

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第12号 (通巻20号)

平成9年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—1997—

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第12号（通巻20号）

平成9年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成10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)	12
5. 研究発表会 (表4)	16

II 研 究 業 績

1. 疾病研究第一部	21
2. 疾病研究第二部	29
3. 疾病研究第三部	42
4. 疾病研究第四部	46
5. 疾病研究第五部	52
6. 疾病研究第六部	59
7. 疾病研究第七部	68
8. 診 断 研 究 部	72
9. 微細構造研究部	78
10. 機 能 研 究 部	88
11. 代 謝 研 究 部	91
12. 免 疫 研 究 部	98
13. 遺伝子工学研究部	101
14. モデル動物開発部	111
15. 実験動物管理室	116
16. ラジオアイソトープ管理室	118

III 委 員 会	121
-----------	-----

IV 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所流動研究員運営要領	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9年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	145
8. 平成10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4月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を旨として8部16室の構成で開所された。以後20年、研究所員の努力と、本省始め多くの関係者の援助のもとに質量共に発展した。昭和61年10月1日、国立武蔵療養所は千葉縣市川市にある国立衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器病センターに続く第3の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センター（National Center of Neurology and Psychiatry：NCNP）として昇格され、国立武蔵療養所神経センターは、現在の神経研究所（National Institute of Neuroscience, NCNP）となった。爾来11年半、神経研究所は開所時、否、国立センター昇格時には予想もできなかった高度のレベルの研究所となり、世界中にその名が知られるに至った。そのため、外国からの公式ミッションが本研究所を訪れることも珍しくなくなり、今年度は平成9年11月12日フランス大使館を介して国立科学研究センターの代表の来訪があった。現在華々しい業績によって神経研究所は日本の神経研究所としては大学を含めて考えても最も活性のある研究所と唱せられるに至った。これらは所員の努力と共に研究所が、遅れることなく世界的な研究改革の波に乗り得たことによる。これは遺伝子工学の普及及びその疾病研究への応用というまさに20世紀最後におしよせた大きな波であった。そのために神経研究所のレパートリーとする疾患が遺伝子の変異に由来することが明らかになって来た。我々はこの方面への対応を可能にするべく努力をし、かなりな成功を納めて来た。しかし我々は単にこの波に対応するだけではなく、来るべき次の波を予想しそれに対する対応策を考えておかなければならない。疾病遺伝子の解明はこれからもっと加速的に進むであろう。しかし、一方では病態の解明のための遺伝子産物の研究が必要となる。振子はふれてそのような新しい論理や技術を踏まえた上で、生化学や細胞生物学的手法が再び主流になってくる日もそう遠くはないだろう。病態の解明こそが単に疾病の理解を深めるということにとどまらず、新しい治療法の開拓に連る。薬物の作用点はこれらの遺伝子産物やそれに由来する種々の機能にあることが多いからである。さらに現在最も本質的な治療と考えられている遺伝子治療といえども病態の理解なくしては困難であるからである。これらの対応をすることは決して容易なことではないが、それは明らかに21世紀への大きな飛躍に重要である。

2. 研究所の組織

神経研究所は指定職1名、研究職47名から成り、14部32室及び実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室を構成している。従って1部当りの研究職の数は平均約3名である。しかし神経研究所は一方では非常に開放的で、外部から多くの研究者を集めている。その主なものは定員39名（9年度に2名増）に及ぶ流動研究員がおりその他に、科学技術特別研究員、さきかけ研究員、中核的研究拠点（COE）非常勤研究員など、外国のpostdoctoral fellowに相当する研究者が合計98名、その他研究生、併任研究員、客員研究員など180名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。こゝで強調すべきは委託大学院学生の数の多さであり、本年度は7月1日現在で31名である。最も多数なのは土地柄もあって東京大学であるが、北海道大学から、鹿児島大学に至る迄広く分布している。この人数は研究職定員1.5名に1名よりも多い。単に神経研究所が外に対して開放的であるということだけではなく各大学から非常に高い評価を受け、実質的に大学院大学として作動していることを示している。

この様な研究者達は非常に流動的であり、postdoctoral fellowの多くは三年前後あるいは数年の後には、大学の助手、講師、助教授などに就職するもの、又は各種企業の研究所等に於いて活躍するものが殆どである。大学院学生は神経研究所に於て論文を完成して、もとの大学において学位を授与されることが殆どであるが、その中には大学院を卒業後もpostdoctoral fellowとして神経研究所に残り、更に研究を続ける

ものもある。

研究生の大部分を占めるものは、都内あるいはその近郊の病院で勤務し、週数日間の研究生活を送るものである。

神経研究所には、外国からの留学生も多く、英国、中国、韓国、印度、台湾、バングラディシュなど約15名に及ぶ。またハーバード大学など世界の一流の研究機関との共同研究も盛んである。

尚本年四月から遺伝子工学研究部長鍋島陽一が大阪大学細胞生物工学センター教授に併任となった。

3. 研究業績、評価と研究費

研究所の最も重要な任務は、定められたレパートリーにおいて卓越した業績を残すことである。何を以て卓越したというべきかは研究所によって異なるところであろう。神経研究所の場合には精神・神経・筋・発達障害の疾病研究という四本の柱と、それらの裏打ちをしている基盤研究における論文の質と量ということになる。量としては例年約100篇程度の欧文で書かれた原著と、数多くの日本語の総説であるが、これにはあまり大きな変動はないであろう。問題は論文の質であるが、これはいわゆるインパクトファクターの高い雑誌に出すこと、どれだけ被引用を受けるかということ、更にはピアレビューによる評価とがある。本年度ではインパクトファクター20以上のNatureやScience超一流誌に6報でており、その他の一流誌にのった論文も多い。その意味では十分満足すべきである。また過去7年に出された主要論文を各部から10篇推薦させ、計120篇についてそれらの一つ一つの論文が年平均どれだけ引用されているかを調査したところ研究所全体では9.6であった。これは120篇のインパクトファクターの平均値に相当するので、非常に高いといってよい。

本年度は研究振興調整費による中核的研究拠点（COE）育成計画3年目に当たり、科技庁からの中間評価委員会によって平成9年9月12日に神経研究所へのサイトビジットがあり、平成10年1月21日には評価委員会が開かれた。その結果神経研究所のグループは極めて高い評価によって4年度以降の継続育成が決定された。COEによる調整費に加えて、本年度から開始された厚生科学研究費については本研究所からは脳科学で10件、ヒューマンジェノムで1件のプロジェクトが支援されることとなった。その他にもすでに動いている先端的基礎研究1プロジェクトがある。また医薬品開発でも1プロジェクトが認められた。これらの研究費を与えられたことは神経研究所の業績が高く評価されていることを示しているだろう。この上はこれらの大型研究ファンドの支援のもとに研究の益々の研究の発展が望まれる。

しかし一方において日本経済の落ち込みの影響はいろいろと現われて来ており、必ずしも今後容易ではない要素も否定できない。

平成10年3月

国立精神・神経センター神経研究所
所長 小沢鏝二郎

2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



(平成9年度の計)

定員	指定職	所長	1
	研究員	部長	12
		管理室長	2
		室長	33
		研究員	—
		研究補助員	—
	行(1)	係長	—
	行(2)	係長	—
	計		48
	併人研究員	部長	2
研究員		47	
流動研究員		39	
賃金		2	
合計		138	

3. 平成9年度神経研究所構成員 (表2)

(平成9年4月1日～平成10年3月31日)

部名	部	部長	室長	研究員	流動研究員	センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第一部	荒畑喜一	赤澤智宏	塚原俊文	長谷屋麻子 (9.10.3/31) 船越政文 (9.9.1~9.12.31) 篠崎文子 (9.10.1~10.3.31) 久保紳一郎 (9.10.1~10.3.31)	○後藤加奈子 ○篠崎文子 (9.8.8/31) ○小川恵 (9.6.30) ○柴田ゆり (9.4/1~) ○金道洋子 *今起子 (9.4.1~9.6.30) ○林由起子 (9.4.1~9.6.30)	石井弘子 (9.10.3/31) 小野弥子 (9.10.3/31) 織茂智之徹 (9.10.3/31) 古城辰之 (9.10.3/31) 小林一彦 (9.10.3/31) 田川敦 (9.10.3/31) 永野教 (9.10.3/31) 藤森賀之 (9.10.3/31) 久保紳一郎 (9.4.1~9.9.30) 小松雅明 (9.5.1/1~) 伊藤直子 (9.10.1~10.3.31)	林由起子 (9.7.1~10.3.31) 特殊技術者 小川恵 (9.7.1~10.3.31)	浅石石 (斎佐春) 田浦原藤藤 (原) 知草傳深美子 (9.10.3/31) 栄一幸子 (9.10.3/31)	鈴木高米 木秀昭 (9.10.3/31) 木本恭三		
疾病研究第二部	高嶋幸男	田中晴美	伊藤雅之	大出功 (9.11.17~10.3.31) 岡喜美子 (9.11/30) 小沢愉理 (9.4/1~) 孟淑珍 (9.8/15~)	○大岡啓子 ○岩公和 *進町悦 *堤川良 *中子子 *俊子子 *人子子 *章子子 *郎子子 *史子子 *雄子子 *雅子子 *浩子子 *史子子	荒井康裕 (9.10.3/31) 合西瑞江 (9.10.3/31) 藤井俊人 (9.10.3/31) 福永道郎 (9.10.3/31) 宮脇貴史 (9.8/31) 山内秀雄 (9.4/1~) 小保内俊雅 (9.4/1~) 伊住浩史 (9.4/1~)	石橋金木 (貞杉橋花渡加山内秀雄) 楠木 (貞杉橋花渡加山内秀雄) 石橋金木 (貞杉橋花渡加山内秀雄) 石橋金木 (貞杉橋花渡加山内秀雄)	俊真断和 (3/31) 川垣子村 (森田本岡部我) 石橋金木 (貞杉橋花渡加山内秀雄) 石橋金木 (貞杉橋花渡加山内秀雄)	史博斐許 (9.4/1~) 史博斐許 (9.4/1~) 史博斐許 (9.4/1~) 史博斐許 (9.4/1~)		

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第二部						稲毛祐基子(9.4/1~)人 有井直人(9.4/1~)三 元永耕三(9.5/1~)之 佐藤弘之(9.4/14~)理 小沢愉理(9.6/1~9.8/14)典 有賀賢典(9.9/1~)茂 安田(9.11/1~)				
疾病研究第三部	西川 徹	高橋勝宣(10.3/31)	梶井 靖	平岡秀一(9.9/30)彦 林文彦(9.4/1~9.6/30)	○海野麻未(10.3/12~)幸子子 *金小路雅直(10.3/12~)恵 *浅川口直 *栗川直 *栗川直	佐藤大輔(10.3/31)心 (10.3/31)誠 掛山重誠(10.3/31)一 戸田重誠(10.3/31)剛 黒田安計(9.7/14)航 (9.4/1~10.3/31)司 泉藤山(9.4/1~)謙 藤山(9.4/1~)司 前村謙司(9.4/1~9.12/31) 土田英人(9.10/1~)	黒田安計(9.7/15~10.3/31)彦 林文彦(9.7/1~10.3/31) 平岡秀一(9.10/1~10.3/31)	地谷博雅 暁治(9.11/1~)太郎 生男史彦 車谷田国三 淡松三ツ汐 小宮山徳太郎	岩林 行治 久 績	山本直樹(9.4/1~)
疾病研究第四部	和田圭司	吉田瑞子(10.3/31)正光 関田中		酒井喜久(9.11/17)巳 前野浩巳(9.6/30)	○松井京子(9.8/31)美多 *志鎌内野 *木陣	西郷和仁(9.5/10~)幸子 竹尾仁公(9.5/10~)敦 原野敦(9.5/10~)子	和田恵津子(9.7/1~10.3/31)	吉野 英(9.5/10~)		飯島宏明(9.9/30)啓 渡瀬(10.3/31)

I 神経研究所の概要

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第四部				前野 愉香 (9.8/15) 山田 一之 (9.10/1~)	○山田 一之 (9.4.1~10.9.30) ○和田 慧津子 (9.4.1~9.6.30) ○上地 さり (9.12/1~)	浜崎 浩子 (9.4.1~10.3.31) 大石 知加子 (9.7/1~) △悦 永 徹 (9.8.11~9.8.29) 洲 鎌 盛 一 (9.9.1~10.3.31)		吉野 英 (9.5/10~)		前野 浩巳 (9.7/1~)
疾病研究第五部	桜川 宣 男	桃井 野 精 一		R. Thangavel S. Surendran M. Elwan (9.4/1~)	○大杉 圭子 ○高鹿 依子 ○田代 俊子 (~10.3/31) *川西 桂子 *和氣 佳代子 *小島 木綿子 ○猪原 佳子 (9.4.1~9.4.3) *佐久間 美奈 (9.5.1~9.7.30)	新井 幸 男 井本 裕 俊 井崎 浩 二 (~10.3/31) 下澤 直 美 林田 惠 子 田田 弘 之 笠浦 真 毅 三保 泰 子 木下 名 菜 下 潤 子 (9.4.7~10.3.31) △江頭 潤 (9.7.1~10.3.31) △吉良 誠 之 (9.7.1~10.3.31) △祖山 晃 子 (9.7.1~10.3.31) △飛田 高 孝 (9.8.1~10.3.31) △大原 摩 耶 (9.8.21~10.8.29) 石 浦 嘉 人 (9.9.16~10.3.31)		石井 澄 和 々々 征 行 佐藤 木 充 蜂谷 藤 之 野沢 紀 伸 絵野 紀 伸 奥山 虎 之 (9.4/1~) (9.4/1~)	青木 継 念 庭井 均 一 新 桜 修 屋 田 修 (9.5/1~) (9.5/1~)	横浦 安香 山瀬 伸子

