

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第10号（通巻18号）

平成7年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 1995 —

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第10号（通巻18号）

平成7年度



国立精神・神経センター 平成8年3月12日

# 目 次

## I 神経研究所の概要

1. 概 要	1
2. 組 織 (表1)	3
3. 構 成 員 (表2)	4
4. セミナーおよび講演会 (表3)	11
5. 研究発表会 (表4)	14

## II 研究業績

1. 疾病研究第一部	17
2. 疾病研究第二部	26
3. 疾病研究第三部	38
4. 疾病研究第四部	43
5. 疾病研究第五部	48
6. 疾病研究第六部	55
7. 疾病研究第七部	65
8. 診 断 研 究 部	70
9. 微細構造研究部	73
10. 機 能 研 究 部	83
11. 代 謝 研 究 部	88
12. 免疫研究部	95
13. 遺伝子工学研究部	100
14. モデル動物開発部	109
15. 実験動物管理室	115
16. ラジオアイソトープ管理室	118

III 委 員 会	119
-----------	-----

## IV 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所流動研究員運営要領	133
2-A. 国立精神・神経センター神経研究所併任研究員運営要領	135
2-B. 国立精神・神経センター神経研究所客員研究員に関する内規	136
2-C. 国立精神・神経センター神経研究所外来研究員に関する内規	137
2-D. 国立精神・神経センター神経研究所研究生研究見習生内規	138
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	140
4. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会運営要領	141
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	143
6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会評価部会委員	144
7. 平成7年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	145
8. 平成8年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	146

---

# I 神経研究所の概要

---

# 1. 概 要

## 1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は、精神・神経・筋の疾患とそれらの発達障害の病因や、病態の解明と治療法の解明のためにその前身として国立武蔵療養所神経センターとして昭和53年に設立され、昭和61年に現在の組織となった。この間に多くの研究者が来り又去って行った。現在のところその総数を完全に把握することは困難だが、おそらく2,000名を越す大きな数になるだろう。この間、途中から設立された部でさえも部長が二度も交代しているところさえある。このような離散集合を繰返しながらか常に新しい方向を求めると同時に、本格的な研究に要求される地味な積上げの努力をして来た。これらの所員の努力によって研究所の成果は今や神経研究所は国内のみならず国外においても広くその名を知られて来ており、その業績は高く評価されるに至った。国際学会、シンポジウム等に演者として招待されるもの、有名な雑誌に総説の執筆を乞われるもの、国際的な雑誌の編者をつとめるものなどが数多く在籍している。特筆すべきは、平成7年度に科学技術振興調整費による中核的研究拠点（COE）育成のために「神経難病の分子機構の解明とその克服にむけた予防・治療法の開発」研究グループ（責任者、小沢鉄二郎）が指定されたことである。中核的研究拠点とは、科学技術庁の発案によるもので、国立研究施設の中から特に実力のある研究所のグループを選んで高額の研究費を与え将来世界の中でも中心的な役割を果す研究グループになるように育成しようとするものである。本年度はその第一年目にもか、わらず、既に高度の研究業績を挙げた。即ち1年間にNature, Science, Nature Genetics 各2篇 Lancet 1篇という業績は研究所始まって以来のものといえよう。さらに、本年度は戦略的基礎研究にも1件指定された（鍋島陽一）。この制度では非常に優れた研究者個人に対して多額の研究費が与えられるもので、大学人との競合が激しい。以上から知られるように神経研究所は現在非常に上げ潮にあるといえるであろう。

## 2. 組 織

神経研究所は本年定員一名増を受けた。これで定員51名となった（実数は定員削減のために48名）。定員増は遺伝子工学研究部の遺伝子治療研究室を発展的に解消し、当室長は遺伝子導入技術開発室長とし、新たに機能修復解析室長のポストが新設されたためである。

室長の新任としては三名で、疾病研究第三部第一研究室長に6月1日付で東京工業大学理学部より高橋勝宣が、機能研究部病態生理研究室長に8月1日付で群馬大学医学部薬理学教室より今村道博が就任した。また遺伝子工学研究部機能修復室長には10月1日付で疾病研究第一部第一研究室長武田伸一が就任した。なお疾病研究第二部第二室長の水口雅が平成8年3月31日付で自治医科大学小児科助教授に転出した。流動研究員は31名から3名増で34名となった。この他COE研究員14名併任研究員62名客員研究員28名外来研究員31名（科学技術特別研究員8名さきがけ研究員3名STA fellow 7名）研究生187名研究見習生7名センター研究員32名センター研究助手39名その他4名さらに研究費雇用による補助者18名である。研究生のうち約30名が委託大学院生である。

## 3. 研究業績

研究業績は各部の刊行物案内や業績集に述べられているので詳細ははぶくが、本年度は特筆されるべき新しい分子が数個発見され、そのcDNAがクローン化された。即ち、メルトリン、プロスペロ、 $\beta$ -サルコグリカン、 $\gamma$ -サルコグリカンなどである。これらの多くは本研究所としての全くのオリジナリティーによるものであり誠に喜ばしい。

現在，世界的に神経研究に対する感心が著しく高まっており，“脳を守る”という標語のもとに神経疾患の研究が来年度以降も大きく飛躍することが期待される。

平成8年3月末日

国立精神・神経センター神経研究所  
所長 小沢 鎧二郎

## 2. 国立精神・神経センター神経研究所組織 (表1)



(平成7年度の計)

定員	指定職	所長	1	
	研究	部長	13	
		管理室長	2	
		室長	32	
	職	研究員	—	
		研究補助員	—	
	員	行(1)	係長	—
		行(2)	係長	—
			計	48
	併任研究員	部長	2	
研究員		36		
		流動研究員	34	
		賃金	2	
		合計	122	



### 3. 平成7年度神経研究所構成員(表2)

(平成7年4月1日～平成8年3月31日)

部名	部	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第一部	荒畑喜一	武田伸一 (7.9.30)	文原俊塚	宮越友子 (7.8.31) 宋谷東子 (7.10.1) 永野麻子 (7.12.1) 赤澤智宏 (8.1.18)	○後藤加奈子 ○篠崎文子 *小川慶 (7.6.30) *小川恵 (7.4.1) ○柴田ゆり (7.11.1)	石重紀子 (8.3.31) 井山弘輝 (8.3.31) 石山茂智 (8.3.31) 石山香尚 (8.3.31) 石山泉宏 (8.3.31) 石山隆之也 (8.3.31) 石山徹之 (8.3.31) 石山彦一 (8.3.31) 石山敦 (8.3.31) 石山野 (8.3.31) 石山谷 (8.3.31) 石山子 (8.3.31) 石山由起子 (8.3.31) 石山理介 (8.3.31) 石山吾 (8.3.31)	宮越友子 (7.9.1) 林由起子 (7.12.1)	石浦章 石原直 石竹傳 石藤直 石藤經 石藤本 石藤山 石藤口	高寺(米) 木島昭 木島俊 木島恭 三	Meng Shun Zhen (8.3.1)	
疾病研究第二部	高鳴幸男	田水(晴美) (8.3.31)	津留陽子 (8.3.31) 小保内雅 (7.4.1) 山内秀雄 (8.3.1)	○大岡啓 ○堀公 *進悦 *小町 *岩峰 *谷沢 (7.5.31) *中川道 (7.6.1)	荒井康 (7.4.1) 井瑞 (7.4.1) 伊住浩 (7.4.1) 大仲功 (8.3.31) 小加一 (8.3.31) 小加俊 (8.3.31) 鬼本博 (8.3.31) 佐藤雅 (8.3.31) 佐藤彦 (8.3.31) 鈴木章 (8.3.31) 武新人	石垣真 小野寺一 金杉断 花橋克 花岡俊 平野博 中野史 貞博 渡部工 渡部子 かなえ か	石垣真 小野寺一 金杉断 花橋克 花岡俊 平野博 中野史 貞博 渡部工 渡部子 かなえ か	史博 史文 史木 史角 史山 史田 史戸 史侯 史賢 史一郎			

疾病研究第二部					橋本政樹 (8.3.31) 郎史子 (7.6.1~8.3.31) 宏 (7.7.1~8.3.31) 美 (7.7.1~) 子 (7.7.24~)	橋本政樹 (8.3.31) 郎史子 (7.6.1~8.3.31) 宏 (7.7.1~8.3.31) 美 (7.7.1~) 子 (7.7.24~)																
疾病研究第三部	西川 徹	高橋勝宣 (7.6.1~)			未 ( ) 麻 ( ) 小 ( ) 路 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( )	佐藤大輔 (7.4.1~) 重誠 (7.4.1~) 高辰一郎 (7.4.1~) 隆紀 (8.3.31) 的村昌隆 (7.4.1~) 樹政昌彦 (7.8.31) 掛山正心 (7.9.30) 赤沼のぞみ (7.6.1~) 文彦 (7.9.4~) 山正樹 (7.9.30) 亀山正樹 (7.10.4~) 映二 (7.10.24) 鈴木 (7.11.20~)	馬邦生 (8.3.31) 通 ( ) 太郎男 (7.4.1~) 久史彦 (7.4.1~) 洋高 ( ) 宣 ( ) 有 ( ) 車木 (7.4.1~) 小宮山 (7.4.1~) 谷橋田 (7.4.1~) 国汐橋 (7.4.1~) 三ッ橋 (7.4.1~) 本勝 (7.4.1~) 高橋 (7.5.31)	久績宏 間川 岩林市														
疾病研究第四部	和田圭司	吉田関			○海野 (7.4.1~) 小田 (7.4.1~) 浅川 (7.6.1~) 栗田 (7.8.1~) 黑田 (7.8.1~) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( )	橋本隆紀 (7.9.1~)	濱崎浩子 (7.12.1~) 清澤秀 (8.2.21~)	吉野英														
					○前 (7.4.1~) 志内 ( ) 木野 ( ) 陣 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( )	橋本隆 (7.9.1~)	尾川仁優 (7.4.1~) 原達也 (8.3.31) 野浩已 (8.3.31) 井隆明 (8.3.31)															
					啓 (7.8.31) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( ) 子 ( )	橋本隆 (7.9.1~)	濱崎浩子 (7.12.1~) 清澤秀 (8.2.21~)															

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流動研究員	○センター研究員 *セネター研究助手	研 究 生 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第四部						向仲有里 (山西敏和真) (7.5.15~)				
疾病研究第五部	桜川 宣 男	桃井 野 精 一 辻 山 潤 (平澤基之俊) (7.7.1~)		遠山 潤 (平澤基之俊) (7.7.1~)	○大杉圭子 (7.4.1~) *和气佳子 (7.4.1~) *川西桂真子 (7.4.3~8.3.31) *松本真子 (7.4.28) ○藤田恵理子 (7.4.3~8.3.31) ○浦瀬香子 (7.4.1~7.10.31) ○柚木崎美千子 (7.4.10~) *小島木綿子 (7.11.1~)	有本△池田久美子 (7.4.1~) 石江井添隆 (武知市知巳) (7.4.1~8.3.31) 豊毅之 (武角弘) (7.6.12~) 津留智彦 (7.6.1~) 金澤直美 (7.7.3~) 新井幸男 (7.10.1~) △権田陽子 (7.10.20~8.3.31)		石佐鈴 (峰佐遠) (7.6.1~)	青木庭 継均 横山安伸 R. A. Potmis Thangavel (8.1.4~)	
疾病研究第六部	田 平 武	国高山 英吉 隆 (下橋村) (~7.8.31(休職))		小西吉裕 (近藤誉之) (7.8.31) 棚橋浩 (7.4.1~) 耿同超 (7.8.9~) 上村光平 (7.7.11~7.8.31) 光永吉宏 (7.7.11~7.8.31)	*掛康子 (7.9.30) *田平洋子 (7.8.31) *崔待華 (7.7.14~) *旭麻里 (7.9.1~)	白大中高慶子 (7.4.1~) 井橋垣雅秀 (7.4.1~7.12.31) 中山和正 (7.4.1~7.4.30) 横山中周 (7.4.1~7.4.30) △野木巨 (7.4.1~7.4.30) 久野かほる (7.7.3~8.3.31)	上村光平 (7.9.1~) 光永吉宏 (7.9.1~8.3.31)	遠北朝 (7.11.1~)	Zsolt Illes 池田幸弥 (~8.3.31) 崔得華 (~7.7.13) Fellenc Galleas, Jr. (7.11.1~8.3.31)	

疾病研究第六部					張本 宁) (7.8.1~ Hongqiu Yang (8.3.1~8.3.31)								
疾病研究第七部	小沢 鉄二郎	三 辺 義 雄		勝 盛 (~7.9.30) 橋 井 美奈子 (~7.5.31)	* 宮 村 操 子	成 田 奈津子 竹 内 香織 (7.6.1~8.3.31) 勝 盛 宏 (7.10.1~)			石 川 俊 男 (~8.3.31) 田 夜 郎 (~8.3.31) 豫 野 臣 守 正 威 次 (~8.3.31) 江 大 悌 和 一 正 (~8.3.31) 木 沼 村 浩 樹 (~8.3.31) 栗 田 一 郎 博 (~8.3.31) 鈴 東 陽 美 奈子 (~8.3.31) 橋 井 美奈子 (7.6.1~)			黒 尾 誠 (~8.3.31) 橋 本 謙 二 (7.4.1~)	
診断研究部	中 村 俊	萩 服 野 部 孝 成 史 介		新 水 野 由 子 (7.4.1~ 野 野 恭 紹 ) 李 野 野 紹 ) (7.4.1~)	○ 河 野 朋 子 ) (7.4.1~ 野 野 純 子 ) ) ○ 菅 野 純 子 ) ) (7.4.1~ 横 田 京 子 ) ) (~7.6.30) * 奥 田 薰 (~7.5.31) * 高 山 明 美	後 藤 孝 也 (~8.3.31) 櫻 井 みどり (7.4.1~8.3.31) 野 文 緒 (~8.3.31) 川 康 史 野 登 志 雄 村 洪 珍 真 理 子 (7.4.1~8.3.31) 白 山 幸 彦 ) (7.4.1~ 太 刀 川 貴 美 子 ) (8.2.19~)	Tryambak Deo Singh (7.12.18~)	高 中 渡	高 橋 征 三	森 下 卓 (~7.5.31) Surya Pratap Singh Tryambak Deo Singh (~7.4.12)			
微細構造研究部	埜 中 征 哉	加 後 茂 藤 功 一		小 西 林 野 一 三 治	○ 桶 田 利 純 子 * 平 田 純 子	秋 山 千 枝 子 井 元 利 澤 長 小 真 津 子	齋 藤 陽 子 (7.9.1~8.3.31)	南 西 (7.11.20~8.3.31)	成 祐 健 資 (8.1.16~)	Nagia Aly Fahmy (8.1.16~)			

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *セセンター研究助手	研究 △研究見習生	COE研究員	兼任研究員	客員研究員	外来研究員			
微細構造研究部						藤陽子(7.8.31) 一め翠子子夫郎彦子(7.4.1~8.3.31) 子行子健明(7.5.2~8.3.31) 勲(7.6.1~) 和(7.6.1~) 枝(7.11.1~) 広(7.11.1~8.3.31) 齋(作) 鈴木曾高田中永原坂(7.4.1~8.3.31) 牧村村加沖城(7.6.1~) 竹光正(7.6.1~) 村木可(7.11.1~) 川戸明(7.11.1~8.3.31) 田木根梨中林井東野上山藤津(7.5.2~8.3.31) 城戸(7.6.1~) 竹光正(7.6.1~) 村木可(7.11.1~) 川戸明(7.11.1~8.3.31) 藤陽子(7.8.31) 一め翠子子夫郎彦子(7.4.1~8.3.31) 子行子健明(7.5.2~8.3.31) 勲(7.6.1~) 和(7.6.1~) 枝(7.11.1~) 広(7.11.1~8.3.31) 齋(作) 鈴木曾高田中永原坂(7.4.1~8.3.31) 牧村村加沖城(7.6.1~) 竹光正(7.6.1~) 村木可(7.11.1~) 川戸明(7.11.1~8.3.31)							
機能研究部	小沢 鍊二郎	吉田 幹 今村 遼 (7.8.1~)		野口 悟 (7.8.31) 桜井 総子 (7.4.1~)	*前垣 圭 *藤和子 *若林 惠理子 (8.3.15~)	加藤 有介(7.5.9~8.3.31) 水野 裕司(7.6.20~7.8.31) 野口 悟(7.9.1~) 水野 裕司(7.9.1~8.3.31)	水野 裕司 (7.6.19)						
代謝研究部	高坂 新一	中今 嶋井 一嘉 行紀		浜之上 誠 (7.8.31) 廣瀬 雄一 (7.4.30) 町出 充 (7.4.1~7.8.31)	○石黒 麻利子 (7.9.30) ○大澤 圭子 *小野 美智子 ○生駒 悦子 (7.4.10~) ○高村 千鶴子 (7.10.1~)	石黒 麻利子(7.10.1~) 谷藤 高子(7.10.1~) 伊東 大靖(7.6.19~7.7.7) 篠田 雅彦(7.9.1~8.3.31) △児玉 美典子(7.10.4~7.10.24)	島田 章則 (8.3.31)	劉 永 茂	石川 理恵子 (8.3.31) 澤 郁 朗 菊 地 雅 人 (7.6.1~) 町 出 義 充 (7.9.1~)				

免疫研究部	山元	弘	松田義宏	竹内	保	尾花(今田美恵)	○小糸壽仁 ○宮澤茂子 *藤原雅子 *古澤雅子 (7.7.1~)	美志子 (7.6.30)	葛田中(栗山孝雄) (7.4.10~)	幸男博浩 田光紀 山孝雄 木明子 荷村かおり (7.10.9~8.3.31) 山崎靖夫 (8.3.1~8.3.31)		川村則行	石原古矢 川倉 博栄昭英 通一栄隆	Marcus Wenner
遺伝子工学部	鍋島陽一	濱藤松武 (7.10.1~)	千淳文伸 沢崎田			栗崎(曾根雅幹) 星野幹雄 (7.7.1~7.9.30)	○鍋島曜子 (7.8.31) ○八神部仁雅 *刑瀬雅慶 *小林 (7.7.1~7.8.31)	秋山康子 (8.3.31) 亀修治 高橋秀平 (8.3.31) 尹春植 (7.4.1~8.3.31) 中村昭則 (7.4.1~8.3.31) 吉田直子 (7.4.5~)	鍋島曜子 (7.9.1~) 特殊技術者 小林慶 (7.9.1~8.3.31) 研究補助者 福嶋千晶 (7.12.1~7.12.12) 研究補助者 岡本敬子 (8.1.8~8.3.31)	後藤高橋 (7.4.1~7.5.2) 智智 (7.6.18~8.3.31)	奥田品 (7.7.3~)	江崎中吉 (7.4.1~)	英智真英松 隅葉越田 作樹紀樹生	

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究員 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
モデル動物部 開発	菊池建機	田口原康 萩原文康 広子		鈴木秀佳 (~8.2.29) 徐俊数 (~7.10.31)	○菊地寿和 *赤間昌子 *志鎌昌子 *根本チズル (8.3.1~) *北原正子 (8.3.1~)	市原伸子 小松優修 中林修波 武藤寿久 (7.4.1~8.3.31) 大塚信久 (7.5.1~) 國田竜太 (7.10.9~7.10.31)		板倉敏志 佐養福栄 (7.4.1~)	浅利将扶 白杵佐子 (水谷里誠 渡辺仁)	中村公章 (7.11.1~)
実験動物管理室		松崎哲也			○二瓶淳子 (~7.12.28) *松崎香苗 ○山田秀一 (8.1.1~)	山田秀一 (7.4.1~7.12.31)				
ラジオアイソ トープ管理室		今澤正興			○畑中由利子 *西村桂子 (7.7.3~)					
所長室 所屬									花岡和則 (~8.3.31)	

事務室	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究員 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
事務室										櫻井眞理子 斎藤洋子
R I 室										小林悦子
電頭室										赤堀宏

4. 平成7年度神経研究所セミナー及び講演会 (表3)

年月日	講師・所属	演題	担当
平成7年 4.13	山本 健一 金沢大学がん研究所 病態生理部	免疫制御とNF- $\kappa$ B	免疫研究部
4.27	西道 隆臣 東京都臨床医学総合 研究所遺伝情報研究 部門	蛋白質分解反応を捕捉する新しい方法を用いた アルツハイマー病 $\beta$ アミロイドペプチド代謝の研究	疾病研究第六部
5.15	今村 道博 群馬大学医学部薬理 学教室	細胞骨格蛋白質 $\alpha$ -アクチニンの構造と機能	機能研究部
6.2	Edwin M. Meyer Center for Neuro- biology of Aging, University of Florida	Some novel approaches for maintaining neuronal survival: nicotinic agents, hormones and gene-transfer (新しいアプローチによる神経細胞生存維持の 試み)	代謝研究部
6.9	L.E. Becker The Hospital for Sick Children, University of Toronto	Cellular and molecular pathology of epilepsy in children (小児てんかんの分子細胞病理学)	疾病研究第二部
6.16	古久保 哲朗 奈良先端科学技術大 学院大学助教授	Molecular cloning and characterization of TFIID subunits	疾病研究第四部
6.27	塚原 俊文 疾病研究第一部	選択的RNA Splicingの制御機構の研究と人為的な Splicing制御を利用した筋ジストロフィーの治療 の可能性について	セミナー委員会
7.7	Stanley C. Froehner Department of Physiol. School of Medicine, The University of North Carolina, USA	The Submembrane Machinery for Acetylcholine Receptor Clustering (アセチルコリン集合に用いられる細胞膜下の 機能構造)	所長室
7.11	Marjorie B. Lees Eunice Kennedy Shriver Center, Boston, USA	PLP Residues 139-151: Immune Recognition (プロテオリピッドプロテインペプチド139-151 の免疫原性)	疾病研究第六部
7.17	Alun Davies University of St. Andrews	The role of neurotrophins in the development of sensory neurons (感覚神経細胞の発育におけるニューロトロフィ ンの役割)	代謝研究部
7.18	Robert H. Brown, Jr. Department of Neurology, Harvard Medical School	Recent insights into motoneuron disease: Motor neuron death process and SOD1 (運動ニューロン疾患における神経細胞死と SOD1)	COE研究グループ 疾病研究第一部
7.20	Amy W. Hudson Harvard Medical School Department of Cell Biology	Insulin-responsive glucose transporter and regulated secretion	疾病研究第四部



年月日	講 師・所 属	演 題	担 当
9.26	穂積 信道 Samuel Lunenfeld Research Institute, at Mount Sinai Hospital, Canada	Hu-scid mouse model for human disease (スキッドマウスを用いたヒト疾患の研究)	免疫研究部
10.11	竹内 潤一 Department of Psychology, University of Toronto, Canada	サーカディアンリズムにおける遺伝子発現と行動変化	疾病研究第三部
10.27	Robert G. Whalen Directeur de Recherche au CNRS Biochimie Cellulaire College de France	Gene expression, promoter function and gene transfer in skeletal muscle	遺伝子工学研究部
10.30	France Haour Institut Pasteur, INSERM, Paris	脳内IL-1受容体の発現と神経疾患	疾病研究第六部
11.8	田中 啓二 徳島大学酵素科学研究センター酵素病理学部門	プロテアソームの分子構造と生物学的機能	遺伝子工学研究部
11.21	赤澤 智宏 米国ソク研究所、分子 神経生物学研究室	Basic Helix-Loop-Helix (B-HLH) 因子から見た神経分化の一側面	疾病研究第一部
12.13	下田 光太郎 国立療養所西鳥取病院神経内科	間脳由来株化細胞よりのPTK遺伝子のクローニング	疾病研究第六部
12.15	坂口 志文 東京都老人総合研究所免疫病理部門	胸腺/T細胞の異常としての自己免疫病	免疫研究部
平成8年 1.29	笹岡 俊邦 マサチューセッツ工科大学	マウス発生工学を用いた精神神経疾患モデルマウス作成の試み	所長室
2.15	C.C.A. Bernard Neuroimmunology Laboratory La Trobe University, Melbourne	MOGペプチドによるMS様病気の誘発	疾病研究第六部
2.22	目加田 英輔 久留米大学分子生命科学研究所	CD9を介した膜結合型細胞増殖因子とインテグリンのアソシエーション	疾病研究第六部
3.8	James Skeath HHMI, Cell and Structural Biology, University of Illinois	Generation of neural diversity in the <i>Drosophila</i> central nervous system	遺伝子工学研究部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
3.19	Valery M. Kazakov Department of Neurology Pavlov's Medical Institute St. Petersburg Russia	Clinical Variability of FSHD and Recent Advances in Molecular Medicine (顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの臨床的多 様性と分子医学の発展)	COE研究グループ 疾病研究第一部
3.21	Yuki Goda The Salk Institute for Biological Studies Molecular Neuro- biology Laboratory	Mechanisms of Synaptic Plasticity	疾病研究第一部 疾病研究第四部
3.22	堀 映 ドイツハノーバ医科 大学神経病理学	ヒト下垂体の正常発達、正常偏傍、異常発達お よび臨床病理学的意義	疾病研究第二部
3.26	沢 齊 Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology	Regulation of Asymmetric Cell Division in C. elegans (線中における非対称分裂の制御機構)	遺伝子工学研究 部
3.26	Frank E. Stockdale Stanford University School of Medicine	Initiation of Skeletal Muscle Fiber Formation in Vertebrate Embryo	遺伝子工学研究 部
3.27	Ferenc Gallyas ハンガリーペーチ医 科大学	ダークニューロンの染色と病理	疾病研究第六部

- 国際セミナー 19名
- 神経研究所セミナー 10名  
(講師：研究所外)
- 所内スタッフセミナー 1名

## 5. 平成7年度 神経研究所研究発表会（第17回）（表4）

平成8年3月11日(月)～12日(火)

神経研究所セミナー室

平成8年3月11日(月)

9:00～9:05 開会の辞 小沢 鉄二郎所長

9:05～9:50 疾病研究第1部

「Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの分子遺伝学的研究」

永野 敦, 小川 恵, 林 由起子, 後藤加奈子, 塚原 俊文,  
荒畑 喜一

「顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の遺伝子診断」

宋 汎東, 後藤加奈子, 柴田 ゆり, 李 済賢, 荒畑 喜一

9:50～10:35 疾病研究第2部

「ヒト脳におけるCD38抗原の神経細胞内局在」

水口 雅, 高嶋 幸男, 大塚 成人(都精神研), 池田 和彦  
(都精神研), 山田 光則(新潟大脳研), 仁科 博史(東工大),  
堅田 利明(東大)

「ヒト脳の発達期における神経細胞接着因子L1の発現と脳形成異常」

津留 陽, 水口 雅, 高嶋 幸男

「近赤外線分光測定による脳循環代謝の把握: 幼若家兔の低血糖下低酸素症およびカイニン酸誘発  
けいれん下の一酸化窒素変動」

平野 悟, 武井 章人, 鬼本 博文, 高嶋 幸男

10:35～11:20 疾病研究第3部

「methamphetamine 投与によるラット脳内での遺伝子発現の変化と生後発達」

梶井 靖, 戸田 重誠, 橋本 隆紀, 海野 麻未, 西川 徹

「哺乳動物における脳内D-セリンの代謝機構」

高橋 勝宣, 岩間 久行, 林 文彦, 富田 麗, 的場 政樹,  
海野 麻未, 西川 徹

11:20～12:05 疾病研究第4部

「Gracile axonal dystrophy (gad) マウスの遺伝子解析」

山西 敏之, 西郷 和真, 酒井 喜久, 徐 俊教, 田中 光一,  
若菜 茂晴(実中研)、和田 圭司

「マウスボンベシン受容体遺伝子のクローニングと遺伝子相同組み換え法による機能解析」

浜崎 浩子, 和田恵津子, 松井 京子, 渡瀬 啓, 和田 圭司

12:05～13:00 昼休み

13:00～13:45 疾病研究第5部

「神経細胞死の分子機構」

武笠 毅, 柚木崎美千子, 藤田恵理子, 浦瀬 香子, 桃井 隆

「ヒト染色体領域特異的 cDNA クローニング法に関する基礎研究」

横山 安伸, 桜川 宣男

13 : 45~14 : 30 疾病研究第 6 部

「脳炎惹起性 T 細胞の起源, 選択機構に関する研究: 胎生肝細胞からの P L P 特異的 T 細胞の誘導」

横山 和正, 山村 隆, 田平 武

「F A D 関連遺伝子の解析」

棚橋 浩, 国下 龍英, 崔 得華, 高橋 慶吉, 田平 武

14 : 30~14 : 50 疾病研究第 7 部

「c-fos アンチセンス核酸脳室内投与のラット海馬キンドリング部分発作に及ぼす影響」

三辺 義雄, 勝盛 宏, 橋本 謙二, 富高辰一郎, 成田奈津子

14 : 50~15 : 05 休憩

15 : 05~15 : 25 ラジオアイソトープ管理室

「キャピラリー電気泳動による血中薬物の分析—特に分離ピーク形状の改善について—」

今澤 正興, 畑中由利子

15 : 25~15 : 45 実験動物管理室

「FBV/N マウス卵子の各種生殖工学適応時の基礎成績」

山田 秀一, 松崎 哲也

15 : 45~16 : 30 微細構造研究部

「再生筋における筋分化誘導遺伝子産物の発現」

村上 信行

「MERRF における新たなミトコンドリア tRNA 遺伝子上の変異」

西野 一三

「構造異常をもつミトコンドリア DNA の検出システムの確立」

後藤 雄一

16 : 30~17 : 15 機能研究部

「筋ジストロフィーの新しい仲間: サルコグリカン欠損症」

野口 悟, 水野 裕司, 萩原 康子(モデル動物開発部), 吉田  
幹晴, 山本 秀子, 埜中 征哉(微細構造研究部), 小沢鉄二郎

平成8年3月12日(火)

9 : 00~9 : 45 代謝研究部

「神経再生時におけるミクログリアの活性化とプラスミノゲンアクチベーターの産生」

中嶋 一行, 浜之上 誠, 生駒 悦子, 高坂 新一

「新規カルシウム結合たんぱく質遺伝子泊 *iba1* のクローニングと解析」

今井 嘉紀, 伊東 大介, 大澤 圭子, 高坂 新一

9 : 45~10 : 30 免疫研究部

「神経系による免疫系の調節」

川村 則行, 田村 浩男, Marcus Wenner, 山元 弘

「マウス IL-12 遺伝子発現システムの構築と免疫制御への応用」

尾花 智, 宮澤 仁志, 今田 美恵, 山元 弘

10 : 30~10 : 40 休憩

10 : 40~11 : 25 診断研究部

「Crk SH3 結合性ヌクレオチド交換因子 C3G の基質特異性」

後藤 孝也, 松田 道行(国立予研), 中村 俊, 服部 成介

「マウス体性感覚野ニューロンの発達と可塑性におけるニューロトロフィンの役割」

T.D.Singh, 水野 恭伸, 横田 京子, 河野 朋子, 中村 俊

「31PMRS (in vivo NMR Spectroscopy) 法による精神分裂病患者の脳内神経細胞障害の無侵襲的研究」

白山 幸彦, 矢野登志雄, 荻野 孝史

11 : 25~12 : 10 遺伝子工学研究部

「筋管形成に関わる新しい膜タンパク質 meltrin (メルトリン)」

八神 貴子, 佐藤 智美, 栗崎 知浩, 鍋島 陽一, 藤沢 淳子

「細胞分化の新しいメカニズム : 転写因子の非対称分配」

平田 丞, 中越 英樹, 鍋島 陽一, 松崎 文雄

12 : 10~12 : 55 モデル動物開発部

「Pmp-22遺伝子の欠失変異による遺伝性末梢性ニューロパチーマウス」

菊池 建機, 徐 俊教, 市原 伸恒, 中林 修, 和田 圭司  
(疾病研究第4部)

「マウス肝炎ウイルスリセプターMHVR1 およびMHVR2 のリセプター活性の比較」

大塚 信久, 田口 文広

13 : 00 写真撮影

18 : 00— 懇親会

---

## II 研 究 業 績

---

# 疾病研究第一部

## 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第一部は筋ジストロフィー、多発筋炎およびその他の神経・筋疾患の病因・病態機序の解明と治療法の開発を目指し、これらの疾患を臨床医学的、分子病理学的、並びに分子遺伝学的に研究している。

本年度は、進行性筋ジストロフィー（PMD）の分子遺伝学的研究の推進にあたって、疾患遺伝子構造の解析（顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子領域D4Z4の完全クローニング等）と遺伝子産物の解析（Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーの遺伝子産物のエメリンの検討等）の両面からアプローチを試みた。また、臨床的貢献を目指して、疾患遺伝子変異の発見（メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーのLAMA2変異）と遺伝子診断法の確立等を図ってきた。とりわけ Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー（EDMD）では、3家系につき、EDMD遺伝子の全塩基配列をゲノムDNAとcDNAについて検討し、患者においてナンセンス変異を同定した。さらにエメリンcDNAより類推されるアミノ酸配列の合成ペプチドに対する2種類のポリクローナル抗体を作製し、正常対照および患者の骨格筋、心筋等の試料におけるエメリンを検討した。その結果、34kDaのエメリンが筋細胞の核膜に局在し、遺伝子変異の見られた患者では欠損していることをはじめて見出した。これらの研究成果は、論文誌上とともにこの分野の国際学会等において発表され高い評価を得た。

平成7年6月4日にはロンドンにおいて、当センター杉田秀夫総長、小澤鉄二郎研究所長をはじめとする筋疾患研究の指導的人々が集まり、世界筋学会（World Muscle Society:WMS）が設立された。荒畑はWMSのExecutive Boardに選出された。WMSは、今日の神経筋疾患分野の急速な研究の進展に対応すべく、年に1～2回の頻度で開催される予定である。今後我国からも積極的な貢献が期待されている。

平成7年10月1日には、当研究所遺伝子工学研究部内に遺伝子治療研究室が新設され、これにともなって武田伸一室長が配置換えになった。

今年度当部における研究活動に参加したメンバーは以下の通りである。

（部長） 荒畑喜一

（室長） 武田伸一

（研究員） 塚原俊文

（客員研究員） 高木昭夫、米本恭三、寺島俊雄

（併任研究員） 石浦章一、石原傳幸、大竹直人、佐藤 猛、春原経彦、藤本 学、山口 明

（流動研究員） 宋 泯 東、長谷麻子、赤澤智宏

（センター研究員） 後藤加奈子、小林 慶、篠崎文子、小川 恵、柴田ゆり

（研究生） 石井亜紀子、石井弘子、奥山輝明、織茂智之、国香尚也、小泉宏隆、古城 徹、小林辰之、田川一彦、永野 敦、平澤恵理、平林久吾、淵脇泰介

（COE研究員） 宮越友子、林由起子

（部長 荒畑喜一）

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

- 1) Arahata K, Sugita H :  
The expansion of clinical and molecular genetic knowledge in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD).  
Muscle & Nerve Suppl 2 : S1-3, 1995
- 2) Arahata K, Ishihara T, Fukunaga H, Orimo S, Lee JH, Goto K, Nonaka I :  
Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) :  
Immunocytochemical and genetic analyses.  
Muscle & Nerve Suppl 2 : S56-66, 1995
- 3) Miyoshi K, Arahata K :  
A confusing case of Miyoshi distal myopathy (a reply).  
Muscle & Nerve 18: 923, 1995
- 4) Arahata K, Hayashi YK, Koga R, Tsukahara T, Nonaka I, Ishii H, Matsuishi T,  
Yamashita Y, Ishihara T :  
Deficiency of laminin  $\alpha 2$  chain in muscle and nerve tissues and muscular dystrophy.  
EMG & Motor Control 97 : S37, 1995
- 5) Takeda S, North DL, Diagana T, Miyagoe Y, Lakich MM, Whalen RG :  
Myogenic regulatory factors can activate TATA-containing promoter elements via an  
E-box independent mechanism.  
J Biol Chem 270 : 15664-15670, 1995
- 6) Tsukahara T, Kunika N, Momoi T, Arahata K :  
Regulation of alternative splicing in the amyloid precursor protein (APP) mRNA during  
neuronal and glial differentiation of P19 embryonal carcinoma cells.  
Brain Research 679: 178-183, 1995
- 7) Yamagata T, Muroya K, Mukasa T, Igarashi H, Momoi M, Tsukahara T, Arahata K,  
Kumagai H , Momoi T :  
Hepatocyte growth factor specifically expressed in microglia activated ras in the  
neurons, similar to the action of neurotrophic factors.  
BBRC 210 : 231-237, 1995
- 8) Sorimachi H, Tsukahara T, Okada-Ban M, Sugita H, Ishiura S, Suzuki K :  
Identification of a third ubiquitous calpain species : chicken muscle express four distinct  
calpains.  
BBA 1261 : 381-393, 1995
- 9) Lee JH, Goto K, Matsuda C, Arahata K :  
Characterization of a tandemly repeated 3.3-kb KpnI unit in the facioscapulohumeral  
muscular dystrophy (FSHD) gene region on chromosome 4q35.  
Muscle & Nerve Suppl 2 : S6-13, 1995



