

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第11号 (通巻19号)

平成8年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 1996 —

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第11号 (通巻19号)

平成8年度



国立精神・神経センター 神経研究所 平成9年3月13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                       | 19  |
| 2. 疾病研究第二部                       | 24  |
| 3. 疾病研究第三部                       | 37  |
| 4. 疾病研究第四部                       | 41  |
| 5. 疾病研究第五部                       | 47  |
| 6. 疾病研究第六部                       | 54  |
| 7. 疾病研究第七部                       | 67  |
| 8. 診 断 研 究 部                     | 73  |
| 9. 微細構造研究部                       | 76  |
| 10. 機 能 研 究 部                    | 88  |
| 11. 代 謝 研 究 部                    | 92  |
| 12. 免 疫 研 究 部                    | 98  |
| 13. 遺伝子工学研究部                     | 102 |
| 14. モデル動物開発部                     | 108 |
| 15. 実験動物管理室                      | 114 |
| 16. ラジオアイソトープ管理室                 | 116 |
| 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8年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表     | 145 |
| 8. 平成9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昭和53年（1978）4月、8部16室から成る国立武蔵療養所神経センターとして呱呱の声をあげた。昭和61年（1986）10月国立武蔵療養所と、国立精神衛生研究所とが合併し、第三番の国立高度専門医療センターに昇格し国立精神・神経センターとなり、神経センターも神経研究所となった。昇格時には研究所は14部32室2管理室から構成され、総計15,000平米の三つの独立した建物を持つ機構に成長していた。この間その本務である精神神経及び筋疾患の生物学的研究そして脳の発達障害の生物学研究において多くの貢献をなして来た。

しかし、神経センター時代における、精神・神経疾患の研究は一般的にまだ古典的な研究の域を越えず、疾患の本態の解明と名打った研究でも新しい手法による研究と比べると、文字通り隔日の感があった。それでも神経センターでは、できるだけ新しい生物学を取入れるよう努めており、米国サイエンス誌によるランキングでは日本の7位につけられていた。神経研究所への昇格の直後にハーヴァード大学、クンケル博士によって行われたデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子ジストロフィンのクローニングに端を発して、世界の神経疾患の研究は雪崩を打ってこの方向に進んで行った。神経研究所にとって幸であったことは、研究所の改革期とこの研究の革命的変革との時期的な一致のために波に乗ることができたことであった。平成7年からは科学技術振興調整費による中核的研究拠点（COE）育成計画に指定され、この方向への研究にはずみがついたとあってよい。その後も多くの優れた仕事が行われ、世界に広く知られるに至った。

## 2. 組織の性格について

神経研究所は構造的に開放的、流動的な研究所である。それは流動研究員を始めとし、科学技術特別研究員、さきがけ研究員、COE研究員などpostdoctoral fellowに相当する研究者が合計で約60名にもなり、多くは2～3年間長くても数年の滞在で他へ移ってゆく制度である。この間に然るべき仕事をして、その後大学の助手、講師、助教授などに転出したもの、企業へ入り社会の第一線で活躍している者など色々である。postdocの時代は雑用もなく恵まれた研究環境で、大学院時代とは異なった科学のレパトリーの考え方を技術を習得する機会を得ることが可能であることで幸い神経研究所は常に多くの若い研究者の送迎をしている。このことは神経研究所の方から考えれば、研究所を開放し、流動的にすることによって、研究所へ常に新しい考え方、技術を流入させ、研究所の若さを保つという意味で非常に重要な役割を演じている。全く違う分野の人が初めて新しいことに接したときに発する新鮮な疑問は、専門家にとって非常に重要なものである。このような人達によって啓発されたことも多い。

神経研究所は大学ではない。しかし委託大学院生の数は例年30名前後を算えている。これは研究職定数47と比して非常に多い。神経研究所は既に実質的な大学院大学とあってよい。

委託大学院学生の多いことも開放性流動性の高さを考えることができるが、研究生の多いことも開放性流動性の高いことを示している。現在postdocと大学院学生、その他神経研究所からの給与を受けていない研究生など、常時研究所で働いている研究者は研究職定員の約4倍いることになる。神経研究所は発足以来高度の業績を挙げることによって、ここまで求心力を強め、その開放的流動的な構造を有利に用いることによってここまで来ることができた。

## 3. 業績

神経研究所の業績は、「精神・神経・筋・発達障害」の四本の柱に関するものにとどまらず、それらの

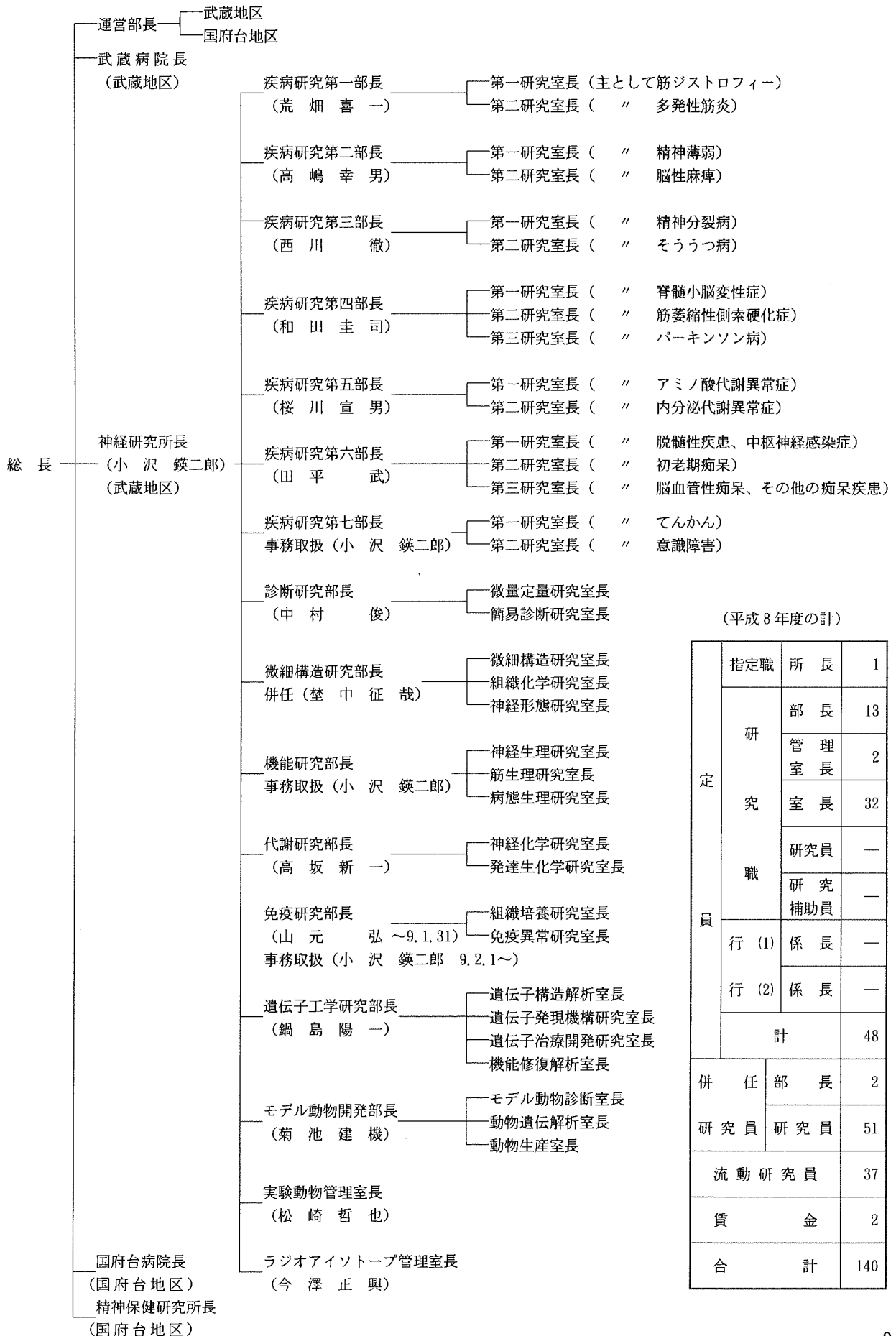
基盤研究において多くの優れた論文を発表し、世界中で高く評価されて来た。論文数は、研究所全体で毎年百篇前後であるが、質的にも種々の一流紙に掲載され、多くの引用を得ている。内容についてはこゝで一つ一つ述べることはできないが、それは本年報でもタイトルは知ることができる。それらは毎年発行される国立精神・神経センター神経研究所業績集にくわしい。神経研究所の業績に関する外部からの評価としては、神経研究の一流の研究者を集めたCOEの評価委員による次の講評を挙げることで十分であろう。

「全体の研究のレベルの高さは申し分ない。…。これを神経研究所の活動の一部として、全国の研究所と比べるならば、大学の基礎的な研究所を含めてこれだけの成果を挙げているところは他に恐らくないと思う。」

平成九年三月

国立精神・神経センター神経研究所  
所 長 小沢鏐二郎

## 2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）





### 3. 平成8年度 神経研究所構成員 (表2)

(平成8年4月1日～平成9年3月31日)

| 部名      | 部長   | 室長               | 研究員              | 流動研究員   | ○センター研究員<br>*センター研究助手                                | 研究生<br>△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 | 赤澤智宏<br>(8.4.1~) | 塚原俊文             | 宋(長土) 退(谷屋) 麻(久保) 勇(紳一) 一(郎) 子(船越) 一(政) 範(範)  | ○後藤加奈子<br>○小川文ゆり<br>○篠崎田奉<br>○柴金(奉)<br>(8.7.1~)      | 石井弘智<br>子之也<br>尚徹<br>香辰<br>一彦<br>林川一<br>野澤<br>平(林久) 吾<br>平(林久) 吾<br>本(藤本) 学<br>藤(藤本) 学<br>湖(湖脇) 泰介<br>野(野) 弥子<br>(8.5.1~)<br>久(久) 保紳一郎<br>(8.5.1~8.8.31)<br>藤(藤) 森賀<br>(8.6.1~)<br>船(船) 越政範<br>(8.10.1~8.12.31) | 林宮(由起) 友子<br>越(友) 子<br>子(子)<br>子(子)  | 浅田知栄<br>(8.4.1~)<br>石浦章一<br>石原傳幸<br>大竹直人<br>(8.10.25~9.3.31)<br>佐藤猛彦<br>春経深<br>斉(彦) 子<br>(8.10.1~)                           | 高木昭夫<br>米本恭三<br>鈴木秀典<br>(8.9.1~)<br>宋(宋) 浪<br>(8.10.25~9.3.31)<br>Youlfee Cho<br>(9.1.6~9.3.31) |       |
| 疾病研究第二部 | 高嶋幸男 | 田中晴美             | 伊藤雅之<br>(8.8.1~) | 小保内(退) 俊(浩) 史(淳) 功(功) 大(大) 湯(湯) 厚(厚) 子(子) 理(理) 和(和) 子(子)<br>渡(渡) 暹(暹) 祐(祐) 基(基) 子(子)<br>(8.10.1~9.3.31) | ○岡啓子<br>○堤本悦<br>*進真<br>*小(真) 理<br>*岩(真) 和<br>*中(真) 良 | 荒井合藤<br>井(井) 瑞<br>小(小) 浩<br>加(加) 美<br>小(小) 美<br>加(加) 美<br>鬼(鬼) 文<br>鈴(鈴) 文<br>武(武) 新<br>出(出) 人<br>武(武) 子<br>出(出) 子<br>福(福) 子<br>水(水) 子<br>道(道) 子<br>郎(郎) 子<br>郎(郎) 子  | 石川俊男<br>(8.4.1~)<br>稻垣寺真一<br>小野寺(真一)<br>子(子) 断和<br>金(金) 木(木) 行正<br>(8.4.1~)<br>貞森エリ子<br>杉田克貴<br>出(出) 貴美子<br>(8.4.1~8.8.31)<br>橋本俊<br>花(花) 頭繁 | 猪俣賢一郎<br>(~9.3.31)<br>斐博文晴<br>木(木) 文<br>木(木) 文<br>角(角) 文<br>山(山) 文<br>中(中) 文<br>西(西) 文<br>水(水) 文<br>(8.4.1~9.8.31)<br>水(水) 文 | Meng Shun Zhen<br>(~8.12.31)  |       |

|         |      |      |             |                             |  |   |  |   |  |                              |
|---------|------|------|-------------|-----------------------------|--|---|--|---|--|------------------------------|
| 疾病研究第二部 |      |      |             |                             | 宮脇内史(8.4.1~<br>山貴秀(8.7.1~9.3.31)<br>岡明(8.7.1~9.3.31)<br>志澤彦(8.7.1~9.3.31)<br>大西雅子(8.9.15~<br>斎藤孝美(8.9.15~9.3.31)<br>斎藤俊(9.1.1~ |   |  | 平野悟(8.8.31)<br>(渡部かなえ明浩<br>岡小沢(8.5.1~8.6.30)<br>小沢浩(8.12.1~9.3.31)  | 平野悟(9.1.1~   |                              |
| 疾病研究第三部 | 西川徹  | 高橋勝宣 | 梶井靖(8.10.1~ | 梶井靖(8.9.30)<br>(平岡秀一(8.4.1~ | ○海野麻子<br>*浅川路小雅子<br>*金田雅代子<br>*栗田佳代子<br>(  | 赤沼のぞみ(9.3.31)<br>(山正大心輔二<br>掛藤映木(9.3.31)<br>鈴戸重隆誠紀<br>(戸橋本政紀(8.4.1~9.3.31)<br>的場政樹(9.3.31)<br>(山本直樹(8.6.1~9.9.30)<br>黒田安計(8.8.1~<br>富田麗(8.9.1~8.12.31)<br>△松田葉月(8.9.30~8.10.17) | 林文彦(8.4.1~9.3.31)<br>山本直樹(8.10.1~9.3.31) | 木村通宏(8.4.1~9.3.31)<br>車地暁生(9.3.31)<br>小宮山徳太郎(9.3.31)<br>(渋谷治清久男<br>高橋清久(9.3.31)<br>(松田博雅史彦<br>三ツ汐橋伸洋高<br>本橋(9.3.31) | 市川宏伸(9.3.31)<br>(岩間久行治<br>岩林   | 富田麗(8.8.31)<br>(服部華総(9.3.31) |
| 疾病研究第四部 | 和田圭司 | 吉田関  |             | 酒前善浩(8.4.1~<br>前野愉(8.9.1~   | ○松井京子<br>○前野愉(8.8.31)<br>(志鎌昌子<br>*木内美磨<br>*陣  | 清澤秀孔(9.3.31)<br>(浜崎浩子(9.3.31)<br>(和田恵津子(8.10.1~9.3.31)  | 吉野英(9.3.31)                              |   | 和田恵津子(8.9.30)<br>(渡瀬啓(8.6.27~8.8.23)<br>David Ansel James F. Battey(8.12.4~8.12.13)<br>飯島宏明(9.2.1~ |                              |

| 部 名     | 部 長    | 室 長  | 研 究 員 | 流動研究員  | ○レポタ-研究員<br>*レポタ-研究助手  | 研 究 生<br>△研究員習生  | COE研究員   | 兼任研究員   | 客員研究員  | 外来研究員   |
|---------|--------|--|-------|--|--|--|--|---|--|---|
| 疾病研究第五部 | 桜川 宣 男 | 桃井 野 精 一<br>辻 隆                            |       | 平澤 基之 (8.4.18)<br>信國 好俊 (8.4.4)<br>R.Thangavel (8.4.1)<br>S.Surendran (8.10.1)   | ○大川 圭子<br>*西川 桂子<br>*和氣 佳代<br>*小島 木綿子<br>○田代 俊子 (8.4.1)<br>○高鹿 依子 (8.4.1)<br>○柚木 崎美千子 (8.4.1)<br>(8.4.1) | 新有 幸 男<br>池 幸 深<br>(久美子) (9.3.31)<br>井 本 田 俊<br>井 澤 直 俊<br>石 金 林 直 恵<br>小 (8.4.1)<br>角 田 留 智 弘<br>津 (9.3.31)<br>(每 田 豊<br>(武 笠 下 毅 一)<br>垣 (8.10.1)<br>岩 崎 裕 治)<br>(8.11.1)<br>△高 橋 伸 夫<br>(8.10.15-9.3.31)<br>△三 保 泰 子<br>(8.10.15)<br>右 田 真<br>(9.1.6) | 朝 遠<br>上 村 光 平<br>(8.7.1-9.3.31)<br>Ferenc Gallyas<br>Jr.<br>(8.7.1-9.3.31)<br>崔 得 華<br>(8.10.1-9.3.31)<br>中 垣 慶 子<br>(9.3.1-9.3.31) | 石 井 澄 和<br>佐々木 藤 山 充 潤<br>遠 (9.3.31)<br>蜂 谷 紀 之 | 青 木 稔 均<br>桜 庭 繼   | 浦 瀬 香 子<br>横 山 安 伸<br>R.A.Potmis (~9.1.28)<br>R.Thangavel (~8.4.3)  |
| 疾病研究第六部 | 田 平 武  | 国 下 龍 英<br>(8.11.22死去)<br>高 橋 慶 吉 隆<br>山 村 |       | 棚 城 浩 超<br>耿 同 圭 朗<br>(8.4.1)<br>井野 邊 純 一<br>(8.4.8-8.9.30)<br>川 村 和 之<br>(8.10.1-8.12.31)<br>中 垣 慶 子<br>(8.10.1-8.12.31)<br>山 中 秀 樹<br>(8.10.1-9.3.31)<br>横 山 和 正<br>(8.10.1-8.10.31) | ○旭 里 華<br>*崔 得 華<br>(8.9.30)   | 白 井 徹<br>(8.8.30)<br>大 橋 高 志<br>(8.5.31)<br>上 村 光 平<br>(8.4.1-8.6.30)<br>Ferenc Gallyas<br>Jr.<br>(8.4.1-8.6.30)<br>張 本 寧 子<br>(8.4.1-8.6.30)<br>中 垣 慶 子<br>(8.9.30)<br>(9.1.1-9.2.28)<br>張 野 雅 裕<br>(8.4.1-9.3.31)<br>山 中 秀 樹<br>(8.9.30)               | 朝 遠<br>上 村 光 平<br>(8.7.1-9.3.31)<br>Ferenc Gallyas<br>Jr.<br>(8.7.1-9.3.31)<br>崔 得 華<br>(8.10.1-9.3.31)<br>中 垣 慶 子<br>(9.3.1-9.3.31) | 朝 遠<br>田 隆 澄<br>藤 真                             | 小 沢 和 春<br>(8.4.1)<br>范 吉 平<br>(8.4.1-9.3.31)<br>近 藤 誉 之<br>(8.6.1)<br>Gyorgy Fazekas<br>(9.2.15)<br>Robert S.<br>Fujinami<br>(9.3.9-9.3.21) | Zsolt Illés 巨<br>小 沢 和 春<br>(8.4.1)<br>范 吉 平<br>(8.4.1-9.3.31)<br>近 藤 誉 之<br>(8.6.1)<br>Gyorgy Fazekas<br>(9.2.15)<br>Robert S.<br>Fujinami<br>(9.3.9-9.3.21) |

|         |                  |                     |  |  |   |   |   |  |  |                                    |  |  |
|---------|------------------|---------------------|--|--|---|---|---|--|--|------------------------------------|--|--|
| 疾病研究第六部 |                  |                     |  | 横山和正<br>(~8.9.30)<br>近藤 馨之<br>(~8.5.31)<br>川村和之<br>(8.9.1~8.9.30)<br>(9.1.1~ )                             |   |   |   |  |  |                                    |  |  |
| 疾病研究第七部 | 小沢 錠二郎<br>(事務取扱) | 三辺 義典<br>(8.11.1~ ) | 西村 敏<br>(8.10.1~ )   | *宮村 操子<br>*犬上京<br>(8.4.2~ )  | 脇盛 宏<br>(~9.3.31)<br>富高辰一郎<br>(8.4.1~9.3.31)<br>成田奈津子<br>(~.3.31)<br>渡辺慶一郎<br>(8.6.1~ )   | 伊豫 雅臣<br>(~9.3.31)<br>宇野 正威<br>(~9.3.31)<br>大沼 佛一<br>(~9.3.31)<br>鈴木 一郎<br>(~9.3.31)<br>橋井 美奈子<br>(~9.3.31)<br>網島 浩一<br>(8.7.1~ ) |   |  |  | 橋本 謙二<br>(~8.9.30)                 |  |  |
| 診断研究部   | 中村 俊             | 荻野 孝成<br>服部 史介      | 新野 子<br>野由 伸<br>野恭 紹<br>田安 巍<br>太紹 安<br>(8.5.1~8.6.30)<br>井上 高良<br>(9.3.1~ ) | ○伊丹 千晶<br>(8.4.1~ )<br>○河野 朋子<br>○菅原 純子<br>(~8.8.31)<br>*高山 明美<br>○Tryambak<br>Deo Singh<br>(8.4.1~8.4.30) | 白山 幸彦<br>太刀川 貴美子<br>(~9.3.31)<br>中川 康史<br>(~9.3.31)<br>矢野 登志雄<br>(~9.3.31)<br>李 洪珍<br>横田 真希子<br>(8.4.1~ )<br>△岩崎 忍<br>(8.4.27~9.3.31)<br>鈴木 信周<br>(8.11.1~9.3.31)<br>△高嶋 記子<br>(9.2.24~ ) | Tryambak Deo<br>Singh<br>(8.5.1~9.3.31)<br>太田 安隆<br>(8.7.1~9.3.31)  | 高橋 征三<br>高橋 孝也<br>(8.4.15~9.3.31)<br>高山 豊<br>(~9.3.31)<br>中福 雅人<br>(~9.3.31)<br>渡部 徳子 |  |  | Surya Pratap<br>Singh<br>(~8.7.31) |  |  |
| 微細構造研究部 | 埜中 征哉<br>(兼任)    | 加茂 雄一<br>後藤 功       | 小林 治<br>(~9.3.31)<br>西野 一三<br>(~8.8.31)                                      | ○桶田 利加子<br>*平田 純子  | 秋山 千枝子<br>井元 千佳子<br>長利 伸一<br>(~9.3.31)<br>小澤 真津子<br>(~9.3.31)<br>加藤 健<br>城戸 勲   | 南 成祐<br>南 陽子<br>(8.7.1~9.9.30)<br>西野 一三<br>(8.9.1~9.9.30)   |   |  |  | Nagia Aly<br>Fahmy<br>(~8.6.28)    |  |  |

| 部名      | 部長               | 室長                  | 部長                    | 研究員 | 流動研究員                    | ○センター研究員<br>*セクター研究助手  | 研究生<br>△研究見習生  | COE研究員  | 併任研究員                    | 客員研究員              | 外来研究員  |  |
|---------|------------------|---------------------|-----------------------|-----|--------------------------|--|--|---|--------------------------|--------------------|--|--|
| 微細構造研究部 |                  |                     |                       |     |                          |  | 齋藤陽子(8.6.30) 一め翠子和子(8.6.30) 田木根梨光中(8.6.30) 鈴木曾高竹田(8.6.30) 林井野上(8.6.30) 中永原牧村(8.6.30) 治敏元道信(8.6.30) 村(8.6.30) 木山澤(8.6.30) 池(8.6.30) 山内陽(8.6.30) 神裕(8.6.30) 夫郎彦子行(8.6.30) 可枝子誠(8.6.30) 子(8.6.30) 裕(8.6.30) | 野口悟(8.7.1~9.3.31) 特殊技術者若林恵理子(8.7.1~9.3.31)  | 水野裕司(8.6.1~) 野口悟(8.6.1~) |                    |  |  |
| 機能研究部   | 小沢 鉄二郎<br>(事務取扱) | 吉田 村岡 笹<br>(8.4.1~) | 幹道 俊 晴博 邦<br>(8.4.1~) |     | 桜井 絵 子                   | *前垣圭和江子(8.6.30) *若林恵理子(8.6.30) ○若林恵理子(8.6.30)  | 水野裕司(8.4.1~8.5.31) 新石健二(8.9.1~)  | 野口悟(8.7.1~9.3.31) 特殊技術者若林恵理子(8.7.1~9.3.31)  | 水野裕司(8.6.1~)             |                    | 野口悟(8.10.1~)   |  |
| 代謝研究部   | 高坂 新一            | 中嶋 井 行 紀<br>中今      | 行 紀 一 嘉               |     | 植木 孝 俊<br>(8.4.1~9.3.31) | ○生駒悦子(8.4.5) ○大澤圭智子(8.12.31) *小野美鶴子(8.12.31) ○高村千鶴子(8.5.1~) *石川正世(8.5.1~) ○本田静(8.5.1~) ○矢嶋誓子(9.2.1~) | 伊東大悦(8.4.6~) 生駒悦子(8.4.6~) 田美穂(8.7.1~8.8.31) 上田美穂(8.7.1~8.8.31) 伊東大悦(8.4.6~) 生駒悦子(8.4.6~) 田美穂(8.7.1~8.8.31) 上田美穂(8.7.1~8.8.31) 伊東大悦(8.4.6~) 生駒悦子(8.4.6~) 田美穂(8.7.1~8.8.31) 上田美穂(8.7.1~8.8.31)             | 石黒麻利子(8.7.1~9.3.31) 藤高子(8.7.1~9.3.31) 藤高子(8.7.1~9.3.31) Manuel Greaber(8.7.29~8.8.23) | 井上和秀(8.4.1~)             | 高松 刘 永<br>(8.4.1~) | 朗 郁 義 雅 充 子<br>明 人 充 子<br>澤 地 条 出 藤<br>大 菊 下 町 谷<br>(8.9.1~) |  |

|          |  |                        |               |  |   |   |                               |                          |  |  |  |  |  |
|----------|--|------------------------|---------------|--|---|---|-------------------------------|--------------------------|--|--|--|--|--|
| 免疫研究部    | 山元 弘<br>(~9.1.31)<br>小沢 鉄二郎<br>(9.2.1~<br>(事務取扱) | 松田 義宏                  | 竹内 ( ~9.3.31) | 今田 美恵<br>( ~8.9.30)<br>Marcus Wenner<br>(8.4.16~)  | ○小糸 寿美<br>( ~9.3.31)<br>*澤 雅仁<br>○宮 澤仁  | 飯 森 洋 美<br>(8.4.1~<br>葛原 博幸<br>( ~9.3.31)<br>田村 浩男<br>( ~9.3.31)<br>三木 明子<br>( ~9.3.31)<br>山口 晋一<br>(8.7.1~9.3.31)  |                               | 川村 元<br>(9.2.1~<br>行 弘 ) | 石 博 通<br>( ~9.3.31)<br>米 一<br>( ~9.3.31)<br>川 昭 栄<br>( ~9.3.31)<br>倉 英 隆<br>( ~9.3.31) |  |  | 猪 部 学<br>(4.1~<br>江 隅 英 作<br>( ~8.12.31)<br>黒 尾 誠 )<br>(8.4.1~<br>甚 内 知 )<br>(8.4.1~<br>千 葉 智 樹<br>( ~8.9.30)<br>千 葉 真 紀<br>( ~8.9.30)<br>中 越 英 樹<br>( ~9.3.31)<br>吉 田 松 生<br>( ~9.3.31) |  |
| 遺伝子工学研究部 | 鍋島 陽一  | 浜藤 松武<br>千淳 文伸<br>沢崎 田 |               | 曾 湯 紀 敬<br>(9.4.1~<br>栗 崎 健 )<br>(9.9.1~<br>千 葉 真 紀<br>(8.10.1~9.3.31)<br>山 本 寛 二<br>(8.10.1~9.3.31) | 相 石 宏 敬<br>(8.4.1~9.3.31)<br>澤 井 修 晴<br>( ~8.5.31)<br>龜 嶋 秀 治<br>( ~9.3.31)<br>高 橋 志 穂<br>(8.10.1~9.3.31)<br>張 松 村 直 公 嗣<br>(9.1.1~9.3.31)<br>吉 野 徹 也<br>( ~9.3.31)<br>縣 倉 隆 和 )<br>(8.4.8~9.3.31)<br>横 倉 隆 卓<br>(8.5.7~<br>飯 田 卓 子 )<br>(8.7.1~<br>星 野 幹 雄 )<br>(8.7.25~ | 鍋 島 曜 子<br>( ~9.3.31)<br>池 宏 宏 子<br>( ~9.3.31)<br>栗 崎 知 浩<br>( ~9.3.31)<br>千 葉 智 樹<br>(8.10.1~9.3.31)<br>江 隅 英 作<br>(9.1.1~9.3.31)<br>特殊技術者<br>小林 慶<br>(8.7.1~9.3.19) | 奥 田 晶 彦<br>(8.10.15~<br>砂 秀 ) |                          |  |  |  |  |  |
| モデル動物開発部 | 菊池 建機  | 田萩 文康<br>山口 原 広子       |               | 佐 伯 圭 一<br>(8.4.1~<br>國 田 竜 太 )<br>(8.8.1~   | 市 原 伸 信<br>( ~9.3.31)<br>大 塚 松 修 和<br>( ~9.3.31)<br>小 中 林 昌 和<br>(8.4.1~9.3.31)<br>山 川 圭 圭<br>(8.4.1~9.3.31)<br>井 上 聡<br>(8.5.1~9.3.31)<br>富 田 幸 子 )<br>(8.8.1~   | 板 倉 敏 智<br>( ~9.3.31)<br>志 輝 )<br>藤 福 昭 樹<br>(8.4.1~<br>佐 高 木 老 米<br>(8.4.1~<br>養 養 )   | 浅 水 渡 利 谷 辺 男 誠 仁 中 村 公 章     |                          |  |  |  |  |  |

| 部 名          | 部 長 | 室 長  | 研 究 員 | 流動研究員 | ○センター研究員<br>*センター研究助手             | 研 究 生<br>△研究見習生                                    | C O E研究員 | 兼任研究員 | 客員研究員 | 外来研究員 |
|--------------|-----|------|-------|-------|-----------------------------------|--|----------|-------|-------|-------|
| モデル動物開発部     |     |      |       |       |                                   | △水谷美穂<br>(8.9.8~9.9.21)<br>寺西美佳<br>(9.3.26~9.3.31) |          |       |       |       |
| 実験動物管理室      |     | 松崎哲也 |       |       | *松崎香苗<br>○山田秀一<br>(8.1.1~8.12.31) |  |          |       |       |       |
| ラジオアイソトープ管理室 |     | 今澤正興 |       |       | ○畑中由利子<br>*西村桂子                   |  |          |       |       |       |

| 部 名   | 部 長 | 研 究 員 | 流動研究員 | ○センター研究員<br>*センター研究助手 | 研 究 生<br>△研究見習生 | C O E研究員 | 兼任研究員 | 客員研究員 | 外来研究員         |
|-------|-----|-------|-------|-----------------------|-----------------|----------|-------|-------|---------------|
| 事務室   |     |       |       |                       |                 |          |       |       |               |
| R I 室 |     |       |       |                       |                 |          |       |       | 櫻井眞理子<br>齋藤洋子 |
| 電 顕 室 |     |       |       |                       |                 |          |       |       | 小林悦子          |

4. 平成8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8年<br>4.2 | 伊藤 雅之<br>鳥取大学医学部脳幹<br>性疾患研究施設神経<br>病理部門   | ヒト中枢神経系の発達と形成異常－福山型先天<br>性筋ジストロフィーの脳幹を中心に－   | 疾病研究第二部                 |
| 5.17        | 山本 直樹<br>大阪市立大学医学部<br>神経精神医学教室  | 記憶・学習におけるユビキチン依存性蛋白分解<br>系の役割－アメフラシ神経細胞内情報伝達とそ<br>の調節－   | 疾病研究第三部                 |
| 5.21        | 梶井 靖<br>疾病研究第三部   | 新しいチロシンキナーゼByk脳内での発現   | 疾病研究第三部                 |
| 6.11        | 吉岡 耕一<br>東京医科歯科大学医<br>学部保健衛生学科助<br>教授   | サブスタンスPとNOによるトランスポーターを<br>介するアミノ酸放出  | 疾病研究第三部                 |
| 7.16        | 大隅 典子<br>東京医科歯科大学大<br>学院生体機能制御歯<br>科学系発生機構制御<br>学講座   | 神経系発生過程におけるPax-6遺伝子の役割   | 診断研究部                   |
| 7.18        | Tohru Kamata<br>NCI/Frederick Cancer<br>Research and<br>Development Center  | Isolation and functional characterization of neuron<br>specific protein (NSP 60) gene: implication in neural<br>development<br>(神経特異的タンパク質、NSP60の遺伝子の単<br>離と性格づけ；神経発生におけるその意味) | 診断研究部                   |
| 7.24        | 松田 善衛<br>Harvard University<br>School of Public<br>Health Department of<br>Cancer Biology   | Molecular Intervention of HIV-1 Replication: Basic<br>Virology to Therapeutic Possibility<br>(ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)複製の分子制御)  | 免疫研究部                   |
| 7.31        | Manuel B. Graeber<br>Molecular Neuro-<br>pathology Laboratory,<br>Institute of Neuro-<br>pathology, Ludwig-<br>Maximilians-University,<br>and Max-Planck-Institute<br>of Psychiatry | Molecular neuropathology of Parkinson and<br>Alzheimer diseases<br>(パーキンソン病とアルツハイマー病の分子神<br>経病理)   | 代謝研究部                   |
| 9.2         | Robert B. Innis<br>エール大学医学部精<br>神科  | SPECTによるドーパミン作動系と中枢性ベンゾ<br>ジアゼピン受容体のイメージング   | 疾病研究第三部<br>武蔵病院放射線<br>科 |
| 9.5         | Y.-T. Chen<br>デューク大学医学部<br>小児科遺伝医学教室<br>教授  | Molecular mechanisms and therapy in glycogen<br>storage diseases<br>(糖原病の発生機序に関する分子遺伝学的研究<br>および治療法の開発)  | モデル動物開発部<br>疾病研究第五部     |



| 年月日   | 講師・所属  | 演 題  | 担 当                |
|-------|--|--|--------------------|
| 9.10  | 添田 栄一<br>理化学研究所ライフサイエ<br>ンス筑波研究センタージーン<br>バンク室   | ダウン症遺伝病理地図の作成ー遺伝子病から遺<br>伝病へー  | 疾病研究第五部<br>疾病研究第二部 |
| 9.17  | Prof. Mu-ming Poo<br>Stephen W. Kuffler<br>Professor in Biology,<br>Dept. of Biology,<br>Univ. of California at<br>San Diego | Plasticity of developing synapses and molecular<br>mechanism of secretion<br>(シナプスの可塑性と神経伝達物質放出の分子機<br>構)  | 代謝研究部              |
| 10.9  | Prof. S. Mark Sumi<br>Department of<br>Neuropathology<br>University of<br>Washington, Seattle<br>Jean Merrill                | Neuropathology of AIDS<br>(AIDSの神経病理)  | 微細構造研究部            |
| 10.15 | Jean Merrill<br>米国ベーレックスバ<br>イオサイエンス社  | 脱髄におけるフリーラジカル、NOの役割  | 疾病研究第六部            |
| 10.29 | Prof. Howard Holtzer<br>Department of Cell &<br>Developmental Biology<br>University of<br>Pennsylvania School<br>of Medicine | 筋原繊維形成の分子機構  | 遺伝子工学研究<br>部       |
| 11.13 | Prof. Salvatore DiMauro<br>Department of<br>Neurology, Columbia<br>University  | Mitochondrial encephalomyopathies: Disorders of<br>Intergenomic signaling?<br>(ミトコンドリア脳筋症：遺伝子間シグナルの異<br>常?)  | 所長<br>微細構造研究部      |
| 11.13 | Everett Bandman<br>University of California<br>at Davis  | ミオシン分子の多様性と機能解析  | 遺伝子工学研究<br>部       |
| 11.26 | 榎 正幸<br>HHMI、カリフォルニ<br>ア大学サンフランシ<br>スコ校  | 軸索ガイダンス蛋白ネトリンとその受容体の分<br>子の解析  | 診断研究部              |
| 11.28 | 深水 昭吉<br>筑波大学応用生物化<br>学系助教授  | 妊娠時特異的に発症する高血圧症の発症工学的<br>解析ーレニン・アンギオテンシン トランスジェ<br>ニックマウスー   | 疾病研究第一部            |
| 12.9  | James F. Battey<br>Scientific director<br>NIDCD, NIH   | Research opportunities in the National Institute on<br>deafness and other communication disorders intramural<br>research laboratories<br>(米国聴覚コミュニケーション障害研究所における研究の<br>現状) | 疾病研究第四部            |
| 12.10 | James F. Battey<br>Scientific director<br>NIDCD, NIH   | Structure, function, and regulation of mammalian<br>bombesin receptors<br>(哺乳類ボンベシン受容体の構造、機能と制御)   | 疾病研究第四部            |

| 年月日          | 講師・所属   | 演 題   | 担 当                     |
|--------------|---|---|-------------------------|
| 12.17        | 高橋 淑子<br>北里大学理学部生物<br>学科助教授                   | 背腹の形態形成とBMP-4                                     | 遺伝子工学研究<br>部            |
| 平成9年<br>2.25 | 大島 登志男<br>GTRCF, NIDR/DMNB<br>NINDS, NIH      | 神経疾患のマウスモデル：Cdk5 KOマウスと<br>Fabry病のマウスモデル          | 疾病研究第五部                 |
| 3.5          | 大坪 宏<br>トロント大学トロン<br>ト小児病院小児神経<br>科           | 小児てんかんの画像、脳波と外科的治療                                | 疾病研究第二部<br>武蔵病院放射線<br>科 |
| 3.11         | 海老原 充<br>英国王立癌研究財団<br>研究所研究員                  | 新しいsubtilisin-like protease, LPC (PC7)のクロー<br>ニング | 疾病研究第三部                 |
| 3.21         | Andrew G.S. Lumsden<br>ガイズホスピタル、<br>神経生物学講座教授 | 菱脳初期発生の分子メカニズムについて                                | 診断研究部                   |