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流動研究員	○センター研究員 *セクター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外來研究員
疾病研究第六部	田 平 武	高 山 村 隆 橋 慶 吉		棚 橋 浩 (~9.6/30) (~9.6/30) 耿 同 超 (~10.1/10) (~10.1/10) 城 谷 圭 朗 (~9.10/31) (~9.10/31) T.R.Koirala (9.8/15~) (9.8/15~) 上 村 光 平 (9.10.1~10.3.31) (9.10.1~10.3.31)	*旭 麻里 (~9.7/18) (~9.7/18) ○崔 得 華 (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30) ○中 垣 慶 子 (9.4/1~) (9.4/1~)	川 村 和 之 久 (9.4.1~10.3.31) (9.4.1~10.3.31) 井 上 治 雅 裕 (~10.3/31) (~10.3/31) 長 尾 秀 樹 (~9.5/31) (~9.5/31) 山 中 本 寧 平 (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30) 張 上 村 光 平 (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30) 小 鳥 井 聰 (9.6/1~) (9.6/1~) △森 川 聡 子 (9.4.1~10.3.31) (9.4.1~10.3.31) 小 西 吉 裕 (9.4.1~10.3.31) (9.4.1~10.3.31) Nam Ki-Hoan (10.3.9~10.3.31) (10.3.9~10.3.31)	上 村 光 平 (9.7.1~9.9.30) (9.7.1~9.9.30) 崔 得 華 (9.7.1~10.3.31) (9.7.1~10.3.31) 棚 橋 浩 (9.7.1~10.3.31) (9.7.1~10.3.31) 荒 木 亘 (9.9.1~10.3.31) (9.9.1~10.3.31)	朝 遠 隆 澄 藤 真 澄		Zsolt Illes 小 沢 和 春 (~10.3/31) (~10.3/31) 近 藤 譽 之 (~9.9/30) (~9.9/30) Gyorgy Fazekas 朱 忠 良 (9.4.1~10.3.31) (9.4.1~10.3.31) T.R.Koirala (9.4.1~9.8.14) (9.4.1~9.8.14) L.J. Ausubel (9.7.7~9.8.23) (9.7.7~9.8.23) 城 谷 圭 朗 (9.11/1~) (9.11/1~) E. Pal (9.12/22~) (9.12/22~) H. Abraham (9.12.31~10.3.31) (9.12.31~10.3.31) V.K. Kuchroo (10.2.8~10.2.21) (10.2.8~10.2.21)
疾病研究第七部	小 澤 鏝 二 郎 (事 務 取 扱)	三 大 義 典 辺 隅 雄 子		西 村 敏 敏 渡 辺 慶 一 郎 (9.8.15~10.3.31) (9.8.15~10.3.31)	*宮 村 操 子 *犬 京 子	渡 辺 慶 一 郎 (~9.8/14) (~9.8/14) 石 倉 菜 子 (9.10/1~) (9.10/1~)		網 島 浩 一		
診 断 研 究 部	中 村 俊	服 部 野 成 孝 萩 孝 介		新 野 由 子 (~9.5/31) (~9.5/31) 水 野 恭 伸 (~9.9/30) (~9.9/30) 李 紹 巍 (~9.9/30) (~9.9/30) 井 上 高 良 明 (9.4/1~) (9.4/1~) 榎 田 直 幸 (9.8.15~9.10.31) (9.8.15~9.10.31)	○河 野 朋 千 晶 美 ○伊 丹 山 明 安 隆 *高 太 田 安 隆 (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30) ○太 田 安 隆 (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30) ○T.D. Singh (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30)	白 山 幸 彦 (~10.3/31) (~10.3/31) 李 洪 珍 (~9.9/30) (~9.9/30) 横 田 真 希 子 (~10.3/31) (~10.3/31) △広 瀬 千 鶴 (~10.3/31) (~10.3/31) △福 島 加 奈 (~10.3/31) (~10.3/31) △高 嶋 記 子 (9.8.15~9.10.31) (9.8.15~9.10.31)	太 田 安 隆 (9.7.1~9.12.31) (9.7.1~9.12.31) T.D. Singh (9.7.1~10.3.31) (9.7.1~10.3.31) 水 野 恭 伸 (9.10.1~10.3.31) (9.10.1~10.3.31) 鈴木 信 周 (9.12.1~10.3.31) (9.12.1~10.3.31)	高 片 橋 征 拓 片 桐 拓 也 (9.4.1~9.6.30) (9.4.1~9.6.30)	飯 田 直 幸 (9.11.1~10.3.31) (9.11.1~10.3.31) 太 田 安 隆 (10.1/1~) (10.1/1~) 片 桐 拓 也 (10.1/1~) (10.1/1~) 外 來 研 究 補 助 員 淺 見 淳 子 (9.12/1~) (9.12/1~)	

I 神経研究所の概要

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
診断研究部						白神 博 (9.5.29~9.6.30) 飯田直幸 (9.4.1~9.8.14) 片桐拓也 (9.7.1~9.12.31) 鈴木信周 (~9.11/30) 白井俊行 (10.2.1~10.3.31) 中津則之 (10.2.1~10.3.31)				
微細構造研究部	梶 中 征 哉 (併任)	加 後 茂 藤 雄	菊 池 愛 子	村 木 可 枝 (9.4.1~10.3.31) 小 澤 真 津 子 (9.4.1~9.12.31) 西 野 一 三 (9.4.1~9.6.30)	○桶平 *	秋山千枝子 (9.5.29~9.6.30) 池澤誠 (9.4.1~9.8.14) 井元千佳子 (9.7.1~9.12.31) 加藤健典 (9.7.1~10.3.31) 城戸子 (9.7.1~10.3.31) 斎藤陽子 (9.4.1~9.6.30) 作田亮 (9.4.1~9.6.30) 鈴木朝正 (9.4.1~9.6.30) 石井敏 (9.4.1~9.6.30) 竹永治 (9.4.1~9.6.30) 永友(浩) (9.4.1~9.6.30) 小林(裕) (9.4.1~9.6.30) 友安(裕) (9.4.1~9.6.30) 中川(裕) (9.4.1~9.6.30) 原山(裕) (9.4.1~9.6.30) 村山(裕) (9.4.1~9.6.30)	齋藤陽子 (9.7.1~10.3.31) 西野一三 (9.7.1~10.3.31) 特殊技術者 R.M.E.S. Rasha (10.1.19~10.3.31)	南川 祐 成 井 充 (9.8/1~)		

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
微細構造研究部										
機能研究部	小澤 鏝二郎 (事務取扱)	吉田 幹 今村 道俊 笹岡 邦		桜井 総子 (9.9.30) 濱 裕 (9.4.1~9.6.30)	*齋藤 和江 ○若林 恵理子 (9.4.1~9.6.30)	牧野 道子 (9.10.3.31) 新石 健二	濱 裕 (9.7.1~10.3.31) 水野 裕司 (9.7.1~10.3.31) 桜井 総子 (9.10.1~10.3.31) 特殊技術者 若林 恵理子 (9.7.1~9.10.31)	水野 裕司 (9.6.30)		野口 悟 林 恵理子 (9.11.1~)
代謝研究部	高坂 新一	中嶋 井 紀 今 嘉		金澤 裕子 (9.4.1~) 神鳥 和代 (9.4.1~)	○大澤 圭子 ○石黒 麻利子 (9.4.1~9.6.30) ○高村 千鶴子 *石川 正洋 (9.3.31) ○本田 静世 ○矢嶋 誓子 (9.10.3.31)	伊東 大介 △生駒 悦子 △高橋 百合子 (9.4.1~10.3.31)	石黒 麻利子 (9.7.1~10.3.31) 大澤 郁朗 (9.8.1~10.3.31)	井上 和 秀	高松 松木 孝 植木 (9.4.1~10.3.31)	大澤 郁朗 (9.7.31) 石川 理恵子 (9.4.1~) 下条 雅人 谷 高子 菊地 義明 (9.3.31) 町出 充 F.Lopez-Redondo (9.4.7~)
免疫研究部	小澤 鏝二郎 (事務取扱)	松田 義 宏		M. Wenner (9.2.28)	○宮沢 仁志子 *古澤 雅子	飯森 洋美 小糸 寿美 (9.4.1~) 坪井 宏仁 (9.4.1~) 清水 千草 (9.8.1~)		川村 元 弘		
遺伝子工学研究部	鍋島 陽一 (併任)	藤沢 淳子 (9.3.31) 千尋 文雄 崎 文雄 (9.3.31)		曾根 雅紀 (9.6.30) 湯浅 敏 健 栗崎 (9.6.30)	○増田 亜紀 (9.3.31) *柳瀬 雅子 *刑部 仁美 (9.1.31)	飯田 卓子 (9.3.31) 相澤 宏樹 (9.5.31)	鍋島 曜子 (9.7.1~10.3.31) 池島 宏子 (9.7.1~10.3.31)	吉田 松生 (9.4.1~10.3.31) 星野 幹雄 (9.10.1~10.3.31)	奥田 晶彦 (9.3.31) 田芳秀 (9.3.31)	尾部 知英 黒猪 越中 甚内 誠学 子樹

I 神経研究所の概要

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
遺伝子工学研究部	武田 伸一			山本 寛二 (9.7/1~)	○鍋島 曜子 (9.4/1~9.6/30) ○池島 宏子 (9.4/1~9.6/30) ○栗崎 知浩 (9.4/1~9.6/30) ○鈴木 友子 (9.4/1~9.6/30)	江隅 栄作 (9.4/1~10.3/31) 亀谷 修平 (~10.3/31) 千葉 智樹 (9.4/1~10.3/31) 千葉 真紀 (9.4/1~10.3/31) 黒原 一人 (9.4/1~) 張替 貴志 (~10.3/31) 松村 穰 (~10.3/31) 山本 寛二 (~9.6/30) 吉田 直子 (~10.3/31) 横倉 隆和 (~10.3/31) 増田 浩明 (9.6/1~) 荒川 絵美 (9.5/1~10.3/31)	栗崎 知浩 (9.7/1~10.3/31) 鈴木 友子 (9.7/1~10.3/31) 栗崎 健 (9.7/1~10.3/31) 吉田 徹 (9.7/1~10.3/31) 特殊技術者 月田 香代子 (10.2/2~10.3/31)	寺島 俊雄 (9.8/1~10.3/31)		星野 幹雄 (9.4/1~9.9/30) 八神 貴子 (9.11/1~) 菅根 雅紀 (9.7/1~) 外来研究補助員 高越 奈緒美 (9.12/1~) 刑部 仁美 (10.2/1~)
モデル動物開発部	田口 原康	機池 建機		佐伯 圭一 (~9.9/30) 國田 竜太 (~9.4/30) 市原 伸恒 (9.5/1~) 松山 州徳 (9.10/1~)	○菊地 寿枝子 *赤間 和子 *志鎌 昌子 *根本 チズル *北原 正子 *節家 理恵子 (9.8/1~)	大塚 信久 富田 幸子 (~10.3/31) 中林 修希 △石田 希 (9.4/1~10.3/31) 市原 伸恒 (~9.4/30) 井芹 左知 (9.4/1~10.3/31) 日野 真一郎 (9.4/15~10.3/31)		佐高 養 藤木 老 福昭 栄 志輝 樹	浅水 渡 (~10.3/31) 利谷 里 将 誠 仁 男 誠 仁	中安 公章 村 藤洋 (9.5/1~) T.L. Dawson (10.3/1~10.3/29)

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
モデル動物開発 部						國田 竜太 (9.5.1~9.6.30) 松山 州徳 (9.5.1~9.9.30) 金井 洋子 (9.9.1~10.3.31)				
実験動物管理室		松崎 哲也			*松崎 香苗					
ラジオアイソ トープ管理室		今 澤 正 興			○畑中 由利子 *西村 桂子					
事 務 室			庶 務	第 一 課						櫻 井 眞 理 子 齋 藤 洋 子
秘 書 室										前 垣 圭 津
R I 室										小 林 悦 子
電 頭 室										小 塚 芳 直 (9.8/4~)

4. 平成9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9年 4. 4	若松 義雄 Inst. of Neuroscience, Oregon University	発生過程において正しい位置に正しい細胞種が配置されるための方法—Neural Crestの場合—	診断研究部
4. 11	飯島 正明 島根医科大学精神科	著しい神経原線維変化を伴い老人斑を欠く家族性痴呆症の臨床と病理	疾病研究第六部
6. 6	松浦 成昭 大阪大学医学部保健学科・病態生体情報学講座教授	癌の転移の分子機構——特に接着分子インテグリンの意義	遺伝子工学研究部
7. 4	岡野 光夫 東京女子医科大学医用工学研究施設教授	インテリジェント材料とその生医学的応用	代謝研究部
7. 29	Terrence R. Dolan Prof. Departments of Neurology and Psychology University of Wisconsin-Madison	Gene Therapy: Promises and Concerns (遺伝子治療: 明るい未来と懸念)	疾病研究第五部
7. 31	Lala Ausubel The Center for Neurological Diseases, Laboratory of Molecular Immunology, Brigham & Women's Hospital and Harvard University	The activation of autoreactive T cells by altered peptide ligands (変換ペプチドリガンドによる自己攻撃性T細胞の活性化)	疾病研究第六部
9. 16	長谷川成人 ケンブリッジ MRC	アルツハイマー病脳に蓄積する異常リン酸化タウ蛋白	疾病研究第六部
9. 16	荒木 亘 神経研究所疾病研究第六部	アミロイド前駆体蛋白の合成: ニューロトランスミッター受容体による制御及びアポトーシスにおける変化	疾病研究第六部
9. 17	嶋村 健児 奈良先端科学技術大学院大学	脊椎動物の脳における初期パターン形成機構	診断研究部
9. 25	牧野 伸治 テキサス大学オースチン校微生物学部	コロナウィルスRNAの複製	モデル動物開発部
10. 14	川野 仁 慶應義塾大学医学部解剖学教室	大脳皮質における神経路形成の分子的機序	診断研究部
11. 7	吉良 潤一 九州大学医学部脳研神経内科教授	アジア・アフリカ型多発性硬化症とアトピー性脊髄炎: 新しい疾患概念の提唱	疾病研究第六部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
11. 10	木村 英雄 The Salk Institute for Biological Studies	1. 内在性硫化水素の神経伝達修飾物質及び平滑筋弛緩因子としての可能性 2. アルツハイマー病に關与するプレシニリンに結合する蛋白プレシフィリンの単離と同定	疾病研究第四部
11. 11	Gregory Gasic Editor of Neuron cell Press	How to get your paper accepted in Neuron (米国神経科学最新の動向)	疾病研究第一部
11. 13	豊島 秀男 東京都臨床医学総合研究所腫瘍生化学研究部門室長	p27CDK阻害蛋白質 細胞周期と細胞増殖における役割	疾病研究第一部
12. 3	Yves-Alain Barde Department of Neurobiochemistry Max-Planck-Institute for Psychiatry	Neurotrophins: regulators of cell survival and differentiation in the nervous system (ニューロトロフィンによる神経系細胞の生存と分化の調節)	代謝研究部
12. 5	Albert Aguayo Prof. Center Research in Neuroscience Motreal Neurological Institute	Genes and regeneration a correlation in the rat visual system (ラット視覚系における再生と遺伝子)	代謝研究部
12. 10	岩里 琢治 Center for Learning and Memory, Center for Cancer Research, Department of Biology Massachusetts Institute of Technology	NMDA受容体遺伝子改変マウスを用いた体性感覚系のパターン形成の解析	機能研究部
平成10年 1. 9	橘 正芳 米国国立衛生研究所聴覚・コミュニケーション障害研究所	メラノサイト分化転写因子MITF—遺伝子および蛋白レベルでの制御とその障害による疾患—	疾病研究第四部
1. 13	Jeffrey S. Chamberlain Prof. Dept. Human Genet. University of Michigan Medical School	Structurs-function studies of dystrophin (ジストロフィンの構造機能関連)	疾病研究第一部 微細構造研究部 機能研究部
1. 28	Eric P. Hoffman Prof. University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Molecular Genetics and Human Genetics	Gene therapy for muscle disease: the multidisciplinary approach of the DMD Research Center (筋疾患の遺伝子治療)	疾病研究第一部 遺伝子工学研究部
1. 29	能瀬 聡直 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所行動制御部門	ショウジョウバエを用いたシナプス特異結合の分子遺伝学	診断研究部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
2. 12	David Saffen 東京大学医学部神経化学教室助教授	Regulation of gene repression in neuronal cells: insight from the m4 muscarinic acetylcholine receptor gene and the immediate-early gene zif268 (神経細胞の遺伝子抑制の調節について: m4 ムスカリン性アセチルコリンレセプターと前初期遺伝子 zif268 からの洞察)	疾病研究第五部
2. 16	Vijay K. Kuchroo Associate Prof. Center for Neurologic Diseases Harvard Medical School	Autoimmune responses in CNS: recognition of self and regulation by altered self antigens (中枢神経系における自己免疫応答)	疾病研究第六部
2. 18	Eva Engvall Prof. The Burnham Institute La Jolla Canter Research Center La Jolla, California	Analysis of congenital muscular dystrophy in <i>in vitro</i> and animal models (先天性筋ジストロフィーの原因と病態について)	疾病研究第一部
2. 23	中山 耕造 信州大学医学部第二解剖学教室	大脳皮質層形成においてSubplate特異的に発現する新規Delta遺伝子の解析	疾病研究第四部
2. 23	Paul J. Scotting Division of Genetics, University of Nottingham, United Kingdom	Sox genes, developmental regulators of cellular maturation (発生・分化に対するSOX遺伝子の役割)	診断研究部
2. 27	渡部 (内田) 光子 京都大学理学部生物物理学教室	極性上皮層の構築におけるカドヘリン接着システムとビンキュリンの役割	遺伝子工学研究部
3. 2	Roger Pamphlett Department of Pathology, The University of Sydney Australia	Looking for pathology in the nervous system in SIDS opportunities and challenges (乳幼児突然死症候群の神経系病理の追求好機と挑戦)	疾病研究第二部 武蔵病院小児神経科
3. 3	今井 康之 東京大学大学院薬学系研究科生体異物学教室	カルシウム依存性マクロファージレクチンの糖鎖認識と生物機能	免疫研究部
3. 3	山村 隆 神経研究所疾病研究第六部	自己免疫性脳炎研究の進歩—EAE研究から多発性硬化症の治療へ	疾病研究第六部
3. 5	Daniela Toniolo Prof. National Research Council(CNR) Institute of Genetics, Biochemistry and Evolution (IGBE) Pavia, Italy	A gene responsible for mental retardation (精神発達遅滞の分子遺伝学) Emerin molecule in neuromuscular diseases (エメリン分子と神経筋疾患)	疾病研究第一部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
3. 23	L.E. Becker Department of Pathology, The University of Toronto, The Children Hospital for Sick Children, Canada	Diagnostic and therapeutic implication of astrocytic cytoskeletal abnormalities in developmental neuropathology (発達神経病理学におけるアストロサイ ト骨格蛋白異常の診断的および治療的関 連)	疾病研究第二部 武蔵病院小児神経 科
3. 30	平田たつみ 名古屋大学大学院理学研究 科	嗅球-終脳神経回路形成とlot細胞	診断研究部