- 10) Lee JH, Goto K, Sahashi K, Nonaka I, Matsuda C, Arahata K :  
Cloning and mapping of a very short (10-kb) *Eco* RI fragment associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD).  
Muscle & Nerve Suppl 2 : S27-31, 1995
- 11) Goto K, Lee JH, Matsuda C, Hirabayashi K, Kojo T, Nakamura A, Mitsunaga Y, Furukawa T, Sahashi K, Arahata K :  
DNA rearrangements in Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy patients : Clinical correlations.  
Neuromusc. Disord. 5 : 201-208, 1995
- 12) Kinoshita H, Goto Y, Ishikawa M, Uemura T, Matsumoto K, Hayashi YK, Arahata K, Nonaka I :  
A carrier of Duchenne muscular dystrophy with dilated cardiomyopathy but no skeletal muscle symptom.  
Brain Development 17 : 202-205, 1995
- 13) Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, Haines J.L, Ben Hamida C, Belal S, Miller R.G, McKenna-Yaeak D, Weissenbach J, Rowland L.P, Griggs R.C, Munsat T.L, Ben Hamida M, Arahata K, Brown Jr. R.H :  
Linkage of Miyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p12-14.  
Neurology 45 : 768-772, 1995
- 14) Hayashi YK, Koga R, Tsukahara T, Ishii H, Matsuishi T, Yamashita Y, Nonaka I, Arahata K :  
Deficiency of Laminin  $\alpha$ 2-chain mRNA in muscle in a patient with merosin-negative congenital muscular dystrophy.  
Muscle & Nerve 18 : 1027-1030, 1995
- 15) Arikawa-Hirasawa E, Koga R, Tsukahara T, Nonaka I, Mitsudome A, Goto K, A.H.Beggs, Arahata K :  
A severe muscular dystrophy patient with an internally deleted very short (110 kD) dystrophin : Presence of the binding site for dystrophin-associated glycoprotein (DAG) may not be enough for physiological function of dystrophin.  
Neuromusc. Disord. 5 : 429-438, 1995
- 16) Nagano A, Koga R, Ogawa M, Kurano Y, Kawada J, Okada R, Hayashi YK, Tsukahara T, Arahata K :  
Emerin deficiency at the nuclear membrane in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy.  
Nature Genetics 12 : 254-259, 1996

b. 著 書

- 1) 荒畑喜一 :  
ジストロフィン異常症  
臨床 DNA 診断法 古庄敏行, 井村裕夫 編 金原出版, 東京, pp648-652, 1995
- 2) 荒畑喜一, 林 由起子, 階堂三砂子, 埜中征哉 :  
進行生筋ジストロフィー 1 病因, 病態, 病理 A 「形態学」  
新筋肉病学 杉田秀夫, 小澤鎧二郎, 埜中征哉 編集 南江堂, 東京, pp469-486, 1995
- 3) 武田伸一, 杉田秀夫, 荒畑喜一 :  
Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子治療 臨床遺伝医学VI 遺伝子治療と予防  
診断と治療社, 東京, pp286-303, 1995
- 4) 林 由起子 :  
ジストロフィン結合蛋白異常症  
臨床 DNA 診断法 古庄敏行, 井村裕夫 編 金原出版, 東京, pp653-654, 1995

c. 総 説

- 1) Arahata K, Ishii H, Hayashi YK :  
Congenital muscular dystrophies.  
Current Opinion Neurology 8: 385-390, 1995
- 2) 荒畑喜一 :  
ジストロフィン異常による筋ジストロフィー (Dystrophinopathy)  
内科 75 : 1419, 1995
- 3) 荒畑喜一, 後藤加奈子 :  
筋ジストロフィーの遺伝子診断  
医学のあゆみ 174 : 471-476, 1995
- 4) 武田伸一 :  
遺伝性筋疾患 - 病因遺伝子と病態との関連 -  
Brain Nerve 47 : 735-748, 1995
- 5) 後藤加奈子, 宋 泯 東, 荒畑喜一 :  
F S H型筋ジストロフィー  
Clinical Neuroscience 13 : 1281-1283, 1995
- 6) 後藤加奈子, 宋 泯 東, 李 濟 賢, 荒畑喜一 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー  
臨床神経学 35 : 1416-1418, 1995
- 7) 宋 泯 東, 荒畑喜一 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの gene hunting.  
脳神経 48 : 307-313, 1996
- 8) 宋 泯 東, 荒畑喜一 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの分子遺伝学  
Brain Medical 8 : 49-53, 1996

- 9) 長谷麻子, 織茂智之, 荒畑喜一 :  
炎症性ミオパチーの最近の話題  
日本内科学会雑誌 85 : 123-128, 1996

d. その他

- 1) 武田伸一 :  
筋ジストロフィーに対する遺伝子治療に関する基礎的研究  
週刊医学会新聞 第2156号

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒畑喜一, 李 濟賢, 杉田秀夫 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子異常と臨床病態  
シンポジウム 10-3 ミオパチー -新しい展開 -  
第24回日本医学会総会, 名古屋, 4.8, 1995
- 2) 荒畑喜一, 後藤加奈子, 李 濟賢 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー  
シンポジウム 4 筋疾患の遺伝子診断と問題点  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 3) 荒畑喜一 :  
筋ジストロフィー症の遺伝子診断  
久留米大学医学部特別講義 久留米, 9.25, 1995
- 4) 武田伸一 :  
筋ジストロフィー治療(遺伝子治療)の将来  
シンポジウム 10-3 ミオパチー -新しい展開 -  
第24回日本医学会総会, 名古屋, 4.8, 1995
- 5) 武田伸一 :  
筋ジストロフィーの遺伝子治療 -現状と展望  
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー及び類縁疾患-研究の現状と展望」  
平成7年度ワークショップ, 東京, 7.16, 1995.
- 6) 林 由起子 :  
ラミニン $\alpha$ 2鎖欠損症の臨床と病態  
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー及び類縁疾患-研究の現状と展望」  
平成7年度ワークショップ, 東京, 7.16, 1995.

b. 国際学会

- 1) Arahata K, Hayashi YK, Koga R, Tsukahara T, Nonaka I, Ishii H, Matsuishi T,  
Yamashita Y, Ishihara T :  
Deficiency of laminin  $\alpha$ 2 chain in muscle and nerve tissues and muscular dystrophy.  
10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Kyoto, Japan,  
Oct. 16, 1995

- 2) Arahata K, Goto K, Song MD, Lee JH :  
Quantitative analysis of the GC-rich deleted KpnI units in the FSHD gene region via LA-PCR amplification.  
International Workshop on FSHD, Minneapolis, USA, Oct. 25, 1995
- 3) Arahata K :  
Efforts toward cloning and mapping of the facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) gene.  
International Symposium - From genome analysis to understanding of molecular mechanisms of neurological diseases, Niigata, Japan, Nov. 3, 1995
- 4) Arahata K :  
Emerin and Emery-Dreifuss muscular dystrophy.  
The British Council International Seminar : Advances in medical genetics, Cardiff, UK, March 27, 1996
- 5) Arahata K :  
Recent research progress in Fukuyama type congenital muscular dystrophy.  
41st ENMC International Workshop on congenital muscular dystrophy, Naarden, The Netherlands, March 9, 1996
- 6) Arahata K, Nagano A, Koga R, Ogawa M, Kurana Y, Kawada S, Hirose G, Okada R, Song MD, Hayashi YK, Goto K, Tsukahara T, Sugita H :  
Molecular genetic diagnosis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.  
International Workshop between Japan and France. Tokyo, Japan, Jan. 18, 1996
- 7) Momoi T, Mukasa T, Fujita E, Yunokizaki M, Tsukahara T, Igarashi H, Momoi M :  
Fas-Fas ligand system is involved in the apoptotic cell death during the neuronal differentiation of P19 EC cells.  
Programmed Cell Death Meeting at Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA, Sept. 22, 1995
- 8) Tsukahara T, Kobayashi T, Shinozaki A, Momoi T, Arahata K :  
Activation of an ICE-like activity of proteasome in P19 EC cells during the induced differentiation.  
Programmed Cell Death Meeting at Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA, Sept. 23, 1995
- 9) Nagano A, Koga R, Ogawa M, Kurana Y, Hayashi YK, Kawada S, Hirose G, Tsukahara T, Arahata K :  
A novel nonsense mutation of the *STA* gene in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy.  
45th American Society of Human Genetics, Minneapolis, USA, Oct. 28, 1995
- 10) Lee JH, Goto K, Matsuda C, Song MD, Arahata K :  
The putative break point and sequences for the DNA rearrangements in 4q35-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy.  
45th American Society of Human Genetics, Minneapolis, USA, Oct. 25, 1995

c. 一般学会

- 1) 林 由起子, 古賀律子, 塚原俊文, 永野 敦, 埜中征哉, 荒畑喜一 :  
ラミニン $\alpha$ 2鎖と先天性筋ジストロフィー  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 1995
- 2) 李 濟賢, 後藤加奈子, 松田知栄, 古賀律子, 宋 泯東, 荒畑喜一 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D) 関連遺伝子領域の構造  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 3) 竹光正和, 林由起子, 水野裕司, 吉田幹晴, 埜中征哉, 小澤鉄二郎, 荒畑喜一 :  
筋ジストロフィーに占める adhl $\alpha$  欠損症の頻度  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 1995
- 4) 平林久吾, 水野美邦, 荒畑喜一 :  
三好型遠位型筋ジストロフィー (MDMD) の遺伝子座は 2p12-14 に存在する  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 5) 永野 敦, 古賀律子, 荒畑喜一, 内海裕也, 広瀬源二郎 :  
Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーにおける S T A (E D M D) 遺伝子のナンセンス突然変異  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 1995
- 6) 古城 徹, 吉田充男, 荒畑喜一 :  
先天性筋緊張性ジストロフィー - 軽症 6 例の臨床的検討と分子遺伝学的解析  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 7) 織茂智之, 長谷麻子, 小澤英輔, 埜中征哉, 荒畑喜一 :  
神経筋疾患の筋線維では DNA の fragmentation (DNA - f) はおこりにくい  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 1995
- 8) 古賀律子, 荒畑喜一, 塚原俊文, 埜中征哉, 倉野義裕, 石浦章一 :  
筋緊張性ジストロフィーにおけるミオトニン・プロテインキナーゼ (MT - P K) の検討  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 9) 長谷麻子, 埜中征哉, 荒畑喜一, 織茂智之 :  
炎症性筋疾患における Fas 抗原の発現  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 1995
- 10) 中村昭則, 古城 徹, 荒畑喜一, 武田伸一 :  
筋緊張性ジストロフィー患者では、血清 IgG の低下、末梢リンパ球数・T細胞数の減少傾向と MT - P K 遺伝子の C T G repeat の長さが相関する  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 11) 石井亜紀子, 萩原康子, 荒畑喜一, 武田伸一, 庄司進一 :  
Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究 - カチオン性脂質を用いた培養筋細胞への遺伝子導入 (第 2 報)  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995
- 12) 高橋真冬, 星 研一, 松永高志, 後藤加奈子, 荒畑喜一, 古川哲雄 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D) の 1 家系の臨床的検討  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.18, 1995

- 13) 国香尚也, 塚原俊文, 荒畑喜一, 矢崎俊二, 斎藤宣彦 :  
P 19細胞の神経細胞分化に伴う trk 遺伝子群の発現と選択的 splicing  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 1995
- 14) 柚木崎美千子, 武笠 毅, 塚原俊文, 武井延之, 五十嵐浩, 桃井真里子, 桃井 隆 :  
活性化酸素による神経細胞死とプロテアーゼ ICE/ICH 活性化  
第68回日本生化学大会, 仙台, 9.17, 1995
- 15) 李 濟賢, 後藤加奈子, 松田知栄, 宋 泯東, 荒畑喜一 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D) の原因は反復配列の脱落によるものである  
第68回日本生化学大会, 仙台, 9.17, 1995
- 16) 小林辰之, 篠崎文子, 桃井 隆, 荒畑喜一, 塚原俊文 :  
P 19細胞を用いた Apoptosis の誘導とそれに伴う Proteinase 活性の変動  
第68回日本生化学大会, 仙台, 9.17, 1995
- 17) 篠崎文子, 国香尚也, 荒畑喜一, 塚原俊文 :  
P 19細胞の神経細胞への分化に伴う trk 遺伝子群の alternative splicing  
第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12.6, 1995
- 18) 武笠 毅, 藤田恵理子, 塚原俊文, 木村一郎, 桃井 隆 :  
P 19 E C細胞の神経細胞分化における細胞死における F A S および I C E ファミリーの関与  
第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12.8, 1995
- 19) 宮越友子, 小林 慶, 武田伸一 :  
心筋・骨格筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節機構  
第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12.8, 1995

#### C 班会議発表

- 1) 荒畑喜一, 永野 敦, 塚原俊文, 小川 恵, 川田純也, 岡田了三 :  
Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの分子遺伝学的研究  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班,  
平成7年度班会議, 東京, 12.1, 1995.
- 2) 荒畑喜一, 宋 泯東, 後藤加奈子, 李 濟賢, 佐橋 功 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D) の遺伝子解析  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班,  
平成7年度班会議, 東京, 12.1, 1995.
- 3) 水野美邦, 平林久吾, 荒畑喜一, Robert H. Brown Jr. :  
三好型遠位型筋ジストロフィーの臨床例とその遺伝子解析  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班,  
平成7年度班会議, 東京, 12.1, 1995.
- 4) 荒畑喜一 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子診断システムの開発  
厚生省精神・神経疾患・神経・筋疾患の遺伝子診断システムの確立と遺伝子バンクの樹立に関する  
研究班, 平成7年度班会議, 名古屋, 12.5, 1995.

5) 荒畑喜一, 武田伸一, 宮越友子 :

Gene targeting 法を用いた laminin- $\alpha$ 2 鎖の筋分化における役割と筋ジストロフィーの発症機序の解析

文部省・重点「標的組換え」平成7年度合同班会議, 小倉, 1.12, 1996

6) 武田伸一, 宮越友子, 小林 慶 :

心筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節機構

文部省・重点「心筋細胞分化の機能」平成7年度班会議, 東京, 2.17, 1996

7) 塚原俊文, 篠崎文子, 小林辰之, 荒畑喜一 :

P19細胞を用いた Apoptosis の誘導とそれに伴う Proteinase 活性の変動

厚生省精神・神経疾患・高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究 班,

平成7年度班会議 東京, 12.2, 1995

## 疾病研究第二部

### 1. 研究部一年のあゆみ

当研究部は精神遅滞や脳性麻痺などの発達障害の原因・病態を解明し、予防・治療法を開発することを目的として研究している。人事面では、田中室長および水口室長は活発に研究を継続中である。常勤研究員として、津留陽、荒井康裕、井合端江さんが継続し、小保内俊雅、伊住浩史、出口滋子さんが新規に加わった。荒井君が年度途中に出身大学へ帰る一方、孟淑珍さんが中国から留学し、山内秀雄君がトロント留学から帰国し、年度後半から研究に加わった。非常勤研究員として、福水道郎、加藤俊徳、小沢浩、鈴木新、鬼本博文、出口貴美子、大仲功一、橋本政樹、武井章人、宮脇貴史、加藤良美さんが研究に参加した。加藤君はミネソタ医科大学のMRセンターへ留学した。併人研究員、客員研究員の方々には、外部より研究の指導と支援をしていただいた。精神保健研究所から石川部長、木村室長、大科さんが当研究部で実験を開始した。研究助手として、熊谷昭六、堤悦子、進町子、大橋啓子、森本雅子、岡本公子、神山直美、小峰真理、岩沢和、中川良子の方々に研究を助けていただいた。

本年の主な研究は次の通りである。

1. ヒト脳の発生・発達とその障害に関する研究を継続し、胎児脳形成異常や周産期脳血管障害の病態と成因を検討した。胎児・新生児脳の神経細胞死、白質軟化の機序が徐々に解明されてきた。また、幼若脳の循環の特異性と障害機序を知るために、近赤外線分光測定や画像解析を用いて実験的に検討した。
2. 脳の正常発達、脳奇形の形成、脳病変における神経細胞死の機序の解明のために、アポトーシス関連遺伝子産物の抗体を作成し、免疫化学的および組織化学的検討を行った。
3. 精神遅滞の発生機序を知るために、21番染色体遺伝子や蛋白の意義に関して検討し、滑脳症などの奇形症候群や結節性硬化症などの神経皮膚症候群の遺伝子産物の免疫化学的および組織化学的検討を行った。
4. 塩酸トリエンテンによる低銅状態にもとづく脳形成障害の防止の限界に関する実験的検討を行った。
5. マウスにおける胎児性タバコ症候群の発生機序と防止に関する実験的検討、およびマウスにおける胎生期のニコチンとエタノールとの共存による胎児脳障害の発生に関する検討を行った。
6. ヒトにおけるタバコとエタノールとの共同作用による脳異常の発生に関する日本における検討を行った。
7. 乳幼児期の急性脳症の1亜型として急性壊死性脳症に関して、臨床病理学的研究を行い、また、溶血性尿毒症症候群における急性脳症に関して、家兎実験モデルを作成し、実験病理学的検討を加えた。
8. 乳幼児突然死症候群および重症心身障害児の突然死の発生機序について、呼吸循環調節の異常を検討し、神経伝達の異常と微小な形成異常を発見した。

(部長 高嶋幸男)



## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Takashima S, Hirano S, Kamei S, Hasegawa M, Kimoto H :  
Cerebral hemodynamics on near-infrared spectroscopy in hypoxia and ischemia in young animal studies  
Brain Dev, 17 : 312-316, 1995
- 2) Mizuguchi M, Takashima S, Kakita A, Yamada M, Ikeda K :  
Lissencephaly gene product : localization in the central nervous system and loss of immunoreactivity in Miller-Dieker syndrome.  
Am J Pathol, 147 : 1142-1151, 1995
- 3) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S :  
Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 58 : 555-561, 1995
- 4) Mizuguchi M, Otsuka N, Sato M, Ishii Y, Kon S, Nishina H, Katada T, Ikeda K :  
Neuronal localization of CD38 antigen in the human brain.  
Brain Res, 697 : 235-240, 1995
- 5) Mizuguchi M, Tanaka S, Fujii I, Tanizawa H, Suzuki Y, Igarashi T, Yamanaka T, Takeda T, Miwa M :  
Neuronal and vascular pathology produced by verocytotoxin 2 in the rabbit central nervous system  
Acta Neuropathol 91 : 254-262, 1996
- 6) Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S, Yamada M, Ikeda K, Ohta S :  
High expression of Bcl-x protein in the developing human cerebellar cortex  
J. Neurosci Res, 43 : 175-182, 1996
- 7) Kato M, Mizuguchi M, Takashima S :  
Developmental changes of heat shock protein 73 in human brain  
Developmental Brain Res, 86 : 180-186, 1995
- 8) Kato M, Takashima S, Houdou S, Miyahara S :  
Cerebellar leptomeningeal astroglial heterotopia in neurofibromatosis type 1  
Clinical Neuropathol 14 : 175-178, 1995
- 9) Kato M, Mizuguchi M, Takashima S :  
Developmental changes of epidermal growth factor-like immunoreactivity in the human fetal brain  
J. Neurosci Res, 42 : 486-492, 1995
- 10) Sohma O, Mito T, Mizuguchi M, Takashima S :  
The prenatal age critical for the development of the pontosubicular necrosis  
Acta Neuropathol, 90 : 7-10, 1995
- 11) Arai Y, Mizuguchi M, Ikeda K, Takashima S :

- Developmental changes of apolipoprotein E immunoreactivity in Down syndrome brains  
Developmental Brain Res, 87 : 228-233, 1995
- 12) Arai Y, Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S :  
Expression of  $\beta$ -amyloid precursor protein in axons of peri-ventricular leukomalacia brains.  
Pediatr Neurol, 13 : 161-163, 1995
- 13) Fukumizu M, Takashima S, Becker L.E :  
Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: neuropathologic and immunohistochemical studies  
Pediatr Neurol, 13 : 230-234, 1995
- 14) Miyawaki T, Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S :  
Development of endothelial nitric synthase in endothelial cells in the human cerebrum  
Developmental Brain Res, 89 : 161-166, 1995
- 15) Miyawaki T, Sohma O, Suzuki Y, Takashima S :  
Developmental immunohistochemistry of the 22 kDa peroxisomal membrane protein in the human brain  
Brain Res, 700 : 285-288, 1995
- 16) Tanaka S, Mito T, Takashima S :  
Progress of myelination in the human fetal spinal nerve roots, spinal cord and brainstem with myelin basic protein immunohistochemistry  
Early Human Dev. 41 : 49-59, 1995
- 17) Yamanouchi H, Kato T, Matsuda H, Takashima S, Sakuragawa N, Arima M :  
MRI in neurofibromatosis type : using fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences  
Pediatr Neurol, 12 : 286-290, 1995
- 18) Tsuru A, Mizuguchi M, Takashima S :  
Cystic leukomalacia in the cerebellar folia of premature infants  
Acta Neuropathol, 90 : 400-402, 1995
- 19) Iida K, Takashima S, Ueda K :  
Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leukomalacia  
Pediatr Neurol, 13 : 296-304, 1995
- 20) Kimoto H, Ohno T, Takashima S, Hirano S, Ozaki T :  
The effect of acetazolamide and carbon dioxide on cerebral hemodynamic changes on near-infrared spectroscopy in young rabbits  
Brain Dev, 17 : 261-263, 1995
- 21) Imamura A, Kamei A, Suzuki Y, Kondo N, Orii T, Takashima S :  
Immunohistochemistry for a bifunctional protein on patients with peroxisomal disorders  
Pediatr Neurol, 12 : 341-345, 1995
- 22) Ozawa H, Nishida A, Mito T, Takashima S :  
Ferritin immunohistochemical study on pontine nuclei from infants with pontosubicular

neuron necrosis

Brain Dev. 17 : 20-23, 1995

23) Mito T, Takashima S :

Brainstem pathology in severely handicapped patients with sudden death

Proceeding of the Japanese and Australian International Workshop, Sleep breathing disorders and sudden infant death syndrome, 89-93, 1995

24) Morimoto T, Kida K, Nagao H, Yoshida K, Fukuda M, Takashima S :

The pathogenic role of the NMDA receptor in hyperthermia-induced seizures in developing rats

Developmental Brain Res, 84 : 204-207, 1995

25) Izumi T, Hara K, Ogawa T, Osawa M, Saito K, Novo MLP, Fukuyama Y, Takashima S :

Abnormality of cerebral gangliosides in Fukuyama type congenital muscular dystrophy

Brain Dev, 17 : 33-37, 1995

26) Kato T, Sasaki Y, Oto K, Endo T, Furusho J, Iwasaki A, Takashima S :

Advantage of short/long echo fast FLAIR in the neonatal and infant brain

Proceeding of the Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting, 1281, 1995

27) Kato T, Nishina M, Matsushita K, Hori E, Akaboshi S, Iwasaki A, Takashima S :

Characteristic cerebral H-NMR spectra in congenital myopathy

Proceeding of the Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting, 1842, 1995

28) 田中晴美 :

日本における母親の飲酒による子供の異常の現状

日本医事新報, 3714 : 45-49, 1995

29) 田中晴美 :

日本における母親の喫煙による子供の異常の現状

日本医事新報, 3715 : 25-29, 1995

30) 田中晴美 :

妊娠中のアルコール・タバコの影響

第24回日本医学会総会誌 [Ⅲ] : 204, 1995

31) 前本達男, 大江健二, 高嶋幸男 :

独歩獲得に至らず1歳過ぎより精神運動も全面的な退行と眼振のみられた男児例

旭中央病院医報, 17 : 295-314, 1995

32) 佐藤雅彦, 水戸 敬, 石館武夫, 高嶋幸男 :

大脳皮質 migration disorder の神経病理学的検討

日本新生児学会雑誌, 31 : 413-418, 1995

33) 喜田善和, 寒竹正人, 橋本和広, 長谷川久弥, 竹内 豊, 浅沼勝美, 高嶋幸男 :

脳室内出血児にみられた超音波検査における脳室壁の高輝度の検討

日本新生児学会雑誌, 31 : 443-446, 1995

34) 田中総一郎, 高嶋幸男, 中村博志, 原澤孝夫, 間崎亮介, 杉田克生 :

Hutchinson-Gilford progeria 症候群の1剖検例の神経病理学的検討

脳と発達, 27 : 407-409, 1995

35) 稲垣真澄, 高嶋幸男 :

カイネティック自動アッセイ法による新生児・乳児髄液中エンドトキシンおよび $\beta$ グルカン定量法  
精神保健研究, 41 : 49-52, 1995

b. 著 書

1) 高嶋幸男 :

臨床検査 CT・MRI

重症心身障害医療ハンドブック, 厚生省精神・神経疾患研究委託重度重複障害研究班,  
大分, p 103-108, 1995

2) 出口貴美子, 高嶋幸男 :

胎児・新生児の脳発達と白質軟化

周産期学シンポジウム No.13 メジカルビュー社, 東京, p 65-70, 1995

c. 総 説

1) Takashima S, Iida K, Deguchi K :

Periventricular leukomalacia, glial development and myelination  
Early Human Development, 43:177-184, 1995

2) Tanaka H :

Functional damage in the developing brain induced by maternal environmental agents :  
ethanol, tobacco and low-copper level  
Cong Anom, 35 : 435-445, 1995

3) 高嶋幸男, 出口貴美子 :

出生前発症のPVLの発生要因

産婦人科の実際, 44 : 1005-1009, 1995

4) 高嶋幸男, 喜田善和, 西田 朗 :

虚血性脳病変の診断

周産期医学, 25 : 378-382, 1995

5) 田中晴美 :

胎児性アルコール症候群

カレントセラピー, 特集 アルコールをめぐる医学的諸問題について, 13:118-121, 1995

6) 水口 雅, 高嶋幸男 :

脳性麻痺

神経進歩, 39:464-470, 1995

7) 水口 雅, 高嶋幸男 :

ダウン症候群の脳の発達と染色体異常, 遺伝子の発現

BIO CLINICA, 10:41-43, 1995

8) 平野 悟, 高嶋幸男 :

Near-infrared spectroscopy

周産期医学, 25:885-888, 1995

9) 平野 悟, 高嶋幸男 :

ダウン症候群における早発老化

GERONTOLOGY, 17:63-67, 1995

- 10) 出口貴美子, 高嶋幸男 :  
出生前脳室周囲白質軟化の病理と発生要因  
小児科臨床, 58:1448-1452, 1995
- 11) 出口貴美子, 高嶋幸男 :  
胎児・新生児期の脳発達と白質軟化  
周産期学シンポジウム, 13:65-70, 1995

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Takashima S :  
Developmental delay of synapsis in the brainstem of SIDS  
SNCC Meeting on Development of the Brain;order and disorder Tokyo, Jun.4, 1995
- 2) Takashima S, Deguchi K :  
Neuropathological assessment of prenatal leukomalacia  
5th World congress on Ultrasound in Obsterics and Gynecology, Kyoto, Nov.26, 1995
- 3) Tanaka H, Inomata K, Imai S :  
Teratogenic effect of triethylene tetramine dihydrochloride on mouse brain  
Vth COMTOX Symposium on Toxicology and Clinical Chemistry of Metals Vancouver,  
7.13, 1995
- 4) Mito T, Takashima S :  
Brainstem gliosis and hypoxia in the severely handicapped patients with sudden death.  
第7回国際発達障害シンポジウム, 大津, 6.3, 1995
- 5) 高嶋幸男 :  
S I D S の病理  
第24回日本医学会総会シンポジウム 13-p-2 乳幼児突然死症候群 (SIDS), 名古屋, 4.7, 1995
- 6) 高嶋幸男 :  
脳室周囲白質軟化 (P V L) の発症機序  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 10.16, 1995
- 7) 高嶋幸男 :  
「呼吸調節と S I D S」呼吸中枢の病理学的検討  
第2回乳幼児突然死症候群 (SIDS) 研究会, 名古屋, 2.3, 1996
- 8) 高嶋幸男 :  
重症心身障害児 (者) のてんかんの成因  
第21回重症心身障害研究会学術集会足利大会, 足利, 9.7, 1995
- 9) 田中晴美 :  
妊娠中のアルコール・タバコの影響  
第24回日本医学会総会 シンポジウム 13-S-2 脳形成障害の成因と臨床, 名古屋, 4.7, 1995
- 10) 田中晴美 :

妊娠母体の各種外因と脳発達異常

第35回日本先天異常学会, B Tシンポジウム 東京, 7.28, 1995

11) 水口 雅 :

脳奇形の発症病理

厚生省精神・神経疾患研究委託・発達障害関係研究5班平成7年度合同シンポジウム 脳の発生・  
発達異常の予防をめざして 東京, 10.13, 1995

12) 中村 肇, 高嶋幸男 :

新生児脳障害の成因と予後

第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995

13) 平野 悟, 金子断行, 高嶋幸男 :

重症心身障害児における呼吸理学療法の脳循環に与える影響

第5回 NIRO ワークショップ, 東京, 4.15, 1995

14) 武井章人, 平野 悟, 星加明德, 高嶋幸男 :

幼若家兎におけるカイニン酸誘発てんかんモデルの脳循環動態に対する一酸化窒素の関与

第5回 NIRO ワークショップ, 東京, 4.15, 1995

b. 国際学会

1) Takashima S :

Early detection of perinatal brain damage and predilection of cerebral palsy.

Fifth Conference of the Western Pacific Cerebral Palsy Association Seoul, Korea,  
Oct. 4, 1995

2) Inagaki M, Kaga M, Hirano S, Isumi H, Takashima S :

Changes of ABR under hypoxic-ischemic condition: correlation with neuropathology of  
brainstem auditory pathways in young rabbit

Xth International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology  
Kyoto, Japan, Oct. 15, 1995

3) Kato T, Sasaki Y, Oto K, Endo T, Furusho J, Iwasaki A, Takashima S :

Advantage of short/long echo fast FLAIR in the neonatal and infant brain

Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition  
Nice, France, Aug. 20, 1995

4) Kato T, Nishina M, Matsushita K, Hori E, Akaboshi S, Iwasaki A, Takashima S :

Characteristic cerebral H-NMR spectra in congenital myopathy

Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition  
Nice, France, Aug. 20, 1995

c. 一般学会

1) 田中晴美, 今井昭二 :

先天異常発生に関与するメタルの組織特異性

—銅のキレート剤としての塩酸トリエンチンについて—

第35回日本先天異常学会, 東京, 7.27, 1995

- 2) 田中晴美 :  
子供の異常発生に影響を及ぼす母親のアルコール・タバコ - 日本における現状 -  
第30回日本アルコール医学会総会, 大阪, 9.15, 1995
- 3) 加藤俊徳, 岩崎章宣, 赤星進二郎, 加藤光広, 高嶋幸男 :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症 - 脳組織コリン活性の異常 -  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 4) 泉 達郎, 原健太郎, 福島直喜, 鈴木正義, 小川昭之, 今泉友一, 佐藤順一, 清水弘之, 高嶋幸男 :  
脳神経形成異常による難治性てんかん焦点のガングリオシド (ggl) 分析  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 5) 花岡 繁, 高嶋幸男 :  
脳性麻痺の燐代謝の検討  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 6) 橋本和広, 竹内 豊, 喜田善和, 宮下晶子, 山内祥子, 加藤光広, 高嶋幸男 :  
Fetal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and microencephaly  
の兄弟例  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 7) 阪井哲男, 松田博雄, 渡辺言夫, 菊池文史, 高嶋幸男 :  
Cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome の神経病理所見  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 8) 岩崎康夫, 高嶋幸男 :  
新生児脳内出血後水頭症151例の後方視的臨床調査  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 9) 加藤俊徳, 網戸公美, 遠藤 隆, 古莊純一, 岩崎章宣, 中川栄二,  
山内秀雄, 須貝研二, 高嶋幸男, 舟橋満寿子 :  
結節性硬化症と脳室周囲白質軟化症の FLAIR-MR Imaging  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 10) 中川栄二, 加藤俊徳, 山内秀雄, 佐々木征行, 花岡 繁, 須貝研二, 高嶋幸男 :  
小児神経疾患頭部 MRI における FLAIR 法の適応に関する検討  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 11) 水口 雅, 水戸 敬, 高嶋幸男 :  
Lissencephaly 症候群の免疫病理学的研究  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 12) 井合瑞江, 相馬 収, 水口 雅, 高嶋幸男, 下澤伸行, 鈴木康之, 折居忠夫, 伊東 宏 :  
Zellweger 症候群の神経病理 - 白質の免疫組織化学的検討 -  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 13) 津留 陽, 水口 雅, 高嶋幸男, 植村慶一 :  
ヒト脳発達における神経細胞接着因子 L1 の免疫組織化学的発現  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 14) 加藤光広, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
ヒト大脳における radial glia の発達

- 第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
- 15) 武井章人, 平野 悟, 星加明德, 高嶋幸男 :  
幼若家兎におけるカイニン酸誘発てんかんモデルの脳循環動態に対する一酸化窒素の関与  
—近赤外線分光測定法による検討—  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.1, 1995
  - 16) 福水道郎, 高嶋幸男, 橋本和広, 喜田善和, 竹内 豊 :  
新生児脳室内出血後水頭症の脳幹障害—神経病理学的検討—  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.2, 1995
  - 17) 出口貴美子, 飯田浩一, 水口 雅, 橋本和広, 喜田善和, 竹内 豊, 高嶋幸男 :  
超未熟児の大脳白質軟化形成におけるグリアの関与  
第37回日本小児神経学会, 大津, 6.2, 1995
  - 18) 平野 悟, 金子断行, 高嶋幸男 :  
重症心身障害児(者)における呼吸理学療法の脳循環に与える影響  
第21回重症心身障害研究会, 足利, 9.8, 1995
  - 19) 愛甲浩志, 佐々木征行, 須貝研司, 高嶋幸男, 高田栄子 :  
10年以上にわたるかに歩き様歩行と発作性転倒を呈した局在関連性てんかんの小児例  
第29回日本てんかん学会, 別府, 10.6, 1995
  - 20) 泉 達郎, 福島直喜, 鈴木正義, 小川昭之, 今泉友一, 清水弘之, 高嶋幸男 :  
脳神経異形成による難治性てんかん焦点のガングリオシド特異性  
第29回日本てんかん学会, 別府, 10.6, 1995
  - 21) 武井章人, 平野 悟, 星加明德, 高嶋幸男 :  
幼若家兎けいれんモデルにおける一酸化窒素ドナーの脳循環改善作用  
—近赤外線分光測定法による検討—  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 11.17, 1995
  - 22) 橋本雅樹, 西田 朗, 高嶋幸男, 米山国義 :  
好中球の接着蛋白について第1報 正常新生児  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 11.17, 1995
  - 23) 小保内俊雅, 福水道郎, 浅沼浩美, 堀江 弘, 水田隆三, 西田 朗, 田中順一, 高嶋幸男 :  
新生児期に発症した突然死児の脳幹部における反応性 astrocyte と substance P の検討  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 11.17, 1995
  - 24) 小保内俊雅, 竹内 豊, 浅沼勝美, 堀江 弘, 西田 朗, 高嶋幸男 :  
新生児期における突然死児の脳病理学的検討  
第15回日本小児病理研究会, 千葉, 8.5, 1995
  - 25) 荒井康裕, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
正常ラット脳における glutamate receptor の発達の発現  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 11.18, 1995
  - 26) 井合瑞江, 水口 雅, 山村 隆, 高嶋幸男 :  
Proteolipid protein のヒト大脳における発達と早産児におけるミエリンの検討  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 11.18, 1995
  - 27) 伊住浩史, 水口 雅, 高嶋幸男 :



- ヒト小脳虫部の発達 免疫組織化学, 形態計測による部位別比較  
第40回日本未熟児新生児学会, 神戸, 11.18, 1995
- 28) 野中路子, 西村明儒, 水戸 敬, 高嶋幸男 :  
46,XY,-9+der (9),t (3;9) (q25.1 ; p22.3) or (q25.3;p23) pat の一例  
第18回日本小児遺伝医学会, 神戸, 12.1, 1995
- 29) 大前禎毅, 長村敏生, 清澤伸幸, 永田隆三, 小保内俊雅, 高嶋幸男 :  
早期新生児期の突然死の1例  
第2回乳幼児期突然死症候群 (SIDS) 研究会, 名古屋, 2.3, 1996
- 30) 小保内俊雅, 安原正博, 中村俊彦, 永田隆三, 浅沼博美, 高嶋幸男 :  
S I D S 患児脳の形成異常の検討  
第2回乳幼児期突然死症候群 (SIDS) 研究会, 名古屋, 2.3, 1996
- 31) 武井章人, 星加明德, 平野 悟, 高嶋幸男 :  
新生児けいれん時の脳循環動態における一酸化窒素の役割  
第24回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 3.23, 1996
- 32) 津留 陽, 水口 雅, 高嶋幸男, 植村慶一 :  
ヒト脳発達期における神経細胞接着因子L 1の発現と脳形成異常  
第36回日本神経病理学会, 東京, 6. 28, 1995
- 33) 荒井康裕, 水口 雅, 池田和彦, 高嶋幸男 :  
新生児橋鉤状回壊死におけるアポリポ蛋白Eの発現: 免疫組織化学的検討  
第36回日本神経病理学会, 東京, 6. 28, 1995
- 34) 宮脇貴史, 相馬 収, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase :  
eNOS) のヒト脳における発達的变化  
第36回日本神経病理学会, 東京, 6. 28, 1995
- 35) 相沢貴子, 羽賀誠一, 水口 雅, 大塚成人, 難波吉雄, 山本徳男, 池田和彦 :  
ヒト神経系培養株細胞におけるアポリポ蛋白EおよびVLDL /アポリポ蛋白E受容体の発現  
第36回日本神経病理学会, 東京, 6. 28, 1995
- 36) 大塚成人, 町並陸生, 水口 雅, 相沢貴子, 羽賀誠一, 佐藤磨人, 池田和彦 :  
アルツハイマー病脳におけるCD38の免疫組織化学的検討  
第36回日本神経病理学会, 東京, 6. 29, 1995
- 37) 津留 陽, 水口 雅, 高嶋幸男, 植村慶一 :  
片側巨脳症における神経細胞接着因子L 1の免疫組織化学的発現  
第35回日本先天異常学会, 東京, 7. 28, 1995
- 38) 加藤光広, 水口 雅, 高嶋幸男, 服部成介, 中村 俊 :  
ヒト脳におけるneurofibromatosis type 1 (NF1)におけるNF1 遺伝子産物  
neurofibromin の発現と局在  
第98回日本小児科学会, 岐阜, 3.24, 1995
- 39) 相馬 収, 宮脇貴史, 水口 雅, 中村 肇, 高嶋幸男, 端川 勉, 服部隆一, 由井芳樹 :  
脳型NO合成酵素の組織分布と発達的变化  
第98回日本小児科学会, 岐阜, 3.24, 1995

