken serum. *ibid*,**1**: 320, 1978
- ⑤ Ozawa, E.: Differences in sensitivity to Ca ion lack between myoblasts and large myotubes from chicken breast muscle. *Develop. Growth & Differ.*,**20**: 179, 1978

⑥ 萩原康子, 小沢鉄二郎: 筋ジストロフィー症チキンにおける血清 creatine kinase 活性の経日変動. *医学のあゆみ* **107**, 629, 1978

## b. 綜説

① 小沢鉄二郎: 筋収縮. 蛋白質・核酸・酵素, **24**, 425, 1979

## c. その他

- ① 小沢鉄二郎: 培養筋細胞の変性と再生. 文部省特定研究難病班 難病の発症機構に関する基礎的研究, 昭和52年度業績, p. 283
- ② 小沢鉄二郎: 培養筋細胞の変性と再生. 筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究, 昭和52年度研究報告書 p 60
- ③ 江橋節郎, 野々村禎昭, 小沢鉄二郎ほか: Section D. 骨格筋の発生過程における成長因子の研究, 生体運動全般からみた筋収縮の特性. 昭和52, 53年度 分担者業績報告書, P. 10

## (2) 学会発表 (1978. 5. 1 ~ 1979. 3. 31)

- ① Ozawa, E. & Kohama, K: A trophic factor for skeletal muscle cells contained in serum. 7th International Congress of Pharmacology. Paris, July 17, 1978
- ② Ohtsuki, I. & Ozawa E.: Difference in saponin sensitivity between myotubes and mononucleated cells of chick embryonic muscle. 7th International Congress of Pharmacology.

Paris, July, 17, 1978

- ③ Ozawa, E: Degeneration and regeneration of myogenic cells in vitro on removal and addition of a skeletal muscle cell trophic factor. 4th International Congress on Neuromuscular Diseases. Montreal, Sept., 1978

### (3) 班 会 議

- ① 小沢鎧二郎, 大槻磐男: マイオブラストとマイオチューブの薬物感受性の相違について. 筋細胞の分化を中心とした発生薬理学的研究班会議, 東京, 10. 14, 1978
- ② 大槻磐男, 小沢鎧二郎, 江橋節郎: ニワトリ骨格筋培養細胞サポニン処理. 同上, 東京, 10. 14, 1978
- ③ 小沢鎧二郎: 筋成長因子. 生体運動全般から見た筋収縮の特性班会議, 東京, 1. 25, 1979
- ④ 小沢鎧二郎: 筋成長因子の精製その他. 遺伝子性筋疾患と筋の発生分化班会議, 東京, 2. 25, 1979
- ⑤ 小沢鎧二郎: 筋成長因子の精製. 筋ジストロフィー症の基礎的研究班会議, 東京, 3. 10, 1979

### (4) 研 究 会

- ① Ozawa, E: Muscle Trophic Factor. Dept. Anatomy, Downtown Medical Center, State Univ. of New York. New York, U.S.A., Sept., 1978
- ② Ozawa, E: Muscle Trophic Factor. Dept. Anatomy, Emory Univ. Atlanta, Ga. U.S.A., Sept., 1978
- ③ 小沢鎧二郎: 筋成長因子. 東京医科歯科大学難治疾患研究所, 11月, 1978

### (5) センター療養所セミナー

- ① 小沢鎧二郎: 筋成長因子. 神経センター, 5月, 1978
- ② 小沢鎧二郎: 筋成長因子. 武蔵療養所, 2月, 1979

## 9. 代謝研究部

### 1. 研究部門の概要

脳の発達とその障害を生化学的に追求することを主な課題として研究をすすめている。

まず脳発達の研究に際して、heterogeneityをもつ脳では、細胞の種類、細胞内の代謝機構の種類、細胞群がつくりあげる統合機能の種類により、それぞれ発達時期が異なることに留意すべきである。この発達時期の差は形態的および化学的構造とも関連し、また動物種によりこれらの発達時期が異なることも知られている。そこで或動物の脳の或代謝系の正常発達過程を十分に理解することがまず必要であり、この結果を他の動物、組織、細胞と比較し、その特異性を考慮した上で障害の研究を行うべきである。また発達障害の発現機序の解明には、侵襲要因の種類と侵襲時期を規定した上で研究をすすめるべきである。

以上のことから発達障害の実験的研究を行うためには、条件を単純化しなければ解明が困難であると考えて、次のような条件設定を行った。動物としてはニワトリの胚脳を選び、侵襲要因としては生体エネルギー代謝の障害をきたす代謝阻害剤を用い、侵襲時期としては胎生期、とくに神経芽細胞分化以前の時期を選んだ。ニワトリ胚は卵黄成分により胚の発達のための栄養条件を一定に示うこと、卵が閉鎖系であるため外部環境の変化を除外示うこと、一卵一胚であるため侵襲要因の作用を単純化して考慮示うことなどの利点をもつ。しかし母体環境、卵盤の影響などヒト胎児がうける多様な外部要因を再現できない難点を併せもつことも留意すべきである。

現在、侵襲要因の一つとして、酸化的リン酸化の非共駆剤をとりあげ、脳の蛋白代謝の調節機構、ミトコンドリアのエネルギー代謝、ヌクレオチド代謝、ミトコンドリア、ミエリン、オリゴデンドログリアなどの生体膜機能の面から研究をすすめつ、あり、詳細はそれぞれの項に記載した。

一方臨床研究としては、てんかん病態を抗てんかん薬作用から考察するアプローチとして、抗てんかん薬の作用機序を薬物レセプターの面から研究をすすめ、また精神疾患の病態を考察する一つのアプローチとして神経ペプチドの研究を行っている。

### 2. 研究テーマとその概要

#### (1)発達時脳の蛋白合成系における可溶性蛋白因子について(宮本, 村上)

蛋白合成は、DNAの情報をうけた後、リボソーム、アミノアシルtRNA、GTPとともに、可溶性蛋白因子(開始、延長、終結因子)が関与して進行することが知られている。DNA情報

を伝達する mRNA, tRNA から開始因子までの一連の段階を蛋白合成の質的過程とすれば、延長因子は量的過程に関与するものと考えることができる。延長因子はポリペプチド合成にあずかり、さらにリボソームの A 部位にアミノシル tRNA を結合させる EF-1 と、リボソーム内でペプチジル転移により新しく生成されたペプチジル tRNA を A 部位から P 部位に転位させる EF-2 とからなる。

本研究では発達過程におけるニワトリ脳の蛋白合成、まず延長因子の変動について検討した。脳の蛋白量は孵化前 1 週から孵化後 3 週にかけて著明に増加し、またポリペプチド合成能も同じ時期に最も活発であることを認めた。そこで人工的 mRNA としての Poly (U), モノソーム,  $^{14}\text{C}$ -Phe-tRNA などを用いて、脳における EF-1 と EF-2 活性の測定条件を検討した。この方法を用いて両者の変動を測定すると、EF-2 はペプチド合成にほぼ平行して変動するが、EF-1 は発達初期から徐々に増加するパターンを示した。さらに EF-1 を Sepharose 6 B のゲルクロマトを用いて検討すると、発達初期には低分子量の EF-1<sub>L</sub> のみが存在するが、ペプチド合成の活発な時期になると高分子量の EF-1<sub>H</sub> が出現することを認めた。以上の事実からペプチド合成の調節機構が EF-1<sub>H</sub> と関連することが示唆され、EF-1<sub>H</sub> のサブユニットを検討した。現在、脳では報告されていない調節機構にあずかる EF-1<sub>H</sub> のサブユニットを見出し、その性質を検討中である。