- 国際セミナー 14名
- 神経研究所セミナー 11名  
(講師：研究所外)
- 所内スタッフセミナー 1名

## 5. 平成9年度 神経研究所研究発表会（第18回）（表4）

平成9年3月12日（水）～13日（木）

神経研究所セミナー室

平成9年3月12日（水）

13：00～13：10 開会の辞

小沢鉄二郎所長

13：10～13：55 疾病研究第1部

「福山型先天性筋ジストロフィーにおける筋細胞基底膜の変化に関する電顕的研究」

荒畑 喜一, 石井 弘子, 林 由起子, 後藤 雄一  
（微細構造研究部）, 埜中 征哉（微細構造研究部）

「メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの遺伝子変異ならびに細胞接着因子インテグリンの変化」

林 由起子, 荒畑 喜一, 後藤 雄一（微細構造研究部）, 埜中 征哉（微細構造研究部）

13：55～14：40 疾病研究第2部

「Pontosubicular neuron necrosisの病態形成機序に関する研究」

伊住 浩史, 高嶋 幸男

「乳幼児突然死症候群（SIDS）の脳幹部神経伝達に関する研究」

小保内俊雅, 高嶋 幸男

14：40～15：25 疾病研究第3部

「フェンサイクリジン投与ラットの脳におけるc-Fosの発現」

佐藤 大輔, 海野 麻未, 金田 小幸, 西川 徹

「メタンフェタミンおよびコカイン投与ラットの脳における

tissue plasminogen activator mRNA の発現」

橋本 隆紀, 梶井 靖, 西川 徹

15：25～16：10 疾病研究第5部

「Acid  $\alpha$ -glucosidase欠損症の分子遺伝学的研究 遺伝子診断<sup>1)</sup>から遺伝子治療<sup>2)</sup>を目指して」

辻野 精一, 田代 俊子, 池田久美子, 小林 恵子  
桜川 宣男

<sup>1)</sup> 微細構造研究部埜中征哉らとの共同研究

<sup>2)</sup> モデル動物開発部菊池建機らとの共同研究

「神経系の分化発生過程における細胞死の分子機構」

浦瀬 香子, 武笠 毅, 高鹿 依子, 桃井 隆

16：10～16：55 疾病研究第6部

「アルツハイマー型痴呆症の脳組織におけるプレセニリン1蛋白の病的意義」

崔 得華, 棚橋 浩, 城谷 圭朗, 小沢 和春  
範 吉平, 高橋 慶吉, 卷淵 隆夫（国療犀潟病院）,  
秋山 治彦（都精神医学総合研究所）,  
田中 武

「In vivo activation and expansion of myelin-specific T-cells multiple sclerosis:analysis by SSCP method」

Illés Zsolt, Yamamura Takashi, Yokoyama Kazumasa  
Kondo Takayuki, Tabira Takeshi

16:55~17:15 疾病研究第7部

「NMDA受容体拮抗薬の神経毒性、熱ストレス蛋白質発現に関する研究」

三辺 義雄, 橋本 謙二, 富高辰一郎, 成田奈津子  
勝盛 宏, 渡辺慶一郎, 犬上 京子, 綱島 浩一  
西村 敏, 伊豫 雅臣

平成9年3月13日(木)

9:00~9:45 疾病研究第4部

「グルタミン酸トランスポーターの生理的・病態生理的機能解析」

田中 光一, 渡瀬 啓, 原田 公幸, 前野 浩巳  
前野(引地)愉香, 和田 圭司, 高橋 勝宣<sup>1</sup>  
岩間 久行<sup>1</sup>, 西川 徹<sup>1</sup>, 市原 伸恒<sup>2</sup>, 菊池 建機<sup>2</sup>  
山田 恵子<sup>3</sup>, 渡辺 雅彦<sup>3</sup>, 川上 秀史<sup>4</sup>, 中村 重信<sup>4</sup>  
真鍋 俊也<sup>5</sup>, 狩野 方伸<sup>6</sup>, ,  
<sup>1</sup>疾病研究第3部, <sup>2</sup>モデル動物開発部, <sup>3</sup>北大第一  
解剖, <sup>4</sup>広大第三内科, <sup>5</sup>東大脳研生理, <sup>6</sup>理科研フ  
ロンティア

「グルタミン酸受容体の脱感作修飾物質:PEPA」

関口 正幸, 竹尾 仁良, Mark L Mayer(米NICHD),  
和田 圭司

9:45~10:30 微細構造研究部

「ミトコンドリアDNA点変異の存在部位と臨床像との関係」

後藤 雄一, 西野 一三, 小澤真津子, 牧野 道子  
埜中 征哉

「胸線筋様細胞前駆細胞からのB(B1)細胞の分化」

加茂 功, 菊池 愛子, 竹内 保(免疫研究部)

10:30~11:15 機能研究部

「アストロサイトにおけるジストロ分子種の発現」

今村 道博, 小沢鉄二郎

「サルコグリカン複合体第4の構成タンパク質」

吉田 幹晴, 野口 悟, 若林恵理子, 小沢鉄二郎

11:15~12:00 代謝研究部

「ニューロトロフィンによるミクログリアの機能調節」

中嶋 一行, 菊地 義明, 本田 静世, 石川 正洋  
生駒 悦子, 高坂 新一

「ミクログリア特異的新規カルシウム結合たんぱく質Ibalの解析」

今井 嘉紀, 大澤 圭子, 高坂 新一

12:00~12:20 写真撮影

13:20~14:05 診断研究部

「癌抑制遺伝子RBによる神経分化誘導の分子機構」

李 洪珍, 土田 信夫(東京医歯大), 服部 成介  
中村 俊

「Rasシグナル伝達系制御因子Gap1mの選択的スプライシング」

新野 由子, 李 紹巍, 水島 純子, 中村 俊  
服部 成介

「アクチン繊維架橋因子ABP-280の細胞内情報伝達における機能解析」

太田 安隆, 鈴木 信周, 中村 俊

14:05~14:50 免疫研究部

「胸腺間質細胞抗原分子(HS9)の解析—HS9発現トランスジェニックマウスの作製」

竹内 保, 黒尾 誠(遺伝子工学研究部),  
宮澤 仁志, 山元 弘

「オリゴデンドログリアの分化におけるニューロンの役割」

松田 義宏, 小糸 寿美, 山元 弘

14:50~15:35 遺伝子工学研究部

「新しい早老症マウスの系統の確立とその原因遺伝子の同定」

黒尾 誠, 鍋島 陽一

「シナプスに局在するStill life蛋白質の機能解析」

曾根 雅紀, 星野 幹雄, 鈴木えみ子(東大医科研)  
黒田 真也(奈良先端大), 貝淵 弘三(奈良先端大)  
中越 英樹, 西郷 薫(東大理), 鍋島 陽一  
浜 千尋

15:35~15:50 休憩

15:50~16:35 モデル動物開発部

「ウズラのacid- $\alpha$ -glucosidase cDNAのクローニングと糖原病に関する研究」

國田 竜太, 中林 修, 萩原 康子, 菊池 建機

「可溶性レセプター抵抗性(srr)マウス肝炎ウイルス変異株のレセプター結合活性」

佐伯 圭一, 大塚 信久, 田口 文広

16:35~16:55 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生体内物質の分析—特に、分析感度の改善について」

今澤 正興, 畑中由利子

16:55~17:15 実験動物管理室

「スンクス(*Suncus murinus*)の排卵時期」

松崎 哲也

18:00~ 懇親会

---

## II 研 究 業 績

---

# 1. 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。

近年、筋ジストロフィーの遺伝子異常に関して、かなりの知見が集積して来た。しかし、その後続く統一的な疾患の分子機構の理解は未だ得られていない。これまでに判明した筋ジストロフィーの一次的異常は、実は単一では無かった。すなわち、先天性筋ジストロフィーにおける細胞外マトリックス（ラミニン）、単純性表皮水泡症-筋ジストロフィー合併症候群のヘミデスモソーム分子（プレクチン）、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィーの核膜関連分子（エメリン）、筋緊張性ジストロフィーのプロテインキナーゼ（MTPK）、デュシャンヌ型筋ジストロフィーや一部の肢帯型筋ジストロフィーにおける細胞膜関連分子（ジストロフィン、サルコグリカン）等の異常を列挙することが出来る。このように多岐にわたる筋ジストロフィーの遺伝子異常や、遺伝子産物の異常が如何なる過程を経て最終的に筋の“ジストロフィー病変”を形成して行くのかを解明することは急務のテーマである。我々は、上記に挙げた各種分子を、筋の障害過程に関与する一連の機能分子と見做し、それらの役割りを具体的に明らかにしていく研究を進めている。

これまでに(1)臨床データベースの集積、(2)分子遺伝学的方法論の確立、(3)分子病理学および分子生化学的アプローチ、(4)遺伝子構造の解析等を実施して来た。これらの結果は研究業績の項に記すとおりである。また諸外国との活発な学術交流を計り、世界筋肉病学会、ヨーロッパ神経筋センター会議、米国筋ジストロフィー協会等において積極的役割を果たして来た。

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) 赤澤智宏
- (研究員) 塚原俊文
- (COE研究員) 林由起子, 宮越友子
- (客員研究員) 高木昭夫, 米本恭三, 鈴木秀典, 宋 泯東, 趙 律熙
- (併任研究員) 浅田知栄, 石浦章一, 石原傳幸, 大竹直人, 斎藤深美子, 佐藤 猛, 春原経彦
- (流動研究員) 土屋勇一, 長谷麻子, 船越政範
- (セナ-研究員) 後藤加奈子, 篠崎文子, 小川 恵, 柴田ゆり, 金 奉胤
- (研究生) 石井弘子, 小野弥子, 織茂智之, 国香尚也, 久保紳一郎, 古城 徹, 小林辰之, 田川一彦, 永野 敦, 平澤恵理, 平林久吾, 藤本 学, 藤森賀之, 淵脇泰介

(部長 荒畑喜一)



## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

- 1) Sasagawa N, Saitoh N, Shimokawa M, Sorimachi H, Maruyama K, Arahata K, Ishiura S, Suzuki K:  
Effect of artificial (CTG) repeat expansion on the expression of myotonin protein kinase (MtPK) in COS-1 cells.  
BBA, 1315: 112-116, 1996
- 2) Kobayashi O, Hayashi YK, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I:  
Congenital muscular dystrophy: Clinical and pathologic study of 50 patients with the classical (Occidental) merosin-positive form.  
Neurology, 46: 815-818, 1996
- 3) Nakamura A, Kojo T, Arahata K, Takeda S:  
Reduction of serum IgG level and peripheral T-cell counts are correlated with CTG repeat lengths in myotonic dystrophy patients.  
Neuromusc. Disord. 6: 203-210, 1996
- 4) Sunohara N, Tomi H, Nakamura A, Arahata K, Nonaka I:  
Myotonia congenita with painful muscle cramps.  
Internal Medicine, 35: 507-511, 1996
- 5) Kobayashi T, Shinozaki A, Momoi T, Arahata K, Tsukahara T:  
Identification of an interleukin-1 $\beta$  converting enzyme-like activity that increases upon treatment of P19 cells with retinoic acid as the proteasome.  
J Biochem, 120: 699-704, 1996
- 6) Fujita E, Mukasa T, Tsukahara T, Arahata K, Omura S, Momoi T:  
Enhancement of CPP32-like activity in the TNF-treated U937 by proteasome inhibitors.  
BBRC, 224: 74-79, 1996
- 7) Hayashi YK, Ishihara T, Domen K, Arahata K:  
Unusual type of laminin  $\alpha$ 2 chain deficient muscular dystrophy.  
Neuromusc Disord Suppl. WMS: S22, 1996
- 8) 小國英一, 大越教夫, 石井垂紀子, 荒畑喜一, 庄司進一:  
Adhalin(50kDa dystrophin-associated glycoprotein) 欠損症の1成人例  
神経内科, 44: 447-452, 1996

#### b. 著書

- 1) 荒畑喜一:  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー  
遺伝子病マニュアル下 Molecular Medicine 臨時増刊号  
垂井清一郎, 多田啓也編集 中山書店, 東京, pp16-17, 1996
- 2) 荒畑喜一:  
筋疾患の分子遺伝学 筋ジストロフィー  
最新内科学大系 7 1, 中山書店, 東京, pp33-62, 1996
- 3) 荒畑喜一:  
周期性四肢麻痺  
最新内科学大系 7 1, 中山書店, 東京, pp329-336, 1996
- 4) 塚原俊文, 篠崎文子, 荒畑喜一:  
アミロイド前駆体タンパク質遺伝子の選択的スピライニングの調節機構  
臨床薬理の進歩 '96 (17), 財団法人臨床薬理研究振興財団,  
第一メディカル(株), 東京, pp32-41, 1996

- 5) 林 由起子 :  
 ラミニン $\alpha$ 2鎖欠損症  
 遺伝子病マニュアル下 Molecular Medicine 臨時増刊号  
 垂井清一郎, 多田啓也編集 中山書店, 東京, pp10-11, 1996
- 6) 林 由起子 :  
 ネマリンミオパチー  
 遺伝子病マニュアル下 Molecular Medicine 臨時増刊号  
 垂井清一郎, 多田啓也編集 中山書店, 東京, pp26-27, 1996
- 7) 永野 敦, 荒畑喜一 :  
 Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー  
 遺伝子病マニュアル下 Molecular Medicine 臨時増刊号  
 垂井清一郎, 多田啓也編集 中山書店, 東京, pp14-15, 1996

#### c. 総説

- 1) 塚原俊文, 荒畑喜一 :  
 デュシェンヌ型筋ジストロフィー  
 BioScience 用語ライブラリー 遺伝子病, 羊土社, 東京, pp86-87, 1996
- 2) 塚原俊文, 荒畑喜一 :  
 Duchenn 型筋ジストロフィー  
 分子神経病学 (中村重信編), 南江堂, 東京, pp112-125, 1996
- 3) 林 由起子, 荒畑喜一 :  
 Dcchenne型筋ジストロフィー  
 病理診断と分子生物学・遺伝学 病理と臨床 14 臨時増刊号  
 文光堂, 東京, pp11-14, 1996

#### B 学会発表

##### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Arahata K:  
 Cellular localization of emerin and muscular dystrophy.  
 IGBE seminar, Pavia, Italy, Jun. 19, 1996
- 2) Arahata K:  
 Fukuyama muscular dystrophy.  
 The 1st International Congress of the World Muscle Society, London, UK,  
 Sep. 25, 1996
- 3) Arahata K, Ishii H, Hayashi YK, Nonaka I:  
 Muscular dystrophy as a disease of cell adhesion molecules.  
 The 5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Istanbul, Turkey,  
 Oct. 9, 1996
- 4) Arahata K:  
 King Faisal International Prize for Medicine, Member of the Prize's Selection  
 Committee. Riyadh, Saudi Arabia, Jan. 11-14, 1997
- 5) Arahata K:  
 Merosin positive and deficient congenital muscular dystrophies.  
 50th ENMC International Workshop: 4th Congenital muscular dystrophy meeting,  
 Naarden, The Netherlands, Feb. 28 - Mar. 2, 1997
- 6) 荒畑喜一 :  
 筋ジストロフィーの遺伝子診断  
 久留米大学医学部特別講義 久留米, 6.3, 1996

- 7) 荒畑喜一：  
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィーの分子遺伝学的研究  
九州大学医学部脳研特別講義 福岡, 11.14, 1996

b. 国際学会

- 1) Arahata K:  
Cellular localization of emerin.  
42nd and 43rd ENMC International Workshops: X-linked cardiomyopathies and Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Naarden, The Netherlands, Jun. 21, 1996
- 2) Arahata K:  
Map of 4q35 and 3.3kb repeat structure and sequence.  
44th ENMC International Workshop: Facioscapulohumeral muscular dystrophy, Naarden, The Netherlands, Jul. 19, 1996
- 3) Hayashi YK, Ishihara T, Domen K, Arahata K:  
Unusual type of laminin $\alpha$ 2 chain deficient muscular dystrophy.  
The 1st International Congress of the World Muscle Society, London, UK, Sep. 27, 1996
- 4) Arahata K, Goto K, Song M-D:  
Genetic testing issues of facioscapulohumeral muscular dystrophy.  
MDA sponsored Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Workshop at the ASHG, San Francisco, Oct. 29, 1996

c. 一般学会

- 1) 荒畑喜一, 後藤加奈子, 宋 泯東, 李 濟賢：  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 5 1 家族の遺伝子解析と定量的遺伝子診断法の開発  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 2) 平林久吾, 水野美邦, 荒畑喜一, Robert H. Brown Jr.：  
三好型遠位型筋ジストロフィーの遺伝子解析  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 3) 永野 敦, 後藤加奈子, 塚原俊文, 荒畑喜一, 内海裕也, 広瀬源二郎, 川田純也：  
Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーにおける S T A 遺伝子変異と遺伝的多様性  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 4) 宋 泯東, 李 濟賢, 後藤加奈子, 荒畑喜一：  
ホモ接合体 F S H D 家系における F S H D 関連遺伝子領域のクローニング  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 5) 長谷麻子, 織茂智之, 埜中征哉, 荒畑喜一：  
*In situ* hybridization 法による正常筋組織における Fas mRNA の発現に関する研究  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 6) 林 由起子, 古賀律子, 荒畑喜一, 石原傳幸, 道免和久：  
特異な臨床症状を呈したラミニン $\alpha$ 2 鎖欠損症とその遺伝子変異  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 7) 松岡太郎, 柳原 格, 乾 幸治, 永井利三郎, 岡田伸太郎, 後藤加奈子, 荒畑喜一：  
乳児期発症の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの 2 例  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.16, 1996
- 8) 平澤恵理, 塚原俊文, 荒畑喜一, 水野美邦：  
アンチセンスオリゴヌクレオチド DNA を用いた mdx マウス治療の試み  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.17, 1996
- 9) 織茂智之, 小林一成, 長谷麻子, 小澤英輔, 埜中征哉, 荒畑喜一：  
mdx マウスの筋障害過程におけるアポトーシスの関与の有無について  
第 3 7 回日本神経学会総会, 大宮, 5.17, 1996

- 10) 小林辰之, 篠崎文子, 塚原俊文, 荒畑喜一 :  
Apoptosis の誘導に伴う proteinase 活性の変動と阻害剤の検討  
第 37 回日本神経学会総会, 大宮, 5.17, 1996
- 11) 小林辰之, 篠崎文子, 土屋勇一, 桃井 隆, 荒畑喜一, 塚原俊文 :  
Proteasome における ICE 様活性の存在  
第 69 回日本生化学会大会・第 19 回日本分子生物学会年会合同年会,  
札幌, 8.27, 1996
- 12) 藤田恵理子, 柚木崎美千子, 塚原俊文, 石浦章一, 木村 智, 桃井 隆 :  
プロテアソーム阻害剤による細胞死と CPP-32 活性化  
第 69 回日本生化学会大会・第 19 回日本分子生物学会年会合同年会,  
札幌, 8.27, 1996
- 13) 篠崎文子, 小林辰之, 土屋勇一, 荒畑喜一, 塚原俊文 :  
Alternative splicing により発生する CPP-32 の新たな isoform の同定  
第 69 回日本生化学会大会・第 19 回日本分子生物学会年会合同年会,  
札幌, 8.28, 1996
- 14) 小川 恵, 永野 敦, 塚原俊文, 荒畑喜一 :  
Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (E DMD) における emerin の筋核膜での欠損  
第 69 回日本生化学会大会・第 19 回日本分子生物学会年会合同年会,  
札幌, 8.29, 1996
- 15) 武笠 毅, 藤田恵理子, 塚原俊文, 福井泰文, 郡山ひろし, 石浦章一, 桃井 隆,  
木村一郎 :  
PI-3K 阻害剤と TNF/Fas との協調作用による細胞死と CPP32 活性化  
第 69 回日本生化学会大会・第 19 回日本分子生物学会年会合同年会,  
札幌, 8.30, 1996

## C 班会議発表

- 1) 荒畑喜一, 石井弘子, 林 由起子, 埜中征哉 :  
福山型先天性筋ジストロフィーにおける筋細胞基底膜の変化  
厚生省精神・神経疾患「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」班 平成 8 年度班会議, 東京, 12.6, 1996.
- 2) 斎藤深美子, 古城 徹, 後藤加奈子, 塚原俊文, 荒畑喜一, 池内達郎 :  
Myotonic dystrophy における M T P K 遺伝子転写産物のアンチセンスオリゴプローブによる検出  
厚生省精神・神経疾患「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」班 平成 8 年度班会議, 東京, 12.6, 1996.
- 3) 荒畑喜一, 林 由起子, 石井弘子, 竹光正和, 松崎哲也, 浅田知栄 :  
dy マウス筋への筋芽細胞注入移植の試み  
厚生省精神・神経疾患「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」班 平成 8 年度班会議, 東京, 12.7, 1996.
- 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と臨床データベースの作成  
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 8 年度班会議, 東京, 12.5, 1996.
- 5) 塚原俊文, 荒畑喜一, 篠崎文子 :  
神経特異的なスプライシング制御因子の検索の試み  
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 8 年度班会議, 東京, 11.29, 1996.

## 2. 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、田中室長は活発に研究を継続中である。水口室長は自治医科大学小児科助教授へ転任した。伊藤雅之研究員が鳥取大学医学部より転勤してきた。常勤研究員として、井合端江さん、山内秀雄、小保内俊雅、伊住浩史君が継続し、岡 明、大湯淳功君が新規に、出口貴美子さんが一時帰学後再び加わった。年度途中に、小沢 浩君が武蔵病院小児神経科より、斎藤 俊君が秋田大学より参加する一方、孟淑珍さんが中国へ帰った。非常勤研究員として、福水道郎、荒井康裕、鈴木 新、鬼本博文、武井章人、出口滋子、宮脇貴史、加藤良美さんが研究に参加した。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、岡本公子、神山直美、小峰真理、岩沢和、中川良子、渡辺倫央、立和田聡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、動物実験を行った。
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継続した。
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継続して行った。
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継続して行った。
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、臨床病理学的にまとめ、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、カテコラミン作動性神経伝達の異常を発見した。

(部長 高嶋幸男)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Takashima S:  
Down syndrome  
Current Opinion in Neurology, 10:158-152, 1997
- 2) Tanaka H:  
Prenatal tobacco and maldevelopment of the brain  
Cong Anom, 37:15-20, 1997
- 3) Mizuguchi M, Kato M, Yamanouchi H, Ikeda K, Takashima S:  
Loss of tuberin from cerebral tissues with tuberous sclerosis  
and astrocytoma  
Ann Neurol, 40:941-944, 1996
- 4) Mizuguchi M, Sohma O, Takashima S, Ikeda K, Yamada M, Shiraiwa N,  
Ohta S:  
Immunochemical and immunohistochemical localization of Bcl-x protein  
in the rat central nervous system  
Brain Res, 712:281-286, 1996
- 5) Itoh M, Houdou S, Kawahara H, Ohama E:  
Morphological study of the brainstem in Fukuyama type congenital  
muscular dystrophy  
Pediatr Neurol, 15:327-331, 1996
- 6) Yamanouchi H, Zhang W, Jay V, Becker LE:  
Enhanced expression of microtubule-associated protein 2 in large  
neurons of cortical dysplasia  
Ann Neurol, 39:59-61, 1996
- 7) Mito T, Takashima S, Houdou S, Ohhama E:  
Brain stem pathology in the severe motor and intellectual  
disabilities syndrome patients with sudden death  
Dev Brain Dysfunct, 9:243-252, 1996
- 8) Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S:  
Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor  $\alpha$  in  
neonatal leukomalacia  
Pediatr Neurol, 14:13-16, 1996
- 9) Fukumizu M, Takashima S, Becker LE:  
Glial reaction in periventricular areas of the brainstem in fetal and  
neonatal posthemorrhagic hydrocephalus and congenital hydrocephalus  
Brain Dev, 18:40-45, 1996
- 10) Arai Y, Mizuguchi M, Ikeda K, Takashima S:  
Transient expression of apolipoprotein-E in neonates with  
pontosubicular neuron necrosis  
Acta Neuropathol, 91:396-399, 1996

- 11) Arai Y, Mizuguchi M, Takashima S:  
Excessive glutamate receptor 1 immunoreactivity in adult Down syndrome brains  
*Pediatr Neurol*, 15:203-206, 1996
- 12) Arai Y, Mizuguchi M, Takashima S:  
Developmental changes of glutamate receptors in the rat cerebral cortex and hippocampus  
*Anat Embryol*, 195:65-70, 1997
- 13) Kato M, Mizuguchi M, Sakuta R, Takashima S:  
Hypertrophy of the cerebral white matter in hemimegalencephaly  
*Pediatr Neurol*, 14:335-338, 1996
- 14) Tsuru A, Mizuguchi M, Uemura K, Takashima S:  
Immunohistochemical expression of cell adhesion molecule L1 during development of the human brain  
*Early Human Dev*, 45:93-101, 1996
- 15) Tsuru A, Mizuguchi M, Uemura K, Becker LE, Takashima S:  
Immunohistochemical expression of cell adhesion molecule L1 in hemimegalencephaly  
*Pediatr Neurol*, 16:45-49, 1996
- 16) Obonai T, Takashima S, Becker LE, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J:  
Relationship of substance P and gliosis in medulla oblongata in neonatal sudden infant death syndrome  
*Pediatr Neurol*, 15:189-192, 1996
- 17) Isumi H, Takashima S, Kakita A, Yamada M, Ikeda K, Mizuguchi M:  
Expression of the LIS-1 gene product in brain anomalies with a migration disorder  
*Pediatr Neurol*, 16:42-44, 1996
- 18) Sakuragawa N, Thangavel R, Mizuguchi M, Hirasawa M, Kamo I:  
Expression of makers for both neuronal and glial cells in human amniotic epithelial cells  
*Neurosci Lett*, 209:9-12, 1996
- 19) Sakai T, Kikuchi F, Takashima S, Matsuda H, Watanabe N:  
Neuropathological findings in the cerebro-oculo-facio-skeletal (Pena-Shokeir II) syndrome  
*Brain Dev*, 19:58-62, 1997
- 20) Ozawa H, Sasaki M, Sugai K, Hashimoto T, Matsuda H, Takashima S, Uno A, Okawa T:  
Single-photon emission CT and MR findings in Kluver-Bucy syndrome after Reye syndrome  
*AJNR*, 18:540-542, 1997
- 21) 高嶋幸男, 出口貴美子, 荒井康裕, 喜田善和, 橋本和広, 竹内 豊, 浅沼勝美:  
脳室周囲白質軟化 (P V L) の発症機序  
*日本未熟児新生児学会雑誌* 18:21-25, 1996

- 22) 高嶋幸男, 荒井康裕, 伊藤雅之 :  
重症心身障害児・者のてんかんの成因  
重症心身障害研究会誌, 21:77-83, 1996
- 23) 小林恵子, 高嶋幸男 :  
脳・脊髄のMRI画像アトラス  
1)皮膚の色素沈着, 2)家族歴  
脳と神経, 48:762, 1996
- 24) 喜田善和, 橋本和広, 長谷川久弥, 竹内 豊, 浅沼勝美, 出口貴美子,  
高嶋幸男 :  
脳室周囲白質軟化における超音波診断と脳病理  
日本新生児学会雑誌, 32:374-378, 1996
- 25) 平野 悟, 橋本俊顕, 高嶋幸男 :  
近赤外線分光測定法を用いた重症心身障害児の高次脳機能の評価  
—聴覚刺激に対する反応—  
安田生命社会事業団, 研究助成論文, 31:107-113, 1995
- 26) 金子断行, 貞森エリ子, 佐藤昌代, 平野 悟, 高嶋幸男 :  
重症心身障害児(者)の姿勢変換における脳循環と呼吸代謝  
理学療法学, 24:390, 1997
- 27) 貞森エリ子, 金子断行, 山口 明, 高嶋幸男 :  
姿勢適応障害を呈する重症アテトーゼ者の運動療法—坐位保持装置への  
Pre-Seating治療—  
理学療法 進歩と展望, 11:15-18, 1996

#### b. 著書

- 1) 田中晴美 :  
胎児性アルコール症候群—FASおよびFAE—  
メディコピア 35 アルコール～上手につきあうために～  
富士レビオ株式会社 東京, pp215-220, 1997
- 2) 水口 雅 :  
急性脳症—とくに急性壊死性脳症の概念について—  
小児神経学の進歩第25集(日本小児神経学会卒後教育委員会編)  
診断と治療社 東京, pp89-97, 1996
- 3) 小保内俊雅, 高嶋幸男 :  
新生児仮死  
図説産婦人科 VIEW 24周産期の救急医療  
メヂカルビュー社, 東京, pp152-159, 1996

#### c. 総説

- 1) 高嶋幸男 :  
未熟児の発達と予後  
ポバースジャーナル, 19:7-11, 1996
- 2) 高嶋幸男 :  
乳幼児突然死症候群 Sudden infant death syndrome(SIDS)  
病理と臨床, 19:7-11, 1996



- 3) 高嶋幸男, 出口貴美子, 橋本和広, 喜田善和 :  
NICU最前線/PVEと PVLは相関するか?  
Neonatal Care, 9:14-17, 1996
- 4) 高嶋幸男, 津留 陽, 水口 雅 :  
大脳皮質の形成障害の分類と発生機序  
脳と発達, 28:14-22, 1996
- 5) 高嶋幸男, 水口 雅, 荒井康裕 :  
リスクファクター Down症候群 染色体21番トリソミーによる早発痴呆  
内科, 77:893-897, 1996
- 6) 高嶋幸男 :  
floppy infant へのアプローチ  
Journal of Clinical Rehabilitation, 5:621, 1996
- 7) 田中晴美 :  
妊婦とアルコール摂取  
日本医師会雑誌, 116:22, 1996
- 8) 田中晴美 :  
喫煙と小児の疾患  
臨床と薬物治療, 特集-生活習慣から小児・若年者の疾患を考える  
15:557-559, 1996
- 9) 田中晴美 :  
胎児性アルコール症候群  
小児内科 増刊号, 28:119-121, 1996
- 10) 田中晴美 :  
アルコールによる先天異常  
日本臨床 1997年特別号, アルコール関連障害とアルコール依存症,  
55:614-618, 1997
- 11) 水口 雅, 荒井康裕, 高嶋幸男 :  
アポリポ蛋白Eとダウン症候群  
Dementia, 10:165-170, 1996
- 12) 中村 肇, 高嶋幸男 :  
新生児脳障害の成因と予後  
脳と発達, 28:109-110, 1996
- 13) 荒井康裕, 加藤俊徳, 高嶋幸男 :  
新生児の神経学的発達  
周産期医学(増刊号), 26:343-346, 1996
- 14) 井合瑞江, 高嶋幸男 :  
神経学的所見  
小児科, 37:645-650, 1996

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Tanaka H, Arima M:  
Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and Fetal Alcohol Effects (FAE) in Japan  
10th World Congress of International Association for the Scientific  
Study on Intellectual Disabilities (IASSID), Symposium : Fetal  
Alcohol Syndrome, Helsinki, July 12, 1996
- 2) Yamanouchi H, Takashima S, Becker L.E. :  
Enhanced expression of early forms of microtubule-associated proteins  
and growth associated protein GAP-43 in cortical dysplasia  
Japanese and Canadian International Workshop Development of  
Synaptic Transmission in Mental Retardation, Tokyo, March 6, 1997
- 3) 高嶋幸男 :  
脳室周囲白質軟化の病理  
第32回日本新生児学会, 松山, 7.9, 1996
- 4) 高嶋幸男 :  
胎児・新生児頭蓋内出血後水頭症の病態と予後  
第24回日本小児神経外科学研究会, 東京, 5.23, 1996
- 5) 高嶋幸男 :  
小児神経疾患の画像と病理  
第5回東海小児神経学研究会, 名古屋, 6.29, 1996
- 6) 高嶋幸男 :  
PVL (脳室周囲白質軟化症) と脳性マヒ  
第43回日本小児保健学会, 横浜, 9.26, 1996
- 7) 高嶋幸男 :  
脳形成異常の画像と病理  
第60回京滋神経セミナー, 京都, 9.27, 1996
- 8) 高嶋幸男 :  
結節性硬化症の中樞神経病変  
平成8年度日本癌学会シンポジウム母斑症の疫学, 臨床および分子生物学  
東京, 10.19, 1996
- 9) 高嶋幸男 :  
小児神経疾患の病理と画像  
第37回秋田小児神経検討会, 秋田, 10.26, 1996
- 10) 高嶋幸男 :  
脳障害の病理と画像  
第5回高知県小児神経疾患研究会, 高知, 3.14, 1997
- 11) 田中晴美 :  
環境要因と脳発達障害  
第38回日本小児神経学会総会, 教育講演, 東京, 7.20, 1996
- 12) 田中晴美 :  
タバコとエタノール  
第36回日本先天異常学会学術集会 シンポジウムⅡ, 環境因子と脳発達障害  
札幌, 7.26, 1996

13) 水口 雅 :

急性脳症研究の最近の進歩－急性壊死性脳症（新しい症候群）と溶血性尿毒症症候群－

第99回日本小児科学会学術集会，熊本，4.19，1996

b. 国際学会

1) Takashima S, Arai Y, Mizuguchi M :

Pathophysiology on precocious dementia in Down syndrome

5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology,

Istanbul, Turkey, Oct. 9, 1996

2) Tanaka H :

Prenatal smoking and child health in Japan

9th Asian Congress of Paediatrics, Hong Kong, March 26, 1997

3) Takei Y, Hirano S, Hosika A, Takashima S :

Effects of nitric oxide on cerebral oxygenation and hemodynamics in newborn rabbits during kainic acid-induced seizures quantified in vivo by near-infrared spectroscopy

5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Istanbul, Turkey,

Oct. 11, 1996

4) Deguchi K, Hashimoto K, Kida Y, Takeuchi Y, Takashima S :

Ultrasonographic-Pathological study of periventricular leukomalacia

5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Istanbul, Turkey,

Oct. 11, 1996

5) Obonai T, Takashima S, Fukumizu M :

Immunohistochemical studies on monoaminergic neurons in the brainstem of sudden infant death syndrome