- 国際セミナー 14名
- 神経研究所セミナー 18名
(講師：研究所外)
- 所内スタッフセミナー 2名

5. 平成9年度 神経研究所研究発表会 (第19回) (表4)

平成10年3月17日(火)～18日(水)
神経研究所セミナー室

平成10年3月17日(火)

13:00—13:10 開会の辞

小澤鉄二郎所長

13:10—13:30 実験動物管理室

「疾患モデルマウス胚の凍結保存と移植再生」

松崎 哲也, 二瓶 淳子, 山田 秀一, 松崎 香苗,
日置 恭司*

(*実中研)

13:30—13:50 ラジオアイソトープ管理室

「レーザー蛍光検出キャピラリー電気泳動による脳内アミノ酸の分析」

今沢 正興, 畑中由利子

13:50—14:35 モデル動物開発部

「TOPラットの小脳組織における形態学的変化」

市原 伸恒, 安藤 洋介, 井芹 左知, 浅利 昌男,
菊池 建機

「筋細胞におけるカベオリンとジストロフィン」

萩原 康子, 仁科 裕史*, 依藤 宏*,
今村 道博^b, 吉田 幹晴^b, 埜中 征哉[#],
菊池 建機,

(*防衛医大, ^b機能研究部, [#]微細構研究部)

14:35—15:20 微細構造研究部

「こはく酸脱水素酵素欠損症の病態と病因に関する研究」

後藤 雄一, 村山久美子, 埜中 征哉
平沢 浩子*, 北 潔*

(*東京大学医科学研究所)

「新規サイトカイン80kDa造血因子の研究」

菊池 愛子, 埜中 征哉, 加茂 功

15:20—16:05 免疫研究部

「マウス脳発生初期におけるmyelin-associated glycoprotein (MAG) の発現」

小糸 寿美, 清水 千草, 松田 義宏

「胸腺上皮細胞上に発現する膜タンパク質HS9遺伝子(N14)の5'非翻訳領域の解析」

宮澤 仁志, 竹内 保*, 松田 義宏

(*高知医科大学第2病理)

「細胞性免疫・液性免疫のバランスに対する神経性制御」

川村 則行, 飯森 洋史, 坪井 宏仁,
マークスウェナー, 松田 義宏

16:05—16:50 診断研究部

「脳分節形成におけるマウスカドヘリン6の役割」

井上 高良, 中村 俊, 大隅 典子

「体性感覚野バレルニューロンの可塑性におけるBDNFの役割」

水野 恭伸, 伊丹 千晶, 河野 朋子,
Tryambak Deo Singh, 中村 俊

16:50—17:35 代謝研究部

「アミロイド前駆体蛋白の脳内生理機能」

大澤 郁朗, 森本 高子, 石黒麻利子, 高村千鶴子,
高坂 新一

平成10年3月18日(水)

9:00—9:45 機能研究部

「アストロサイトの形態変化とジストロフィン分子種の発現」

今村 道博, 小澤鏑二郎

「ジストロフィン上の β -ジストログリカン相互作用部位」

吉田 幹晴, 桜井 総子, 今村 道博, 小澤鏑二郎

9:45—10:30 遺伝子工学研究部

「ジストロフィン及びその分子種の構造・機能解析と遺伝子治療への応用」

武田 伸一, 湯浅 勝敏, 亀谷 修平, 山本 寛二,
宮越 友子, 鍋島 陽一

「神経分化における神経幹細胞の非対称分裂の役割」

松崎 文雄, 池島(片岡)宏子, 泉 仁美

10:30—10:50 疾病研究第七部

「トリメチル錫(trimethyltin:TMT)による特異的海馬障害モデルについての研究—海馬における脳内神経ペプチドの変化—」

西村 敏, 網島 浩一, 渡辺慶一郎, 犬上 京子,
石倉 菜子, 三辺 義雄

10:50—11:35 疾病研究第六部

「家族性アルツハイマー病遺伝子プレセニリンのプロセッシング」

城谷 圭朗, 高橋 慶吉, 小澤 和春, 田平 武

「自己免疫性脳炎におけるNK細胞およびNK-T細胞の役割」

張 本寧, 山村 隆, 田平 武

11:35—11:55 写真撮影

I 神経研究所の概要

13:00—13:45 疾病研究第五部

「神経分化過程における細胞死の分子機構」

三保 泰子, 浦瀬 香子, 武笠 毅, 桃井 隆

「Evidence for active catecholamine metabolism by cultured human and monkey amniotic epithelial cells」

Elwan MA, Thangavel R and Sakuragawa N

13:45—14:30 疾病研究第四部

「mdxマウス (Duchenne型筋ジストロフィー症のモデル) の骨格筋崩壊機構の解明と治療法を求めて」

吉田 瑞子, 和田 圭司

「小脳変性モデルマウスにおけるD-serine誘導体の運動失調症改善作用」

西郷 和真, 松井 京子, 高橋 勝宣*,

西川 徹*, 和田 圭司

(*疾病研究第三部)

14:30—15:15 疾病研究第三部

「ラット脳内D-セリンの動態に関する研究」

林 文彦, 山本 直樹, 土田 英人, 岩間 久行,

海野 麻未, 梶井 靖, 高橋 勝宣, 西川 徹

「メタンフェタミン投与後に発現が増強される新規遺伝子群の単離と行動感作形成への関与についての検討」

梶井 靖, 平岡 秀一, 藤山 航, 戸田 重誠,

佐藤 大輔, 黒田 安計, 金田 小幸, 海野 麻未,

西川 徹

15:15—15:30 休 憩

15:30—16:15 疾病研究第二部

「胎児脳障害の発生機序に関する研究」

大湯 淳功, 小沢 浩, 丸茂 元三*,

上妻 志郎*

(*東京大学医学部産婦人科)

「新生児の低酸素性虚血性脳障害とクモ膜下出血による小脳実質障害の発生機序に関する研究: グルタミン酸トランスポーターの免疫組織化学的検討」

稲毛祐基子, 伊藤 雅之, 田中 光一*,

和田 圭司*

(*疾病研究第四部)

「神経細胞におけるCyclooxygenase 2の誘導と細胞変性」

岡 明, 伊藤 雅之

16：15—17：00 疾病研究第一部

「培養細胞におけるヒトemerinの細胞内局在について」

長谷 麻子, 土屋 勇一, 赤沢 智宏, 荒畑 喜一
原口 徳子*, 平岡 泰*

(*郵政省通信総合研究所)

「Emerinの機能ドメインの解析」

土屋 勇一, 長谷 麻子, 荒畑 喜一,
依藤 宏*

(*防衛医大第二解剖)

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／ミオパチー、多発筋炎およびその他の神経・筋疾患の病因と病態機序の解明を行い、治療法の開発に貢献することを目指している。我々は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／ミオパチーの遺伝子変異について解明が進み、表現型とのかかわりに関してもかなりの知見が集積して来た。しかし、その後続く疾患の分子機構は未だ全体像が見えて来ない。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。たとえば、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）、単純性表皮水疱症—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、サルコタン、カベリオン3）やタンパク分解酵素（カルパイン3）、先天性ミオパチーのラミニン受容体（インテグリン $\alpha 7$ ）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／ミオパチーの遺伝子異常や遺伝子産物の異常が、いったい如何なる過程を経て、最終的に筋病変を形成して行くのかを解明することが急務となった。我々は、上記に挙げた各種分子を筋障害過程に関与する一連の機能分子と見做し、これらの意義を具体的に明らかにしていこうとしている。

これまでに(1)臨床データベースの集積、(2)遺伝子診断法の確立、(3)分子病理学および分子遺伝学的研究を通して疾患の病態解明を実施して来た。これらの成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図り、世界筋肉病学会（WMS）、ヨーロッパ神経筋センター（ENMC）、米国筋ジストロフィー協会（MDA）においても積極的役割を果たしている。

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
 (COE特殊技術者) 小川 恵
 (客員研究員) 高木 昭夫, 米本 恭三, 鈴木 秀典
 (併任研究員) 浅田 知栄, 石浦 章一, 石原 傳幸, 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, 篠崎 文子, 久保紳一郎
 (センター研究員) 後藤加奈子, 柴田 ゆり, 金 奉胤, 今道 洋子
 (研究生) 石井 弘子, 小野 弥子, 織茂 智之, 古城 徹, 小林 辰之, 田川 一彦
 永野 敦, 藤森 賀之, 小松 雅明

(部長 荒畑喜一)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Hayashi YK, Ishihara T, Domen K, Hori H, Arahata K:
A benign allelic form of laminin $\alpha 2$ chain deficient muscular dystrophy.
Lancet 349: 1147, 1997
- 2) Ishii H, Hayashi YK, Nonaka I, Arahata K:
Electron microscopic examination of basal lamina in Fukuyama congenital muscular dystrophy.
Neuromuscul Disord 7 : 191-197, 1997
- 3) Yorifuji H, Tadano Y, Tsuchiya Y, Ogawa M, Goto K, Umetani A, Asaka Y, Arahata K:
Emerin, deficiency of which causes Emery-Dreifuss muscular dystrophy, is localized at the inner nuclear membrane.
Neurogenetics 1 : 135-140, 1997
- 4) Suzuki A, Sugiyama Y, Hayashi YK, Nyu-i N, Yoshida M, Nonaka I, Ishiura S, Arahata K, Ohno S:
MKBP, a novel member of the small heat shock protein family, binds and activates the myotonic dystrophy protein kinase.
J Cell Biol 140: 1113-1124, 1998
- 5) Miyagoe Y, Hanaoka K, Nonaka I, Hayasaka M, Nabeshima Y, Arahata K, Nabeshima Y, Takeda S:
Laminin $\alpha 2$ chain-null mutant mice by targeted disruption of the *Lama 2* gene: a new model of merosin (laminin 2) -deficient congenital muscular dystrophy.
FEBS Lett 415: 33-39, 1997
- 6) Vachon PH, Xu H, Liu L, Loechel F, Hayashi YK, Arahata K, Reed JC, Wewer UM, Engvall E:
Integrins ($\alpha 7 \beta 1$) in muscle function and survival: disrupted expression in merosin-deficient congenital muscular dystrophy.
J Clin Invest 100: 1870-1881, 1997
- 7) Hodges BL, Hayashi YK, Nonaka I, Wang W, Arahata K, Kaufman SJ:
Altered expression of the $\alpha 7 \beta 1$ integrin in human and murine muscular dystrophies.
J Cell Sci 110: 2873-2881, 1997
- 8) Mukasa T, Khoroku Y, Tsukahara T, Momoi MY, Kimura I, Momoi T:
Wortmannin enhances CPP32-like activity during neuronal differentiation of P19 embryonal carcinoma cells induced by retinoic acid.
Biochem Biophys Res Commun 232: 192-197, 1997
- 9) Fujita E, Khoroku Y, Urase K, Tsukahara T, Momoi MY, Kumagai H, Takemura T, Kuroki T, Momoi T:
Involvement of Sonic hedgehog in the cell growth of LK-2 cells, human lung squamous carcinoma cells.
Biochem Biophys Res Commun 238: 658-664, 1997
- 10) Suzuki Y, Murakami N, Goto Y, Orimo S, Komiyama A, Kuroiwa Y, Nonaka I:
Apoptotic nuclear degeneration in Marinesco-Sjogren syndrome.
Acta Neuropathol 94: 410-415, 1997

- 11) 林 由起子, 荒畑喜一:
筋ジストロフィーにせめるadhalin欠損症頻度統計.
日本臨床 55:3165-3168, 1997

b. 著書

- 1) Arahata K, Hayashi YK, Koga R, Ishii H, Matsuzaki T:
Laminin in animal models for muscular dystrophy: deficiency of the laminin $\alpha 2$ chain in the homozygous dystrophic *dy/dy* mouse.
Congenital Muscular Dystrophies (ed. by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K), pp. 291-299, Elsevier, Amsterdam, 1997
- 2) Arikawa-Hirasawa E, Hayashi YK, Mizuno Y, Nonaka I, Arahata K:
Membrane abnormality in Fukuyama congenital muscular dystrophy.
Congenital Muscular Dystrophies, (ed. by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K), pp. 253-258, Elsevier, Amsterdam, 1997
- 3) Hayashi YK, Nonaka I, Arahata K:
Laminin $\alpha 2$ (or M) chain abnormality in congenital muscular dystrophy.
Congenital Muscular Dystrophies, (ed. by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K), pp. 259-265, Elsevier, Amsterdam, 1997
- 4) 後藤加奈子, 荒畑喜一:
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー.
医学のあゆみ (別冊) ミオパチー—臨床から遺伝学まで (杉田秀夫編) pp. 49-54, 医歯薬出版, 東京, 1997
- 5) 永野 敦, 荒畑喜一:
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー.
医学のあゆみ (別冊) ミオパチー—臨床から遺伝学まで (杉田秀夫編) pp. 61-64, 医歯薬出版, 東京, 1997

c. 総説

- 1) Tsuchiya Y, Arahata K:
Emery-Dreifuss syndrome.
Current Opinion in Neurology 10: 421-425, 1997
- 2) 荒畑喜一:
筋疾患の遺伝子解析と遺伝子診断.
日本臨床 55:3091-3099, 1997
- 3) 平澤恵理, 荒畑喜一:
筋疾患の分子生物学と遺伝子診断—Duchenne型筋ジストロフィーを中心に.
医学のあゆみ 180:205-207, 1997
- 4) 林 由起子, 荒畑喜一:
先天性筋ジストロフィー.
脳と神経 49:311-318, 1997
- 5) 林 由起子, 荒畑喜一:
筋ジストロフィーとタンパク質異常.