脳発達障害の発現機序の研究には、蛋白合成系の調節機構の研究が重要な一面と考察される。そこで上述のサブユニットの他、DNA 情報の転写、翻訳からペプチド合成開始までの一連の段階と、その障害について研究を続ける予定である。

## (2) 脳の生体膜機能の発達生化学的研究 (宮本, 四宮, 中嶋)

発達過程における脳のミトコンドリア, マイクロソーム, ミエリンなどを分離し、脂質、酵素系などの面から生体機能を検討中である。

本研究には発達過程におけるニワトリ脳を用い、まず神経系に特異的なミエリンの形成を検討した。ミエリン形成を 2', 3'-cyclic nucleotide phosphohydrolase (CNP) 活性を指標にしてみると、ラット、マウスと異り孵化前 1 週間頃から形成が始ることを認めた。そこでまず幼若ミエリンの精製法を確立し、ミエリンの各スフィンゴ脂質、各リン脂質の構成脂質、アルデヒドをガスクロマト、ガスマスを用いて検討した。

つぎにニワトリの脳ミエリンから精製した塩基性蛋白は、ラット、マウスと異り SDS-ゲル電気泳動により単一バンドとして認められた。そこでショ糖密度勾配法を用いたオリゴデンドログリアの単離法を確立し、ミエリン形成初期の塩基性蛋白の生成過程を解明する予定である。この目的のため酵素免疫アッセイによる塩基性蛋白の定量法を検討中である。

一方発達期の脳ミトコンドリアについて、リン脂質の高度不飽和脂肪酸（脳に多い docosa-hexaenoic acid,  $C_{22=6}$  など）と、エネルギー生産系の酵素群を検討中である。これは高度不飽和脂肪酸が生物学的活性の高い生体膜に多いこと、我々が現在胎生期障害の発現に用いている酸化リン酸化の非共扼剤(2,4-dinitrophenol)がミトコンドリアのエネルギー生産系に作用をもつことから、障害発現機序解明への第一段階として研究をすゝめつつある。

### (3)ヌクレオチド合成系の発達生化学的研究（今沢）

生合成系およびエネルギー変換系におけるヌクレオチドの活性型は、5'-ジリン酸およびトリリン酸である。活性型ヌクレオチドのシチジン誘導体は脂質合成に、ウリジン誘導体は多糖類合成に、アデノシン誘導体はエネルギー変換系に参与する。またグアノシン誘導体は蛋白合成系および神経細胞の微小管の構成蛋白であるチューブリンの重合に本質的な役割を果している。ヌクレオチド生合成で最初に生成するのはヌクレオシドモノリン酸であり、塩基特異性を示さないトリリン酸を生成するヌクレオシドジリン酸キナーゼは生体中に比較的大量に存在する。そこでジリン酸を生合成するヌクレオシドモノリン酸キナーゼは、これら活性ヌクレオチドの生合成における一種のキーエンザイムと考えられる。

このヌクレオシドモノリン酸キナーゼを発達過程における脳において検討することを目的としているが、本研究ではまず活性の高い子牛胸腺から精製した。Blue Sepharose を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより、活性測定の妨害因子となるアルカリ性フォスファターゼを除き、ピリミジンヌクレオシドモノリン酸キナーゼ、AMPキナーゼ、GMPキナーゼを部分精製した。つぎに糖部2', 3'位修飾ヌクレオチドを用いた基質特異性の検討を行い、ピリミジンヌクレオシドモノリン酸キナーゼは種々の修飾により影響されないが、GMPキナーゼは厳密な基質特異性を示し、AMPキナーゼは両者の中間の挙動を示すことを認めた。今後脳の発達過程にともなうこれらキナーゼ活性の経時変化を追跡する予定である。

### (4)抗てんかん薬の作用機序の研究（宮本、今沢）

抗てんかん薬は、通常多剤併用が行われている。そこでこれら薬物の血中濃度測定のためには、多種薬物を同時測定することを目指して、抽出法を開発し、ガスクロマトを用いて測定する方法を確立した。この方法を用いて脳内濃度、血液、髄液中の薬物レベル、各種薬物の血中濃度および蛋白結合部分濃度の特異性について報告し、薬物治療を再評価する道を開いた。またその後開発された酵素イムノアッセイを多数検体処理に利用するため、遠心型自動分析機を用いた応用方法を確立した。また最近我国でも、これらの測定法が普及したため、測定の正確さを期すように、各方法および施設間の精度管理をルチン化することに努めた（国立療養所 静



岡東病院（てんかんセンター）清野昌一および国立武蔵療養所池田佳子との協同研究）

てんかんの薬物療法では、各種てんかん病態に適合した薬物を選択することが第一の条件で、この条件の下で治療有効血中濃度の下限を定めることが今後の問題である。この下限を規定するのはてんかん病態によるものと推測されるため、薬物作用の面からてんかん病態を追求することを試みている。まず代表的な抗てんかん薬であるフェニトインの作用機序を生化学的に検討するため、ラジオレセプチアッセイおよび化学的修飾を行った薬物を用いたアフィニティクロマトなどにより、脳内の薬物レセプターを検討中である。

#### (5)脳内活性ペプチドの酵素免疫アッセイの開発と応用（加藤）

1975年、脳内にモルヒネ様活性を示すペプチドが数種類発見され、endorphin, enkephalinと命名された。その後、この物質により動物に行動異常をおこさせることが証明され、以来、精神疾患の成因とも関連して、脳内神経ペプチドの研究が世界的に進んできている。

本研究では、ペルオキシダーゼを標識酵素とする酵素免疫アッセイを開発し、脳内神経ペプチドを定量することを目的とした。本方法に用いる抗体は、目的ペプチドをグルタルアルデヒドを用いてウシ血清アルブミンに結合させたものを抗原として、adjuvantを加え、家兎背部に皮下注射する操作を2～3週間おきにくり返して免疫した動物血清からえた。つぎに反応に競合物質として用いたペプチド結合酵素は、ペルオキシダーゼと目的ペプチドを過ヨウ素酸化法により結合させたものを用いた。また本法のB/F分離には二抗体固相法を用い、第二抗体をSephrose 4 Bまたはチューブに吸着させて行った。この方法を用いていくつかの神経ペプチドについて検討し、睡眠導入ペプチドとして知られているnonapeptideを、現段階では50～100 pgの程度まで比較的感度良く測定することに成功した。また $\alpha$ -endorphinは、静岡薬大より提供を受けた抗体を用いて、10 ng程度の感度で定量を可能とした。そこで生体試料を測定する際の影響等の検討を行い、さらに高感度の測定法を開発し、これら神経ペプチドと精神機能との関連を追求する予定である。

### 3. 研究業績

#### (1)論文（1978. 1. 1～1979. 3. 31）

##### a. 原書

- ①宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子: 抗てんかん薬の意味のある測定値とその精度.  
臨床精神医学, 7: 301, 1978
- ②花田耕一, 加藤進昌, 丹羽真一, 斎藤陽一: 成人ダウン症候群脳波の分析.