- 40) 荒井康裕, 水口 雅, 高嶋幸男, 新島新一, 高橋系一, 薮田敬次郎 :  
 ダウン症候群脳における早発老化に関する研究 : アポリポ蛋白Eの発現  
 第98回日本小児科学会, 岐阜, 3.24, 1995
- 41) 武井章人, 平野 悟, 星加明德, 高嶋幸男 :  
 幼若家兎てんかんモデルの脳循環動態における一酸化窒素 (NO) の役割  
 -近赤外線分光測定法による検討-  
 第31回日本新生児学会, 横浜, 7.14, 1995
- 42) 出口貴美子, 荒井康裕, 水口 雅, 高嶋幸男, 竹内 豊 :  
 出生前発症の新生児白質軟化症の病理と発生要因  
 第31回日本新生児学会, 横浜, 7.14, 1995
- 43) 荒井康裕, 出口貴美子, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
 脳室周囲白質軟化症における APP 695の発現  
 第31回日本新生児学会, 横浜, 7.14, 1995
- 44) 宮脇貴史, 松井 潔, 高嶋幸男 :  
 CD 31免疫組織化学的検討によるヒト脳の血管の発達 : 周生期脳障害と関連して  
 第31回日本新生児学会, 横浜, 7.14, 1995
- 45) 宮脇貴史, 梶原真人, 高嶋幸男 :  
 致死性異形成, 及び骨形成不全型の神経病理所見  
 第13回九州小児病理懇話会, 大分, 9.2, 1995

### C. 班会議発表

- 1) 高嶋幸男, 荒井康裕, 宮脇貴史, 水口 雅 :  
 胎児・新生児期の pontosubicular neuron necrosis の成因に関する研究  
 厚生省精神・神経疾患・胎児・新生児脳障害の発症機序と予防に関する開発的研究班  
 平成7年度班会議, 東京, 12.8, 1995
- 2) 高嶋幸男, 出口貴美子, 喜田善和, 橋本和広, 浅沼勝美 :  
 脳室周囲白質軟化における超音波診断の病理学的評価  
 厚生省心身障害研究「新生児期の疾患とケアに関する研究」班  
 平成7年度班会議, 名古屋, 12.4, 1995
- 3) 高嶋幸男, 小保内俊雅, 安原正博, 中村俊彦, L.E. Becker :  
 新生児SIDS患児中枢性呼吸循環調節に関する研究  
 厚生省心身障害研究「SIDSに関する研究」班  
 平成7年度班会議, 名古屋, 2.2, 1996
- 4) 田中晴美, 今井昭二 :  
 母体外因による脳形成障害の発生と防止に関する研究  
 3. 胎生期投与のニコチンおよびエタノール -ヒトとマウスモデルとの比較-  
 厚生省精神・神経疾患・脳形成障害の成因と予防に関する研究班  
 平成7年度班会議, 東京, 12.14, 1995
- 5) 水口 雅, 伊住浩史, 高嶋幸男, 柿田明美, 山田光則, 池田和彦 :  
 神経細胞の遊走異常をとまなう脳奇形におけるL1S1遺伝子産物の発現

厚生省精神・神経疾患・重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究班  
平成7年度班会議, 東京, 12.13, 1995

6) 井合瑞江, 高嶋幸男 :

妊婦・胎児・新生児前方視的調査の中間報告

厚生省精神・神経疾患・胎児・新生児脳障害の発症機序と予防に関する開発的研究班  
平成7年度班会議, 東京, 12.8, 1995

7) 津留 陽, 福水道郎, 水口 雅, 高嶋幸男, 植村慶一 :

細胞接着因子L1の発達の発現と先天性水頭症

厚生省特定疾患・難治性水頭症調査研究班  
平成7年度班会議, 東京, 8.5, 1995

8) 荒井康裕, 水口 雅, 高嶋幸男 :

ダウン症候群脳における早発老化に関する研究: 脳発達と加齢に伴うグルタミン酸受容体およびアミロイド前駆体蛋白の発現

厚生省長寿科学・早発老化の遺伝的, 生物学的研究に関する研究班  
平成7年度班会議, 東京, 1.19, 1996

9) 平野 悟, 金子断行, 高嶋幸男 :

重度脳性麻痺児(者)の体位変換における呼吸代謝と脳循環

厚生省心身障害・心身障害児(者)の医療療育に関する総合的研究, 脳性麻痺児(者)の治療およびリハビリテーションに関する研究班, 平成7年度研究報告会, 東京, 2.17, 1996

## 疾病研究第三部

### 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第三部は、精神分裂病（分裂病）、躁うつ病などの機能性精神病の原因と病態を分子レベルで解明し、新しい治療・予防法を開発することを目標としている。本年度は、多くの新しいメンバーを迎え、本格的な新体制づくりの年になった。6月には、高橋室長が東京工業大学生命理工学部より赴任した。また、4月から梶井君（流動研究員：東大農学部より）、橋本君（研究生：東京医科歯科大学精神科、9月よりCOE特別研究員）、佐藤君（鹿児島大大学院生）、戸田君（東北大大学院生）が、さらに10月より林君（流動研究員：東薬大薬学部より）が加わった。このほか、富田さん（科学技術特別研究員）、海野さん（センター研究員）、的場君（自治医大大学院生）、村田君（富山医薬大大学院生、9月に帰学）、浅川さん・金田さん・栗田さん・黒田さん（センター研究補助員）が昨年度に引き続いて常勤的活動を行い、客員研究員、併任研究員の方々から多くの支援を受けた。平成7年度の研究テーマとその成果は次の通りである。

#### [1] 抗精神病薬に抵抗性の分裂病症状の発現機序と治療法に関する研究

フェンサイクリジン（PCP）などのNMDA受容体遮断薬が、既存の抗精神病薬に反応性・抵抗性双方の分裂病様症状を惹起することに着目し、これらの薬物を利用して薬物抵抗性の症状に関係する神経回路や機能分子を同定することをめざしている。本年度は、c-fos遺伝子の脳内発現を指標としてPCPによる各脳部位の活動性の変化を検討した。1）PCPが誘導するc-fosの発現は抗精神病薬によって部分的にしか拮抗されない、2）PCP投与後のc-fosの発現パターンは生後発達に伴って著しく変化する、などの結果から、抗精神病薬抵抗性の分裂病症状と関係する神経回路の存在と、その応答性が成熟期までに変化することが示唆された。

#### [2] 中枢刺激薬が誘導する逆耐性現象をモデルとした分裂病の発症と再燃の分子機構の研究

アンフェタミン類、コカインなどの分裂病様症状を発現させる中枢刺激薬を、動物やヒトに反復投与すると、異常行動や精神症状が生じやすい状態が長期間持続する。これは逆耐性現象と呼ばれ、分裂病の症状再燃のモデルと考えられている。また、逆耐性が生後発達の一定時期（臨界期）以降に形成される現象は、分裂病が思春期以降に発症することとの関係が注目される。そこで、RNA arbitrarily primed PCR法を用い、この臨界期の前後でメトアンフェタミンへの応答性が変化する性質を指標として、ラット脳で逆耐性現象に特異的な遺伝子群の検索を進め、大脳皮質および線状体から候補遺伝子群のクローンを得た。また、中枢刺激薬投与動物において、脳内神経回路の改変に関与する既知遺伝子群と逆耐性現象との関連を検討した。

#### [3] 内在性D-セリンの脳における代謝および機能に関する研究

当研究部では、NMDA受容体のグリシン調節部位を刺激するD-セリンが、分裂病様症状発現薬の作用に拮抗することや、哺乳類では脳選択的でNMDA受容体と類似した分布を示す内在性物質であることを見いだした。本年度の研究から、脳の内在性D-セリンは、1）温度、pHならびにNa<sup>+</sup>依存性、飽和性、高親和性で、脳選択的に存在する未知の輸送機構によって組織に取り込まれること、2）L-セリンやグリシンの代謝系と密接に関連した生合成系または組織濃度調節系をもつこと、などが示唆され、脳の情報伝達に重要な役割を果たす可能性がさらに支持された。

#### [4] サイクリックADPリボースの哺乳類脳における機能に関する研究

サイクリックADPリボースは、細胞内Ca<sup>++</sup>を調節する新しい因子と考えられている。本年度から、実験動物やヒトの死後脳を用いてサイクリックADPリボースと高次脳機能との関連の検討を始めた。

（部長 西川 徹）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Hashimoto A, Oka T and Nishikawa T :  
Extracellular concentration of endogenous free D-serine in the rat brain as revealed by in vivo dialysis.  
Neurosci. 66 : 635-643, 1995
- 2) Kashiwa A, Nishikawa T, Nishijima K, Umino A and Takahashi K :  
Dizocilpine (MK-801) elicits a tetrodotoxin-sensitive increase in extracellular release of dopamine in rat medial frontal cortex.  
Neurochem. Int. 26 : 269-279, 1995
- 3) Kumashiro S, Hashimoto A and Nishikawa T :  
Free D-serine in post-mortem brains and spinal cords of individuals with and without neuropsychiatric diseases.  
Brain Res. 681 : 117-125, 1995
- 4) Matsui T, Sekiguchi M, Hashimoto A, Tomita U, Nishikawa T and Wada K :  
Functional comparison of D-serine and glycine in rodents: The effects on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration.  
J Neurochem 65 : 454-458, 1995
- 5) Hashimoto A, Oka T and Nishikawa T :  
Anatomical distribution and postnatal changes in endogenous free D-aspartate and D-serine in rat brain and periphery.  
Eur. J. Neurosci. 7 : 1657-1663, 1995
- 6) Shibayama Y, Sasaki S, Tomita U, Nishikawa T and Maeda M :  
Synthesis and evaluation of new 18F-labelled thienylcyclohexylpiperidine (TCP) analogues as radioligands for the NMDA receptor-channel complex.  
J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, XXXVIII: 77-86, 1996

#### b. 著書

- 1) Nishikawa T and Scatton B :  
GABAergic inhibition of ascending serotonergic neurons in rat brain.  
In Serotonin in the Central Nervous System and Periphery (eds. A. Takada and G. Curzon), Elsevier, Amsterdam, pp. 153-158, 1995

#### c. 総説

- 1) 西川 徹 :  
神経化学から 特別企画／分裂病の現在「II－精神分裂病の本態に迫る」  
こころの科学 60 : 29-34, 1995.24)

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishikawa T and Scatton B :  
GABAergic inhibition of ascending serotonergic neurones in rat brain.  
The Second Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan and U.K. and Eire,  
Nagoya Japan, Apr. 1, 1995.
- 2) Nishikawa T, Umino A, Hashimoto A, Kashiwa A, Kumashiro S, Nishijima K, Tomita U,  
Matoba M and Iwama H :  
Possible involvement of reduced glutamate neurotransmission in both neuroleptic-  
responsive and-resistant symptoms of schizophrenia.  
18th Annual meeting of the Canadian College of Neuropsychopharmacology : A Joint  
Meeting with the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, Vancouver Canada,  
Jun. 7, 1995
- 3) Nishikawa T, Umino A, Kashiwa A, Nomura M, Murata M and Kajii Y :  
Ontogenic development of patterns of cocaine- and methamphetamine-induced c-fos  
expression in rat brain.  
Satellite meeting of the International Society for Neurochemistry, Niigata, Japan, Jun.  
30, 1995
- 4) Nishikawa T, Hashimoto A, Tomita U, Kumashiro S, Matoba M, Matsui T, Sekiguchi M  
and Wada K :  
D-Serine : A novel candidate for an endogenous allosteric modulator of the NMDA  
receptor.  
Excitatory Amino Acid Signaling, Kyoto, Japan, Jul. 15, 1995
- 5) 西川 徹  
精神疾患とD-セリン「脳神経系の機能発現とその異常」  
国立精神神経センター神経研究所・大阪大学蛋白質研究所ジョイントセミナー 東京, 10.13,  
1995.
- 6) 梶井 靖, 海野麻未, 柏 淳, 村田昌彦, 戸田重誠, 西川 徹  
精神異常発現薬による脳内の遺伝子発現の生後発達, グループディナーカンファレンス : 薬物依存  
第38回 日本神経化学会 京都, 7.2, 1995
- 7) 西川 徹  
覚醒剤依存と逆耐性現象  
シンポジウム : 麻薬と依存性の薬理学  
第24回 日本医学会総会 名古屋, 4.7, 1995
- 8) 西川 徹, 富田 麗, 橋本篤司, 熊代 新, 的場政樹, 金田小幸  
新規内在性物質D-セリン-新しい脳内情報伝達系解明の糸口-  
シンポジウム : 天然生理活性物質をツールとして用いた情報伝達分子機構の解明への新しいアプロー  
チ  
第68回 日本生化学会大会 仙台, 9.18, 1995

b. 国際学会

1) Hashimoto A, Oka T and Nishikawa T :

Extracellular level of endogenous free D-serine in rat brain as revealed by vivo microdialysis.

Fifteenth meeting of the International Society for Neurochemistry, Kyoto, Japan, Jul. 4, 1995

2) Kekeyama M, Umino A, Nishikawa T and Yamanouchi K :

Dorsal raphe nucleus lesion depletes serotonin in forebrain and facilitates lordosis in male rats.

26th International Society of Psychoneuroendocrinology, Munich, Germany, Sept. 13, 1995

3) Hashimoto A, Oka T and Nishikawa T :

Anatomical distribution and postnatal development of endogenous free D-aspartate and D-serine in the rat brain and periphery.

25th Society for Neuroscience, San Diego, California, U S A, Nov. 12, 1995

4) Kumashiro S and Nishikawa T :

Free L-aspartate, L-glutamate, D-serine and glycine concentration in the discrete brain areas of MK-801(dizocilpine)-treated rat.

25th Society for Neuroscience, San Diego, California, U S A, Nov. 13, 1995

5) Shirayama Y, Nishikawa T, Mitushio H and Takahashi K :

Haloperidol-Resistant reduction of substance P content in the prefrontal cortex of the rat by an acute injection of phencyclidine.

25th Society for Neuroscience, San Diego, California, U S A, Nov. 13, 1995

c. 一般学会

1) 掛山正心, 海野麻未, 西川 徹, 山内兄人

背側縫線核破壊による前脳セロトニン量の低下と雄ラットにおけるロードーシス発現

第66回 日本動物学会, 9.15, 1995

2) 橋本篤司, 岡 高恵, 西川 徹

ラット中枢及び末梢組織における遊離型D-アスパラギン酸とD-セリンの分布と発達

第68回 日本生化学会, 仙台, 9.16, 1995

3) 富田 麗, 的場政樹, 金田小幸, 西川 徹

ラット各組織における[3H]D-セリンの取込みおよび結合活性の検討

第68回 日本生化学会, 仙台, 9.16, 1995

4) 的場政樹, 富田 麗, 西川 徹

ラット中枢神経系における5,7-ジクロロキヌレン酸非感受性[3H]D-セリン結合部位

第69回 日本薬理学会年会, 長崎, 3.21, 1996

5) 林 文彦, 高橋勝宣, 岩間久行, 富田 麗, 的場政樹, 海野麻未, 西川 徹

哺乳動物におけるD-セリン代謝経路の検索

日本薬学会 第116年会, 金沢, 3.28, 1996

- 6) 梶井 靖, 戸田重誠, 橋本隆紀, 柏 淳, 海野麻未, 西川 徹  
 発達段階依存的にメタンフェタミンで誘導される遺伝子群の同定  
 第18回 日本生物学的精神医学会, 大阪, 3.29, 1996
- 7) 村田昌彦, 大嶋明彦, 柏 淳, 倉知正佳, 西川 徹  
 Nomifensine 投与ラットにおける c-fos 遺伝子の発達に伴う変化  
 第18回 日本生物学的精神医学会, 大阪, 3.29, 1996

d. その他

- 1) 西川 徹 :  
 精神分裂病の神経薬理学的研究  
 第4回 多摩バイオ・サイコ研究会 : 精神分裂病, 立川, 9.13, 1995.
- 2) 西川 徹 :  
 精神分裂病について  
 ニューロ・ネットワークの会, 立川, 9.22, 1995.

C. 班会議発表

- 1) 梶井 靖, 戸田重誠, 柏 淳, 海野麻未, 橋本隆紀, 西川 徹  
 精神分裂病および再発の機序とその予防・治療法に関する分子薬理学的研究  
 精神薬療基金平成7年度研究報告会, 大阪, 12.4, 1995
- 2) 西川 徹, 梶井 靖, 戸田重誠, 橋本隆紀, 海野麻未, 高橋勝宣  
 依存性薬物に応答する脳内の遺伝子発現に関する研究  
 厚生省精神・神経疾患研究委託費「精神作用物質性精神障害の診断と治療に関する研究」班  
 平成7年度研究報告会, 東京, 12.13, 1995
- 3) 佐藤大輔, 海野麻未, 金田小幸, 的場政樹, 富田 麗, 林 文彦, 岩間久行, 高橋勝宣, 西川 徹  
 精神分裂病症状に関与する興奮性アミノ酸伝達異常に関する研究  
 厚生省精神・神経疾患研究委託費「精神分裂病の発症及び病態生理に関する基礎的・臨床的研究」班  
 平成7年度研究報告会, 東京, 12.15, 1995
- 4) 橋本隆紀, 梶井 靖, 西川 徹  
 分裂病様症状発現薬投与後の脳における tissue plasminogen activator mRNA の発現  
 財) ヒューマンサイエンス振興財団 ヒューマンサイエンス基礎研究事業  
 平成7年度研究発表会, 東京, 3.14, 1996
- 5) 高橋勝宣, 林 文彦, 岩間久行, 富田 麗, 的場政樹, 海野麻未, 西川 徹  
 脳の内在性D-セリンの代謝および機能に関する研究  
 財) ヒューマンサイエンス振興財団 ヒューマンサイエンス基礎研究事業  
 平成7年度研究発表会, 東京, 3.14, 1996



## 疾病研究第四部

### 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第4部では神経変性疾患の発症にまつわる基本原理を分子レベルで解明し、革新的治療法を開発することを目標に研究を行なっている。人事面では今年度はフィラデルフィアからCOE研究員として清澤君が、がんセンターから流動研究員として酒井君が、また、東大大学院を修了した前野愉さんがセンター研究員として、近畿大学大学院生の西郷君が研究生として新たに加わった。昨年までのメンバーの中からは徐君がモデル動物開発部流動研究員として転出、河野さんが早稲田大学大学院に進学、玉野上君が6月に通産省生命工学工業技術研究所に就職する移動があった。また内部においては浜崎さんがCOE研究員に、渡瀬君が新技団科学技術特別研究員に職分変更した。研究生関係では、前野浩君が大阪大学並びに当部で行ったニューロテンシン受容体の研究が認められ、また、松井隆君も当部で行なったグルタミン酸受容体に関する研究が認められそれぞれ学位を取得した。松井隆君は帰学したが前野浩君は引き続き流動研究員として滞在する予定である。その他、萩原君が帰学、田川さん、向仲さんは修士号を獲得し今年度末をもって研究生を修了した。なお、夏にはサマースチューデントとしてAmy Hudsonさんが滞在し研究に参加したほか、恒例の一泊旅行も箱根で執り行なわれ部員の親睦が計られた。

研究面では昨年同様和田の統括のもと以下の研究が進行した。

- 1) 神経変性の原因遺伝子の単離：神経軸索変性モデル動物を主な材料に原因遺伝子の分子遺伝学的検索を山西君（研究生）、西郷君、酒井君、清澤君が主に行なった。目的の遺伝子を挟むYAC cintigが完成し原因遺伝子の確実な単離が展望できるようになった。またモデル動物開発部と共同で、当研究所で新たに見出されたミュータントマウスの遺伝子異常を特定し、Pmp22<sup>Tr-mmp</sup> マウスと命名した。
- 2) 変性疾患発症機序解明をめざした発生工学的研究：田中室長、浜崎さん、和田恵、渡瀬両新技団特別研究員、前野愉さん、研究生の萩原君、前野浩君、向仲さんがチームを構成し、グルタミン酸トランスポーター、ボンベシン受容体、ニューロテンシン受容体各遺伝子を題材にして高次脳機能の分子基盤の個体レベルでの解明と応用をめざした研究が進行した。いくつかの遺伝子でノックアウトマウスの作製に成功し解析を開始するなど来年度が楽しみな状況になっている。
- 3) 変性疾患の治療薬開発をめざした分子生物学的・行動薬理学的研究：関口室長、渡瀬君、玉野上君、松井隆君、竹尾君、田川さんがグルタミン酸受容体の機能-構造相関の解析を昨年度に引き続き行なったほか新たにAMPA受容体に作用する新規薬剤の解析を開始した。松井京さんはミュータントマウスを用い運動失調に対するTRHの経鼻投与の有効性を初めて示した。またDセリンについて3部と共同研究を引き続き行ない分子薬理学的検討のほか新たに行動薬理学的作用の検討を開始した。
- 4) 筋ジストロフィーの病態生理学的解析と治療薬の開発：吉田室長は筋ジストロフィーモデルマウスを用いたライフワーク的研究を続行し、筋ジスマウス筋の崩壊にL型カルシウムチャンネルが関与することのほかポリマーの投与が筋崩壊を抑制する可能性のあることを見出した。

ポジショナルクローニングからノックアウトマウスまで、あるいは分子生物学から電気生理学・行動科学までを網羅した総合戦略的な長期研究プロジェクトを進めているが、新体制発足後3年が経過し、ようやくその成果が蓄積されてきた。翌年度はその成果を世に問い始める年度としたい。最後に、実験補助として木内、陣野、志鎌各研究助手に大変お世話になった。お礼申し上げます。

(部長 和田 圭司)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Mukainaka, Y., Tanaka, K., Hagiwara, T., Wada, K. :  
Molecular cloning of two glutamate transporter subtypes from mouse brain.  
*Biochim. Biophys. Acta*, 1244 : 233-237, 1995
- 2) Matsui, T., Sekiguchi, M., Hashimoto, A., Tomita, U., Nishikawa, T., Wada, K. :  
Functional comparison of D-serine and glycine : the effect on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration.  
*J. Neurochem.* 65 : 454-458, 1995
- 3) Suh, J. G., Yamanishi, T., Matsui, K., Tanaka, K., Wada, K., :  
Mapping of the gracile axonal dystrophy gene to a region between D5Mit197 and D5Mit113 on proximal mouse chromosome 5.  
*Genomics*, 27 : 549-551, 1995
- 4) Shibata, T., Watanabe, M., Tanaka, K., Wada, K., Inoue, Y. :  
Dynamic changes in expression of glutamate transporter mRNAs in developing brain.  
*Neuroreport*, 7 : 705-709, 1996
- 5) Yamashita, H., Kawakami, H., Zhang, Y. X., Tanaka, K., Nakamura, S. :  
Neuroprotective mechanism of bromocriptine.  
*Lancet*, 346 : 1305, 1995
- 6) Yamashita, H., Kawakami, H., Zhang, Y. X., Hagiwara, T., Tanaka, K., Nakamura, S. :  
Inhibition by folded isomers of 1-2-(carboxycyclopropyl) glycine of glutamate uptake via the human glutamate transporter hGluT1.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 289 : 387-390, 1995
- 7) Nakayama, T., Kawakami, H., Tanaka, K. and Nakamura, S. :  
Expression of three glutamate transporter subtype mRNA in human brain regions and peripheral tissues.  
*Mol. Brain Res.*, 36 : 189-192, 1996
- 8) 田中光一、萩原達也、向仲有里、渡瀬 啓、和田圭司 :  
グルタミン酸トランスポーターの単離と特性解析  
てんかん治療研究振興財団研究年報 7 : 23-30, 1995

### B. 学会発表

#### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishikawa, T., Hashimoto, A., Tomita, U., Kumashiro, S., Matoba, M., Matsui, T., Sekiguchi, M., Wada, K. :  
D-serine : a novel candidate for an endogenous allosteric modulator of the NMDA receptor.  
ISN Satellite Symposium on Excitatory Amino Acid Signaling, Kyoto, 7. 15, 1995
- 2) Sekiguchi, M., Matsui, T., Watase, K., Tagawa, Y., Wada, K. :

Roles of the region flanking on a flop segment of GluR2.

ISN Satellite Symposium on Excitatory Amino Acid Signaling, Kyoto, 7. 15, 1995

- 3) Tanaka, K., Higiwara, T., Mukainaka, Y., Wada, K. :

Cloning and characterization of the mouse glutamate transporter cDNAs and genes.

IBRO Satellite Symposium : Cellular Determinants of Learning and Memory, Tokyo, 7. 17, 1995

- 4) 和田圭司 :

神経機能保護に関与するグルタミン酸受容体とトランスポーター

厚生省精神・神経疾患委託発達障害関係研究5班平成7年度合同シンポジウム, 東京, 10. 13, 1995

- 5) Tanaka, K. :

Molecular studies of glutamate transporters.

Nagoya Symposium on Integrative Mechanism of Physiological Function : From Ion Channel to System, Nagoya, 4. 1, 1995

- 6) 田中光一 :

グルタミン酸トランスポーターの分子生物学

第69回日本薬理学会年会シンポジウム「神経伝達物質トランスポーター」, 長崎, 3. 21, 1996

b. 国際学会

- 1) Sekiguchi, M., Matsui, T., Tagawa, Y., Kono, Y., Watase, K., Wada, K. :

Involvement of residues on a segment linking transmembrane domains of GluR2 in unique properties of AMPA receptors containing GluR2.

4th IBRO World Congree of Neuroscience, Kyoto, 7. 10, 1995

- 2) Hagiwara, T., Tanaka, K., Mukainaka, Y., Wada, K. :

Cloning and transcriptional analysis of the mouse glutamate transporter genes.

4th IBRO World Congree of Neuroscience, Kyoto, 7. 10, 1995

- 3) Ohki-Hamazaki, H., Wada, E., Wada, K. :

Cloning and expression of neuromedin B receptor and the third subtype of bombesin receptor genes in mouse.

4th IBRO World Congree of Neuroscience, Kyoto, 7. 10, 1995

- 4) Suh J.-G., Yamanishi, T., Tanaka, K., Wada, K. :

A hgh-resolution genetic map of the gracile axonal dystrophy gene on mouse chromosome 5.

4th IBRO World Congree of Neuroscience, Kyoto, 7. 13, 1995

- 5) Tanaka, K., Hagiwara, T., Mukainaka, Y., Shibata, T., Watanabe, M., Wada, K. :

Structure and functional characterization of glutamate transporter cDNAs and genes.

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 11. 15, 1995.

- 6) Shibata, T., Watanabe, M., Tanaka, K., Inoue, Y. :

Differential expression of the glutamate transporter subtypes during mouse brain development.

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 11. 15, 1995.

c. 一般学会

- 1) 吉田瑞子, 松崎哲也, 和田圭司 :  
mdx マウス骨格筋の L-型  $\text{Ca}^{2+}$ -channel の異常  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 19, 1995
- 2) 吉田瑞子, 松崎哲也, 和田圭司 :  
mdx マウスを用いた Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋崩壊機構の解明  
第42回日本実験動物学会総会, 横浜, 6. 5, 1995
- 3) 徐俊教, 市原伸恒, 西郷和真, 和田圭司, 菊池建機 :  
Charcot-Marie-Tooth 病 1A 型のモデル動物-Pmp22<sup>Tr-nnp</sup> マウスの分子遺伝学的研究  
第12回日本疾患モデル学会総会, 岡山, 11. 17, 1995
- 4) 山下拓史, 川上秀史, 張玉祥, 中村重信, 田中光一 :  
ヒトグルタミン酸トランスポーターに対する L-2-(carboxycyclopropyl) glycine の作用  
第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 18, 1995

C. 班会議発表、その他

- 1) 和田圭司, 松井隆明, 渡瀬 啓, 関口正幸 :  
AMPA 型グルタミン酸受容体変異サブユニットの機能解析  
厚生省精神・神経疾患委託「高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究班」平成7年度班会議,  
12. 1, 1995
- 2) 和田圭司, 徐俊教, 山西敏之, 西郷和真, 田中光一, 菊池建機 :  
軸索変性モデルマウス (gad マウス) の原因遺伝子のポジショナルクローニング  
厚生省精神・神経疾患委託「筋ジストロフィー及び神経・筋モデル動物の開発・供給に関する研究  
班」平成7年度班会議, 12. 14, 1995
- 3) 松井京子, 佐藤秀次, 和田圭司 :  
運動失調モデルマウスを用いた TRH 経鼻投与の有効性の検討  
厚生省特定疾患「運動失調症調査研究班」平成7年度班会議, 2. 2, 1996
- 4) 和田圭司, 前野愉香, 萩原達也, 向仲有里, 田中光一 :  
グルタミン酸トランスポーター遺伝子の機能解析  
文部省重点領域研究「神経回路発達」平成7年度班会議, 2. 11, 1996
- 5) 和田圭司, 徐俊教, 山西敏之, 西郷和真, 市原伸恒, 田中光一, 菊池建機 :  
モデル動物を用いた神経細胞・神経軸索機能維持因子遺伝子の単離  
文部省重点領域研究「脳細胞選択死」平成7年度班会議, 12. 15, 1995
- 6) 和田圭司 :  
神経回路網の維持及び調節に関わる分子機構の解明  
科学技術庁「高次脳機能の分子機構解明に向けた基盤技術の開発に関する研究」平成7年度第1回  
全体班会議, 9. 6. 1995
- 7) 和田圭司 :  
神経回路網の維持及び調節に関わる分子機構の解明  
科学技術庁「高次脳機能の分子機構解明に向けた基盤技術の開発に関する研究」平成7年度第2回  
全体班会議, 3. 14, 1996

- 8) 和田圭司：  
新しい老化モデルマウスを用いた神経軸索機能と老化に関する分子生物学的研究  
厚生省長寿科学「基礎老化」研究班会議 2. 23, 1996
- 9) 浜崎浩子, 和田恵津子, 松井京子, 渡瀬 啓, 和田圭司：  
マウスボンベシン受容体遺伝子のクローニングと遺伝子相同組換え法による機能解析  
ヒューマンサイエンス財団「疾患モデル開発のための基礎研究及びモデル動物の開発」研究班会議  
2. 21, 1996
- 10) 田中光一：  
グルタミン酸トランスポーターのジーンターゲッティングによる機能解析  
文部省重点領域研究「神経可塑性の分子機構」平成7年度班会議 8. 28, 1995
- 11) 吉田瑞子, 松崎哲也：  
mdx 骨格筋崩壊抑制の試み  
厚生省精神・神経疾患委託「筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究」班  
平成7年度班会議, 12. 2, 1995
- 12) 田中光一, 萩原達也, 向仲有里, 渡瀬 啓, 和田圭司：  
グルタミン酸トランスポーターの単離と特性解析及び、そのてんかんにおける役割  
てんかん治療研究振興財団第7回研究報告会, 大阪, 8. 18, 1995

## 疾病研究第五部

### 1. 研究部1年の歩み

疾病研究第5部は、中枢神経症状を伴う先天性代謝異常症の病態解明と治療法の開発研究を行っている。人事に関して、室長は辻野精一および桃井 隆。流動研究員は平澤基之と遠山 潤（5月末で退職）。7月より信国好俊が流動研究員として参加。RA Potmis（オランダ）がS T Aフェローとして2年目に入った。また、R. Thangavel（インド）が短期S T Aフェローとして平成8年1月より研究に従事。外来研究員として横山安伸がS R Lよりヒューマンサイエンスの研究に従事した。客員研究員青木継稔（東邦大学医学部小児科）と桜庭 均（東京都臨床医学総合研究所）が研究指導にあたった。併任研究員は、佐々木征行（武蔵病院小児神経科）、石井澄和（武蔵病院検査部）、遠山 潤（国立療養所新潟病院）、鈴木秀典（東京医科歯科大学薬理学）、佐藤 充（秋田大学医学部解剖学）および蜂谷紀之（秋田大学医学部公衆衛生学）であった。研究生は、江添隆範（武蔵病院小児神経科）、石井 俊（日本大学農獣医学部）、毎田 豊（日本大学農獣医学部）、池田久美子（日本大学農獣医学部）、新井幸男（都立東大和療育センター）、角田弘之（横浜市立大、木原研）および有本 潔（東邦大学医学部小児科）であった。センター研究員、大杉圭子、松延康、研究助手は川西桂子、和気佳代、研究補助は小島木綿子、斎藤潤子であった。

本年度の主な研究テーマとその概要はつぎのごとくである。

#### 1) ヒト羊膜細胞移植術による遺伝子治療の開発研究

培養ヒト羊膜細胞における neural stem cell makers, neural and glial cell markers の発現を証明した。ラット脳線条体に定位的に移植実験を行い、Lac Z 遺伝子導入羊膜細胞の生着を証明した。

#### 2) Microdissection/Microcloning 法による疾患遺伝子のクローニング

染色体領域特異的cDNA のクローニング法を確立し、既知遺伝子の同定に成功した。未知の遺伝子のクローニングを開始した。

#### 3) 先天性代謝異常症の遺伝子解析と治療の開発研究

- ・日本人  $\alpha$ -glucosidase 欠損症、Canavan 病などの分子遺伝学的な解析を行った。
- ・ $\alpha$ -glucosidase 欠損症の遺伝子治療に関する基礎的研究

ヒト  $\alpha$ -glucosidase の cDNA をアデノウイルスベクターに組み込み、 $\alpha$ -glucosidase の欠損するヒトおよびうずらの皮膚線維芽細胞において、この感染による  $\alpha$ -glucosidase の活性の著名な上昇を認めた。現在  $\alpha$ -glucosidase の欠損するうずらへの投与実験を行っている。

- ・Prolidase 欠損症の病態解明と治療法の研究

ラット Prolidase cDNA の単離に成功した。組換えアデノウイルスによるヒト prolidase cDNA の細胞内遺伝子導入実験の結果、mutant fibroblasts において正常細胞活性の1.2倍の上昇を認めた。

#### 4) 先天性水頭症の原因遺伝子のポジショナルクローニング

先天性水頭症の原因遺伝子の一つがマップされているヒト遺伝子部位のYAC clone を単離した。

#### 5) 形態形成の分子機構

(部長 桜川宣男)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著 (症例報告を含む)

- 1) Sakuragawa N, Tohyama J, Yamamoto H :  
Immunostaining of human amniotic epithelial cells : Possible use as a transgene carrier in gene therapy for inborn errors of metabolism.  
Cell Transplant, 4: 343-346, 1995.
- 2) Yokoyama Y, Sakuragawa N :  
Improved simple generation of GTG-gand specific painting probes.  
Cytogenet Cell Genet 71: 32-36, 1995.
- 3) Takahashi T, Suchi M, Sato W, Ten SB, Sakuragawa N, Desnick RJ, Schuchaman EH, Takada G : Identification and expression of a missense mutation (Y446C) in the acid sphingomyelinase gene from a Japanese patient with type C Niemann-Pick disease.  
Tohoku J Exp Med, 177 : 117-123, 1995.
- 4) Yamanouchi H, Kato T, Matsuda H, Takashima S, Sakuragawa N, Arima M :  
MRI in neurofibromatosis Type I : Using fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences.  
Pediatr Neurol, 12 : 286-290, 1995.
- 5) Takechi T, Tohyama J, Kurashige T, Maruta K, Uyemura K, Ohi T, Matsukura S, Sakuragawa N :  
A deletion of five nucleotides in the L1CAM gene in a Japanese family with X-linked hydrocephalus.  
Hum Genet, 97 : 353-356, 1996.
- 6) Tsujino S, Shanske S, Nonaka I, DiMauro S :  
The molecular genetic basis of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease).  
Muscle Nerve, Suppl 3 : 23-27, 1995.
- 7) Tsujino S, Shanske S, DiMauro S :  
Molecular genetic heterogeneity of phosphoglycerate kinase (PGK) deficiency.  
Muscle Nerve, Suppl 3 : 45-49, 1995.
- 8) Tsujino S, Shanske S, Sakoda S, DiMauro S :  
Muscle phosphoglycerate mutase (PGAM-M) deficiency: molecular genetic studies.  
Muscle Nerve, Suppl 3 : 50-53, 1995.
- 9) DiMauro S, Tsujino S, Shanske S, Rowland LP :  
Biochemistry and molecular genetics of human glycogenoses: An overview.  
Muscle Nerve, Suppl 3 : 10-17, 1995.
- 10) Tsujino S, Shanske S, Carroll JE, Sabina RL, DiMauro S :  
Double trouble : Combined myophosphorylase and AMP deaminase deficiency in a child homozygous for nonsense mutations at both loci.  
Neuromusc Disord, 5 : 263-266, 1995.