II 研究業績

- 診断と治療 85:1211-1218, 1997
- 6) 林 由起子, 荒畑喜一 :
骨格筋と神経系におけるラミニンの役割.
生体の科学 48:268-272, 1997
 - 7) 林 由起子, 荒畑喜一 :
Duchenne/Becker型筋ジストロフィー.
臨床検査(増刊号) 41:1277-1281, 1997
 - 8) 長谷麻子, 織茂智之, 荒畑喜一 :
多発性筋炎, 皮膚筋炎.
総合臨床 46:651-656, 1997
 - 9) 船越政範, 後藤加奈子, 金 奉胤, 荒畑喜一 :
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD).
日本臨床 55:3181-3185, 1997
 - 10) 船越政範, 後藤加奈子, 荒畑喜一 :
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー.
臨床検査(増刊号) 41:1290-1292, 1997
 - 11) 久保紳一郎, 塚原俊文, 荒畑喜一 :
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー.
日本臨床 55:3186-3189, 1997
 - 12) 土屋勇一, 荒畑喜一 :
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー.
臨床検査(増刊号) 41:1287-1289, 1997
 - 13) 後藤加奈子, 荒畑喜一 :
進行性筋ジストロフィーのPCRによる診断—多種類のプライマーセットによる巨大領域の同時検出.
実験医学15(増刊)新PCRとその応用(林 健志 他編) pp. 139-143, 羊土社, 東京, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒畑喜一 :
Dystrophinopathyの臨床と分子遺伝学.
第40回神経内科懇話会, 東京, 8.2, 1997
- 2) 荒畑喜一 :
筋ジストロフィーの発症機構—最近の知見.
第23回日本臨床化学会近畿支部例会, 大阪, 9.13, 1997
- 3) 荒畑喜一 :
筋ジストロフィーの原因と治療.
第12回「大学と科学」公開シンポジウム, 東京, 11.6, 1997
- 4) 荒畑喜一 :
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーの分子病態.
第367回九州大学医学部脳研カンファレンス, 福岡, 3.26, 1998

b. 国際学会

- 1) Arahata K, Goto K, Funakoshi M:
Immunocytochemistry of skeletal muscle in FSHD.
NIH sponsored International Conference on the Cause and Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD), Boston, MA USA, 4. 12, 1997
- 2) Funakoshi M, Goto K, Arahata K:
Clinical-genetic database in Japanese patients with FSHD.
NIH sponsored International Conference on the Cause and Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD), Boston, MA USA, 4. 12, 1997
- 3) Arahata K:
The cause and treatment of facioscapulohumeral muscular dystrophy ; Panel discussion: dialogue with the scientists and FSHD community.
FSH Society sponsored International Network and Contact Day for Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD), Waltham, MA USA, 4. 13, 1997
- 4) Funakoshi M, Arahata K:
Infantile and early onset FSHD issues.
FSH Society sponsored International Network and Contact Day for Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD), Waltham, MA USA, 4. 13, 1997
- 5) Arahata K, Toniolo D:
Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
Symposium to mark 50 ENMC International Workshops, Naarden The Netherlands, 5. 23, 1997
- 6) Arahata K:
Molecular biological analysis of emerin and clinical genetics of Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy.
2nd European Federation of Neurological Societies: Topical Seminar on Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy, Prague Czech Rep, 6. 7, 1997
- 7) Hayashi YK, Goto Y, Nonaka I, Arahata K:
Abnormal expression of integrin $\alpha 7 \beta 1$ D in merosin deficient congenital muscular dystrophies.
2nd International Congress of World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997
- 8) Funakoshi M, Goto K, Yonemoto K, Kim BY, Nonaka I, Arahata K:
High frequency of epilepsy and mental retardation in early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy.
2nd International Congress of World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997
- 9) Kubo S, Kim BY, Tsukahara T, Arahata K:
Clinical and genetic analyses of Emery-Dreifuss muscular dystrophy and rigid spine syndrome.
2nd International Congress of World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 17, 1997
- 10) Nishino I, Goto Y, Arahata K, Nonaka I:
MTMI gene mutation in Japanese patients with X-linked myotubular myopathy.
2nd International Congress of World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 17, 1997
- 11) Arahata K, Yorifuji H:
Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
2nd French-Japanese Workshop on muscular dystrophies, Paris France, 10. 20, 1997

II 研究業績

- 12) Hayashi YK, Ishihara T, Domen K, Arahata K:
A benign allelic form of Merosin-deficient congenital muscular dystrophy.
2nd French-Japanese Workshop on muscular dystrophies, Paris France, 10. 20, 1997
- 13) Arahata K, Goto K, Funakoshi M:
Recent genetic findings and thoughts on molecular mechanisms of facioscapulohumeral muscular dystrophy.
47th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics ; International Consortium of the Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). Baltimore, MD USA, 10. 30, 1997
- 14) Arahata K, Uyama E, Ishikawa T, Saito K, Kobayashi K, Kubo S, Nonaka I:
Contractures in Emery-Dreifuss Syndrome.
14th International Meeting on Neuromuscular Diseases, Marseilles France, 3. 20, 1998
- 15) Arahata K:
Clinical genetics of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
SNCC (Segawa Neurological Clinic for Children) Conference on Developmental Neurobiology, Tokyo Japan, 6. 2, 1997
- 16) Kubo S, Ogawa M, Tsukahara T, Arahata K:
Recent advances in Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
39th Japanese Society of Pediatric Neurology ; International Workshop for recent advances in neuromuscular diseases, Nagoya Japan, 6. 6, 1997
- 17) Tsukahara T, Shinozaki A, Kobayashi T, Arahata K:
Identification and physiological role of an alternative spliced form of caspase-3.
Vth International Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control Brdo, Ljubljana Slovenia, 10. 5, 1997
- 18) Suzuki K, Hase A, Funakoshi H, Miyata Y, Arahata K, Ibanez CF, Akazawa C:
Expression of GDNF in human skeletal muscle.
27th Annual Meeting: Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10. 30, 1997

c. 一般学会

- 1) 荒畑喜一, 石井弘子, 林 由起子, 後藤雄一, 埜中征哉:
福山型先天性筋ジストロフィーとメロシン欠損症における筋細胞基底膜の変化 —電顕的観察—。
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 1997
- 2) 長谷麻子, 塚原俊文, 荒畑喜一, 赤澤智宏:
Emerin cDNAのtransient transfectionによる細胞内局在に関する検討。
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 1997
- 3) 久保紳一郎, 金 奉胤, 埜中征哉, 荒畑喜一, 塚原俊文:
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーおよびrigid spine syndromeの分子遺伝学的検討。
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 1997
- 4) 船越政範, 後藤加奈子, 金 奉胤, 荒畑喜一, 米本恭三:
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子診断法の開発と臨床データベースの作成。
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 16, 1997
- 5) 林 由起子, 荒畑喜一:
筋ジストロフィーにおける細胞接着因子インテグリンの変化。

- 第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997
- 6) 古城 徹, 林 由起子, 後藤加奈子, 荒畑喜一, 中野今治 :
 プレクチン遺伝子変異が確認され、単純先天性表皮水疱症をともなう肢帯型筋ジストロフィーの1家系：免疫組織化学的検討。
 第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997
- 7) 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38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997
- 8) 織茂智之, 井上千秋, 小澤英輔, 埜中征哉 :
 Glycyrrhizin-induced hypokalemic myopathy (GIHM) の臨床筋病理学的検討。
 第17回神経治療学会総会, 東京, 6.20, 1997
- 9) 塚原俊文, 武笠 毅, 桃井 隆 :
 MEBにおける選択的スプライシングの調節機構。
 第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.16, 1997
- 10) 小川 恵, 塚原俊文, 荒畑喜一 :
 Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー (EDMD) 原因タンパク質、emerinに結合するタンパク質の検索。
 第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.24, 1997
- 11) 高鹿依子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 塚原俊文, 黒木登志夫, 桃井 隆 :
 ヒト肺扁平上皮がん細胞におけるShhの発現と細胞増殖への効果。
 第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.24, 1997
- 12) 三保泰子, 高鹿依子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 塚原俊文, 吉川 潮, 笠原 忠, 桃井 隆 :
 Caspase活性化断片に対する特異抗体を用いた細胞死プロテアーゼカスケードの解析。
 第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.25, 1997

C. 班会議

- 1) 荒畑喜一, 船越政範, 後藤加奈子, 金 奉胤, 米本恭三 :
 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子異常と臨床表現型の関連について。
 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9年度班会議, 東京, 12.5, 1997
- 2) 荒畑喜一, 鈴木秀典, 長谷麻子, 赤澤智宏 :
 ヒト骨格筋におけるグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) の発現解析。
 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9年度班会議, 東京, 12.6, 1997
- 3) 荒畑喜一, 辻野精一, 久保紳一郎, 塚原俊文, 木下名菜子, 桜川宣男 :
 Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーの遺伝子治療を目指した基礎的研究。
 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9年度班会議, 東京, 12.6, 1997
- 4) 吉野 英, 佐藤 猛, 荒畑喜一 :
 福山型筋ジストロフィーの脳脂質分析。
 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9年度班会議, 東京, 12.5, 1997

Ⅱ 研究業績

5) 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データベースに基づく変異型と表現型の検討.

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9年度班会議，東京，11.28,1997

6) 斎藤深美子，塚原俊文，古城 徹，後藤加奈子，荒畑喜一：

MTPK遺伝子転写産物に関する分子細胞遺伝学的検索.

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9年度班会議，東京，12.5,1997

2. 疾病研究第二部

1. 研究部一年の歩み

当研究部では精神遅滞や脳性麻痺などの原因・病態を解明し、予防・治療法を開発することを目的として研究している。人事面では、田中室長および伊藤研究員は活発に研究を継続中である。常任研究員として岡 明君、井合瑞江、出口貴美子、稲毛祐基子さん、大湯淳功、山内秀雄、元永耕三君が継続し、小沢愉理さん、有井直人、斎藤 俊君が新規に加わった。年度途中で、山内秀雄君が群馬大学病理学教室へ転勤し、荒井康裕君がトロント小児病院へ、出口貴美子さんがテキサス小児病院へ留学し、孟淑珍さんが中国から研究に参加した。非常勤研究員として、福水道郎、鈴木 新、武井章人、宮脇貴史、小沢 浩、安田 茂、小保内俊雅、伊住浩史、佐藤弘之君、大西雅子さんが研究に参加した。併任研究員、客員研究員の方々には、外部より研究の指導、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、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、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。
2. 幼若脳の循環の特異性と障害機序を知るために、過換気実験を行い、神経細胞死が初めて作製され、アポトーシスの関与が注目された。てんかんキンドリングにおける脳循環、NOの関与が検討された。胎児脳虚血に関する共同実験も行い、胎児脳障害の形成機序が分かってきた。
3. 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。小児神経学会で、アポトーシスに関するシンポジウムで発表した。
4. 精神遅滞と早発老化の発症機序を知るために、21番染色体ダウン症候群責任領域の遺伝子蛋白の異常発現とその意義に関して検討した。ダウン症モデル動物を用いた研究も開始された。
5. 奇形症候群や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い、脳形成障害の発生機序を検討した。
6. 母体のエタノール、タバコ（ニコチン）と子供の中樞神経系の障害の発生機序と防止の可能性について、ヒトおよびマウスにおける検討を継続した。
7. 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、呼吸循環調節に異常を検討し、カテコラミンならびにセロトニン作動性神経伝達に異常を発見した。
8. 高次脳機能や感覚伝導路の発達と異常に関しても機能形態学的に研究された。
9. 脳組織バンクも継続して進められ、共同研究施設の協力で、症例数も1,000例を越した。

(部長 高嶋幸男)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Takashima S, Meng SZ, Deguchi K, Oka A, Iai M:
Prenatal brain damage: early detection of axonal damage.
The Proceeding of the 2nd World Congress on Labor and Delivery, 255-260, 1997
- 2) Itoh M, Watanabe Y, Watanabe M, Tanaka K, Wada K, Takashima S:
Expression of a glutamate transporter subtype, EAAT 4, in the developing human cerebellum.
Brain Res 767: 265-271, 1997
- 3) Oka A, Takashima S:
Induction of cyclo-oxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome and dementia of Alzheimer type: specific localization in affected neurons and axons.
Neuroreport 8: 1161-1164, 1997
- 4) Mizuguchi M, Takashima S:
Tuberin loss from cerebral tissues. (Reply)
Ann Neurol 42: 271-272, 1997
- 5) Mizuguchi M, Kato M, Yamanouchi H, Ikeda K, Takashima S:
Tuberin immunohistochemistry in brain, kidneys and heart with or without tuberous sclerosis.
Acta Neuropathol 94: 525-531, 1997
- 6) Mizuguchi M:
Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan.
Brain Dev 19: 81-92, 1997
- 7) Iai M, Yamamura T, Takashima S:
Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri.
Pediatr Neurol 17: 235-239, 1997
- 8) Hirano S, Ohgoshi Y, Yamaguchi A, Takashima S:
Effect of respiratory assist maneuver on ventilation and metabolism in patients with severe cerebral palsy.
The 8th world congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII
1025-1026
- 9) Yamanouchi H, Yamanouchi Y, Jay V, Takashima S, Becker LE:
Ubiquitin-immunoreactive granular inclusions in neuronal migration disorders.
Acta Neuropathol 93: 528-531, 1997
- 10) Yamanouchi H, Jay V, Rutka JT, Takashima S, Becker LE:
Evidence of abnormal differentiation in giant cells of tuberous sclerosis.
Pediatr Neurol 17: 49-53, 1997
- 11) Yamanouchi H, Ho M, Jay V, Becker LE:
Giant cells in cortical tubers in tuberous sclerosis showing synaptophysin-immunoreactive halos.
Brain Dev 19: 21-24, 1997
- 12) Obonai T, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J, Takashima S:
Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome.