臨床脳波, 20 : 476, 1978

- ③ Imazawa, M. & Eckstein, F.: Synthesis of 3'-azido-2', 3'-dideoxyribofuranosylpurines. J. Org. Chem., 43: 3044, 1978
- ④ Ejiri, S., Murakami, K. & Katsumata, T.: Elongation factor-1 from the silk gland of silk-worm. Reconstruction of EF-1<sub>M</sub> from its subunits, EF-1a and EF-1bc. FEBS Letters, 92: 251, 1978
- ⑤ Murakami, K., Ejiri, S. & Katsumata, T.: Elongation factor-1 from the silk gland of silk-worm. Effect of EF-1b on EF-1a- and ribosome-dependent GTPase activity. FEBS Letters, 92: 255, 1978
- ⑥ Ueda, T., Yamamoto, M., Yamane, A., Imazawa, M. & Inoue, H.: Conversion of uridine nucleotides to the 6-cyano derivatives (Synthesis of orotidylic acid). Nucleosides and nucleotides. XXIII. J. Carbohydrates. Nucleosides. Nucleotides, 5: 261, 1978
- ⑦ Ejiri, S., Naoki, Y., Murakami, K. & Katsumata, T.: Exchangeability of silk gland elongation factor-1b and pig liver elongation factor-1β in polypeptide chain elongation. FEBS Letters, 95: 277, 1978
- ⑧ Kato, N., Naruse, H., Irie, M. & Tsuji, A.: Fluorophotometric enzyme-immunoassay of thyroid-stimulating hormone. *Analyt. Biochem.*, 1979 (in press)
- ⑨ Imazawa, M. & Eckstein, F.: A facile synthesis of 2'-amino-2'-deoxyribofuranosyl purines. *J. Org. Chem.*, in 1979 (in press)

b. 著 書

- ①清野昌一, 宮本侃治 (監訳) : 抗てんかん薬の血中濃度——新しい治療理論. 東京医学社, 東京, 1978

(Eadie, M.J., Tyrer, J.H: Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice, Churchill Livingstone, Edingburgh & London, 1974)

- ② Tsuji, A., Maeda, M., Arakawa, H., Matsuoka, K., Kato, N., Naruse, H. and Irie, M : Enzyme Immunoassay of Hormones and Drugs by Using Fluorescence and Chemiluminescence Reaction. In Enzyme Labelled Immunoassay of Hormones and Drugs (Ed. by S.B.Pal), Walter de Gruyter, Berlin., 1978, p.327

c. 綜 説

- ①宮本侃治 : 酵素イムノアッセイによる薬物の測定. 臨床化学, 6 : 202, 1978
- ②清野昌一, 宮本侃治 : 精神科治療における血中濃度の意義——抗てんかん薬の治療有効濃度. 精神医学, 20 : 489, 1978

③宮本侃治, 清野昌一: てんかんの薬物療法——抗てんかん薬10年間の進歩.

日本臨牀, 36: 1776, 1978

④清野昌一, 宮本侃治: 抗てんかん薬の血中濃度. 神経進歩, 22: 810, 1978

⑤宮本侃治, 清野昌一: 抗てんかん薬の血中濃度——現況と今後の問題点.

臨床薬理, 10: 163, 1979

d. 症例報告

①加藤進昌, 斎藤高雅, 内沼幸雄: B-Mitten Patternを示す反復性昏睡発作の1例—心因と器質因との関連. 精神医学, 20: 31, 1978

②杉山啓子, 加藤進昌, 遠藤晴久, 横田和子, 村上文江, 大澤真木子: ビタミンB<sub>6</sub>とけいれん—ピリドキシンに反応した點頭てんかんの2例—(臨床カンファランス). 小児科診療, 42: 221, 1979

(2)学会発表 (1978. 1. 1 ~ 1979. 3. 31)

a. 特別講演・シンポジウム

①宮本侃治, 清野昌一: 抗てんかん薬の血中濃度, (シンポジウム—薬物療法と臨床薬物動態), 第9回臨床薬理学会, 東京, 11月, 1978 (講演要旨 p. 7)

b. 国際学会

① *Miyamoto, K. & Seino, M*: Interlaboratory variability in determination of serum antiepileptic drug concentrations in Japan, Epilepsy International Symposium, Vancouver, Sept. 1978 (abstract, p.195)

② *Imazawa, M. & Eckstein, F*: Synthesis of 3'-azido-2', 3'-dideoxyribofuranosyl purines. IIIrd International Round Table of Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications. Montpellier, 5. Oct. 1978 (abstract, p. 108)

c. 一般学会

①直木葉造, 村上一行, 佐藤美智江, 江尻慎一郎, 勝又悌三: 真核細胞ペプチド鎖延長因子EF-1bの種特異性. 日本農芸化学会東北支部大会, 仙台, 2. 4, 1978

②江尻慎一郎, 村上一行, 勝又悌三: カイコ絹糸腺ペプチド鎖延長因子1のサブユニットの機能. 日本農芸化学会大会, 名古屋, 4. 1 ~ 4, 1978

③加藤進昌, 成瀬浩, 入江実, 辻章夫: TSHのけい光酵素イムノアッセイ法. 第51回日本内分泌学会総会, 東京, 6月, 1978

④江尻慎一郎, 村上一行, 勝又悌三: カイコ絹糸腺ペプチド鎖延長因子EF-1, サブユニッ

トからの再構成. 日本農芸化学会東北支部大会, 盛岡, 7.22, 1978

- ⑤兜真徳, 加藤進昌, 大沢仲昭: Down 症候群における下垂体-副腎系の加齢に伴う変化.  
第26回日本内分泌学会東部々会, 前橋, 9月, 1978

### (3) 班 会 議

- ①宮本侃治: 実験的脳発達障害の生化学的研究. 発生異常に基づく精神遅滞の本態に関する生化学的, 遺伝学的研究班, 2. 24, 1979

### (4) 研究会, その他

- ①宮本侃治: てんかんの薬物療法. 日本短波放送, 東京, 3月, 1978 (Medical corner, 45集, 83, 1978)
- ②宮本侃治, 清野昌一, 池田佳子: 遠心型自動分析機の抗てんかん薬測定への応用および各種測定法による抗てんかん薬剤測定の精度管理. 第3回AEDアツセイ懇話会, 東京, 11月, 1978
- ③宮本侃治: 抗てんかん薬濃度と今後の問題点. 第3回北陸てんかん懇話会 (特別講演), 金沢, 3月, 1979

### (5) センターセミナー

- ①宮本侃治: 実験的脳発達障害の生化学的研究. 7. 10, 1978
- ②黒川正則: 神経の生長と繊維系蛋白. 3. 19, 1979

---

### III 診 療 概 要

---

## III 診療概要

神経内科，小児神経科外来および入院診療状況

### 1. 外来部門

人員の配置の問題、新設場所の問題、看護体制の問題、診療内容の問題などについての種々の新しい体制に順応する設備が遅れたため、当初予定したよりも開設および運営に時間がかかったが、昭和53年5月より里吉センター長が週1回外来を担当し、新患および再来の外来をとりあえず発足させた。54年2月よりは更に安藤一也部長が週1回の外来を担当、54年3月末現在は月曜日安藤部長、水曜日センター長の2回の診療を行っている。また小児神経については従来週1回行っていた重症心身障害患児の外来に引き続いて、月曜日桜川宣男室長および鈴木康之医長の2名が外来診療を行っていたが、更に54年2月より木曜日有馬正高部長の外来が開かれ、現在成人の神経外来を週2回、小児の神経外来を週2回開いて診療を行っている。診療開始当時には診断設備が貧弱であったために診療に多大の障害があったが、その後脳血管撮影装置、CTスキャン、テレビレントゲン等の設備が増設され、中検部門も漸次整備され、運営が以前よりやや楽になったのが現状である。昭和53年5月から54年3月までの外来患者の推移を 表6 に示してあるが患者数は漸次増加しており、現在ではかなりの新患および再来数をこなせる状態となっている。