5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Istanbul, Turkey,

Oct. 11, 1996

6) Isumi H, Mizuguchi M, Arai Y, Ozawa H, Takashima S :

Mechanism of pontosubicular neuronal necrosis (PSN)

5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Istanbul, Turkey,

Oct. 11, 1996

7) Fukumizu M, Arai Y, Takashima S :

Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: neuropathologic and immunohistochemical studies

5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Istanbul, Turkey,

Oct. 11, 1996

c. 一般学会

1) 出口貴美子, 荒井康裕, 水口 雅, 高嶋幸男 :

脳室周囲白質軟化の在胎週数による病変分布の相違と形成機序

第99回日本小児科学会，熊本，4.19，1996

- 2) 荒井康裕, 水口 雅, 高嶋幸男, 新島新一, 高橋系一, 藪田敬次郎 :  
 ダウン症候群脳における早発老化に関する研究：グルタミン酸受容体の発現  
 第99回日本小児科学会, 熊本, 4.21, 1996
- 3) 小沢 浩, 佐々木征行, 須貝研司, 橋本俊顕, 松田博史, 宇野 彰,  
高嶋幸男, 大川貴司 :  
 Reye症候群後に認められたKluver-Bucy症候群のSPECT, MRI  
 第99回日本小児科学会, 熊本, 4.19, 1996
- 4) 水口 雅, 伊住浩史, 高嶋幸男 :  
 Lissencephaly症候群遺伝子産物の同定と局在  
 第99回日本小児科学会学術集会, 熊本, 4.21, 1996
- 5) 水口 雅, 相馬 収, 高嶋幸男, 山田光則, 池田和彦 :  
 アポトーシスを制御する因子 B c 1 - X の神経系における局在と発達にとも  
 なう変化  
 第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.23, 1996
- 6) 伊藤雅之, 森田剛仁, 鈴木典子, 吉野邦夫, 大浜栄作 :  
 広範な大脳皮質および基底核の神経細胞脱落を呈したpostconvulsive brain  
 damageの1剖検  
 第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.24, 1996
- 7) 伊藤雅之, 隈上武志, 上野 誠, 前垣義弘, 小枝達也, 大藤 聡, 井藤久雄,  
竹下研三, 大浜栄作 :  
 Acute necrotizing encephalopathyの1剖検例-leigh encephalopathy との  
 比較検討-  
 第39回日本神経学会, 東京, 7.19, 1996
- 8) 小保内俊雅, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
 ヒト小脳半球の正常発達におけるbak遺伝子産物の発現  
 第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.23, 1996
- 9) 福水道郎, 荒井康裕, 高嶋幸男 :  
 未熟児脳室上衣下出血の神経病理学的検討-神経障害と神経再生の機序につ  
 いての免疫組織学的検討-  
 第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.24, 1996
- 10) 伊住浩史, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
 ヒトとマウス小脳の発達過程でのLIS-1遺伝子産物の発現  
 第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.24, 1996
- 11) Yamanouchi H, Rutka J.T., Becker L.E. :  
 The unique giant cell of tuberous sclerosis shows evidence of  
 developmental arrest in cortical tubers  
 第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.25, 1996
- 12) 武井章人, 平野 悟, 星加明德, 高嶋幸男 :  
 幼若家兔の脳循環動態に及ぼすmild hypothermiaの影響  
 第32回日本新生児学会, 松山, 7.8, 1996
- 14) 佐々木綾子, 竹内 豊, 喜田善和, 長谷川久弥, 橋本和広, 寒竹正人,  
山田恵子, 宮下晶子, 武田紳江, 吉松美佐子, 高嶋幸男 :  
 出血後水頭症の追跡調査  
 第32回日本新生児学会, 松山, 7.8, 1996

- 15) 伊住浩史, 内田洋子, 高嶋幸男 :  
Pontosubicular necrosis の発生機序に関する研究 : Growth inhibitory factor(GIF)の発現  
第32回日本新生児学会, 松山, 7.8, 1996
- 16) 井合瑞江, 高嶋幸男, 堀江 弘, 梶原真人 :  
発達期大脳皮質でparvalbumin の免疫組織化学的検討 - 胎外環境の及ぼす影響について -  
第32回日本新生児学会, 松山, 7.8, 1996
- 17) 小保内俊雅, 高嶋幸男, 竹内 豊, 浅沼弘美, 水田隆三, 山南貞夫,  
西田 朗 :  
SIDS患児の脳幹部におけるカテコールアミンの発現についての検討  
第32回日本新生児学会, 松山, 7.8, 1996
- 18) 出口貴美子, 高嶋幸男 :  
脳室周囲白質軟化の軸索変化  $\beta$ -amyloid precursor proteinの発現  
第32回日本新生児学会, 松山, 7.9, 1996
- 19) 橋本政樹, 松田二三子, 五十嵐葉子, 堂野純孝, 加藤良美, 西田 朗,  
高嶋幸男 :  
好中球の接着蛋白について 第2報 周生期に異常を認めた新生児  
第32回日本新生児学会, 松山, 7.9, 1996
- 20) 水口 雅, 高嶋幸男 :  
結節性硬化症の脳組織におけるtuberinタンパクの減少  
第36回日本先天異常学会, 札幌, 7.26, 1996
- 21) 出口貴美子, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
脳室周囲白質軟化に伴う視床・基底核病変  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996
- 22) 井合瑞江, 高嶋幸男 :  
ヒト視床大脳皮質連絡の発達 : Parvalbuminの免疫組織化学的検討  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996
- 23) 塩原純子, 岩崎裕治, 平林伸一, 太田浩良, 井合瑞江, 高嶋幸男 :  
生下時より異所性ACTH産生腫瘍罹患乳児の神経系の発達 - 臨床と病理 -  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996
- 24) 桜川宣男, 水口 雅, 平澤基行, 加茂 功 :  
ヒト羊膜上皮細胞における多機能性神経前駆細胞マーカーの発現について  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996
- 25) 津留 陽, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
オリーブ・小脳路の発達と経シナプス変性のL1免疫組織化学的検討  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996
- 26) 津留 陽, 平野 悟, 高嶋幸男 :  
新生仔家兎における虚血再灌流における脳血流の変化と免疫組織化学的検討  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996
- 27) 平野 悟, 高嶋幸男 :  
幼若家兎の脳血栓症モデルにおける脳循環動態 : 近赤外線分光測定法による検討  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.18, 1996

- 28) 水口 雅, 伊住浩史, 水戸 敬, 高嶋幸男, 山田光則 :  
大脳脳回形成異常をともなう諸種の脳奇形におけるLIS-1遺伝子産物の発現  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.19, 1996
- 29) 伊藤政孝, 杉江秀夫, 福田冬季子, 杉江陽子, 水口 雅, 高嶋幸男,  
五十嵐良雄 :  
脆弱X症候群遺伝子(FMR-1)の年齢および臓器別発現の検討  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.19, 1996
- 30) 荒井康裕, 鈴木 新, 水口 雅, 新島信一, 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:種々のアミロイド前駆体蛋白の発現  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.19, 1996
- 31) 山内秀雄, Weixian Zhang, Venita Jay, Laurence E. Becker :  
Cortical Dysplasiaにおけるearly MAPsの異常発現について  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.20, 1996
- 32) 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低体温の影響  
-近赤外線分光測定法による検討-  
第38回日本小児神経学会, 東京, 7.20, 1996
- 33) 伊住浩史, 小保内俊雅, 西田 朗, 高嶋幸男 :  
Parvo virus B19感染症による胎児水腫の中枢神経病理  
第168回日本小児病理研究会, 神戸, 8.3, 1996
- 34) 小保内俊雅, 田中 明, 曾根 翠, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
突然死した結節性硬化症の神経病理学的検討  
第22回重症心身障害研究会学術集会盛岡大会, 盛岡, 9.6, 1996
- 35) 武井章人, 平野 悟, 星加明德, 高嶋幸男 :  
過換気における脳循環動態に及ぼす低体温の影響-近赤外線分光測定法による検討-  
第41回日本未熟児新生児学会, 静岡, 11.16, 1996
- 36) 伊住浩史, 高嶋幸男 :  
未熟児・新生児のpontosubicular necrosis に関する研究:陳旧例の検討  
第41回日本未熟児新生児学会, 静岡, 11.16, 1996
- 37) 大湯淳功, 山内秀雄, 高嶋幸男 :  
未熟児の小脳発達障害に関する研究:MAP 5の発達とolivocerebellar degeneration  
第41回日本未熟児新生児学会, 静岡, 11.16, 1996
- 38) 小沢 浩, 平野 悟, 花岡 繁, 稲垣真澄, 古荘純一, 鈴木康之,  
高田栄子, 小川雄之亮, 高嶋幸男 :  
脳室周囲白質軟化症におけるWest症候群発症例のMRIの検討  
第41回日本未熟児新生児学会, 静岡, 11.17, 1996
- 39) 井合瑞江, 高嶋幸男, 竹内 豊, 奥起久子 :  
脳室周囲白質軟化症における皮質神経細胞変化-parvalbumin の免疫組織化学的検討-  
第41回日本未熟児新生児学会, 静岡, 11.17, 1996

- 40) 田中こずえ, 松浦恵子, 渡邊祐基子, 武井章人, 宮島 祐, 星加明德, 野平知良, 舟山 仁, 高山雅臣, 伊住浩史, 高嶋幸男 :  
無頭蓋症の胎児頭部画像と病理  
第454回日本小児科学会東京地方会, 東京, 1.18, 1997
- 41) 伊住浩史, 高嶋幸男, 鈴木康之 :  
Brainstem gliomaと osteosclerosis の一例  
第2回蔵王セミナー・小児神経症例検討会, 山形, 1.25, 1997
- 42) 橋本和広, 竹内 豊, 喜田義和, 寒竹正人, 伊住浩史 :  
Fatal infantile encephalopathy with olivo-ponto-cerebellar hypoplasia (OPCH) & microencephaly の4例  
第17回新生児神経研究会, 東京, 2.1, 1997
- 43) 橋本政樹, 西田 朗, 伊住浩史 :  
パルボウイルス感染症による胎児水腫の1例－病理所見を中心に  
第17回新生児神経研究会, 東京, 2.1, 1997
- 44) 小保内俊雅, 福水道郎, 高嶋幸男, 中村俊彦, 安原正博 :  
SIDS患児の脳幹におけるserotonergic neuron の検討  
第3回日本乳幼児突然死症候群 (SIDS)研究会, 京都, 3.22, 1997
- 45) 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 :  
培養神経系細胞におけるアポリポ蛋白E受容体の発現に関する実験的研究  
第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.24, 1996
- 46) 中村 智, 藤堂具紀, 水口 雅, 羽賀誠一, 相沢貴子, 大塚美恵子, 植木 彰, 池田和彦 :  
線維芽細胞増殖因子FGF-9の中樞神経系における発現分布  
第37回日本神経病理学会, 倉敷, 5.26, 1996

### C. 班会議発表

- 1) 高嶋幸男, 小沢 浩 :  
発達障害の早期発見とケアの大系化に関する研究  
厚生省心身障害研究・ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究班  
平成8年度全体会議, 東京, 3.18, 1997
- 2) 高嶋幸男, 井合瑞江, 橋本和広, 竹内 豊 :  
周産期画像情報の信頼性と追跡のシステム化に関する研究  
厚生省心身障害研究・ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究班,  
平成8年度班会議, 東京, 10.26, 1996
- 3) 高嶋幸男, 金子断行, 貞森エリ子, 平野 悟 :  
脳性麻痺児(者)における呼吸理学療法の効果に関する検討 呼吸代謝の側面から  
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8  
年度研究報告会, 東京, 2.22, 1997

- 4) 高嶋幸男, 井合瑞江 :  
 早期産児の大脳皮質と白質の発達と可塑性  
 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8年度研究報告会, 東京, 2.22, 1997
- 5) 高嶋幸男, 小保内俊雅 :  
 SIDS患児の脳幹部に於けるカテコラミンの発現についての検討  
 厚生省心身障害研究・乳幼児突然死症候群(SIDS)のリスク軽減に関する  
 研究班, 平成8年度班会議, 東京, 2.4, 1997
- 6) 高嶋幸男, 伊住浩史, 荒井康裕, 相馬 収 :  
 胎児・新生児のpontosubicular neuron necrosisの病因に関する研究  
 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8年度班会議, 東京, 11.29, 1996
- 7) 田中晴美 :  
 胎児性タバコ症候群の脳異常の発生と防止に関する研究  
 1. ヒトにおける発生とその関連要因  
 厚生省精神・神経疾患研究委託「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・  
 基礎的研究班」, 平成8年度班会議, 東京, 11.28, 1996
- 8) 水口 雅, 加藤光広, 山内秀雄, 高嶋幸男 :  
 Tuberinの大脳における発現—正常発達と結節性硬化症にともなう変動—  
 厚生省精神・神経疾患研究委託・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班, 平成8年度班会議, 東京, 11.28, 1996
- 9) 伊藤雅之, 河原仁志, 大浜栄作 :  
 福山型先天性筋ジストロフィーの脳幹病変の病理学的検討  
 厚生省精神・神経疾患研究委託筋ジストロフィーの遺伝相談および全身的病  
 態の把握と対策に関する研究(筋ジス研究第3班), 平成8年度班会議, 東京,  
 12.12, 1996
- 10) 岡 明, 荒井康裕, 内田洋子, 高嶋幸男 :  
 ダウン症候群における早発老化に関する縦断的研究  
 (1)cyclooxygenase 2 の発現  
 (2)成長抑制因子(growth inhibitory factor)の発現  
 厚生省長寿科学・早発老化の遺伝的, 生物学的研究班, 平成8年度班会議,  
 東京, 1.17, 1997
- 11) 井合瑞江, 高嶋幸男 :  
 妊婦, 胎児, 新生児の前方視的調査による発達障害の研究(多施設共同研究)  
 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8年度班会議, 東京, 11.29, 1996



- 12) 水戸 敬, 小保内俊雅, 福水道郎 :  
重症心身障害児（重症児）突然死例の脳幹における tyrosine hydroxylase  
および tryptophan hydroxylase の発現  
厚生省精神・神経疾患・重症心身障害児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班, 平成 8 年度班会議, 東京, 11.28, 1996
- 13) 小沢 浩, 伊住浩史, 大湯淳行, 橋本俊顕, 松井 晨, 鈴木康之, 高嶋幸男 :  
発達障害児の周産期情報  
厚生省心身障害研究・ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究班  
平成 8 年度班会議, 東京, 10.26, 1996

### 3. 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、4月より新たに平岡君（流動研究員：北大大学院より）と掛山君（研究生：学術振興会特別研究員、順天堂大学医学部から派遣）が加わり、9月からは山本君（COE特別研究員）を迎えた。一方、8月いっぱいまで富田さん（科学技術特別研究員）が、12月には学位論文をまとめた的場君（研究生：自治医科大学大学院生）と秘書の黒田さん（センター研究補助員）が退職した。また、橋本君（研究生）が本年4月より東大医学部第一生理学教室に転出した。このほか、高橋室長、梶井研究員（10月1日付で流動研究員より採用）、林君（COE特別研究員）、海野さん（センター研究員）、浅川さん・金田さん・栗田さん（センター研究補助員）、佐藤君（研究生：鹿児島大大学院生）、戸田君（研究生：東北大大学院生）が昨年度に引き続き常勤的活動を行い、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8年度の主な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分子や神経回路を同定することをめざしている。本年度は、昨年度見出したPCP投与後のc-fos発現パターンの生後発達による変化が、大脳新皮質と視床で最も著しいことを明らかにし、抗精神病薬抵抗性の分裂病症状が思春期以降に発症することと、これらの部位を含む神経回路の異常が関係する可能性を示唆した。

#### [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、異常行動や幻覚・妄想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を示唆している。本年度は、昨年度と同様にRNA arbitrarily primed PCR法を用いた探索的研究を行い、大脳皮質および線条体から、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未知の遺伝子群を新たにクローニングした。一方、逆耐性現象を引き起こす薬物は、内側前頭葉皮質から線条体内側部へ投射するニューロンの細胞体選択的に、可塑性と関連するtissue plasminogen activator遺伝子を誘導する作用を共有することを見出し、逆耐性現象の基礎に皮質線条体ニューロンの長期的な変化が生じている可能性を示唆した。

#### [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、1)グリシン開裂酵素が欠損する高グリシン血症患者やグリシン開裂酵素阻害剤投与動物の脳では内在性D-セリンが著明に減少すること、2)L-セリン負荷による脳内D-セリンの増加、D-セリン投与後のL-セリンの増加などから、ラット脳ではセリンラセマーゼが存在する可能性があること、3)NMDA受容体のグリシン調節部位以外に、脳選択的に分布する高親和性D-セリン結合部位が存在すること、などが示唆され、脳における内在性D-セリンの代謝と機能に関する有用な手がかりが得られた。

（部長 西川 徹）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Nishijima K, Kashiwa A, Hashimoto A, Iwama H, Umino A, Nishikawa T:  
Differential effects of phencyclidine and methamphetamine on dopamine metabolism in rat frontal cortex and striatum as revealed by in vivo dialysis  
Synapse, 22: 304-312, 1996
- 2) Yoshida Y, Umino A, Takahashi K, Nishikawa T:  
Evidence for N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase in norepinephrine utilization in prefrontal cortex of unanesthetized rats  
Brain Research, 744: 156-160, 1997
- 3) Iwama H, Takahashi K, Kure S, Hayashi F, Narisawa K, Tada K, Mizoguchi M, Takashima S, Tomita U, Nishikawa T:  
Depletion of cerebral D-Serine in non-ketotic hyperglycinemia: Possible involvement of glycine cleavage system in control of endogenous D-Serine  
Biochemical and Biophysical Research Communications, 231: 793-796, 1997
- 4) Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K:  
Reduction of substance-P after chronic antidepressants treatment in the striatum, substantia-nigra and amygdala of the rat  
Brain Research, 739: 70-78, 1996

#### c. 総説

- 1) 西川 徹, 海野麻未, 佐藤大輔, 金田小幸, 高橋勝宣:  
分裂病症状の動物における新しい in vivo 評価法の探索  
日本薬理誌, 108: 53-58, 1996
- 2) 西川 徹:  
GABA系, 特集: 躁うつ病の薬理・生化学  
Clinical Neuroscience, 14: 44-47, 1996
- 3) 西川 徹:  
D-Serineと NMDA 受容体, 特集: 興奮性アミノ酸の最先端  
神経精神薬理, 18: 4409-418, 1996
- 4) 梶井 靖, 戸田重誠, 橋本隆紀, 海野麻未, 西川 徹:  
中枢刺激薬と遺伝子発現, 特集: 覚醒剤の精神薬理をめぐる最近の話題  
神経精神薬理, 18: 557-563, 1996
- 5) 西川 徹:  
精神疾患とシナプス, 特集: シナプスと疾患  
Clinical Neuroscience, 14: 105-108, 1996
- 6) 高橋勝宣, 西川 徹:  
グルタミン酸, 特集: 脳で産生されるホルモン; 活性アミン, その他  
ホルモンと臨床, 44: 101-113, 1996

### B. 学会発表

#### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Kajii Y, Toda S, Hashimoto T, Kashiwa A, Umino A, Nishikawa T:  
Stimulant-induced behavioural sensitization and gene expression in developing rats  
XXth C. I. N. P. Congress : Behavioural sensitization as a model of functional psychoses, Melbourne Australia June 26, 1996

- 2) Nishikawa T, Hashimoto A, Tomita U, Kumashiro S, Matoba M, Iwama H, Hayashi F, Wada K:  
D-Serine: A putative endogenous modulator of the NMDA receptor  
XXth C. I. N. P. Congress : Modulation of excitatory amino acid receptors  
as a strategy for the therapy of neuropsychiatric disorders, Melbourne  
Australia, June 27, 1996
- 3) Nishikawa T, Kajii Y, Umino A, Hashimoto T, Toda S, Kashiwa A:  
Stimulant-induced behavioral sensitization and gene expression in  
developing rat brain  
X World Congress of Psychiatry : Neuromechanisms of stimulant-induced  
psychosis, Madrid Spain, Aug. 23, 1996
- 4) Hashimoto T, Kajii Y, Nishikawa T:  
Payshostimulant-induction of tissue plasminogen activator mRNA in rat brain  
2nd International Conference on Drug Abuse, Bio-Psycho-Social Perspectives,  
Hong Kong, Jan. 27, 1997
- 5) Nishikawa T, Tanii Y, Hashimoto A, Kumashiro S, Tomita U, Matoba M, Iwama H, Hayashi F, Umino A, Wada K, Kure S, Takahashi K:  
D-Serine as an endogenous modulator of the NMDA receptor: Implications  
for neurological disorders.  
COE International Symposium on Degenerative Neurological Disorders,  
Tokyo, Feb. 14, 1997.
- 6) 西川 徹, 海野麻未, 佐藤大輔, 金田小幸, 高橋勝宣:  
分裂病症状の動物における新しいin vivo評価法の探索, シンポジウム「中枢作用薬の  
in vivo評価法の新側面」  
第24回薬物活性シンポジウム-分子特異性から創薬へ- 京都, 9. 27, 1996
- 7) 西川 徹, 梶井 靖, 海野麻未, 橋本隆紀, 戸田重誠, 高橋勝宣:  
精神機能と分子機構, シンポジウム「分子精神医学と脳の画像診断」  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10. 3, 1996
- 8) 西川 徹, 高橋勝宣:  
精神分裂病と興奮性アミノ酸-カルシウムシグナル伝達系  
第26回日本神経精神薬理学会年会サテライトシンポジウム: Ca<sup>2+</sup>モジュレーター:  
向精神薬の新しい潮流, 東京, 10. 23, 1996

#### b. 国際学会

- 1) Umino A, Sato D, Kaneda K, Nishikawa T:  
Effects of schizophrenomimetic drugs on c-fos expression in rat brain  
X World Congress of Psychiatry: Neuromechanisms of stimulant-induced  
psychosis, Madrid Spain, Aug. 23, 1996
- 2) Murata M, Oshima A, Kashiwa A, Nishikawa T, Emori K, Kurachi M:  
Changes with the development of nomifensine-induced c-fos mRNA expression  
in the rat brain  
XXth Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington D.C., Nov. 18, 1996

#### c. 一般学会

- 1) 高橋勝宣, 林 文彦, 的場政樹, 岩間久行, 富田 麗, 海野麻未, 西川 徹:  
哺乳動物の脳内D-セリンの代謝  
第19回日本神経科学大会, 神戸, 7. 13, 1996

- 2) 橋本隆紀, 梶井 靖, 西川 徹:  
メタンフェタミン投与後のラット脳内の組織型プラスミノゲンアクチベーターmRNAの発現  
第19回日本神経科学大会, 神戸, 7. 13, 1996
- 3) 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:  
脳内在性D-セリンの代謝経路の探索  
第69回日本生化学会大会, 札幌, 8. 27, 1996
- 4) 岩間久行, 海野麻未, 西川 徹:  
5,7-Dichlorokynurenic acidのラットの行動と脳内ドーパミン代謝に及ぼす影響  
第26回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 10. 25, 1996
- 5) 佐藤大輔, 海野麻未, 金田小幸, 高橋勝宣, 西川 徹:  
フェンサイクリジンによるラット脳内のc-Fos発現  
第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 28, 1996
- 6) 橋本隆紀, 梶井 靖, 西川 徹:  
分裂病様症状発現薬投与ラットの脳内におけるTissue Plasminogen Activator mRNAの発現  
第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 28, 1996

#### C. 班会議発表, その他

- 1) 戸田重誠, 梶井 靖, 橋本隆紀, 海野麻未, 西川 徹:  
Methamphetamine が誘導する脳内遺伝子発現の発達に伴う変化-differential cloning  
による検討-  
厚生省科学研究費補助金(麻薬等対策総合事業)「乱用性薬物の有害性および  
依存メカニズムに関する研究班」平成7年度研究報告会, 仙台, 4. 11, 1996
- 2) 橋本隆紀, 梶井 靖, 氷見敏行, 筒井 研, 西川 徹:  
中枢刺激薬投与ラットの脳における Tissue-type plasminogen activator 遺伝子の発現  
厚生省科学研究費補助金(麻薬等対策総合事業)「乱用性薬物の有害性および  
依存メカニズムに関する研究班」平成7年度研究報告会, 仙台, 4. 11, 1996
- 3) 高橋勝宣, 黒田安計, 佐藤大輔, 海野麻未, 林 文彦, 山本直樹, 平岡秀一, 梶井 靖,  
岩間久行, 的場政樹, 西川 徹:  
分裂病における興奮性アミノ酸シグナル異常とその治療に関する研究  
厚生省精神・神経疾患研究委託費「精神分裂病の本態に関する生化学的, 生理学的,  
遺伝学的研究班」平成8年度研究報告会, 東京, 12. 16, 1996
- 4) 橋本隆紀, 梶井 靖, 平岡秀一, 海野麻未, 戸田重誠, 掛山正心, 西川 徹:  
メトアンフェタミンおよびコカイン投与ラットの脳における tissue type plasminogen  
activator 遺伝子の発現  
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脳内機序ならびに診断・  
治療に関する研究班」平成8年度研究報告会, 東京, 12. 16, 1996
- 5) 佐藤大輔, 海野麻未, 金田小幸, 西川 徹:  
フェンサイクリジン投与ラットの脳におけるc-Fosの発現  
第28回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12. 2, 1996
- 6) 林 文彦, 山本直樹, 高橋勝宣, 西川 徹:  
哺乳動物脳内 D-セリンに関する基礎的研究  
ヒューマンサイエンス基礎研究事業「精神障害の分子機構の解明と新しい予防・  
治療法の開発班」研究発表会, 東京, 1. 24, 1997
- 7) 梶井 靖, 戸田重誠, 橋本隆紀, 平岡秀一, 掛山正心, 海野麻未, 西川 徹:  
中枢刺激薬応答性遺伝子の検索  
ヒューマンサイエンス基礎研究事業「精神障害の分子機構の解明と新しい予防・  
治療法の開発班」研究発表会, 東京, 1. 24, 1997

## 4. 疾病研究第四部

### 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第四部では神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、先駆的治療法を開発することを目標に研究を行なっている。人事面では今年度は山田一之君、原田公幸君が研究生として、飯島宏明君が外来研究員として新たに加わった。浜崎さん、清澤君は9年3月31日を持って退職しそれぞれ東京都精神医学総合研究所、福島県立医科大学に栄転した。また山西君は当部で行なったGADマウスに関する分子遺伝学的研究が認められ学位を取得し近畿大学に帰学した。内部においては和田恵さんがCOB研究員に、前野愉さんが流動研究員に職分変更した。なお、夏にはサマースチューデントとしてDavid Ansel君が滞在し研究に参加した。

研究面では昨年同様以下の研究が進行した。

- 1) 神経変性の原因遺伝子の単離：逆行性神経軸索変性モデルマウスの原因遺伝子の分子遺伝学的検索を山西君、西郷君、酒井君、清澤君が主に行なった。目的の遺伝子の候補領域を特定しYAC, BAC contigの作成及びエクソントラップによる候補遺伝子の単離を試みた。
- 2) 変性疾患等の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、和田恵さん、山田君、渡瀬君、前野愉さん、前野浩君、飯島君、原田君が参加した。グルタミン酸トランスポーターあるいはボンベシン受容体を欠損したマウスが開発され、その表現型の解析が多施設との協同研究のもとに進行した。
- 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、松井京さん、渡瀬君、竹尾君、西郷君、原田君が参加した。AMPA型グルタミン酸受容体に特異的な新規リガンドの開発・解析を行なったほか、疾病研究第三部と共同でDセリンの薬理効果をミュータントマウスを用いて検討した。
- 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研究を続行し、筋崩壊の抑制に関して新たな知見を見出した。

部長着任以来人員の配置、機器の整備に努め、そのなかでポジションクロージ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るべく部を運営してきた。各人の努力のおかげでようやくその成果が蓄積されmajor journalに投稿を開始し始める状況になった。これまで疾病研究第四部の研究を支えてきた内外のメンバーに感謝するとともに一層の発展を誓いたい。また今後は所外への人材の輩出にも努め日本の神経学、神経科学の発展にも寄与したいと考えている。最後に、実験補助として木内、陣野、志鎌各研究助手には今年度も大変お世話になった。お礼申し上げる。

(部長 和田 圭司)

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

- 1) Hagiwara T, Tanaka K, Takai S, Maeno-Hikichi Y, Mukainaka Y, Wada K:  
Genomic organization, promoter analysis and chromosomal localization of the gene for the mouse glial high-affinity glutamate transporter Slcla3.  
Genomics, 33:508-515, 1996
- 2) Maeno H, Yoshimura R, Fujita S, Su Q, Tanaka K, Wada K, Kiyama H:  
Cloning and characterization of the rat neurotensin receptor gene promoter.  
Mol Brain Res, 40:97-104, 1996
- 3) Matsui K, Itoh K, Mizumachi M, Kubo H, Goto T, Sato S, Wada K:  
Effects of intranasal administration of thyrotropin-releasing hormone on ataxic gait in *staggerer* mice.  
Neurosci Lett, 212:115-118, 1996
- 4) Yamada K, Watanabe M, Shibata T, Tanaka K, Wada K, Inoue Y:  
EAAT4 is a post-synaptic glutamate transporter at Purkinje cell synapses.  
Neuroreport, 7:2013-2017, 1996
- 5) Watase K, Sekiguchi M, Matsui T, Tagawa Y, Wada K:  
Dominant negative mutant of ionotropic glutamate receptor subunit GluR3:  
Implications for the role of a cysteine residue for its channel activity and pharmacological properties.  
Biochem J, 322:385-391, 1997
- 6) Yamada K, Wada S, Watanabe M, Tanaka K, Wada K, Inoue Y:  
Changes in expression and distribution of the glutamate transporter EAAT4 in developing mouse Purkinje cells.  
Neurosci Res, 27:191-198, 1997
- 7) Yamashita T, Kohmura E, Yuguchi T, Shimada S, Tanaka K, Hayakawa T, Tohyama M:  
Changes in glutamate aspartate transporter(glast glut-1)messenger-rna expression following facial-nerve transection.  
Mol Brain Res, 38, 294-299, 1996

#### c. 総説

- 1) 和田圭司, 前野浩巳:  
ソマトスタチン受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 104, 1997

- 2) 和田圭司, 前野浩巳 :  
アンジオテンシン受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 106, 1997
- 3) 和田圭司, 前野浩巳 :  
TRH受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 107, 1997
- 4) 和田圭司, 前野浩巳 :  
VIP受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 110, 1997
- 5) 関口正幸, 和田圭司 :  
AMPA受容体の分子解剖  
神経精神薬理, 18:443-450, 1996
- 6) 前野浩巳, 和田圭司 :  
タキキニン受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 101, 1997
- 7) 前野浩巳, 和田圭司 :  
ニューロテンシン受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 102-103, 1997
- 8) 前野浩巳, 和田圭司 :  
ニューペプチドY受容体  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 105, 1997
- 9) 和田恵津子 :  
ボンベシン  
Bio Science用語ライブラリー「脳神経」羊土社, 76-77, 1997

## 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, Iwama H, Hayashi F,  
Wada K, Takahashi K:  
D-Serine:A putative endogenous modulator of the NMDA receptor.  
XXth C. I. N. P. Congress: Modulation of excitatory amino acid receptors as a  
strategy for the therapy of neuropsychiatric disorders, Melbourne Australia,  
6. 27, 1996
- 2) Wada K, Sekiguchi M, Watase K, Takeo J, Matsui K, Watanabe M, Nishikawa T,  
Tanaka K:  
Molecular studies of glutamate receptors and transporters: Toward the development of



neuro-protective drugs.

National Institute of Neuroscience COE International Symposium on Degenerative Neurological Disorders, Tokyo, 2. 14, 1997

- 3) Nishikawa T, Tanii Y, Hashimoto A, Kumashiro S, Tomita U, Matoba M, Iwama H, Hayashi F, Umino A, Wada K, Kure S, Takahashi K:

D-serine as an endogenous modulator of the NMDA receptor: Implication for Neurological Disorders.

National Institute of Neuroscience COE International Symposium on Degenerative Neurological Disorders, Tokyo, 2. 14, 1997

b. 国際学会

- 1) Yamada K, Watanabe M, Shibata T, Tanaka K, Wada K, Inoue Y:

The EAAT4 is a Purkinje cell-specific, post-synaptic glutamate transporter in the brain.

26th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington, D.C., 11. 16, 1996

- 2) Maeno H, Tanaka K, Kiyama H, Wada K:

Molecular cloning and characterization of the rat neurotensin receptor gene.

26th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington, D.C., 11. 18, 1996

- 3) Watanabe M, Shibata T, Yamada K, Tanaka K, Wada K, Inoue Y:

Specific down-regulation of the glutamate transporter GluT-1 in Purkinje cell-associated astrocytes of the reeler and weaver mutant mice.