- Neuropediatrics 28: 145-148, 1997
- 13) Arai Y, Suzuki A, Mizuguchi M, Takashima S:
Developmental and aging changes in the expression of amyloid precursor protein in Down syndrome brains.
Brain Dev 19: 290-294, 1997
 - 14) Arai Y, Uchida Y, Takashima S:
Developmental immunohistochemistry of growth inhibitory factor in normal brains and brains of patients with Down syndrome.
Pediatr Neurol 17: 134-138, 1997
 - 15) Ohyu J, Yamanouchi H, Takashima S:
Immunohistochemical study of microtubule-associated protein 5 (MAP 5) expression in the developing human brain.
Brain Dev 19: 541-546, 1997
 - 16) Deguchi k, Oguchi k, Takashima S:
Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants.
Pediatr Neurol 16: 296-300, 1997
 - 17) Meng SZ, Arai Y, Deguchi K, Takashima S:
Early detection of axonal and neuronal lesions in prenatal-onset periventricular leukomalacia.
Brain Dev 19: 480-484, 1997
 - 18) Meng SZ, Obonai T, Isumi H, Takashima S:
A developmental expression of AMPA-selective glutamate receptor subunits in human basal ganglia.
Brain Dev 19: 388-392, 1997
 - 19) Meng SZ, Ohyu J, Takashima S:
Changes in AMPA glutamate and dopamine D₂ receptors in hypoxic-ischemic basal ganglia necrosis.
Pediatr Neurol 17: 139-143, 1997
 - 20) Ozawa H, Fukuda T, Nishida A, Takashima S:
Cu, Zn-superoxide dismutase reaction in neonatal pontosubicular neuron necrosis.
Pediatr Neurol 16: 126-130, 1997
 - 21) Kato T, Yamanouchi H, Sugai K, Takashima S:
Improved detection of cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis by fluid-attenuated inversion recovery MRI.
Neuroradiology 39: 378-380, 1997
 - 22) Kato T, Nishina M, Matsushita K, Hori E, Akaboshi S, Takashima S:
Increased cerebral choline-compounds in Duchenne muscular dystrophy.
Neuroreport 8: 1435-1437, 1997
 - 23) Kato T, Nishina M, Matsushita K, Hori E, Mito T, Takashima S:
Neuronal maturation and N-acetyl-L-aspartic acid development in human fetal and child brains.
Brain Dev 19: 131-133, 1997
 - 24) Tsuru A, Mizuguchi M, Uyemura K, Takashima S:
Abnormal expression of cell adhesion molecule L 1 in migration disorders: a developmental im-

II 研究業績

- munohistochemical study.
Clin Neuropathol 16: 122-126, 1997
- 25) Isumi H, Mizuguchi M, Takashima S:
Differential development of the human cerebellar vermis: immunohistochemical and morphometrical evaluation.
Brain Dev 19: 254-257, 1997
- 26) Akaboshi S, Tomita Y, Suzuki Y, Une M, Shoma O, Takashima S, Takeshita K:
Peroxisomal bifunctional enzyme deficiency: serial neurophysiological examinations of a case.
Brain Dev 19: 295-299, 1997
- 27) Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kobayashi S:
A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy.
Life Sci 61: 2567-2574, 1997
- 28) Kajii Y, Ninomiya D, Kato M, Mizuguchi M, Saji M, Katsumoto T, Ohno K, Takashima S, Onodera K:
A tyrosine kinase-like molecule is localized in the nuclear membrane of neurons: hippocampal behavior under stress.
Biol Cell 88: 45-54, 1996
- 29) Inagaki M, Kaga M, Isumi H, Hirano S, Takashima S, Nanba E:
Hypoxia-induced ABR change and heat shock protein expression in the pontine auditory pathway of young rabbits.
Brain Res 757: 111-118, 1997
- 30) Iwama H, Takahashi K, Kure S, Hayashi F, Narisawa K, Tada K, Mizuguchi M, Takashima S, Tomita U, Nishikawa T:
Depletion of cerebral D-serine in non-ketonic hyperglycinemia: possible involvement of glycine cleavage system in control of endogenous D-serine.
Biochem Biophys Res Commun 231: 793-796, 1997
- 31) Iso A, Ozawa H, Kurokawa T, Kubota M, Mori K, Takashima S:
Olivopontocerebellar atrophy of neonatal onset with muscle hypertonia in two siblings.
Neuropathology 17: 225-229, 1997
- 32) 高嶋幸男：
早発老化の発症機序に関する遺伝的・生物学的研究。
Advances in Aging and Health Research 1997 7-15, 1997
- 33) 高嶋幸男, 出口貴美子, 喜田善和, 浅沼勝美：
脳室周囲白質軟化 (PVL) の病理。
日本新生児学会誌 33:45-47, 1997
- 34) 金子断行, 平野 悟, 高嶋幸男：
重症心身障害児・者への呼吸に対する運動療法が脳血液流量へ与える影響。
理学療法学 24:389-393, 1997
- 35) 近藤昌敏, 西田 朗, 加藤光広, 田中総一郎, 高嶋幸男：
硫酸マグネシウムの新生仔脳梗塞形成に対する影響。
日本未熟児新生児学会誌 9:31-36, 1997

- 36) 稲垣真澄, 田村弘志, 田中重則, 高嶋幸男, 高崎二郎 :

カイネティック自動比色測定法による小児髄液中エンドトキシンおよび(1→3) —β—D—グルカン値.

日本未熟児新生児学会誌 9:27-32, 1997

- 37) 大前禎毅, 長村敏生, 徳永洋子, 田中太郎, 渡部玉蘭, 橋本裕美, 松尾 敏, 清沢信幸, 水田隆三, 小保内俊雅, 高嶋幸男 :

早期新生児期の突然死の1例.

小児科 37:987-991, 1997

b. 著 書

- 1) Takashima S, Mizuguchi M:

Cytoarchitectonic alterations of the cerebral cortex in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and other cortical dysplasia syndrome.

Congenital Muscular Dystrophies (ed. by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K) pp. 199-206, Elsevier, Amsterdam, 1997

c. 総 説

- 1) 高嶋幸男 :

PVL (脳室周囲白質軟化) と脳性麻痺.

小児保健研究 56:165-166, 1997

- 2) 高嶋幸男 :

乳幼児突然死症候群 Sudden infant death syndrome (SIDS).

病理と臨床 15:207, 1997

- 3) 高嶋幸男, 井合瑞江 :

脳室周囲白質軟化症 (PVL) PVLの病理.

周産期医学 27:1559-1562, 1997

- 4) 高嶋幸男, 大湯淳功 :

精神遅滞と胎児・新生児脳循環障害.

精神医学レビュー 23:25-31, 1997

- 5) 高嶋幸男, 出口貴美子 :

脳室周囲白質軟化 (PVL) の病因と病態.

小児科診療 10:1571-1575, 1997

- 6) 高嶋幸男, 伊住浩史 :

神経の解剖学的発達.

小児科診療 5:755-760, 1997

- 7) Tanaka H :

Fetal alcohol syndrome: a Japanese perspective.

Ann Med 30: 21-26, 1998

- 8) 田中晴美 :

母体環境と脳発達障害.

脳と発達 29:21-26, 1997

II 研究業績

- 9) 水口 雅, 高嶋幸男 :
中枢神経病変と結節性硬化症.
病理と臨床 15:100-104, 1997
- 10) 井合瑞江, 高嶋幸男 :
周産期脳障害の病理.
Journal of Clinical Rehabilitation 6: 909-913, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Takashima S, Meng SZ, Deguchi K, Oka A, Iai M:
Prenatal brain damage: early detection of axonal damages.
2nd World Congress on Labor and Delivery, Rome Italy, 5. 9, 1997
- 2) Oka A, Itoh M, Takashima S:
The induction of cyclooxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome, dementia of Alzheimer type, and Fukuyama-type congenital muscular dystrophy.
XIIIth International Congress of Neuropathology, Perth Australia, 9. 11, 1997
- 3) Deguchi K, Meng SZ, Takashima S:
Different distribution of necrosis and axonal damage in periventricular leukomalacia by gestational age.
XIIIth International Congress of Neuropathology, Perth Australia, 9. 11, 1997
- 4) Suzuki Y, Shinozawa N, Imamura A, Takashima S, Kondo N, Orii T:
Immunohistochemical study of developing human brain: implications for neuropathology of peroxisomal disorders.
7th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Vienna Austria, 6. 1, 1997
- 5) Mizuguchi M, Kato M, Yamanouchi H, Ikeda K, Takashima S:
Loss of tuberin from brain, kidneys and heart with tuberous sclerosis.
XIIIth International Congress of Neuropathology, Perth Australia, 9. 11, 1997
- 6) Kaga M, Inagaki M, Iai M, Kawano T, Zenri H:
Progressive hearing loss in neonatal persistent pulmonary hypertension.
The XV Biennial Symposium of the International Evoked Response Audiometry Study Group,
Memphis, TN USA 7. 8, 1997
- 7) Kaga M, Inagaki M, Iai M, Kawano T, Zenri H:
Progressive hearing loss in neonatal persistent pulmonary hypertension; Neurophysiological and neuropathological study.
Lecture at University of Wisconsin-Madison, Wisconsin USA, 10. 28, 1997
- 8) 高嶋幸男 :
神経系の生と死.
第100回日本小児科学会学術集会, 東京, 4. 19, 1997
- 9) 高嶋幸男 :
胎児・新生児の脳の特徴と障害.
第14回山形県新生児医療研究会 山形, 4. 12, 1997

- 10) 高嶋幸男 :
新生児のCP発生要因.
第24回日母産婦人科大会 岡山, 10.11, 1997
- 11) 高嶋幸男, 小保内俊雅, 小沢愉理 :
SIDSの病理.
第25回日本集中治療医学会 東京, 3.5, 1998
- 12) Oka A, Takashima S:
Axonal pathology in brain damage of preterm infants.
第39回日本小児神経学会, 名古屋, 6.6, 1997
- 13) 小保内俊雅 :
脳幹神経伝達の発達とSIDS.
第4回日本乳幼児突然死症候群 (SIDS) 研究会, 東京, 2.28, 1998
- 14) 大湯淳功, 高嶋幸男 :
臍帯圧迫による胎児中枢神経細胞障害 ① 病理組織学的検討.
第16回日本周産期学会学術集会 神戸, 1.24, 1998
- 15) 出口貴美子 :
脳室周囲白質軟化の病理と臨床.
第18回新生児神経研究会 東京, 9.20, 1997

b. 国際学会

- 1) Takashima S, Arai Y, Mizuguchi M, Uchida Y:
Developmental and aging changes in the expression of glutamate receptor subunits and growth inhibitory factor in Down syndrome.
XIIIth International Congress of Neuropathology, Perth Australia, 9. 8, 1997
- 2) Tanaka H:
Prenatal tobacco and maldevelopment to the brain.
10th World Conference on Tobacco or Health, Beijing China, 8. 26, 1997
- 3) Itoh M, Kawahara H, Ohama E, Takashima S:
A morphological study of the brainstem in Fukuyama type congenital muscular dystrophy.
XIIIth International Congress of Neuropathology, Perth Australia, 9. 8, 1997
- 4) Fukumizu M, Obonai T, Takashima S:
The changes of serotonin-synthesizing neurons in the human brain stem with age and Down syndrome.
XIIIth International Congress of Neuropathology, Perth Australia, 9. 8, 1997
- 5) Motonaga K, Mori Y, Patterson D, Takashima S, Onodera K:
Overexpression of the peripherin in the brain of TsDn65 mice and its implication for Down's syndrome.
The 7th SCW21. 7 th International Workshop on human chromosome 21, Berlin Germany,
9. 12, 1997
- 6) Suzuki Y, Zhang Z, Shimozawa N, Miyazawa S, Usuda N, Toda S, Miyahara S, Takashima S, Orii T, Hashimoto T, Kondo N:
Prenatal diagnosis of D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (D-

II 研究業績

bifunctional protein) deficiency.

International Symposium · Crest Research Conference Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Disease, Fukuoka Japan, 3. 13, 1998

c. 一般学会

- 1) 高嶋幸男, 高崎二郎, 板倉敬乃, 田村弘志, 田中重則, 渡邊真紀 :
髄液中エンドトキシンと (1→3) —β—D—グルカンの二項目同時定量測定と意義.
第42回日本未熟児新生児学会, 那覇, 11. 29, 1997
- 2) 田中晴美 :
母親のタバコ喫煙による子供の異常発達に關与する要因.
第37回日本先天異常学会学術集会, 京都, 7. 14, 1997
- 3) 伊藤雅之, 渡邊祐基子, 和田圭司, 高嶋幸男 :
ヒト小脳におけるグルタミン酸トランスポーターEAAT 4 の発達.
第38回日本神経病理学会, 東京, 5. 26, 1997
- 4) 伊藤雅之, 大浜栄作, 高嶋幸男 :
ヒト正常発達脳のアポトーシス発現に關する検討.
第39回日本小児神経学会, 名古屋, 6. 6, 1997
- 5) 伊藤雅之, 小保内俊雅, 高嶋幸男, 松田潤一郎, 鈴木 治, 小倉淳郎, 大島章弘, 鈴木義之 :
β-galactosidase ノックアウトマウスの発達組織学的検討.
第37回日本先天異常学会, 京都, 7. 14, 1997
- 6) 伊藤雅之, 大浜栄作, 高嶋幸男 :
福山型先天性筋ジストロフィーの脳幹病変の検討.
第17回日本小児病理研究会, 大宮, 8. 2, 1997
- 7) 伊藤雅之, 伊住浩史, 長 博雪, 鈴木康之, 玉川公子, 高嶋幸男 :
骨硬化をともなった脳幹部神経膠芽腫の1例.
第27回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 9. 27, 1997
- 8) 岡 明, 高嶋幸男 :
ダウン症候群の神経細胞におけるcyclooxygenase 2 の年齢的発現.
第38回日本神経病理学会, 東京, 5. 28, 1997
- 9) 井合瑞江, 高嶋幸男 :
早期産児の大脳皮質・白質の発達.
日本乳児行動発達研究会 (赤ちゃん研究会), 東京, 4. 26, 1997
- 10) 井合瑞江, 出口貴美子, 高嶋幸男 :
早期産小児の大脳白質・皮質の発達と障害に關する検討.
第38回日本神経病理学会, 倉敷, 5. 28, 1997
- 11) 井合瑞江, 高嶋幸男, 橋本和広, 喜田善和, 竹内 豊 :
“Bright brain” の脳病理.
第33回日本新生児学会, 大宮, 7. 14, 1997
- 12) 小保内俊雅, 水口 雅, 高嶋幸男, 中山 宏 :
ダウン症候群とアルツハイマー型痴呆脳におけるBAK発現の検討.
第38回日本神経病理学会, 東京, 5. 27, 1997
- 13) 小保内俊雅, 高嶋幸男, 水田隆三, 山南貞夫, 西田 朗, 新見仁男 :