### 2. 病棟部門

昭和53年2月15日に神経・筋病棟120床の建築が完成し、国立武蔵療養所神経センターの臨床部門として発足したが、そのうち1病棟40床が昭和53年5月1日に7号館1病棟として開棟され今日にいたっている（武蔵療養所発538号—昭和53年12月）。

運営要領としては神経・筋患者に対する 1) 診断の確定 2) 治療方法の決定 3) 治養効果の判定を目的とするもので、さらに昭和54年5月からは7病棟2階に40床を開棟し、1階を小児神経病棟、2階を成人神経病棟とし、筋ジストロフィー症などの神経・筋疾患の診療に当る予定になっている。7病棟1階は53年5月より、桜川宣男室長が医長併任のもとに病棟管理を行い、それに春原経彦、高田邦安、村本治の三医師が病棟医として診療に従事した。なお53年12月より向山昌邦医長が神経センター室長併任のままで神経科医長として発令され、病棟診療に従事している。現在までの入退院および月別分類は 表7 に示してあるが、患者としては筋ジストロフィー症およびその他の類似の筋疾患が約半数で、その他各種の神経疾患が含まれているが、筋ジストロフィー症の類縁疾患のうち診断確定によって他の筋疾患として確認されたものは約 $\frac{2}{3}$ にのぼっている（表8）。一般的にいうと当センターの入院患者では短期入院によって診断が確立されるものと、非定

型的で原因およびその分類が不可能な診断困難な症例の入院があり、極めて高度の診断および原因確定のための検査が多い。従って、患者の入院数はおのずとある程度の制限が必要となる。なおこれに関連して看護体制の方も当初より極めて不備で一般内科ないしは小児科の病棟訓練を受けた看護婦の数が少なく、大多数が精神科より配置転換されたために診療内容についての理解が不十分で、診療が思うようにいかず、また救急設備が全くないために救急患者の入院を取扱えないことなど、多くの問題が残されている。神経・筋疾患患者の救急対策の体制がととのわない限り、初期の神経センターの臨床部門としての活動は不可能であり、この点の今後の整備が神経センターの研究機能向上にとって重要であると考えられる。

表 6 神経内科および小児神経科外来患者数推移

昭和53年	5 月	3 名	
	6 月	8	
	7 月	4	
	8 月	17	
	9 月	15	
	10 月	14	
	11 月	21	
	12 月	18	
	昭和54年	1 月	27
		2 月	52
		3 月	92

表 7 7 病棟入退院月別表

年月日	入院	退院	
53, 5	2	0	
6	3	0	
7	2	1	
8	7	5	
9	5	6	
10	5	5	
11	5	6	
12	7	5	
54, 1	5	4	
2	4	3	
3	9	5	
計	54	40	54.3 末入院数14名

表 8 7 病棟入院患者内訳

	54. 3 末までの入院総数	54. 3 末の入院数
筋ジストロフィー	10	2
その他の筋疾患	17	4
運動ニューロン疾患	3	1
脊髄小脳変性症	3	1
パーキンソン病	5	1
ハンチントン舞蹈病	1	1
多発性硬化症	1	1
その他の神経疾患	14	3
計	54 (退院40)	14

---

## IV 国立武蔵療養所診療活動の動向

---



## IV 国立武蔵療養所の診療活動の動向

国立武蔵療養所は、昭和15年軍事保護院の傷病軍人精神療養所として開設され、昭和20年厚生省に移管されて国立精神療養所となった。その後昭和50年重症心身障害児病棟が併設され、昭和53年神経センターが付置された。同時に筋ジストロフィー症病棟（神経内科、小児神経科）が開設され、外来診療も開始された。従来武蔵療養所が基幹精神療養所として築きあげて来た診療態勢と、神経センターの要求する疾患研究の場としての診療施設との間には、かなりの隔差があった。しかし検査科、放射線科、薬剤科などに関しては、機械、人員が増強され、急速に整備がすすめられつつある。

国立武蔵療養所の精神科入院患者数はほぼ700名の水準を保って来た。昭和39年頃より社会復帰活動に力が注がれ、専門病棟が開設され、多数の長期在院者を社会に送り出して来た。この努力はなお続けられ、昭和53年度中に5年以上の在院患者で社会復帰した者は21名である。昭和45年より、脳器質性精神障害、てんかん、アルコール中毒（その他の薬物中毒を含む）などの専門病棟が開かれた。従来の老年精神疾患、結核合併精神疾患などの専門病棟と共に、精神障害の疾患別治療体制が整備された。このため在院患者中の精神分裂病患者の比率は低下し、昭和42年の80.9%が昭和53年には74.5%になっている。また社会復帰活動の強化と共に、10年以上の長期在院患者数も減少し、昭和42年の56.4%が、昭和53年には48.6%に低下している。一方社会復帰困難な長期在院患者の老令化、老年期精神障害の増加などにより、在院患者中、50才以上の中高年者の占める比率は高まり、昭和42年の22.8%に比べ、昭和53年には46.9%と倍増している。そしてこれら患者の成人病、各科合併症対策が急務となっている。

最近6年間の精神科診療活動の発展は表1に示してある。新入院患者数は漸増し、昭和53年度には396名に達している。また昭和53年度の月別病棟別入院患者数、月別外来患者数は表10、表11、に示す通りである。

表9に示す通り、最近の精神科外来患者数ののびは著しい。これは精神科医療が、入院治療より地域医療へと重点を移しつつあるわが国の現状の反映であると共に、武蔵療養所がてんかん、アルコール中毒などの特殊外来や社会復帰者のための夜間外来などを設置して来た結果でもある。また昭和47年以来、精神科デイケアも開設されている。この結果、精神科外来患者数の増加数は、近隣の公立精神病院に比べて著明であり、昭和53年度には新来1205、再来50016、精神科デーケーター5769に達している。

重症心身障害児病棟は昭和47年に開設された。当初はいわゆる“動く重心児”の療育をめざしたが、昭和50年より医療を主体とした重症児を対照とした1病棟を開設した。昭和52年には2病棟

で45名が収容され、更に小児神経科との関連をもって運用されようとしている。

神経センターの付置にともなって、武蔵療養所の診療体制も大きく、変化しつつある。しかし、精神科としては今後、小児精神科、神経症を主とした開放治療病棟、精神障害者のための身体合併病棟などの開設が望まれる。

表 9 最近 6 年間の精神科診療活動の発展

年 度	新入院患者数	外来患者総数	新来患者数
昭和48年	2 3 9	2 4 0 0 6	7 3 4
.....	.....	.....	.....
昭和51年	3 2 2	4 3 3 0 7	1 0 2 9
52年	3 5 3	4 7 1 7 1	1 1 1 8
53年	3 9 6	5 1 2 2 1	1 2 0 5