- 11) Angelos S, Valberg SJ, Smith BP, McQuarrie PS, Shanske S, Tsujino S, DiMauro S, Gardinet III GH :  
Myophosphorylase deficiency associated with rhabdomyolysis and exercise intolerance in six related Charolais cattle.  
Muscle Nerve, 18 : 736-740, 1995.
- 12) Tsujino S, Shanske S, Martinuzzi A, Heiman-Patterson T, DiMauro S :  
Two novel missense mutations (E654K, L396P) in Caucasian patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease).  
Hum Mutat, 6 : 276-277, 1995.
- 13) Tsujino S, Shanske S, Valberg SJ, Gardinet III GH, DiMauro S :  
Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease.  
Neuromusc Disord, 6 : 19-26, 1995.
- 14) Sasaki M, Lovell KL, Moller JR :  
mRNA levels for central nervous system myelin proteins in myelin deficiency of caprine  $\beta$ -mannosidosis.  
Dev Brain Res, 91 : 131-135, 1996.
- 15) Yamagata T, Muroya K, Mukasa T, Igarashi H, Momoi M, Tsukahara T, Arahata K, Kumagai H, Momoi T :  
Hepatocyte growth factor specifically expressed in microglia activated ras in the neurons, similar to the action of neurotrophic factors.  
Biochem Biophys Res Comm, 210 : 231-237, 1995
- 16) Tsukahara T, Kunika N, Momoi T, Arahata K :  
Regulation of alternative splicing in the amyloid precursor protein (APP) mRNA during neuronal and glia differentiation of P19 embryonal carcinoma cells.  
Brain Res, 695 : 178-183, 1995
- 17) 横山安伸, 桜川宣男 :  
Microdissection 法による染色体領域特異的プローブの作製に関する基礎研究  
Cytometry Res, 5 : 71-75, 1995.

b. 著 書

- 1) DiMauro S, Tsujino S :  
Myophosphorylase deficiency.  
In Neurobase (edited by Gilman S, Goldstein GW, Waxman SG), Arbor, La Jolla, CA, 1995
- 2) DiMauro S, Tsujino S :  
Muscle phosphofructokinase deficiency.  
In Neurobase (edited by Gilman S, Goldstein GW, Waxman SG), Arbor, La Jolla, CA, 1995
- 3) DiMauro S, Tsujino S :



Acid maltase deficiency.

In Neurobase (edited by Gilman S, Goldstein GW, Waxman SG), Arbor, La Jolla, CA, 1995.

c. 総 説

1) 桜川宣男 :

中枢神経疾患による肥満。

日本臨床 53 : 415-418, 1995

2) 桜川宣男 :

Niemann-pick 病 A型・B型。

遺伝子病マニュアル, 垂井清一郎, 多田啓也編, 中山書店, 東京, pp 128-129, 1995.

3) 桜川宣男 :

薬物療法

日本臨床 53 : 192-196, 1995

4) 石井澄和, 桜川宣男 :

ヘキササミニダーゼ

日本臨床 53 : 398-401, 1995

5) 辻野精一 :

筋、肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

遺伝子病マニュアル, 垂井清一郎, 多田啓也編, 中山書店, 東京, pp14-15, 1995

6) 辻野精一 :

ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症

遺伝子病マニュアル, 垂井清一郎, 多田啓也編, 中山書店, 東京, pp22-23, 1995

7) 辻野精一 :

筋ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症

遺伝子病マニュアル, 垂井清一郎, 多田啓也編, 中山書店, 東京, pp24-25, 1995

8) 辻野精一 :

グリコーゲンホスホリラーゼキナーゼ欠損症

遺伝子病マニュアル, 垂井清一郎, 多田啓也編, 中山書店, 東京, pp30-31, 1995

9) 佐々木征行 :

色素失調症

小児中枢神経疾患の画像診断 (小児内科増刊) 27:291-293,1995

d. その他

1) Kobayashi O, Sakuragawa N :

Inheritance in Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome.

Am J Med Genet, 61 : 92-93, 1996.

2) 桜川宣男 :

Niemann-Pick 病

小児科, 36 : 796, 1995.

## B. 学会発表

### a. 特別講演

- 1) 桜川宣男 :  
小児神経疾患と先天異常  
信州小児神経懇話会, 長野, 9. 9, 1995
- 2) 桜川宣男 :  
小児交互性片麻痺について  
第9回京滋奈小児神経症例検討会, 京都, 6. 9, 1995
- 3) 桜川宣男 :  
羊膜細胞移植と遺伝子治療  
新潟大学学士会三多摩支部総会, 東京, 7. 20, 1995
- 4) 桜川宣男 :  
代謝疾患の遺伝子治療  
横浜市立大学リカレント講座, 横浜, 10.31, 1995

### b. 国際学会

- 1) Kaufmann P, Tsujino S, Shanske S, Taroni F, DiDonato S, DiMauro S:  
Genetic characterization of American patients with CPTII deficiency.  
47th Annual Meeting of American Academy of Neurology Seattle, 5.10, 1995.

### c. 一般学会

- 1) Tsujino S :  
Molecular genetic basis in Japanese patients with acid maltase deficiency and construction of acid maltase gene in adenovirus vector.  
Acid maltase deficiency association conference (workshop). San Antonio, 3. 21, 1996
- 2) 佐々木征行, 愛甲浩志, 須貝研二, 桜川宣男, 吉田 宏, 須藤正二, 伊藤末志, 市場洋三, 小笠原正人 :  
てんかん発作を合併し免疫グロブリン療法が奏功したメチルマロン酸血症の1例  
第38回日本先天代謝異常学会, 秋田, 10.27, 1995
- 3) 遠山 潤, 桜川宣男, 鐘ヶ江裕美, 斎藤 泉, 内山 聖 :  
アデノウイルスベクターを用いた羊膜組織および初代培養羊膜細胞への遺伝子導入  
第38回日本先天代謝異常学会, 秋田, 10.27, 1995
- 4) 石井 俊, 辻野精一, 桜川宣男 :  
マウスプロリダーゼ cDNA のクローニング  
第38回日本先天代謝異常学会, 秋田, 10. 26, 1995
- 5) Tohyama J, Sakuragawa N, Hirai Y, Shimada T :  
Gene transfer and expression into human amniotic epithelial cells  
第1回日本遺伝子治療学会, 東京, 5, 21, 1995
- 6) 佐々木征行, 新井幸男, 須貝研二, 桜川宣男 :  
小児神経科領域の各種疾患のカルノシーナーゼ活性

- 第37回日本小児神経学会総会，大津，6. 1, 1995
- 7) 角田弘之，大島登志男，遠山 潤，佐々木征行，桜川宣男：  
成人型糖原病型遺伝子変異の発現  
第37回日本小児神経学会総会，大津，6. 1, 1995
- 8) 遠山 潤，桜川宣男，島田 隆：  
ヒト羊膜細胞形質転換株における遺伝子導入および発現に関する基礎的検討  
第37回日本小児神経学会総会，大津，6. 1, 1995
- 9) 木下裕俊，佐々木征行，須貝研二，埜中征哉，桜川宣男，多田博史，内藤悦雄：  
末梢神経病変を呈したビタミンB1 反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症の1例  
第37回日本小児神経学会総会，大津，6. 1, 1995
- 10) 岩崎裕治，平林伸一，近藤良明，倉田 晋，桜川宣男：  
Multiple sulfatase 欠損症の姉弟例  
第37回日本小児神経学会総会，大津，6. 1, 1995
- 11) 武市知己，遠山 潤，石井 俊，丸田恭子，植村慶一，桜川宣男：  
X染色体連鎖性水頭症の遺伝子解析  
第40回日本人類遺伝学会，熊本，9. 20, 1995
- 12) 新田初美，東條 恵，桜川宣男：  
乳幼児期首振り運動の目立った先天性眼球運動失行症と思われる1例  
第9回新潟小児神経学研究会，新潟，2. 17, 1996
- 13) 丸田恭子，大井長和，松倉 茂，大堂庄三，武市知己，遠山 潤，桜川宣男：  
Cell adhesion molecule L1 遺伝子異常を認めたX連鎖性水頭症の1家系  
第11回宮崎小児神経懇話会，宮崎，11. 13, 1995
- 14) 柚木崎美千子，武笠 毅，塚原俊文，武井延之，五十嵐浩，桃井真理子，桃井 隆：  
活性化酵素による神経細胞死とプロテアーゼ ICE/ICH活性化  
第68回日本生化学会大会，仙台，9. 17, 1995
- 15) 武笠 毅，藤田恵理子，浦瀬香子，五十嵐浩，桃井真理子，木村一郎，桃井 隆：  
Sonic hedgehog 蛋白の分泌を制御する因子  
第68回日本生化学会大会，仙台，9. 17, 1995
- 16) 武笠 毅，藤田恵理子，塚原俊文，木村一郎，桃井 隆：  
P19EC 細胞の神経細胞分化における細胞死における FAS および ICS ファミリーの関与  
第18回分子生物学会年会，名古屋 12. 8, 1995
- 17) 浦瀬香子，武笠 毅，藤田恵理子，五十嵐浩，桃井真理子，野川宏幸，桃井 隆：  
肺上皮分枝形態形成における Shh の発現  
第18回分子生物学会年会，名古屋，12. 8, 1995
- 18) 藤田恵理子，武笠 毅，桃井 隆：  
P19EC 細胞分化における Shh の発現  
第18回分子生物学会年会，名古屋，12. 8, 1995

## C 班会議発表

### 1) 桜川宣男 :

羊膜細胞による遺伝子治療研究：ヒト羊膜細胞の neural progenitor cell の可能性

厚生省精神・神経疾患研究委託：中枢神経症状を呈する遺伝性代謝病の病態解明と予防・治療に関する研究班

平成7年度班会議，東京，11. 16, 1995

### 2) 桜川宣男 :

遺伝性神経・皮膚疾患に対する羊膜細胞遺伝子治療に関する研究

厚生省高度先進医療研究費

平成7年度研究発表会，東京，3. 7, 1996

### 3) 辻野精一，桜川宣男 :

先天性水頭症およびその他について

厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班

平成7年度班会議，東京，8. 5, 1995

### 4) 江添隆範，辻野精一，桜川宣男 :

X染色体性水頭症と Miller-Dieker 症候群の分子遺伝学的研究

厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班

平成7年度班会議，東京，1. 6, 1996

### 5) 横山安伸，桜川宣男 :

神経系変性代謝異常症の遺伝子クローニングと機能解析—染色体領域特異的 cDNA クローニング法の開発— ヒューマンサイエンス基礎研究事業

平成7年度研究発表会，東京，3. 14, 1996

### 6) 辻野精一 :

代謝性筋疾患の遺伝子診断の現況

厚生省精神・神経疾患研究委託費：神経・筋疾患の遺伝子診断システムの確立と遺伝子バンクの樹立に関する研究班

平成7年度班会議，名古屋，12. 5, 1995

## 疾病研究第六部

### 1. 研究部一年のあゆみ

疾病研究第六部は3室から成り、多発性硬化症、アルツハイマー病を中心に研究を行っている。

COE研究では14番染色体長腕にマップされる若年発症家族性アルツハイマー病遺伝子のクローニングをメインに行った。即ち、東北地方の1家系について連鎖解析、ハプロタイプ解析を行い、その遺伝子存在領域を約8cMに絞り込み、この領域をカバーするYACライブラリーを用いて疾患特異的遺伝子の同定に全力をあげて取り組んできた。しかし、1995年6月トロントのSt. George-HyslopらのグループによりS182と呼ばれる新しい遺伝子がクローニングされ、その疾患遺伝子であることが報告された。上記家系においてもH163R変異を見出し、S182 (presenilin 1) が人種を越えて重要な疾患遺伝子となっていることを示した。研究は本遺伝子変異によるアルツハイマー病の発症機序の解明に移っており、現在本遺伝子を強制発現させた細胞およびマウスを用いて研究を行っている。

アミロイド前駆体 (APP) 遺伝子変異による若年発症家族性アルツハイマー病の発症機序の解明も世界中で盛んに研究されている。我々の研究室ではSwedish mutationを有する遺伝子の強制発現系細胞を用いて、 $A\beta$  蛋白の分泌が著しく増加することを示した。これとは別に、APPと $A\beta$  蛋白の分泌後のkineticsについてはよく分かっていなかったため、APP遺伝子強制発現系細胞を用いてその分泌動態をしらべた。その結果、APPは比較的速やかに分解を受けるのに対し、 $A\beta$  は分解が極めて遅いことを初めて明らかにした。このことはアミロイド線維化の一つの要因に成りうると考えられる。

神経細胞死と神経栄養因子の研究：本研究部ではストレスにより海馬CA3領域の神経細胞死が起こることを見出した。病理学的にいわゆるdark neuronの形態を示すので、科学技術振興調整費（個別重要国際共同研究）を得て、この研究で第一人者であるハンガリーのGallyas教授と共同研究を開始した。また本研究部ではサイトカインの神経栄養因子作用について研究を続けているが、本年度はIL-3受容体 $\beta$ 鎖の脳内分布とIL-3受容体関連分子F9の脳内分布を明らかにした。

多発性硬化症は原因不明の中樞神経系脱髄疾患であり、欧米白人を中心に多発し重点研究が行われている。我が国では比較的希な疾患であるが、確実な治療法がないために厚生省特定疾患に指定されており、原因解明・予防治療法の開発が望まれている。これまでの研究から自己免疫機序が最も考えられている。本研究部では中樞神経ミエリン蛋白の一つ、プロテオリピッドプロテイン (PLP) が自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の抗原となることを見出したが、本年度はPLP95-116がヒトのDR2w15拘束性免疫優位部位であることを明らかにした。またPLP反応性T細胞クローンのT細胞受容体解析を行い、CDR3領域にMS脳浸潤細胞に見出された一定の保存されたモチーフが高頻度に見られることを明らかにした。現在、自己攻撃性T細胞の起源、その多反応性と活性化機序の解明、ヒト脳炎惹起クローンの同定などについて研究を進めている。エイズ神経障害の発症機序解明では、ネコ免疫不全ウイルス (FIV) 神経系細胞感染実験、およびTNF抑制剤の効果等について研究を行った。本年度の研究には以下の人員が参加した。

[部長] 田平 武, [室長] 国下龍英, 高橋慶吉, 山村隆, [流動研究員] 近藤誉之, 小西吉裕, 棚橋浩, 耿同超, [外来研究員] 荒木亘, 池田幸弥, Illés Zsolt, Ferenc Gallyas Jr. [COE研究員] 上村光平, 光永吉宏, [兼任研究員] 北口哲雄, 遠藤真澄, 朝田隆, [研究生] 中垣慶子, 大橋高志, 横山和正, 臼井徹, 山中秀樹, 長尾雅裕, 張本寧, 野中周子, 久野かほる [センター研究員] 崔得華 [研究助手] 掛場康子, 旭麻里, 下佐洋子, 松本摩理子, 下地公子, 真野登美子, 館野千津子

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Tabira T, Konishi Y, Gallyas F Jr. :  
Neurotrophic effect of hematopoietic cytokines on cholinergic and other neurons in vitro.  
*Int J Devel Neurosci*, 13 : 241-252, 1995
- 2) Araki W, Kunishita T, Takahashi K, Ikeda S, Tabira T :  
Secretion kinetics of Alzheimer's amyloid  $\beta$ -protein differs from secreted  $\beta$ -amyloid precursor protein.  
*Biochem Biophys Res Commun*, 214 : 490-495, 1995
- 3) Ohashi T, Yamamura T, Inobe J-i, Kondo T, Kunishita T, Tabira T :  
Analysis of proteolipid protein (PLP)-specific T cells in multiple sclerosis : identification of PLP 95-116 as an HLA-DR2, w15-associated determinant.  
*Internat Immunol*, 7 : 1771-1778, 1995
- 4) Gallyas F Jr., Satoh J, Endoh M, Kunishita T, Tabira T :  
Neurotransmitter Synthesis by SN6 cell lines, a family of hybrid cell lines of embryonic septal origin.  
*J Neurosci Res*, 42 : 784-790, 1995
- 5) Konishi Y, Chui DH, Kunishita T, Yamamura T, Higashi Y, Tabira T :  
Demonstration of interleukin-3 receptor-associated antigen in the central nervous system.  
*J Neurosci Res*, 41 : 572-582, 1995
- 6) Kondo T, Yamamura T, Inobe J-i, Ohashi T, Takahashi K, Tabira T :  
TCR repertoire to proteolipid protein (PLP) in multiple sclerosis (MS) : homologies between PLP-specific T cells and MS-associated T cells in TCR junctional sequences.  
*Internat Immunol*, 8 : 123-130, 1996
- 7) Tanahashi H, Mitsunaga Y, Takahashi K, Tasaki H, Watanabe S, Tabira T :  
Missense mutation of S182 gene in Japanese familial Alzheimer's disease.  
*Lancet*, 346 : 440, 1995
- 8) Iwakami N, Kikuchi A, Kunishita T, Yamamoto H, Nonaka I, Kamo I :  
Analysis of lymphoproliferative cytokines produced by thymic myoid cells.  
*Immunology*, 87 : 108-112, 1996
- 9) 田平 武 :  
多発性硬化症—診断と治療の進歩—  
*臨床神経学*, 35:1493-1495, 1995
- 10) 大橋高志, 山村 隆, Illés Z, 国下龍英, 田平 武 :  
多発性硬化症における PLP95-116 特異的T細胞株の解析  
*神経免疫学*, 4 : 64-65, 1996
- 11) Illés Z, 近藤誉之, 大橋高志, 山村 隆, 田平 武 :  
MS および健常人の末梢血 PLP 特異的 T細胞レパトア : SSCP 法による解析  
*神経免疫学*, 4 : 62-63, 1996

b. 著 書

1) 田平 武 :

自己免疫性脳脊髄炎と多発性硬化症

図説 分子病態学 (一瀬白帝, 鈴木宏治/編), 中外医学社, 東京, pp366-369, 1995

2) 田平 武 :

多発性硬化症における T細胞機序 : 動物モデルからヒトへ

モダンコンセプト神経内科 (田代邦雄, 水野美邦, 栗原照幸/編), 医学書院, 東京, pp76-81, 1995

3) 田平 武 :

脳脊髄炎

免疫実験操作法Ⅱ (右田俊介, 紺田 進, 本庶 佑, 濱岡利之/編), 南江堂, 東京, pp1178-1181, 1995

4) 田平 武 :

実験的自己免疫疾患 b)EAE

免疫研究の基礎技術 (高津聖志, 瀧 伸介/編), 羊土社, 東京, pp278-282, 1995

5) 田平 武 :

家族性アルツハイマー病

老年期痴呆診療マニュアル (上田慶二, 大塚俊男, 平井俊策, 本間 昭/編), 日本医師会雑誌増刊 114 : 228-236, 1995

6) 山村 隆 :

多発性硬化症と自己免疫性T細胞

別冊・医学のあゆみ, 免疫疾患 -state of arts (今西二郎, 淀井淳司, 湊長 博, 山本一彦編), 医歯薬出版, 東京, pp346-348, 1995

7) 朝田 隆 :

高齢者の精神保健

現代の精神保健 (仙波純一, 高橋祥友/編), 放送大学教育振興会, 東京, pp164-173, 1995

c. 総 説

1) 田平 武 :

ハンセン病高齢患者の脳の免疫組織化学と定量組織学的研究

Dementia, 9 : 139-143, 1995

2) 田平 武 :

サイトカインレセプター

Clinical Neuroscience, 13:578-579, 1995

3) 田平 武 :

神経・内分泌系と免疫系のクロストーク

Dementia, 9 : 295-297, 1995

4) 田平 武, 光永吉宏 :

Alzheimer 病の分子遺伝学的研究

医学のあゆみ, 174 : 588-592, 1995

- 5) 田平 武 :  
老人斑形成機序から予防へ  
臨床科学, 31 : 1024-1029, 1995
- 6) 田平 武 :  
神経系とサイトカイン  
医学のあゆみ, 174:1114-1118, 1995
- 7) 田平 武 :  
家族性 ALZHEIMER 病 神経疾患と遺伝子—最新情報  
Clinical Neuroscience, 13 : 62-63, 1995
- 8) 田平 武 :  
アルツハイマー病  
Aging & Health, 4 : 24-29, 1995
- 9) 田平 武 :  
多発性硬化症, 臨床像と内科的治療  
Journal of Clinical Rehabilitation, 5 : 229-234, 1995
- 10) 山村 隆 :  
多発性硬化症とスーパー抗原  
炎症と免疫, 3 : 280-285, 1995
- 11) 山村 隆 :  
脳内惹起性T細胞の TCR CDR3 モチーフとその由来  
臨床免疫, 27 : 1463-1469, 1995
- 12) 山村 隆 :  
神経系免疫疾患—EAE を中心に  
Immunology Frontier, 6 : 161-166, 1996
- 13) 朝田 隆、川崎光陽 :  
老年期痴呆の臨床と実態  
現代のエスプリ, 345 : 39-51, 1996
- 14) 朝田 隆 :  
痴呆発症の危険因子としての社会・心理・環境要因  
老年精神医学雑誌, 6 : 1092-1097, 1995
- 15) 朝田 隆 :  
痴呆の異常行動を評価するための測度 (1)  
老年精神医学雑誌, 6 : 1399-1404, 1995
- 16) 朝田 隆 :  
痴呆の異常行動を評価するための測度 (2)  
老年精神医学雑誌, 6 : 1547-1553, 1995
- 17) 朝田 隆 :  
公的補助と老人介護支援機器  
Medicina, 32 : 1388-1390, 1995
- 18) 朝田 隆 :



器質性気分（感情）障害

精神科治療学, 10:34-35, 1995

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

1) 田平 武, 久保千春:

シンポジウム (オーガナイザー, 司会) ストレス応答と免疫系  
第24回日本医学会総会, 名古屋, 4. 7, 1995

2) 田平 武:

テーマ4の研究概要について  
平成7年度ヒューマンサイエンス基礎研究事業, 平成6年度官民共同プロジェクト研究成果シンポジウム, 東京, 5. 12, 1995

3) 田平 武:

多発性硬化症—診断と治療の進歩—(1)原因究明へ向けての展望  
第36回日本神経学会総会シンポジウム, 名古屋, 5. 19, 1995

4) 田平 武:

アルツハイマー病の予防・治療薬開発の方向性: とくに家族性アルツハイマー病遺伝子解析からのアプローチ  
第16回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会, 東京, 8. 31, 1995

5) 田平 武:

脳神経系におけるサイトカイン産生と受容体発現  
国立精神・神経センター神経研究所・大阪大学蛋白質研究所ジョイントセミナー「脳神経系の機能発現とその異常」, 東京, 10. 13, 1995

6) 田平 武:

アルツハイマー病の免疫機序と創薬の可能性  
第69回日本薬理学会 シンポジウム アルツハイマー病—分子生物学的機序から創薬まで—, 長崎, 3. 20, 1996

7) Tabira T, Tanahashi H, Yamanaka H, Watanabe S, Tasaki H, Kawakatsu S, Kaneko M, Takahashi K:

Early onset Alzheimer's disease in Japan.  
International Symposium from Genome Analysis to Understanding of Molecular Mechanisms of Neurological Diseases, Niigata, Nov 3, 1995

8) Ordinario AT, Tabira T:

Concentric sclerosis in the Philippines.  
1st Biennial Convention of the Asean Neurological Association, Manila, Nov 24, 1995

9) Yokoyama K, Kozovska M, Chui DH, Yamamoto H, Matsuzawa A, Yamamura T, Tabira T:

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) induced by extrathymically derived T cells recognizing myelin proteolipid protein (PLP).  
International Symposia, Myelin and Myelin forming cells. Satellite Meeting of 15th ISN-

95 Kyoto, Okazaki, July 10, 1995

- 10) Ohashi T, Yamamura T, Inobe J-i, Kondo T, Kunishita T, Tabira T :  
Analysis of PLP-specific T cells in multiple sclerosis : Identification of PLP95-116 as an HLA-DR2, w15-associated determinant.  
International Symposia, Myelin and Myelin forming cells. Satellite Meeting of 15th ISN-95 Kyoto, Okazaki, July 10, 1995
- 11) 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武 :  
多発性硬化症由来 P L P 特異的 T 細胞の発現する T C R C D R 3 モチーフ  
第23回臨床免疫学会総会シンポジウム 3, T C R の解析と自己免疫性疾患, 岡山, 9. 7, 1995

b. 国際学会

- 1) Yokoyama K, Kozovska M, Chui DH, Yamamoto H, Matsuzawa A, Yamamura T, Tabira T :  
Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) induced by extrathymic T cells specific for myelin autoantigens.  
The 9th International Congress of Immunology, San Francisco, July 25, 1995
- 2) Ohashi T, Yamamura T, Kunishita T, Tabira T :  
Induction of PLP reactive T cells by stimulation with PPD : analysis of polyreactive T cells in MS.  
The 9th International Congress of Immunology, San Francisco, July 27, 1995
- 3) Nakagaki K, Yamamura T, Tabira T :  
Effects of feline immunodeficiency virus on microglia/macrophages and monocytes.  
The 5th Naito Conference on Neuro-immuno-endocrine networks, Gifu, Oct 25-28, 1995
- 4) Illés Z, Kondo T, Ohashi T, Yamamura T, Tabira T :  
T-cell reactivity to PLP 95-116 in peripheral blood of healthy subjects and patients with multiple sclerosis.  
7th International Workshop of Winter Advanced Course of Immunology and Infectious Diseases, Tsuruoka, Dec 16-19, 1995
- 5) Konishi Y, Kunishita T, Chui DH, Gallyas F Jr., Takahashi K, Yonehara S, Tabira T :  
Trophic effect of interleukin-3 and other hematopoietic cytokines on cholinergic and other neurons in the central nervous system.  
European Cytokine Research Society Symposium, Cytokines as communication factors between the immune system and the central nervous system, Arcachon, Sept 11-13, 1995

c. 一般学会

- 1) 山村 隆, Geng TC, Cohen IR, 田平 武 :  
脳炎惹起性 T 細胞クローン由来アルファ鎖 CDR3 ペプチドによる E A E, 関節炎, 糖尿病の修飾  
第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11. 28-30, 1995

- 2) 崔 得華, 溝口和臣, 田平 武 :  
 ストレスによるラット海馬における神経細胞および Astrocyte 変化に関する若年と加齢ラットの比較研究  
 第36回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6. 30, 1995
- 3) 光永吉宏, 高橋慶吉, 田平 武, 田崎 博一, 渡辺俊三 :  
 第14番染色体 14q24.3 に連鎖する家族性アルツハイマー病 (FAD) 家系のハプロタイプ解析  
 第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 19, 1995
- 4) 横山和正, Chui DH, 北口哲雄, 山村 隆, 田平 武 :  
 新生 SCID マウスを用いた神経免疫疾患モデル動物作製の試み (第一報)  
 第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 18, 1995
- 5) 横山和正, 山村 隆 :  
 自己免疫モデルマウスからの教訓 実験的免疫性脳脊髄炎マウスにおける病変惹起性T細胞の起源  
 自己免疫研究会, 東京, 7. 1, 1995
- 6) 横山和正, 山村 隆, 山元 弘, 松沢昭雄, 田平 武 :  
 中枢神経自己抗原特異的胸腺外分化T細胞株の樹立 (続報)  
 第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11. 30, 1995
- 7) 横山和正, Kozovska M, Chui DH, 山元 弘, 松沢昭雄, 山村 隆, 田平 武 :  
 胸腺外T細胞によるEAEの誘導  
 第8回日本神経免疫研究会学術集会, 東京, 1. 25, 1996
- 8) 大橋高志, 山村 隆, 国下龍英, 田平 武 :  
 PPD刺激によるPLP反応性T細胞の誘導—MSにおけるpolyreactive T cellの解析—  
 第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 18, 1995
- 9) 大橋高志, 山村 隆, 国下龍英, 田平 武 :  
 多発性硬化症におけるpolyreactive T cellの解析  
 第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11. 29, 1995
- 10) 大橋高志, 山村 隆, Illés Z, 国下龍英, 田平 武 :  
 多発性硬化症におけるPLP95-116特異的T細胞株の解析  
 第8回日本神経免疫研究会学術集会, 東京, 1. 25, 1996
- 11) Illés Z, 近藤誉之, 大橋高志, 山村 隆, 田平 武 :  
 MSおよび健常人の末梢血PLP特異的T細胞レパトア: SSCP法による解析  
 第8回日本神経免疫研究会学術集会, 東京, 1. 25, 1996
- 12) 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武 :  
 パロー病のHLAクラスII抗原の解析  
 第36回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 18, 1995
- 13) 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武 :  
 多発性硬化症の異なった病変に集積するT細胞クローン  
 第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11. 29, 1995

d. その他

- 1) 田平 武 :

家族性アルツハイマー病の実態調査から

ラジオ第二放送, 東京, 4. 1, 1995

2) 田平 武 :

自己免疫性脳炎のT細胞機序

山形大学免疫学・寄生虫学講座セミナー—神経—免疫—内分泌ネットワーク—, 山形, 4. 20, 1995

3) 田平 武 :

同心円硬化症 (バロー) の臨床・病理・免疫

第8回相模神経懇話会特別講演, 厚木, 7. 14, 1995

4) 田平 武 :

免疫学的見地からみた Alzheimer 病

第38回神経内科懇話会特別講演, 東京, 8. 5, 1995

5) 田平 武 :

白質病変の臨床と画像

第6回和歌山脳・神経画像研究会特別講演, 和歌山, 9. 9, 1995

6) 田平 武 :

多発性硬化症の原因解明に向けて

第5回東北神経内科勉強会, 仙台, 11. 10, 1995

7) 田平 武 :

アルツハイマー病研究の現状・最近のトピックスについて

第3回北九州神経カンファレンス学術講演会, 小倉, 11. 30, 1995

8) 田平 武 :

脳とサイトカイン

第3回 神経伝達機能イメージング研究会, 東京, 1. 19, 1996

9) 田平 武 :

痴呆疾患研究: 最近の進歩

第12回広島神経医科学研究会, 広島, 3. 5, 1996

10) 田平 武 :

アルツハイマー病の研究, 最近の進歩

第16回京都神経フォーラム, 京都, 3. 16, 1996

11) Tabira T :

Baló's concentric sclerosis prevailing in the Philippines : its clinical, pathological and immunological features.

Seminar at the Brain Institute, University of Vienna, Vienna, Dec 21, 1995

12) Tabira T :

Concentric sclerosis (Baló).

Seminar at the Dept. Neurol, University of Pécs, Pécs, Feb 26, 1996

13) Yamamura T :

The immune response to PLP in EAE and MS.

Special seminar at the meeting of the MS division of the Israeli Neurological Association, Tel Aviv, July 17, 1995

- 14) Gallyas F Jr., Satoh J., Endoh M., Kunishita T., Tabira T. :  
Neurotransmitter synthesis by SN6 cell lines, a family of hybrid cell lines of embryonic septal origin.  
11th Lecture Course on Biophysics and Molecular Biology "Developmental and Functional Aspects of Human Brain", Udine, July 2-8, 1995

### C. 班会議発表

- 1) 田平 武, 松永宗雄, 平野幸子 :  
多発性硬化症周辺疾患の調査研究  
厚生省特定疾患 免疫性神経疾患調査研究班平成7年度研究班会議, 東京, 1. 23, 1996
- 2) 田平 武, 荒木 亘, 棚橋 浩, 国下龍英, 山中秀樹, 高橋慶吉 :  
アルツハイマー病の発症機序に関する分子遺伝学的, 生化学的研究  
平成7年度厚生省精神・神経疾患研究「神経疾患の病態解明に関する分子遺伝学的研究」班会議,  
東京, 12. 22, 1995
- 3) 田平 武, 国下龍英, 池田幸弥, 荒木 亘, 臼井 徹, 中島 修 :  
アルツハイマー病患者の喫煙者及び非喫煙者におけるアミロイド前駆体とそのプロセッシングエンザイムの比較研究  
第10回平成6年度助成研究発表会(財)喫煙科学研究財団主催, 東京, 7. 13, 1995
- 4) 国下龍英 :  
神経系に作用する免疫サイトカイン類の脳における発現とその作用機構の研究  
「生体情報伝達機構の解析・制御技術の開発に関する研究」平成7年度第1回全体班会議, 大阪,  
10. 26, 1995
- 5) 国下龍英 :  
Presenilin 蛋白の組織内分布とそのアミロイド前駆体蛋白代謝への関与についての検討  
厚生省長寿科学総合研究事業「早発老化の遺伝的、生物学的研究」に関する研究班会議, 東京,  
1. 19, 1996
- 6) 国下龍英 :  
神経系に作用する免疫サイトカイン類の脳における発現とその作用機構の研究  
「生体情報伝達機構の解析・制御技術の開発に関する研究」平成7年度第1回全体班会議, 3. 10, 1996
- 7) 弘瀬秀樹, 国下龍英, 田平 武 :  
モノクローナル抗体Q<sub>0</sub>50の認識する神経細胞表面抗原同定の試み  
ヒューマンサイエンス振興財団官民共同基礎研究第5分野第4テーマA・B班  
研究発表会, 東京, 3. 8, 1996
- 8) 遠藤真澄 :  
ハンセン病患者の老年痴呆発症頻度を制御する因子の解析  
厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業平成7年度研究発表会, 東京, 2. 23, 1993
- 9) 溝口和臣, 譲原光利, 石毛 敦, 崔 得華, 田平 武 :  
ストレス負荷動物の行動学的, 神経化学的解析  
ヒューマンサイエンス振興財団官民共同基礎研究第5分野第4テーマA・B班 研究発表会, 東京,  
3. 8, 1996

- 10) 池田幸弥, 内藤成孝, 国下龍英, 高橋慶吉, 田平 武 :  
誘導型発現ベクターを用いたA P P 過剰発現系の作製  
ヒューマンサイエンス振興財団官民共同基礎研究第5分野第4テーマA・B班 研究発表会, 東京,  
3. 8, 1996
- 11) 横山和正, 山村 隆, 田平 武 :  
脳炎惹起性T細胞の起源, 選択機構に関する研究: 胎性肝細胞からのP L P 特異的T細胞の誘導  
厚生省特定疾患 免疫性神経疾患調査研究班平成7年度研究班会議, 東京, 1. 23, 1996
- 12) 横山和正, 大橋高志, Illés Z, 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武 :  
動物個体におけるヒト遺伝子発現受容系の開発  
科学技術振興調整費総合研究 脳機能の外來因子による異常発現機構解明のための技術開発に関する研究発表会, 2. 19, 1996
- 13) 中垣慶子, 山村 隆, 野中周子, 石田卓夫, 田平 武 :  
Feline immunodeficiency virus (FIV) 感染ネコの末梢 monocytes からの TNF  $\alpha$  産生と Rolipram の抑制作用  
厚生省・健康管理・免疫低下防止研究事業 “HIV 等のウイルスによる痴呆や運動失調をはじめとする神経障害に関する基礎的, 臨床的研究” 班研究発表会, 東京, 2. 9, 1996
- 14) 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武 :  
多発性硬化症病変部位に浸潤しているT細胞レパトア: PCR-SSCP 法による解析  
厚生省特定疾患 免疫性神経疾患調査研究班平成7年度研究班会議, 東京, 1. 23, 1996
- 15) 近藤誉之, 田平 武, 岡 伸幸, 山村 隆 :  
神経組織浸潤T細胞レパトアのS S C P 法による解析  
厚生省精神・神経疾患研究委託費 難治性ポリニューロパチーの成因と治療に関する研究班平成7年度研究班会議, 東京, 1. 22, 1996
- 16) 棚橋 浩, 国下龍英, 崔 得華, 山中秀樹, 高橋慶吉, 田平 武 :  
F A D 関連遺伝子の解析  
長寿科学 (ヒトゲノム) : 痴呆疾患関連遺伝子の解析研究発表会, 東京, 2. 16, 1996

## 疾病研究第七部

### 1. 研究部1年の歩み

平成7年度は新しい研究体制の3年目の年であった。

平成7年度当研究部において研究に携わったのは三辺義雄(室長), 橋井美奈子,(流動研究員, 現金沢大神経研助手), 勝盛宏(流動研究員, 現東京女子医大小児科助手), 橋本謙二(外来研究員, 科学技術特別研究員), 併任研究員として東田陽博(金沢大神経研教授), 石川俊男, 木村和正, 伊豫雅臣(以上精神保健研究所), 研究生として富高辰一郎(現東京女子医大精神科助手), 成田奈津子, 江守賢次(現富山医科薬科大精神科助手)である。宮村操子, 大科京子が研究の補助にあたった。

本年度行った研究プロジェクトは次のとおりである。

#### 1) てんかんモデル動物を用いた研究(一部金沢大神経研との共同研究)

低頻度電気刺激誘発によるラット海馬部分発作モデルを用いて, ATP感受性Kチャンネル解放薬, Caチャンネル拮抗薬の抗てんかん作用スペクトルを検討した。さらにアデノシン拮抗薬前投与によるラット海馬発作重積モデルを作成し, 海馬におけるheat shock protein(HSP)の発現を検討し, 従来報告されているよりかなり短時間の発作でHSPが海馬に出現することを見出した。さらにC-fosに対するアンチセンスDNAの脳内投与により海馬発作が抑制され, C-fosたんぱく質の発現も抑制されることを報告した。

#### 2) 興奮性アミノ酸受容体拮抗薬の神経毒性の研究(一部精神保健研究所との共同研究)

これまでの研究で興奮性アミノ酸受容体拮抗薬が強力な抗てんかん作用を示すことが示されたが, その臨床応用を阻むものとして精神症状惹起作用, 帯状回の空胞変性があげられる。我々は免疫組織化学, in situハイブリダイゼーション法を用いてこの空胞変性出現の指標となるHSP出現をAMP A型受容体拮抗薬, フォスフォジエステラーゼ阻害剤(ロリプラム)投与が阻止することを見出した。また現在臨床応用が進められているメマンチンにも同様の神経毒性がみられることを報告した。

#### 3) てんかん性精神障害治療の基礎研究(一部米国ブルックヘブン研との共同研究)

上述したようにてんかんの治療において精神症状の出現とその治療は大きな問題である。

錐体外路症状を生じにくい非定型抗精神病薬の作用機序を探る上でセロトニンとドパミン相互作用についてひきつづき検討した。セロトニンがドパミン機能を強化する事実, セロトニン受容体各亜型に対する選択的作用薬を用いた研究からIa受容体作動薬, IIa, IIc受容体拮抗薬の抗精神病薬としての可能性を示した。さらに新しい非定型抗精神病薬として期待されているシグマ受容体拮抗薬のセロトニン受容体への効果を調べた。さらに抗精神病薬や依存性薬物のドパミン機能に対する効果が2種の近交型ラット(F344, Lewis)で異なり, この差異がこの2種のラットの依存性薬物に対する行動反応の差異を説明する可能性を指摘した。

(部長事務取扱: 小澤 鎧二郎)

## A. 論文

### a. 原著

- 1) Ashby CR, Pan H, Minabe Y, Toor A, Wang RY :  
Comparison of the action of the stereoisomers of the psychostimulant 4-MAX on midbrain dopamine cells in the rat  
Synapse, 20 : 351-361, 1995
- 2) Minabe Y, Emori K, Toor A, Stutzmann GE, Ashby CR :  
The effect of the acute and chronic administration of CP96345, a selective neurokinin 1 receptor antagonist, on midbrain dopamine neurons in the rat  
Synapse, 22 : 35-45, 1996
- 3) Minabe Y, Emori K, Ashby CR :  
The depletion of brain serotonin levels by PCPA administration significantly alters the activity of midbrain dopamine cells in rats  
Synapse, 22 : 46-53, 1996
- 4) Sasaki H, Hashimoto K, Maeda Y, Inada T, Kitao Y, Fukui S, Iyo M :  
Rolipram, a selective c-AMP phosphodiesterase inhibitor, suppresses oro-facial dyskinetic movements in rats  
Life Sciences, 56 : 443-447, 1995
- 5) Sasaki H, Hashimoto K, Inada T, Fukui S, Iyo M :  
Suppression of orofacial movements by rolipram, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, in rats chronically treated with haloperidol  
Eur J .Pharmacol, 282 : 71-76, 1995
- 6) Hashimoto K, Scheffel U, London ED :  
In vivo labeling of sigma receptors in mouse brain with [3H] 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine  
Synapse, 20 : 85-90, 1995
- 7) Takahashi H, Kirsch JR, Hashimoto K, London ED, Koehler RC, Traystman RJ :  
PPBP [4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine], a potent sigma receptor ligand, decreases brain injury following transient focal ischemia in cats  
Stroke, 26 : 1676-1682, 1995
- 8) Narita N, Hashimoto K, Iyo M, Minabe Y, Yamazaki K :  
Lack of neuroprotective effects of sigma receptor ligands on the neurotoxicity of p-chloroamphetamine in rat brain  
Eur J Pharmacol-Envir Toxicol Pharmacol Sec, 293 : 277-280, 1995
- 9) Tomitaka S, Hashimoto K, Narita N, Minabe Y, Tamura A :  
Amantadine induces c-fos protein in rat striatum: reversal with dopamine D1 and NMDA receptor antagonists  
Eur J Pharmacol, 285 : 207-211, 1995
- 10) Hashimoto K, Tomitaka S, Narita N, Minabe Y, Iyo M, Fukui S :  
Induction of heat shock protein HSP-70 in posterior cingulate and retrosplenial



cortex of rat brain by dizocilpine and phencyclidine : lack of protective effects of sigma receptor ligands

Addiction Biol, 1 : 61-70, 1996

## B. 学会発表

### b. 国際学会

- 1) Narita N, Hashimoto K, Iyo M, Minabe Y, Yamasaki, K :

Lack of neuroprotective effects of sigma receptor ligands on the neurotoxicity of pchloroamphetamine in rat brain.