26th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington, D.C., 11. 19, 1996

c. 一般学会

- 1) 西郷和真, 山西敏之, 和田圭司, 菊池建機 :

Pmp22遺伝子の新しい欠失変異を認めたモデル動物 (Pmp22<sup>Trunc</sup>マウス) の検討

第37回日本神経学会総会, 大宮, 5. 17, 1996

- 2) 菊池建機, 徐俊教, 市原伸恒, 中林修, 和田圭司 :

Pmp22遺伝子に欠失変異を認める疾患モデル動物, 1. 分子遺伝学的検討

第37回日本神経病理学会総会, 倉敷, 5. 25, 1996

- 3) 市原伸恒, 菊池建機, 徐俊教, 中林修, 和田圭司 :

Pmp22遺伝子に欠失変異を認める疾患モデル動物, 2. 微細構造学的検討

第37回日本神経病理学会総会, 倉敷, 5. 25, 1996

- 4) 柴田隆, 渡辺雅彦, 山田恵子, 田中光一, 和田圭司, 井上芳郎 :

小脳シナプス形成とBergmannグリア型グルタミン酸トランスポーターGluT-1の発現調節

第19回日本神経科学大会, 神戸, 7. 11, 1996

- 5) 前野浩巳, 吉村亮一, 田中光一, 和田圭司, 木山博資 :  
Neurotensin receptor遺伝子プロモーターの単離および解析  
第19回日本神経科学大会, 神戸, 7. 11, 1996
- 6) 山田恵子, 渡辺雅彦, 柴田 隆, 田中光一, 和田圭司, 井上芳郎 :  
プルキンエ細胞特異的発現を示すグルタミン酸トランスポーターEAAT4の組織化学的検索  
第19回日本神経科学大会, 神戸, 7. 12, 1996
- 7) 前野浩巳, 田中光一, 木山博資, 和田圭司 :  
ラットneurotensin receptor遺伝子プロモーターの単離および解析  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 26, 1996
- 8) 田中光一, 渡瀬 啓, 和田圭司 :  
グリア型グルタミン酸トランスポーター欠損マウスの作成と解析  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 27, 1996
- 9) 高井節夫, 田中光一, 和田圭司, 山田清美 :  
FISH法による染色体マッピング, 注意を要したグルタミン酸トランスポーターの3サブタイプ  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 27, 1996
- 10) 渡瀬 啓, 関口正幸, 松井隆明, 田川優子, 和田圭司 :  
AMPA受容体のドミナントネガティブミュータント: GluR3細胞外ループ部分のsite-directed mutagenesis法による検討  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 27, 1996
- 11) 山西敏之, 西郷和真, 酒井喜久, 清澤秀孔, 田中光一, 若菜茂晴, 和田圭司 :  
Gracile axonal dystrophy(gad)マウスの責任遺伝子単離の試み  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 27, 1996
- 12) 吉田瑞子, 松崎哲也 :  
mdxマウス骨格筋崩壊抑制の試み  
第37回日本神経学会総会, 名古屋, 5. 17, 1996
- 13) 堀 清次, 佐々木幸生, 滝本 京, 大前恭子, 川上秀史, 田中光一, 岡田敏一 :  
ヒトグリオブラストーマU-138に発現させたグルタミン酸トランスポーターの性質と活性の調節  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 27, 1996

### C. 班会議発表, その他

- 1) 和田圭司, 洲鎌盛一, 関口正幸 :  
脳発達障害とAMPA型グルタミン酸受容体機能異常: 新しい治療法の開発に向けた基礎研究  
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8年度班会議, 11. 29, 1996

- 2) 和田圭司, 渡瀬 啓, 渡辺雅彦, 田中光一 :  
グルタミン酸トランスポーター欠損マウスの作成と解析  
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8年度班会議, 11. 27, 1996
- 3) 和田圭司, 渡瀬 啓, 酒井喜久, 西郷和真, 清澤秀孔, 渡辺雅彦, 田中光一 :  
神経細胞死および軸索変性のモデル動物の開発と解析  
文部省重点領域研究「脳細胞選択死」, 平成8年度班会議 12. 13, 1996
- 4) 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8年度合同研究分科会, 3. 12, 1997
- 5) 和田圭司, 酒井喜久, 西郷和真, 清澤秀孔, 田中光一 :  
神経軸索機能老化モデルマウスの分子遺伝学的研究  
厚生省長寿科学総合研究「早発老化」, 平成8年度研究報告会 1. 17, 1997
- 6) 和田圭司, 浜崎浩子, 渡瀬 啓, 山田一之, 和田恵津子 :  
哺乳類ボンベシン様ペプチド受容体の機能解析  
ヒューマンサイエンス財団第1分野第4テーマ「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. 25, 1997
- 7) 吉田瑞子, 井上 勲 :  
mdxマウス骨格筋崩壊抑制に対するNaClの効果  
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8年度班会議, 12. 7, 1996

## 5. 疾病研究第五部

### 1. 研究部一年の歩み

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。

平成8年度の研究のテーマと成果は以下のごとくである。

#### 1) ヒト羊膜細胞による細胞移植療法と遺伝子治療の開発研究。

ヒト羊膜細胞における、多能性幹細胞マーカー（神経幹細胞，肝幹細胞，CD34+細胞など）の発現を証明した。また本細胞がアセチルコリン代謝をもつ細胞であることをつよく示唆する所見を得た。本細胞による脳移植療法が，脳虚血疾患，アルツハイマー病，ALSなどにも対象になることが考えられる。

#### 2) Acid maltase欠損症の分子遺伝学的研究と遺伝子治療。

日本人患者16名のAcid maltase欠損症の遺伝子変異をスクリーニングした。従来報告された遺伝子変異につき検討し，Arg600Cysが日本人に比較的頻度が高いことが判明した。Acid  $\alpha$ -glucosidase欠損ウズラを用いて，組換えアデノウイルスベクターにacid  $\alpha$ -glucosidase cDNA発現単位を構築したものを筋肉内投与を行った。その発現がGlycogenの蓄積を局所的に改善する所見がえられた。

#### 3) 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 のクローニングする方法を確立した。YACクローンを用いたcDNAのメンブランセレクションを行い有効性を確認した。

#### 4) 神経系の分化発生過程における細胞死の分子機構。

マウス胎児におけるCPP32mRNAの分布をin situ hybridization法により調べたところ，10-11日胚のDRGおよび三叉神経節に非常に強い発現が見られた。CPP32様プロテアーゼは，in vivo,特にDRGニューロンにおける細胞死に重要な役割を果たしていることが示唆された。

本年度の当研究部における研究体制は以下のごとくである。

[部長] 桜川宣男

[室長] 桃井 隆，辻野精一

[流動研究員] 平澤基之，信国好俊，R. Thangavel, S. Surendran

[外来研究員] 横山安伸，R. Potomis，浦瀬香子

[客員研究員] 青木継稔，桜庭 均

[併任研究員] 佐々木征行，石井澄和，遠山 潤，佐藤 允，蜂谷紀之

[センター研究員] 大杉圭子，田代俊子，高鹿依子，柚木崎美千子

[研究生] 江添隆範，垣下浩二，石井 俊，毎田 豊，新井幸男，右田 真，小林恵子，池田久美子，岩崎裕治，角田弘之，金沢直美，有本 潔，武笠 毅，都留智彦

[研究助手] 川西桂子，和氣佳代，小島木綿子，松延 康，小今井恵子，菅野晴江

(部長 桜川宣男)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Sakuragawa N, Thangavel R, Mizuguchi M, Hirasawa M, Kamo I:  
Expression of markers for both neuronal and glial cells in human amniotic epithelial cells.  
*Neurosci Lett*, 209: 9-12, 1996
- 2) Tsunoda H, Ohshima T, Tohyama J, Sasaki M, Sakuragawa N, Martiniuk F:  
Acid alpha-glucosidase deficiency: Identification and expression of a missense mutation (S529V) in a Japanese adult phenotype.  
*Hum Genet*, 97: 496-499, 1996
- 3) Ishii S, Nishio T, Sunohara N, Yoshihara T, Takemura K, Hikiiji K, Tsujino S,  
Sakuragawa N:  
Small increase in triplet repeat length of cerebellum of patients with myotonic dystrophy.  
*Hum Genet*, 98: 138-140, 1996
- 4) Ishii T, Tsujino S, Matsunobu S, Endo F, Sato K, Sakuragawa N:  
Cloning of mouse prolidase cDNA: predominant expression of prolidase mRNA in kidney.  
*Biochim Biophys Acta*, 1308: 15-16, 1996
- 5) Arai Y, Sasaki M, Sakuragawa N:  
Hypoxic effects on cholesterol metabolism of cultured rat aortic and brain microvascular endothelial cells and aortic vascular smooth muscle cells.  
*Tohoku J Exp Med*, 180: 17-25, 1996
- 6) Martinuzzi A, Tsujino S, Vergani L, Schievano G, Cadaldini M, Bartoloni L, Fanin M,  
Siciliano G, Shanske S, DiMauro S, Angelini C:  
Molecular characterization of myophosphorylase deficiency in a group of patients from northern Italy.  
*J Neurol Sci*, 137: 14-19, 1996
- 7) Ushiyama M, Ikeda S, Suzuki T, Yazawa M, Yanagisawa N, Tsujino S:  
Acute pandysautonomia: mass spectrometric and histopathological studies of the sympathetic nervous system during long-term L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine treatment.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 61: 99-102, 1996
- 8) Toscano A, Tsujino S, Vita G, Shanske S, Messina C, DiMauro S:  
Molecular basis of muscle phosphoglycerate mutase (PGAM-M) deficiency in the Italian kindred.  
*Muscle Nerve*, 19: 1134-1137, 1996
- 9) El-Schahawi M, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S:  
Diagnosis of McArdle's disease by molecular genetic analysis of blood.  
*Neurology*, 47: 579-580, 1996
- 10) Mukasa T, Urase K, Momoi M, Momoi T:

Specific expression of CPP32 in sensory neurons of mouse embryos and involvement of apoptosis of DRG neurons induced by a lack of neurotrophin signals.

Biochem Biophys Res Commun, 231: 770-774, 1997

- 11) Urase K, Mukasa T, Igarashi H, Ishii Y, Yasugai S, Momoi M, Momoi T:  
Spatial expression of sonic hedgehog in the lung epithelium duaring branching morphogenesis.  
Biochem Biophys Res Commun, 225: 161-166, 1996
- 12) Fujita E, Mukasa M, Tukahara T, Arahata K, Omura S, Momoi T:  
Enhancement of CPP32-like activity in the TNF-treated U937cells by the proteasome inhibitors.  
Biochem Biophys Res Commun 224: 74-79, 1996
- 13) Kobayashi T, Shinozaki A, Momoi T, Arahata K, Tukahara T:  
Indentification of an interleukin-1b converting enzyme-like activity that increases upon treatment of P19 cells with retinoic acid as the proteasome.  
J Biochem 120: 699-704, 1996
- 14) 新井幸男, 桜川宣男, 武市知己 :  
日本人血清カルノシナーゼ活性値について  
日本小児科学会雑誌, 100: 1343-1346, 1996

#### b. 著書

- 1) 桜川宣男 :  
代謝性, 中毒性神経疾患 : 酸性ムコ多糖代謝異常  
最新内科学大系69 中山書店 pp.104-120, 1996
- 2) 桜川宣男 :  
代謝性疾患 : Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)の palmytoyl protein thioesterase gene mutation.  
Annual Review 神経 中外医学社 pp.187-191, 1997
- 3) 桜川宣男 :  
リソソーム病 : Niemann-Pick病  
今日の小児治療指針 医学書院 第11班 pp.181, 1996
- 4) 桜川宣男 :  
神経疾患 : 急性小児片麻痺  
今日の小児治療指針 医学書院 第11班 pp.424-425, 1996

#### c. 総説

- 1) 桜川宣男 :  
Lesch-Nyhan 症候群  
小児内科 東京医学社 28: 435-438, 1996
- 2) 佐々木征行, 桜川宣男 :

## AIDS脳症

小児内科, 東京医学社, 28: 11-15, 1996

### 3) 辻野精一, 埜中征哉 :

糖原病V, VII型。小児疾患診療のための病態生理。

小児内科, 東京医学社, 28: 319-321, 1996

## d. その他

### 1) Sakuragawa N, Thangavel R, Mizuguchi M, Hirasawa M, Kamo I :

Expression of markers for both neuronal and glial cells in human amniotic epithelial cells:  
Possible multipotential neural stem cells for transplanatation in human brain.

Ann Neurol, 40: 276, 1996

### 2) 桜川宣男, R.Thangavel, 石井 俊, 池田久美子, 屋田 修, 荻野郁子 :

ヒト羊膜細胞における多能性神経幹細胞マーカーの発現とその Lac Z遺伝子導入  
細胞のラット脳移植実験

神経化学, 35:706-707, 1996

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

#### 1) Sakuragawa N :

Genetic approach in treatment of mental retardation.

Japanese and Canadian International Workshop. Tokyo, Mar 6.1997

#### 2) 桜川宣男 :

ヒト羊膜細胞を用いた脳移植療法とそのCD34+細胞による遺伝子治療

厚生省精神・神経疾患研究委託費3班合同公開シンポジウム 東京 11.21,1996

### b. 国際学会

#### 1) Sakuragawa N, Thangavel R, Mizuguchi M, Hirasawa M, Kamo I :

Expression of markers for both neuronal and glial cells in human amniotic epithelial cells:  
Possible multipotential neural stem cells for transplantation in human brain.

25th National Meeting Child Neurology Society. Minneapolis, Minnesota, Sept  
26-28,1996

#### 2) El-Schahawi M, Tsujino S, Bruno C, Sarrazin AM, Shanske S, Leroux MG, Journel H, DiMauro S :

Sudden infant death associated with the common nonsense mutation at codon 49 in a family  
with myophosphorylase deficiency (McArdle disease).

1st Congress of the World Muscle Society. London, Sept 27, 1996.

#### 3) Tsujino S, Tashiro T, Kobayashi K, Goto Y, Nonaka I, Sakuragawa N :

Molecular genetic basis of acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency in Japanese patients.

46th Annual Meeting of Am Soc Hum Genet, San Fransisco, Nov 1-2, 1996.

- 4) Tsujino S, Kobayashi K, Tashiro T, Ikeda K, Kikuchi H, Ichihara N, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N:  
Adenovirus-mediated transfer of human  $\alpha$ -glucosidase gene reduced glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency.  
121th Annual Meeting of the American Neurological Association, Miami, Oct 15, 1996.
- 5) Yokoyama Y, Ohsugi K, Kozaki T, Sakuragawa N:  
Microdissection-mediated isolation of chromosomal region-specific cDNAs  
46th The American Society of Human Genetics, San Francisco, Oct. 29-Nov. 2, 1996

c. 一般学会

- 1) 桜川宣男, R.Thangavel, 屋田 修, 荻野郁子, 小野文子, 吉川康弘:  
ヒト、猿及びラットの羊膜細胞における多能性神経幹細胞マーカーの発現について  
第41回日本人類遺伝学会, 札幌, 10. 23-25. 1996
- 2) 桜川宣男, R.Thangavel, 石井 俊, 池田久美子, 屋田 修, 荻野郁子:  
ヒト羊膜細胞における多能性神経幹細胞マーカーの発現とその Lac Z 遺伝子導入細胞のラット脳移植実験  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10. 2-4. 1996
- 3) 桜川宣男, 水口 雅, 平澤基之, 加茂 功:  
ヒト羊膜上皮細胞における多能性神経前駆細胞マーカーの発現について  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7. 18-20, 1996
- 4) 小林恵子, 江添隆範, 辻野精一, 桜川宣男, 浜口 弘, 二瓶健次:  
日本人Canavan 病患者における新しい遺伝子変異(I143T)  
第39回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11. 14-16, 1996
- 5) 桜川宣男, R.Thangavel, 加茂 功:  
ヒト羊膜組織における多能性神経幹細胞抗原の発現と培養系における分化  
第39回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11. 14-16, 1996
- 6) 屋田 修, 宮島雅一, 荻野郁子, 佐藤 潔, R.Thangavel, 池田久美子, 大杉圭子, 桜川宣男:  
第39回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11. 14-16, 1996
- 7) 池田久美子, 桜川宣男, 佐藤嘉兵, 遠藤文夫, 荒田次郎:  
プロリダーゼ欠損症の遺伝子治療: アデノウイルスベクターによるプロリダーゼ cDNA の皮膚線維芽細胞への遺伝子導入  
第39回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11. 14-16, 1996
- 8) 佐々木征行, 毎田 豊, 佐藤雅久, 桜川宣男:  
自閉症を呈した血清カルノシナーゼ欠損症  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7. 18-20, 1996
- 9) 横山安伸, 大杉圭子, 児崎隆純, 桜川宣男:  
Microdissection-mediated isolation of chromosomal region-specific cDNAs  
第41回日本人類遺伝学会, 札幌, 10. 23-25, 1996



- 10) 辻野精一, 江添隆範, 桜川宣男, 後藤雄一, 埜中征哉 :  
日本人acid maltase欠損症におけるD645E変異の頻度とinfantile phenotypeを呈したホモ接合子。  
第37回日本神経学会総会, 大宮, 5. 16, 1996
- 11) 浦瀬香子, 藤田恵理子, 武笠 毅, 石井泰雄, 野川宏幸, 八杉貞雄, 桃井 隆 :  
肺上皮細胞におけるShh の発現と分枝形態形成とのかかわり  
第29回日本発生生物学会, 京都, 5. 24, 1996
- 12) 高鹿依子, 武笠 毅, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 桃井 隆 :  
マウス神経発生過程およびp19神経細胞分化過程におけるGD3・CQ1b合成酵素の発現  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会 北海道, 8. 26, 1996
- 13) 藤田恵理子, 柚木崎美千子, 塚原俊文, 石浦章一, 大村 智, 桃井 隆 :  
プロテアゾーム阻害剤による細胞死とcpp-32活性化  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会 北海道, 8. 27, 1996
- 14) 桃井 隆, 藤田恵理子, 浦瀬香子, 武笠 毅, 武村民子, 黒木登志夫 :  
ヒト肺癌細胞に発現するソニックヘッジホッグ  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会 北海道, 8. 28, 1996
- 15) 武笠 毅, 藤田恵理子, 塚原俊文, 福井泰文, 郡山ひろし, 石浦章一, 桃井 隆,  
木村一郎 :  
PI-3K阻害剤とTNF/Fas との協調作用による細胞死とcpp32 活性化  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会 北海道, 8. 30, 1996
- 16) 柚木崎美千子, 武笠 毅, 藤田恵理子, 福井泰文, 桃井 隆 :  
PI-3K阻害剤による神経細胞死とcpp32 活性化および生存因子による制御  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会 北海道, 8. 30, 1996
- 17) 浦瀬香子, 武笠 毅, 桃井真理子, 桃井 隆 :  
RAによるP19EC細胞の神経細胞分化過程に発現する神経特異的遺伝子RA175のマウス神経形成における発現  
第7回日本レチノイド研究会, 岐阜, 10. 26, 1996
- 18) 高鹿依子, 武笠 毅, 三保泰子, 桃井真理子, 首藤紘一, 桃井 隆 :  
RAによるP19EC細胞の神経細胞分化過程での細胞死におけるcpp32様プロテアーゼの活性化とPI-3Kによる制御機構  
第7回日本レチノイド研究会, 岐阜, 10. 26, 1996
- 19) 横山安伸 :  
ヒト染色体分析法の技術的進歩—染色体分析から遺伝子解析へ—  
第14回日本染色体遺伝子検査学会, 大阪, 10. 25-26, 1996
- 20) 児崎隆純, 横山安伸, 梶井 正 :  
ナイロンメンブレンを用いた $\alpha$ -サテライトDNAのセレクション  
第41回日本人類遺伝学会, 札幌, 10. 23-25, 1996

d. その他

- 1) 桜川宣男 :

先天性代謝異常研究におけるモデル動物の果たす役割

教育セミナーフォーラム, '97 東京, 3.14, 1997

2) 桜川宣男 :

遺伝病の遺伝子治療 —ヒト羊膜細胞による遺伝子治療の将来—

北多摩医学講座, 立川, 12.21, 1996

C. 班会議発表

1) 桜川宣男, 大杉圭子, 石井 俊, R.Thangavel, S.Surendran, 垣下浩二 :

羊膜細胞による細胞移植および遺伝子治療

厚生省精神・神経疾患研究委託費：遺伝性代謝病の中樞神経発現機序の解明と治療法の開発研究

班 平成8年度班会議, 東京, 11.29, 1996

2) 横山安伸, 桜川宣男 :

YACクローンをを用いたメンブレンセクション法による先天性水頭症候補遺伝子

ヒューマンサイエンス基礎研究事業：平成8年度研究発表会, 東京, 1.24, 1997

3) 辻野精一 :

日本人におけるacid maltase欠損症の分子遺伝学的研究

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8年度班会議, 東京, 12.5, 1996

## 6. 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。室長の国下龍英博士が就寝中心臓発作により11月22日急逝されたことは、6部はもとより研究所員全員にとり深く悲しいできごととなった。彼は本研究部創設時より着任し、蛋白化学を得意とし、PLPの脳炎惹起性の証明に大いに貢献した。最近ではアルツハイマー病の研究に力を入れていた。COEその他大型の研究費がついて、ストレスはなかったとはいえないが、大いにはりきって仕事に取り組んでいたところであり、大変残念である。

そのCOE研究では プレセニリン遺伝子解析とその変異によるアルツハイマー病の発症機序の解明を中心に研究した。日本人若年発症家族性アルツハイマー病30家系と弧発性アルツハイマー病30例についてプレセニリン1 (PS1), 2 (PS2), アミロイド前駆体蛋白(APP)遺伝子変異の有無を解析した。その結果、家族性アルツハイマー病の15%と弧発性アルツハイマー病の1例にPS1の変異を見出した。PS2変異、APP変異は全く見出さなかった。apoEε4を30-40%に見出した。従って、重要な疾患遺伝子あるいは危険因子としての遺伝子が未発見であると結論した。次にPS1に対する特異的抗体を作成し、その蛋白の発現をしらべた。その結果、PS1はN端フラグメントとC端フラグメントに分解されて主としてニューロンに発現すること、N端抗体は神経原線維変化の一部と関係することが分かった。現在各種強制発現細胞およびトランスジェニックマウスを作成し、解析中であるが、1年以上経た現在アルツハイマー病に特徴的な脳の病的変化を見ていない。

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。患者末梢血からPLPあるいはMBP特異的T細胞クローンを樹立し、同一患者の末梢血T細胞のT細胞受容体をSSCP法でしらべた。その結果、*in vivo*においてMBP、PLP反応性T細胞がクローン増殖していることを初めて証明することができた。またその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎を用いて、NK細胞が強い調節性細胞であることを初めてみいだした。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抑制薬剤の効果等について研究を行った。また、HIV-1による神経障害の診療マニュアル作製に指導的役割を果たした。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〕 棚橋浩, 耿同超, 城谷圭朗 〔外来研究員〕 近藤誉之, Illes Zsolt, Ferrenc Gallyas Jr., 小澤和春, Georgy Fazekas, 範吉平 〔COE研究員〕 上村光平, 崔得華 〔併任研究員〕 朝田隆, 遠藤真澄 〔研究生〕 中垣慶子, 横山和正, 山中秀樹, 長尾雅裕, 張本寧, 川村和之 〔研究見習生〕 野中周子 〔研究助手〕 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

(部長 田平 武)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Tanaka M, Sato A, Okada Y, Makino M, Tabira T:

Evidence that brain capillary endothelial cells can be infected with murine leukaemia retrovirus, LP-BM5.

Neurodegeneration, 5:287-291, 1996

- 2) Yamamura T, Geng TC, Kozovska M F, Yokoyama K, Cohen IR,

Tabira T:

An  $\alpha$ -chain TCR CDR3 peptide can enhance EAE induced by myelin basic protein or proteolipid protein.

J Neurosci Res, 45:706-713, 1996

- 3) Kozovska MF, Yamamura T, Tabira T:

T-T cellular interaction between CD4 CD8 regulatory T cells and T cell clones presenting TCR peptide. Its implication for TCR vaccination against experimental autoimmune encephalomyelitis.

J Immunol, 157:1781-1790, 1996

- 4) Tanahashi H, Kawakatsu S, Kaneko M, Yamanaka H, Takahashi K,

Tabira T:

Sequence analysis of presenilin-1 gene mutation in Japanese Alzheimer's disease patients.

Neurosci Lett, 218:139-141, 1996

- 5) Endoh M, Ueki A, Takahashi K, Yamanaka H, Izumi S, Tabira T:

Significantly increased frequency of the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele in elderly non-demented leprosy patients.

Neurosci Lett, 207:206-208, 1996

- 6) 近藤誉之, 山村 隆, 岡 伸幸, 田平 武:

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの病変部に集積するT細胞クロノタイプ

神経免疫学, 5:164-165, 1997

- 7) 張 本寧, 山村 隆, 藤原道夫, 田平 武:

自己免疫性脳炎の免疫調節におけるNK細胞の役割.

神経免疫学, 5:124-125, 1997.

- 8) Illés Z, Yamamura T, Ohashi T, Yokoyama K, Kondo T, and Tabira T:

In vivo activation of PLP 95-116-specific T-cells in a DR2 multiple sclerosis (MS) patient.

神経免疫学, 5:134-135, 1997

b. 著 書

1) 田平 武:

多発性硬化症

分子神経病学 (中村重信編) 南江堂 東京, p202-206, 1996

2) 田平 武:

関連疾患 神経感染症と脱髄疾患

<神経・筋疾患3>最新内科学大系 第67巻 (井村祐夫, 尾形悦郎,

高久史磨, 重井清一郎 /編) 中山書店 東京, p259-266, 1996

3) 田平 武:

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS)

疾患・症状別 今日の治療と看護－ナース。看護学生へ贈る専門医から

のメッセージ (水島 裕 /監修) 南江堂 東京, p574-576, 1996

4) 田平 武:

多発性硬化症

難病の診断と治療指針1 (厚生省保健医療局疾病対策課 監修, (財)

難病医学研究財団企画委員会編集) 六法出版社 東京 P15-24, 1997

5) 田平 武:

アルツハイマー病

健やかに過ごすための長寿科学 (財団法人長寿科学振興財団 編) 大蔵省印刷局 東京,  
P105-119, 1997

6) 田平 武:

多発性硬化症(MS), 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)とoral tolerance

別冊・医学のあゆみ Oral toleranceとは?－腸管免疫応答のトピックス

(石井裕正 /編) 医歯薬出版 東京, p69-71, 1997

7) 朝田 隆:

アルツハイマー型痴呆とApoE遺伝子

脳と神経科学シリーズ「痴呆」(高橋 徹, 設楽信行, 清水輝夫/編)

メジカルビュー社 東京, p117-129, 1996

8) Asada T, Motonaga T:

Family burden in the care for the elderly with dementia: A preliminary report of the  
longitudinal study of up to three years.

In Alzheimers disease; biology, diagnosis and therapeutics. (Iqbal K. et al eds.)

John Wiley & Sons Ltd., Chichester, p789-798, 1997

C. 総 説

1) 田平 武:

臨床像と内科的治療 特集多発性硬化症のリハビリテーション

Journal of Clinical Rehabilitation, 5(3):229-234, 1995

- 2) 田平 武:  
多発性硬化症－診断と治療の進歩－ 原因究明へ向けての展望  
臨床神経学, 35:1493-1495, 1995
- 3) 田平 武:  
ALZHEIMER病の遺伝子はどこまでわかっていますか?  
Clinical Neuroscience, 14(4):115, 1996
- 4) 田平 武:  
家族性Alzheimer病からのアプローチ 14番染色体の遺伝子異常による家  
族性Alzheimer病  
内科, 77(5):914-916, 1996
- 5) 田平 武:  
老年期痴呆－その発症メカニズム  
Medical Technology, 24(5):543-550, 1996 (臨時増刊)
- 6) 田平 武:  
多発性硬化症(MS), 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)とoral tolerance  
医学のあゆみ, 177(5):404-406, 1996
- 7) 田平 武:  
サイトカイン 特集 脳で産生されるホルモン 生理活性ペプチド  
ホルモンと臨床, 44(5):17-24, 1996
- 8) 田平 武:  
Alzheimer型痴呆の免疫機序と発症予防の可能性  
現代医療, 28(6):55-57, 1996
- 9) 田平 武:  
サイトカインと神経系  
臨床雑誌 内科, 特集内科キーワード400 77(6):1316, 1996
- 10) 田平 武:  
成因をめぐって 家族性アルツハイマー病からのアプローチ  
現代医療学, 11(1):45-50, 1996
- 11) 田平 武:  
多発性硬化症  
からだの科学 190:17-19, 1996
- 12) 田平 武, 范 吉平:  
特集: 痴呆症 part 3 非Alzheimer型変性痴呆 Huntington病  
Mebio, 13(9):74-81, 1996
- 13) 田平 武:  
MS治療の現況: インターフェロンβ療法

神経治療学, 13(5):433-437, 1996

- 14) 田平 武:  
神経栄養因子としてのサイトカイン：とくにIL-3  
神経精神薬理, 18(12):867-871, 1996
- 15) 田平 武:  
多発性硬化症 連載神経難病を知る第4回  
Brain Nursing, 13(1):80-84, 1997
- 16) 田平 武:  
脳・神経アレルギー 特集臓器アレルギーの見直し  
アレルギーの領域, 4(2):33-36, 1997
- 17) 田平 武:  
家族性アルツハイマー病遺伝子：プレセニリン1と2  
神経研究の進歩, 41(1):8-17, 1997
- 18) 田平 武:  
アルツハイマー型痴呆の遺伝  
カレントセラピー, 15(2):55-60, 1997
- 19) 田平 武:  
神経系における情報伝達物質としてのサイトカイン  
蛋白質核酸酵素臨時増刊号, 脳における情報伝達－神経機能素子と素過程  
42(3):316-322, 1997
- 20) 山村 隆, 近藤誉之:  
多発性硬化症の発症機構とT細胞レセプター  
臨床免疫, 28:1178-1184, 1996
- 21) 山村 隆:  
自己免疫性脳炎の発症機構とその制御  
炎症と免疫, 5:14(90)-19(95), 1996
- 22) 山村 隆:  
MBPおよびPLP類似ペプチドによるEAEの治療  
臨床免疫, 29: 504-507, 1997
- 23) Yamamura T:  
Therapeutic intervention causing immune deviation of CD4 T cells. Altered peptide  
ligands and blockade of CD28/B7-1 interaction  
神経免疫学 5:56-59, 1997
- 24) 近藤誉之, 田平 武:  
多発性硬化症とT細胞受容体  
Clinical Neuroscience, 15(2):34-37, 1997
- 25) 井野辺純一, 田平 武:

特集 臓器特異的自己免疫疾患の成立機構 —最近の動向—

炎症と免疫, 4(6):23-28, 1996

26) 朝田 隆:

痴呆患者の家族介護者における負担

心と社会 87:64-69, 1997

27) 朝田 隆:

痴呆症と転倒

骨・関節・靭帯 9:751-759, 1996

28) 宇野正威, 朝田 隆, 高山 豊, 松田博史:

もの忘れ外来:アルツハイマー型痴呆の早期診断

看護実践の科学 21:89-94, 1996

d. その他

1) Illés Z:

Analysis of T-cell repertoire by the SSCP method.

International MS Journal 3:5-7, 1996

2) 朝田 隆:

在宅痴呆性高齢者の介護のあり方に関する研究

東京都老人総合研究所編 1997

3) 朝田 隆:

長寿と痴呆に関する要因の分子遺伝学的アプローチ

第42社会厚生事業助成研究報告集(千代田生命健康開発事業団)

70-71, 1997

4) Asada T:

Family burden in the care of the elderly with dementia: A longitudinal study up to 3 years.

Neurobiology of Aging 17 (Suppl):5, 1996

5) Uno M, Asada T:

Detection and staging of cognitive decline in mild Alzheimers disease.

Neurobiology of Aging 17 (Suppl):52, 1996

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 田平 武:

アルツハイマー型痴呆 研究の現状と将来 (特別講演)

第1回静岡県痴呆研究会 静岡, 5.18, 1996



- 2) 田平 武:  
サイトカインと神経系：その作用と病理 (教育講演)  
第37回日本神経病理学会総会学術研究会 倉敷, 5.24, 1996
- 3) 田平 武:  
MS治療：インターフェロン (教育講演)  
第14回日本神経治療学会総会 横浜, 6.20, 1996
- 4) 田平 武:  
多発性硬化症は自己免疫疾患か病因解明のアプローチとその問題  
(特別講演)  
第3回東北神経フォーラム 仙台, 6.22, 1996
- 5) 田平 武:  
Alzheimer病の発症機序最近の知見 (特別講演)  
第10回愛媛神経内科懇話会 松山, 7.10, 1996
- 6) Tabira T, Tanahasi H, Yamanaka H, Watanabe S, Tasaki H, Kawakatsu S  
Kaneko M, Takahashi K:  
Gene Analysis of Familial Alzheimers Disease in Japan (Symposium)  
5th International Conference Alzheimer Disease Related Disorders, Osaka,  
July 28, 1996
- 7) Tabira T.:  
Acute Baló-type variant of MS in Japan.  
4th Asian MS Workshop, Seoul, Sep.4, 1996
- 8) 田平 武:  
神経系におけるサイトカインの産生とその作用  
第2回NEIC研究会 名古屋, 9.13, 1996
- 9) 田平 武:  
脳を守る 2.免疫性神経疾患の医学  
第4回「脳の世紀」シンポジウム 東京, 10.2, 1996
- 10) Tabira T, Chui DH, Fan JP, Gallyas F Jr, Mizoguchi K:  
Stress-induced neuronal death: analyses of neuropathological changes and animal  
behavior  
The 8th Naito conference on Neuro-immuno-endocrine networks III, Gifu,  
Oct 19, 1996
- 11) Tabira T:  
Multiple sclerosis in Asia  
The 1st Japan-Germany neuroimmunology symposium Origin and Nature of  
Autoimmune T cells in the Neurological Diseases, Chiba, Oct 28, 1996

- 12) Tabira T, Chui DH, Konishi Y:  
IL-3 and IL-3 Receptors in the brain. (plenary lecture)  
The Third International Congress International Society for Neuro-  
Immunomodulation , Bethesda, Nov 13, 1996
- 13) 田平 武:  
多発性硬化症の病態機序  
平成 8 年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班・特定疾患に関する免疫研究班 合同公開シンポジウム 東京, 1.29, 1997
- 14) Tabira T, Chui DH, Tanahashi H, Shirotani K, Kunishita T, Ozawa K, Fan J.P, Makifuchi T, Takahashi K:  
Immunohistochemical study of presenilins in Alzheimer Disease  
The 11th Tokyo Institute of Psychiatry International Symposium, Tokyo,  
May 4, 1997
- 15) 山村 隆:  
自己免疫性脳炎の発症機構とその制御  
第 9 回 Symposium "炎症と免疫" テーマ"炎症と免疫の制御法の将来"  
東京, 4.6, 1996
- 16) Yamamura T:  
Autoimmune T cells and multiple sclerosis.  
The 4th Asian MS Workshop, Seoul, Sep 4, 1996
- 17) 山村 隆, Kozovska M, 田平 武:  
TCRワクチンの作用機構: 脳炎惹起性T細胞によるTCRペプチドの抗原提示とTCR特異的調節性T細胞の活性化  
第24回日本臨床免疫学会総会 ワークショップ9 TCRと疾患 東京,  
9.27, 1996
- 18) Yamamura T, Geng TC, Tabira T:  
A T cell receptor (TCR) CDR3 peptide augments autoimmune encephalomyelitis, arthritis and diabetes : A possible role of TCR peptides as modulators in neuro-immuno-endocrine networks.  
The 8th Naito conference on Neuro-immuno-endocrine networks III, Gifu,  
Oct 16, 1996
- 19) Yamamura T:  
T-T cellular interaction in the control of autoimmune encephalomyelitis.  
The 1st Japan-Germany Neuroimmunology Symposium. "Origin and Nature of Autoimmune T Cells in the Neurological Diseases" Chiba, Oct 30, 1996
- 20) 山村 隆:  
多発性硬化症とEAEの共通病態

平成8年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班・特定疾患に関する免疫研究班 合同公開シンポジウム 東京, 1.29, 1997

21) 山村 隆:

Therapeutic intervention causing immune deviation of CD4 T cells. Altered peptide ligands and blockade of CD28/B7-1 interaction.

第9回日本神経免疫研究会学術集会 国際シンポジウムII. Future strategy for treatment of neuroimmunological diseases. 東京, 1.31, 1997

22) Inobe J, Yamamura T, Liu L, Weiner HL, Tabira T:

Effect of sex hormones on helper T cell differentiation and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

The 1st Japan-Germany neuroimmunology symposium Origin and Nature of Autoimmune T cells in the Neurological Diseases, Chiba, Oct 31, 1996

23) Illés Z, Kondo T, Ohashi T, Yokoyama K, Yamamura T, Tabira T:

Increased frequency, in vivo expansion and activation of PLP95-116-specific T cells in multiple sclerosis (MS) indicated by single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis

The 1st Japan-Germany neuroimmunology symposium Origin and Nature of Autoimmune T cells in the Neurological Diseases, Chiba, Oct 31, 1996

24) Konishi Y, Kunishita T, Gallyas F Jr, Shirabe T, Harano T, Tabira T:

Interleukin-3 (IL-3) and other hematopoietic cytokines, as neurotrophic factors for cholinergic neurons (シンポジウム)

第70回日本薬理学会 幕張, 3.25, 1997

25) Asada T:

Family burden in the care for the elderly with dementia: A longitudinal study of up to 3 years. (Plenary lecture)

5th International Conference on Alzheimers Disease and Related Disorders, Osaka, July 24, 1996

b. 国際学会

1) Tabira T, Chui DH, Konishi Y:

Activated microglial macrophages are supportive for axotomized neurons.

Symposium Cytokines in the brain: neuropathological aspects.

Saint-Jean-De-Luz, Apr 26, 1996

2) Kunishita T, Chui DH, Tanahashi H, Takahashi K, Usui T, Tabira T:

Localization of presenilin in astrocytes and neurons in human brain.