表10 国立武蔵療養所外来患者数の実態（昭和53年度）

	精神科			神経科（神経内科 神経小児科）			歯科			デイケア		診療日数	
	新 実数	来 1日平均	再 延数	新 実数	来 1日平均	再 延数	新 実数	来 1日平均	再 延数	来 1日平均	延 数		
													来 1日平均
4月	84	3.5	3,835	159.8	-	-	47	2.0	222	9.3	439	18.3	24
5 "	132	5.3	4,166	166.6	-	-	44	1.8	145	5.8	487	19.5	25
6 "	131	5.0	4,293	165.1	-	2	71	2.7	229	8.8	535	20.6	26
7 "	106	4.1	4,118	158.4	-	2	72	2.8	257	9.9	527	20.3	26
8 "	79	2.7	4,143	153.4	-	5	48	1.8	214	7.9	376	13.9	27
9 "	104	4.3	4,139	172.5	-	12	46	1.9	224	9.3	452	18.8	24
10 "	90	3.6	4,149	166.0	-	10	35	1.4	158	6.3	516	20.6	25
11 "	103	4.3	4,047	168.6	-	14	20	0.8	230	9.5	504	21.0	24
12 "	94	3.8	4,500	187.5	-	14	21	0.9	232	9.7	409	17.0	24
1 "	98	4.3	3,885	168.9	-	21	34	1.5	231	0.0	436	19.0	23
2 "	98	4.3	4,132	179.7	-	41	34	1.5	219	9.5	519	22.6	23
3 "	86	3.3	4,609	177.3	-	73	40	1.5	312	12.0	569	21.9	26
合計	1205	4.1	50,016	168.4	-	194	512	1.7	2673	9.0	5769	19.4	287

注1. 精神科再来患者数の中にはデイケアも含んでいる（従ってデイケア分は再掲である）

2. 神経科は外来診療日が週1～2回なので1日平均は算出しなかった

3. 歯科には第二共済組合員は含まない

表11 国立武蔵療養所病棟別月別新入院患者数

(7号棟-神経内科・小児神経内科病棟-を除く)(昭和53年度)

	53. 4	5	6	7	8	9	10	11	12	54. 1	2	3	合計
1-1 (脳器質)			1										1
1-2 (てんかん)	1	1	5	4	6	1	2	2	2	2	4	3	33
1-3 (女子急性)	2	6	6	3	3	4	3	4	5	3	6	4	49
1-4 (男子急性)	2	3	8	5	4	4	3	1	3	6	2	5	46
2-1 (男子慢性)		1		1		1	1	1					5
2-3 (結核合併)	1	3	3	4	1	4	2	2	2	5		2	29
3-1 (女子慢性)	1				1				1				3
3-2 (男子慢性)									1				1
3-3 (女子慢性)				1		1	2		1		1	1	7
4-1 (老年精神)	1						1	1			1		4
4-2 (男子急性)	2	3	2	2	1	3		1	2	3	2	1	22
4-3 (中毒)	14	17	10	13	16	11	15	11	13	8	17	13	158
4-4 (男子慢性)				1									1
5-2 (社会復帰)	3		2	3	3	2		2		1	2	2	20
5-3 (社会復帰)	1		1		3	3	3			1	2	3	17
精神合計	30	36	43	39	45	41	38	32	37	34	42	43	396
6-1 (重心)											1		1
6-2 (重心)	2		2			2	1	2					9
重心合計	2		2			2	1	2			1		10
総計	32	36	45	39	45	43	39	34	37	34	43	43	406

---

V 別 項

---

# 1. 国立神経センター(仮称) 設立準備委員会中間報告 (S. 52. 1)

## 1. はじめに

進行性筋ジストロフィー症、精神薄弱、脳性麻痺、変性性神経疾患、精神疾患などの精神・神経・筋疾患および発達障害は、その多くのものが原因不明であり、治療方法も予防方法もまだ確立していない。このために、患者はもちろん家族の苦悩は、測り知れないものがある。

これらの難治疾患に対する医療と研究を速かに整備、充実すべきだとする世論に応じて、厚生省は昭和39年以降、筋ジストロフィーおよび重症心身障害の専門病床の整備を進めるとともに、「進行性筋ジストロフィーの成因と治療」、「心身障害の発生予防」の研究の強化を計り、また昭和47年度以後には、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などの神経系難病の研究を推進して今日に至っている。しかし、その成果は必ずしも満足すべきものではないとして、これらの難治疾患の原因解明と治療開発をより一層推進するために、医学のみならず、関連諸科学を含めた大規模な総合的研究機構を、国家的見地に立って建設する必要があることが各方面から要望された。

このような状況のもとで、昭和43年には国立脳・神経センターの構想が国立武蔵療養所から厚生省に提出され、さらに昭和48年からは患者家族と研究者の協力により、この種の研究機構の構想が検討された。昭和49年には厚生大臣官房科学技術審議官室が、精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会(委員長森山豊)を設置し、昭和50年に中間報告をまとめた。翌昭和51年、国立精神・神経・筋・発達障害センター(仮称)発足のための施設整備費が認められ、具体化の第一歩を踏み出した。昭和51年1月、本センター設立準備委員会の設置が決まり、16名の委員が厚生省事務次官より委嘱された(表1)。

本委員会は昭和51年1月から8月迄に8回(その他小委員会2回)開催され、毎回長時間の熱心な討議が行なわれた。細部についてはまだ十分検討が加えられていない憾みがあるが、現在迄に得られた本委員会の結論の大綱をここに報告する。

## 2. 目標と使命

本センターが対象とする精神疾患、神経・筋疾患、発達障害は各種の解明困難な疾患を含んでるが、おむね次の3群に大別される。

1. 進行性筋ジストロフィー症等の神経・筋・変性性疾患群
2. 代謝異常などによる精神疾患群及び神経疾患群

### 3. 染色体異常および胎内・周産期異常による精神薄弱，脳性麻痺などの発達障害群

これらの疾患群および発達障害群は，従来精神科，神経内科，小児科，産科などの諸分野でそれぞれの専門的立場から研究されてきた。

しかしこれらは中枢神経系，末梢神経系，神経・筋接合を経て筋に至る一貫した機能系に障害のある難治疾患であるため，共通の基盤に立って研究を行なうことが可能かつ必要であり，臨床医学の関連諸分野および基礎医学のみならず，近年めざましい進歩をとげている分子生物学，発生学，遺伝学，情報処理などの関連諸科学との密接な協力のもとに，原因の解明，新しい治療法の開発，予防法の確立を期することを目標とする。

このような目標の達成には既存の治療・研究体制から脱皮し，新しい発想のもとに関連諸分野の研究者が協力しうる組織，機構，運営を考慮することが必要である。

本センターの目標と使命は具体的にはおよそ次のように要約される。

1. 本センターは目的指向型の研究施設として，合理的かつ効果的な研究と施設の運営を行なう。
2. 本センターは独自の研究施設，組織と十分な研究費をもつとともに，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。
3. 本センターは医学のみならず，分子生物学，発生学，遺伝学，情報処理などの関連諸科学の総力を結集できる組織と機構をもち，研究プロジェクトに対応できる流動的な研究態勢を確立する。
4. 本センターは共通の目標をもつ全国の大学その他の医療，研究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，人的交流をはかる。
5. 本センターは流動研究員制度およびレジデント制度を設け，国内および，国外からの研究者を受け入れる体制を備える。
6. 本センターは研究を推進するために必要な国内および国外の情報を収集し，国内および国外に対して情報サービスを行なう。
7. 本センターに研究者，専門医，その他の医療従事者，医療保健従事者などの養成，研修のための施設を設ける。

### 3. 名称及び設置場所

国立神経センター（仮称）と称し，東京都小平市小川東町 2620 国立武蔵療養所に設置する。

#### 4. 組織及び機構

厚生省設置法を改正して、国立がんセンターと同様の国立センターとする。国立武蔵療養所はセンターの病院部門に包括される。

センターはセンター長の下に研究所，病院，研修所，運営部を置き，センター長はセンター運営委員会および研究委員会を統轄して，各部門の連繋と円滑な運営をはかるものとする。