International Society for neurochemistry sponsored satellite meeting entitled "Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse : Cocaine, Ibogaine and substituted amphetamines" , Niigata, June 29-30, 1995

- 2) Iyo M, Bi Y, Hashimoto K, Tomitaka S, Fukui S :

Increased cyclic AMP levels prevent methamphetamine-induced behavioural sensitization in rats

International Society for neurochemistry sponsored satellite meeting entitled "Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse : Cocaine, Ibogaine and substituted amphetamines" , Niigata, June 29-30, 1995

- 3) Ashby CR, Minabe Y, Ramachandran C, Strecker RE :

The effect of the acute and chronic administration of ( $\pm$ ) -Fluoxetine on spontaneously active midbrain dopamine cells

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, CA, Nov 11-16, 1995

- 4) Emori K, Katsumori H, Higasida H, Ito Y, Hashii M, Minabe Y :

Acute effects of ATP-sensitive K channel opener, levcromakalim on hippocampal kindling seizures

25th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, CA, Nov 11-16, 1995

- 5) Katsumori H, Emori K, Ashby CR, Osawa M, Minabe Y :

Acute effects of various GABA and glutamate receptor agonists and antagonists on hippocampal kindling seizures

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, CA, Nov 11-16, 1995

- 6) Hashimoto K, Tomitaka S, Narita N, Minabe Y, Iyo M, Fukui S :

Lack of protective effects of sigma ligands on the induction of heat shock protein HSP-70 in rat cerebrocortical neurons by dizocilpine

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, CA, Nov 11-16, 1995

- 7) Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y, Yamazaki T :

Regulation of serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors by a sigma ligand NE-100

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, CA, Nov 11-16, 1995

- 8) Tomitaka S, Hashimoto K, Narita N, Minabe Y, Tamura A :

Memantin induces heat shock protein HSP-70 in the posterior cingulate and retrosplenial cortex of rat brain

25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, CA, Nov 11-16, 1995

- 9) Takahashi H, Kirsch JR, Hashimoto K, London ED, Traystman RJ :

The sigma-ligand (+)-pentazocine decreases brain injury following transient focal ischemia in rat

21st International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation, San Antonio, Texas, Jan 25-27, 1996

c. 一般学会

- 1) 橋本謙二, 旗野健太郎, 谷口雅彦, 星野 修 :

セロトニン受容体測定ラジオトレーサの開発

第2回 NMCC 共同利用研究成果発表会, 盛岡, 5. 13, 1995

- 2) 勝盛 宏, 三辺義雄, 江守賢次, 大澤真木子 :

ラット海馬発作に対する GABA, 興奮性アミノ酸リセプター作動薬・拮抗薬の抗てんかん作用スペクトル

第37回日本小児神経学会, 大津, 5. 31, 1995

- 3) 勝盛 宏, 三辺義雄, 東田陽博, 橋井美奈子, 大津真木子 :

A T P 感受性 K チャンネル解放薬, levcromakalim のラットキンドリング発作に及ぼす効果

第29回日本てんかん学会, 大分, 10. 6, 1995

- 4) 勝盛 宏, 橋本謙二, 富高辰一郎, 成田奈津子, 三辺義雄 :

c-fos アンチセンス核酸脳室内投与のラットキンドリング発作に及ぼす影響

第29回日本てんかん学会, 大分, 10. 6, 1995

- 5) 三辺義雄, 橋本謙二, 成田奈津子, 富高辰一郎, 江守賢次, Ashby CR, Gifford AN :

セロトニン・ドーパミン相互作用の研究 II. MDMA の作用

第18回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 31, 1996

- 6) 富高辰一郎, 橋本謙二, 成田奈津子, 三辺義雄, 田村敦子 :

NMDA レセプター拮抗薬による神経細胞障害への抗コリン薬の影響ーラット脳における Heat Shock Protein の発現を指標としてー

第18回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 31, 1996

- 7) 富高辰一郎, 橋本謙二, 成田奈津子, 三辺義雄, 田村敦子 :

c-fos マッピングを用いたアマンタジンの薬理作用の検討

第18回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3.31, 1996

- 8) 成田奈津子, 橋本謙二, 富高辰一郎, 三辺義雄, 山崎晃資 :

選択的セロトニン再取り込み阻害薬のシグマ受容体サブタイプへの親和性

第18回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 31, 1996

d. その他

- 1) 三辺義雄 :

基礎研究からみたてんかん, てんかん性精神障害の治療の問題点

技術情報協会セミナー, 東京, 4.23, 1995

- 2) 勝盛 宏 :

小児てんかん治療の問題点

技術情報協会セミナー，東京，4. 23, 1995

3) 三辺義雄，勝盛 宏，江守賢次：

低頻度刺激キンドリング法を用いた海馬発作発現，維持に関する研究

第7回てんかん治療研究振興財団報告会，大阪，8.18, 1995

4) 勝盛 宏，三辺義雄，大澤真木子：

低頻度キンドリング刺激法により誘発された海馬部分発作に対する各種GABAリセプター作動薬，グルタミン酸リセプター拮抗薬の急性効果

第8回東京てんかんフォーラム，東京，10.27, 1995

C. 班会議発表

1) 三辺義雄，勝盛 宏，橋本謙二，富高辰一郎，成田奈津子：

c-fos アンチセンス核酸脳室内投与のラット海馬キンドリング部分発作に及ぼす影響

厚生省精神・神経疾患研究委託費，難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究

平成7年度研究報告会，東京，12.12, 1995

2) 橋本謙二，成田奈津子，富高辰一郎，三辺義雄：

セロトニン神経系に及ぼすシグマ受容体拮抗薬 NE-100 の効果

ヒューマンサイエンス・神経系の機能・病態の解析と医療への応用

平成7年度研究発表会，東京，3. 14, 1996

# 診 断 研 究 部

## 1. 研究部1年の歩み

今年度（1995年4月～1996年3月）の当研究部における研究は以下の人々によって進められた。部長：中村俊；室長：服部成介、荻野孝史；流動研究員：新野由子，李紹巍（白球大学医学部，中国），水野恭伸；S T Aフェロー：T. D. Singh（Institute of Medical Science, Hindu University, India）（1995年4月終了），S. P. Singh（All India Institute of Medical Science, India）；センター研究員：横田京子（1995年6月退職），河野朋子，水島純子；センター研究助手：高山明美；研究雇用：奥田薫；併任研究員：中福雅人（奈良先端科学技術大学院大学助教授），高山 豊（武蔵病院精神科），渡部徳子（日本水産大学教授）；客員研究員：高橋征三（日本女子大学理学部化学科教授）；研究生：後藤孝也（香川医科大学博士課程4年），李 洪珍（東京医科歯科大学歯学部大学院博士過程2年，中国），中川康史（東京大学医学部博士課程4年）。

研究課題は，1）細胞の増殖と分化のシグナル伝達過程における ras 遺伝子の役割，2）神経可塑性の分子機構の解析，3）中枢神経組織の細胞構築を制御する遺伝子の解析であり，培養細胞，中枢神経系幹細胞株，大脳皮質切片の組織培養，マウス，ラット個体（トランスジェニックマウス，ラット脳移植）などの実験系を用いて研究を行なっている。さらに厚生省高度先進医療研究事業として，「脳内細胞移植による遺伝子治療法の開発」に代謝研究部と共同で取り組んでいる。これらの研究課題の主な成果については以下の研究報告を参照していただきたい。

（部長 中村俊）

## A. 論文

### a. 原著

- 1) Gotoh T, Hatori S, Nakamura S, Kitayama H, Noda M, Kaibuchi K, Matsui H, Hatase O, Takahashi H, Kurata T, Matsuda M :  
Identification of Rap1 as a target for the Crk SH3 domain-binding guanine nucleotide-releasing factor C3G  
Mol Cell Biol, 15 : 6746-6753, 1995
- 2) Gotoh N, Muroya K, Hattori S, Nakamura S, Chida K, Shibuya M :  
The SH3 domain of Shc suppresses EGF-induced mitogenesis in a dominant negative manner Oncogene, 11 : 2525-2533, 1995
- 3) Morishita T, Mitsuzawa H, Nakafuku M, Nakamura S, Hattori S, Anraku Y :  
Requirement of Saccharomyces cerevisiae Ras for completion of mitosis  
Science, 270 : 1213-1215, 1995
- 4) Nakafuku M, and Nakamura S :  
Establishment and characterization of a multipotential neural cell line that can conditionally generate neurons, astrocytes, and oligodendrocytes in vitro.  
J Neurosci Res, 41 : 153-168, 1995

### d. その他

- 1) 大仲功一、矢野登志夫、萩野孝史、山口 明 :  
31P-MRSによるヒト骨格筋エネルギー代謝の研究  
総合リハビリテーション、24 : 129-135, 1996

## B. 学会発表

### b. シンポジウム

- 1) 中福雅人、中川康史、金子忠広、新井賢一、貝淵弘三、中村 俊 :  
哺乳動物中枢神経系における細胞の多様性をもたらす分子メカニズム  
第18回日本分子生物学会年会、名古屋、12. 7, 1995

### c. 一般学会

- 1) 金子忠広、中川康史、鈴木大河、鳥居正昭、中村 俊、貝淵弘三、中福雅人 :  
多能性神経幹細胞株を用いた脳の領域特異性決定の分子機構の解析  
第18回日本分子生物学会年会、名古屋、12. 6, 1995
- 2) 李洪 珍、土田信夫、服部成介、中村 俊 :  
PC12細胞の神経分化におけるpRBの役割  
第68回日本生化学会大会、仙台、9. 16, 1995
- 3) 後藤孝也、服部成介、中村 俊、北山仁志、野田 亮、貝淵弘三、高井義美、松井秀樹、畠瀬 修、高橋秀宗、倉田 毅、松田道行 :  
CRK-SH3結合性ヌクレオチド交換因子C3Gの基質特異性  
第68回日本生化学会大会、仙台、9. 16, 1995

- 4) 中川康史, 金子忠広, 貝淵弘三, 新井賢一, 中村 俊, 中福雅人 :  
ラット中枢神経系幹細胞株における, 部位特異的遺伝子の発現解析  
第68回日本生化学会大会, 仙台, 9. 17, 1995
- 5) 金子忠広, 中川康史, 貝淵弘三, 中村 俊, 中福雅人 :  
多能性神経幹細胞株における細胞の分化および多様性を制御する遺伝子群の発現  
第37回日本神経化学会大会, 京都, 7. 1, 1995
- 6) 高橋征三, 荻野孝史 :  
生体試料のための高速2次元HQC測定法の開発  
第22回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 9. 12, 1995
- 7) 大仲功一, 矢野登志夫, 荻野孝史, 山口 明 :  
31P-MRSによるヒト下腿筋の代謝的不均一性の研究  
トレーニングによる変化(第2報)  
第22回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 9. 13, 1995
- 8) 高橋征三, 荻野孝史 :  
10mmプローブを用いた脳組織の2次元NMRによる代謝動態の解析  
第34回NMR討論会, つくば, 10. 31, 1995

#### C. 班会議発表

- 1) 服部成介 :  
Ras シグナル伝達系の負の制御因子群について  
厚生省難治性疾患神経皮膚症候群調査研究班班会議, 10. 3, 1995, 東京
- 2) 中村 俊 :  
脳内細胞移植を用いた神経変性疾患の遺伝子治療法の開発  
平成7年度遺伝子治療臨床研究報告会, 3. 7, 1996, 東京

## 9. 微細構造研究部

### 1. 研究部一年のあゆみ

本研究部では、神経・筋疾患の病因の究明と治療法の開発を目的とした研究を行っている。さらに全国の多くの施設から検索を依頼された生検筋、皮膚、血球細胞等を利用し、病理学的、生化学的、分子遺伝学的診断サービスを武蔵病院臨床検査部DNA診断・情報室との共同で行っている。

#### 1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

ミトコンドリア病の病因・病態についての研究は、増加の一途をたどるミトコンドリア遺伝子検査を中心とする外部からの依頼診断と、それを基盤にした臨床研究および基礎研究とからなる。前者は当センター武蔵病院臨床検査部DNA診断・情報室との共同作業であり、1995年は414件のDNA診断を行った。その内、ミトコンドリア脳筋症確定診断例は61例で、ミトコンドリアDNA変異例の総数は320例に達した。

一方、臨床研究としては、新たなミトコンドリア遺伝子異常の発見、重複遺伝子の存在と病態との関連、患者ミトコンドリアを導入した新しい培養細胞系を樹立し、それらを用いたミトコンドリアの基礎研究が挙げられる。

#### 2) 胸腺筋様細胞の生物学的研究

これまで胸腺の筋様細胞は、IL-1, IL-6, IL-7の他に二種の新規モノサイト分化増殖因子を再生することを見いだした。①現在、アミノ酸配列から推定される遺伝子をクローニングしている。②最近、このうちの一つに類似する因子が脳アストロサイトからも分泌されミクログリアの分化増殖を誘導することを見いだした。我々の二因子はモノサイト系に多様性を誘導する上で重要な因子群であることが分かった。③また、筋様細胞分化能を有する細胞は自己免疫病との関連が示唆されているB1細胞にも分化することを新たに見いだした。このことは重症筋無力症ではなぜ胸腺で抗体産生が起こるのかという疑問に解答を与えらると思えるので、B1化機構の解明を行っている。

#### 3) 神経・筋疾患の病理・組織学的研究

先天性筋ジストロフィー、rimmed vacuoleを伴う筋疾患と筋再生に関する研究に大きな進展があった。先天型筋ジストロフィーは中枢神経症状を伴う福山型と、伴わない非福山型に二大別されている。非福山型のメロシン陰性型では基底膜が電顕的にも欠損ないし断裂していることを見出し報告した。筋再生研究では、再生初期から筋分化誘導遺伝子産物 MyoD, Myogenin の発現があること、筋ジストロフィー筋でも再生筋に両遺伝子産物の発現がみられることを明らかにした。

K, Takada G :

Congenital hypomyelination neuropathy: decreased expression of the P2 protein in peripheral nerve with normal DNA sequence of the coding region.

J Neurol Sci, 134 : 150-159, 1995

21) Hayashi J-I, Takai D, Nonaka I, Kaneda H, Yonekawa H :

Complete depletion of mitochondrial DNA throughout mitochondria in mitochondrial DNA-less HeLa cells.

Mol Biol (Life Sci Adv), 13 : 63-67, 1994

22) Nara T, Akashi M, Nonaka I, Nakanishi Y, Hamano S, Ochiai Y, Tsuzura S :

Muscle and intramuscular nerve pathology in congenital hypomyelination neuropathy.

J Neurol Sci, 129 : 170-174, 1995

23) Sugie H, Sugie Y, Ito M, Fukuda T, Nonaka I, Igarashi Y :

Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) : single-codon deletion in exon 17 is the predominant mutation.

Clinica Chimica Acta, 236 : 81-86, 1995

24) Nakamura M, Nakano S, Goto Y, Ozawa M, Nagahama Y, Fukuyama H, Akiguchi I, Kaji R, Kimura J :

A novel point mutation in the mitochondrial tRNA-Ser(UCN) gene detected in a family with MERRF/MELAS overlap syndrome.

Biochem Biophys Res Commun 24 : 86-93, 1995

25) Mizukami K, Sasaki M, Imai K, Hori T, Shiraishi H, Haraoka S, Watanabe T, Kosaka K, Goto Y :

Progressive myoclonus epilepsy with unusual neuropathologic features.

Neuropathology 15 : 127-132, 1995

26) 是松聖悟, 小林 治, 福島直喜, 澤口博人, 石原高信, 泉達郎, 小川昭之, 桒中征哉 :

著明な筋線維の分化遅延を認めた非福山型先天性筋ジストロフィー (メロシン陽性型) の重症例  
脳と発達, 27 : 309-314, 1995

27) 三浦裕之, 神成一哉, 柏村英明, 桒中征哉 :

成人発症型ネマリソミアチー単核細胞浸潤を伴う1例について-

臨床神経学, 34 : 1061-1063, 1994

## b. 著 書

1) 桒中征哉 :

筋の組織学 (光顕), 杉田秀夫, 小澤鎧二郎, 桒中征哉編  
新筋肉病学, 南江堂, 東京, pp3-29, 1995

2) 桒中征哉 :

実験的筋壊死と再生, 杉田秀夫, 小澤鎧二郎, 桒中征哉編  
新筋肉病学, 南江堂, 東京, pp366-374, 1995

3) 竹光正和, 桒中征哉 :

遺伝性疾患モデル動物, 杉田秀夫, 小澤鎧二郎, 桒中征哉編



- 新筋肉病学, 南江堂, 東京, pp451-461, 1995
- 4) 埜中征哉 :  
筋肉疾患 (ミオパチー), 島田馨編  
内科学書, 中山書店, 東京, pp1977-1992, 1995
- 5) 埜中征哉 :  
進行性筋ジストロフィー, 日野原重明, 阿部正和監修  
今日の治療指針, 医学書院, 東京, p235, 1996
- 6) 埜中征哉 :  
呼吸鎖異常症, 井村裕夫 他編  
最新内科学大系11. 代謝疾患6. ミトコンドリア病, リソソーム病, 中山書店, 東京, pp94-107,  
1996
- 7) 後藤雄一 :  
筋ジストロフィー, 筋強直症  
疾患別最新処方, メジカルビュー社, 東京, pp698-699, 1995
- 8) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア脳筋症  
疾患別最新処方, メジカルビュー社, 東京, pp700-701, 1995
- 9) 後藤雄一 :  
K S S / C P E O  
臨床DNA診断法, 金原出版, 東京, pp691-692, 1995
- 10) 後藤雄一 :  
その他のミトコンドリア病  
臨床DNA診断法, 金原出版, 東京, pp707-708, 1995
- 11) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア病  
SELECTED ARTICLES 1996 : イヤーノート 1996, メディックメディア, 東京, pp795-808,  
1995
- 12) 後藤雄一 :  
M E L A S  
最新内科学大系11 代謝疾患6. ミトコンドリア病, リソソーム病, 中山書店, 東京, pp51-55,  
1996
- 13) 後藤雄一 :  
M E L A S  
Molecular Medicine Vol.33 臨時増刊号 遺伝子病マニュアル①, 中山書店, 東京, pp88-89,  
1996
- 14) 後藤雄一 :  
遺伝子解析による先天代謝異常検査 (ミトコンドリア病)  
小児科診察 第59巻 増刊号, 診断と治療社, 東京, pp197-200, 1996

c. 総 説

- 1) 埜中征哉 :  
筋・神経疾患の臨床検査  
M B Otrhopaedics, 9 : 35-41, 1996
- 2) 埜中征哉 :  
ミトコンドリア病  
ブレインサイエンス, 17 : 47-55, 1996
- 3) Nonaka I, Kobayashi O, Osari S :  
Clinical and pathological diagnosis of congenital muscular dystrophies.  
Singapore Paediatr J, 37 : 138-142, 1995
- 4) 埜中征哉 :  
ミトコンドリア病の組織像  
最新医学, 50:36-45, 1995
- 5) 村上信行, 埜中征哉 :  
クロロキンミオパチーラット  
医学のあゆみ, 174 : 604-608, 1995
- 6) 埜中征哉 :  
ミトコンドリア脳筋症の診断基準・病型分類・重症度.  
内科, 75 : 1392-1395, 1995
- 7) 石井澄和, 埜中征哉 :  
クレアチンキナーゼ (CK) アイソザイム  
小児科診療, 59 : 85-88, 1996
- 8) 後藤雄一 :  
M E L A S  
小児科診療, 61 : 581-584, 1995
- 9) 小澤真津子, 後藤雄一 :  
M E L A S  
最新医学, 50 : 1292-1296, 1995
- 10) 村上信行, 埜中征哉 :  
Remmed vacuole の筋病理  
神経内科, 43 : 104-111, 1995

d. その他

- 1) 後藤雄一, 埜中征哉, 西野一三, 小澤真津子, 宝来 聡, David A. Clayton :  
ミトコンドリアミオパチーの成因に関する分子生物学的研究  
厚生省筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法の開発に関する研究 平成7年度研究報告書,  
p180-181, 1995
- 2) 宝来 聡, 西野一三, 小澤真津子, 埜中征哉, 後藤雄一 :  
M E R R F における新たなミトコンドリア t R N A 遺伝子上の変異  
厚生省筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法の開発に関する研究 平成7年度研究報告書,

p182-184, 1995

- 3) 水野美邦, 中村範行, 服部信孝, 池邊紳一郎, 平澤恵理, 後藤雄一, 埜中征哉, 田中雅嗣:  
合成オリゴヌクレオチドプローブを用いた in situ hybridization による4977bpの欠失を伴う変異  
ミトコンドリアDNAの検出  
厚生省筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法の開発に関する研究 平成7年度研究報告書,  
p188-192, 1995

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Nonaka I, Lin-MY :

Intramuscular pathology in congenital nonprogressive myopathies.

Xth International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology. Kyoto, 10.15-19, 1995

- 2) Nonaka I :

Clinical and pathological diagnosis of paediatric neuromuscular diseases- with a special  
reference to congenital muscular dystrophy.

International Seminar on Child Health. Singapore, 9. 29-30, 1995

- 3) Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y, Satoyoshi E :

Nuclear degeneration and rimmed vacuole formation in neuromuscular disorders.

1st International Symposium on Inclusion Body Myositis and Related Disorders.  
Marseille, 9. 15-16, 1995

- 4) 埜中征哉 :

ミトコンドリア病の形態学

第24回日本医学会総会、名古屋、4.5-9, 1995

- 5) 後藤雄一, 埜中征哉 :

ミトコンドリア脳筋症- 3 2 4 3 変異を中心として-

第36回日本神経学会, シンポジウム「筋疾患の遺伝子診断と問題点」, 名古屋,  
.5.18, 1995.

- 6) 後藤雄一 :

ミトコンドリア遺伝病

第5回遺伝医学セミナー, 幕張, 9. 2, 1995

### b. 国際学会

- 1) Kikuchi A, Yamamoto T, Fujimoto J, Ichino M, Kondo J, Takahashi K, Nonaka I,  
Kamo I :

Two novel hematopoietic factors purified from thymic myoid cells.

The 9th International Congress of Immunology, San Francisco, 7.24, 1995

- 2) Kamo I, Kikuchi A, Kondo J, Takahashi K, Iwakami N, Nonaka I :

Thymic myoid cells produce hematopoietic and lymphopoietic factors.

The 9th International Congress of Immunology, San Francisco, 7.25, 1995

- 3) Ozawa M, Nishino I, Watanabe A, Yamamoto H, Fujimoto M, Horai S, Nonaka I,

Goto Y,

A novel point mutation in mitochondrial lysine tRNA in two Japanese families with myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF).

1995 Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Minneapolis, 10.28, 1995

c. 一般学会

- 1) 李 濟賢, 後藤加奈子, 松田知栄, 古賀律子, 宋泯 東, 荒畑喜一, 埜中征哉, 佐藤 功 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 関連遺伝子領域の構造  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 18, 1995
- 2) 古賀律子, 荒畑喜一, 塚原俊文, 埜中征哉, 倉野義裕, 石浦章一 :  
筋緊張性ジストロフィーにおけるミオトニン・プロテインキナーゼ (MT-PK) の検討  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5.18, 1995
- 3) 長谷麻子, 埜中征哉, 荒畑喜一, 織茂智之 :  
炎症性筋疾患における Fas 抗原の発現  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 18, 1995
- 4) 高梨朝子, 吉野桂一, 鈴木ゆめ, 埜中征哉 :  
Granulomatous myositis における筋病理学的検討  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 19, 1995
- 5) 鈴木ゆめ, 村上信行, 後藤雄一, 埜中征哉 :  
Marinesco-Sjogren 症候群の筋病理における核の変性について  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 19, 1995
- 6) 村上信行, 埜中征哉, 杉田秀夫, 井原康夫, 石黒幸一, 今堀和友 :  
クロロキンミオパチーラットを用いた老人斑・神経原線維変化の形成機序に関する実験的研究  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 19, 1995
- 7) 竹光正和, 林由起子, 水野裕司, 吉田幹晴, 埜中征哉, 小澤鉄二郎, 荒畑喜一 :  
筋ジストロフィーに占める adhalin 欠損症の頻度  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 19, 1995
- 8) 織茂智之, 長谷麻子, 小澤英輔, 埜中征哉, 荒畑喜一 :  
神経筋疾患の筋線維では DNA の fragmentation (DNA-f) はおこりにくい  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 19, 1995
- 9) 林由起子, 古賀律子, 塚原俊文, 永野 敦, 埜中征哉, 荒畑喜一 :  
ラミニン  $\alpha$  2 鎖と先天性筋ジストロフィー  
第36回日本神経学会総会、名古屋、5. 19, 1995
- 10) 後藤雄一, 埜中征哉 :  
Long and Accurate Polymerase Reaction (LA-PCR) のミトコンドリア遺伝子診断への応用と  
その問題点  
第37回日本小児神経学会総会、大津、6. 1, 1995
- 11) 小澤真津子, 後藤雄一, 埜中征哉 :  
Single fiber analysis を用いたミトコンドリア遺伝子のヘテロプラスミーの検討  
第37回日本小児神経学会総会、大津、6. 1, 1995

- 12) 井元千佳子, 埜中征哉 :  
小児神経筋疾患におけるタイプ1線維萎縮(低形成)について  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 13) 伊藤昌弘, 佐藤慎子, 関 一郎, 渡辺章充, 長谷川毅, 下平雅之, 神山 潤, 後藤雄一, 埜中征哉 :  
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red-fibers (MERRF) におけるチトクロームC製  
剤(カルジオクローム)投与法の検討  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 14) 米田吉宏, 宮崎雅仁, 橋本俊頭, 黒田泰弘, 小林 治, 埜中征哉 :  
50kDa ジストロフィン関連糖蛋白欠損を認めた筋ジストロフィー症の1例  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 15) 山下裕史朗, 大滝悦生, 松石豊次郎, 長利伸一, 埜中征哉, 小林 治, 荒畑喜一 :  
メロシン陰性先天性筋ジストロフィー症の1例  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 16) 長利伸一, 埜中征哉, 小林 治, 山下裕史朗, 松石豊次郎, 田辺雄三, 後藤実千代 :  
メロシン陰性先天性筋ジストロフィーにおける基底膜異常  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6.1, 1995
- 17) 木下裕俊, 佐々木征行, 須貝研司, 埜中征哉, 桜川宣男, 多田博史, 内藤悦雄 :  
末梢神経病変を呈したビタミンB<sub>1</sub>反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症の1例  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6.1, 1995
- 18) 奈良隆寛, 長島真理子, 埜中征哉, 野田洋子, 浜野晋一郎, 落合幸勝, 甘楽重信, 前川喜平 :  
Congenital hypomyelination neuropathy の筋病理所見  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 19) 伊藤みりえ, 伊藤嘉規, 荒川 武, 村上吉男, 岩田厚司, 前田卿子, 佐野 正, 埜中征哉 :  
ミオチューブラーミオパチーの兄弟例  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 20) 藤田浩史, 村中秀樹, 児島 雅, 塩谷睦子, 長利伸一, 埜中征哉 :  
タイプ2 A線維低形成を示す先天性非進行性ミオパチーと考えられた母児例  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 21) 村上信行, 竹下研三, 小林葉子, 二瓶健次, 埜中征哉 :  
Reducing body (還元小体) の形成機序について  
第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995
- 22) 埜中征哉, 小林 治, 長利伸一 :  
非福山型先天性筋ジストロフィーの臨床的, 遺伝的位置づけ  
第40回日本人類遺伝学会, 熊本, 9. 20, 1995
- 23) 小澤真津子, 佐野元規, 後藤雄一, 埜中征哉 :  
ミトコンドリア脳筋症における mtDNA8356 変異の検討  
第40回日本人類遺伝学会, 熊本, 9. 20, 1995
- 24) 後藤雄一, 埜中征哉, 宝来 聰 :  
ミトコンドリア DNA 欠失に伴う重複に関する研究  
第40回日本人類遺伝学会, 熊本, 9. 20, 1995

- 25) 菊池愛子, 埜中征哉, 加茂 功 :  
 モノサイト系細胞増殖因子の解析  
 第68回日本生化学会総会, 仙台, 9. 16, 1995
- 26) 加茂 功, 菊池愛子 :  
 新たに見い出した二種のモノサイト系細胞分化増殖因子の研究  
 第54回日本癌学会総会, 京都, 10. 4, 1995
- 27) 後藤雄一, 西野一三, 埜中征哉, 宝来 聰 :  
 ミトコンドリア DNA 欠失の断点周辺の塩基解析  
 第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12.7, 1995
- 28) 赤坂紀幸, 小林恵子, 愛甲浩志, 大村育子, 小沢浩, 木下裕俊, 中川栄二, 佐々木征行, 花岡繁,  
須貝研司, 後藤雄一 :  
 DRPLA とそれ以外の進行性ミオクロームスてんかんの臨床的相違  
 第37回日本小児神経学会総会, 大津, 6. 1, 1995

#### C. 班会議発表

- 1) 後藤雄一, 埜中征哉 :  
 筋再生過程の操作技術の研究  
 科学技術庁臓器・組織の再生システムのための基盤技術の開発 平成7年度 班会議, 東京, 7.  
 17, 1995
- 2) 後藤雄一, 埜中征哉 :  
 筋再生過程の操作技術の研究  
 科学技術庁臓器・組織の再生システムのための基盤技術の開発 平成7年度 班会議, 東京, 3. 4,  
 1996

#### D. その他の研究会

## 10. 機能研究部

### 1. 研究部一年の歩み

平成7年度において当研究部で研究に携わったのは小沢鉄二郎（部長事務取り扱い）、吉田幹晴（室長）、今村道博（室長）、野口悟（流動研究員 9月1日よりCOE研究員へ転出）、桜井総子（流動研究員）、若林恵理子（センター研究員）および水野裕司（研究生）であり、斎藤和江がこの補助にあたった。

今村道博は新しい $\alpha$ -アクチニン分子種の発見者であり、細胞骨格について研究を進めている。平成7年8月1日群馬大学医学部薬理学教室より着任した。桜井総子は、お茶の水大学理学部生物学科出身、林正男助教授のもとで大学院を修了、4月1日に着任した。若林恵理子は横浜市立大学大学院修士課程を修了し、3月15日に着任した。

研究テーマはこれ迄通り筋ジストロフィーの成因に対する研究である。我々は Duchenne 型筋ジストロフィーの責任タンパク質であるジストロフィンとその結合タンパクの筋細胞膜における分子構築について研究を重ねてきたが、その成果としてモデルを提出するに至っている。この分子構築モデルにおいて我々はジストロフィン結合タンパク質が少なくとも三つのグループに分けられることを示したが、その中の1グループを構成する膜タンパク質群をサルコグリカン複合体という機能単位として説明した。すなわち、サルコグリカン複合体を構成するタンパク質のどれか1つにでも障害があるとサルコグリカン複合体そのものが失われてしまうこと、そしてこれが severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMD) の原因となることを免疫組織化学的解析から予見していたのである。そこで我々は米国ハーバード大学との共同研究により、現在同定されている3種類のサルコグリカンのうちの2種類について cDNA クローニングを行い、SCARMD との関連性について解析を行った。その結果、どちらのサルコグリカン遺伝子上に変異が生じても SCARMD となることが示されたが、残るもう1つのサルコグリカンについても、その遺伝子に変異が生じた場合は SCARMD となることが米国アイオワ大学のグループから報告されている。これにより SCARMD が筋細胞膜上におけるサルコグリカン複合体の消失に起因することが証明されたばかりでなく、その遺伝的多様性を説明することが可能となった。これまでの研究経緯からサルコグリカン複合体構成タンパク質には1つの分子に複数の異なる名前が付けられるという混乱があったが、我々の研究結果をきっかけとして、現在、これらは  $\alpha$ -、 $\beta$ -および  $\gamma$ -サルコグリカンと呼ばれることとなり、それぞれのサルコグリカン遺伝子の異常に起因する SCARMD は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -サルコグリカノパチーと呼ばれている。

なお、米国ハーバード大学のクンケル研究室、ピッツバーグ大学のホフマン研究室の他、英、独、キプロスの研究室と共同研究を行っている。

（部長事務取り扱い 小沢鉄二郎）

International Workshop between Japan and France on Molecular Biology of Muscular Dystrophy, Tokyo, 1. 17, 1996

6) Noguchi S :

$\beta$ - and  $\gamma$ -sarcoglycan

International Workshop between Japan and France on Molecular Biology of Muscular Dystrophy, Tokyo, 1. 17, 1996

7) Noguchi S, McNally EM, Othmane KB, Hagiwara Y, Mizuno Y, Yoshida M, Yamamoto H, Bonnemann CG, Gussoni E, Denton PH, Kyriakides T, Middleton L, Hentati F, Hamida MB, Nonaka I, Vance JM, Kunkel L, Ozawa E :

Mutation in the dystrophin-associated protein  $\gamma$ -sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy

EMBO Workshop on Myogenesis and Molecular Genetics of Neuromuscular Disease, Israel, 2. 28, 1996

b. な し

c. 一般学会

1) 吉田幹晴, Ahn AH, 萩原康子, Kunkel LM, 小沢鏝二郎 :

ジストロフィン結合タンパク質, シントロフィン (A1)