乳幼児突然死症候群患児（SIDS）の脳幹部におけるモノアミンに関する検討。

第100回日本小児科学会学術集会，東京，4.19,1997

- 14) 山内秀雄，加我牧子，Becker LE，高嶋幸男：

Cortical dysplasiaにおけるgrowth-associated protein GAP-43mRNAの異常発現について。

第39回日本小児神経学会，名古屋，6.6,1997

- 15) 小沢 浩，古莊純一，須貝研司，橋本俊顕，高嶋幸男：

側脳室周囲白質のMRI信号の発達と組織化学的变化。

第100回日本小児科学会学術集会，東京，4.19,1997

- 16) 小沢 浩，小保内俊雅，高嶋幸男：

皮質下白質軟化におけるフェリチン陽性グリアの検討。

第39回日本小児神経学会，名古屋，6.7,1997

- 17) 孟 淑珍，出口貴美子，荒井康裕，高嶋幸男：

出生前白質軟化における軸索および神経細胞障害について： β -amyloid precursor proteinの発現。

第39回日本小児神経学会，名古屋，6.7,1997

- 18) 福水道郎，小保内俊雅，高嶋幸男：

胎児期から老年期ヒト脳幹におけるセロトニン含有神経細胞の変化。

第39回日本小児神経学会，名古屋，6.7,1997

- 19) 出口貴美子，高嶋幸男：

脳室周囲白質軟化の皮質への影響 —neurofilamentの発現。

第33回日本新生児学会，大宮，7.14,1997

- 20) 出口貴美子，橋本和広，喜田善和，高嶋幸男：

脳室周囲白質軟化（PVL）の発生機序 —ミクログリアの働きとサイトカイン。

第42回日本未熟児新生児学会，那覇，11.28,1997

- 21) 大湯淳功，平野 悟，高嶋幸男：

過換気における脳内nitric oxideと脳血流動態。

第39回日本小児神経学会，名古屋，6.7,1997

- 22) 大湯淳功，小沢 浩，高嶋幸男，丸茂元三，浜井葉子，小林浩一，梁 英治，上妻志郎，岡井 崇，武谷雄二：

胎児仮死モデルヒツジ脳の免疫組織化学的検索 —amyloid precursor protein—。

第33回日本新生児学会，大宮，7.15,1997

- 23) 大湯淳功，高嶋幸男：

過換気における脳内nitric oxideと脳血流動態 —MK801投与による変化。

第33回日本新生児学会，大宮，7.15,1997

- 24) 大湯淳功，平野 悟，高嶋幸男：

過換気における脳内nitric oxideと脳血流動態。

第12回Brain Hypoxia研究会，東京，9.27,1997

- 25) 大湯淳功，高嶋幸男：

神経型一酸化窒素合成酵素（nNOS）含有神経細胞の発達と周産期脳障害発生への関連。

第42回日本未熟児新生児学会，那覇，11.29,1997

- 26) 武井章人，大湯淳功，高嶋幸男，星加明德：

幼若家兎てんかんモデルにおける脳循環および一酸化窒素動態の変化。

第39回日本小児神経学会，名古屋，6.6,1997

II 研究業績

- 27) 武井章人, 王傳育, 大湯淳功, 星加明德, 高嶋幸男：
てんかん児の過呼吸負荷試験における脳酸化状態 ～近赤外線分光法による検討～。
第4回医療用赤外線分光法研究会，横浜，10.25,1997
- 28) 武井章人, 斉藤 俊, 大湯淳功, 星加明德, 高嶋幸男：
新生児けいれんモデルの脳循環および脳内一酸化窒素とグルタミン酸の連続モニター。
第42回日本未熟児新生児学会，那覇，11.28,1997
- 29) 武井章人, 大湯淳功, 高嶋幸男, 星加明德：
カニン酸誘発けいれんモデルの脳循環および一酸化窒素動態におよぼすneuronal nitric oxide synthase阻害剤の影響。
第31回てんかん学会，京都，9.19,1997
- 30) 小沢愉理, 伊藤雅之, 小保内俊雅, 高嶋幸男：
乳幼児突然死症候群（SIDS）の基底核・間脳におけるカテコラミン作動性神経細胞の発達に関する検討。
第4回日本乳幼児突然死症候群（SIDS）研究会，東京，2.28,1998
- 31) 有井直人, 水口 雅, 高嶋幸男, 梶原真人：
ヒト大脳におけるfibroblast growth factor receptor-3 陽性細胞の発達。
第42回日本未熟児新生児学会，那覇，11.29,1997
- 32) 渡邊祐基子, 伊藤雅之, 和田圭司, 高嶋幸男：
新生児低酸素性虚血性脳症におけるEAAT4（excitatory amino acid transporter 4）の免疫組織化学的検討。
第39回日本小児神経学会，名古屋，6.7,1997
- 33) 渡邊祐基子, 伊藤雅之, 高嶋幸男：
新生児低酸素性虚血性脳障害の発症機序：グルタミン酸トランスポーターの免疫組織化学的検討。
第33回日本新生児学会，大宮，7.14,1997
- 34) 稲毛祐基子, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 伊丹真紀子, 浅沼勝美：
新生児の小脳クモ膜下出血による実質障害の発生機序に関する研究。
第42回日本未熟児新生児学会，那覇，11.29,1997
- 35) 斉藤 俊, 伊藤雅之, 高嶋幸男：
胎児・新生児脳におけるグルタミン酸トランスポーターGLT-1 発現の発達免疫組織化学的検討。
第42回日本未熟児新生児学会，那覇，11.29,1997
- 36) 伊住浩史, 内田洋子, 林 隆, 古川 漸, 高嶋幸男：
新生児に特有なpontosubicular necrosisの発生機序に関する研究。
第100回日本小児科学会学術集会，東京，4.19,1997
- 37) 伊住浩史, 高嶋幸男：
Pontosubicular neuron necrosisの発生機序に関する研究 ヒト橋のGluR2, 3発達と神経細胞死。
第38回日本神経病理学会，倉敷，5.28,1997
- 38) 金子断行, 貞森エリ子, 平野 悟, 高嶋幸男：
重症心身障害児への姿勢変換が脳循環へ与える影響。
第33回日本理学療法士学会，大宮，5.10,1997
- 39) 橋本和広, 竹内 豊, 喜田善和, 寒竹正人, 館野規子, 伊住浩史, 高嶋幸男：
Fetal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and micrencephalyの4例。
第39回日本小児神経学会，名古屋，6.7,1997

- 40) 夫 律子, 荻野暢子, 前田和寿, 福井理仁, 高嶋幸男 :
妊娠中期の母体ショック後に子宮内で神経学的異常所見を呈した胎児症例.
第33回日本新生児学会, 大宮, 7.14, 1997
- 41) 橋本正樹, 松田二三子, 藤垣義浩, 遠藤文香, 西田 朗, 高嶋幸男 :
好中球の接着蛋白について (第3報) 重症仮死を認めた新生児.
第33回日本新生児学会, 大宮, 7.15, 1997
- 42) 岩田欧介, 中村真一, 田村正徳, 井合瑞江, 高嶋幸男 :
生下時より自発呼吸を認めず著明な中枢神経, 筋萎縮を呈した姉弟例.
第18回新生児神経研究会 東京, 9.20, 1997
- 43) 王 傳育, 武井章人, 大湯淳功, 星加明徳, 高嶋幸男 :
てんかん児の過呼吸負荷試験における脳酸素化状態 ~近赤外線分光法による検討~.
第4回医用近赤外線分光法研究会 横浜, 10.25, 1997
- 44) 斉藤義朗, 花岡 繁, 福水道郎, 佐々木征行, 須貝研司, 橋本俊顕, 伊藤雅之, 岡 明 :
Lesch-Nyhan症候群の1剖検例.
第28回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 3.28, 1998
- 45) 熊田聡子, 林 雅晴, 鈴木香子, 水口 雅, 高嶋幸男, 森松義雄, 小田雅也 :
遺伝性小脳変性症における小脳皮質病変の検討.
第38回日本神経病理学会, 東京, 5.27, 1997
- 46) 佐藤昌代, 金子断行 :
重症心身障害児の呼吸障害に対する舌根沈下防止装具の試作.
第33回日本理学療法士学会, 大宮, 5.10, 1997
- 47) 水口 雅, 加藤光広, 山内秀雄, 池田和彦, 高嶋幸男 :
結節性硬化症の脳, 腎, 心組織におけるtubelin発現低下—免疫化学的・免疫組織化学的研究—.
第38回日本神経病理学会, 東京, 5.28, 1997
- 48) 樋浦 好, 小口弘毅, 出口貴美子, 高嶋幸男, 田所 衛 :
先天性水頭症および石灰化を認めた3姉妹例.
第42回日本未熟児新生児学会, 那覇, 11.29, 1997
- 49) 水口 雅, 加藤光広, 山内秀雄, 高嶋幸男 :
結節性硬化症の脳組織におけるtuberin発現の低下.
第39回日本小児神経学会, 名古屋, 6.6, 1997
- 50) 稲垣真澄, 加我牧子, 伊住浩史, 平野 悟, 難波栄二 :
低酸素下における脳幹聴覚誘発電位変化とストレス蛋白発現の関連性.
第39回日本小児神経学会, 名古屋, 6.6, 1997
- 51) 小牧宏文, 佐々木征行, 須貝研司, 橋本俊顕, 稲垣真澄, 加我牧子, 井合瑞江 :
先天型Pelizaeus-Merzbacher病の誘発電位.
第27回脳波・筋電図学会学術大会, 福岡, 11.20, 1997
- 52) 尾崎由佳, 佐々木香織, 椎木俊秀, 佐藤一樹, 岩松利至, 今井郁子, 大塚晴美, 藤崎和仁,
山中隆也, 篠崎郁子, 岡 明, 小保内俊雅 :
剖検肝組織より診断し得た新生児ヘルペスウイルスtype II感染症の1例.
第149回日本小児科学会千葉地方会, 千葉, 3.15, 1998
- 53) 牧野道子, 田辺雄三, 堀江 弘, 井合瑞江, 高嶋幸男 :
MRI上leukoencephalopathyを呈し、ミトコンドリアDNA3243変異を認めた12歳男児例.

II 研究業績

第17回日本小児病理研究会, 大宮, 8.2, 1997

C. 班会議発表

1) 高嶋幸男, 伊藤雅之 :

小児脳バンキングと脳障害研究.

厚生省厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「剖検脳等を用いた精神・神経疾患の発生機序と治療法に関する研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 1.9, 1998

2) 高嶋幸男, 井合瑞江, 岡 明 :

早期産児の大脳皮質と白質の発達と可塑性.

厚生省心身障害研究 心身障害児(者)の医療教育に関する総合的研究「脳性麻痺児(者)の治療とリハビリテーションに関する研究」班平成9年度班会議, 東京, 2.21, 1998

3) 高嶋幸男, 金子断行, 貞森エリ子, 平野 悟 :

重度脳性麻痺症例における呼吸運動障害と呼吸介助法の効果に関する換気力学的検討.

厚生省心身障害研究 心身障害児(者)の医療教育に関する総合的研究「脳性麻痺児(者)の治療とリハビリテーションに関する研究」班平成9年度班会議, 東京, 2.21, 1998

4) 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 2. マウスモデルにおける知見.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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9年度班会議, 東京, 12.3, 1997

5) 伊藤雅之, 河原仁志 :

福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)の神経伝達物質からみた脳幹病理・

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 12.1, 1997

6) 伊藤雅之, 井合瑞江, 加我牧子 :

ヒト大脳皮質シナプス形成, 障害と可塑性に関する研究 — 一次視覚野の発達免疫組織化学的検討—.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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」班平成9年度研究報告会, 東京, 12.5, 1997

7) 岡 明, 井合瑞江, 高嶋幸男 :

未熟児の脳室周囲白質軟化症(PVL)における軸索の再生と可塑性.

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「発達障害の早期発見とケアの大系化に関する研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 1.14, 1998

8) 岡 明, 伊藤雅之, 高嶋幸男 :

小児神経疾患脳における神経原性変化(NFT)とCyclooxygenase 2(COX 2)の早期発現.

厚生省長寿科学総合研究「早発老化の遺伝的、生物学的研究」班平成9年度班会議, 東京, 1.16, 1998

9) 井合瑞江, 出口貴美子, 岡 明, 高嶋幸男 :

PVL症例の大脳皮質・白質の発達と可塑性.

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「発達障害の早期発見とケアの大系化に関する研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 11.1, 1997

10) 井合瑞江, 伊藤雅之, 稲垣真澄, 加我牧子 :

発達期に感覚障害を発症する疾患の脳病変に関する研究 —脳幹聴覚伝導路におけるparvalbuminの免疫組織化学的発達。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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」班平成9年度班会議，東京，12.5,1997

11) 小保内俊雅，高嶋幸男：

脳カタコラミン作動性ニューロンの発達異常と突然死。

厚生省厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）「発達期脳障害における神経伝達機構の解析とその治療に関する研究」班平成9年度班会議，東京，3.11,1998

12) 大湯淳功，平野 悟，高嶋幸男：

幼若脳における虚血性脳障害の発生機序に関する実験的研究 —過換気における脳内nitric oxideと脳血流動態—。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「発達期の脳における循環代謝障害に関する研究」班平成9年度班会議，東京，12.5,1997

13) 稲毛祐基子，伊藤雅之，和田圭司，高嶋幸男：

新生児の低酸素性虚血性脳障害とクモ膜下出血による小脳実質障害の発生機序に関する研究：グルタミン酸トランスポーターの免疫組織化学的検討。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「発達期の脳における循環代謝障害に関する研究」班平成9年度班会議，東京，12.5,1997

14) 小野寺一清，元永耕三：

ダウン症モデルマウス（Ts65Dn）におけるペリフェリンの過剰発現とダウン症における意義。

厚生省長寿科学総合研究「早発老化の遺伝的、生物学的研究」班平成9年度班会議，東京，1.16,1998

15) 鈴木義之，楚 建強，後藤泰徳，大島章弘，松田潤一郎，鈴木治，高嶋幸男，伊藤雅之：

神経遺伝病における脳障害の成因と治療。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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9年度研究報告会，東京，12.45,1997

16) 大島章弘，鈴木義之，楚 建強，松田潤一郎，鈴木治，小倉淳郎，高嶋幸男，伊藤雅之：

β -ガラクトシドーシスの病態と治療。

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」班平成9年度研究班会議，東京，12.17,1997

17) 水戸 敬，小保内俊雅，伊藤雅之：

重症心身障害児（重症児）の脳幹におけるtryptophan hydroxylaseの発現。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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9年度研究班会議，東京，12.4,1997

18) 水口 雅，高橋 均，加藤光広，高嶋幸男：

大脳皮質結節性病変の研究 —結節性硬化症と皮質異形成—。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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9年度研究班会議，東京，12.4,1997