##### (1) 研 究 所

イ. 次に掲げる疾患研究部門8部及び基礎研究部門10部の計18部を設置する。

- (1) 疾患研究第1部（主として筋疾患）
- (2) 疾患研究第2部（主として先天性代謝異常）
- (3) 疾患研究第3部（主として周産期・胎内発達異常）
- (4) 疾患研究第4部（主として精神疾患）
- (5) 疾患研究第5部（主として変性性神経疾患）
- (6) 疾患研究第6部（主として染色体異常）
- (7) 疾患研究第7部（主として脳器質疾患）
- (8) 疾患研究第8部（主として発作性疾患）
- (9) 心身障害診断研究部
- (10) 疾患モデル動物開発部
- (11) 疫学研究部
- (12) 神経・筋微細構造研究部
- (13) 神経機能研究部
- (14) 代謝研究部
- (15) 分析化学研究部
- (16) 薬物反応研究部
- (17) 感染・免疫研究部
- (18) 発生・発達研究部

ロ. 共同利用部門として (1)情報センター（図書館を含む），(2)実験動物管理室，(3)中央機器室，(4)電子顕微鏡室，(5)アイソトープ室，(6)工作室，(7)写真室 を設置する。

##### (2) 病 院

イ. 病棟部門：既設の病棟の他に，神経疾患および筋疾患のための病棟（120床）を新設し，将来300床程度とする。なおリハビリテーション施設を新設する。

$$\begin{array}{r}
 880 \\
 + 120 \\
 \hline
 1000
 \end{array}
 \begin{array}{|l}
 760 \\
 160 \\
 \hline
 920
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 160 \\
 91
 \end{array}$$



ロ. 外来部門：既設のものゝほかに、神経疾患、筋疾患および精神薄弱などの発達障害のための外来部門を新設し、全国の対象疾患々々への医療サービス（他の医療機関からの紹介、対象患者の追跡など）にあてる。

また、専門外来として、精神科、神経内科、神経小児科、神経外科、麻酔科、口腔外科を置き、常勤医をあてる。その他内科（循環器、内分泌、血液などの各科）、小児内科、整形外科、神経耳科、神経眼科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科を設け、非常勤医をあてる。

ハ. 共同利用部門：センター病院としての機能を果たすため国立武蔵療養所の現有施設を拡充強化し、病院共同利用部門として次の各部を設置する。

- (1) 中央検査部（生化学、生理、血液、血清、微生物、診断用アイソトープなど）
- (2) 病理部（剖検センター、一般病理、神経病理）
- (3) 放射線部      (4) メディカル・リハビリテーション部      (5) 心理部
- (6) ソシアルワーク部

### (3) 研 修 所

研究者、専門医、医療従事者、医療保険従事者の養成、研修を行なうための施設および宿舎を設置する。

### (4) 運 営 部

庶務、会計、医事、調査、企画、図書、研修などの部局をおき、センター運営にあたる。

## 5. 職 員

本センターがその使命を達成を達成するためには、高度の医療と研究の水準を確保するのに十分な人材をもつことが不可欠の条件である。そのためには医学および関連諸科学の優秀な研究者は勿論、その他情報部門（図書館司書を含む）、共同利用部門、実験動物管理部門に、専門技術と経験をもった技術者を充足することが必要である。また病院については、検査、リハビリテーション、ソシアルワーク、心理などのパラメディカル部門の職員を十分に持つことが必要である。

さらに重要なことは、流動研究員、併任研究員などの制度を活用して、全国の関連する医療・研究機関との交流を推進することである。

## (1) 研 究 所

各研究部には次の職員を置くものとする。

部 長	1 名
室 長 (主任研究員)	2 - 4 名
研究員	4 - 8 名
技術員 (研究助手)	6 - 10 名
事務員 (秘書その他)	1 - 2 名
計	14 - 25 名

その他に流動研究員若干名、併任職員若干名を置く。

## (2) 病 院

部長、医長、専任医員の他にレジデントを置き、病棟および外来の診療にあたるものとする。

医師、看護者、パラメディカル要員については、センターの使命にふさわしい高度の医療水準の確保にこと欠かないだけの定員が設定されなければならない。

なお研究所と病院の人事交流を緊密にするために併任制度を活用すべきである。

## 6. 設 立 計 画

患者、家族の方々の期待に応えるためにも、センターの構想が一気に実現することを望むものであるが、現在の諸般の状況からは設立計画を段階的に遂行せざるを得ない。

まず研究所については、表2に示す18研究部門、共同利用部門、図書館、動物管理室などを完成するためには少なくとも17,000㎡の規模を必要とする。昭和52年10月に予定された開設のための第一次計画としては、昭和51年度予算7億円で4,400㎡(4階建)の建物が建設されることになった。また第一次計画として本委員会は基礎4部門(神経・筋微細構造研究部、神経機能研究部、代謝研究部、感染・免疫研究部)および疾患研究7部門(筋疾患、先天性代謝異常、周産期・胎内発達障害、精神疾患、変性性神経疾患、脳器質疾患の各疾患研究部および心身障害診断研究部)の計11部門をもって発足することを決定した。しかし、厚生省の要請により、第一次計画は基礎4部門、疾患研究4部門の計8部門で発足することになった。

研究のために必要な機器類の経費として27億円が計上されたが、初年度は13億円が予定されている。

研究要員については本委員会は8研究部で108名程度の専任職員が必要であるとしたが、第一次計画では8研究部門で26名(他に事務職員3名)が予定されているにすぎない。

病院部門には当面現在の国立武蔵療養所が充当されるが、センターの病院の機能としては不十分であるため、第一次計画として神経・筋疾患棟（120床）の新設と、外来、中央検査部、病理部の拡充、整備を行なう。さらに第二次計画以後、リハビリテーション部の新設および神経・筋疾患の病床を300床に増設させるために必要な改築、整備を順次行なう。

第一次計画につゞく第二次、第三次整備計画（表3）を一日も早く完成し、構想に示されたセンターの機能が十分に発揮できるようにすべきである。

## 7. おわりに

患者、家族の方々と関係者の多年の努力が実って、本センターが建設の第一歩を踏み出したことはまことによろこばしい。これはひとえにこれらの方々の協力のたまものである。

この報告でも明らかにしたように、いま発足しようとするセンターの態勢はその任務の重いのに比べて、決して十分とは云えない。本委員会はセンターの将来に希望を託し、その完成に向かって力をつくしたいと思う。全国の患者、家族の方々はもとより、医療関係者、研究者、さらには広く国民各位の一層の理解と支援を願ってやまない。