Fifth International Conference on Alzheimers Disease and Related Disorders, Osaka, July 24, 1996

- 3) Konishi Y, Chui DH, Fushimi S, Kunishita T, Harano T, Harano K, Shirabe T, Tabira T:  
 An increase in choline acetyltransferase activity by IL-3 is mediated via a set of alpha and beta subunits of IL-3 receptors.  
 The 8th Naito conference on Neuro-immuno-endocrine networks III, Gifu,  
 Oct 16, 1996
- 4) Inobe J, Yamamura T, Liu L, Weiner HL, Tabira T:  
 Effect of sex hormones on helper T cell differentiation and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).  
 The 8th Naito conference on Neuro-immuno-endocrine networks III, Gifu,  
 Oct 16, 1996
- 5) Endoh M, Ueki A, Takahashi K, Yamanaka H, Izumi S, Tabira T:  
 Increased frequency of apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele in non-demented elderly patients with leprosy.  
 Fifth International Conference on Alzheimers Disease and Related Disorders,  
 Osaka, July 27, 1996
- 6) Nakagaki K, Nonaka S, Ishida T, Yamamura T, Tabira T:  
 Effect of phosphodiesterase inhibitors and  $\alpha$ -MSH on LPS-induced TNF production in FIV-infected monocytes.  
 The 8th Naito conference on Neuro-immuno-endocrine networks III, Gifu,  
 Oct 16, 1996

c. 一般学会

- 1) 卷淵隆夫, 田平 武:  
 同心円硬化症(Ba10)の画像解析  
 第37回日本神経学会総会, 大宮, 5.15, 1996
- 2) 山村 隆, Kozovska M, Geng TC, 田平 武:  
 MBPおよびPLP脳炎誘起性エピトープの分子相同性について  
 第37回日本神経学会総会, 大宮, 5.15, 1996
- 3) 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武:  
 多発性硬化症病変部位に集積しているT細胞クロノタイプ: PCR-SSCP法による検討  
 第37回日本神経学会総会, 大宮, 5.15, 1996
- 4) 近藤誉之, 山村 隆, 松原亨一, 田平 武:  
 フィリピン人Ba10病(同心円硬化症)のHLAクラス領域  
 第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 11.27, 1996

- 5) 近藤 誉之, 山村 隆, 岡 伸幸, 田平 武:  
慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの病変部に集積するT細胞クロノタイプ  
第9回日本神経免疫研究会学術総会, 東京, 1.31, 1997
- 6) 井野辺純一, 山村 隆, 田平 武:  
脳炎惹起性T細胞TCR CDR3  $\alpha$  ペプチドの経鼻投与による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の修飾  
第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 11.28, 1996
- 7) 伏見滋子, 小西吉裕, 崔 得華, 高橋慶吉, 田平 武, 調 輝男:  
マウス脳におけるインスリン様成長因子II受容体分布に関する免疫組織化学的検討コリンアセチル転移酵素との関係について  
第37回日本神経病理学会総会学術研究会, 倉敷, 5.24, 1996
- 8) 小西吉裕, 国下龍英, 崔 得華, 高橋慶吉, 上村光平, 東 靖人, 調 輝男, 田平 武:  
IL-3受容体関連抗原(IL-3 receptor-associated antigen)のmolecular cloningとその脳内分布に関する免疫組織化学的検討  
第37回日本神経病理学会総会学術研究会, 倉敷, 5.24, 1996
- 9) 小西吉裕, 伏見滋子, 崔 得華, 高橋慶吉, 田平 武, 調 輝男:  
マウス脳におけるインスリン様成長因子II受容体に関する免疫組織化学的検討コリンアセチル転移酵素との関係について  
神経科学学会, 神戸, 7.12, 1996
- 10) 崔 得華, 小西吉裕, 調 輝男, 田平 武:  
マウス脳内のIL-3受容体  $\alpha$  鎖の分布IL-3受容体  $\beta$  鎖とChATとの関係  
第37回日本神経病理学会総会学術研究会, 倉敷, 5.24, 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: 胎生肝細胞からのPLP特異的T細胞の誘導  
第37回日本神経学会総会, 大宮, 5.15, 1996
- 12) 大橋高志, 山村 隆, 田平 武:  
多発性硬化症(MS)におけるPLP95-116特異的T細胞株の解析  
第37回日本神経学会総会, 大宮, 5.15, 1996
- 13) Illés Z, Kondo T, Yokoyama K, Yamamura T, Tabira T:  
Increased frequency, in vivo expansion and activation of PLP 95-116-specific T cells in multiple sclerosis (MS) indicated by single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis.  
第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 11.28, 1996

- 14) Illés Z, Yamamura T, Ohashi T, Yokoyama K, Kondo T, Tabira T:  
In vivo activation of PLP 95-116-specific T-cells in a DR2 multiple sclerosis (MS) patient.

第9回日本神経免疫研究会学術総会, 東京, 1.31, 1997

- 15) 張 本寧, 山村 隆, 藤原 道夫, 田平 武:  
自己免疫性脳炎の免疫調節におけるNK細胞の役割  
第9回日本神経免疫研究会学術総会, 東京, 1.31, 1997

### C. 班会議発表

- 1) 田平 武, 国下龍英, 臼井 徹, 中島 修, 曾根美好:  
 $\beta$ タンパク産生に及ぼす喫煙(ニコチン)の影響の検討  
第11回平成7年度助成研究発表会(財団法人 喫煙科学研究財団主催)  
東京, 7.18, 1996
- 2) 近藤誉之, 山村 隆, 田平 武:  
同心円硬化症とHLAの相関  
厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班平成8年度班会議東京, 1.28, 1997
- 3) 中垣慶子, 山村 隆, 野中周子, 石田卓夫, 田平 武:  
Feline immunodeficiency virus 感染monocytesにおけるTNF- $\alpha$ の Nitric Oxide  
産生誘導と神経細胞へ及ぼす影響  
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."中  
枢神経障害に関する疫学及び臨床研究"平成8年度研究成果発表会,  
東京, 2.28, 1997
- 4) 城谷圭朗, 棚橋 浩, 崔 得華, 国下龍英, 高橋慶吉,  
小澤和春, 池田幸弥, 内藤成孝, 田平 武:  
家族性アルツハイマー病遺伝子(プレセニン)の機能の解析  
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  
研究発表会 東京, 1.17, 1997
- 5) 高橋慶吉, 城谷圭朗, 国下龍英, 上村光平, 棚橋 浩, 田平 武:  
ALG3タイプポリペプチドを産生する新しいプレセニン-2転写産物  
長寿科学「痴呆疾患関連遺伝子の解析」平成8年度研究発表会 東京,  
2.12, 1997
- 6) 山村 隆, Illés Z, 近藤誉之, 横山和正, 田平 武:  
中枢神経抗原特異的T細胞クローンのMS患者生体内動態  
厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班平成8年度班会議, 東京,  
1.28, 1997
- 7) 棚橋 浩, 崔 得華, 国下龍英, 城谷圭朗, 高橋慶吉, 田平 武:  
家族性アルツハイマー病遺伝子産物プレセニンの解析

長寿科学「痴呆疾患関連遺伝子の解析」平成8年度研究発表会，東京，  
2.12, 1997

8) 棚橋 浩，崔 得華，国下龍英，城谷圭朗，高橋慶吉，田平 武：

家族性アルツハイマー病関連遺伝子(presenilin)の解析

平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性神経疾患に関する  
分子病態学的研究」班会議，東京，1.27, 1997

9) 山村 隆：

多発性硬化症におけるPLP特異的T細胞の解析

厚生省 特定疾患に関する免疫研究班 平成8年度第一回班会議，  
東京，9.17, 1996

10) 山村 隆，近藤誉之，岡 伸幸：

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの病変浸潤T細胞のSSCP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会議，東京，1.16, 1997

11) 山村 隆：

中枢神経抗原特異的T細胞クローンの多発性硬化症(MS)患者生体内動態

厚生省特定疾患に関する免疫研究班平成8年度第二回班会議，東京，  
1.30, 1997

12) 朝田 隆：

アルツハイマー病のリスクファクターとしてのライフスタイル

厚生省長寿科学総合研究「高齢者の生体リズム異常とライフスタイルに  
関する研究」班会議，12.14, 1996

## 7. 疾病研究第七部

### 1. 研究部一年の歩み

平成8年度は新しい研究体制での4年目の年であった。

平成8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），勝盛宏（流動研究員，現UCLA神経科），西村敏（流動研究員，東女医大小児科より転入），橋本謙二（外来研究員，現吉富製薬創薬研），伊豫雅臣（併任研究員，現浜松医大精神科助教授），綱島浩一（併任研究員，武蔵病院），富高辰一郎（研究生，東女医大精神科），成田奈津子（研究生，東海大精神科），渡辺慶一郎（研究生，武蔵病院より転入）である。宮村操子，犬上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通りである。

#### 1) てんかんモデル動物を用いた研究（一部米国UCLA神経科との共同研究）

電気刺激誘発による海馬部分発作モデルを用いてセロトニン受容体1a, 1b, 2a, 2c, 3型作動薬，拮抗薬およびセロトニン再とりこみ阻害剤（fluoxetine），セロトニン毒（PCPA）の発作への効果を調べた。セロトニンは発作抑制的に作用し各受容体重型（特に1a型）が発作発現に関与していることが示唆された。さらにドパミン1型受容体作動薬，cAMP phosphodiesterase阻害剤が類似した発作増強効果を示すことを明らかにした。アデノシン1型受容体拮抗薬投与下に海馬を電気刺激すると発作波が延長し重積状態となる。重積状態に伴う熱ストレス蛋白質発現や細胞変性は他のモデルでは1時間以上の発作持続が必要であるが，このモデルではわずか数分の発作でこれらの所見が認められた。この事実はアデノシン受容体のてんかん発作に伴う組織障害発現における重要性を示すものであり，小児科領域でアデノシン受容体拮抗薬（ぜん息治療薬）が難治性の重積状態を引き起こすことを考えると，臨床的にも重要な問題と考える。さらにカイン酸投与による辺縁系発作において発作の程度とhsp, cox, bdnfなどの遺伝子発現の程度がよく相関することを免疫組織，ISH法を用いて明らかにした。現在カイン酸の他AMPA, NMDA, グルタミン酸トランスポーター阻害剤など興奮性アミノ酸伝達を増強する薬剤の脳内持続投与時におけるてんかん発現，それに伴う組織障害や新たなてんかん原性獲得の特徴を検討している。この様な一連の研究は脳への侵害刺激によるてんかん原性への影響についての研究であり，臨床的な意義が重要であることは当然であるが，最近のノックアウト動物などの遺伝子工学を用いた動物モデルにおける所見と比較対照する上でも欠かせない研究であると考えられる。

#### 2) てんかん治療薬の毒性，副作用に関する研究（一部米国St. Johns大学，精神保健研研究所との共同研究）

新しい抗てんかん薬の候補として登場するもののほとんどが臨床応用の段階で脱落する原因はその毒性（副作用）に因る。興奮性アミノ酸受容体拮抗薬の毒性として1) 精神症状惹起作用，2) 学習・記憶障害などの脳高次機能障害，3) 大脳皮質における



神経細胞変性があげられる。我々は主に1), 3) に関してその予防・治療に関する基礎研究を行っている。すなわち電気生理学的, 生化学的, 組織学的方法を用いてセロトニン受容体, ニューロペプチド受容体, シグマ受容体拮抗薬の抗精神病薬としての可能性を検討した。さらにMDMA, ニコチンなどの依存性薬物の脳内c-fos mRNA, タンパク発現パターンを検討し, dopamine報酬系を中心とするmeso-limbic系の重要性を指摘した。興奮性アミノ酸受容体拮抗薬の投与によりラット帯状回にnecrosisを伴う組織障害が生じる。我々は同部位の熱ストレスタンパク質(HSP)発現を指標にして薬理的検討を行い, HSPおよびそのmRNA発現を抑制する薬剤でも組織障害自体は抑制されないことを報告した。この所見はHSP発現のin vivoにおける機能的意義の観点から興味深いとともに, 組織障害の発現機序についての更なる検討が必要と考えられた。1) にみられる様にてんかんと精神症状の発現がお互いに密接な関係を有し, いわば“表裏”の関係にあると考えられる。この事実に関連して従来の抗精神病薬より更に優れた作用を有するclozapineが海馬部分発作に対して他の抗精神病薬より強力なてんかん原性強化作用を有することを見出した。てんかん原性を抑制することが精神症状を惹起し, 逆にある程度てんかん原性を亢進させることが精神症状の治療に寄与する可能性があることが示唆され, 抗てんかん薬・抗精神病薬の開発において興味深い所見と考える。

3) 家族性ミオクローヌステんかんなど遺伝性神経変性疾患にてんかんを伴う症例(武蔵病院症例)の臨床遺伝学的検討の準備を進めた。

(部長事務取扱 小沢鏐二郎)

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

- 1) Gifford AN, Minabe Y, Toor A, Wang RY, Ashby CR :  
Examination of the action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on rat A10 dopamine neurons.  
Synapse 23 : 52-57, 1996
- 2) Minabe Y, Ashby Jr. CR :  
The effect of acute and chronic administration of the selective neurokinin 2 receptor antagonist SR48968 on midbrain dopamine neurons in the rat:an in Vivo extracellular single cell study.  
Synapse, 25:196-204, 1997
- 3) Hashii M, Nakashima S, Yokoyama S, Enomoto K, Minabe Y, NozawaY, Higashida H :  
Bradykinin B2 receptor-induced and inositol tetrakisphosphate-evoked Ca<sup>2+</sup>entry is sensitive to a protain tyrosine phosphorylation inhibitor in rastransformed NIH/3T3 fibroblasts.  
Biochemical Journal 319 : 649-656, 1996
- 4) Katsumori H, Ito Y, Higashida H, Hashii M, Minabe Y :  
Anti-and Pro-convulsive actions of levcromakalim, an opener of ATPsensitive K channel, in the model of hippocampus-generating partial saizures in rats.  
European Journal of Pharmacology 311 : 37-44, 1996
- 5) Katsumori H, Hashimoto K, Tomitaka S, Osawa M, Minabe Y :  
Acute effect of c-fos antisense oligodeoxynucleotide on hippocampal partial seizures elicited by electrical stimulation in rats.  
Neuroscience Letters, 225:149-152, 1997
- 6) Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y, Iyo M, Fukui S :  
Induction of heat shock protain HSP-70 in rat retrosplenic cortex following administration of dextromethrophan.  
Environmental Toxicology and Pharmacology 1:235-239, 1996
- 7) Hashimoto K, Narita N, Tomitaka S, Iyo M, Minabe Y :  
In Vivo regulation of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in rat brain by subchronic administration of sigma receptor ligands NE-100.  
Life Science, 60 : 2245-2254, 1997
- 8) Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y :  
Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain.  
European Journal of Pharmacology 307:117-119, 1996

- 9) Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y, Yamazaki K :  
YM90K, a selective  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionat  
(AMPA) receptor antagonist, prevents induction of heat shock protein HSP-70  
and hsp-70 mRNA in rat retrosplenial cortex by phencyclidine.  
Addiction Biology, 2:47-56, 1997
- 10) Tomitaka S, Hashimoto K, Narita N, Sakamoto A, Minabe Y, Tamura A :  
Memantine induces heat shock protein HSP70 in the posterior cingulate  
cortex, retrosplenial cortex and dentate gyrus of rat brain.  
Brain Research 746:1-5, 1996

b. 著書

- 1) Higashida H, Hashii M, Yokoyama S, Taketo M, Hoshi N, Noda M,  
Zhong Z, Shahidullah M, Minabe Y, Nakashima S, Nozawa Y :  
Bradykinin B2 receptors and signal transduction analysed in NG108-15  
neuroblastoma-glioma hybrid cells, B2 receptor-transformed CHO cells  
and rastransformed NIH-3T3 fibroblasts.  
In Progress in Brain Research Vol. 112(ed. Kumazawa T, Kruger L, Mizumura  
K),  
Elsevier Science, The Netherlands, pp 215-230, 1996

c. 総説

- 1) 三辺義雄, 橋井美奈子 :  
てんかんと細胞内情報伝達系  
神経精神薬理 19 : 97-104, 1997

B. 学会発表

b. 国際学会

- 1) Ashby CR, Minabe Y :  
Differential effect of the 5-HT<sub>2c/2b</sub> receptor antagonist SKB200646 and the  
selective 5-HT<sub>2a</sub> antagonist MDL 100907 on midbrain dopamine neurons in rats :  
an electrophysiological study.  
26th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Washington DC, Nov 16, 1996
- 2) Katsumori H, Hashimoto K, Tomitaka S, Narita N, Minabe Y :  
Acute effects of C-fos antisense oligonucleotide on hippocampal partial seizures  
elicited by electrical stimulation in rats.  
26th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Washington DC, Nov 16, 1996

- 3) Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y, Yamazaki K :  
AMPA receptor antagonist YM90-K blocks induction of heat shock protein HSP-70 in rat cortical neurons by phencyclidine.  
26th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Washington DC, Nov 16, 1996
- 4) Hashimoto K, Tomitaka S, Bi Y, Narita N, Minabe Y, Iyo M :  
Rolipram, a selective phosphodiesterase type-4 inhibitor, blocks the induction of heat shock protein HSP-70 in rat cortical neurons by dizocilpine.  
26th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Washington DC, Nov 16, 1996
- 5) Tomitaka S, Hashimoto K, Narita N, Minabe Y, Tamura A :  
Muscarinic receptor antagonists affects memantine and phencyclidine induction of heat shock protein HSP-72 in the posterior cingulate cortex of rat brain.  
26th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Washington DC, Nov 16, 1996

c. 一般学会

- 1) 勝盛宏, 三辺義雄, 永木茂, 大澤真木子 :  
テオフィリン誘発けいれんに対するnorepinephrine刺激剤の影響：ラット海馬部分発作を用いた検討  
第38回日本小児神経学会、東京、7.15, 1996
- 2) 勝盛宏, 三辺義雄, 江守賢次, 大澤真木子 :  
ラット海馬部分発作に対する各種作動薬、グルタミン酸リセプター拮抗薬の抗てんかん作用スペクトル＜低頻度電気刺激キンドリング法を用いた検討＞  
第2回行動薬理研究会、仙台、8.5, 1996
- 3) 勝盛宏, 橋本謙二, 富高辰一郎, 成田奈津子, 大澤真木子, 三辺義雄 :  
アデノシンA<sub>1</sub>拮抗薬投与下の電気刺激誘発海馬発作の脳組織に及ぼす影響  
＜HSP-72を用いた免疫組織化学的検討＞  
第30回日本てんかん学会、東京、10.5, 1996
- 4) 田尻浩嗣, 上原隆, 江守賢次, 谷井靖之, 三辺義雄, 倉知正佳 :  
後発射誘発にともなうラットCa1領域細胞外乳酸濃度の変化  
第30回日本てんかん学会、東京、10.5, 1996
- 5) 白山幸彦, 高橋征三, 横田真希子, 三辺義雄, 勝盛宏, 渡辺慶一郎, 萩野孝史 :  
in vitro NMR法を用いたキンドリングラット海馬および前頭葉皮質の研究  
第30回日本てんかん学会、東京、10.5, 1996
- 6) 三辺義雄, 渡辺慶一郎, 江守賢次, Ashby CR :  
セロトニン、ドパミン相互作用の研究3, 5-HT<sub>2c</sub> 受容体拮抗薬のclozapine様作用  
第19回日本生物学的精神医学会、大阪、3.27, 1997
- 7) 三辺義雄, 鈴木勉, Gardner EL, Ashby CR :  
Fisher, Lewisラットのドパミン機能の差異2, 薬物反応性の検討  
第19回日本生物学的精神医学会、大阪、3.27, 1997

- 8) 橋本謙二, 成田奈津子, 富高辰一郎, 伊豫雅臣, 三辺義雄 :  
シグマ受容体拮抗薬NE-100によるラット脳内セロトニン5-HT<sub>2a</sub>受容体の変化  
第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 27, 1997
- 9) 橋本謙二, 成田奈津子, 富高辰一郎, 伊豫雅臣, 三辺義雄 :  
NMDA受容体拮抗薬MK-801の神経毒性に及ぼすROLIPRAMの効果  
第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 27, 1997
- 10) 成田奈津子, 橋本謙二, 富高辰一郎, 三辺義雄 :  
フェンサイクリジンにより誘導される熱ショック蛋白質HSP-70に対する選択的  
AMPA受容体拮抗薬YM90Kの効果  
第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 27, 1997
- 11) 富高辰一郎, 橋本謙二, 成田奈津子, 三辺義雄, 田村敦子 :  
アマンタジンのNMDAリセプター拮抗薬としての検討  
第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3. 27, 1997

#### C. 班会議発表

- 1) 三辺義雄, 橋本謙二, 富高辰一郎, 成田奈津子, 勝盛宏, 渡辺慶一郎, 犬上京子,  
綱島浩一, 西村敏, 伊豫雅臣 :  
NMDA受容体拮抗薬の神経毒性, 熱ストレス蛋白質発現に関する研究  
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  
研究班  
平成8年度研究報告会, 東京, 12. 10, 1996
- 2) 三辺義雄, 橋本謙二, 富高辰一郎, 成田奈津子, 渡辺慶一郎 :  
セロトニン, ドパミン神経系におよぼすシグマ受容体拮抗薬NE-100の効果(2)  
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8年度研究発表会, 東京, 3. 10, 1997

## 8. 診 断 研 究 部

### 1. 研究部一年の歩み

診断研究部では以下に述べる3つの研究課題に取り組んでいる。

1) 神経分化の細胞内情報伝達機構の解析。我々は、細胞の増殖、分化に中心的な役割を果たしている癌原遺伝子rasの媒介する情報伝達機構について主として培養細胞を用いて細胞生物学的、生化学的手法で研究を行い、これまでに、神経成長因子NGFによるRasの活性化を介した神経分化の分子機構の解析、rasによるM期の終結の制御の解析、Rasの活性を負に制御する新たな因子の単離などの成果をおさめてきた。いっぽう、Rasのシグナル伝達系が、個体レベルの神経系の機能においてどのような役割を果たしているかは不明であり、この点を明らかにするための研究をすすめている。

2) 神経可塑性の分子機構の解析。神経活動の入力パターンに依存して神経回路が発達し、その後もシナプスの伝達効率の修飾、新生を介して学習を行なうことは神経系の著しい特徴である。我々は、この神経可塑性の分子機構を解明するためにマウス、ラットの体性感覚野バレルの発達及びその機能の解析を行なっている。とくにニューロトロフィックファクターは神経活動の入力パターンがシナプス結合性の変化に変換される過程で重要な役割を果たしていると考えられており、この点を解明するための研究に取り組んでいる。

3) 高次脳機能を支える機能領野及び神経回路の発生機構の解析。高次脳機能の基盤となっている大脳皮質領野は種特異的に区域化されているため、遺伝的に規定されていると考えられるが、その発生機構は明らかになっていない。各機能領野は皮質内、皮質下の神経核との間に特異的な神経回路を形成している。我々は、この神経回路の発生過程を制御している因子を解析することをつうじて、種特異的な領野の形成機構を解明したいと考えている。そのために、ラット、マウスの全胚培養の系を用いて制御因子の機能を解析している。

本年度の研究は以下の方々の協力の下に進められた。部長：中村俊；室長：服部成介，荻野孝史；流動研究員：李紹巍（白求恩大学医学部，中国），水野恭伸，新野由子，井上高好（1997年3月より）；STAフェロー：Surya Puratap Singh（All India Institute of Medical Science, India）（1996年8月終了）；COE研究員：太田安隆，Tryambak Deo Singh（Institute of Medical Science, Hindu University, India）；センター研究員：水島純子（1996年9月退職），河野朋子，伊丹千晶；センター研究助手：高山明美；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），後藤孝也（香川医科大学助手），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：李洪珍（東京医科歯科大学歯学部大学院博士課程3年，中国），鈴木信周（日本医科大学内分泌医学博士，医師）；研究見習生：高嶋記子（北里大学理学部3年），太刀川喜美子（日本女子大学理学部4年），横田真希子（日本女子大学理学部4年）。また，1996年10月から，疾病研究第7部の室長として発令された大隅典子（もと東京医科歯科大学歯学部助手）が，診断研究部の発生神経生物学的研究を進めている。

（部長 中村 俊）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Li H, Kawasaki H, Nishida E, Hattori S, Nakamura S:  
Ras-regulated hypophosphorylation of the retinoblastoma protein mediates neuronal differentiation in PC12 cells.  
J Neurochem. 66: 2287-2294, 1996
- 2) Jian Z, Nonaka I, Hattori S, Nakamura S:  
Activation of ras and protection from apoptotic cell death by BDNF in PC12 cells expressing trkB.  
Cellular Signaling 8: 365-370, 1996
- 3) Li S, Satoh H, Watanabe T, Nakamura S, Hattori S:  
cDNA cloning and chromosomal mapping of human Gap1", a novel GTPase-activating protein toward ras.  
Genomics 35:625-627, 1996
- 4) Nakagawa Y, Kaneko T, Ogura T, Suzuki T, Torii M, Kaibuchi K, Arai K, Nakamura S, Nakafuku M:  
Roles of cell-autonomous mechanisms for differential expression of region-specific transcription factors in neuroepithelial cells.  
Development 122:2449-2464, 1996
- 5) Kawasaki H, Moriguchi T, Matsuda S, Li H, Nakamura S, Kimura J, Gotoh Y, Nishida E:  
Ras-dependent and Ras-independent activation pathways for the stress-activated-protein-kinase cascade.:  
Eur. J. Biochem. 241:315-321, 1996

### B. 学会発表

#### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 中福雅人, 中川康史, 金子忠広, 鳥居正昭, 鈴木大河, 貝淵弘三, 中村俊:  
神経幹細胞-脳細胞の多様性の源  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.30, 1996
- 2) 服部成介, 松田道行:  
CRK-SH3結合性ヌクレオチド交換因子C3Gの機能解析  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.27, 1996

#### b. 国際学会

- 1) Shirayama Y, Yano T, Takahashi K, Ogino T:  
In Vivo 31P NMR Spectroscopy Showed an Increase in the Glycerophosphoryl Choline Concentration in the Pre-Frontal Cortex of Schizophrenic Patients.  
Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington, D.C., Nov. 18, 1996

c. 一般学会

- 1) Singh TD, 水野恭伸, 河野朋子, 中村俊 :  
マウス体性感覚野バレルニューロンにおけるBDNF, TrkB mRNAの発現と頬髭毛嚢の焼灼によるその選択的発現制御  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10.2, 1996
- 2) Singh TD, 水野恭伸, 河野朋子, 中村俊 :  
可塑性刺激によるマウス体性感覚野バレルニューロンにおけるBDNF, NT-3 mRNAの発現誘導  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.26, 1996
- 3) 新野由子, 水島一, 菅野純子, 中村俊, 服部成介 :  
Ras GAP因子、Gap1<sup>m</sup>の組織特異的な選択的スプライシング  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.27, 1996
- 4) 李紹巍, 佐藤均, 渡邊俊樹, 中村俊, 服部成介 :  
ヒトGAP1MのcDNAクローニングと染色体マッピング  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.27, 1996
- 5) 後藤孝也, 松田道行, 畠瀬修, 中村俊, 服部成介 :  
低分子量GTP結合タンパク質R-Rasに対する交換因子の解析  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.27, 1996
- 6) 鳥居正昭, 金子忠広, 鈴木大河, 中川康史, 中村俊, 貝淵弘三, 中福雅人 :  
脳の領域特異性決定に關与する遺伝子群の発現調節機構の解析  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.30, 1996
- 7) 鈴木大河, 金子忠広, 鳥居正昭, 中川康史, 中村俊, 貝淵弘三, 中福雅人  
神経幹細胞の分化過程におけるMASH-1遺伝子の機能  
日本生化学会・日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.30, 1996
- 8) 大仲功一, 矢野登志雄, 荻野孝史 :  
31P MRSを用いた"second wind"現象の筋繊維タイプ別解析  
第24回日本磁気共鳴医学会大会, 大磯, 9.11, 1996
- 9) 高橋征三, 荻野孝史 :  
In Vivo 2次元NMRスペクトルの定量化  
第24回日本磁気共鳴医学会大会, 大磯, 9.12, 1996
- 10) 白山幸彦, 高橋征三, 横田真希子, 三辺義雄, 勝盛宏, 渡辺慶一郎, 荻野孝史 :  
In Vivo NMR法を用いたキンドリングラット海馬および前頭葉皮質の研究  
第30回日本てんかん学会, 東京, 10.5, 1996
- 11) 高橋征三, 荻野孝史 :  
飽和移動法による脳組織の高分子成分のスペクトル抽出  
第35回NMR討論会, 京都, 11.20, 1996



## 9. 細微構造研究部

### 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。人事面では村上信行（併任：武蔵病院シニアレジデント）が9月からオタゴ大学（ニュージーランド）に留学したが、神裕子、牧野道子（武蔵病院レジデント）が研究生として参加し、病院と研究所の連携が密となった。さらに池澤誠（平成8年4月より2年間の予定）、Nagia Aly Fahmy Yasseen（平成8年1月～6月）両研究生の参加で、研究室は活気を呈している。

#### 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、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、1996年は453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74例で、ミトコンドリアDNA変異例の診断総数は494例に達した。

一方、研究としては、新たなミトコンドリア遺伝子異常の発見、Leigh脳症に伴うミトコンドリアDNA変異の研究、こはく酸脱水素酵素欠損症の臨床病理学的研究、ミトコンドリア数の減少と分布異常を示す新しい先天性筋ジストロフィーの発見が挙げられる。

#### 2) 胸腺筋様細胞の生物学的研究

これまで胸腺筋様細胞は、多種のサイトカインを産生することを報告してきた。なかでも、100kDaのビグリカンに相当する因子が脳アストロサイト細胞株からも産生され、ミクログリアの分化増殖に、マクロファージコロニー刺激因子と共に作用することを見出した。さらに、今回初代脳培養細胞上清においても生物活性のあるビグリカンを見出した。脳の免疫組織化学染色ではGFAP陽性細胞がビグリカンを産生していることが判明した。なお、脳から抽出されるビグリカンは100kDaより数倍大きなサイズの分子種として検出される。脳には本因子は比較的多量存在するようなので、脳内の他細胞への作用も検討している。

#### 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を伴う筋疾患とアポトーシス、筋再生に関する研究に、昨年に引き続き大きな進展があった。先天性筋ジストロフィーでは、ミトコンドリア形成異常を伴う新しい病型を見出し報告した。また、rimmed vacuoleを伴う筋原性変化を示すMarinesco-Sjögren症候群では、核の変化がアポトーシスと密接に関連することを明らかにした。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。

（部長併任 埜中征哉）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Goto Y, Nishino I, Horai S, Nonaka I:  
Detection of DNA fragments encompassing the deletion junction of mitochondrial genome.  
*Biochem Biophys Res Commun*, 222: 215-219, 1996
- 2) Nishino I, Seki A, Maegaki Y, Takehita K, Horai S, Nonaka I, Goto Y:  
A novel mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Trh</sup> gene associated with a mitochondrial encephalomyopathy.  
*Biochem Biophys Res Commun*, 225:180-185, 1996
- 3) Nishino I, Komatsu M, Kodama S, Horai S, Nonaka I, Goto Y:  
The 3260 mutation in mitochondrial DNA can cause mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS).  
*Muscle Nerve*, 19:1603-1604, 1996
- 4) Osari S, Kobayashi O, Yamashita Y, Matsuishi T, Goto M, Tanabe Y, Migita T, Nonaka I:  
Basement membrane abnormality in merosin-negative congenital muscular dystrophy.  
*Acta Neuropathol*, 91: 332-336, 1996
- 5) Kobayashi O, Hayashi Y, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I:  
Congenital muscular dystrophy: clinical and pathologic study of 50 patients with the classical (Occidental) merosin-positive form.  
*Neurology*, 46: 815-818, 1996
- 6) Akiyama C, Nonaka I:  
A follow-up study of congenital non-progressive myopathies.  
*Brain Dev*, 18: 404-408, 1996
- 7) Ozawa M, Nishino I, Horai S, Nonaka I, Goto Y:  
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers: a G-to-A mutation at nucleotide pair 8363 in mitochondrial tRNA<sup>Lys</sup> in two families.  
*Muscle Nerve*, 20: 271-278, 1997
- 8) Sunohara N, Tomi H, Nakamura A, Arahata K, Nonaka I:  
Myotonia congenita with painful muscle cramps.  
*Int Med*, 35: 507-511, 1996
- 9) Inoue K, Takai D, Soejima A, Isobe K, Yamasoba T, Oka Y, Goto Y, Hayashi J-I:  
Mutant mtDNA at 1555 A to G in 12s rRNA gene and hypersusceptibility of mitochondrial translation to streptomycin can be co-transferred to  $\rho^0$  HeLa cells.  
*Biochem Biophys Res Commun*, 223: 496-501, 1996
- 10) Isotani H, Fukumoto Y, Kawamura H, Furukawa K, Ohsawa N, Goto Y, Nishino I,  
Nonaka I:  
Hypoparathyroidism and insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with Kearns-Sayre

syndrome harbouring a mitochondrial DNA deletion.

Clin Endocrinol, 45: 637-641, 1996

- 11) Jian Z, Nonaka I, Hattori S, Nakamura S:

Activation of ras and protection from apoptotic cell death by BDNF in PC12 cells expressing TrkB.

Cell Signal, 8: 365-370, 1996

- 12) Nakagawa E, Ozawa M, Yamanouchi H, Sugai K, Goto Y, Nonaka I:

Severe central nervous system involvement in a patient with congenital fiber-type disproportion myopathy.

J Child Neurol, 11: 71-73, 1996

- 13) Nakagawa E, Osari S, Yamanouchi H, Matsuda H, Goto Y, Nonaka I:

Long-term therapy with cytochrome c, flavin mononucleotide and thiamine diphosphate for a patient with Kearns-Sayre syndrome.

Brain Dev, 18: 68-70, 1996

- 14) Minamoto H, Kawabata K, Okuda B, Shibuya N, Tachibana H, Sugita M, Goto Y,

Nishino I, Nonaka I:

Mitochondrial encephalomyopathy with elderly onset of stroke-like episodes.

Int Med, 35: 991-995, 1996

- 15) Takai D, Inoue K, Goto Y, Nonaka I, Hayashi J-I:

The interorganellar interaction between distinct human mitochondria with deletion mutant mtDNA from a patient with mitochondrial disease and with HeLa mtDNA.

J Biol Chem, 272: 6028-6033, 1997

- 16) Suzuki Y, Tsukuda K, Atsumi Y, Goto Y, Hosokawa K, Asahina T, Nonaka I, Matsuoka K,

Oka Y:

Clinical picture of a case of diabetes with mitochondrial tRNA mutation at position 3271.

Diabet Care, 19: 1304-1305, 1996

- 17) Yamashita Y, Ohtaki E, Matsuishi T, Osari S, Kobayashi O, Nonaka I:

Merosin-negative non-Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: a case report.

Brain Dev, 18: 131-134, 1996

- 18) Sakuragawa N, Thangavel R, Mizuguchi M, Hirasawa M, Kamo I:

Expression of markers for both neuronal and glial cells in human amniotic epithelial cells.

Neurosci Lett, 209: 233-237, 1996

- 19) Kamo I, Kikuchi A:

Monocytic lineage cell growth and differentiation factors produced by thymic myoid cells.

European Journal of Haematology, 59: 31, 1996

- 20) Sano M, Ozawa M, Shiota M, Momose Y, Uchigata M, Goto Y:

The T-C-(8356) mitochondrial DNA mutation in a Japanese family.

J Neurol, 243: 441-444, 1996

- 21) Muraki K, Goto Y, Nishino I, Hayashi M, Takeuchi S, Horai S, Sakura N, Ueda K:  
Severe lactic acidosis and neonatal death in Pearson syndrome.  
J Inherited Metab Dis, 20: 43-48, 1997
- 22) Katsumi Y, Fukuyama H, Ogawa M, Matsui M, Tokonami F, Aii H, Sugie H, Murakami N,  
Nonaka I:  
Cerebral oxygen and glucose metabolism in glycogen storage disease with normal acid  
maltase: case report.  
J Neurol Sci, 140: 46-52, 1996

b. 著 書

- 1) Nonaka I, Murakami N, Lin M:  
Intramuscular nerve pathology in congenital nonprogressive myopathies with particular  
reference to severe infantile nemaline myopathy.  
Recent Advances in Clinical Neurophysiology. Kimura J and Shibasaki H ed. pp445-451,  
1996
- 2) 埜中征哉 :  
骨格筋の壊死と再生  
最新内科学大系71神経疾患7ミオパチー, 中山書店, 東京, pp23-32, 1996
- 3) 埜中征哉 :  
筋生検  
最新内科学大系71神経疾患7ミオパチー, 中山書店, 東京, pp95-103, 1996
- 4) 杉田秀夫, 埜中征哉 :  
進行性筋ジストロフィー: 病因、病態  
最新内科学大系71神経疾患7ミオパチー, 中山書店, 東京, pp117-127, 1996
- 5) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア脳筋症  
最新内科学大系71神経疾患7ミオパチー, 中山書店, 東京, pp63-71, 1996
- 6) 後藤雄一 :  
MELAS  
最新内科学大系71神経疾患7ミオパチー, 中山書店, 東京, pp271-278, 1996
- 7) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア遺伝子異常を伴う疾患  
実験医学別冊 Bio Science用語ライブラリー「遺伝子病」, 羊土社, 東京,  
pp195-198, 1996
- 8) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア病  
SELECTED ARTICLES 1997: イヤーノート1997, メディックメディア,  
東京, PP1305-1323, 1996

9) Nonaka I, Murakami N, Saito Y, Goto Y:

Muscle regeneration in progressive muscular dystrophy.