第68回日本生化学会大会, 仙台, 9. 16, 1995

2) 野口 悟, Bonnemann CG, Modi R, 水野裕司, 吉田幹晴, Gussoni E, McNally E, Duggan D, Angelini C, Hoffman E, Kunkel LM, 小沢鏝二郎 :

ジストロフィン結合蛋白質A3bの変異による新しい常染色体劣性筋ジストロフィー

第18回 日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 6, 1995

3) 萩原康子, 野口 悟, 水野裕司, 吉田幹晴, 小沢鏝二郎 :

$\gamma$ -サルコグリカン (35 KDa ジストロフィン結合糖タンパク質) の cDNA クローニング

第69回 日本薬理学会年会, 長崎, 3.22, 1996

C. 班会議発表

1) 吉田幹晴, 野口 悟, 萩原康子, 水野裕司, 埜中征哉, 小沢鏝二郎 :

2つの新しい SCARMD 原因遺伝子

厚生省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究」

平成7年度班会議, 東京, 12.13, 1995

2) 吉田幹晴 :

二つの新しいSCARMD原因遺伝子

厚生省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィー研究」・平成7年度総合班会議, 東京, 1.19, 1996

3) 今村道博, 小沢鏝二郎 :

脈管系に発現するユートロフィンとジストロフィン結合タンパク質

厚生省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究」

平成7年度班会議, 東京, 12.13, 1995



4) 田之倉優, 加藤有介, 春山英幸, 鈴木 厚, 野口 悟, 小沢鏝二郎:

ジストロフィンのロッドおよびC末端ドメインの構造解析

厚生省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究」

平成7年度班会議, 東京, 12.13, 1995

## 11. 代謝研究部

### 1. 研究部一年の歩み

代謝研究部では本年度も脳神経系の正常発達を支えている物質的な背景、特に神経栄養因子及びニューロン・グリア相関について、神経化学的ならびに分子生物学的な研究を進めてきた。具体的には以下の成果が得られた。

#### 1) ミクログリア由来生理活性物質に関する研究

神経細胞の発育や機能維持には、周囲に存在するグリア細胞が重要な役割を担っていることが明らかにされつつある。グリア細胞の中では、アストロサイトとオリゴデンドログリアの研究は比較的進展しているが、今一つのグリア細胞であるミクログリアに関する研究は国内外を問わず乏しいのが現状であった。当研究部ではこのミクログリアの脳内における生理機能を明らかにする目的で、本細胞が分泌する生理活性物質につき検討を加えてきた。その結果、これまでにセリンプロテアーゼのプラスミンの前駆体であるプラスミノゲン (PGn) 及びウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター (uPA) がミクログリアで産生されることを明らかにしてきた。しかしこの結果は培養ミクログリアを使用したものであることから、本年度は、実際の脳内でも両分子が発現されるかにつき顔面神経の切断モデル動物ラットを用い検討を加えた。その結果、PGn 及び uPA とも、顔面神経切断後 3 日～5 日をピークに切断側顔面神経核のミクログリアに一過性に発現することが示された。これらのことは両分子が脳内でも発現しうること、また神経繊維の再生に何らかの機能的役割を担っていることを示唆するものである。

#### 2) ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白の研究

各種神経栄養因子の作用メカニズム、特に細胞内シグナル伝達機構に関してはかなり研究が進められているものの、未だ明らかにされていない分子或いは分子カスケードが多く存在するものと考えられる。我々は、細胞内シグナル伝達に関与する新規の分子を明らかにする目的で、種々の神経栄養因子で応答する遺伝子群の探索的研究を行ってきた。その過程で、EF-ハンドを有する興味深い新規の遺伝子を明らかにした。ノザンプロット及びウエスタンプロットによる解析の結果、本遺伝子は培養ミクログリアで特異的に発現することが示された。しかし、このカルシウム結合蛋白は、正常脳ミクログリアでは発現しておらず、神経線維が再生している神経細胞の周囲で観察される活性化ミクログリアでの発現が認められた。このことは本遺伝子がミクログリアの分化や機能調節に密接な関連性があることを示唆するもので、現在解析を進めている。

#### 3) カルシウム依存性リン脂質結合蛋白の研究

我々はウシ大脳抽出物より初代培養神経細胞に対する生存維持効果を指標として新規神経栄養因子の単離同定を試みてきた。その過程で同定されたものの一つがカルシウム依存性リン脂質結合蛋白の一種であるアネキシン V である。アネキシン V は脳内でパラクライン型神経栄養因子として機能していることも明らかにされた。更に、アネキシン V の生存維持効果の機構を解明する目的で、 $\lambda$ gt11 を用いたウエスタン法によりアネキシン V と結合する蛋白のクローニングを試み、四つのポジティブクローンを得た。そのうち一つは X-linked helicase 2 に相当する cDNA であった。X-linked helicase 2 は A R T-X 症候群 (X-linked mental retardation with thalassemia) の原因遺伝子として知られており、アネキシン V の結合能との関連性が大変興味深い。

#### 4) アミロイド前駆体蛋白の脳内生理機能の研究

アルツハイマー病の病因との関わりで注目を集めているアミロイド前駆体蛋白 (A P P) の脳内における生理機能に関しては殆ど研究が進められていない。当研究部ではこの点に注目し、A P P の生理作用を

各種培養細胞を用い検討を加えている。この研究の為にはリコンビナントAPPを大量に保有することが必須であることから、今年度はまず酵母の発現系を開発しこの目的を達成した。またこの酵母で産生されたりコンビナントAPPはラット胎児大脳皮質組織片培養において著しい突起伸展活性を示した。更にAPPのどの部位にこの突起伸展活性が存在するかを検討した結果、N末部分に活性があることが示された。

平成7年4月以降これらの研究活動を支えてきたメンバーは以下の通りである。

- 〔部長〕 高新 新一
- 〔室長〕 中嶋 一行, 今井 嘉紀
- 〔流動研究員〕 広瀬 雄一 (~7.4.30), 浜之上 誠 (~8.3.31),  
町出 充 (7.4.1~7.8.31)
- 〔センター研究員〕 大澤 圭子, 石黒麻利子 (~7.9.30),  
生駒 悦子 (7.4.10~)、高村千鶴子 (7.10.1~)、小野美智子
- 〔外来研究員〕 大澤 郁朗 (ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員)  
町出 充 (7.9.1~, 科学技術特別研究員)  
下条 雅人, 石川理恵子, 菊地 義明 (7.6.1~)
- 〔研究生〕 伊東 大介, 臼杵 靖剛 (~8.3.31),  
篠田 雅彦 (7.9.1~8.3.31)

班会議などの面では高坂が以下のような活動を行った。

厚生省精神・神経疾患研究委託費

「脳神経系機能障害の防御と修復に関する開発的研究」主任研究者

文部省重点領域研究

「脳細胞の選択的死と機能分子」第3班班長

科学技術庁振興調整費

「高次脳機能の分子機構解明に向けた基盤技術の開発に関する研究」第1班班長

厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業

「痴呆疾患における異常物質沈着メカニズムの分子生物学的研究」

ヒューマンサイエンス振興財団官民共同プロジェクト第5分野テーマ4

「神経系の機能・病態の解析と医療への応用」

高度先進医療研究事業

「脳内細胞移植を用いた神経変性疾患の遺伝子治療法の開発」

(部長 高坂新一)

## A. 論文

### a. 原著

- 1) Hattori T, Takei N, Mizuno Y, Kato K and Kohsaka S :  
Neurotrophic and neuroprotective effects of neuron-specific enolase on cultured neurons from embryonic rat brain.  
Neurosci. Res. 21 : 191-198, 1995
- 2) Ishiguro M, Imai Y and Kohsaka S :  
Expression and distribution of low density lipoprotein receptor-related protein mRNA in the rat central nervous system.  
Mol. Brain Res. 33 : 37-46, 1995
- 3) Hisanaga K, Kure S, Bredesen D.E, Ikeda Y, Kohsaka S and Sharp, F.R :  
Apoptotic cell death of a temperature-sensitive central neuronal cell line.  
Brain Res. 684 : 79-86, 1995
- 4) Imai Y and Kohsaka S :  
Structure of rat annexin V gene and molecular diversity of its transcripts.  
Eur. J. Biochem. 232 : 327-334, 1995
- 5) Ohsawa I, Hirose Y, Ishiguro M, Imai Y, Ishiura S and Kohsaka S :  
Expression, purification, and neurotrophic activity of amyloid precursor protein-secreted forms produced by yeast.  
BBRC 213 : 52-58, 1995
- 6) Hamanoue M, Takemoto N, Matsumoto K, Nakamura T, Nakajima K and Kohsaka S :  
Neurotrophic effect of hepatocyte growth factor on central nervous system neurons in vitro.  
J. Neurosci. Res. 43 : 554-564, 1996

### b. 著書

- 1) 下条雅人, 高坂新一 :  
神経栄養因子と治療への応用  
脳の働きを科学する (日本化学会編), 大日本図書, pp.167-179, 1995
- 2) 高坂新一, 中嶋一行, 浜之上誠, 石黒麻利子 :  
グリア細胞と神経栄養因子  
神経細胞死 Up to Date-基礎と臨床からのアプローチ  
(吉田充男, 金澤一郎, 黒田洋一郎編), クバプロ, pp.130-142, 1995

### c. 総説

- 1) 浜之上誠, 高坂新一 :  
ニューロン, グリアの培養法  
Clinical Neuroscience 13 : 10-11, 1995
- 2) 中嶋一行, 高坂新一 :  
グリア細胞由来神経栄養因子

Clinical Neuroscience 13 : 89-92, 1995

3) 中嶋一行, 高坂新一 :

ミクログリアと病巣修復

神経研究の進歩 39 : 966-974, 1995

4) 中嶋一行, 高坂新一 :

脳損傷とグリア細胞

Physicians' Therapy Manual 8 : 1, 1996

d. その他

1) W. J. ストライト, C. A. キンケイド・コルトン (翻訳 高坂新一)

脳の免疫系を担うミクログリア

日経サイエンス 26 : 38-45, 1996

2) 高坂新一 :

座談会 Alzheimer 病はどこまでわかったか

臨床雑誌内科 77 : 941-950, 1996

3) 高坂新一 :

神経系細胞のアポトーシス 序文

神経研究の進歩 40 : 171-172, 1996

B. 学会発表

a. 特別講演・シンポジウム

1) Hamanoue M, Takemoto N, Matsumoto K, Nakamura T, Nakajima K and Kohsaka S :

Neurotrophic activity of Kringle-factors in the CNS.

Nagoya Symposium The 2nd Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan and U.K. 名古屋、4. 1, 1995

2) 高坂新一 :

神経栄養因子と神経細胞死

第24回日本医学会総会パネルディスカッション、名古屋、4. 8, 1995

3) 高坂新一 :

ニューロトロフィックファクター等の分離技術および機能の解析技術の開発

平成6年度ヒューマンサイエンス振興財団研究成果シンポジウム

東京、5. 11, 1995

4) Kohsaka S :

Neurotrophic effect of Kringle-factors on the CNS neurons.

IBRO Satellite Symposium: CNS Reconstruction

京都、7. 8, 1995

5) 高坂新一 :

ミクログリアと脳機能異常

国立精神・神経センター神経研究所・大阪大学蛋白質研究所ジョイントセミナー

「脳神経系の機能発現とその異常」、東京、10.13, 1995

6) 高坂新一 :

グリア細胞の脳内機能と神経疾患

千里ライフサイエンスセミナー「グリア細胞の最前線－病態との関連－」

東京, 10. 27, 1995

7) 高坂新一 :

中枢神経修復におけるグリア細胞の役割

JRDC異分野研究者交流フォーラム「医療と科学技術－神経系機能の回復・再建」

蔵王, 1.26, 1996

8) Kohsaka S, Nakajima K and Hamanoue M :

Functional implication of secretory proteases derived from microglia in the central nervous system.

International Symposium on "Ischemia, Cytokines and Cellular Mobilization in the Brain", Tokyo, 3.30, 1996

b. 国際学会

1) Hamanoue M, Takemoto N, Matsumoto K, Nakamura T, Nakajima K and Kohsaka S :

Neurotrophic effects of hepatocyte growth factor on the CNS neurons.

15th ISN Biennial Meeting, Kyoto, 7.4, 1995

2) Ishiguro M, Imai Y and Kohsaka S :

Distribution of low density lipoprotein receptor-related protein mRNA in the rat central nervous system.

15th ISN Biennial Meeting, Kyoto, 7.4, 1995

3) Nakajima K, Reddington M, Kohsaka S and Kreutzberg GW :

Induction of urokinase-type plasminogen activator in the rat facial nucleus by axotomy of the facial nerve.

15th ISN Biennial Meeting, Kyoto, 7.4, 1995

4) Nakajima K, Hamanoue M, Wada K and Kohsaka S :

$\alpha$ -Enolase as a plasminogen-binding protein of cultured neuron.

25th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, 11.13, 1995

5) Kohsaka S, Nakajima K and Hamanoue M :

Functional implication of secretory proteases derived from microglia in the central nervous system.

International Symposium on "Ischemia, Cytokines and Cellular Mobilization in the Brain", Tokyo, 3.30, 1996

c. 一般学会

1) 大澤郁朗, 広瀬雄一, 石黒麻利子, 高坂新一 :

酵母による組換え $\beta$ アミロイド前駆体蛋白の生産とその神経栄養活性

第10回神経組織の成長・再生・移植研究会 学術集会, 東京, 6.3, 1995

2) 中福雅人, 金子忠広, 広瀬雄一, 高坂新一, 中村 俊 :

多能性神経幹細胞の増殖と分化の分子機構の解析

第10回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 東京, 6.3, 1995

- 3) 中嶋一行, Martin Reddington, 高坂新一, Georg W. Kreutzberg :  
ラット顔面神経切断により誘導される顔面神経核のプラスミノージェン  
アクチベーターについて

第38回日本神経化学学会大会, 京都, 7.1, 1995

- 4) 浜之上誠, 竹本なぎさ, 松本邦夫, 中村敏一, 中嶋一行, 高坂新一 :  
クリングル構造を持つ神経栄養因子

第38回日本神経化学学会大会, 京都, 7.1, 1995

- 5) 大澤郁朗, 高坂新一 :

ラット胎仔脳でのFGFによるMAPキナーゼの活性化

第68回日本生化学学会大会, 仙台, 9. 16, 1995

- 6) 伊東大介, 今井嘉紀, 大澤圭子, 高坂新一 :

ミクログリア特異的 calcium 結合蛋白の解析

第68回日本生化学学会大会, 仙台, 9. 18, 1995

- 7) 中嶋一行, 浜之上誠, 鷺見悦子, 高坂新一 :

ニューロンのプラスミノージェン結合蛋白としての $\alpha$ エノラーゼの役割

第68回日本生化学学会大会, 仙台, 9. 18, 1995

- 8) 今井嘉紀, 伊東大介, 大澤圭子, 高坂新一 :

新規17kDa EFハンドたんぱく質のcDNAクローニングおよび解析

第18回日本分子生物学会大会, 名古屋, 12.6, 1995

- 9) 広瀬雄一, 高坂新一, 戸谷重雄 :

アミロイド前駆体蛋白の生理作用と神経組織修復との関連性

日本神経外傷研究会, 大阪, 3.15, 1996

- 10) 臼杵靖剛, 井ノ口仁一, 浜之上誠, 高坂新一 :

L-threo-PDMPによるスフィンゴ糖脂質合成促進活性と神経栄養因子活性

日本薬学会, 石川, 3.28, 1996

### C. 班会議発表

- 1) 高坂新一, 町出 充 :

神経細胞の成熟と生存維持に関わる神経栄養因子の解析

科学技術振興調整費「高次脳機能の分子機構解明に向けた基盤技術の開発に  
関する研究」・平成7年度第1回全体班会議, 東京, 9.6, 1995

- 2) 今井嘉紀, 伊東大介, 大澤圭子, 高坂新一 :

活性化ミクログリアに特異的な新規EFハンドたんぱく質の解析

文部省重点領域「脳細胞選択死」・平成7年度班会議, 東京, 12.15, 1995

- 3) 中嶋一行, 生駒悦子, 劉 永茂, 菊地義明, 浜之上誠, 高坂新一 :

神経再生時におけるミクログリア由来プロテアーゼの産生調節

厚生省精神・神経疾患研究委託費「脳神経系機能障害の防御と修復に関する開発的研究」  
・平成7年度班会議, 東京, 12.16, 1995

4) 大澤郁朗, 高村千鶴子, 高坂新一 :

アミロイド前駆体蛋白の脳内生理機能の解析

厚生省長寿科学総合研究老年病分野「痴呆疾患における異常物質沈着メカニズムの分子生物学的研究」・平成7年度班会議, 東京, 2.14, 1996

5) 中嶋一行, 生駒悦子, 高坂新一 :

神経再生に伴うミクログリアの機能調節

ヒューマンサイエンス官民共同基礎研究第5分野第4テーマ「神経系の機能・病態の解析と医療への応用」・平成7年度班会議, 東京, 3.8, 1996

6) 町出 充, 高坂新一 :

ニューロンの成熟と生存維持に関わる神経栄養因子の解析

科学技術振興調整費「高次脳機能の分子機構解明に向けた基盤技術の開発に関する研究」  
・平成7年度第2回全体班会議, 東京, 3.15, 1996



## 12. 免疫研究部

### 1. 研究部一年のあゆみ

平成7年度に研究に参加したのは、松田義宏（室長）、竹内 保（研究員）、尾花 智（流動研究員）、今田美恵（流動研究員）、Marcus Wenner（STA Fellow）、小糸寿美（センター研究員）、宮澤仁志（センター研究員）、田村浩男（研究生）、葛原博幸（研究生）、川村則行（精神保健研究所室長、併任研究員）、三木明子（東京大学大学院生）であり、免疫系細胞間相互作用のみにとどまらず、神経系の細胞間にみられる相互作用機構や、神経系による免疫系の調節機構解明へのアプローチを進めた。客員研究員として、矢倉英隆（東京都神経科学総合研究所）、古川昭栄（岐阜薬科大学）、原 栄一（埼玉県がんセンター）、石川博通（慶応義塾大学）を迎え、共同研究を含めた積極的な研究交流を行った。免疫学の基礎技術習得の目的で、荷村かおり（東京大学大学院生）、山崎靖夫（ソニー株式会社）が、また研究補助に古沢雅子が参加した。当研究部では、細胞間相互作用を介した免疫応答の細胞性機構の解明を基礎に、自己反応性リンパ球の出現機序を明らかにし、神経系をも巻き込む自己免疫性反応の発動機序の解析と、自己免疫疾患の予防・治療の方法を開発することを目標に研究を進めている。

竹内らが中心になって研究を進めてきたマウス胸腺上皮細胞上の新しい機能蛋白HS9抗原は、胸腺上皮細胞上でのT細胞の初期分化に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。この蛋白のcDNAクローニングに成功し、また宮澤らによってゲノム遺伝子のクローニングがほぼ完成した。現在遺伝子導入・遺伝子破壊マウスの作成を進めているが、近くその機能が明らかにできると考えている。この遺伝子が胸腺上皮細胞のみならず、中枢神経細胞にも発現されていることもわかっており、今後の研究の進展に期待がかかる。今田、尾花、宮澤らと、遺伝子工学研究部石井、武田らとの共同研究で、筋肉内に移植発現される遺伝子産物に対する免疫反応の制御に関する研究を進めた。宿主が欠損している遺伝子が外来的に導入発現されると、宿主はこれを異物と認識し、排除する方向に働く。これは、将来遺伝子治療法を成功させるために、免疫学的な人為的制御が要求される重要課題である。今年度は、種々サイトカイン遺伝子を用いて導入遺伝子の発現延長を試み、興味ある成果がえられた。松田、小糸らは、神経系の細胞間相互作用に係わる分子と考えられているミエリン関連糖蛋白（MAG）の機能と遺伝子発現機序を解析している。可溶性MAG-IgGキメラ分子が神経突起の進展作用を持つことが判った。また神経細胞と非神経細胞との接触によって、MAGを含めた種々ミエリン関連遺伝子の発現制御が認められることも明らかになってきた。川村、Wennerらを中心に、神経系による免疫系の制御の分子機序を明らかにする研究を進めている。中枢への電気刺激がおよぼす免疫機能への効果については、外側視床下部への電気刺激がNK細胞活性を増強するという新知見が得られたし、また種々神経ペプチドがヘルパーT細胞活性を制御することを明らかにすることができた。

免疫生物学を基礎にした新しいプロジェクトで研究を始めて6年がすぎた。細胞間相互作用を支配する分子機構を明らかにし、種々免疫学的疾患の予防・治療の方法を探ることを研究テーマとしているが、今後は各プロジェクトを統合する方向で更なる発展を目指し研究に励みたい。

（部長 山元 弘）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Takeuchi T, Tamamoto T, Tamura H, Yamamoto H :  
Characterization of a 50kDa surface membrane protein on thymic epithelial cells as an important factor for early T cell development  
Int Immunol, 7 : 583-590, 1995
- 2) Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, Yamamoto H, Mikoshiba K :  
The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons  
Neuron, 14 : 899-912, 1995
- 3) Sakuragawa N, Tohyama J, Yamamoto H :  
Immunostaining of human amniotic epithelial cells : possible use as a transgene carrier in gene therapy for inborn errors of metabolism  
Cell Transpl, 4 : 343-346, 1995
- 4) Komano H, Fujiura Y, Kawaguchi M, Matsumoto S, Hashimoto Y, Obana S, Mombearts P, Tonegawa S, Yamamoto H, Itohara S, Nanno M, Ishikawa H :  
Homeostatic regulation of intestinal epithelia by intraepithelial  $\gamma \delta$  T cells  
Proc Natl Acad Sci USA, 92 : 6147-6151, 1995
- 5) Takahashi S, Yamamoto H, Matsuda Z, Ogawa M, Yagyu K, Taniguchi T, Miyata T, Kaba H, Higuchi T, Okutani F, Fujimoto S :  
Identification of two highly homologous presynaptic proteins distinctly localized at the dendritic and somatic synapses  
FEBS Lett, 368 : 455-460, 1995
- 6) Obana S, Miyazawa H, Hara E, Tamura T, Nariuchi H, Takata M, Fujimoto S, Yamamoto H :  
Induction of anti-tumor immunity by mouse tumor cells transfected with mouse interleukin-12 gene  
Jpn J Med Sci Biol, 48 : 221-236, 1995
- 7) Iwakami N, Kikuchi A, Kunishita T, Yamamoto H, Nonaka I, Kamo I :  
Analysis of lymphoproliferative cytokines produced by thymic myoid cells  
Immunology, 87:108-112, 1996
- 8) Matsuda Y, Okitsu A, Sato S, Koito H, Yamamoto H :  
Soluble myelin-associated glycoprotein-immunoglobulin G1 chimera protein promotes neurite outgrowth from mouse cerebellar neurons  
Neurosci Lett, 205:87-90, 1996
- 9) Matsutani H, Matsuda Y, Nagai K, Nakagawa H :  
Effect of  $\Omega$ -conotoxin, a calcium channel blocker, on the circadian rhythm in rats  
Biol Rhythm Res 26 : 573-581, 1995

## b. 著 書

- 1) 山元 弘, 古賀律子, 荒畑喜一 :  
免疫応答の惹起-抗原の選定と準備  
バイオマニュアルUPシリーズ「免疫研究の基礎技術」, 高津聖志, 瀧 伸介編, 実験医学別冊,  
羊土社, pp80-89, 1995
- 2) 山元 弘 :  
胸腺ストローマ細胞  
「KEY WORD 1996-'97 炎症・免疫系」, 柏崎禎夫, 室田誠逸, 垣生園子編, 先端医学社,  
pp60-61, 1996

## c. 総 説

- 1) 尾花 智, 山元 弘 :  
経口トレランスと $\gamma\delta$ 型T細胞  
臨床免疫, 27:1109-1113, 1995
- 2) 竹内 保 :  
胸腺T細胞とストローマ細胞との相互作用に関わる分子群  
臨床免疫, 27:1179-1185, 1995
- 3) 田村浩男, 川村則行 :  
神経ペプチドによるT細胞機能の修飾  
臨床免疫, 28:260-264, 1996

## B. 学会発表

### a. 国際学会

- 1) Takeuchi T, Tamamoto T, Yamamoto H :  
Molecular characterization of a novel thymic stromal cell antigen involved in the early T  
cell development  
9th International Congress of Immunology, San Francisco, USA, Jul, 1995
- 2) Kawamura N, Tamura H, Ishikawa T, Ago Y, Yamamoto H :  
Differential effects of neuropeptides on T cell function  
9th International Congress of Immunology, San Francisco, USA, Jul, 1995.

### b. シンポジウム

- 1) Wenner M, Kawamura N, Yamamoto H, Ago Y, Ishikawa T, Yamazaki Y :  
Acute electrical stimulation of lateral hypothalamus increases NK activity in rats  
International Symposium on Psycho-Neuro-Immunology and Cancer, Sapporo, Jul,  
1995
- 2) Matsuda Y, Koito H, Yamamoto H :  
Soluble myelin-associated glycoprotein-immunoadhesin promotes neurite growth  
International Symposia on Myelin and Myelin Forming Cells, Okazaki, Jul, 1995
- 3) Yamamoto H, Kawamura N, Wenner M :

Control of Th1/Th2 cells by neuropeptides

5th Naito Conference on Neuro-Immuno-Endocrine Networks (II), Gifu, Oct, 1995

- 4) Wenner M, Kawamura N, Ago Y, Ishikawa T, Yamazaki Y, Yamamoto H :  
Acute electrical stimulation of lateral hypothalamus increases NK activity in rats  
5th Naito Conference on Neuro-Immuno-Endocrine Networks (II), Gifu, Oct, 1995
- 5) Kawamura N, Wenner M, Kiuchi T, Yamamoto H, Ishikawa T, Yamazaki Y, Ago Y :  
Immune alteration due to various psychosocial factors  
2nd International Congress of Psycho-oncology, Kobe, Oct, 1995
- 6) Yamamoto H, Miyazawa H, Imada M, Takeuchi T :  
Molecular characterization of novel antigens of thymic epithelial cells involved in early T cell development  
Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, "Lymphocyte Activation",  
Hilton Head Island, SC USA, Mar, 1996

c. 一般学会

- 1) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘 :  
可溶性 Myelin-associated glycoprotein (MAG) の神経突起伸展促進作用  
第38回日本神経化学会大会, 京都, 7.1, 1995
- 2) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘 :  
ミエリン関連糖タンパク質 (MAG) 発現のオリゴデンドロサイト-ニューロン相互作用による促進  
第68回日本生化学会大会, 仙台, 9.16, 1995
- 3) 原 栄一, 坂本裕彦, 西村仁志, 楮本清史, 尾花 智, 山元 弘, 井上賢一 :  
腫瘍細胞に対する随伴免疫現象について  
第54回日本癌学会総会, 10.4, 1995
- 4) 井上賢一, 西村仁志, 楮本清史, 尾花 智, 山元 弘, 原 栄一 :  
h-TNF $\alpha$  遺伝子導入腫瘍細胞により誘導される CTL の甲状腺内に移植された colon 26 に対する治療効果  
第54回日本癌学会総会, 10.4, 1995
- 5) 山元 弘, 尾花 智, 宮澤仁志, 原 栄一 :  
マウスインターロイキン-12遺伝子発現細胞を用いた腫瘍免疫応答の増強  
第54回日本癌学会総会, 10.5, 1995
- 6) 竹内 保, 山元 弘 :  
胸腺内 T 細胞分化に係わる上皮細胞上の新しい抗原遺伝子の解析  
5th Kyoto T Cell Conference, Kyoto, 10.5, 1995
- 7) 駒野 肇, 糸原重美, 山元 弘, 南野昌信, 石川博通 :  
 $\gamma$   $\delta$  T 細胞による腸管上皮細胞発達分化の統御  
第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11.28, 1995
- 8) 尾花 智, 宮澤仁志, 原 栄一, 田村敏生, 成内秀雄, 山元 弘 :  
マウスインターロイキン-12遺伝子発現細胞の樹立と細胞性免疫応答の増強効果  
第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11.28, 1995

9) 竹内 保, 宮澤仁志, 今田美恵, 山元 弘 :

胸腺上皮細胞表面分子 (H S 9) 遺伝子 (N14) の構造と機能  
第25回日本免疫学会総会学術集会, 福岡, 11.28, 1995

#### C. 班会議発表

1) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘 :

ニューロンとの接触による培養オリゴデンドロサイトにおけるミエリン関連糖タンパク質 (MAG) の発現誘導

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 平成7年度班会議, 東京, 1.23, 1996

2) 山元 弘 :

ヘルパー T細胞サブセットの偏倚誘導

ヒューマンサイエンス振興財団, 健康管理・免疫低下防止研究事業班会議, 東京, 2.9, 1996

## 13. 遺伝子工学研究部

### 1. 研究部一年の歩み

研究経過を中心に平成7年度の活動を以下に報告する。

#### 1) 分子遺伝学を基礎とした神経系の形成、機能の研究

研究室の開設以来、ショウジョウバエの突然変異体を作成し、変異表現型の解析により神経系に異常が認められる系統を分離し、その分子遺伝学的解析により新しい遺伝子のクローニングとその機能の解析を進めてきたが、その成果が大きく実った年であった。

神経軸索の異常より同定されたホメオボックスをもつ遺伝子：prospero の遺伝子産物（pros 蛋白）が神経幹細胞の細胞分裂に伴い、Ganglion Mother Cell（GMC）が発芽する位置（細胞の basal 側）の細胞膜の直下に三ヶ月状に集積し、ついで細胞膜直下に局在したまま新しく発生したGMCに分配され、細胞質分裂の完了後に核に移行することを発見し、神経幹細胞で合成された pros 蛋白が細胞分裂に伴って娘細胞の一方にのみ分配され、そこで機能することにより、一つの母細胞から2つの異なる娘細胞ができることを明らかにした。さらに、pros 蛋白の不等分配に必要な蛋白上の配列、“非対称領域”を決定した。細胞が増殖しながら多様な細胞が形成される発生において、細胞分裂により異なる二つの細胞が生まれる非対称分裂は最も基本的な過程であり、他の系でも同様のことが報告され、1995年度の後半の世界のトピックスの一つとなった。なお、本研究を推進してくれた平田丞君がこの研究により医学博士号を授与され、大学院修了に伴い、北里大学医学部に転出した。また、同僚の中腰君は10月より“さきがけ21”研究員となった。

行動変異により同定した hikaru genki (hig) 遺伝子産物がシナプス間隙に存在すること、さらに hig 蛋白質がシナプス形成に関与していることを示唆する結果を得て論文としてまとめた。hig 遺伝子の同定、発現、機能解析を進めてくれた星野君は上原財団のサポートにより9月よりスタンフォード大学に留学した。また、第2の行動変異体の分子遺伝学的解析により同定された分子の構造解析、特異抗体による発現部位の同定が進められ、前シナプスに局在することが明らかとなった。現在、シナプスにおける機能を検討している。

#### 2) 筋細胞分化の分子機構の解析

筋芽細胞から筋管細胞への分化に伴い細胞が融合するが、この融合を制御する分子は長らく不明であったが、精子と卵子の融合に機能すると推定される分子のホモログとして筋細胞よりメルトリン $\alpha, \beta, \gamma$ を同定した。メルトリン $\alpha$ の活性型と推定される分子を筋芽細胞で強制発現すると融合が促進されることから、融合に機能することが示唆されているが、詳細は今後の課題となっている。なお、爆弾テロ事件のさなかにイスラエルで開かれた筋発生のミーティングで藤沢室長がメルトリンについて発表し、高い評価を得た。東大農学部大学院生の土佐君が研究に協力してくれた。

筋細胞分化における増殖と分化の選択機構の解析を目的に研究を行ってきた吉田君がH S財団のポストドクとなり、東大医学部大学院生の吉田直子さんが4月より参加した。

#### 3) 遺伝子治療を中心とした新しい研究室のセットアップ

10月より遺伝子治療を推進するために新しい室長のポジションがきた。遺伝子工学の研究室には新たなグループを受け入れる余裕が全く無かったことから、ちょうど空いていた本館5階南に実験室をセットアップし、疾病研究第1部の武田室長が室長となり、研究を開始した。筋ジストロフィーの遺伝子治療が中心課題であるが、ジストロフィン遺伝子の性質、体全体の筋肉細胞への遺伝子導入など、困難が多いプロジェクトであり、遺伝子治療を実現するためにはこれまで考えられてきたこととは違う新しい発想が必要であ

ろう。石井，小林，亀谷，宮越の4人が共同実験者として参加する事となった。

一方，挿入突然変異により個体老化の分子機構解明に迫るために極めて重要と推定される変異表現型を示すマウスが分離された。その原因遺伝子を解明するために解析チームに群馬大学内科より松村，相沢の二人が新たに加わり，原因遺伝子の解析を進めているところである。疾患モデルの開発，発生や神経機能の解析を目指して，遺伝子ノックアウトをどんどん進めており，成果が得られつつある。なお，共同研究者として高橋（東北大）奥田（埼玉医大），脇本（田辺製薬），張替（ベッセルリサーチ）が新たに参加した。自治医大卒業生の島崎君が研修の機会を得て，一年間を過ごした。

- 4) COEの経理事務をはじめ，事務量が増大したこともあって，12月より青木さんを秘書として採用し，経理，事務書類等の処理を引き受けて頂いた。

## 平成7年度の研究業績

### 2. 研究業績

#### A. 論文

##### a. 原著

- 1) Hoshino M, Suzuki E, Nabeshima Y, and Hama C :  
Hikaru genki protein is secreted into synaptic clefts from an early stage of synapse formation in *Drosophila*.  
*Development*, 122 : 589-597, 1995
- 2) Yoshida S, Fujisawa-Sehara A, Taki T., Arai K. and Nabeshima Y :  
Lysophosphatidic acid and bFGF control different modes in proliferating myoblasts.  
*J. Cell Biol.*, 132 : 181-193, 1996
- 3) Yagami-Hiromasa T, Sato T, Kurisaki T, Kamijo K, Nabeshima Y and Fujisawa-Sehara A :  
A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion  
*Nature*, 377 : 652-656, 1995
- 4) Hirata J, Nakagoshi H, Nabeshima Y and Matsuzaki F. :  
Asymmetric segregation of the homeodomain protein Prospero during *Drosophila* development.  
*Nature*, 377 : 627-630, 1995

##### b. 著書

- 1) 鍋島陽一 :  
筋収縮蛋白遺伝子の構造と発現  
*筋肉病学*, 南江堂, 339-350, 1995

##### c. 総説

- 1) 鍋島陽一 :  
筋発生の分子機構 -MyoDファミリーの機能を中心として-  
*蛋白質, 核酸, 酵素*, 40 : 101-113, 1995
- 2) 吉田松生, 鍋島陽一 :  
筋細胞をモデルとした増殖と分化の選択機構の解析  
*発生工学 特集 転写因子ネットワーク* 781-788, 1995
- 3) 鍋島陽一 :  
筋疾患, 筋発生研究のモデル動物の開発  
*蛋白質, 核酸, 酵素 増刊号「トランスジェニック動物」* 2197-2203, 1995
- 4) 鍋島陽一 :  
筋細胞分化の遺伝子制御ネットワーク  
*The Bone 「硬組織細胞と分子発生生物学」* 10 : 97-106, 1996
- 5) 鍋島陽一 :



筋細胞分化の遺伝子制御ネットワーク

蛋白質, 核酸, 酵素 増刊号「遺伝子機能と転写因子」41: 1008-1017, 1996

6) 武田伸一, 鍋島陽一 :

筋ジストロフィー

蛋白質, 核酸, 酵素 増刊号「遺伝子治療」40, 2765-2771, 1995

7) 石井亜紀子, 武田伸一, 鍋島陽一 :

筋細胞

実験医学別冊「遺伝子治療の基礎技術」172-179, 1996

8) 浜 千尋

シナプス分化の分子機構

実験医学, 14 : 551-557, 1996

9) 黒尾 誠 :

高血圧の発症と諸遺伝子—Na/H逆輸送担

循環器科 37 : 134-139, 1995

10) 黒尾 誠 :

筋分化誘導遺伝子

循環器用語解説集・基礎編 先端医学社, 18-19, 1995

11) 黒尾 誠 :

トランスジェニックマウスとノックアウトマウス

循環器用語解説集・基礎編 先端医学社 112-115, 1995

12) 黒尾 誠 :

膜輸送蛋白異常症—Na/H逆輸送蛋白

日本臨床 54 : 607-611, 1996

13) 黒尾 誠 :

高血圧の分子生物学と発症機構—Na/H交換系

メディカル用語ライブラリー 高血圧 羊土社, 68-69, 1995

14) 黒尾 誠 :

Na/H逆輸送系と高血圧

内科 76 : 169-174, 1995

d. その他

1) 鍋島陽一 :

HLHファミリー 用語ライブラリー「細胞内シグナル伝達」1792-175, 1995

2) 鍋島陽一 :

Myo Dファミリー Bio Science 用語ライブラリー「転写因子」168-170, 1995

3) 鍋島陽一 :

現代の生命科学シリーズ 丸山工作 監修 分担執筆 講談社, 1995

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 鍋島陽一 :  
筋細胞分化と MyoD ファミリーの機能  
日本医学会総会シンポジウム「疾患の病因・病態解析とジーンターゲットイング」  
名古屋, 4. 9, 1995
- 2) 鍋島陽一 :  
筋細胞分化の遺伝子制御ネットワーク  
文部省重点領域「遺伝子制御ネットワーク」公開シンポジウム 仙台, 7. 7, 1995
- 3) Yoshida S, Fujisawa-Sehara A, and Nabeshima Y :  
Control of growth and differentiation of muscle cells by extracellular Signals: Role of Gi-  
and Receptor Tyrosine Kinase- Mediated Mitogens.  
第68回日本生化学会大会シンポジウム「細胞の分化と機能発現の分子機構—転写因子を中心として—  
仙台, 9. 16, 1995
- 4) 鍋島陽一, 星野幹雄, 浜 千尋 :  
突然変異体の解析を基礎としたシナプスの分子生物学的研究  
国立精神・神経センター神経研究所・大阪大学蛋白研究所ジョイントセミナー  
「脳神経系の機能発現とその異常」東京, 10.13, 1995
- 5) 鍋島陽一 :  
発生工学による疾患研究の将来：遺伝子素因の研究  
第25回ニューマンサイエンス基礎研究セミナー「トランスジェニック動物研究の現状」  
東京, 11. 21, 1995
- 6) 武田伸一 :  
 $\mu$ G 下における骨格筋蛋白遺伝子の発現  
第41回日本宇宙航空環境医学会総会 シンポジウム「ニューロラブ計画に向けて」,  
名古屋, 11.15, 1995
- 7) TAKEDA S. :  
“Effective gene transfer into skeletal muscle using adenoviral vector”  
International Workshop between Japan and France “Molecular Biology of Muscular  
Dystrophy”  
Tokyo, 1. 18, 1996
- 8) 武田伸一 :  
神経疾患の遺伝子治療  
新技術事業団「異分野研究者交流フォーラム」「医療と科学技術—神経系機能の回復, 再建  
東京, 1. 15, 1996
- 9) 武田伸一 :  
筋ジストロフィーの遺伝子治療—現状と展望  
第19回全国筋ジストロフィー広島大会『平成7年度・患者と家族の研修会』  
広島, 10. 14, 1995
- 10) Yagami-Hiromasa T., Kurisaki T, Sato T, Nabeshima Y and Fujisawa-Sehara A :

A novel member of metalloproteinase-disintegrin family participates in myoblast fusion.  
The 6th Naito Conference, "Morphogenesis Program : Patterning of Multicellular Organism", Gifu, 11. 2, 1995

11) 松崎文雄 :

神経発生における非対称分裂

第1回COEセミナー「発生神経生物学研究の新たなパラダイム」東京, 2. 20, 1996

12) 松崎文雄 :

細胞分化の新しいメカニズム : 転写因子の非対称分配

東北大学加齢医学研究所セミナー「神経発生学に関する最新の研究成果」仙台, 3. 18, 1996

b. 国際学会

1) Hirata, J., Goto, S., Nakagoshi, H., Nabeshima, Y., Matsuzaki, F. :

Asymmetric segregation of a transcription factor, prospero, during cell divisions of neuronal and endodermal stem cells

Neurobiology of Drosophila, Cold Spring Harbor, 10. 7, 1995

2) Hoshino M, Suzuki E, Nabeshima Y, Hama C :

Hikaru genki protein is secreted into synaptic clefts and functions during synaptogenesis in Drosophila

Cold Spring Harbor Meeting on Neurobiology of Drosophila. Cold Spring Harbor, NY, 10. 9, 1995

3) Yagami-Hiromasa T, Kurisaki T, Sato T, Nabeshima Y and Fujisawa-Sehara A :

A novel member of metalloproteinase-disintegrin family participates in myoblast fusion.