昭和52年 1月

国立神経センター（仮称）設立準備委員会

委員長 秋元 波留夫  
副委員長 里吉 栄二郎

表 1. 国立神経センター（仮称）設立準備委員会委員名簿

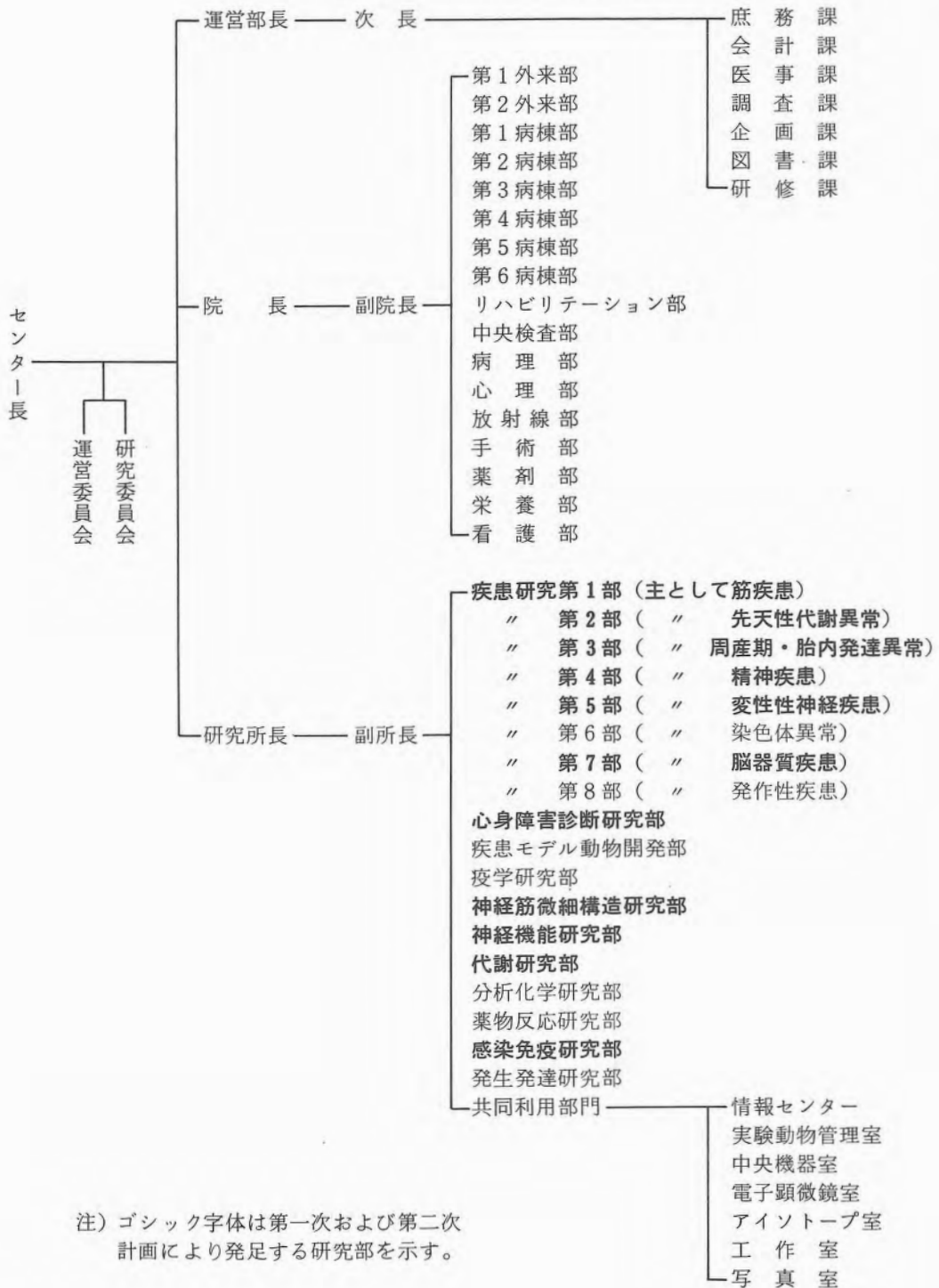
氏 名	所 属
◎ 秋 元 波留夫	国立武蔵療養所々長
○ 里 吉 栄二郎	東邦大学医学部教授（神経内科）
島 菌 安 雄	東京医科歯科大学教授，附属病院長（精神科）
椿 忠 雄	新潟大学医学部教授，脳研究所長（神経内科）
豊 倉 康 夫	東京大学医学部教授，附属脳研究施設長（神経内科）
祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部教授，附属病院長（神経内科）
成 瀬 浩	国立精神衛生研究所優生部長
森 山 豊	日本母性保護医協会長
福 山 幸 夫	東京女子医科大学教授（小児科）
塚 田 裕 三	慶応義塾大学医学部教授（生理学）
勝 沼 信 彦	徳島大学教授，附属酵素研究施設長（生化学）
江 橋 節 郎	東京大学医学部教授（薬理学）
生 田 房 弘	新潟大学脳研究所教授（実験病理学部）
黒 岩 義五郎	九州大学教授，脳神経病理研究施設長（神経内科）
山 中 和	厚生省大臣官房科学技術審議官
石 丸 隆 治	厚生省医務局長

備 考：事務局 厚生省医務局国立療養所課

◎ 委員長

○ 副委員長

表 2. 国立神経センター（仮称）の組織



注) ゴシック字体は第一次および第二次  
計画により発足する研究部を示す。

表 3 整 備 計 画

	研 究 所	病 院
第 一 次 計 画 (52～53年度)	一期工事(約4,400㎡) 8研究部門発足 流動研究員, レジデント宿舎新設	神経・筋病棟新設(120床) 病理部門新設 外来部門増設 中央検査部増設
第 二 次 計 画 (できるだけ早い時期)	3研究部門を増設(計11部)	神経・筋病床を300床に増床するために必要な病棟の改築, 整備を行なう
第 三 次 計 画 (なるべく早い時期)	7研究部門を増設(計18部) 大型動物室, 図書館, 研修部門の新設 当初予定の規模にするため約13,000㎡の増築を必要とする	必要部門の拡充, 整備, 改築を行なう

## 国立神経センター（仮称）設立準備委員会経過

- 第 1 回 51. 1. 16 厚生省高不事務次官より本センターへの抱負開陳および委員委嘱  
精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会の中間報告説明  
委員長に秋元委員を選出し、委員長より里吉委員に副委員長を委嘱  
センターの基本構想の検討
- 第 2 回 51. 2. 6 センターの基本方針の検討
- 第 3 回 51. 2. 24 センターの将来構想案決定
- 第 4 回 51. 3. 12 国立武蔵療養所視察  
研究所の第一次計画（11研究部）検討  
病院拡充，整備案（神経・筋病棟 120床新設）の検討
- 第 5 回 51. 3. 27 研究所，病院の第一次計画検討，決定
- 第 6 回 51. 4. 16 基礎研究部門，疾患研究部門別に各部門の面積配分，必要人員などの  
細部検討
- 第 7 回 51. 5. 11 研究所の必要機器の検討  
病棟新設（神経・筋病棟）に併せて，検査部，病理部，外来の増設決  
定
- 小委員会 51. 7. 16 昭和52年度予算要求案の定員および機器予算額の検討
- 小委員会 51. 7. 23 全上検討継続
- 第 8 回 51. 8. 11 昭和52年度予算要求（療養所課）の説明および討議  
センターの名称検討（その決定は委員長，副委員長に一任）  
センター設置について，石丸医務局長より厚生省設置法を早急に改正  
する旨の方針表明

## 附 記

厚生省医務局療養課の昭和52年度予算要求は、下記左欄に示めたものであったが、昭和52年1月右欄に示めす内示があった。

	要 求	内 示
必要機器設備費など	約 1,300,000 <sup>千円</sup>	624,000 <sup>千円</sup> (内 宿舎整備費 100,000 千円を含む)
人 員		
専 任 職 員	29 人 (センター長 1, 部長 6, 研究員 19, 事務 3)	15 人 (センター長 1, 部長 6, 研究員 8, 事務 0)
流 動 研 究 員	20 人	20 人
併 任 研 究 員	20 人	20 人
レ ジ デ ン ト	19 人	0 人
賃 金 職 員	2 人	2 人
その他		
専 門 外 来 職 員	7 人	5 人