In the Proceeding of International Workshop between Japan and France on Molecular Biology of Muscular Dystrophy. Ozawa E ed. pp131-136, 1997.

10) 岡芳知, 後藤雄一:

ミトコンドリア糖尿病

診断と治療社, 東京, 1997

c. 総 説

1) Nonaka I, Kobayashi O, Osari S:

Nondystrophinopathic muscular dystrophies including myotonic dystrophy.

Semin Pediat Neurol, 3: 110-121, 1996

2) 埜中征哉:

先天性ミオパチー

小児内科, 28: 898-903, 1996

3) 埜中征哉:

ミトコンドリア病

発達障害研究, 18: 104-111, 1996

4) 埜中征哉:

筋・神経疾患の臨床検査

MB Orthop, 9: 35-41, 1996

5) 埜中征哉:

ミトコンドリア病

ブレインサイエンス, 7: 47-55, 1996

6) 埜中征哉, 南成祐, 小林治:

神経・筋疾患と遺伝子

小児科診療, 11: 1867-1876, 1996

7) 埜中征哉:

筋ジストロフィー (自然発症マウス)

小児外科, 29: 324-331, 1997

8) 辻野精一, 埜中征哉:

糖原病V・VII型.

小児内科, 28: 319-321, 1996

9) 村上信行, 埜中征哉:

代謝性ミオパチー

小児内科, 28: 924-928, 1996

10) 村上信行, 埜中征哉:

骨格筋の壊死と再生

医学のあゆみ, 179: 276-280, 1996

11) 後藤雄一 :

ミトコンドリア脳筋症

医学のあゆみ, 179: 348-353, 1996

12) 小澤真津子, 後藤雄一 :

ミトコンドリア病と遺伝子

小児科診療, 59: 1851-1857, 1996

13) 西野一三 :

ミトコンドリアDNA欠乏症

遺伝子病マニュアル(下), Molecular Medicine33臨時増刊号98, 1996

14) 西野一三, 埜中征哉 :

Kiloh-Nevin 症候群

Clinical Neuroscience 14: 838, 1996

15) 西野一三, 埜中征哉 :

筋肉の形態学的研究のポイント

Diabetes Frontier 7: 411-416, 1996

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

1) 埜中征哉 :

筋疾患の病理診断: 筋線維の壊死・再生のメカニズム

第42回日本病理学会秋期特別総会, 沖縄, 11.7, 1996

2) Nonaka I, Ikezawa M, Ozawa M, Nishino I, Makino M, Goto Y:

Defects in mitochondrial respiratory chain enzymes in infants.

The 39th Japanese Society of Inherited Metabolic Disease, Tokyo, 11.15, 1996

3) Nonaka I, Satoyoshi E:

Distal myopathy with rimmed vacuole formation.

The 1st International Meeting on Hereditary Inclusion Body Myopathies, Naples, Italy,

10.25, 1996

4) Nonaka I Yonemoto K:

Muscle atrophy in disease and discussed states with a special reference to muscle fiber type distribution.

International Workshop on Muscle Research in Space, Bern, 10.23, 1996

5) 埜中征哉, 後藤雄一 :

小児のミトコンドリア脳筋症-MELASを中心として-

第99回日本小児科学会学術集会, 熊本, 4.21, 1996

6) 後藤雄一 :

ミトコンドリア遺伝病研究の現況.

信州大学医学セミナー, 長野, 6.7, 1996

b. 国際学会

1) Kamo I, Kikuchi A:

Monocytic lineage cell growth and differentiation factors produced by thymic myoid cells.

2nd International Congress of Phagocytes, Pavia, Italy, 9.24, 1996

2) Kamo I, Takeuchi T, Iwakami N, Kikuchi A:

Biology of thymic myoid cells.

1st Japan-Germany Neuroimmunology Symposium, "Origin and Nature of Autoimmune T Cells in the Neurological Disease", Chiba, Japan, 10.30, 1996

3) Kikuchi A, Iwakami N, Kamo I:

Thymic myoid cells produce multiple cytokines for lymphocytes and monocytic cells.

3rd International Symposium, Impact of Cancer Biotechnology on Diagnostic and Prognostic Indicators in Predictive Oncology and Therapy, Nice, France, 10.26, 1996

4) Sakuragawa N, Thangavel R, Mizuguchi M, Hirasawa M, Kamo I:

Expression of markers for both neuronal and glial cells in human amniotic epithelial cells: Possible multipotential neural stem cells for transplantation in human brain.

25Th National Meeting Child Neurology Society, Minneapolis, Minnesota, 9.26, 1996.

5) Goto Y, Osari S, Nonaka I:

Mutant mtDNA and their phenotypic expression in skeletal muscle biopsies from MELAS and MERRF patients.

Gordon Research Conference "Mitochondria & Chloroplasts", Plymouth, USA, 6.18, 1996

6) Nonaka I, Kobayashi O, Nishino I, Ozawa M, Fujita T, Hashimoto K, Kurihara M, Kumagai K, Goto Y:

Congenital encephalomyopathy with mitochondrial depletion.

The 1st Congress of the World Muscle Society, London, UK, 9.27, 1996

7) Nishino I, Komatsu M, Kodama S, Horai S, Nonaka I, Goto Y:

The 3260 mutation in mitochondrial DNA can cause mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS).

The 1st Congress of the World Muscle Society, London, UK, 9.27, 1996

8) Goto Y, Nishino I, Ozawa M, Nonaka I:

Point mutations in mitochondrial tRNA-Lys gene are associated with MERRF phenotype and cytochrome c oxidase deficiency.

The 1st Congress of the World Muscle Society, London, UK, 9.27, 1996

9) Tsujino S, Tashiro T, Kobayashi K, Goto Y, Nonaka I, Sakuragawa N:

Molecular genetic basis of acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency in Japanese patients.  
1996 Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Fransico, USA,  
10.30, 1996

c. 一般学会

- 1) 水野裕司, 野口悟, 萩原康子, 吉田幹晴, 埜中征哉, 平井俊策, 小沢鏝二郎 :  
 $\beta$ 、 $\gamma$ -サルコグリカンのクローニングとその遺伝子の変異により生じる常染色体劣性型筋ジストロフィー (SCARMD)  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.15, 1996
- 2) 後藤雄一, 西野一三, 埜中征哉 :  
慢性進行性外筋麻痺症候群患者の骨格筋における重複ミトコンドリアDNAの存在  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.15, 1996
- 3) 西野一三, 小澤真津子, 埜中征哉, 後藤雄一, 高柳正樹, 田辺雄三, 宝来聰 :  
ミトコンドリアtRNA<sup>Leu</sup>遺伝子上の新しい変異  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.15, 1996
- 4) 小林治, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, J.N. Kornegay :  
筋ジストロフィー犬におけるdystrophin-associated-glycoprotein complexの検討  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.15, 1996
- 5) 長谷麻子, 織茂智之, 埜中征哉, 荒畑喜一 :  
*In situ* hybridizationによる正常筋組織におけるFas mRNAの発現に関する検討  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.16, 1996
- 6) 辻野精一, 江添隆範, 桜川宣男, 後藤雄一, 埜中征哉 :  
日本人acid maltase欠損症におけるD645E変異の頻度とinfantile phenotypeを呈したホモ接合子  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.16, 1996
- 7) 鈴木ゆめ, 長谷川修, 黒岩義之, 埜中征哉, 秋山千枝子 :  
成人発症ネマリンミオパチーの筋病理学的検討  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.16, 1996
- 8) 石井亜紀子, 斎藤陽子, 埜中征哉, 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遺伝子導入 (第3報)  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.16, 1996
- 9) 小宮山純, 高橋竜哉, 長谷川修, 埜中征哉, 平山恵造 :  
Marinesco-Sjögren 症候群の臨床的特徴と自然経過-16家系24例の検討-  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.16, 1996
- 10) 渋谷誠二, 若山吉弘, 鬼木弘明, 江藤智生, 齊藤宗雄, 埜中征哉 :  
dyマウス骨格筋細胞膜微細構造の解析 (第3報) -mdxマウスとの比較検討-



第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.17, 1996

- 11) 織茂智之, 小林一成, 長谷麻子, 小林英輔, 桒中征哉, 荒畑喜一 :  
mdxマウスの筋障害過程におけるアポトーシスの関与の有無について  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.17, 1996
- 12) 西尾健資, 春原経彦, 桒中征哉, 村上信行, 斎藤陽子, 古川昭栄 :  
ラット骨格筋のbupivacaine誘発筋壊死モデルを用いたneurotrophin receptor発現の  
検討  
第37回日本神経学会総会, 埼玉, 5.17, 1996
- 13) 長利伸一, 後藤雄一, 桒中征哉 :  
CCO電顕を用いたMELASにおけるSSVのミトコンドリア異常  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 14) 大澤由記子, 渡辺章充, 福水道郎, 下平雅之, 神山潤, 岩川善英, 後藤雄一,  
桒中征哉 :  
新しい遺伝子異常を認めたミトコンドリア脳筋症の一例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 15) 飛田理子, 内藤春子, 二瓶健次, 後藤雄一, 桒中征哉 :  
ミトコンドリア遺伝子の塩基番号3250に点変異を有するミトコンドリア・  
ミオパチーの1症例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 16) 竹内洋子, 三好麻里, 小松幹夫, 桜井隆, 児玉荘一, 西野一三, 後藤雄一,  
桒中征哉 :  
mtDNAの3260変異を認めたMELASの1例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 17) 馬場和美, 大鹿栄樹, 小出博義, 佐々木望, 桒中征哉, 後藤雄一 :  
チトクロームCオキシダーゼの低下を認め、高乳酸血症、基底核障害を認めた一例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 18) 井上正和, 小島當三, 愛甲浩志, 須貝研司, 村上信行, 桒中征哉, 早坂清 :  
Charcot-Marie-Tooth disease type 1A孤発型の7歳女児例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 19) 禹満, 佐々木照子, 西田直樹, 杉本健郎, 小林治, 桒中征哉 :  
多数のネマリン小体を伴ったメロシン陰性先天性筋ジストロフィーの1例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 20) 上土井貴子, 大谷宣伸, 吉岡毅, 池澤誠, 木村重美, 三池輝久, 地頭所保,  
桒中征哉 :  
Adhalin (50kD dystrophin-associated glycoprotein) 欠損を認めた1男児例  
第38回日本小児神経学会総会, 東京, 7.18, 1996
- 21) 牧野道子, 田辺雄三, 高柳正樹 :  
脳MRI上leukoencephalopathy所見を呈したミトコンドリア病の三例

- 第38回日本小児神経学会総会，東京，7.18，1996
- 22) 神村直久，松尾光弘，田中茂樹，松坂哲應，辻芳郎，桒中征哉，長利伸一，後藤雄一，須貝研司，山口清次：  
ケトン性低血糖・髄液タンパク異常高値がみられ筋生検にて特異的ミトコンドリア異常をみとめた1男児例  
第38回日本小児神経学会総会，東京，7.18，1996
- 23) 吉村加与子，倉繁隆信，伊藤政孝，杉江秀夫，村上信行，桒中征哉：  
強い運動負荷直後にくりかえしみられるミオグロビン尿症の1例  
第38回日本小児神経学会総会，東京，7.18，1996
- 24) 作田亮一，道廣成実，椎原弘章，有泉基水，湊通嘉，高田昌亮，田角勝，村上信行，桒中征哉：  
Minimal change myopathyにおける診断の意義  
第38回日本小児神経学会総会，東京，7.18，1996
- 25) 桜川宣男，水口雅，平澤基行，加茂功：  
ヒト羊膜上皮細胞における多機能性神経前駆細胞マーカーの発現について  
第38回日本小児神経学会総会，東京，7.18，1996
- 26) 小澤真津子，後藤雄一，桒中征哉：  
ミトコンドリアtRNA-Lys内の3種の点変異を有する患者における臨床症状および筋病理学所見の比較検討  
第38回日本小児神経学会総会，東京，7.19，1996
- 27) 加茂功，菊池愛子，岩上登：  
胸腺ストロマ細胞から分化するB細胞と筋様細胞について  
第55回日本癌学会総会，横浜，10.10，1996
- 28) 菊池愛子，高橋和展，城戸勲，加茂功：  
80kDaモノサイト系細胞増殖因子の解析  
第69回日本生化学会大会，札幌，8.27，1996
- 29) 加茂功，菊池愛子，友安浩：  
胸腺筋様細胞biglycanのモノサイト系細胞増殖活性  
第16回日本胸腺研究会，名古屋，2.8，1997
- 30) 井上貴美子，後藤雄一，山嵜達也，林純一：  
ミトコンドリア12S rRNA点突然変異（1555 A→G）のミトコンドリア機能に対する影響  
第19回日本分子生物学会年会，札幌，8.29，1996
- 31) 牧野道子，桒中征哉，後藤雄一：  
Leigh脳症におけるミトコンドリアDNA8993変異の検討  
第41回日本人類遺伝学会，札幌，10.23，1996
- 32) 桜川宣男，R Thangavel，加茂功：  
ヒト羊膜組織における多能性神経幹細胞抗原の発現と培養系における分化

第39回日本先天代謝異常学会総会，東京，11.14，1996

- 33) 村木可枝，西村真一郎，佐倉伸夫，上田一博，後藤雄一：  
Pearson症候群の汎血球減少症におけるミトコンドリアDNA欠失  
第39回日本先天代謝異常学会，東京，11.15，1996

### C. 班会議発表

1) 埜中征哉：

ミトコンドリア病におけるDNA変異と臨床像の関連

平成8年度東京都特殊疾病（難病）に関する専門研究報告会，東京，6.27，1996

2) 後藤雄一：

筋再生過程の制御技術の研究

科学技術庁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  
開発」班，平成8年第1回全体班会議，葉山，11.19，1996

3) 後藤雄一，牧野道子，埜中征哉：

ミトコンドリア遺伝子検査が確定診断に必要なミトコンドリア病

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8年度班会議，東京，12.5，1996

4) 後藤雄一，埜中征哉：

DNA診断依頼書をめぐり問題点－施行1年後に行ったアンケート調査結果を  
中心に－

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8年度班会議，東京，12.5，1996

5) 後藤雄一，埜中征哉，北潔：

SDH欠損症の臨床病理学的検討

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と  
治療法に関する研究」班，平成8年度班会議，東京，12.7，1996

6) 後藤雄一，西野一三，埜中征哉：

Mitochondrial dysgenesisを伴う先天性ジストロフィー

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と  
治療法に関する研究」班，平成8年度班会議，東京，12.7，1996.

7) 宝来聰，牧野道子，西野一三，埜中征哉，後藤雄一：

Leigh脳症60例でのミトコンドリアDNAの検討

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と  
治療法に関する研究」班，平成8年度班会議，東京，12.7，1996

8) 埜中征哉，小林治，南成祐：

デュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子診断の現況-武蔵病院DNA診断・情報室  
開設2.5年の歩み-

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8年度班会議，東京，12.5，1996

9) 埜中征哉，斎藤陽子，神裕子，村上信行，後藤雄一：

筋ジストロフィーの筋再生-dyマウスとmdxマウス骨格筋の比較検討-

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，平成8年度班会議，東京，11.26，1996

## 10. 機能研究部

### 1. 研究部一年の歩み

平成8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（所長，部長事務取扱い），吉田幹晴（室長），今村道博（室長），笹岡俊邦（室長），野口悟（COE研究員，10月より科学技術振興事業団さきがけ研究員として外来研究員），桜井総子（流動研究員），若林恵理子（センター研究員，7月よりCOE特殊技術者），水野裕司（研究生，8月より併任研究員），および新石健二（9月より研究生）であった。

笹岡俊邦は名古屋大学医学部卒，同大学院で永津俊治教授の薫陶を受け神経化学特にカテコールアミン系の研究を行った。大学院4年次より東海大学勝木元也教授（当時）の指導のもとに発生工学技術を用いてチロシン水酸化酵素のトランスジェニックマウスの作製，また当時開発中のノックアウトマウス系の開発に参加した。その後九大へ移った勝木教授の助手として，さらにマサチューセッツ工科大学利根川進教授のもとで発生工学の研究者として成長した。そして平成8年4月1日，当部に着任した。

新石健二は九州大学医学部卒，同第一生理学教室堀哲郎教授のもとに大学院学生として研究を進めていたが，9月より本研究部にて笹岡室長のもとに発生工学の手技の習得に努めている。

部全体としての研究テーマは，これまで通り筋ジストロフィーの基盤研究であり，具体的にはジストロフィン及びジストロフィン結合タンパク質である。

これまで我々はジストロフィン結合タンパク質の一グループであるサルコグリカン複合体は初め $\alpha$ ， $\beta$ ， $\gamma$ サブユニットから成る三量体であり，それらの遺伝子がそれぞれ筋ジストロフィーの責任遺伝子であると考え，それらcDNAのクローニングや責任遺伝子としての位置づけなどを証明して来た。本年度には第四のサブユニットである $\delta$ サルコグリカンが発見された。この発端はイタリアのニグロ達が，DNAデータベースの中から $\gamma$ サルコグリカンに類似の配列を持つものを発見しそれが筋ジストロフィーの責任遺伝子であることを示した。我々は既にこのタンパク質に相当するものをサルコグリカン複合体の中に発見していたが，ニグロらのもが実際にこゝで見えていた第四のサブユニットであることを確認した。

この他に我々の発見した $\beta$ ， $\gamma$ サルコグリカノパチーなどの遺伝子の検索などを主として米国の科学者との共同によって行った。

本年度の本研究部での仕事の多くはまだ発表に至っていないが，ジストロフィンやジストロフィン結合タンパク質などのタンパクレベルでの研究が進行している。

（部長事務取扱い 小沢鉄二郎）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Kobayashi O, Hayashi Y, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I:  
Congenital muscular dystrophy: Clinical and pathologic study of 50 patients with the classical (Occidental) merosin-positive form.  
Neurology, 46: 815-818, 1996
- 2) Oexle K, Herrmann R, Dode C, Leturcq F, Hubner Ch, Kaplan J-C, Mizuno Y, Ozawa E,  
Campbell KP, Voit T:  
Neurosensory hearing loss in secondary adhalinopathy.  
Neuropediatrics 27: 32-36, 1996
- 3) Ozawa E, Suzuki A:  
Defects in muscle-cytoskeleton interaction in diseased states.  
Cytoskeleton, 3: 107-131, 1996
- 4) McNally EM, Duggan D, Gorospe JR, Bonnemann CG, Fanin M, Pegoraro E, Lidov  
HGW, Noguchi S, Ozawa E, Finkel RS, Cruse RP, Angelini C, Kunkel LM, Hoffman  
EP:  
Mutations that disrupt the carboxyl-terminus of  $\gamma$ -sarcoglycan cause muscular dystrophy.  
Hum Mol Genet 5: 1841-1847, 1996
- 5) Sewry CA, Taylor J, Anderson LVB, Ozawa E, Pogue R, Piccolo F, Bushby K,  
Dubowitz V, Muntoni F:  
Abnormalities in  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -sarcoglycan in patients with limb-girdle muscular dystrophy.  
Neuromusc Disord, 6: 467-474, 1996
- 6) Bonnemann CG, Passos-Bueno MR, McNally EM, Vainzof M, de Sa Moreira E, Marie SK,  
Pavanello RCM, Noguchi S, Ozawa E, Zatz M, Kunkel LM:  
Genomic screening for  $\beta$ -sarcoglycan gene mutations: missense mutations may cause severe limb-girdle  
muscular dystrophy type 2E (LGMD 2E).  
Hum Mol Genet, 5: 1953-1961, 1996
- 7) Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C, Noguchi S, Ozawa E et al.:  
Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy.  
N Engl J Med, 336: 618-624, 1997
- 8) Yoshida M, Noguchi S, Wakabayashi E, Piluso G, Belsito A, Nigro V, Ozawa E:  
The fourth component of the sarcoglycan complex.  
FEBS Lett, 403: 143-148, 1997

b. 著書

1) 小沢鉄二郎 :

「先生、私の筋肉はどうなっているの」筋ジストロフィー患者さんへのお返事

ZSZ 療育, 日本筋ジストロフィー協会, 全国心身障害児福祉財団, 東京, pp1-48, 1996

2) 小沢鉄二郎 :

サルコグリカノパチー(SGP)概念の形成-Duchenne様常染色体劣性筋ジストロフィーまたは SCARMDをどう理解するか

Annual Review 神経, 中外医学社, 東京, pp22-40, 1997

c. 総説

1) 小沢鉄二郎:

骨格筋

生体の科学, 47: 506-509, 1996

2) 小沢鉄二郎:

Sarcoglycanopathy (SGP) -新しい筋ジストロフィーのグループ

実験医学, 14: 93-96, 1996

3) 小沢鉄二郎:

セカンドメッセンジャーの最初の報告

Clinical Neuroscience 14: 108-109, 1996

4) 水野裕司, 小沢鉄二郎:

サルコグリカノパチー

BioScience用語ライブラリー, 遺伝子病, 羊土社, pp94-95, 1996

5) 笹岡俊邦:

ドーパミンレセプター、ドーパミントランスポーターのノックアウトマウス

実験医学増刊号「ジーンターゲットングファイル ~'97」14: 56-59, 1996

d. その他

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Yoshida M, Ozawa E:

Molecular architecture of the dystrophin system in skeletal muscle.

International Symposium on Molecular Mechanisms of Myofibril Assembly, Chiba, Nov 7, 1996

2) Ozawa E:

The Effect of Dystrophin Deficiency on Myofibers: Dystrophin Associated Complexes.

Muscular Dystrophy: Exploring Treatment Options, Tucson, USA, July 7, 1996

b. 国際学会

なし

c. 一般学会

1) 吉田幹晴, 野口悟, 水野裕司, 萩原康子, 小沢鉄二郎

常染色体性劣性遺伝型筋ジストロフィーの原因遺伝子2つのクローニング

日本人類遺伝学会第41回大会、札幌、10. 24, 1996

C. 班会議発表、その他

1) 吉田幹晴, 小沢鉄二郎

ジストロフィンと結合タンパク質の分子論的研究

平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費班会議, 東京, 11. 26, 1996

2) 吉田幹晴

ジストロフィン及び関連タンパク質の研究の現状

平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー研究」総合班会議,

東京, 1. 17, 1997

3) 吉田幹晴

ジストロフィン結合タンパク質の研究法

平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー研究」ワークショップ

筋ジストロフィー研究の現状と展望, 伊香保, 1. 30, 1997

4) 今村道博, 小沢鉄二郎

ジストロフィン結合タンパク質の細胞生物学的研究

平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費班会議, 東京, 11. 26, 1996

5) 今村道博

ジストロフィン関連タンパク質

平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー研究」ワークショップ

筋ジストロフィー研究の現状と展望, 伊香保, 1. 30, 1997



## 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、分子細胞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) ミクログリアの機能調節に関する研究

当研究部では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。その結果プラスミノゲン、肝細胞成長因子、NO等種々の生理活性物質が活性化されたミクログリアから産生分泌されることを明らかにした。今年度はこれら活性物質の分泌性を指標にニューロトロフィンによるミクログリアの機能調節につき検討を加えた。NGF, BDNF, NT-3, NT-4のいずれのニューロトロフィンもプラスミノゲンの分泌性に対しては促進作用を示したが、NOの分泌に関してはわずかながら明らかな抑制効果を示した。これらのことは、これまで神経細胞にのみ作用すると考えられてきたニューロトロフィンがグリア細胞にも生理作用を有することを示すもので重要な所見である。

#### 2) ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白の研究

活性化されたミクログリアは種々の生理活性物質を産生分泌するなど脳内で重要な役割を担っている。しかしこれらの機能に対応した細胞内シグナル伝達の解明は殆どなされていない。我々はミクログリアの細胞内シグナル伝達を担う分子群の探索を行っているが、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。本遺伝子は培養ミクログリアおよび神経線維の再生時観察される活性化ミクログリアで特異的に発現することが示された。本遺伝子がコードする蛋白(Iba-1)は分子量17,000でカルシウム結合能を有する燐酸化蛋白である。現在本蛋白のミクログリアにおける機能について検討を進めている。さらにこの研究に必須となるミクログリアの株化に関する試みも行い、p53ノックアウトマウス脳初代培養よりミクログリアの形質をよく保存した株化細胞(MG-5細胞)を得ることに成功した。

#### 3) 肝細胞成長因子による細胞内シグナル伝達の解明

我々はこれまでに肝細胞成長因子(HGF)がドーパミン作動性ニューロンを含む中枢の神経細胞に対し神経栄養活性を示すことを報告してきた。HGFのシグナル伝達としてはその受容体であるMetの燐酸化、およびMAP-Kの活性化が知られていた。今回の我々の研究から、Metの下流でPLC $\gamma$ およびPKCが著明に活性化されることが新たに明らかとなった。

#### 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(APP)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、APPの生理作用を各種培養細胞を用い検討を加えている。酵母で産生されたリコンビナント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、その活性部位はN末部分にあることが示された。さらに胎生15日令のラット神経芽細胞を用いた実験により、APPは未分化な神経細胞に対し分裂促進活性を有することも明らかとなった。現在さらにシナプス形成やシナプスの伝達効率に対するAPPの作用についても検討を加えている。

平成8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〕      | 高坂新一   |
| 〔室長〕      | 中嶋一行, 今井嘉紀                                     |
| 〔流動研究員〕   | 植木孝俊 (8.4.1~9.3.31)                            |
| 〔センター研究員〕 | 大澤圭子, 高村千鶴子, 生駒悦子 (~8.4.5), 本田静世 (8.5.1~)      |
|           | 小野美智子 (~8.12.31), 石川正洋 (8.4.8~), 矢嶋誓子 (9.2.1~) |
| 〔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 (科学技術特別研究員)                               |
|           | 谷藤高子 (8.9.1~, 科学技術特別研究員)                       |
|           | 下条雅人, 石川理恵子, 菊地義明                              |
| 〔COE研究員〕  | 石黒麻利子, 谷藤高子 (~8.8.31)                          |
| 〔併任研究員〕   | 井上和秀 (8.4.1~)                                  |
| 〔客員研究員〕   | 高松 研 (8.4.1~), Manuel Graeber (8.7.29~8.8.23)  |
| 〔研究生〕     | 伊東大介, 上田美穂 (8.7.1~8.8.31), 生駒悦子 (8.4.6~)       |

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

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」課題責任者

(部長 高坂新一)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Mori M, Aihara M, Kume K, Hamanoue M, Kohsaka S, Shimizu T:  
Predominant expression of platelet-activating factor receptor in the rat brain microglia.  
J Neurosci, 16: 3590-3600, 1996
- 2) Nakajima K, Reddington M, Kohsaka S, Kreutzberg GW:  
Induction of urokinase-type plasminogen activator in rat facial nucleus by axotomy of the facial nerve.  
J. Neurochem, 66: 2500-2505, 1996
- 3) Ohsawa K, Imai Y, Ito D, Kohsaka S:  
Molecular cloning and characterization of annexin V-binding proteins with highly hydrophilic peptide structure.  
J Neurochem, 67: 89-97, 1996
- 4) Imai Y, Ibata I, Ito D, Ohsawa K, Kohsaka S:  
A novel gene *iba1* in the major histocompatibility complex class III region encoding an EF hand protein expressed in a monocytic lineage.  
BBRC, 224: 855-862, 1996
- 5) Usuki S, Hamanoue M, Kohsaka S, Inokuchi J:  
Induction of ganglioside biosynthesis and neurite outgrowth of primary cultured neurons by L-threo-1-phenyl-2-decanoylamino-3-morpholino-1-propanol.  
J Neurochem, 67: 1821-1830, 1996

#### b. 著書

- 1) Nakajima K, Kohsaka S:  
Functional implications of microglia-derived secretory proteases.  
Topical Issues in Microglia Research (E. A. Ling, C. K. Tan and C. B. C. Tan eds) ,  
Singapore Neuroscience Association, Singapore, pp.203-218, 1996
- 2) 浜之上誠, 高坂新一 :  
神経栄養因子  
遺伝子異常からみた神経疾患 (高橋 徹, 設楽信行, 清水輝夫編) ,  
メディカルビュー社, 東京, pp.26-35, 1996

3) 中嶋一行, 高坂新一 :

中枢神経系における栄養因子

神経の再生と機能再建 (志水義房, 井出千束, 川村光毅, 戸谷重雄, 東儀英夫編),  
西村書店, 新潟, pp.157-167, 1997

4) 中嶋一行, 高坂新一 :

神経細胞の生存に働くグリア細胞の役割

神経細胞の生と死 (畠中 寛編), (株)東京化学同人, 東京, pp.105-110, 1997

c. 総説

1) Hamanoue M, Machide M, Matsumoto K, Nakamura T, Nakajima K, Kohsaka S :

Neurotrophic action of hepatocyte growth factor in the brain.

J Brain Res, 3: 594-595, 1996

2) 高坂新一 :

グリア細胞の最前線—病態との関連—グリア細胞の脳内機能と神経疾患—

ブレインサイエンス, 7: 73-80, 1996

3) 中嶋一行, 高坂新一 :

グリア細胞と神経栄養因子 : 最近の進歩

神経精神薬理, 18: 765-770, 1996

4) Kohsaka S, Hamanoue M, Nakajima K :

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

Keio J Med, 45: 263-269, 1996

5) 中嶋一行, 高坂新一 :

グリア細胞由来神経栄養因子

蛋白質核酸酵素, 42: 293-299, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 高坂新一 :

脳損傷修復とグリア細胞

第21回日本脳卒中学会総会ランチョンセミナー, 東京, 4, 19, 1996

- 2) Hamanoue M, Machide M, Matsumoto K, Nakamura T, Nakajima K, Kohsaka S:  
Neurotrophic action of kringle-factors in the brain.  
The 3rd German-Japanese Joint Workshop, "Cell Death in the CNS: Molecules and Programs", Tegernsee, 6. 24, 1996
- 3) 中嶋一行, 高坂新一:  
損傷修復過程におけるミクログリアの役割  
第19回日本神経科学大会シンポジウム「神経細胞の生存と死の分子機構」, 神戸,  
7. 13, 1996
- 4) 高坂新一, 中嶋一行, 浜之上誠, 町出 充, 生駒悦子:  
ミクログリア・ニューロン相互作用に関わるクリングル構造蛋白質  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会,  
イブニングセミナー「ニューロンの生存・機能発現のためのグリア細胞との相互作用」, 札幌, 8. 26, 1996
- 5) 高坂新一:  
神経再生と神経栄養因子  
第11回末梢神経研究会特別講演, 仙台, 8. 31, 1996
- 6) 高坂新一:  
ミクログリアと神経損傷の修復  
JRDC異分野研究者交流フォーラム「神経機能の回復・再建」, 横浜, 9. 5, 1996
- 7) 今井嘉紀, 高坂新一:  
活性化ミクログリアに強く発現する新規カルシウム結合たんぱく質Iba1の解析  
厚生省精神・神経疾患研究委託費3班合同公開シンポジウム「遺伝性神経病研究の現状と将来: 遺伝子解析から治療にむけて」, 東京, 11. 21, 1996
- 8) 高坂新一, 中嶋一行, 今井嘉紀, 大澤圭子, 本田静世:  
脳内ミクログリアの機能と活性化機構の解析  
文部省重点領域研究「脳細胞の選択的死と機能分子」第3回公開シンポジウム,  
東京, 12. 12, 1996

#### b. 国際学会

- 1) Hamanoue M, Machide M, Matsumoto K, Nakamura T, Nakajima K, Kohsaka S:  
Neurotrophic action of kringle-factors in the brain.  
The 3rd German-Japanese Joint Workshop, "Cell Death in the CNS: Molecules and

c. 一般学会

- 1) 中嶋一行, 生駒悦子, 菊地義明, 劉永茂, 高坂新一 :  
ラット脳ミクログリアのプラスミノーゲン産生調節因子について  
第73回日本生理学会, 福井, 4. 4, 1996
- 2) 大澤郁朗, 広瀬雄一, 高村千鶴子, 高坂新一 :  
アミロイド前駆体蛋白アミノ末端領域の神経突起伸展効果  
第11回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 大阪, 6. 1, 1996
- 3) 浜之上誠, 町出充, 森本高子, 劉永茂, 中嶋一行, 高坂新一 :  
ミクログリア由来クリングル構造蛋白質の神経栄養活性  
第19回日本神経科学大会, 神戸, 7. 13, 1996
- 4) 中嶋一行, 生駒悦子, 高坂新一 :  
ニューロンによるミクログリア活性化の調節性について  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 26, 1996
- 5) 今井嘉紀, 大澤圭子, 伊東大介, 高坂新一 :  
新規カルシウム結合タンパク質Iba1の解析  
第69回日本生化学会大会, 第19回日本分子生物学会年会合同年会, 札幌, 8. 28, 1996
- 6) 大澤郁朗, 高村千鶴子, 高坂新一 :  
分泌型 $\beta$ アミロイド前駆体蛋白によるラット神経幹細胞のDNA合成促進  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10. 2, 1996
- 7) 篠田雅彦, 砥出勝雄, 大澤郁朗, 高坂新一 :  
NG-108-15細胞のamyloid $\beta$ 蛋白産生に対するprolyl endopeptidaseの関与  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10. 2, 1996
- 8) 菊地義明, 中嶋一行, 本田静世, 石川正洋, 高坂新一 :  
ニューロトロフィンによるラット培養ミクログリアの機能調節  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10. 4, 1996
- 9) 大澤圭子, 今井嘉紀, 中嶋一行, 高坂新一 :  
p53欠損マウス脳初代培養細胞からのミクログリア様細胞株の樹立  
第39回日本神経化学会, 横浜, 10. 4, 1996
- 10) 大澤圭子, 今井嘉紀, 中嶋一行, 高坂新一 :  
p53欠損マウス脳初代培養細胞からのミクログリア細胞株の樹立

第1回グリア研究会, 大阪, 11. 2, 1996

- 11) 本田静世, 中嶋一行, 菊地義明, 石川正洋, 高坂新一 :

神経栄養因子によるミクログリアの機能調節

第74回日本生理学会大会, 浜松, 3. 26, 1997

### C. 班会議発表

- 1) 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8年度第1回班会議, 箱根, 9. 13, 1996

- 2) 中嶋一行, 菊地義明, 石川正洋, 本田静世, 高坂新一 :

ニューロトロフィンによるミクログリアの機能調節

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8年度班会議, 東京, 12. 14, 1996

- 3) 高坂新一, 中嶋一行, 菊地義明, 石川正洋, 本田静世 :

ミクログリアの機能調節に関わるニューロトロフィンの役割

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・平成8年度A・B班研究発表会, 東京, 1. 17, 1997

- 4) 大澤郁朗, 高村千鶴子, 高坂新一 :

分泌型アミロイド前駆体による神経芽細胞のDNA合成促進

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8年度班会議, 東京, 1. 19, 1997

- 5) 高坂新一 :

神経再生におけるミクログリアの機能的意義

文部省総合研究 B「神経細胞死とその防御の分子制御」平成8年度班会議, 東京, 1. 25, 1997

- 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8年度第2回全体班会議, 東京, 3. 11, 1997