EMBO Workshop on Myogenesis and Molecular Genetics of Neuromuscular Diseases, Ein-Gedi, Israel, February 25-March 1, 1996.

c. 一般学会

1) 八神貴子, 佐藤智美, 栗崎知浩, 鍋島陽一, 藤沢淳子 :

筋形成に関わる遺伝子 meltrin のクローニング

第48回日本細胞生物学会年会, 仙台, 10. 19, 1995

2) 栗崎知浩, 八神貴子, 佐藤智美, 鍋島陽一, 藤沢淳子 :

筋管形成に関わる新しい Metalloprotease-disintegrin Family のクローニング

第48回日本細胞生物学会年会, 仙台, 10. 19, 1995

3) 八神貴子, 佐藤智美, 栗崎知浩, 鍋島陽一, 藤沢淳子 :

筋形成に関わる遺伝子 meltrin  $\alpha$

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 6, 1995

4) 栗崎知浩, 八神貴子, 佐藤智美, 鍋島陽一, 藤沢淳子 :

筋管形成に関わる新しい Metalloprotease-disintegrin Family のクローニング

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12.6, 1995

5) 星野幹雄, 鈴木えみ子, 鍋島陽一, 浜 千尋 :

シナプス間隙に局在する hikaru genki タンパク質はシナプス形成に関与する

第28回日本発生生物学会年会, 名古屋, 5. 29, 1995

- 6) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 西郷 薫, 鍋島陽一, 浜 千尋 :

ショウショウバエの hikaru colorin 遺伝子の産物は前シナプスの細胞質の限定された領域に局在する

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 8, 1995

- 7) 平田 丞, 中越英樹, 鍋島陽一, 松崎文雄 :

神経分化を制御する転写因子 prospero は細胞分裂にともなって標的細胞へ輸送される

日本発生生物学会28回大会, 名古屋, 5. 29, 1995

- 8) 平田 丞, 中越英樹, 鍋島陽一, 松崎文雄 :

ショウジョウバエの発生における転写因子 prospero の細胞分裂に伴う非対称分配

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 6, 1995

- 9) 中越英樹, 星美奈子, 鍋島陽一, 松崎文雄 :

視覚認識行動の突然変異体 S H255の解析

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 6, 1995

- 10) 宮越友子, 小林 慶, 武田伸一 :

心筋・骨格筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節機構

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 7. 12, 1995

- 11) 江隅英作, 鍋島曜子, 高橋秀治, 嶋崎晴雄, 鍋島陽一 :

Myogenin を欠失したマウスの変異表現型 (Ⅲ)

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 8. 1995

- 12) 吉田松生, 吉田直子, 藤沢淳子, 鍋島陽一 :

Lysophosphatidic Acid と bFGF による MyoD の制御

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12.8, 1995

- 13) 黒尾 誠, 松村 穰, 川口 浩, 要 匡, 岩崎 仁, 永井良三, 鍋島陽一 :

挿入突然変異により早期老化を呈するトランスジェニックマウスの解析

第18回日本分子生物学会年会 12. 7, 1995

- 14) 相澤宏樹, 黒尾 誠, 松村 穰, 鍋島陽一, 須賀達夫, 永井良三 :

挿入突然変異により動脈硬化と多彩な老化現象を呈するトランスジェニックマウスの表現型の解析

第60回日本循環器学会総会 1996

- 15) 黒尾 誠, 鍋島陽一, 芦田映直, 廣井透雄, 矢崎義雄, 藤守由美, 宮岸 明, 永井良三 :

Na/H逆輸送担体(NHE)を過剰発現するトランスジェニックマウスの病態解析

第33回日本臨床代謝学会学術総会 1996

### C. 班会議等

- 1) 鍋島陽一 :

筋細胞分化の遺伝子制御ネットワーク

文部省重点領域研究「細胞の機能分化に関わる遺伝子制御ネットワーク」班会議

河口湖 平成7年9月29日

- 2) 鍋島陽一 :

標的遺伝子組み換えの神経・筋疾患モデルマウス作成への応用

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発・供給に関する研究」班会議 東京，平成7年12月14日

3) 浜 千尋，鍋島陽一：

行動変異の解析により分離された新しい神経機能分子

厚生省精神・神経疾患委託費「神経疾患の病態解明に関する分子遺伝学的研究」班会議  
東京，平成7年12月22日

4) 鍋島陽一：

筋肉系をモデルとした形態形成機構の研究

文部省重点領域研究「形態形成の調節機構」班会議 仙台 平成8年1月6日

5) 鍋島陽一：

文部省重点領域研究「標的遺伝子組み換えによる生体機能の研究」班会議

北九州市 平成8年1月12日

6) 鍋島陽一：

新たに得られた突然変異マウスの興味ある変異表現型

厚生省精神・神経疾患委託費「筋ジストロフィー研究」総合班会議  
東京 平成8年1月19日

7) 鍋島陽一：

エンハンサートラップ法の応用を含む神経高次機能解析系の開発

科学技術庁「新しい動物実験系開発のための基盤技術の研究」班会議  
東京 平成8年2月15日

8) 鍋島陽一：

挿入突然変異によって得られた早期老化を呈するマウスの変異表現型

文部省重点領域研究「心筋機能、分化」研究班会議  
東京 平成8年2月17日

9) 鍋島陽一，武田伸一：

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療に関する基礎的研究

厚生省高度専門医療研究費「遺伝子治療臨床研究」班会議  
東京，平成8年3月7日

10) 武田伸一，石井亜紀子，萩原康子，山元 弘：

アデノウイルス・ベクターを用いた骨格筋細胞に対する遺伝子導入

筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究班会議  
東京，平成7年12月

11) 武田伸一，宮越友子，小林 慶：

心筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節機構

文部省科学研究補助金重点領域研究 心筋細胞分化の機能  
平成7年度班会議，平成8年2月16日

12) 武田伸一：

体節由来間質幹細胞の分化制御の研究

科学技術振興調整費「臓器・組織再生システムのための基盤技術の研究」  
平成7年度第2回全体班会議，平成8年3月

13) 藤沢淳子

筋形成に関わる新しい膜タンパク質 Meltrin

文部省重点領域研究，細胞の機能分化に関わる遺伝子制御ネットワーク 班会議

河口湖，平成7年9月29日

14) 藤沢淳子：

筋形成に関わる新しい膜タンパク質 Meltrin

厚生省精神神経疾患，筋ジストロフィー研究第1，第5合同班会議

東京，平成7年12月13日

15) 松崎文雄：

ショウジョウバエの発生における転写因子 prospero の細胞分裂に伴う非対称分配

文部省重点領域研究 形態形成の調節機構 平成7年度合同班会議

仙台，1. 5, 1996

## 14 モデル動物開発部

### 1. 研究部一年の歩み

当研究部は、種々の神経・筋疾患の病因解明や治療法の確立のために有用な疾患モデル動物の確立とそれに関連する基盤技術の開発を研究課題としている。本年度も以下のような遺伝性及びウイルス性神経疾患モデル動物の特性解析やそれらの有用性について検討し、さらに、本年度より生殖細胞の発生分化に関する研究の一環として、東北大学農学部分子生物学教室との共同研究によりニワトリ胚卵巣の不等分化を支配する性ステロイドホルモン合成系とエストロジェン受容体の遺伝子発現とその制御に関する研究を始めた。

軸索ジストロフィーマウス (GAD: gracile axonal dystrophy) は中枢および末梢の軸索終末より dying-back 型軸索変性を示す疾患モデルマウスである。GADマウスに関する研究は6年前より始まり、末梢および中枢神経系に見られる独特の病理形態変化が明らかとなった。本年は軸索変性部位にAPP,  $\beta$ -アミロイド蛋白やユビキチンの蓄積を明らかにし、軸索変性の伴う神経系の老化との関連性を検討した。

ヒトの脱髄性脳炎の動物モデル作成の目的で、ラットに神経親和性を示すMHVを用いて研究を行っている。これまでに、ラットに対して強い神経病原性を示すMHV, JHM-cl-2株を分離し、単クローン抗体(MAb)を用いてcl-2株由来の神経病原性を示さない変異株(MAb-変異株)を作出した。これらの神経病原性の異なるウイルスは、ウイルス粒子表面に存在するスパイク(S)蛋白に大きな違いがあることを明らかにした。本年は、ラットに対して神経病原性の異なるcl-2とそのMAb-変異株が、ラット脳内のどのような細胞に親和性を示し増殖するかを、培養した神経系由来の細胞を用いて検討した。

mdxマウス筋にマウス筋芽細胞C2を注入移植して出現したジストロフィン陽性筋線維でのジストロフィン結合タンパク質群の発現を調べた。調べた範囲でのジストロフィン結合タンパク質は発現しており、C2細胞注入移植法で出現した陽性筋線維はジストロフィン複合体が構築されていることが示唆された。マウス骨格筋への遺伝子導入法としては、筋芽細胞注入移植法の他に組み換えアデノウイルスを用いる方法をlacZ遺伝子で試み、現在までに報告された最良の結果を得た。

糖原病II型ウズラ(AMD)は酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(GAA)の遺伝子異常により細胞内に大量のグリコーゲンが蓄積し、骨格筋、肝臓、心筋等を障害する。この疾患動物は常染色体劣性遺伝であり、ヒトの糖原病の一つ、Pompe病の症状と極めて類似している。現在遺伝子レベルの異常を検索中である。このAMDウズラの系統純化の過程で、AMDウズラの遺伝様式とは異なる常染色体性優性遺伝に従い、ミオトニーを発症する個体を新たに分離した。このミュータントはAMDウズラと同様に翼の運動機能障害を示すが、胸筋の病変は著しく異なり、ヒトの筋緊張性ジストロフィーに類似する。本年度はAMDウズラを使い(財)日生研とDuke大学医学部との共同研究を行った。ヒトのrGAA(recombinant acid  $\alpha$ -glucosidase)を培地に添加するとmannose-6-p受容体を介してAMDウズラ由来の培養線維芽細胞と筋芽細胞に取込まれることを確認した。酵素補充療法はヒトのリソソーム病に効果をあげており、今後、AMDウズラを用いた個体レベルでの実験を実施する。

人事の面では流動研究員の徐俊教がTr-マウスの分子遺伝学的研究を終え10月末で米国ジョンホプキンス大学へ留学し、MHVの分子生物学的研究を終えて鈴木秀佳が2月末で退職した。賃金職員として北原正子が3月より採用された。

(部長 菊池建機)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Ichihara N, Wu J, Chui DH, Yamazaki K, Wakabayashi T, Kikuchi T :  
Axonal degeneration promotes abnormal accumulation of amyloid  $\beta$ -protein in ascending gracile tract of gracile axonal dystrophy (GAD) mouse.  
Brain Res 695 : 173-178, 1995
- 2) Braga III I S, Oda K, Kikuchi T, Tanaka S, Shin Y, Sento M, Itakura C, Mizutani M :  
A New inherited muscular disorder in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*).  
Vet Pathol 32 : 351-360, 1995
- 3) Taguchi F, Kubo H, Takahashi H, Suzuki H :  
Localization of neurovirulence determination for rats on the S1 subunit of murine coronavirus JHMV.  
Virology 208 : 67-74, 1995
- 4) Taguchi F :  
The S2 subunit of the murine coronavirus spike protein is not involved in receptor binding.  
J. Virol. 69 : 7260-7263, 1995
- 5) Hagiwara Y, Mizuno Y, Takemitsu M, Matsuzaki T, Nonaka I, Ozawa E :  
Dystrophin-positive muscle fibers following C2 myoblast transplantation into mdx nude mice.  
Acta Neuropathol. 90 : 592-600, 1995
- 6) Taguchi F, Suzuki H, Takahashi H, Kubo H :  
Neurovirulence for rats of the JHMV variants escaped from neutralization with the S1-specific monoclonal antibodies.  
Adv. Exp. Med. Biol. 380 : 185-187, 1995
- 7) Taguchi F, Kubo H, Suzuki H, Yamada YK :  
Localization of neutralizing epitopes and receptor-binding site in murine coronavirus protein.  
Adv. Exp. Med. Biol. 380 : 359-365, 1995
- 8) Yoshida M, Yamamoto H, Noguchi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Ozawa E :  
Dystrophin-associated protein A0 is homologue of the Torpedo 87K protein.  
FEBS letters 67 : 311-314, 1995
- 9) Noguchi S, McNally EM, Othmane KB, Hagiwara Y, Mizuno Y, Yoshida M, Yamamoto H, Bönnemann CG, Gussonie E, Denton PH, Kyriakides T, Middleton L, Hentati F, Hamida MB, Nonaka I, Vance JM, Kunkel LM, Ozawa E :  
Mutations in the dystrophin-associated protein  $\gamma$ -sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy.  
Science 270 : 819-822, 1995
- 10) Usuki F, Ishiura S, Sasagawa N, Sorimachi H, Suzuki K, Shimizu T, Terao T :  
Up-regulation of dystrophin mRNA exposure to dibutyryl cAMP in the C2C12 muscle



celline.

Biochem. Biophys. Res. Comm.210 : 654-659, 1995

11) 呉江, 市原伸恒, 崔得華, 山崎一斗, 菊池建機 :

GAD (gracile axonla dystrophy) マウスの中枢神経系に見られる軸索変性とユビキチンとの関連性

脳と神経 47 : 881-885, 1995

b. 著 書

1) 萩原康子, 小澤鉄二郎 :

筋発生の細胞生物学的概説

新筋肉病学 (杉田秀夫, 小澤鉄二郎, 埜中征哉共編) 南江堂 : 289-300, 1995

c. 総 説

1) 菊池建機 :

知能障害の動物モデル

Clinic. Neurosci. 14(1) : 57-59, 1996

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Mizuno S, Nakabayashi O, Kunita R, Kikuchi H, Kikuchi T :

Some new aspects of gene expression during the early development of gonads in chickens.

The 37th NIBB Conference, Japan-France Coperative Workshop II on Approaces to Gene Function Controlling Developmental Processes, Oakazaki, 3.13, 1996

2) Kikuchi T, Mizutani M :

Major genetics and histrophathological characteristics of inherited acid maltase deficiency in Japanese Qualis.

Acid Maltase Deficiency Association Conference, San Antonio, USA, 3.22, 1996

3) 武田伸一, 石井亜紀子, 萩原康子 :

筋ジストロフィー治療 (遺伝子治療) の将来

第24回日本医学会総会, 名古屋, 4. 8, 1995

b. 国際学会

1) Ichihara N, Wu J, Chui DH, Yamazaki K, Asari M, Kano Y, Kikuchi T :

Abnormal accumulation of  $\beta$ -amyloid protein in the gracile tract of GAD(gracile axonal dystrophy) mouse.

World Veterinary Congress, Yokohama, Japan, 9.9, 1995

2) Yohro A, Sato F, Takagi A, Kikuchi T, Yamaguchi A :

Effect of righting exercise on flexion contracture and myopathic changes in dystrophic chickens.

- World Confederation for Physical Therapy Congress, Washington, DC, USA, 6. 26, 1995
- 3) Yang HW, Van Hove JLK, Mizutani M, Hagiwara Y, Kikuchi T, Chen Y-T :  
Human recombinant acid  $\alpha$ -glucosidase (rGAA) corrects GAA deficient human and quail fibroblasts.  
American Society of Human Genetics, Minneapolis, USA, 10. 23, 1995
- 4) Mizuno S, Nakabayashi O, Kikuchi H, Kikuchi T :  
Expression of genes involved in estrogen synthesis and expression of the estrogen receptor gene during early gonadal development of chickens.  
VI International Symposium on Avian Endocrinology, Alberta, Canada 3. 31, 1996

c. 一般学会

- 1) 鈴木秀佳, 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルスS蛋白のリセプター結合部位の同定  
第119回日本獣医学会, 東京, 4.1, 1995
- 2) 山田晴子, 矢部美機子, 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルスのM蛋白コード遺伝子の株間での相違について  
第119回日本獣医学会, 東京, 4.1, 1995
- 3) 養老栄樹, 佐藤福志, 金子断行, 山口 明, 菊池建機, 市原伸恒, 高木昭輝 :  
筋ジストロフィー鶏に対する運動負荷—運動機能に及ぼす影響—  
第30回日本理学療法士学会, 東京, 6.10, 1995
- 4) 宮川一富田幸子, 森島正恵, 中沢 誠, 水谷 誠, 菊池建機 :  
糖尿病II型ウズラの初期胚における病理形態  
第31回日本小児循環器学会総会, 宇都宮, 6.29, 1995
- 5) 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルスS蛋白S 2 subunit のリセプター結合活性について  
第43回日本ウイルス学会, 岡山, 11.1, 1995
- 6) 鈴木秀佳, 大塚信久, 田口文広 :  
マウスコロナウイルスS蛋白の細胞リセプター結合部位の解析 (2)  
第43回日本ウイルス学会, 岡山, 11.1, 1995
- 7) 山田晴子, 滝本一広, 矢部美機子, 田口文広 :  
非細胞融合性マウスコロナウイルス2のS蛋白コード遺伝子解析  
第43回日本ウイルス学会, 岡山, 11.1, 1995
- 8) 養老栄樹, 佐藤福志, 山口 明, 菊池建機, 市原伸恒 :  
筋ジストロフィー鶏に対する運動負荷  
第50回国立療養所総合医学会, 岡山, 11.9, 1995
- 9) 大塚信久, 鈴木秀佳, 田口文広 :  
可溶性マウス肝炎ウイルスリセプターの発現とそのウイルス結合活性の検討  
第120回日本獣医学会, 鳥取, 11.12, 1995
- 10) 中林 修, 菊地寿枝, 菊池建機, 水野重樹 :  
ニワトリ胚不当分化卵巣における性ステロイドホルモン合成系遺伝子とエストロゲンレセプター遺伝

子のin situハイブリダイゼーションによる解析

第18回日本分子生物学会年会, 名古屋, 12. 6, 1995

- 11) 萩原康子, 野口 悟, 水野裕司, 吉田幹晴, 小澤鉄二郎 :

$\gamma$ -サルコグルカン (35KDaジストロフィン結合糖タンパク質) のcDNAクローニング

第69回日本薬事学会年会, 長崎, 3. 22, 1996

- 12) 國田竜太, 中林 修, 菊池建機, 水野重樹 :

ニワトリZ染色体上の新規遺伝子ZOV3の卵巣分化過程での発現解析

1996年日本農芸化学会総会, 京都, 3. 31, 1996

### C. 班会議発表

- 1) 菊池建機 :

GADマウスの中枢神経系とアミロイド蛋白

厚生省精神・神経疾患委託費, 筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発・供給に関する研究班

平成7年度班会議, 東京, 12. 14, 1995

- 2) 和田圭司, 徐 俊教, 山西敏之, 西郷和真, 菊池建機 :

軸索変性モデルマウス (gad マウス) の原因遺伝子のポジショナルクローニング

厚生省精神・神経疾患委託費, 筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発・供給に関する研究班

平成7年度班会議, 東京, 12. 14, 1995

- 3) 菊池建機, 水谷 誠 :

糖原病II型ウズラの疾患モデルとしての有用性

(財) ヒューマンサイエンス財団官民共同プロジェクト発表会、

平成7年度班会議, 東京, 2. 21, 1996

- 4) 田口広文 :

感染因子を用いる神経特異的遺伝子発現制御技術の開発

科技厅・脳機能の外来因子による異常発現機構解明のための技術開発に関する研究班

平成7年度第1回科学技術庁班会議, 東京, 7. 17, 1996

- 5) 田口文広 :

感染いんしを用いる神経特異的遺伝子発現制御技術の開発

科技厅・脳機能の外来因子による異常発現機構解明のための技術開発に関する研究班

平成7年度第2回科学技術庁班会議, 東京, 2. 19, 1996

- 6) 庄司進一, 石井亜紀子, 斉藤陽子, 萩原康子, 桒中征哉, 武田伸一 :

カチオン性脂質を用いた遺伝子導入

厚生省精神・神経疾患委託費, 筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療に関する研究班

平成7年度班会議, 東京, 12. 2, 1995

- 7) 萩原康子, 石井亜紀子, 桒中征哉, 武田伸一 :

マウス骨格筋における遺伝子導入後の $\beta$ -galactosidase発現

厚生省精神・神経疾患委託費, 筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究班

平成7年度班会議, 東京, 12. 13, 1995

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Matsuzaki T, Nihei J, Matsuzaki K, Kamiya M :  
Body and organ weight variation in the aging Northern grasshopper mouse (*Onychomys leucogaster*)  
J Growth, 34 : 7-13, 1995
- 2) Matsumoto T, Kosaka M, Saito M, Sakai A, Matsuzaki T, Gonzorig S, Ohwatari N, Shimazu M, Nomura T :  
A Field of telemetry-recording of the body temperature in wild Mongolian pikas  
Trop Med, 37 : 93-98, 1995
- 3) Hagiwara Y, Mizuno Y, Takemitsu M, Matsuzaki T, Nonaka I, Ozawa E :  
Dystrophin-positive muscle fibers following C2 myoblast transplantation into mdx nude mice  
Acta Neuropathol, 90 : 592-600, 1995

### B. 学会発表

#### a. 一般学会

- 1) 松崎哲也, 横山峰介, 斎藤宗雄 :  
スンス (*Suncus murinus*) jic : SUN系における排卵誘起について  
第42回日本実験動物学会総会、横浜, 6. 5, 1995
- 2) 吉田瑞子, 松崎哲也, 和田圭司 :  
mdx マウスを用いて Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋崩壊機構の解明  
第42回日本実験動物学会総会, 横浜, 6, 5, 1995
- 3) 酒井秋男, 柳平坦徳, 野村達次, 斎藤宗雄, 松崎哲也 :  
チベット高地に生息するナキウサギの高地順応特性  
第42回日本実験動物学会総会, 横浜, 6. 7, 1995

### C. 班会議発表

- 1) 吉田瑞子, 松崎哲也 :  
mdx 骨格筋崩壊抑制の試み  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類緑疾患と治療法に関する研究班 平成7年度班会議, 東京, 12. 2, 1995
- 2) 遠藤幸夫, 松崎哲也, 吉田瑞子, 斎藤宗雄 :  
C57BL/10-mdx の C P K 値と骨格筋壊死繊維のバラツキ  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発, 供給に関する研究班 平成7年度班会議, 東京, 12. 13, 1995
- 3) 松崎哲也 :  
系統マウスの体外受精における 2 細胞期胚の凍結保存  
厚生省科学研究費 (健康地球研究計画推進研究事業)・小動物の受精卵・胚・精子の保存方法及び

モニタリング技術開発等に関する研究班 平成7年度班会議, 東京, 1. 24, 1996

## 16. ラジオアイソトープ管理室

### 1. 管理室一年のあゆみ

ラジオアイソトープ管理室は、平成2年10月に発足し、今澤正興がこれまで室長として任に当たっている。当管理室は、本研究所R I施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事としては、増大しているラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設使用者の教育・健康診断に関する事務業務に対応するために、7月より新たに西村桂子が従来から在職する小林悦子とともにそれらの業務を担当することとなった。また、これまで通り畑中由利子が研究開発業務と安全管理業務の一部を行っている。

安全管理業務の中、R I排水処理・有機廃液焼却・施設管理については委託業者、運営部会計課と協力して行った。また放射線安全教育を5月、8月、11月、2月に実施した。本年度の放射線業務従事者(173名)の放射線被ばくはほとんど無く、全員の線量当量が5 mSv以下であった。一方、使用核種における特徴としては、これまで続いてきた使用量の増大傾向が昨年度でようやく頭打ちとなり、本年度は、H-3、C-14、P-32、I-125の主要な核種においてすべて、減少傾向に転じた。

研究の面では、生化学的な新しい分析法であるキャピラリー(毛細管)電気泳動を用いて、抗てんかん薬などの薬物、タンパクなどの生体物質を簡便に分離する方法の開発を続けている。本法は、従来のHPLC法に比べ、分離能が顕著に優れているため近年注目されているが、分析感度がやや劣り、再現性が悪いことが問題となっている。我々は、本年度、試料をキャピラリー中で濃縮する条件と試料ピーク形状を改良する方法を見だし、この分析法の短所を大幅に改善することができた。

(管理室長 今澤正興)

### 2. 研究業績

#### A. 論文

#### b. 著書

##### 1) 今澤正興, 宮本侃治:

血中濃度測定法の進歩と役割

てんかん学の進歩 No.3 (秋元波留夫, 山内俊雄編), 岩崎学術出版, pp.218-229, 1996

#### B. 学会発表

##### a. シンポジウム

##### 1) 今澤正興, 畑中由利子:

ミセル動電クロマトグラフィーにおける試料注入由来のピーク形状劣化防止の検討

第15回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 広島, 12.6, 1995

---

Ⅲ 委 員 会

---





### 実験動物研究施設管理委員会

年度初めの平成7年4月に3階マウス飼育室で外部寄生虫（マウス盲腸蟯虫とネズミケモチダニ）による感染個体が発見された。委員会は直ちに該当飼育室を隔離し、予防対策を検討し、施設利用者に必要な対処の仕方を徹底した。他より入手不可能な系統や個体はビニールアイソレーターへ隔離し、クリーニングすることとした。また、今後他の研究機関や企業より動物を入手する場合は、従来の検疫検査項目を増やし（ICLAS モニタリングセンターの検査項目に相当する証明書を必要とする）、防疫体制を一層厳しくすることとした。動物管理室の素早い対応により、感染の拡がりは最小限にとどまり、一カ月以内で終息に至った。

本年度の主な施設内整備として申請していたマウス自動給水装置の取付工事が3階の一般ゾーンとSPFゾーン飼育室の一部で行なわれた。この装置の設置により、これまでの飼育管理者の人手不足をある程度カバーできるものと思われる。来年度も引き続き残る飼育室の整備を申請する予定である。

（実験動物研究施設管理委員長補佐 菊池 建機）

### R I 委員会

7年度は取り立てるような事故もなく、施設が利用された。6年度に本館アイソトープ施設の空調設備の改修工事を行い、除湿機能の改善を試みていたところであるが、春秋の中間期においてもようやく湿度を70%以下に抑えられるようになり、生化学実験が可能な空調環境を維持することができるようになった。新型アイソトープ取り扱い管理システム（アロカ IRS-100型）を新規に購入した。

昨年度までアイソトープ使用量の増加傾向が続いていたが、ようやく頭打ちとなり、平成7年度は主要な核種において、すべて使用量が減少した。総登録人数は173名である。実験しやすい状態を維持するために努力いただいている管理室長をはじめ、アイソトープ管理室の方々に感謝する。新施設も開設から5年近くを経過しており、空調設備等の施設の保守管理体制の改善が必要となってきたので、運営部の一層の協力をお願いしたい。

（R I 委員会委員長 鍋島 陽一）

### 組み換えDNA実験安全委員会

毎年どおり平成8年度の組み換えDNA実験の審査を行った。今回は全部で63件の申請がだされた。毎年記録を更新しており、最多の申請件数である。また、ほとんどの研究所のメンバーが組み換えDNA実験に関わるようになった。

ベクター、宿主、封じ込めレベルなどの記載が不十分で実験をスムーズに進めるために委員会としてアドバイスの方が良いと判断されるものが一定数あったが全ての実験計画が承認された。個体を対象としたもの、ウイルスベクターを利用するものなど、時代を反映した申請がなされた。申請書の記載の仕方を徹底した方が良いとの意見がだされ、申請書を作りなおして、記載がしやすく、かつ、審査もしやすいようにすることとした。

（組み換えDNA実験安全委員会委員長 鍋島 陽一）

## 電顕委員会

設置されている機種は透過型日立H7000, H700, 600, 走査型日立S700, S430である。H7000が新しく、簡便なために、最も使用頻度が高い。ライヘルト社のマイクロトーム2台も故障なくよく使用されている。クライオセクションシステムの使用は少ないが、免疫電顕で、貴重な成果があがっている。運営面では、透過型電顕は使用頻度は高く、十分に活用されているが、走査型電顕は使用頻度は少なく、老朽化が進んでいる。暗室にも空調機が設置され、より快適になっている。専任管理者が平成4年3月よりいなくなり、塾中併任部長によって管理されている。機械の運転、現像液の管理、フィルムの管理などで、利用者は不便なことがあり、専任管理者が是非必要である。

(電顕委員会委員長 高嶋 幸男)

## 感染実験安全委員会

本年度は次のメンバーで構成した。

委員長：小沢鉄二郎（所長）

委員：小松 俊彦（国立予防衛生研究所）

田平 武（疾病研究第六部部长）

鍋島 陽一（遺伝子工学研究部部长）

菊池 建機（モデル動物開発部部长）

松崎 哲也（実験動物管理室室長）

加茂 功（微細構造研究部室長）

田口 文広（モデル動物開発部室長）

下記の平成7年度の感染実験の申請に関して、平成7年3月28日に行われた委員会により審査され全て承認された。これらの実験は、事故もなく無事行われた。

申請書提出部	主実験者	共同研究者	取扱病原体（レベル）	実験場所（注1）
五部	辻野精一	5名	EB (2)	A
五部	辻野精一	5	Adenoassociated virus (2)	A
六部	田平 武	1	EB (2)	A
六部	中垣慶子	0	FIV (2)	A
六部	田平 武	1	Herpesvirus saimiri (2)	A
微細	加茂 功	1	EB (2)	A
微細	加茂 功	1	VSV (2)	A
微細	加茂 功	1	FLV (2)	A
微細	加茂 功	1	HSV-1 (2)	A
微細	加茂 功	1	HSV-2 (2)	A
微細	加茂 功	1	SV40 (2)	A
微細	加茂 功	1	polyoma (2)	A
モ動物	田口文広	2	Corona (2)	A,C
モ動物	田口文広	2	Vaccinia (2)	A,B

注1) A：各研究部感染実験室 B：R I室 C：2号館動物感染実験室

(感染実験安全委員会委員長 小沢鉄二郎)

## 動物実験倫理問題検討委員会

動物実験倫理問題検討委員会は平成2年5月に発足し、動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立された。本委員会は動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。本年も実験動物の飼育管理および動物実験が適切に行われていることを検討するために、研究者より提出された動物実験計画75件以上を各委員で詳細に審議した。実験計画書は一部で実験責任者に修正を求めたものもあったが、すべて適正であり、承認された。また、平成7年10月30日に実験に供された動物の霊に対する動物慰霊祭を行い、杉田総長より動物慰霊祭の挨拶、小沢神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参列者によって、献花、献杯が心をこめて行われた。

(動物実験倫理問題検討委員会委員長 高嶋 幸男)

## コンピューター委員会

### 1. 設備の概要

1991年9月研究所本館の完成を待ってその翌年、研究所内のコンピューターネットワーク(LAN)導入が決定され、1993年7月には東京大学理学部が運営しているTISNとの間に64kbsの通信専用回線が開通した。これにより国内はもとより、全世界のコンピューターネットワークを利用することが可能となった。以後、昨年度までに2号館のLANの強化、データベースおよび電子メール専用のサーバ設備が整備され、電子メール、インターネットに対応するだけでなく遺伝子情報のデータベース(GCG)と文献情報データベース(カレントコンテンツ)が研究支援体勢として不可欠の機能を果たしている。遺伝子情報はGCGより年4回のデータの更新を受けると共に、次の更新までの間は、国立遺伝研からdaily updateのサービスを受けている。また、文献情報はweekly updateを行ない、1994年からのデータが研究室の端末機から24時間体勢で検索可能となっている。今年度は、TISNの機能がIMnet(省際間ネットワーク)に発展的に解消されたため、新規に128kbsの専用回線で大手町の東京NOCに接続するとともに、従来の回線を国立がんセンターに接続した。これは回線機能のバックアップと厚生省間のネットワークを強化することを目指したものである。

### 2. 運用

以上のようなLAN機能の強化にともない、所内のネットワーク利用者は年々増加し、現在、200近い端末機から150名を越える方々がこのネットワークを使用している。運用にあたり各研究部から選出された委員が適宜会議を開いて方針を確認し、技術的な面はシステムエンジニアに業務を委託している。今後の課題としては、より高度な遺伝子解析機能を持つコンピューターシステムの導入、10年以上に渉る文献情報の一括検索を可能にする所内の文献検索機能の強化、脳画像を中核とした神経科学研究支援システムの導入、インターネットによる相互利用の機会の増加に伴う情報の安全管理、利用者に対する教育と細かなサービス体勢の強化などがあげられる。これらの課題を検討し、研究所に方針として提案する役割を担う本委員会の規約の制定が急務である。

(コンピューター委員会責任者 中村 俊)

## 図書委員会

図書委員会は各部・管理室から選出された図書委員により構成された。図書の受け入れは事務の斎藤が当たった。本年度も図書館利用のための新人教育を年2回行い、図書の整理とチェックを行った。そのせいか、図書の紛失は極めて少なくなった。これは司書がおらず24時間利用できる図書館としては高く評価できる。昨年度購入の雑誌をすべて更新し、新規に数種類の雑誌を購入することとした。

(図書委員会委員長 田平 武)