## 参 考 資 料

1. 国立脳・神経センターの構想：国立武蔵療養所 昭和43年 5月。
2. 国立精神神経センターの基本構想：国立武蔵療養所 昭和47年12月。
3. 精神・神経・筋・発達障害研究体制について（中間報告）：厚生省 昭和50年 3月。
4. 神経センター（仮称）設置について：厚生省 昭和51年 8月。



(別項2)

## 2-A 神経センター流動研究員運営要領

(S53. 5. 22 国立武蔵療養所)

### 1. 目的

神経センターの研究体制の方針即ち

- ア. 本センターではプロジェクト研究を中心に研究を行う。
- 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、人的交流をはかる。
- ウ. 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

以上の方針のもとに、研究員制度として、流動研究員制度を設け、国内および国外からの研究者を受け入れるものとする。

### 2. 募集方法

公募とし、公務員以外の者を対象として、募集要綱（昭和53年度は別紙1のとおり）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. 選考

研究委員会を選考する。神経センター内に、所長の任命する委員で構成された「研究委員会」を設け、その任務の一つとして流動研究員の応募者（別紙2. 流動研究員採用申請書を提出させる）の審査、選考を行い、所長にその結果を報告する。

### 4. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究課題毎の定数内において所長が任命する。

任用期間は6カ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基き、さらに6カ月以内の延長を認めることができる。

### 5. 身分

国家公務員で、非常勤職員とする。

### 6. 服務

その任期内について、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

## 7. 勤務時間

週33時間とする。

## 8. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

## 9. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条の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し、その格付は「研究委員会」において検討し、所長に上申する。

A級	時給	2,000 円	
	月給	300,000 円	教授クラス
B級	時給	1,700 円	
	月給	250,000 円	助教授クラス
C級	時給	1,500 円	
	月給	200,000 円	講師クラス
D級	時給	1,100 円	
	月給	150,000 円	助手クラス

2) 通勤手当、扶養手当、期末手当、勤勉手当等その他手当は一切支給しない。

3) 食事、厚生施設等は、所内施設の利用を認める。

## 10. 適用時期

この規程は、昭和53年4月1日から適用する。

ただし、給与に関する事項は昭和53年5月1日から適用する。

国立武蔵療養所神経センター流動研究員採用申請書

昭和 年 月 日

国立武蔵療養所長殿

流動研究員申請者

(郵便番号 )

所属機関所在地

所属機関名

職氏名 \_\_\_\_\_ ㊟

(郵便番号 )

住 所

(電話 )

国立武蔵療養所神経センター流動研究員に採用していただきたく  
下記のとおり申請します。

記

参加共同研究課題	
従来の研究課題	(主要発表論文名、掲載誌名、年月、巻、号、頁を記入すること。なお、共同発表者がある場合は、その職氏名を記入すること。)
流動研究員として参加を希望する理由	

添付書類 履歴書、身上調査書(市販のもの)1部

昭和53年度  
国立武蔵療養所神経センター流動研究員  
募 集 要 項

1. 研究課題

- (1) 進行性筋ジストロフィー症及び類縁疾患の形態学的・生化学的・生理学的研究
- (2) 皮膚異常を伴う精神遅滞の本態に関する生化学的・細胞遺伝学的研究
- (3) 精神分裂病の病因に関する生化学的研究
- (4) 中枢神経系の変性疾患の予防及び治療に関する研究
- (5) 代謝異常のスクリーニングに関する研究
- (6) 骨格筋の発生学的研究
- (7) 実験的脳発達障害の生化学的研究
- (8) 神経系感染症の病態と治療に関する研究

2. 資 格

大学、研究所、病院等において研究に従事中のもので、上記のプロジェクトの研究課題に対し、当センターで研究を行う事を希望する者  
但し、国家公務員は除く。

3. 採用予定数

流動研究員 約20名

4. 採用期間

原則として6ヵ月

5. 身分、給与等

国家公務員（非常勤職員）、週33時間、国家公務員災害補償法適用、給与は経歴等により別に定める。

6. 申請手続

流動研究員採用申請書を提出（用紙を下記連絡先に文書でご請求下さい。）

7. 連絡先

国立武蔵療養所神経センター  
東京都小平市小川東町2620（郵便番号187）  
電話（0423）41-2711

(別項2)

## 2-B 研究委員会内規

神経センター流動研究員運営要領に基づき、流動研究員の採否、格付け、及びその評価を行なうため、下記の研究委員会を設ける。

研究委員会は神経センター長、各部部长をもって構成し、センター長が運営の任にあたる。委員会の決定は多数決による。

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したがうものとする。

- A) 文部省大学令に基づく大学教授、又はそれに準ずる研究歴を有し、大学卒業後15年以上のもの
- B) 文部省大学令に基づく大学助教授、又は大学卒業後10年以上の研究歴を有するもの
- C) 文部省大学令に基づく大学講師、又は大学卒業後5年以上の研究歴を有するもの
- D) 大学卒業後3年以上の研究歴を有するもの、もしくはこれに準ずるもの

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

(別項3)

### 3. 神経疾患研究推進委員会規程

(設置目的)

**第1条** 神経センター研究活動推進を図るため、神経疾患研究推進委員会（以下「委員会」という。）を設置する。

2. 医務局長は、神経センターの研究活動に関し必要に応じ委員会の意見を聞くことができる。

(組 織)

**第2条** 委員会は、委員16名以内をもって組織し、会長1名を置く。

(委 員)

**第3条** 委員は、次の各号に掲げる者のうちから医務局長が委嘱する。

(1) 関係行政機関及び国立武蔵療養所の職員。

(2) 学識経験のある者。

(会 長)

**第4条** 会長は、国立武蔵療養所長の職にある者とする。

2. 会長は、会務を総理する。会長に事故あるときは、委員のうちからあらかじめ会長の指名する者がその職務を代理する。

(任 期)

**第5条** 委員の任期は2年とし、原則として継続した再任は認めない。

2. 委員に欠員を生じたときあらたに委嘱される委員の任期は、前任者の残任期間とする。

(評価部会)

**第6条** 委員会に評価部会を置くことができる。

2. 評価部会は、研究評価を行い、委員会に報告しなければならない。

3. 評価部会の委員は、委員会の委員の中から医務局長が依頼する者若干名とし、部会長を置く。

4. 評価部会に上記委員のほか、医務局長の依頼する専門委員若干名を置くことができる。

(開 催)

**第7条** 委員会（評価部会を含む。）は、必要に応じ医務局長が招集する。

(庶 務)

**第8条** 委員会の庶務は、国立武蔵療養所事務部において処理する。

(雑 則)

**第9条** この規程に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は医務局長が会長と協議の

うえ定める。

(附 則)

1. この規程は、昭和53年11月7日から施行する。
2. この規程の施行後最初に委嘱する委員のうち医務局長の指定する者の任期は、本文の規定にかかわらず3年とする。

---

国立武蔵療養所神経センター年報  
第1号〔昭和53年度〕

発行 昭和54年3月31日  
発行者 里吉栄二郎  
編集者 安藤一也  
印刷 株式会社文栄社

---

国立武蔵療養所神経センター  
〒187 東京都小平市小川東町2620  
電話 0423 (41) 2711

---