## 12. 免疫研究部

### 1. 研究部一年のあゆみ

平成8年度に研究に携わったのは、山元弘（部長，現・大阪大学薬学部教授），松田義宏（室長），竹内保（研究員），今田美恵（流動研究員），Marcus Wenner（流動研究員），小糸寿美（センター研究員），宮澤仁志（センター研究員），川村則行（併任研究員；精神保健研究所室長），田村浩男（研究生），葛原博幸（研究生），飯盛洋史（研究生），山口晋一（研究生），三木明子（研究生）であり，免疫系細胞間相互作用並びに神経系細胞間相互作用，さらには神経系による免疫系の調節機構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，研究交流を行った。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及び治療の方法を開発することを目標に研究を進めている。

1. 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規機能タンパク質HS9抗原は，胸腺上皮細胞上におけるT細胞の初期分化に重要な役割を果たしていることを報告してきた。本年度は，遺伝子工学研究部黒尾との共同研究で，このタンパク質のcDNAを遺伝子導入したマウスの作成に成功し，異常なリンパ球増生がみとめられることを報告した。

2. 今田，宮澤らと，遺伝子工学研究部武田，石井らとの共同研究で，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に取り組んだ。種々のサイトカイン遺伝子を筋肉内に発現させると，これによって外来遺伝子産物の発現が制御されることがわかった。

3. 松田，小糸らは，神経系における細胞間相互作用のモデルとしてミエリン形成機構を取り上げ，ニューロン-オリゴデンドログリア間の接着に関与すると考えられているミエリン関連糖タンパク質(MAG)の機能と遺伝子発現機序を解析している。オリゴデンドログリアの分化・機能的成熟にニューロンとの細胞間接触が不可欠であることを明らかにし，その関連分子を探索している。

4. 川村，飯盛，Wennerらを中心に，神経系による免疫系の制御機構を解明する研究を進めている。ラット脳外側視床下部への電気刺激が脾細胞のNK活性を増強するのみならず，ヘルパーT細胞機能の偏奇を促すとの新知見を報告した。

今年度は人事面でいくつかの大きな異動があった。今田は10月から東京理科大学生命科学研究所に採用された。また，山元は2月から大阪大学薬学部に移任した。さらに，竹内も3月末をもって高知医科大学に転出した他，小糸は城西大学大学院に進学した。

（部長事務取扱 小沢鉄二郎）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Fujiura Y, Kawaguchi M, Kondo Y, Obana S, Yamamoto H, Nanno M, Ishikawa H:  
CD8 $\alpha$  $\alpha$  lymphocyte subpopulation of mouse intestinal intraepithelial T cells develop  
in the absence of MHC class I molecules.  
J Immunol, 156: 2710-2715, 1996
- 2) Wenner M, Kawamura N, Miyazawa H, Ago Y, Ishikawa T, Yamamoto H:  
Acute electrical stimulation of lateral hypothalamus increases natural killer cell  
activity in rats.  
J Neuroimmunol, 67: 67-70, 1996

#### b. 著書

- 1) 松田義宏 :  
生理活性物質の活性測定  
新生物化学実験のてびき-2 タンパク質の分離・分析と機能解析法 (下西康嗣,  
永井克也, 長谷俊治, 本田武司編) 化学同人, pp.127-142, 1996
- 2) Wenner M, Kawamura N, Ago Y, Ishikawa T, Yamazaki Y, Yamamoto H:  
Splenic natural killer cell activity is positively regulated by the lateral hypothalamus  
in rats.  
Discussions on Future Directions in Psychoneuroimmunology and Cancer (ed. by Sendo F  
and Herberman R B) Nishimura/Smith-Gordon, Tokyo, pp.102-107, 1996
- 3) Kawamura N, Dewaraja R, Tanigawa T, Kiuchi T, Araki S, Nakata A, Miki A, Ago Y:  
Increase in neutrophil and decrease in cytotoxic lymphocytes in highly alexithymic subjects.  
Discussions on Future Directions in Psychoneuroimmunology and Cancer (ed. by Sendo F  
and Herberman R B) Nishimura/Smith-Gordon, Tokyo, pp.134-138, 1996

#### c. 総説

- 1) 山元 弘 :  
胸腺内T細胞分化  
Molecular Medicine, 33 : 532-540, 1996
- 2) 川村則行, 山元 弘 :  
ニューロペプチドによるTh1/Th2 T細胞のコントロール  
炎症と免疫, 4 : 678-685, 1996.
- 3) 竹内 保, 山元 弘 :  
細胞接着因子とは  
神経内科, 46 : 131-136, 1996



## B. 学会発表

### b. シンポジウム

- 1) Hara E, Inoue K, Nishimura H, Kazumoto K, Obana S, Yamamoto H, Nariuchi H, Itakura K:  
Therapeutic effect of CTL from mouse spleen immunized with irradiated interleukin-12 gene-modified tumor cells on the established lung metastases  
Cambridge Symposia, "Immunology and Immunotherapy of Metastasis", Lake Thoo, CA  
USA, May 1996
- 2) 川村則行, Marcus Wenner, 石川俊男, 吾郷晋浩 :  
サイコオンコロジーの基礎—精神神経免疫学の立場より—  
第37回日本心身医学会総会, 京都, 6.5, 1996
- 3) Yamamoto H, Miyazawa H, Takeuchi T :  
Control of early T cell development by a novel thymic epithelial cell surface antigen  
The 1st Japan-Germany Neuroimmunology Symposium, "Origin and Nature of  
Autoimmune T cells in the Neurological Diseases", Chiba, Oct 1996
- 4) Kamo I, Takeuchi T, Iwakami N, Kikuchi A :  
Biology of thymic myoid cells  
The 1st Japan-Germany Neuroimmunology Symposium, "Origin and Nature of  
Autoimmune T cells in the Neurological Diseases", Chiba, Oct 1996

### c. 一般学会

- 1) 川村則行, 石川俊男, 吾郷晋浩, 田村浩男, 山元 弘 :  
Neuropeptide Y(NPY)とその他の神経ペプチドによるT細胞サブセットバランスの  
調節  
第37回日本心身医学会総会, 京都, 6.5, 1996
- 2) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘 :  
MAG (myelin-associated glycoprotein)の神経栄養因子活性に関する構造特異性  
第69回日本生化学会大会, 札幌, 8.26, 1996
- 3) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘 :  
初代培養オリゴデンドロサイトのミエリン関連糖タンパク質 (MAG)の発現に対する  
ニューロンの役割  
第39回日本神経化学会大会, 横浜, 10.4, 1996
- 4) 竹内 保, 宮澤仁志, 山元 弘 :  
胸腺上皮細胞抗原(HS9)遺伝子(N14)導入マウスの作成  
The 6th Kyoto T cell Conference, Kyoto, 10.8, 1996
- 5) 川村則行 :  
分子細胞レベルからみた心身医学—免疫系の神経制御—心身医学の立場から  
第46回アレルギー学会総会, 宇都宮, 10.30, 1996

- 6) 飯森洋史, 川村則行, Marcus Wenner, 村上正人, 堀江孝至, 山崎靖夫, 山元 弘 :  
ラット脳外側視床下部急性電気刺激によるNK細胞活性の上昇  
第26回日本免疫学会学術集会, 横浜 11.27, 1996
- 7) 貴島晴彦, 清水恵司, 宮尾泰慶, 馬淵英一郎, 田村雅一, 佐々木 学, 尾花 智,  
山元 弘, 早川 徹 :  
悪性脳腫瘍に対するIL-12の抗腫瘍効果とその遺伝子治療の可能性  
第26回日本免疫学会学術集会, 横浜 11.27, 1996
- 8) 竹内 保, 宮沢仁志, 山元 弘 :  
胸腺間質細胞表面抗原 (HS9) 遺伝子導入マウスの作成とその表現型  
第26回日本免疫学会学術集会, 横浜 11.28, 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8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

神経幹細胞が神経幹細胞と2次前駆細胞に分裂する際に神経幹細胞で合成された転写因子、prospero蛋白が一方の娘細胞(2次前駆細胞)だけに非対称分配され、それによって二つの娘細胞が互いに異なる遺伝子発現を獲得し得ることを初めて示し、次いで上皮細胞および、神経幹細胞においてprosperoを局在させる活性は、上皮細胞に一般的なapical-basal極性に基づいていることを示唆する結果を得た。極性をもたらす分子機構に関する実験のためにCOE研究員として池島さんが加わった。著しく低い活動性を示す突然変異体の分子遺伝学的解析により回路異常の原因遺伝子としてstill life (sif)を同定し、SIFタンパク質がシナプス末端内でrho類似GTPaseを活性化することによりアクチン骨格系を制御し、シナプス末端の分化・形態を調節していることを示唆する結果を得た。この研究により曾根君が東大理学部より学位をえた。SIFと相互作用する分子を同定し、シナプス形成における情報伝達機構を明らかにしていくことが当面の目標であり、9月より流動研究員となった栗崎君に期待したい。中腰君がさきがけ21に採用され、技官として甚内さんが赴任した。阪大長田教授との共同研究のために横倉君が派遣された。

#### 2) 筋ジストロフィーの新しい予防・治療法の開発

CAG promoter (chicken  $\beta$ -actin promoter / CMV enhancer) が、骨格筋において強い遺伝子発現を実現し得ることを明らかにし、次いでFK506及び1L12p40の導入により組換えアデノウイルスの導入に伴う免疫反応を抑え、遺伝子導入産物の発現が持続することを見出した。流動研究員として湯浅君が参加し、短縮型ジストロフィン遺伝子を組み込んだアデノウイルスの作製と導入により短縮型ジストロフィンの発現に伴って、サルコグリカン、シントロフィンが筋鞘に集積することを見出した。技官としてがんばってくれた小林君が3月をもって退職した。

#### 3) 筋細胞分化の分子機構の解析

メタロプロテアーゼ-ディスインテグリンファミリーに属する新しい膜タンパク質meltrin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ の遺伝子はいずれも、マウス胎児において、興味ある部位で一過的に発現することが見いだされ、形態形成において、特異的な役割を担うことが予想された。センター研究員の八神さんが退職し、増田さんが後任となった。猪部君が宇宙開発事業団より派遣され、宇宙での筋萎縮実験の準備、発生におけるシグナル伝達分子の解析を武田室長とともに開始した。

#### 4) 個体老化の分子機構の解析

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、原因遺伝子を分離した。この研究課題が戦略的基礎研究に採用され、共同研究がすすめられ、その一環として飯田さんが参加した。

#### 5) 発生工学による生物機能の研究

疾患モデルの開発、発生や神経機能の解析を目指して、遺伝子改変マウスの作成を進めており、メロシンM鎖(laminin  $\alpha$ 2 chain)遺伝子の発現を完全に欠如したターゲティングマウスをはじめ、幾つかのノックアウトマウスの作成に成功した。山本君、砂田君、大林君が遺伝子ノックアウトを目的にこのチームに合流した。なお、参加共同研究者として参加した脇本(田辺製薬)、張替(ベッセルリサーチ)の両君は企業にもどった。長らくこのチームを支え、又、研究室全体のコンピューターを世話してくれていた江隅君が自治医大に赴任し、研究生として研究を続けることとなった。

#### 6) 部長の阪大への転任

11月に部長が大阪大学細胞生体工学センター教授に選任され、一定期間の後に研究室を阪大に移すこととなった。これを機に研究室が大きく変わるようになるが、それぞれのメンバーが更に発展する方向に進むきっかけとなることを祈念している。

(部長 鍋島陽一)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Nakamura A, Kojo T, Arahata K, Takeda S:  
Reductions of serum IgG level and peripheral T cell counts are correlated with CTG repeat lengths in myotonic dystrophy patients.  
Neuromuscular Disorders, 6: 203-210, 1996
- 2) Pramo D, Takeshima Y, Ishii A, Takeda S, Matsuo M:  
A novel target for the antisense therapy: Induction of exon skipping of dystrophin transcript in lymphoblastoid cells by antisense oligonucleotide targeting to exon sequence  
Biochem Biophys Res Commun 226: 445 - 449, 1996
- 3) Ohbayashi T, Schmidt EE, Makino Y, Kishimoto T, Nabeshima Y, Muramatsu M, Tamura T:  
Promoter structure of the mouse TATA-binding protein (TBP) gene.  
Biochem Biophys Res Commun, 225: 275-280, 1996
- 4) Sone M, Hoshino M, Suzuki E, Kuroda S, Kaibuchi K, Nakagoshi H, Saigo K, Nabeshima Y, Hama C:  
Still life, a Protein in Synaptic Terminals of Drosophila Homologous to GDP-GTP Exchangers.  
Science, 275: 543-547, 1997
- 5) Katagiri T, Akiyama S, Namiki M, Komaki M, Yamaguchi A, Vicki R, Wozney JM, Fujisawa-Sehara A, Suda T:  
Bone morphogenetic protein-2 inhibits terminal differentiation of myogenic cells by suppressing the transcriptional activity of MyoD and myogenin.  
Exp Cell Res, 230: 342-351, 1997
- 6) Takahashi S, Onodera K, Motohashi H, Suwabe N, Hayashi N, Yanai N, Nabeshima Y, Yamamoto M:  
Arrest in primitive erythroid cell development caused by promoter-specific disruption of the GATA-1 gene.  
J Biol Chem, 272: 12611-12615, 1997
- 7) 武田伸一:  
微小重力が発達段階のラット骨格筋ミオシン重鎖分子種の変換に及ぼす影響,  
宇宙航空環境医学, 33: 67-71, 1996

#### b. 著書

- 1) 武田伸一:  
治療, [ミオパチー総論], 《最新内科学大系》第71巻、ミオパチー  
中山書店, 東京, pp105-113, 1996
- 2) 武田伸一:  
神経・筋疾患の分子生物学的治療  
分子神経病学, 南光堂, 東京, pp22-28, 1996

#### c. 総説

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 鍋島陽一 :  
筋細胞分化における遺伝子の段階的活性化  
生体の科学 特集「細胞分化」47: 184-189, 1996
  - 4) 鍋島陽一 :  
筋細胞の増殖因子  
脳と神経科学シリーズ 1 「遺伝子異常からみた神経疾患」36-44, 1996
  - 5) 鍋島陽一 :  
筋細胞分化を制御する転写因子群: MyoDファミリー  
実験医学 ジーンターゲットイングファイル ~ '97 14: 116-119, 1996
  - 6) 鍋島陽一 :  
転写因子と筋細胞分化  
臨床医 特集 転写因子とその異常 23: 678-682, 1997
  - 7) 松崎文雄 :  
ショウジョウバエの細胞間シグナリング  
実験医学14: 137-143, 1996
  - 8) 松崎文雄 :  
細胞の多様性を生む原理—非対称分裂の世界  
細胞工学15: 1680-1885, 1996
  - 9) 松崎文雄 :  
ショウジョウバエ神経幹細胞の非対称分裂の機構  
細胞工学15: 1711-1717, 1996
  - 10) 藤沢(瀬原)淳子 :  
メタロプロテアーゼ-ディスインテグリンファミリーの構造と機能  
実験医学 14: 2374-2378, 1996
  - 11) 栗崎知浩 藤沢(瀬原)淳子 :  
メタロプロテアーゼ-ディスインテグリンファミリーに属する新しい細胞接着分子  
メルトリン (meltrin)  
実験医学 14: 1352-1356, 1996
  - 12) 栗崎知浩 藤沢淳子 :  
骨格筋形成とメルトリン  
Molecular Medicine 33: 782-788, 1996
  - 13) 武田伸一 :  
筋ジストロフィーに対する遺伝子治療 研究の現状  
医学の歩み 179: 301- 306, 1996
  - 14) 武田伸一 :  
筋ジストロフィーの臨床 遺伝子治療  
薬の知識 47: 258-259, 1996
  - 15) 吉田松生 :  
骨格筋細胞の分化と増殖はどのように制御されているか?  
実験医学 15: 381-386, 1997
- d. その他
- 1) 武田伸一 :  
遺伝子治療  
筋ジストロフィー '96研究の進歩, pp36 - 40, 1996.
  - 2) Shin'ichi Takeda :  
Effective gene transfer into skeletal muscle using adenoviral vector  
Proceeding of International Workshop between Japan and France, pp149-156, 1997

## B. 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 鍋島陽一 :  
筋肉の形成と再生の遺伝子制御  
加藤記念バイオサイエンス研究振興財団シンポジウム「生命体システムの修復」  
東京, 10, 19, 1996
- 2) 鍋島陽一 :  
筋細胞分化の遺伝子制御  
分生研シンポジウム「シグナル伝達と細胞の運命」東京, 12. 3, 1996
- 3) 松崎文雄 :  
細胞の非対称分裂と多様性の獲得  
第19回分子生物学会年会シンポジウム「形態形成—神経系の形成制御」  
札幌, 8. 30, 1996
- 4) Matsuzaki, F :  
Cell polarity and asymmetric division of neural stem cells  
第39回日本神経化学会 シンポジウム  
"New factors and genes involved in developmental biology of neurons"  
横浜, 10. 3, 1996
- 5) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 西郷薫, 鍋島陽一, 浜千尋 :  
ショウジョウバエの行動異常変異株からアプローチするシナプスの分子遺伝学  
大阪大学蛋白質研究所セミナー「神経系の発生分化に関与する新しい遺伝子」吹田, 7. 17, 1996
- 6) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 西郷薫, 鍋島陽一, 浜千尋 :  
ショウジョウバエの行動異常からアプローチするシナプスの分子遺伝学  
第69回日本生化学大会、第19回日本分子生物学会年会、合同年会シンポジウム 札幌, 8. 28, 1996
- 7) 浜千尋 :  
シナプス末端に特異的に局在するstill life遺伝子産物の機能解析  
平成8年度厚生省精神・神経疾患研究委託費3班合同公開シンポジウム  
遺伝性神経病研究の現状と将来 遺伝子解析から治療にむけて 東京, 11. 21, 1996
- 8) 八神貴子, 栗崎知浩, 鍋島陽一, 藤沢淳子 :  
膜貫通型メタロプロテアーゼディスインテグリンMELTRIN  
第18回日本生化学会大会, 日本分子生物学会 合同年会シンポジウム  
「プロテアーゼバイオロジー研究の新展開」, 札幌、8. 27, 1996
- 9) Takako Yagami-Hiromasa, Tomohiro Kurisaki, Tomomi Sato, Yo-ichi Nabeshima,  
Atsuko Fujisawa-Sehara :  
A novel member of metalloproteinase-disintegrin family participate in myoblast fusion.  
The 10th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, Symposium  
Cell-Cell Contact, Interaction and Signaling” 京都, 8.22, 1996
- 10) Tomohiro Kurisaki, Takako Yagami-Hiromasa, Aki Masuda, Yo-ichi Nabeshima, Atsuko  
Fujisawa-Sehara :  
A novel member of metalloproteinase-disintegrin family participates in myoblast fusion.  
International Symposium on Molecular Mechanisms of Myofibril Assembly, 千葉, 11. 7, 1996
- 11) Atsuko Fujisawa-Sehara :  
Expression and Function of Meltrins  
Gordon Research Conference on " Fibronectin, Integrins, and Related Molecules",  
Vetura, California, Jan 30, 1997

b. 国際学会

1) Matsuzaki F :

The origin of the polarity generating the asymmetric segregation of Prospero,  
Workshop: Stem cells and asymmetric division during development,  
37th Annual Drosophila Research Conference, San Diego, April 28, 1996

2) Matsuzaki F :

"Cell Polarity and Asymmetric Division of Neural Stem Cells"  
The 10th EMBO Workshop on Molecular and Developmental Biology of Drosophila,  
Crete, July 14-20, 1996.

c. 一般学会

1) 栗崎知浩, 八神貴子, 鍋島陽一, 藤沢(瀬原) 淳子 :

メタロプロテアーゼ-ディスインテグリンファミリーに属する分子 meltrin bのマウス  
発生過程における発現  
日本細胞生物学会大会, 京都, 10. 23, 1996

2) 武田伸一, 宮越友子, 瞿 亦文, 勝部憲一, 鍋島陽一 :

早期鶏胚における frizzled 遺伝子のクローニングとその表現  
第19回日本分子生物学会年会, 札幌, 8, 30, 1996

3) 石井亜紀子, 萩原康子, 山元 弘, 斉藤 泉, 鍋島陽一, 武田伸一 :

アデノウイルスベクターを用いた骨格筋への遺伝子導入  
第19回日本分子生物学会年会; 札幌, 8, 29, 1996

C. 班会議発表

1) 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, 11. 27, 1996

3) 鍋島陽一 :

増殖因子による筋細胞分化と形態形成の制御  
文部省重点領域研究「形態形成の調節機構」班会議, 東京, 12. 13, 1996

4) 鍋島陽一 :

発生工学を基礎とした骨格筋の形成機構とその異常の解析  
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, 1. 17, 1997

5) 鍋島陽一 :

早期老化を示す突然変異マウスの分子遺伝学的研究  
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, 1. 17, 1997

6) 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, 3. 4, 1997

7) 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分子遺伝学的研究  
文部省重点領域研究「心筋機能、分化」研究班会議, 東京, 2. 1, 1997

8) 吉田松生, 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, 札幌, 1. 30, 1997

9) 松崎文雄 :

神経幹細胞の非対分裂の解析  
文部省重点領域研究 「形態形成の調節機構」 平成8年度合同班会議, 東京, 12. 13, 1996

- 10) 松崎文雄：  
細胞分裂に伴う転写因子prosperoの非対称分配の解析  
文部省重点領域研究「遺伝子制御ネットワーク」平成8年度班会議，札幌，1. 30, 1997
- 11) 栗崎知浩，藤沢淳子：  
形態形成に関わる膜タンパク質Meltrinファミリーの機能と発現  
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，札幌，1. 30, 1997
- 12) 藤沢淳子：  
骨格筋分化・形成の分子機構：膜タンパク質メルトリンについて  
厚生省精神神経疾患、筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究班会議，東京，11. 26, 1996
- 13) 藤沢淳子：  
細胞相互作用におけるメタロプロテアーゼーディスインテグリンファミリーの機能  
文部省重点領域研究，がん生物ワークショップ，東京，12. 7, 1996
- 14) 浜 千尋：  
シナプス末端に存在するHICLタンパク質の機能解析  
文部省重点領域研究「神経可塑性の分子機構」，平成8年度班会議，千葉，7. 31, 1996
- 15) 浜 千尋：  
ショウジョウバエの行動異常変異株より同定されたシナプス特異的タンパク質HIGとSIF  
文部省重点領域研究「神経回路の機能発達」，平成8年度班会議，千葉，9. 8, 1996
- 16) 浜 千尋：  
シナプスに局在するSIFタンパク質の機能解析  
厚生省精神・神経疾患委託費「遺伝性神経疾患に関する分子病態学的研究」平成8年度班会議，  
東京，1. 27, 1997
- 17) 武田伸一，湯浅勝敏，石井亜紀子，小林 慶，鍋島陽一：  
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：マイクロ・ジストロフィン遺伝子組み替えアデノウイルスの mdxマウス由来骨格筋細胞への導入  
厚生省精神・神経疾患 筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究班 平成8年度班会議，東京，  
11, 26, 1996
- 18) 池田修一，中村昭則，吉田邦広，矢崎正英，柳澤信夫，小林 治，埜中征哉，  
武田伸一：  
ジストロフィン遺伝子 exon 1 近傍欠失例における骨格筋病変の検討  
厚生省精神・神経疾患 筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法  
に関する研究班，平成8年度班会議，東京，12, 6-7, 1996
- 19) 亀谷修平，武田伸一，埜中征哉，勝木元也，鍋島陽一：  
ジストロフィン遺伝子エクソン5 2欠損マウスの変異表現型  
厚生省精神・神経疾患 筋ジストロフィー，平成8年度総合班会議，東京，1, 17, 1997
- 20) 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開発」  
平成8年度全体班会議，神奈川，11, 18-19, 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それらの治療法の開発のために有用な疾患モデル動物を確立することを研究課題としている。主な研究は疾患モデル動物の病態解析および分子遺伝学的研究，ウィルス性神経疾患の分子生物学的研究，疾患モデル動物を用いた筋ジストロフィーに関する研究等があげられる。

GAD（軸索ジストロフィー）マウスは中枢神経系において軸索変性とアミロイド関連蛋白の蓄積を示す。本年度はATP依存性のnon-lysosomal proteolytic pathwayで機能するユビキチンが軸索変性の部位とその程度に並行して分布することを報告した。

糖原病Ⅱ型ウズラ（AMD）は酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ（GAA）の異常低値により肝臓，心臓，骨格筋に大量のグリコーゲンが蓄積し，諸臓器不全に至る疾患モデルである。本年度はウズラの酵素GAAcDNAのクローニングと塩基配列を決定し，AMDウズラの疾患がGAAmRNA欠損により引き起こされることを明らかにした。本ミュータントはヒトのPompe病と分子レベルで同一のもので，疾患の発生機序や治療法の研究に有用である。

マウス肝炎ウィルス（MHV-JHM）は中枢神経系に親和性を示し，ウィルス性脱髄疾患の動物モデルとして期待されている。本年度は神経親和性を規定する受容体の単離およびその構造解析を行った。膜貫通領域を持たない可溶性レセプター（sr）を作製し，srによって中和されないウィルス変異株を5株分離し，S蛋白のアミノ酸配列決定，S蛋白とsrの結合能について解析することで，S蛋白の受容体結合に重要な部位を同定した。

また，筋疾患の病因・病態機序の解明を目指し，モデル動物を用いた研究を行った。本年度は，Duchenne型筋ジストロフィーのモデル動物であるmdxマウスにおけるがオリン-3の発現を調べた。がオリン-3は，がオリンの主構成成分と考えられているがオリンファミリーに属する筋特異的タンパク質である。ジストロフィンと関連したタンパク質として，最近クローズアップされている。mdxマウスの筋細胞膜にもがオリン-3の発現が見られることを明らかにした。

人事の面では，流動研究員として佐伯圭一（MHVのS蛋白受容体の分子生物学）は4月から，國田竜太（ウズラGAAcDNAのクローニングと糖原病Ⅱ型ウズラの分子遺伝学）は8月から参加した。また，研究生の市原伸恒（GADマウスのアミロイド関連蛋白に関する研究），中林 修（ニワトリの生殖腺分化とホルモン及び受容体遺伝子の発現制御），併任研究員の高木昭輝（GADマウスの筋紡錘感覚神経の微細構造）の諸氏はそれぞれ研究が実を結び博士号を授与された。

本年度はAMDウズラを使い，Adeno virus vectorを介した遺伝子治療の試み（疾病研究第5部との共同研究）と，Duke大学医学部と（財）日生研との共同研究によるヒトの合成酵素rGAAを直接ウズラへ投与する酵素補充療法の研究を行なった。

（部長 菊池建機）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Miyagawa-Tomita S, Morishima M, Nakazawa M, Kikuchi T:  
Pathological study of Japanese quail embryo with acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency during early development.  
*Acta Neuropatho*, 92: 249-254, 1996
- 2) Takagi A, Oda K, Kikuchi T, Kajihara H:  
Fine structural changes of muscle spindles in the gracile axonal dystrophy mutant mouse.  
*Virchows Archiv*, 428: 289-296, 1996
- 3) Suzuki H, Taguchi F:  
Analysis of the receptor-binding site of murine coronavirus spike protein.  
*J Virol*, 70: 2632-2636, 1996
- 4) Ohtsuka N, Yamada YK, Taguchi F:  
Difference in virus-binding activity of two distinct receptor proteins for mouse hepatitis virus.  
*J Gen Virol*, 77: 1683-1692, 1996
- 5) Wu J, Ichihara N, Chui DH, Yamazaki K, Wakabayashi T, Kikuchi T:  
Abnormal ubiquitination of dystrophic axons in central nervous system of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse.  
*Alzheimer's Res*, 2: 163-167, 1996
- 6) Yamada YK, Takimoto K, Yabe M, Taguchi F:  
Acquired fusion activity of a murine coronavirus MHV-2 variant with mutations in the proteolytic cleavage site and the signal sequence of the S protein.  
*Virology*, 227: 215-219, 1997
- 7) Mizuno S, Nakabayashi O, Kunita R, Kikuchi T:  
Differential expression of genes involved in the synthesis and function of oestrogen and a Z chromosome-linked ZOV3 gene in the gonadal development of chickens.  
*Prog Aust Poult Sci Symp*, 9: 15-21, 1997
- 8) Tsujino S, Kobayashi K, Tashiro T, Ikeda K, Kikuchi H, Ichihara N, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N:  
Adenovirus-mediated transfer of human acid  $\alpha$ -glucosidase gene-reduced glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency.  
*Annal Neurol*, 40: 954-955, 1996

- 9) Yang HW, Mizutani M, Hagiwara Y, Kikuchi T, Van Hove JLK, Chen Y-T:  
Recombinant human acid $\alpha$ -glucosidase corrects acid glucosidase deficient human fibroblasts, quail fibroblasts and quail myoblasts.  
Am J Hum Genet, 59: A93, 1996
- 10) 養老栄樹, 佐藤福志, 市原伸恒, 山口 明, 高木昭輝, 菊池建機 :  
筋ジストロフィー鶏に対する運動負荷の運動機能と筋組織変化とに  
及ぼす影響  
理学療法学, 24: 31-38, 1997
- 11) 水谷 誠, 菊池建機, 菊地寿枝, 小松和英, 梅沢英彦 :  
糖原病Ⅱ型ウズラ系 (RWN系) の確立とその遺伝様式  
日医学録, 12: 30, 1996
- 12) 徐 俊教, 市原伸恒, 中林 修, 菊池建機, 西郷和真, 和田圭司 :  
Charcot-Marie-Tooth病1A型のモデル動物—Pmp22Tr-Ncnpマウスの分子  
遺伝学  
日医学録, 12: 44, 1996

c. 総 説

- 1) 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルススパイク蛋白の構造と機能  
ウイルス, 46: 109-117, 1996

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 菊池建機 :  
脳・神経疾患の研究とモデル動物  
日本実験動物協会・教育セミナーフォーラム '97, 東京, 3.15, 1997
- 2) 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルス (MHV) S蛋白の生物活性とMHVリセプター  
との相互作用  
第36回農水省家畜衛生試験場ウイルス談話会セミナー, 筑波, 11. 15, 1996

b. 国際学会

- 1) Yang HW, Mizutani M, Hagiwara Y, Kikuchi T, Van Hove JLK, Chen Y-T:  
Recombinant human acid $\alpha$ -glucosidase corrects acid glucosidase deficient human fibroblasts, quail fibroblasts and quail myoblasts.  
46th American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, Oct.29-11.2,  
1996

- 2) Tsujino S, Kobayashi K, Tashiro T, Ikeda K, Kikuchi H, Ichihara N, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N :  
Reduced glycogen accumulatin in muscle of Japanese quail with acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency.  
121st American Neurological Association, Miami, USA, Oct.13-16, 1996
- 3) Mizuno S, Ogawa A, Hori T, Teranishi M, Kunita R, Nakabayashi O, Kikuchi T, Hutchison N, Solovei I, Macgregor H :  
Mapping and characterization of sex chromosomal genes and DNA sequences of chicken.  
International Congress of Animal Genetics, Tours, France, July 21, 1996
- 4) Mizuno S, Nakabayashi O, Kunita R, Kikuchi T :  
Differential expression of genes involved in the synthesis and function of estrogen and a Z chromosome-linked ZOV3 gene in the gonadal development of chickens.  
Australian Poultry Science Symposium, Sydney, Australia, Feb. 11, 1997

c. 一般学会

- 1) 菊池建機, 徐俊教, 市原伸恒, 中林修, 和田圭司 :  
Pmp-22遺伝子に欠失変異を認める疾患モデルマウス  
—1. 分子遺伝学的検討—  
第37回日本神経病理学会総会, 倉敷, 5.25, 1996
- 2) 市原伸恒, 菊池建機, 徐俊教, 中林修, 和田圭司 :  
Pmp-22遺伝子の欠失変異を認める疾患モデルマウス  
—2. 微細構造学的検討—  
第37回日本神経病理学会総会, 倉敷, 5.25, 1996
- 3) 西郷和真, 山西敏之, 和田圭司, 市原伸恒, 菊池建機 :  
PMP-22遺伝子の新しい欠失変異を認めたモデル動物 (Pmp-22Tr-Ncnpマウス) の検討  
第37回日本神経学会総会, 大宮, 5.17, 1996
- 4) 玉木英三郎, 三浦浩史, 市原伸恒, 浅利昌男 :  
オーサリングソフトを用いた獣医組織学教育用マルチメディアタイトルの制作  
第121回日本獣医学会, 相模原, 4.1, 1996
- 5) 石井重紀子, 萩原康子, 山元弘, 斎藤泉, 鍋島陽一, 武田伸一 :  
アデノウィルスベクターを用いた骨格筋への遺伝子導入  
第69回日本生化学会・第19回日本分子生物学会合同年会, 札幌, 8.29, 1996
- 6) 大塚信久, 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルスリセプターのウイルス結合部位解析  
第122回日本獣医学会, 帯広, 8.30, 1996

- 7) 佐伯圭一, 大塚信久, 田口文広 :  
可溶性リセプター抵抗性 (srr) マウス肝炎ウイルス変異株の分離と  
その性状  
第122回日本獣医学会, 帯広, 8.30, 1996
- 8) 中林 修, 菊池建機, 水野重樹 :  
ニワトリMISのcDNAクローニングとin situハイブリダイゼーション  
による発現解析  
第19回日本分子生物学会年会 札幌, 8.30, 1996
- 9) 大塚信久, 山田靖子, 田口文広 :  
抵抗性および感受性マウス由来のマウス肝炎ウイルスリセプターの  
リセプター活性の比較  
第44回日本ウイルス学会, 静岡, 10.23, 1996
- 10) 井芹左知, 瀧井淳子, 三浦浩史, 市原伸恒, 浅利昌男 :  
日本猫の脳の生後発達に関する神経解剖学的研究  
第122回日本獣医学会, 帯広, 8.29, 1996
- 11) 佐伯圭一, 大塚信久, 田口文広 :  
可溶性リセプター抵抗性 (srr) マウス肝炎ウイルス変異株のリセプ  
ター結合活性  
第44回日本ウイルス学会, 静岡, 10.23, 1996
- 12) 山田靖子, 矢部美機子, 田口文広 :  
マウス肝炎ウイルス2型株およびその変異株の細胞融合活性と  
S蛋白開裂について  
第44回日本ウイルス学会, 静岡, 10.23, 1996
- 13) 萩原康子, 石井亜紀子, 埜中征哉, 菊池建機, 武田伸一 :  
マウス骨格筋におけるアデノウィルスベクターを用いた  
lacZ遺伝子導入とその発現  
第49回日本細胞生物学会大会, 京都, 10.23, 1996
- 14) 養老栄樹, 佐藤福志, 市原伸恒, 菊池建機 :  
筋ジストロフィー鶏に対する運動負荷が浅胸筋に与える影響  
第50回国立病院療養所総合医学会, 千葉, 10.24, 1996

#### C. 班会議発表

- 1) 田口文広 :  
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8年度班会議(1), 三島, 7.8, 1996

- 2) 萩原康子, 佐藤 宏, 仁科裕史, 今村道博, 菊池建機, 埜中征哉 :  
筋ジストロフィーモデル動物におけるジストロフィンとそれに関連したタンパク質の研究—ジストロフィンとカベオリナー  
厚生省精神・神経疾患委託費, 筋ジストロフィーの分子病態学的基礎  
研究班, 平成8年度班会議, 東京, 11.26, 1996
- 3) 菊池建機, 市原伸恒, 安藤洋介, 棚瀬久雄 :  
行動異常を示すTopラットの小脳に見られる石灰沈着  
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8年度班会議, 東京, 11.27, 1996
- 4) 田口文広 :  
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8年度班会議(2), 東京, 2.17, 1997
- 5) 角田幸雄, 加藤容子, 菊池建機 :  
マウス胚細胞核の初期化と個体発生  
ヒューマンサイエンス振興財団官民共同プロジェクト研究班, 平成8年度班会議,  
東京, 2.25, 1997

## 15. 実験動物管理室

### 1. 管理室一年のあゆみ

1) 実験動物研究施設では、検体保存室を飼育室(319号室)として改修工事を進め、空調機の設置と動物収容ラック(木製ジックラック)10台を配置して約 2,000匹のマウスが収容可能になった。また、本年度は飼育室1階(102-103号室), 2階(207-209号室), 3階(314-318号室)の自動給水設置工事が完了し、飼育管理作業の省力化が計られた。

動物の微生物検査については、病原性の強い4項目の定期検査に加え、本年度はInternational Council for Laboratory Animal Science (ICLAS)モニタリングセンター指定の対象微生物16項目について検査を実施した。マウス, ラット19飼育室を検査した結果, 2室のマウス飼育室からパスツレラ (*Pasteurella pneumotropica*)が検出された。パスツレラ陽性動物は直ちにアイソレータに収容し隔離飼育された。また, 汚染飼育室はホルマリンで滅菌消毒した後再開された。

動物委員会及び補佐会では、動物施設利用の円滑化と感染事故防止のため「実験動物研究施設概要及び利用マニュアル」を作成し、各研究部及び動物委員会に配布された。

1996年12月現在の実験動物維持数は、マウス:11,088匹, ラット:421匹, ウサギ:53匹, モルモット:5匹, スンクス150匹, オニコミス:125匹, ハムスター:50その他の小動物等である。これらの動物の維持管理にはJAC派遣飼育技術者10名が従事している。

2) 実験動物管理室では、松崎哲也:室長, 山田秀一:センター研究員(4-12月迄), 松崎香苗:研究助手で以下の研究を進めている。

1. 系統維持: 神経・筋疾患モデル動物のうち、重要と思われる系統については、2細胞期胚を作成し凍結保存された。また、繁殖困難な系統や開発途上の動物については配偶子(精子・卵子)の状態での凍結保存を進めている(厚生省科学研究費「小動物の卵・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」によった)。

2. 実験動物の開発: スンクス(*House musk shrew*)の繁殖生理学的特性について検討した。本年度はスンクスの排卵時期を調べた結果、スンクスは交尾後14時間で排卵が開始された。排卵された卵子には、第一極体放出後に排卵された卵子(metaphase 2)と第一極体がない未成熟卵(metaphase 1)の状態での排卵された卵子が観察される等興味ある知見が得られた。

(管理室長 松崎哲也)

## 2. 研究業績

### B. 学会発表

#### a. シンポジウム

##### 1) 松崎哲也.

飼育技術者は動物を見ているか. 自動飼育と飼育管理.