## 洋 雜 誌 名

1. Acta Histochemica et Cytochemica (1983~ ) vol.16~
2. Acta Neurologica Scandinavica (1967~ ) vol.43~
3. Acta Neuropathologica (1978~ ) vol.41~
4. Acta Physiologica Scandinavica (1968~ ) vol.72~
5. Advances in Immunology (1971~ ) vol.13~
6. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research (1988~ ) vol.21~
7. Advances in Neurology (1973~ ) vol.1~
8. AIDS (1987~ ) vol.1~
9. American J. of Anatomy (1968-1991) vol.122-192 (タイトル変更)
10. American J. of Human Genetics (1968~ ) vol.20~
11. American J. of Medical Genetics (1977~ ) vol.1~
12. American J. of Pathology (1968~ ) vol.52~
13. American J. of Physiology (1968~ ) vol.214~
14. Analytical Biochemistry (1968~ ) vol.22~
15. Anatomical Record (1968~ ) vol.160~
16. Anatomy & Embryology (1978~ ) vol.153~
17. Annals of Neurology (1978~ ) vol.3~
18. Annals of New York Academy of Science (1968~ ) vol.146~
19. Annual Reviews of Biochemistry (1974~ ) vol.43~
20. Annual Review of Cell Biology (1985-1994) vol.1-10.
21. Annual Review of Cell Development Biology (1995~ ) vol.11~
22. Annual Review of Genetics (1974~ ) vol.8~
23. Annual Review of Immunology (1983~ ) vol.1~
24. Annual Review of Neuroscience (1978~ ) vol.1~
25. Annual Review of Pharmacology & Toxicology (1984~ ) vol.24~
26. Annual Review of Physiology (1974~ ) vol.36~
27. Archives of Biochemistry & Biophysics (1968~ ) vol.123~
28. Archives of Neurology (1959~ ) vol.1~
29. Archives of Pathology & Laboratory Medicine (1983~ ) vol.107~
30. Archives of Virology (1986~ ) vol.87~
31. Biochemical & Biophysical Research Communication (1960~ ) vol.1~
32. Biochemical & Molecular Medicine (1995~ ) vol.54~
33. Biochemical Journal (1968~ ) vol.106~
34. Biochemical Genetics (1987~ ) vol.25~
35. Biochemical Medicine & Metabolic Biology (1987-1994) vol.37-53.
36. Biochemical Pharmacology (1958~ ) vol.1~
37. Biochemical Society Transaction (1978~ ) vol.6~
38. Biochemistry (1962~ ) vol.1~

39. Biochemistry & Cell Biology (1987~ ) vol.65~
40. Biochemistry & Molecular Medicine (1995~ ) vol.57~
41. Biochemistry International (1980-1992) vol.1-28
42. Biochemistry & Molecular Biology International (1993~ ) vol.29~
43. Biochimica Biophysica Acta (1968~ ) vol.150~
44. Bio Essays (1984~ ) vol.1~
45. Biological Chemistry Hoppe-Seyler (1983~ ) vol.364~
46. Biological Mass Spectrometry (1991-1994) vol.20~22
47. Biological Psychiatry (1969~ ) vol.1~
48. Biology of Neonate (1987~ ) vol.51~
49. Biomedical and Environmental Mass Spectorometry (1974-1990) vol.1-19.
50. Biomedical Research (1980~ ) vol.1~
51. Biophysical Journal (1960~ ) vol.1~
52. Bioscience Reports (1983~ ) vol.3~
53. Biosis Cas Selects : Alzheimer's Disease & Senile Dementias (1987-1989) vol. 1-3.
54. Bio Research Today Series' (1990-1991) vol. 1-2.
55. Bio Techniques (1995~ ) vol.18~
56. Blood : Journal of American Society Haematology (1987~ ) vol.69~
57. Brain : Journal of Neurology (1968~ ) vol.91~
58. Brain & Development (1979-1990) vol.1-12
59. Brain Pathology (1994~ ) vol.4~
60. Brain Research (1989~ ) vol.476~
61. Brain Research Bulletin (1987~ ) vol.18~
62. Brain Research Reviews (1979~ ) vol.1~
63. British Journal of Haematology (1987-1993) vol.65-85
64. British Journal of Pharmacology (1968~ ) vol.34~
65. Cancer Research (1968~ ) vol.28~
66. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology (1987~ ) vol.65~
67. Cell (1974~ ) vol.1~
68. Cell & Tissue Kinetics (1983-1990) vol.16-23.
69. Cell & Tissue Research (1978~ ) vol.186~
70. Cell Biochemistry & Function (1987~ ) vol.5~
71. Cell Biology (1995~ ) vol.6~
72. Cell Biology International (1983~ ) vol.7~
73. Cell Calcium (1985~ ) vol.6~
74. Cell Differentiation & Development (1983-1990) vol.12-32.
75. Cell Motility & Cytoskeleton (1983~ ) vol.3~
76. Cell Proliferation (1991-1994) vol.24-27
77. Cell Structure & Function (1975~ ) vol.1~
78. Cell Transplantation (1994~ ) vol.3~

79. Cellular & Molecular Neurobiology (1983~ ) vol.3~
80. Cellular Immunology (1970~ ) vol.1~
81. Cellular Signaling (1989~ ) vol.1~
82. Cerebral Cortex (1994~ ) vol.3~
83. Chemical Reviews (1968-1994) vol.68-94.
84. Chemical Titles (1968-1992) vol.1-24.
85. Child's Nervous System (1995~ ) vol.11~
86. Chromosoma (1986~ ) vol.93~
87. Chronobiologica (1985-1990) vol.12-17
88. Chronobiology International (1986-1995) vol.3-12
89. Clinica Chimica Acta (1968~ ) vol.19~
90. Clinical Cancer Research (1995~ ) vol.1~
91. Clinical & Experimental Immunology (1987~ ) vol.67~
92. Clinical Chemistry (1975~ ) vol.21~
93. Clinical Genetics (1970~ ) vol.1~
94. Clinical Immunology & Immunopathology (1987~ ) vol.42~
95. Clinical Neuropathology (1983~ ) vol.2~
96. Clinical Neuropharmacology (1987~ ) vol.10~
97. Cold Spring Harbour Symposium (1988~ ) vol.L11~
98. Computers & Biomedical Research (1987-1988) vol.20-21.
99. Cumulated Index Medicus (1968~ ) vol.9~
100. Current Biology (1995~ ) vol.5~
101. Current Contents (1990~ )
102. Current Opinion in Cell Biology (1995~ ) vol.6~
103. Current Opinion in Genetics & Development (1994~ ) vol.4~
104. Current Opinion in Neurobiology (1994~ ) vol.4~
105. Cytobiology (1969-1979) vol.1-18.
106. Cytogenetics & Cell Genetics (1983~ ) vol.35~
107. Dementia (1995~ ) vol.6~
108. Development (1987~ ) vol.99~  
改名前の名称 (. Journal of Embryology and Experimental Morphology (1986) vol.91-98
109. Developmental Biology (1968~ ) vol.17~
110. Development Growth & Differentiation (1972-1994) vol.14-36
111. Developmental Brain Research (1982~ ) vol.5~
112. Development Dynamics (1992~ ) vol.193~
113. Differentiation (1973~ ) vol.1~
114. Early Human Development (1994~ ) vol.37~
115. Electromyography & Clinical Neurophysiology (1983-1993) vol.23-33.
116. Electrophoresis (1995~ ) vol.16~
117. The EMBO . Journal (1983~ ) vol.2~

118. *Endocrinologica Japonica* (1984-1990) vol.31-40.
119. *Endocrinologica Reviews* (1986-1990) vol.7-11.
120. *Endocrinology* (1968~ ) vol.82~
121. *Epilepsia* (1987~ ) vol.28~
122. *Epilepsy Research* (1987~ ) vol.1~
123. *European Journal of Biochemistry* (1967~ ) vol.1~
124. *European Journal of Cell Biology* (1979~ ) vol.19~
125. *European Journal of Immunology* (1983~ ) vol.13~
126. *European Journal of Medical Chemistry* (1987~ ) vol.22~
127. *European Journal of Neuroscience* (1989~ ) vol.1~
128. *European Journal of Pharmacology* (1967~ ) vol.1~
129. *European Neurology* (1987~ ) vol.26~
130. *Experientia* (1968~ ) vol.24~
131. *Experimental and Toxicologic Pathology* (1992~ ) vol.44~
132. *Experimental Brain Research* (1966~ ) vol.1~
133. *Experimental Cell Biology* (1983-1989) vol.51-57.
134. *Experimental Cell Research* (1968~ ) vol.49~
135. *Experimental Gerontology* (1987-1994) vol.22-29
136. *Experimental Neurology* (1959~ ) vol.1~
137. *Experimental Pathology* (1983-1991) vol. 23-43.
138. *FASEB . Journal* (1987~ ) vol.1~  
改名前の改称Federation Proceedings of the Federation of American Societies for experimental Biology (1968-1987) vol.27-46
139. *FEBS Letters* (1968~ ) vol.1~
140. *Gene* (1986~ ) vol.41~
141. *Genes & Development* (1987~ ) vol.1~
142. *Gene Therapy* (1994~ ) vol.2~
143. *Gene Therapy Newsletter* (1995~ )
144. *Genetical Research* (1987~ ) vol.49~
145. *Genetics* (1987~ ) vol.115~
146. *Genome* (1987~ ) vol.29~
147. *Genomics* (1987~ ) vol.1~
148. *GLIA* (1988~ ) vol.1~
149. *Growth Factors* (1988~ ) vol.1~
150. *Handbook of Neurochemistry* vol.1~
151. *Histochemistry* (1983~ ) vol.77~
152. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift for Physelogische Chemie,Biological Chemistry* (1983~ )  
vol.364~
153. *Human Gene Therapy* (1992~ ) vol.3~
154. *Human Genetics* (1964~ ) vol.1~



155. Human Molecular Genetics (1992~ ) vol. 1~
156. Immunity (1995~ ) vol.1~
157. Immunochemistry (1964-1974) vol. 1-17.
158. Immunogenetics (1992~ ) vol.35~
159. Immunological Reviews (1987~ ) vol.95~
160. Immunology (1968~ ) vol.14~
161. Immunology Today (1983~ ) vol.4~
162. In Practice (1993~ ) vol.15~
163. Infection & Immunity (1970~ ) vol.1~
164. International Archives of Allergy & Applied Immunology (1987~ ) vol.82~
165. International Immunology (1995~ ) vol.1~
166. International Journal of Biochemistry (1983-1994) vol.15-26
167. International Journal of Cancer (1987~ ) vol.39~
168. International Journal of Neuroscience (1983~ ) vol.18~
169. In Vitro (1983~ ) vol.19~
170. Japanese Journal of Physiology (1984-1990) vol.34-40
171. Japanese Journal of Pharmacology (1989~ ) vol.49~
172. Journal of Affective Disorders (1986~ ) vol.10~
173. Journal of American Chemical Society (1968~ ) vol.90~
174. Journal of Anatomy (1967~ ) vol.102~
175. Journal of Biochemistry (1922~ ) vol.1~
176. Journal of Biological Chemistry (1968~ ) vol.243~
177. Journal of Cell Biology (1968~ ) vol.36~
178. Journal of Cell Science (1966~ ) vol.1~
179. Journal of Cellular Physiology (1968~ ) vol.71~
180. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (1981~ ) vol.1~
181. Journal of Chemical Neuroanatomy (1988~ ) vol.1
182. Journal of Child Neurology (1987~ ) vol.2~
183. Journal of Chromatographic Science (1987~ ) vol.25~
184. Journal of Chromatography (1958~ ) vol.1~
185. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (1980-1996) vol.50-71
186. Journal of Clinical Investigation (1984~ ) vol.73~
187. Journal of Comparative Neurology (1898~ ) vol.1~
188. Journal of Comparative Psychology (1992~ ) vol.106~
189. Journal of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research (1987~ ) vol.12~
190. Journal of Developmental Physiology (1987-1993) vol.9-19
191. Journal of Electron Microscopy (1978~ ) vol.27~
192. Journal of Embryology & Experimental Morphology (JEEN) (1986) vol.91-98
193. Journal of Experimental Medicine (1968~ ) vol.127 ~
194. Journal of Experimental Psychology (1987~ ) vol.13~

195. Journal of Experimental Zoology (1986~ ) vol.237~
196. Journal of General Physiology (1919~ ) vol.1~
197. Journal of General Virology (1986~ ) vol.67~
198. Journal of Heredity (1986-1993) vol.77-84
199. Journal of Histochemistry & Cytochemistry (1968~ ) vol.16~
200. Journal of Immunological Methods (1971~ ) vol.1~
201. J of Immunology (1968~ ) vol.100~
202. Journal of Intellectual Disability Research (1992~ ) vol.36~
203. Journal of Inherited Metabolic Disease (1978~ ) vol.1~
204. Journal of Lipid Research (1968~ ) vol.9~
205. Journal of Magnetic Resonance (1969~ ) vol.1~
206. Journal of Medical Genetics (1987~ ) vol.24~
207. Journal of Membrane Biology (1969~ ) vol.1~
208. Journal of Mental Dificiency Research (1957-1991) vol. 1-35
209. Journal of Molecular Biology (1969~ ) vol.39~
210. Journal of Morphology (1983~ ) vol.175~
211. Journal of Muscle Research & Cell Motility (1983~ ) vol.4~
212. Journal of National Cancer Institure (1987~ ) vol.78~
213. Journal of Neural Transmission (1989~ ) vol.1~
214. Journal of Neural Transmission (1968~ ) vol.31~
215. Journal of Neurobiology (1983~ ) vol.14~
216. Journal of Neurochemistry (1968~ ) vol.15~
217. Journal of Neurocytology (1983~ ) vol.12~
218. Journal of Neurogenetics (1983~ ) vol. 1~
219. Journal of Neuroimmunology (1981~ ) vol.1~
220. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (1926~ ) vol.1~
221. Journal of Neurological Science (1964~ ) vol.1~
222. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology (1987~ ) vol.46~
223. Journal of Neurophysiology (1938~ ) vol.1~
224. Journal of Neuroscience (1986~ ) vol.6~
225. Journal of Neuroscience Methods (1979~ ) vol.1~
226. Journal of Neuroscience Research (1983~ ) vol.9~
227. Journal of Pathology (1983~ ) vol.139~
228. Journal of Pediatrics (1968~ ) vol.72~
229. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1967~ ) vol.156~
230. Journal of Pharmacy & Phamacology (1987~ ) vol.39~ ) vol.
231. Journal of Physiology (1968~ ) vol.194~
232. Journal of Tissue Culture Methods (1983-1994) vol.8-16
233. Journal of Toxicology : Toxin Reviews (1987~ ) vol.6~
234. Journal of Structural Biology (1990~ ) vol.103~

改名前の名称 Journal of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research (1968-1990) vol.22-102

235. Journal of Virology (1967~ ) vol.1~
236. Laboratory Animals (1986~ ) vol.20~
237. Laboratory Animal Science (1986~ ) vol.36~
238. Laboratory Investigation (1968~ ) vol.18~
239. Lancet (1968~ ) vol.
240. Life Science (1968~ ) vol.7~
241. Lipids (1966~ ) vol.1~
242. MATRIX (1990~ ) vol.10~
243. Magnetic Resonance Imaging (1992~ ) vol.11~
244. Mammalian Genome (1993~ ) vol.4~
245. Mechanisms of Development (1991~ ) vol.33~
246. Membrane Biochemistry (1987-1994) vol.7-11
247. Metabolic Brain Disease (1987~ ) vol.2~
248. Methods in Enzymology (1955~ ) vol.1~
249. Methods in Neuroscience (1990~ ) vol.1~
250. Molecular & Cellular Biochemistry (1973~ ) vol.1~
251. Molecular & Cellular Biology (1983~ ) vol.3~
252. Molecular & Cellular Neuroscience (1993~ ) vol.4~
253. Molecular & Chemical Neuropathology (1989~ ) vol.10~
254. Molecular Biology Reports (1987-1994) vol.12-20
255. Molecular Brain Research (1986~ ) vol.1~
256. Molecular Endocrinology (1995~ ) vol.9~
257. Molecular Immunology (1979~ ) vol.16~
258. Molecular Neurobiology (1990~ ) vol.4~
259. Molecular Pharmacology (1965~ ) vol.1~
260. Muscle & Nerve (1978~ ) vol.1~
261. Mutation Research (1964-1994) vol.1-325
262. Nature (1968~ ) vol.217~
263. Nature Genetics (1992~ ) vol.1~
264. Nature Medicine (1995~ ) vol.1~
265. Nature Structural Biology (1995~ ) vol.2~
266. Naunyn-Schmiedeberg's Archivs of Pharmacology (1985~ ) vol.331~
267. Neurobiology of Aging (1987~ ) vol.8~
268. Neurochemical Pathology (1987-1988) vol. 6-9.
269. Neurochemical Research (1976~ ) vol.1~
270. Neurochemistry International (1987~ ) vol.10~
271. Neurodegeneration (1993~ ) vol.2~
272. Neuroendocrinology (1987~ ) vol.45~

273. Neurology (1970~ ) vol.20~
274. Neuromuscular Disorders (1992~ ) vol.1~
275. Neuron (1988~ ) vol.1~
276. Neuropathology & Applied Neurobiology (1975~ ) vol.1~
277. Neuropediatrics (1978~ ) vol.9~
278. Neuropeptides (1983~ ) vol.4~
279. Neuropsychopharmacology (1988-1994) vol.1-11
280. Neuro Report (1994~ ) vol.5~
281. Neuroscience (1983~ ) vol.8~
282. Neuroscience Abstracts (1987~ ) vol.5~
283. Neuroscience Letters (1975~ ) vol.1~
284. Neuroscience Research (1984~ ) vol.1~
285. Neurotoxicology (1987~ ) vol.8~
286. New England Journal of Medicine (1967~ ) vol.276~
287. Nucleic Acids Research (1974~ ) vol.1~
288. Oncogene (1991~ ) vol.6~
289. Pathologie (1983-1993) vol.4-14
290. Pathobiology (1990-1994) vol.58-62
291. Pediatric Research (1967~ ) vol.1~
292. Peptides (1983~ ) vol.4~
293. Pediatric Neurology (1987~ ) vol.3~
294. Pflügers Archive European Journal of Physiology (1947~ ) vol.249~
295. Pharmacological Reviews (1966~ ) vol.18~
296. Pharmacological Biochemistry & Behavior (1983~ ) vol.18~
297. Physiological Reviews (1968~ ) vol.48~
298. Physiology & Behavior (1987~ ) vol.39~
299. Proceedings of the American Association for Cancer Research (1984~ ) vol.25~
300. Proceedings of Japan Academy (1944~ ) vol.20~
301. Proceedings of National Academy of Science (1968~ ) vol.59~
302. Proceedings of Royal Society of London Ser B: Biological Science (1982-1992) vol.217-250
303. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine (1987~ ) vol.184~
304. Progress in Medical Virology (1965~ ) vol.7~
305. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1966~ ) vol.1~
306. Progress in Neurobiology (1995~ ) vol.45~
307. Protoplasma (1989-1994) vol.148-183
308. Psychopharmacology (1959~ ) vol.1~
309. RAMBIOS (1986-1987) vol.3-4.
310. Regulatory Peptides (1986~ ) vol.14~
311. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine (1986-1991) vol.1-10.
312. Revue Neurologique (1978~ ) vol.134~

313. Roux's Archives of Developmental Biology (1969~ ) vol.162~
314. Science (1968~ ) vol.159~
315. Second Messengers & Phosphoproteins (1988~ ) vol.12~
316. Somatic Cell & Molecular Genetics (1986~ ) vol.12~
317. Studia Biophysica (1983-1993) vol.93-138
318. Subcellular Biochemistry (1987-1992) vol.12-16
319. Synapse (1987~ ) vol.1~
320. Theriogenology (1986-1994) vol.25-41
321. Tissue Antigens (1990~ ) vol.35~
322. Tissue & Cell (1983~ ) vol.15~
323. Tohoku Journal of Experimental Medicine (1984~ ) vol.142~
324. Toxicology Letters (1987-1994) vol.35-70(2)
325. Transplantation (1987~ ) vol.43~
326. Trends in Biochemical Sciences (1976~) vol.1~
327. Trends in Cell Biology (1991~ ) vol.1~
328. Trends in Genetics (1986~ ) vol.2~
329. Trends in Neurosciences (1983~ ) vol.6~
330. Trends in Pharmacological Science (1979~ ) vol.1~
331. Veterinary Record (1986~ ) vol.118~
332. Virchows Archiv A (1994~ ) vol.424~
332. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy & Histology (1947-1993) vol.314-423
333. Virchows Archiv B : Cell Pathology (1968-1993) vol.1-64.
335. Virology (1986~ ) vol.148~
336. Virus Research (1986~ ) vol.4~

## 和 雜 誌 名

1. 遺伝 (1981~35~
2. イアトロス (1989-1990) vol.6-7
3. 科学 (1981~ ) vol.51~
4. 化学 (1981~ ) vol.36~
5. 細胞工学 (1985~ ) vol.4~
6. 神経研究の進歩 (1981~ ) vol.25~
7. 神経内科 (1974~ ) vol.1~
8. 生体の科学 (1981~ ) vol.32~
9. 総合臨床 (1981~ ) vol.30~
10. 組織培養 (1981~ ) vol.7~
11. 蛋白質.核酸.酵素 (1981~ ) vol.24~
12. 治療 (1981~ ) vol.63~
13. 脳と発達 (1981~ ) 13~
14. 脳と精神の医学 (1991-1993) vol.2-4
15. ラボラトリーアニマル (1986-1987) vol.3-4.
16. 日経サイエンス (1987~ ) vol.17~
17. 日経バイオテク (1995~ ) vol.334~
18. 神経精神薬理 (1981~ ) vol.3~
19. 実験医学 (1986~ ) vol.4~
20. 代謝 (1987-1992) vol.24-29.
21. Molecular Medicine (1993~ ) vol.30~
22. 臨床神経学 (1971~ ) vol.11~
23. Clinical Neuroscience (1983~ ) vol.1~
24. 生化学 (1978~ ) vol.50~
24. 続・生化学実験講座
25. 新・生化学実験講座 (1989~ )
26. 学術雑誌総合目録 (欧文編) (1988~ )
27. 日本薬理学雑誌 (1978~ ) vol.74~
28. 日本生理学雑誌 (1978~ ) vol.40~

---

IV 別

項

---

# 1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

## 1. 目的

神経研究所の研究体制の方針即ち

ア. 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。

イ. 共通の目的をもつ全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。

ウ. 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。以上の方針のもとに、研究員制度として、流動研究員制度を設け、国内および国外からの研究者を受け入れるものとする。

## 2. 募集方法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

## 3. 流動研究員の区分

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

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

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

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

D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

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

## 4. 選考

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

## 5. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究期間毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は6ヶ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに6ヶ月以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

## 6. 身分

国家公務員で、非常勤職員とする。



## 7. 服 務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

## 8. 勤務時間

週30時間以内とする。

## 9. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

## 10. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

- (1) その基準は下記のとおりとする。 平成6年4月より
- |                |           |
|----------------|-----------|
| A（教授＝研究部長）クラス  | 時給 2,885円 |
| B（助教授＝研究室長）クラス | 時給 2,425円 |
| C（講師＝主任研究員）クラス | 時給 2,375円 |
| D（助手＝研究員）クラス   | 時給 1,965円 |
- (2) 通勤手当，扶養手当，期末手当，勤勉手当等その他手当は一切支給しない。
- (3) 食事，厚生施設等は，所内施設の利用を認める。

## 附 則

この要領は，昭和61年10月1日から適用する。

この要領は，平成2年4月1日に一部改正する。

この要領は，平成4年4月1日に一部改正する。

この要領は，平成4年5月1日に一部改正する。

この要領は，平成6年4月1日に一部改正する。

## 2-A. 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員運営要領

### 1. 目的

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

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

### 2. 選考

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

### 3. 定数、任命および併任期間

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

### 4. 責任と義務

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

### 附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

## 2-B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

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

### 附 則

この内規は、昭和61年10月1日より施行する。

## 2-C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

- 1 神経研究所に外来研究員を置くことができる。
- 2 外来研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 外来研究員は、官民共同研究の一環として、派遣された研究者とし、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 外来研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
- 7 外来研究員の事故等については、補償を行わない。

### 附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

## 2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

### 1. 目 的

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

### 2. 資 格

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

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

### 3. 選 考

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

### 4. 定数，承認および承認期間

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

### 5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

### 6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

### 7. 責任と義務

- (1) 研究生および研究見習生の服務規律および特許権については，神経研究所に準ずるものとする。
- (2) 研究生および研究見習生は，指導部長の指示または許可を得て，研究・研修および研究業績の発表を行うものとする。

### 8. 辞 退

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

### 9. 承認の取消

総長は，研究生および研究見習生がこの内規に違背し，または研究生および研究見習生としてふさわしく

ない言動があった場合においては、神経研究所部長会議で承認を取り消すことができる。

#### 10. 弁 済

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

#### 附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

### 3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

- 1 神経研究所の勤務者（以下「勤務者」という。）は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に勤めなければならない。
- 2 勤務者はそれぞれの所属部（室）の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
- 3 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休憩の際、自己の研究体制に落度のないよう心掛ける。
- 4 勤務者の出勤および退勤は、所定位置の名札の表裏によって明瞭にしなければならない。
- 5 勤務者は勤務時間中、自己の所定位置を明瞭にしなければならない。
- 6 庁外に対し、個人的意見の発表は良識に従って、慎重を期さなければならない。
- 7 神経研究所の研究において得られた技術が、特許権・実用新案権または意匠権の対象となるときは、その権利を取得するための手続きをとるとともに、神経研究所長および総長に届出するものとする。
- 8 官物と私物の区別は慎重にし、つねに公私の混同を戒めなければならない。

## 4. 精神・神経疾患研究委託費 運営委員会運営要領

### 1. 目的

精神・神経疾患研究委託費運営委員会（以下「運営委員会」という。）の適正な運営を図るため、運営委員会要領を定める。

### 2. 運営委員会の業務

- (1) 精神・神経疾患研究委託費（以下「委託費」という。）の委託の対象となる研究課題及び研究者の選考並びにそれぞれの課題に対して、委託しようとする研究費についての審議に関すること。
- (2) 委託費の事業実績（研究成果）の審査に関すること。
- (3) その他委託費の適正な運用に関すること。

### 3. 組織及び委員の構成

- (1) 運営委員会は、委員23名以内をもって組織し、会長1名を置く。
- (2) 運営委員会の委員は次の者のうちから保健医療局長が委嘱する。
  - イ. 関係行政機関及び国立精神・神経センターの職員
  - ロ. 学識経験のある者
- (3) 会長は、国立精神・神経センター総長の職務にある者とし、会長に事故あるときは、委員のうちからあらかじめ会長が指名する者がその職務を代理する。
- (4) 委員の任期は2年とする。ただし関係行政機関及び国立精神・神経センターの職員は当該職務に在職の期間とする。また委員に欠員を生じたときは、それを補充することができるものとし、当該委員の任期は残任期間とする。

なお、原則として継続した再任は認めない。

- (5) 運営委員会に評価部会を置くことができる。
  - イ. 評価部会は、研究成果の評価を行い運営委員会に報告しなければならない。
  - ロ. 評価部会の委員は、運営委員会の委員の中から運営委員会会長が保健医療局長と協議のうえ依頼する者若干名とし、部会長を置く。
  - ハ. 評価部会に上記委員のほか、保健医療局長の依頼する専門委員若干名を置くことができる。

### 4. 運営委員会の開催

運営委員会（評価部会を含む）は、必要に応じ、会長が保健医療局長と協議のうえ招集する。

### 5. 運営委員会の庶務

運営委員会の庶務は、国立精神・神経センター運営部において処理する。

### 6. 雑則

この要領に定めるもののほか、運営委員会の運営に関し必要な事項は、会長が保健医療局長と協議のうえ定める。



## 7. (附 則)

- (1) この要領は，昭和62年4月1日より施行し，従前の神経疾患研究推進委員会規程は，廃止する。
- (2) この規程の施行後最初に委嘱する委員のうち保健医療局長の指定のする者の任期は本文の規定にかかわらず1年とする。
- (3) 平成3年4月1日一部改正
- (4) 平成8年4月1日一部改正

## 5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員

委員名	所属及び役職名	任期
浅井昌弘	慶應義塾大学医学部精神・神経科教授	H6.4.1～ H8.3.31
有馬正高	東京都立東大和療育センター院長	〃
大熊輝雄	国立精神・神経センター名誉総長	〃
大塚正徳	東京医科歯科大学名誉教授	〃
北川定謙	財団法人食品、薬品安全センター理事長	〃
高橋昭	公立学校共済組合東海中央病院長	〃
藤縄昭	甲南女子大学文学部人間関係学科教授	〃
矢田賢三	北里大学名誉教授	〃
生田房弘	新潟脳外科病院ブレインリサーチセンター所長	H7.4.1～ H9.3.31
小倉剛	国立療養所刀根山病院長	〃
小幡邦彦	岡崎国立共同研究機構生理学研究所神経化学部門教授	〃
折居忠夫	中部女子短期大学幼児教育学部教授	〃
田代信維	九州大学医学部神経精神医学教授	〃
丸山勝一	全国療育相談センター長	〃
伊藤雅治	厚生省大臣官房審議官科学技術担当 児童家庭担当	関係行政機関等
田中喜代史	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長	〃
吉田哲彦	厚生省保健医療局精神保健課長	〃
松谷有希雄	厚生省児童家庭局母子保健課長	〃
杉田秀夫	国立精神・神経センター総長	〃
高橋清久	国立精神・神経センター武蔵病院長	〃
佐藤猛	国立精神・神経センター国府台病院長	〃
小沢鉄二郎	国立精神・神経センター神経研究所長	〃
大塚俊男	国立精神・神経センター精神保健研究所長	〃

(平成8年3月31日現在)

## 6. 精神・神経疾患研究委託費評価部会委員

委員名	所属及び役職名	任期
浅井昌弘	慶應義塾大学医学部精神・神経科教授	H 6 . 4 . 1 ~ H 8 . 3 . 31
有馬正高	東京都立東大和療育センター院長	〃
大塚正徳	東京医科歯科大学名誉教授	〃
高橋昭	公立学校共済組合東海中央病院長	〃
藤縄昭	甲南女子大学文学部人間関係学科教授	〃
生田房弘	新潟脳外科病院ブレインリサーチセンター所長	H 7 . 4 . 1 ~ H 9 . 3 . 31
小倉剛	国立療養所刀根山病院長	〃
折居忠夫	中部女子短期大学幼児教育学部教授	〃
丸山勝一	全国療育相談センター長	〃
篠崎英夫	厚生省大臣官房厚生科学課長	関係行政機関等
田中喜代史	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長	〃
吉田哲彦	厚生省保健医療局精神保健課長	〃
松谷有希雄	厚生省児童家庭局母子保健課長	〃
杉田秀夫	国立精神・神経センター総長	〃
高橋清久	国立精神・神経センター武蔵病院長	〃
佐藤猛	国立精神・神経センター国府台病院長	〃
小沢鉄二郎	国立精神・神経センター神経研究所長	〃
大塚俊男	国立精神・神経センター精神保健研究所長	〃

(平成8年3月31日現在)

## 7. 平成7年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

(単位：千円)

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費	備考
5指-1	筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究	群馬大学医学部解剖学第2教授	石川春律	57,000	継続
5指-2	筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究	虎の門病院神経内科部長	高木昭夫	46,000	〃
5指-3	筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究	国立療養所兵庫中央病院長	高橋桂一	49,000	〃
5指-4	筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的、社会学的研究	国立療養所筑後病院長	岩下宏	45,000	〃
5指-5	脳形成障害の成因と予防に関する研究	鳥取大学医学部脳神経小児科教授	竹下研三	35,000	〃
5指-6	中枢神経症状を呈する遺伝性代謝病の病態解明と予防・治療に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	桜川宣男	15,000	〃
5指-7	精神作用物質性精神障害の診断と治療に関する研究	北里大学医学部精神科教授	村崎光邦	12,000	〃
5指-8	心身症の臨床病態と疫学に関する研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	吾郷晋浩	16,000	〃
5指-9	重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究	国立療養所西別府病院長	黒川徹	38,000	〃
5指-10	睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	大川匡子	10,000	〃
5公-1	精神分裂病の発症及び病態生理に関する基礎的、臨床的研究	東京医科歯科大学医学部神経精神科教授	融道男	17,000	〃
5公-2	感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究	山梨医科大学精神神経外科教授	假屋哲彦	17,000	〃
5公-3	脊髄空洞症及び二分脊椎症に伴う脊髄病態及び治療に関する研究	神戸大学医学部脳神経外科教授	玉木紀彦	22,000	〃
5公-4	神経疾患の病態解明に関する分子遺伝学的研究	東京大学医学部神経内科教授	金澤一郎	21,000	〃
5公-5	児童・思春期における行動・情緒障害の病態解析及び治療に関する研究	東京大学医学部精神衛生・看護学教授	栗田廣	16,000	〃
6指-1	筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発、供給に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	鍋島陽一	27,000	継続
6指-2	脳神経系機能障害の防御と修復に関する開発的研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	高坂新一	14,000	〃
6指-3	胎児・新生児脳循環障害の発症機序と予防に関する開発的研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	高嶋幸男	19,000	〃
6指-4	感情障害の経過型からみた成因解明と治療法の開発研究	新潟大学医学部精神医学教授	飯田眞	10,000	〃
6公-1	神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究	北海道大学公衆衛生学教授	近藤喜代太郎	20,000	〃
6公-2	機能的画像診断による精神・神経疾患の総合的研究	東京大学医学部放射線医学教授	佐々木康人	20,000	〃
6公-3	高次脳機能の発達障害に関する基礎的研究	慶應義塾大学医学部生理学教授	植村慶一	19,000	〃
7指-1	難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究	国立療養所静岡東病院副院長	八木和一	19,000	新規継続
7指-2	精神分裂病の病態と治療に関する研究	国立肥前療養所長	内村英幸	19,000	〃
7指-3	アルコール依存の分子生物学的研究	国立療養所久里浜病院副院長	高木敏	10,000	〃
7指-4	中枢神経障害の介護・医療機器開発に関する研究	国立療養所箱根病院長	村上慶郎	10,000	〃
7指-5	神経・筋疾患の遺伝子診断システムの確立と遺伝子レポジトリーの樹立に関する研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	埜中征哉	30,000	新規
7公-1	難治性ポリニューロパチーの成因と治療に関する研究	京都大学医学部神経内科教授	木村淳	17,000	新規継続
合 計				650,000	

## 8. 平成8年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

(単位：千円)

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費	備考
6指-1	筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発、供給に関する研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長	鍋島陽一	27,000	継続
6指-2	脳神経系機能障害の防御と修復に関する開発的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長	高坂新一	14,000	"
6指-3	胎児・新生児脳循環障害の発症機序と予防に関する開発的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長	高嶋幸男	19,000	"
6指-4	感情障害の経過型からみた成因解明と治療法の開発研究	新潟大学医学部 精神医学教授	飯田真	10,000	"
6公-1	神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究	北海道大学公衆衛生学教授	近藤喜代太郎	19,000	"
6公-2	機能的画像診断による精神・神経疾患の総合的研究	東京大学医学部 放射線医学教授	佐々木康人	20,000	"
6公-3	高次脳機能の発達障害に関する基礎的研究	慶應義塾大学医学部 生理学教授	植村慶一	19,000	"
7指-1	難治てんかんの難治化要因と子後と対策に関する研究	国立療養所静岡東病院長	八木和一	20,000	継続
7指-2	精神分裂病の病態と治療に関する研究	国立肥前療養所長	内村英幸	20,000	"
7指-3	アルコール依存の分子生物学的研究	国立療養所久里浜病院長	林田基	12,000	"
7指-4	中枢神経障害の介護・医療機器開発に関する研究	国立療養所箱根病院長	村上慶郎	10,000	"
7指-5	神経・筋疾患の遺伝子診断システムの確立と遺伝子バンクの樹立に関する研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長	埜中征哉	30,000	"
7公-1	難治性ポリニューロパチーの成因と治療に関する研究	京都大学医学部 神経内科教授	木村淳	17,000	"
8指-1	筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究	群馬大学医学部 解剖学第2教授	石川春律	57,000	新規再編
8指-2	筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法に関する研究	虎の門病院神経内科部長	高木昭夫	46,000	"
8指-3	筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究	国立療養所東埼玉病院 副院長	石原傳幸	49,000	"
8指-4	筋ジストロフィー患者のQOLの向上に関する総合的研究	国立療養所筑後病院長	岩下宏	45,000	"
8指-5	精神作用物質性精神障害の脳内機序並びに診断・治療に関する研究	北里大学医学部精神科教授	村崎光邦	12,000	"
8指-6	睡眠・覚醒障害の診断と治療に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長	大川匡子	10,000	"
8指-7	遺伝性神経疾患に関する分子病態学的研究	東京大学医学部 神経内科教授	金澤一郎	21,000	"
8指-8	脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究	滋賀医科大学小児科教授	島田司巳	35,000	"
8指-9	遺伝性代謝病の中枢神経発現機序の解明と治療法の開発研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長	桜川宣男	15,000	"
8指-10	重症心身障害における病態の年齢依存性変容とその対策に関する研究	国立療養所西別府病院長	黒川徹	38,000	"
8公-1	精神分裂病の本態に関する生化学的、生理学的、遺伝的研究	東京医科歯科大学医学部 神経精神医学教授	融道男	18,000	"
8公-2	感情障害の治療法の標準化と治療反応性の予測因子に関する研究	昭和大学藤が丘病院 精神神経科教授	樋口輝彦	17,000	"
8公-3	児童・思春期における行動、情緒及び心理的発達障害の病態と治療に関する研究	東京大学医学部 精神衛生・看護学教授	栗田廣	15,000	"
8公-4	青年期を中心とした心身症の病態の解明とその治療法に関する研究	国立療養所南福岡病院長	西間三馨	15,000	"
8公-5	難治性の脊髄空洞症と二分脊椎症に伴う脊髄機能障害の治療と予防に関する研究	神戸大学医学部 脳神経科教授	玉木紀彦	20,000	"
	合	計		650,000	

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所年報

第 10 号 (通 卷 18 号) 平 成 7 年 度

発 行 平 成 8 年 3 月 31 日

発行者 小 沢 鉄 二 郎

編集者 荒 畑 喜 一

和 田 圭 司

印 刷 御 幸 印 刷 株 式 会 社

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所

〒187 東 京 都 小 平 市 小 川 東 町 4-1-1

電 話 0423 (41) 2711

---