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月より新たに藤山君（研究生：東北大学大学院生）、泉君（研究生：北海道大学大学院生、3月まで）および前村君（研究生：長崎大学大学院生、12月まで）を迎え、7月には黒田君がCOE特別研究員として（武蔵病院レジデントより）、3月には川口さんがセンター研究補助員として加わった。一方、1月いっぱい佐藤君（研究生：鹿児島大学大学院生）が、3月には戸田君（研究生：東北大学大学院生）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）が帰学した。また本年4月より、高橋室長がサンメディック（株）に、林君（流動研究員／COE特別研究員）が三菱化学生命科学研究所に転出した。このほか、梶井研究員、海野さん（センター研究員）、山本君（科学技術特別研究員）、平岡君（流動研究員／COE特別研究員）、浅川さん・金田さん・栗田さん（センター研究補助員）が昨年度に引き続いて常勤的活動を行い、客員研究員、併任研究員の方々から多くの支援を受けた。平成9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抗精神病薬抵抗性症状の分子機構の解明をめざしている。昨年度までに、PCPを投与したラットの脳内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見だし、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情報処理系の異常が関係する可能性を示唆した。そこで今年度は、このような情報処理系を構築する分子を明らかにする目的で、RNA arbitrarily primed PCR（RAP-PCR）法により大脳新皮質において生後発達に伴ってPCPに対する応答が変化する遺伝子の検索を進めた。

[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。逆耐性の分子機構を明らかにするため、逆耐性が生後発達の一定時期以降に形成される現象に着目し、昨年度までにRAP-PCR法を用いて大脳皮質からクローニングした、逆耐性が形成され始める発達期からメトアンフェタミンへの応答性が変化する未知遺伝子群の一次構造の解析を進めた。一方、NMDA受容体R2Bサブユニット遺伝子に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによって、メトアンフェタミンによる逆耐性現象の形成が阻害されることを見出し、逆耐性現象の基礎にNMDA受容体サブグループを介する情報処理系が関与す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co-agonistであるD-セリン（グリシン調節部位を刺激）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。本年度は、1）D-セリンがグリア由来の培養細胞C6グリオーマ細胞に取り込まれること、2）細胞外液中のD-セリン濃度がGABA系による調節を受けること、などを明らかにした。また、Xenopus oocyteの発現クローニング系を用いて、D-セリンの取り込みに関与する分子の検索を行った。

（部長 西川 徹）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Matoba M, Tomita U, Nishikawa T:
Characterization of 5, 7-dichlorokynurenate-insensitive D-[³H] serine binding to synaptosomal fraction isolated from rat brain tissues.
J Neurochem 69: 399-405, 1997
- 2) Takahashi K, Hayashi F, Nishikawa T:
In vivo evidence for the link between L- and D-serine metabolism in rat cerebral cortex.
J Neurochem 69: 1286-1290, 1997
- 3) Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, Iwama H, Nishikawa T, Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K:
Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1.
Science 276: 1699-1702, 1997
- 4) Shirayama Y, Takahashi K, Nishikawa T:
Uncompetitive inhibition of [³H]-1, 3-di-*o*-tolyl-guanidine-defined σ binding sites by desipramine, propranolol and alprenolol in rat brain.
Eur J Pharmacol 331: 319-323, 1997
- 5) Hayashi F, Takahashi K, Nishikawa T:
Uptake of D- and L- serine in C 6 glioma cells.
Neurosci Lett 239: 85-88, 1997
- 6) Sato D, Umino A, Kaneda K, Takigawa M, Nishikawa T:
Developmental changes in distribution patterns of phencyclidine-induced c-Fos in rat forebrain.
Neurosci Lett 239: 21-24, 1997

b. 著書

- 1) 西川 徹, 黒田安計:
2. 精神分裂病の生物学 I 精神分裂病と躁うつ病.
専門医のための精神医学レビュー'98 —最新主要文献と解説— (風祭元編) pp. 13-19, 総合医学社, 東京, 1997

c. 総説

- 1) 西川 徹:
現状と展望 特集「精神分裂病の最先端」.
ブレインサイエンス 8:365-368, 1997
- 2) 西川 徹, 海野麻未, 梶井 靖, 橋本隆紀, 戸田重誠, 佐藤大輔, 平岡秀一, 掛山正心:
分裂病の成因は薬理・生化学的アプローチから解明されるか 特集「分裂病成因解明の方略」.
精神科治療学 12:617-623, 1997
- 3) 西川 徹, 橋本隆紀:
薬物依存 「シナプス—可塑性」.
Clinical Neuroscience 94: 1158-1161, 1997
- 4) 平岡秀一, 梶井 靖, 海野麻未, 西川 徹:

II 研究業績

精神分裂病の動物モデル 特集「精神分裂病の最先端」.

ブレインサイエンス 8:399-407, 1997

5) 山本直樹, 西川 徹:

記憶と情動の連関とその異常 —自閉症例からの考察—.

Psychiatry Today 20: 5, 1997

d. その他

1) 掛山正心, 橋本隆紀, 平岡秀一, 梶井 靖, 西川 徹:

NMDA受容体サブユニットmRNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるmethamphetamine逆耐性現象の形成阻害.

財団法人精神神経系薬物治療研究基金研究年報 29:32-36, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 西川 徹:

分裂病の成因解明への薬理的アプローチ —精神分裂病の成因解明のストラテジー—.

日本大学医学部「医学研究最前線シンポジウム」, 東京, 6.5, 1997

2) 西川 徹:

精神分裂病の分子異常へのアプローチ.

平成9年度生理学研究所研究会: 情動・記憶・意欲をいかにとらえるか, 岡崎, 9.20, 1997

3) 西川 徹:

精神障害の分子機構の解明と新しい予防・治療法の開発 第5分野: 健康保持の基礎としての生体防御機構の解明.

ヒューマンサイエンス基礎研究事業官民共同プロジェクト研究成果(第IV期)シンポジウム, 東京, 3.19, 1998

b. 国際学会

1) Hashimoto T, Kajii Y, Yamamoto N, Nishikawa T:

Psychostimulant-induction of tissue plasminogen activator mRNA in rat brain.

27th Annual Meeting: Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10. 26, 1997

2) Kajii Y, Ninomiya D, Kato M, Mizuguchi M, Saji M, Katsumoto T, Ohno K, Takashima S, Onodera K:

Expression of a tyrosine kinase-like molecule in rat hippocampus after ischemia.

27th Annual Meeting: Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10. 29, 1997

3) Sato D, Umino A, Kaneda K, Kuroda Y, Nishikawa T:

Effects of neuroleptics on phencyclidine-induced c-fos expression in rat brain.

27th Annual Meeting: Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10. 29, 1997

c. 一般学会

1) 橋本隆紀, 梶井 靖, 西川 徹:

中枢刺激薬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のmRNA発現.

第20回日本神経科学大会, 仙台, 7.18, 1997

- 2) 林 文彦, 山本直樹, 前村謙治, 富田 麗, 高橋勝宣, 西川 徹 :
 ラットC6グリオーマ細胞における $[^3\text{H}]$ D-セリンの取り込み.
 第70回日本生化学会, 金沢, 9.25, 1997
- 3) 掛山正心, 橋本隆紀, 平岡秀一, 梶井 靖, 新井康允, 西川 徹 :
 Methamphetamine反復投与による行動変化に対するNMDA受容体遺伝子アンチセンスの影響.
 第20回日本生物学的精神医学会, 北九州市, 3.28, 1998

C. 班会議発表

- 1) 梶井 靖, 平岡秀一, 戸田重誠, 佐藤大輔, 橋本隆紀, 西川 徹 :
 メトアンフェタミンによる感受性亢進現象に関与する遺伝子の検索.
 厚生省厚生科学研究費補助金(麻薬等対策総合研究事業)「乱用薬物の有害性及び依存メカニズムに関する研究」班平成8年度研究報告会, 仙台, 4.11, 1997
- 2) 佐藤大輔, 海野麻未, 金田小幸, 西川 徹 :
 フェンサイクリジンによる脳内c-fos遺伝子発現の発達に伴う変化.
 厚生省厚生科学研究費補助金(麻薬等対策総合研究事業)「乱用薬物の有害性及び依存メカニズムに関する研究」班平成8年度研究報告会, 仙台, 4.11, 1997
- 3) 掛山正心, 橋本隆紀, 梶井 靖, 西川 徹 :
 NMDA受容体サブユニットmRNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるmethamphetamine逆耐性現象の形成阻害.
 財団法人精神神経系薬物治療研究基金設立30周年記念研究報告会, 東京, 12.5, 1997
- 4) 山本直樹, 高橋勝宣, 林 文彦, 岩間久行, 前村謙司, 土田英人, 唐澤秀治, 西川 亮, 松谷雅生, 海野麻未, 黒田安計, 西川 徹 :
 内性D-セリンの脳内代謝の解明と抗精神病薬抵抗性分裂病症状の治療への応用に関する研究.
 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9年度研究報告会, 東京, 12.16, 1997
- 5) 西川 徹, 梶井 靖, 平岡秀一, 海野麻未, 佐藤大輔, 戸田重誠, 掛山正心, 藤山 航, 泉 剛, 金田小幸, 黒田安計 :
 分裂病様症状発現薬に対する応答が発達依存的に変化する遺伝子の探索.
 厚生省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の分子生物学的研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 12.16, 1997
- 6) 梶井 靖, 掛山正心, 戸田重誠, 平岡秀一, 佐藤大輔, 藤山 航, 泉 剛, 金田小幸, 海野麻未, 西川 徹 :
 逆耐性現象の形成に関与する遺伝子の検索.
 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9年度研究報告会, 東京, 12.18, 1997
- 7) 西川 徹, 梶井 靖, 橋本隆紀, 掛山正心, 戸田重誠, 佐藤大輔, 藤山 航, 泉 剛, 金田小幸, 海野麻未, 黒田安計 :
 中枢刺激薬による行動感作の形成に関与する遺伝子の検索.
 厚生省厚生科学研究費補助金(麻薬等対策総合研究事業)「乱用薬物の有害性及び依存メカニズムに関する研究」班平成9年度研究報告会, 仙台, 2.7, 1998

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。今年度は人事面で、神経研究所の前身である国立武蔵療養所神経センターの発足以来20年近くにわたって勤めてこられた吉田瑞子室長が10年3月31日付けをもって定年退官され、同じく長年にわたって勤めてこられた松井京子センター研究員が9年8月末で退職された。両氏の長年の貢献に感謝の意を表したい。なお、吉田室長は研究が終了するまでしばらく客員研究員として在籍する予定である。その他の人事では原田知加子さんが研究生として、上地さりさんがセンター研究員として今年度新たに参加した。浅野敦子さん、洲鎌盛一君、浜崎浩子さんも不定期の来所であるが新研究生として在籍した。また、流動研究員の前野愉さんが8月に、酒井君が11月に、科学技術特別研究員の渡瀬君が3月にそれぞれペンシルバニア大学、南フロリダ大学、バイラー医科大学に留学した。とりわけ渡瀬君には、四部が新体制になって以来発生工学的研究を中心に四部の土台を支えてくれた業績に感謝する。各人の留学先での健闘を期待したい。その他、内部においては山田君が流動研究員に職分変更し、前野愉君は新技団の科学技術特別研究員に採用された。また、群馬大学医学部3年次の悦永 亨君が選択基礎医学実習生として夏休みに大学から派遣された。

研究面でも大きな進展があった。着任以来5年間部員の一丸となった実験の蓄積が実り、ノックアウトマウスの作製や新規受容体作用薬の発見などの成果がmajor journalに掲載された。詳しいリストは次項を参照されたい。具体的な研究の進展は以下の通りである。

- 1) 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、山田君、和田君さん、渡瀬君、前野愉さん、前野浩君、飯島君、原田君、原田さん、上地さんが主に参加した。グルタミン酸トランスporterあるいはボンベシン受容体欠損マウスの表現型の解析が所内外の多数の研究者との共同研究のもとに進行し、それぞれグルタミン酸興奮毒性の個体モデル、中枢性の代謝障害、行動障害の個体モデルとして有用である結果を得た。
- 2) 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、松井さん、渡瀬君、竹尾君、西郷君、原田君が主に参加した。AMPA型グルタミン酸受容体に特異的な新規リガンド、PEPA、の開発・解析が関口室長を中心に行われ、ゴールドンカンファレンスでも共同研究者からその成果が紹介された。外部との共同研究を引き続き行っている。また、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。
- 3) 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西郷君、酒井君が主に行なった。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。また当研究所で見出された新しいtremblerマウスの遺伝子変異の同定に関しモデル動物開発部と共同で論文を発表した。
- 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の筋崩壊機構に関する長年の研究成果をまとめて論文に発表し退官に花を添えた。

ポジショナルクローニングからノックアウトマウスまで、あるいは分子生物学から電気生理学・行動科学までを網羅した総合戦略的な長期研究プロジェクトを進めるべく部を運営してきたが、5年余が経過し、成果をまとめて論文として発表することが出来た。運よくマスコミにも取り上げられ四部の研究が一般にも紹介されたのは喜びである。また、所内においては神経研究所の特性をいかし多数の部との共同研究も実りをあげてきた。内外の多数の人々によって四部の研究が支えられていることを念頭に置きつつ今後の一層の発展を誓いたい。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) Suh JG, Takai S, Yamanishi T, Kikuchi T, Folz RJ, Tanaka K, Oh YS, Wada K:
Sequence analysis, tissue expression and chromosomal localization of a mouse secreted superoxide dismutase gene.
Mol Cells 7: 204-207, 1997
- 2) Suh JG, Ichihara N, Saigoh K, Nakabayashi O, Yamanishi T, Tanaka K, Wada K, Kikuchi T:
An in-frame deletion in peripheral myelin protein-22 gene causes hypomyelination and cell death of the Schwann cells in the new trembler mutant mice.
Neuroscience 79: 735-744, 1997
- 3) Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, Iwama H, Nishikawa T, Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K:
Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1.
Science 276: 1699-1702, 1997
- 4) Sekiguchi M, Fleck MW, Mayer ML, Takeo J, Chiba Y, Yamashita S, Wada K:
A novel allosteric potentiator of AMPA receptors: 4-[2-(phenylsulfonylamino) ethylthio]-2,6-difluoro-phenoxyacetamide.
J Neurosci 17: 5760-5771, 1997
- 5) Ohki-Hamazaki H, Wada E, Matsui K, Wada K:
Cloning and expression of the neuromedin B receptor and the third subtype of bombesin receptor genes in the mouse.
Brain Res 762: 165-172, 1997
- 6) Maeno-Hikichi Y, Tanaka K, Shibata T, Watanabe M, Inoue Y, Mukainaka Y, Wada K:
Structure and functional expression of the cloned mouse neuronal high-affinity glutamate transporter.
Mol Brain Res 48: 176-180, 1997
- 7) Wada E, Watase K, Yamada K, Ogura H, Yamano M, Inomata Y, Eguchi J, Yamamoto K, Sunday ME, Maeno H, Mikoshiha K, Ohki-Hamazaki H, Wada K:
Generation and characterization of mice lacking gastrin releasing peptide receptor.
Biochem Biophys Res Commun 239: 28-33, 1997
- 8) Itoh M, Watanabe Y, Watanabe M, Tanaka K, Wada K, Takashima S:
Expression of a glutamate transporter subtype, EAAT 4, in the developing human cerebellum.
Brain Res 767: 265-271, 1997
- 9) Yoshida M, Matsuzaki T, Date M, Wada K:
Skeletal muscle fiber degeneration in mdx mice induced by electrical stimulation.
Muscle Nerve 20: 1422-1432, 1997
- 10) Ohki-Hamazaki H, Watase K, Yamamoto K, Ogura H, Yamano M, Yamada K, Maeno H, Imaki J, Kikuyama S, Wada E, Wada K:
Mice lacking bombesin receptor subtype-3 develop metabolic defects and obesity.
Nature 390: 165-169, 1997
- 11) Shibata T, Yamada K, Watanabe M, Ikenaka K, Wada K, Tanaka K, Inoue Y:

II 研究業績

Glutamate transporter GLAST Is expressed in the radial glia-astrocyte lineage of developing mouse spinal cord.