日本実験動物技術者協会関東支部第22回懇話会, 東京, 2.15, 1997

### C. 班会議発表

##### 1) 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

平成7年度厚生省科学研究費(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会議, 東京, 2.19, 1997



## 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。本年度は、人事の動きはなく、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は、小林悦子と西村桂子があたっている。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、検出限界を越えて被曝した者は皆無であった。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一昨年度でようやく頭打ちとなり、本年度も、H-3、C-14、P-32、I-125の主要な核種においてすべて、昨年度と同様であった。

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。本年度は、血中のベンゾジアゼピン系抗てんかん薬の分析法の総仕上げを行い、第7回国際薬物・生体成分のシンポジウムにおいて発表した。

（管理室長 今澤正興）

## 2. 研究業績

### B. 学会発表

#### a. シンポジウム

##### 1) 今澤正興, 畑中由利子 :

MEKCにおけるスタッキングによるキャピラリー内試料濃縮と試料溶解液の組成について

第16回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 名古屋, 12. 9, 1996

#### b. 国際学会

##### 1) Imazawa M, Hatanaka Y :

Micellar electrokinetic capillary chromatography of benzodiazepine antiepileptics and their desmethyl metabolites in blood

7th International Symposium on pharmaceutical and Biomedical Analysis, Osaka, Aug.

21, 1996

---

III 委 員 会

---

## 実験動物研究施設管理委員会

本年度は、これまでの「実験動物研究施設管理運営規約」および「規則」が発効してから7年が経過し、現状に合わない点が見られるようになってきたため見直しを行なった。管理室より提案された修正案を各研究部で検討し、委員会で慎重に審議した結果、9月20日、施設の「概要及び利用マニュアル」が完成した。これらの規則や諸手続きは施設を大切に使うためばかりでなく、感染事故により研究の停滞が起こらないようにするためのものである。7月に入り、3階のマウス室のモニター動物よりパスツレラ（*Pasteurella pneumotropica*）が検出された。汚染が考えられた2室の動物は、大部分はアイソレーターに隔離し実験を継続し、必要があればクリーニングすることになった。今回の汚染原因は逆探知不能であったが、今後の再発防止のため委員会は審議を続けた。委員の中から感染により中断せざるを得ない状況が度重なると研究が大きく障害されるので、何等かの根本的な対応策を考えてほしいという意見が出された。委員会は国の内外の実験動物施設の微生物学的統御の実態を調査し、今後の施設のあり方も含めて対応策を検討した。本問題は今後も継続審議となっているが、これまでの合意事項は次の様である。当施設の実験動物が他研究機関へ移送される場合があることや、多くの研究機関がSPF動物を実験素材としている現状に鑑み、当施設は従来どおりICLASの検査項目を統御対象とするSPFグレードで運営する。汚染動物を水際で食い止めるため、国内の信用できるブリーダー以外から動物を搬入する際はICLASモニタリングセンターの検査項目に相当するSPF検査証明書（1カ月以内の結果）を必ず添付させる。本年度の施設整備としては昨年度に続き自動給水装置取り付け工事が行われた。

（実験動物研究施設管理委員会委員長補佐 菊池 建機）

## RI委員会

平成8年度においても昨年同様登録人数173名と多くの研究者により活発に施設が利用された。使用される主な核種は $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ であるが、ここ数年続いてきた使用量の増大傾向が昨年で頭打ちとなり、本年度は7年度とほぼ同じ使用量であった。RI施設の為の新規購入機器としては、汚染防止のためのGMサーベイ汚染検査システム（アロカ社製）を購入した。

本館のRI施設に関しても開設から既に6年近くを経過しており、空調設備などの施設にトラブルが生ずるケースが多発するようになってきた。今後これら施設の保守管理体制の確立が急務となっている。関係各位の一層のご協力をお願いしたい。

（R I 委員会委員長 高坂新一）

## 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、埜

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)

#### 組み換えDNA安全委員会

平成8年度の組み換えDNA実験の審査には60件の申請がだされた。申請件数は昨年とほぼ同様である。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。

昨年の申請でベクター、宿主、封じ込めレベルなどの記載が不十分で審査が支障が生じたことから、今回は申請書手直したこともあって、基本的なことの記載もれがなくなり、一步前進した。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多くなっている。ヒツジの分化した体細胞の核を受精卵の核と交換移植することにより個体ができたとの報道により胚工学、個体の遺伝子操作に国民の目が注がれており、しっかりした実験計画のもとに研究を展開することがより一層求められることとなる。

(組み換えDNA安全委員会委員長 鍋島 陽一)

#### 動物実験倫理問題検討委員会

動物実験倫理検討委員会は平成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8年10月21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

所内ネットワークの利用はこの2、3年で急速に進み、電子メールはユーザー一人当たり一日で平均15通の電子メールを発送し、それに倍するメールを受信している。インターネットを利用した各種の研究情報の入手もこれに劣らず盛んである。コンピューターネットワークは国内外の研究者とのコミュニケーションにとってもはや不可欠の手段となっている。所内のデータベースの利用は、毎週アップデートされるカレントコンテンツに延べ週100人を越えている方がアクセスしている。平成8年度は神経研究所のホームページのデモ版を作成した。これは、研究所の活動を広くネットワークに公開し、研究の交流と優れた人材の結集に役立てることを目的としているが、平成9年度中の公開を目指して改訂をすすめている。平成10年

度のネットワーク更新期を目前にして、この5年間の研究所ネットワークのあり方を再検討し、ユーザーにとって安心して、使いやすいコンピューター環境を整備したいと考えている。

(コンピューター委員会委員長 中村 俊)

#### 図書委員会

図書委員会には各部・管理室1名の図書委員により構成された。司書がいないので図書の受け入れ、整理には事務の斎藤があたった。円安による雑誌代の高騰に加え、来年度より消費税が5%となるため比較的利用度の少ない約20種の雑誌の購読を中止することがやむなきにいたった。最近medlineでの文献検索が頻繁に行われているのでCurrent Contentsの購読を中止し、必要性の高い新規購読雑誌数種類を決定した。研究所本館の図書室が手狭となったので、1990年以前の雑誌を2号館1階に移設することとし、部屋の整備を行った。ピクトログラフィー、ピクトロスタット、カラーコピー機などの機器を充実させた。

(図書委員会委員長 田平 武)

## 雜 誌 名

1. Abstract Society & Neuroscience (1996~ ) vol.22~
2. Acta Histochemica et Cytochemica (1983~ ) vol.16~
3. Acta Neurologica Scandinavica (1967-1996) vol.43-94.
4. Acta Neuropathologica (1978~ ) vol.41~
5. Acta Physiologica Scandinavica (1968~ ) vol.72~
6. Advances in Immunology (1971~ ) vol.13~
7. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research (1988~ ) vol.21~
8. Advances in Neurology (1973~ ) vol.1~
9. AIDS (1987~ ) vol.1~
10. American J. of Anatomy (1968-1991) vol.122-192.
11. American J. of Human Genetics (1968~ ) vol.20~
12. American J. of Medical Genetics (1977~ ) vol.1~
13. American J. of Pathology (1968~ ) vol.52~
14. American J. of Physiology (1968~ ) vol.214~
15. Analytical Biochemistry (1968~ ) vol.22~
16. Anatomical Record (1968~ ) vol.160~
17. Anatomy & Embryology (1978~ ) vol.153~
18. Annals of Neurology (1978~ ) vol.3~
19. Annals of New York Academy of Science (1968~ ) vol.146~
20. Annual Reviews of Biochemistry (1974~ ) vol.43~
21. Annual Review of Cell Biology (1985-1994) vol.1-10.
22. Annual Review of Cell Development Biology (1995~ ) vol.11~
23. Annual Review of Genetics (1974~ ) vol.8~
24. Annual Review of Immunology (1983~ ) vol.1~
25. Annual Review of Neuroscience (1978~ ) vol.1~
26. Annual Review of Pharmacology & Toxicology (1984~ ) vol.24~
27. Annual Review of Physiology (1974~ ) vol.36~
28. Archives of Biochemistry & Biophysics (1968~ ) vol.123~
29. Archives of Neurology (1959~ ) vol.1~
30. Archives of Pathology & Laboratory Medicine (1983~ ) vol.107~
31. Archives of Virology (1986~ ) vol.87~
32. Biochemical & Biophysical Research Communication (1960~ ) vol.1~
33. Biochemical & Molecular Medicine (1995~ ) vol.54~
34. Biochemical Journal (1968~ ) vol.106~
35. Biochemical Genetics (1987~ ) vol.25~
36. Biochemical Medicine & Metablic Biology (1987-1994) vol.37-53.
37. Biochemical Pharmacology (1958~ ) vol.1~
38. Biochemical Society Transaction (1978~ ) vol.6~

39. Biochemistry (1962~ ) vol.1~
40. Biochemistry & Cell Biology (1987~ ) vol.65~
41. Biochemistry & Molecular Medicine (1995~ ) vol.57~
42. Biochemistry International (1980-1992) vol.1-28.
43. Biochemistry & Molecular Biology International (1993~ ) vol.29~
44. Biochemica Biophysica Acta (1968~ ) vol.150~
45. Bio Essays (1984~ ) vol.1~
46. Biological Chemistry Hoppe-Seyler (1983~ ) vol.364~
47. Biological Mass Spectrometry (1991-1994) vol.20-22.
48. Biological Psychiatry (1969~ ) vol.1~
49. Biology of Neonate (1987~ ) vol.51~
50. Biomedical & Environmental Mass Spectorometry (1974-1990) vol.1-19.
51. Biomedical Research (1980~ ) vol.1~
52. Biophysical Journal (1960~ ) vol.1~
53. Bioscience Reports (1983~ ) vol.3~
54. Biosis Cas Selects: (1987-1989) vol.1-3.
55. Bio Research Tody Series' (1990-1991) vol.1-2.
56. Bio Techniques (1995~ ) vol.18~
57. Blood:Journal of the American Society of Haematology (1987~ ) vol.69~
58. Brain: Journal of Neurology (1968~ ) vol.91~
59. Brain & Development (1979-1990) vol.1-12.
60. Brain Pathology (1994~ ) vol.4~
61. Brain Research (1989~ ) vol.476~
62. Brain Research Bulletin (1987~ ) vol.18~
63. Brain Research Reviews (1979~ ) vol.1~
64. British Journal of Haematology (1987-1993) vol.65-85.
65. British Journal of Pharmacology (1968~ ) vol.28~
66. Cancer Research (1968~ ) vol.28~
67. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology (1987~ ) vol.65~
68. Cell (1974~ ) vol.1~
69. Cell & Tissue Kinetics (1983-1990) vol.16-23.
70. Cell & Tissue Research (1978~ ) vol.186~
71. Cell Biochemistry & Function (1987~ ) vol.5~
72. Cell Biology International (1983-1996) vol.7-20.
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.
89. Chronobiology International (1986-1995) vol.3-12.
90. Clinica Chimica Acta (1968~ ) vol.19~
91. Clinical Cancer Research (1995 ~ ) vol.1~
92. Clinical & Experimental Immunology (1987~ ) vol.67~
93. Clinical Chemistry (1975~ ) vol.21~
94. Clinical Genetics (1970~ ) vol.1~
95. Clinical Immunology & Immunopathology (1987~ ) vol.42~
96. Clinical Neuropathology (1983~ ) vol.2~
97. Clinical Neuropharmacology (1987-1996) vol.10-19.
98. Cold Spring Harbour Symposium (1988~ ) vol.L11~
99. Computers & Biomedical Research (1987-1988) vol.20-21.
100. Cumulated Index Medicus (1968~ ) vol.9~
101. Current Biology (1995~ ) vol.5~
102. Current Contents (Journal) (1990-1996)
103. Current Opinion in Cell Biology (1995~ ) vol.6~
104. Current Opinion in Genetics & Development (1994~ ) vol.4~
105. Current Opinion in Neurobiology (1994~ ) vol.4~
106. Cytobiology (1969-1979) vol.1-18.
107. Cytogenetics & Cell Genetics (1983~ ) vol.35~
108. Dementia (1995~ ) vol.6~
109. Development (1987~ ) vol.99~
110. Developmental Biology (1968~ ) vol.17~
111. Developmental Brain Research (1986~ ) vol.24~
112. Development Growth & Differentiation (1972~ ) vol.14~
113. Development Dynamics (1992~ ) vol.193~
114. Differentiation (1973~ ) vol.1~
115. Early Human Development. (1994~ ) vol.37~
116. Electrophoresis (1995-1996) vol.16-17.
117. Electromyography & Clinical Neurophysiology (1983-1993) vol.23-33.
118. The EMBO Journal (1983~ ) vol.2~
119. Endocrinologica Japonica (1984-1990) vol.31-40.

120. Endocrinologica Reviews (1986-1990) vol.7-11.
121. Endocrinology (1968~ ) vol.82~
122. Epilepsia (1987-1996) vol.28-37.
123. Epilepsy Research (1987~ ) vol.1~
124. European Journal of Biochemistry (1967~ ) vol.1~
125. European Journal of Cell Biology (1979~ ) vol.19~
126. European Journal of Immunology (1983~ ) vol.13~
127. European Journal of Medical Chemistry (1987 ~ ) vol.22~
128. European Journal of Neuroscience(1989~ ) vol.1~
129. European Journal of Pharmacology (1967~ ) vol.1~
130. Europea Neurology (1987~ ) vol.26~
140. Experimentia (1968~ ) vol.24~
150. Experimental & Toxicologic Pathology (1992~ ) vol.44~
151. Experimental Brain Research (1966~ ) vol.1~
152. Experimental Cell Biology (1983-1989) vol.51-57.
153. Experimental Cell Research (1968~ ) vol.49~
154. Experimental Gerontology (1987-1994) vol.22-29.
155. Experimental Neurology (1959~ ) vol.1~
156. Experimental Pathology (1983-1991) vol.23-43.
157. FASEB Journal (1987~ ) vol.1~
158. Federation Proceedings of the American Societies for Exp (1968-1987) vol.27-46.
159. FEBS Letters (1968~ ) vol.1~
160. Gene (1986~ ) vol.41~
161. Gene to Cells (1996~ ) vol.1~
162. Genes & Development (1987~ ) vol.1~
163. Gene Therapy (1994~ ) vol.2~
164. Genetical Research (1987~ ) vol.49~
165. Genetics (1987~ ) vol.115~
166. Genome (1987~ ) vol.29~
167. Genomics (1987~ ) vol.1~
168. GLIA (1988~ ) vol.1~
169. Growth Factors (1988~ ) vol.1~
170. Handbook of Neurochemistry vol.1~
171. Histochemistry (1983~ ) vol.77~
172. Humman Gene Therapy (1992~ ) vol.3~
173. Humman Genetics (1964~ ) vol.1~
174. Humman Mutation (1996~ ) vol.7~
175. Humman Molecular Genetics (1992~ ) vol.1~
176. Immunity (1995~ ) vol.1~
177. Immunochemistry (1964-1974) vol.1-17.

178. Immunogenetics (1992~ ) vol.35~
179. Immunological Reviews (1987~ ) vol.95~
180. Immunology (1968~ ) vol.14~
181. Immunology Today (1983~ ) vol.4~
182. In Practice (1993-1996) vol.15-18.
183. Infection & Immunity (1970~ ) vol.1~
184. International Archives of Allergy & Applied Immunology (1987~ ) vol.82~
185. International Immunology (1995~ ) vol.1~
186. International Journal of Biochemistry (1983-1994) vol.15-26.
187. International Journal of Cancer (1987-1996) vol.39-69.
188. International Journal of Neuroscience (1983-1996) vol.18-88.
189. In Vitro (1983~ ) vol.19~
190. Japanese J. of Physiology (1984-1990) vol.34-40.
191. Japanese J. of Pharmacology (1989~ ) vol.49~
192. J. of Affective Disorders (1986~ ) vol.10~
193. J. of American Chemical Society (1968~ ) vol.90~
194. J. of Anatomy (1967~ ) vol.102~
195. J. of Biochemistry (1922~ ) vol.1~
196. J. of Biological Chemistry (1968~ ) vol.243~
197. J. of Cell Biology (1968~ ) vol.36~
198. J. of Cell Science (1966~ ) vol.1~
199. J. of Cellular Physiology (1968~ ) vol.71~
200. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism (1981~ ) vol.1~
201. J. of Chemical Neuroanatomy (1988-1993) vol.1-6.
202. J. of Child Neurology (1987~ ) vol.2~
203. J. of Chromatographic Science (1987~ ) vol.25~
204. J. of Chromatography (1958~ ) vol.1~
205. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism (1980-1990) vol.50-71.
206. J. of Clinical Investigation (1984~ ) vol.73~
207. J. of Comparative Psychology (1992~ ) vol.106~
208. J. of Comparative Neurology (1898~ ) vol.1~
209. J. of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research (1987~ ) vol.12~
210. J. of Development Physiology (1987-1993) vol.9-19.
211. J. of Electron Microscopy (1978~ ) vol.27~
212. J. of Embryology & Experimental Morphology (1986~ ) vol.91-98.
213. J. of Experimental Medicine (1968~ ) vol.127~
214. J. of Experimental Psychology (1987-1996) vol.13-22.
215. J. of Experimental Zoology (1986~ ) vol.237~
216. J. of General Physiology (1919~ ) vol.1~
217. J. of General Virology (1986~ ) vol.67~

218. J. of Heredity (1986-1993) vol.77-84.
219. J. of Histochemistry & Cytochemistry (1968~ ) vol.16~
220. J. of Immunological Methods (1971~ ) vol.1~
221. J. of Immunology (1968~ ) vol.100~
222. J. of Intellectual Disability Research (1992~ ) vol.36~
223. J. of Inherited Metabolic Disease (1978~ ) vol.1~
224. J. of Lipid Research (1968~ ) vol.9~
225. J. of Magnetic Resonance (1969~ ) vol.1~
226. J. of Medical Genetics (1987~ ) vol.24~
227. J. of Membrane Biology (1969~ ) vol.1~
228. J. of Mental Dificiency Research (1957-1991) vol.1-35.
229. J. of Molecular Biology (1969~ ) vol.39~
230. J. of Morphology (1983~ ) vol.175~
231. J. of Muscle Research & Cell Motility (1983~ ) vol.4~
232. J. of National Cancer Inctiture (1987~ ) vol.78~
233. J. of Neural Transmission (1989~ ) vol.1~
234. J. of Neural Transmission (1968~ ) vol.31~
235. J. of Neurobiology (1983~ ) vol.14~
236. J. of Neurochemistry (1968~ ) vol.15~
237. J. of Neurocytology (1983~ ) vol.12~
238. J. of Neurogenetics (1983~ ) vol.1~
239. J. of Neuroimmunology (1981~ ) vol.1~
240. J. of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry (1926~ ) vol.1~
241. J. of Neurological Science (1964~ ) vol.1~
242. J. of Neuropathology & Experimental Neurology (1987~ ) vol.46~
243. J. of Neurophysiology (1938~ ) vol.1~
244. J. of Neuroscience (1986~ ) vol.6~
245. J. of Neuroscience Methods (1979~ ) vol.1~
246. J. of Neurovirology (1996~ ) vol.2~
247. J. of Neuroscience Research (1983~ ) vol.9~
248. J. of Pathology (1983~ ) vol.139~
249. J. of Pediatrics (1968-1996) vol.72-129.
250. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1967~ ) vol.156~
251. J. of Pharmacy & Phamacology (1987-1996) vol.39-48.
252. J. of Physiology (1968~ ) vol.194~
253. J. of Tissue Culture Methods (1983-1994) vol.8-16.
254. J. of Toxicology : Toxin Reviews (1987~ ) vol.6~
255. J. of Structural Biology (1990~ ) vol.103~
256. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Rese (1968-1990)  
vol.22-102.

257. J. of Virology (1967~ ) vol.1~
258. Laboratory Animals (1986~ ) vol.20~
259. Laboratory Animals Sceince (1986~ ) vol.36~
260. Laboratory Investigation (1968~ ) vol.18~
261. Lancet (1968~ )
262. Learining & Memory (1996~ ) vol.3~
263. Life Science (1968~ ) vol.7~
264. Lipids (1966~ ) vol.1~
265. Magnetic Resonance Imaging (1992~ ) vol.11~
266. Mammalian Genome (1994~ ) vol.5~
267. MATRIX Biology (1990-1996) vol.10-15.
268. Mechanisms of Development (1991~ ) vol.33~
269. Membrane Biochemistry (1987~ ) vol.7~
270. Metabolic Brain Disease (1987~ ) vol.2~
271. Methods in Enzymology (1955~ ) vol.1~
272. Methods in Neuroscience (1990~ ) vol.1~
273. Molecular & Cellular Biochemistry (1973~ ) vol.1~
274. Molecular & Cellular Biology (1983~ ) vol.3~
275. Molecular & Cellular Neuroscience (1993~ ) vol.4~
276. Molecular & Chemical Neuropathology (1989~ ) vol.10~
277. Molecular Biology of Cell (1996~ ) vol.7~
278. Molecular Biology Reports (1987~ ) vol.12~
279. Molecular Brain Research (1986~ ) vol.1~
280. Molecular Endocrinology (1995~ ) vol.9~
281. Molecular Immunology (1979~ ) vol.16~
282. Molecular Neurobiology (1990~ ) vol.4~
283. Molecular Pharmacology (1965~ ) vol.1~
284. Muscle & Nerve (1978~ ) vol.1~
285. Mutation Research (1964-1994) vol.1-325.
286. Nature (1968~ ) vol.217~
287. Nature Genetics (1992~ ) vol.1~
288. Nature Strucual Biology (1995~ ) vol.2~
289. Nature Medicine (1995~ ) vol.1~
290. Naunyn-Schmiedeberg's Archivers of Pharmacology (1985-1996) vol.331-354.
291. Neurobiology of Aging (1987~ ) vol.8~
292. Neurochemical Pathology (1987-1988) vol.6-9.
293. Neurochemical Research (1976~ ) vol.1~
294. Neurochemistry International (1987~ ) vol.10~
295. Neurodegeneration (1993~ ) vol.2~
296. Neuroendcrinology (1987~ ) vol.45~

297. Neurology (1970~ ) vol.20~
298. Neuromuscular Disorders (1992~ ) vol.1~
299. Neuron (1988~ ) vol.1~
300. Neuropathology & Applied Neurobiology (1975~ ) vol.1~
301. Neuropediatrics (1978~ ) vol.9~
302. Neuropeptides (1983~ ) vol.4~
303. Neuropsychopharmacology (1988~ ) vol.1~
304. Neuroreport (1994~ ) vol.5~
305. Neuroscience (1983 ~ ) vol.8~
306. Neuroscience Abstracts (1987 ~ ) vol.5~
307. Neuroscience Letters (1975~ ) vol.1~
308. Neuroscience Research (1984~ ) vol.1~
309. Neurotoxicology (1987~ ) vol.8~
310. New England J. of Medicine (1967~ ) vol.276~
311. Nucleic Acids Research (1974~ ) vol.1~
312. Oncogene (1991~ ) vol.6~
313. Pathologie (1983~ ) vol.4~
314. Pathobiology (1990~ ) vol.58~
315. Pediatric Research (1967~ ) vol.1~
316. Peptides (1983~ ) vol.4~
317. Pediatric Neurology (1987~ ) vol.3~
318. Pflugers Archive European J. of Physiology (1947~ ) vol.249~
319. Pharmacological Reviews (1966~ ) vol.18~
320. Pharmacological Biochemistry & Behavior (1983~ ) vol.18~
321. Physiological Reviews (1968~ ) vol.48~
322. Physiology & Behavior (1987~ ) vol.39~
323. Proceedings of the American Association for Cancer Research (1984~ ) vol.25~
324. Proceedings of Japan Academy (1944~ ) vol.20~
325. Proceedings of National Academy of Science (1968~ ) vol.59~
326. Proceedings of Royal Society of London Ser B: (1982-1992) vol.217-250.
327. Proceedings of Society for Experimental Biology & Med (1987~ ) vol.184~
328. Progress in Neurobiology (1995~ ) vol.45~
329. Progress in Medical Virology (1965~ ) vol.7~
330. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1966~ ) vol.1~
331. Protoplasma (1989~ ) vol.148~
332. Psychoneuroendocrinology (1981~ ) vol.6~
333. Psychopharmacology (1959~ ) vol.1~
334. RAMBIOS (1986-1987) vol.3-4.
335. Regulatory Peptides (1986~ ) vol.14~
336. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine (1986-1991) vol.1-10.

337. Revue Neurologique (1978~ ) vol.134~
338. Roux's Archives of Developmental Biology (1969~ ) vol.162~
339. Science (1968~ ) vol.159~
340. Second Messengers & Phosphoproteins (1988~ ) vol.12~
341. Somatic Cell & Molecular Genetics (1986~ ) vol.12~
342. Studia Biophysica (1983~ ) vol.93~
343. Subcellular Biochemistry (1987~ ) vol.12~
344. Synapse (1987~ ) vol.1~
345. Theriogenology (1986~ ) vol.25~
346. Tissue Antigens (1990~ ) vol.35~
347. Tissue & Cell (1983~ ) vol.15~
348. TOHOKU J. of Experimental Medicine (1984~ ) vol.142~
349. Toxicology Letters (1987~ ) vol.35~
350. Transplantation (1987~ ) vol.43~
351. Trends in Biochemical Sciences (1976~ ) vol.1~
352. Trends in Cell Biology (1991~ ) vol.1~
353. Trends in Genetics (1986~ ) vol.2~
354. Trends in Neurosciences (1983~ ) vol.6~
355. Trends in Pharmacological Science (1979~ ) vol.1~
356. Veterinary Record (1986-1996) vol.118-139.
357. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy & Histology (1947-1993) vol.314-423.
358. Virchows Archiv B : Cell Pathology (1968-1993) vol.1-64.
359. Virchows Archiv (1994~ ) vol.424~
360. Virology (1986 ~ ) vol.148~
361. Virus Research (1986-1996) vol.4-45.
362. 遺伝 (1981~ ) vol.35~
363. イアトロス (1989-1990) vol.6-7.
364. 科学 (1981~ ) vol.51~
365. 化学 (1981~ ) vol.36~
366. 細胞工学 (1985~ ) vol.4~
367. 神経研究の進歩 (1981~ ) vol.25~
368. 神経内科 (1974~ ) vol.1~
369. 生体の科学 (1981~ ) vol.32~
370. 総合臨床 (1981~ ) vol.30~
371. 組織培養 (1981~ ) vol.7~
372. 蛋白質. 核酸. 酵素 (1981~ ) vol.24~
373. 治療 (1981~ ) vol.63~
374. 脳と発達 (1981~ ) vol.13~
375. 脳と精神の医学 (1991~ ) vol.2~
376. ラボラトリーアニマル (1986-1987) vol.3-4.

377. 日経サイエンス (1987～ ) vol.17～  
378. 日経バイオテク (1995～ ) vol.334～  
379. 神経精神薬理 (1987～ ) vol.9～  
380. 実験医学 (1986～ ) vol.4～  
381. Molecular Medicine (1993～ ) vol.30～  
382. 代謝 (1987-1992) vol.24-29.  
383. 臨床神経学 (1971～ ) vol.11～  
384. Clinical Neuroscience (1987～ ) vol.5～  
続. 生化学実験講座  
新. 生化学実験講座 (1989～ )  
学術雑誌総合目録 (欧文編) (1988～ )  
生化学 (1978～ ) vol.50～  
日本薬理学雑誌 (1978～ ) vol.74～  
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、決定にあたっては、経歴及び研究業績を審査し、原則として下記の基準に従うものとする。

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

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

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進歩できる中核としての機能をもつ。

### 2. 選 考

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

### 3. 定数、任命および併任期間

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

### 4. 責 任 と 義 務

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

### 附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

## 2-B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
- 2 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 客員研究員は、大学に所属するものは教授，助教授または研究歴十年以上の講師とし，研究所に所属するものは部長，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られた者で，所属する機関長等の推薦する者。

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

### 3. 選 考

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

### 4. 定数，承認および承認期間

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

### 5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

### 6. 給 与

研究生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、神経研究所長及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                       |
|--------|-----------------------------|--------------------------|
| 生田 房 弘 | 新潟脳外科病院ブレンリサーチセンター所長        | H7. 4. 1～<br>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  | 九州大学医科部神経精神医学教授             | 〃                        |
| 丸山 勝一  | 全国療育相談センター長                 | 〃                        |
| 大槻 磐男  | 九州大学医科部臨床薬理学教授              | H8. 4. 1～<br>H10. 3. 31～ |
| 假屋 哲彦  | 医療法人南山会峡西病院長                | 〃                        |
| 佐藤 修   | 医療法社団松和会池上総合病院長             | 〃                        |
| 高橋 桂一  | 国立療養所兵庫中央病院長                | 〃                        |
| 竹下 研三  | 鳥取大学医学部長                    | 〃                        |
| 中根 允文  | 長崎大学医学部精神神経科教授              | 〃                        |
| 西谷 裕   | 京都専売病院長                     | 〃                        |
| 目黒 克巳  | 社会福祉法人恩賜財団済生会理事             | 〃                        |
| 伊藤 雅治  | 厚生省大臣官房審議官 科学技術担当<br>児童家庭担当 | 関係行政機関等                  |
| 松原 了   | 厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長         | 〃                        |
| 遠藤 明   | 厚生省保健医療局疾病対策課長              | 〃                        |
| 田中 慶司  | 厚生省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課長      | 〃                        |
| 北井 暁子  | 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9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                       |
|--------|------------------------|--------------------------|
| 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<br>H9. 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-院長         | ”                        |
| 大槻 馨 男 | 九州大学医科部臨床薬理学教授         | H8. 4. 1~<br>H10. 3. 31~ |
| 假屋 哲 彦 | 医療法人南山会峡西病院長           | ”                        |
| 高橋 桂 一 | 国立療養所兵庫中央病院長           | ”                        |
| 竹下 研 三 | 鳥取大学医学部長               | ”                        |
| 中根 允 文 | 長崎大学医学部精神神経科教授         | ”                        |
| 下田 智 久 | 厚生省大臣官房厚生科学課長          | 関係行政機関等                  |
| 松原 了   | 厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長    | ”                        |
| 遠藤 明   | 厚生省保健医療局疾病対策課長         | ”                        |
| 田中 慶 司 | 厚生省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課長 | ”                        |
| 北井 暁 子 | 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9年3月31日現在)

## 7. 平成8年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

| 課題番号  | 研究課題                                 | 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  | 脳神経系機脳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 | 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予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  | 難知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の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、遺伝学的研究         | 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 |      |

## 8. 平成9年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

| 課題番号  | 研究課題  | 所属及び役職名                   | 主任研究者   | 委託費<br>千円 | 備考  |
|-------|---|---------------------------|---------|-----------|-----|
| 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長               | 八木 和 一  | 20,000    | 継 続 |
| 7指-2  | 精神分裂病の病態、治療・リハビリテーションに関する研究                   | 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               | 白倉 克 之  | 12,000    | ”   |
| 7指-4  | 中枢神経性障害の介護・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<br>武蔵病院 副院長   | 埜 中 征 哉 | 41,000    | ”   |
| 7公-1  | 難知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<br>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<br>解剖学 第2 教授     | 石川 春 律  | 51,000    | 継 続 |
| 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  | 47,000    | ”   |
| 8指-3  | 筋ジストロフィーの遺伝子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 博 幸  | 49,000    | ”   |
| 8指-4  | 筋ジストロフィーの患者の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<br>精神保健研究所 部長 | 大川 匡 子  | 10,000    | ”   |
| 8指-7  | 遺伝子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  | 24,000    | ”   |
| 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<br>神経研究所 部長   | 桜川 宣 男  | 16,000    | ”   |
| 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、遺伝子学的研究                 | 東京医科歯科大学 医学部<br>神経精神科 教授  | 融 道 男   | 19,000    | ”   |
| 8公-2  | 感情障害の成因解明、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<br>精神神経科 教授    | 樋口 輝 彦  | 28,000    | ”   |
| 8公-3  | 乳幼児期から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<br>精神衛生・看護学 教授   | 栗田 廣    | 18,000    | ”   |
| 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<br>脳神経外科 教授      | 玉木 紀 彦  | 20,000    | ”   |
| 9指-1  | 筋ジストロフィーモデル及び神経・筋疾患のモデル動物の開発とその病態解明への応用に関する研究 | 国立精神・神経センター<br>神経研究所 部長   | 鍋島 陽 一  | 30,000    | 新 規 |
| 9指-1  | 中枢神経系の損傷修復促進のための開発的研究                         | 国立精神・神経センター<br>神経研究所 部長   | 高坂 新 一  | 16,000    | ”   |
| 9公-1  | 発達期の脳における循環代謝障害に関する研究                         | 神戸大学 医学部 小児科教授            | 中村 肇    | 20,000    | ”   |
| 9公-2  | 筋萎縮性側索硬化症の成因と病態に関する研究                         | 東北大学 医学部 神経内科教授           | 糸山 泰 人  | 30,000    | ”   |
| 9公-3  | 精神・神経疾患における神経伝達機能に関する画像医学的研究                  | 放射線総合医学研究所長               | 佐々木 康 人 | 20,000    | ”   |
| 9公-4  | 高次脳機能を担う神経回路網の発達及びその障害の成因・予防に関する研究            | 国立精神・神経センター<br>精神保健研究所 部長 | 加我 牧 子  | 20,000    | ”   |
| 9公-5  | 精神疾患の分子生物学的研究                                 | 国立精神・神経センター<br>神経研究所 部長   | 西川 徹    | 27,000    | ”   |
| 合 計   |   |                           |         | 710,000   |     |

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所年報

第 11 号 (通巻 19 号) 平成 8 年度

発行 平成 9 年 3 月 31 日

発行者 小 沢 鏝 二 郎

編集者 和 田 圭 司

高 嶋 幸 男

印刷 株式会社タマタイプ

---

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

---