J Neurosci, 17: 9212-9219, 1997

- 12) Watase K, Hashimoto K, Kano M, Yamada K, Watanabe M, Inoue Y, Okuyama S, Sakagawa T, Ogawa S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K, Tanaka K:

Motor discoordination and increased susceptibility to cerebellar injury in GLAST mutant mice.

Eur J Neurosci 10: 976-988, 1998

- 13) Tanaka J, Ichikawa R, Watanabe M, Tanaka K, Inoue Y:

Extra-junctional localization of glutamate transporter EAAT 4 at excitatory Purkinje cell synapses.

Neuroreport 8: 2462-2464, 1997

- 14) Hirano T, Morimoto K, Yamamoto Y, Sato H, Watanabe T, Sato K, Sato S, Yamada N, Tanaka K, Suwaki H:

Time-dependent and regional expression of GABA transporter mRNAs following amygdala-kindled seizures in rats.

Mol Brain Res 54: 49-55, 1998

- 15) Yamashita H, Kawakami H, Zhang YX, Tanaka K, Nakamura S:

Effect of amino acid ergot alkaloids on glutamate transport via human glutamate transporter hGluT-1.

J Neurol Sci 155: 31-36, 1998

c. 総説

- 1) 和田圭司 :

太らない遺伝子.

Medical Technology 26: 109-110, 1998

- 2) 和田圭司 :

てんかんとグルタミン酸トランスポーター：遺伝子欠損マウスを中心に.

蛋白質核酸酵素 43:244-250, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Mayer LM, Sekiguchi M, Fleck MW, Wada K:

Subunit and splice variant selective allosteric modulator of AMPA receptors.

Gordon Research Conference on Excitatory Amino Acids and Brain Function, New Hampshire USA, 6. 29, 1997

- 2) Sekiguchi M, Mayer ML, Wada K:

The third line of positive allosteric modulations of AMPA receptors.

Satellite Symposium on "Slow Synaptic Responses and Modulation" of the 75th annual Meeting of The Japanese Physiological Society, Kanazawa Japan, 3. 31, 1998

- 3) 和田圭司 :

ボンベシン受容体サブタイプ3欠損マウスにおける肥満と代謝異常.

第35回日本臨床代謝学会学術総会シンポジウム「脂肪細胞の分子生物学と病態」,

東京, 3. 6, 1998

4) 和田圭司 :

個体を用いた哺乳類ボンベシン受容体の生理的・病態生理的役割の解明.

ヒューマンサイエンス基礎研究事業官民共同プロジェクト研究成果シンポジウム (第IV期),
東京, 3. 19, 1998

5) 田中光一, 渡瀬 啓, 和田圭司, 岩間久行, 西川 徹, 山田恵子, 渡辺雅彦, 真鍋俊也 :

新しいてんかんモデルとしてのグルタミン酸トランスポーター欠損マウスの作成.

第31回日本てんかん学会神経科学セッション「てんかんへの神経薬理的接近」,
京都, 9. 18, 1997

6) 田中光一 :

グルタミン酸トランスポーターの機能.

第33回脳のシンポジウム「トランスポーター」, 広島, 3. 11, 1998

b. 国際学会

1) Watase K, Hashimoto K, Kano M, Yamada K, Watanabe M, Inoue Y, Okuyama S, Sakagawa T,
Hori S, Takimoto M, Wada K, Tanaka K:

Targeted disruption of the murine GLAST gene.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 26, 1997

2) Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, Iwama H, Nishikawa T,
Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K:

Targeted disruption of the murine GLT-1 gene.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 26, 1997

3) Sekiguchi M, Fleck MW, Mayer ML, Takeo J, Chiba Y, Yamashita S, Wada K:

Allosteric potentiator of recombinant AMPA currents by a novel sulfonylamino compound.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 27, 1997

4) Takeo J, Yamashita S, Fleck MW, Mayer ML, Morimoto T, Harada T, Wada K, Sekiguchi M:

Actions of a novel AMPA receptor allosteric potentiator upon cultured rat neurons.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 27, 1997

5) Harada T, Harada C, Watanabe M, Okuyama S, Sakagawa T, Watase K, Wada K, Tanaka K:

Glutamate transporter of retinal glial cells plays crucial role in glutamate clearance.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 28, 1997

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

Expression of glutamate transporter GLAST from radial glia to astrocyte in developing spinal cord.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 28, 1997

7) Tanaka J, Ichikawa R, Watanabe M, Nagashima M, Tanaka K, Inoue Y:

Extrajunctional localization of glutamate transporter EAAT 4 at parallel fiber and climbing fiber synapses in cerebellar Purkinje cells.

27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 28, 1997

c. 一般学会

1) 山田一之, 浜崎浩子, 和田圭司 :

II 研究業績

NMBR欠損マウスの餌探索行動の解析.

第57回日本動物心理学会大会, 大津, 4.27, 1997

- 2) 田中光一, 渡瀬 啓, 和田圭司, 岩間久行, 西川 徹, 山田恵子, 渡辺雅彦:
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機能解析.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.14, 1997
- 3) 山西敏之, 西郷和真, 酒井喜久, 清澤秀孔, 田中光一, 和田圭司:
Gracile axonal dystrophy (gad) マウスの責任遺伝子単離の試み.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 1997
- 4) 松井隆明, 関口正幸, 和田圭司, 西川 徹:
D-アミノ酸によるNMDA受容体活性増強に関する薬理学的検討.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 1997
- 5) 伊藤雅之, 稲毛祐基子, 和田圭司, 高嶋幸男:
ヒト小脳におけるグルタミン酸トランスポーターEAAT 4 の発達.
第38回日本神経病理学会総会, 東京, 5.26, 1997
- 6) 渡辺祐基子, 伊藤雅之, 和田圭司, 高嶋幸男:
新生児低酸素性虚血性脳症におけるEAAT 4 の免疫組織化学的検討.
第39回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 7) 田中光一, 渡瀬 啓, 和田圭司, 岩間久行, 山田恵子, 渡辺雅彦, 橋本浩一, 狩野方伸,
真鍋俊也:
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製と機能解析.
第20回日本神経科学大会, 仙台, 7.16, 1997
- 8) 田中 淳, 山田恵子, 渡辺雅彦, 田中光一, 和田圭司, 井上芳郎:
プルキンエ細胞棘突起におけるグルタミン酸トランスポーターEAAT 4 の局在.
第20回日本神経科学大会, 仙台, 7.17, 1997
- 9) 浜崎浩子, 渡瀬 啓, 山本和俊, 小倉博雄, 山野真利子, 山田一之, 前野浩巳, 和田恵津子,
和田圭司:
ボンベシン様ペプチド受容体BRS-3欠損マウスにおける代謝異常と肥満.
第20回日本神経科学大会, 仙台, 7.17, 1997
- 10) 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.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

d. その他

1) Sekiguchi M:

A novel allosteric potentiator for AMPA receptors.

Seminar series of National Institute of Child Health and Human Development, NIH, Bethesda,
MD USA, 4.2, 1997

2) 田中光一:

グリア型グルタミン酸トランスポーターによるシナプス伝達の制御.

第4回シナプスの形成・維持・可塑性研究会, 岡崎, 12.10, 1997

C. 班会議発表

1) 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9年度第1回合同研究分科会, 9.16, 1997

2) 和田圭司：

自律神経機能異常モデルマウス開発の試み.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「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」班平成9年度班会議, 12.4, 1997

3) 吉田瑞子, 和田圭司：

mdxマウス血液中の K^+ , Ca^{2+} 濃度とそれに対するNaClの影響.

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9年度班会議, 12.6, 1997

4) 関口正幸, 和田圭司：

脳グルタミン酸受容体キネティクス修飾物質PEPAの分子薬理.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の分子生物学的研究」班平成9年度班会議, 12.16, 1997

5) 和田圭司：

哺乳類ボンベシン様ペプチド受容体システムを利用した疾患モデルの開発.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」平成9年度総合班会議, 1.16, 1998

6) 和田圭司：

新しい肥満モデルマウスの作製と早発老化研究への応用.

厚生省長寿科学総合研究「早発老化」平成9年度研究報告会, 1.16, 1998

7) 和田圭司：

神経回路網の維持及び調節に関わる分子機構の解明.

科学技術庁「高次脳機能の分子機構解明に向けた基盤技術の開発に関する研究」平成9年度第2回合同研究分科会, 3.13, 1998

8) 田中光一：

興奮毒性による神経細胞死におけるグルタミン酸トランスポーターの役割.

文部省重点領域研究「神経細胞死制御」平成9年度班会議, 12.12, 1997

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代謝異常症の病態解明と治療法の開発研究を目的として研究を行っている。

平成9年度の研究のテーマと成果は以下のごとくである。

1) 羊膜細胞 (HAE) の細胞生物学的特徴とその細胞療法研究

HAEにおけるカテコールアミンおよびアセチルコリン代謝の存在を、生化学的、細胞生物学的に証明した。また種々のニューロン、グリア細胞マーカーの発現について細胞生物学的に証明した。実験動物(猿, ラット, マウス)を用いたHAE移植実験により、宿主における移植細胞の生着を確認した。HAE細胞の分化、誘導の実験および種々の栄養因子の効果についての基礎実験を行った。

2) 神経系変性代謝異常症の遺伝子クローニングと機能解析

ユニークコーディング配列のエンリッチ法とmicrodissection法の応用と開発を進めてきた。特定の染色体領域もしくは染色体領域内のコーディング配列を単離すること、そしてコーディング配列をエンリッチできたことより、疾患関連遺伝子の単離に大きく前進した。

Canavan病患者に本邦初の遺伝子変異を見出した。横紋筋融解を呈したCPTII欠損症患者に新しい遺伝子変異を見出した。

3) Acid maltase欠損症の遺伝子治療を目指した基礎研究

ヒトacid maltase遺伝子を発現するアデノウイルスベクターをacid maltase欠損ウズラに投与した際のヒトacidmaltaseの発現とグリコーゲンの蓄積の改善を確認し、その効果の持続などを詳細に検討した。

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カスパーゼ3 mRNA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。活性カスパーゼ3に対する特異抗体を作成し、神経発生過程での細胞死におけるカスパーゼ3活性化の関与を明らかにした。

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) Thangavel R, Surendran S, Elwan M.A,

(外来研究員) 横山 安伸, 浦瀬 香子

(客員研究員) 青木 継稔, 桜庭 均, 新井 一, 屋田 修

(併任研究員) 佐々木征行, 石井 澄和, 佐藤 充, 蜂谷 紀之, 絵野 沢伸, 奥山 虎之

(センター研究員) 大杉 圭子, 田代 俊子, 高鹿 依子, 藤田恵理子

(研究生) 新井 幸男, 有本 潔, 石井 俊, 石浦 嘉人, 岩崎 裕治, 垣下 浩二
金澤 直美, 木下名菜子, 小林 恵子, 角田 弘之, 松浦 恵子, 右田 真
飛田 高考, 武笠 毅, 三保 泰子, 祖山 晃子, 江頭 潤, 塚原 俊文
宮本 和幸

(研究助手) 川西 桂子, 和氣 佳代, 松延 康, 小今井恵子, 小島木綿子

(部長 桜川宣男)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Elwan MA, Sakuragawa N:
Evidence for synthesis and release of catecholamines by human amniotic epithelial cells.
Neuroreport 8: 3435-3438, 1997
- 2) Sakuragawa N, Misawa H, Ohsugi K, Kakishita K, Ishii T, Thangavel R, Tohyama J, Elwan MA, Yokoyama Y, Okuda O, Arai H, Ogino I, Sato K:
Evidence for active acetylcholine metabolism in human amniotic epithelial cells: applicable to intracerebral allografting for neurologic disease.
Neurosci Lett 232: 53-56, 1997
- 3) Yokoyama Y, Ohsugi K, Kozaki T, Sakuragawa N:
Microdissection-mediated selection of chromosome region-specific cDNAs.
Cytogenet Cell Genet 77: 192-196, 1997
- 4) Tohyama J, Tsunoda H, Sakuragawa N:
Characterization of human amniotic epithelial cells transformed with origin-defective SV40T-antigen gene.
Tohoku J Exp Med 182: 75-82, 1997
- 5) Ikeda K, Tohyama J, Tsujino S, Sato K, Oono T, Arata J, Endo F, Sakuragawa N:
Amelioration of prolidase deficiency in fibroblasts using adenovirus mediated gene transfer.
Jpn J Hum Genet 42: 401-408, 1997
- 6) Kobayashi K, Tsujino S, Ezoe T, Hamaguchi H, Nihei K, Sakuragawa N:
A missense mutation (I 143T) in a Japanese patient with Canavan disease.
Hum Mutat (suppl) 1: S308-S309, 1998
- 7) Aikoh H, Sasaki M, Sugai K, Yoshida H, Sakuragawa N:
Effective immunoglobulin therapy for brief tonic seizures in methylmalonic acidemia.
Brain Dev 19: 502-505, 1997.
- 8) Kinoshita H, Sakuragawa N, Tada H, Osaka K, Naito E, Kuroda Y:
Recurrent muscle weakness and ataxia in thiamine responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency.
J Child Neurol 12: 141-144, 1997.
- 9) El-Schahawi M, Bruno C, Tsujino S, Sarrazin AM, Shanske S, LeRoux MG, DiMauro S:
Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myophosphorylase deficiency.
Neuromuscul Disord 7: 81-83, 1997
- 10) Mukasa T, Urase K, Momoi YM, Kimura I, Momoi T:
Specific expression of CPP 32 in sensory neurons of mouse embryos and activation of CPP 32 in the apoptosis induced by a withdrawal of NGF.
Biochem Biophys Res Commun 231: 770-774, 1997
- 11) Mukasa T, Kouroku Y, Tsukahara T, Momoi Y.M, Kimura I, Momoi T:
Wortmannin enhances CPP32-like activity during neuronal differentiation of P 19 embryonal carcinoma cells induced by retinoic acid.
Biochem Biophys Res Commun 232: 192-197, 1997

II 研究業績

- 12) Fujita E, Khoroku Y, Urase K, Tsukahara T, Momoi MY, Kumagai H, Takemura T, Kuroki T, Momoi T:
Involvement of Sonic hedgehog in the cell growth of LK-2 cells, human lung squamous carcinoma cells.
Biochem Biophys Res Commun 238: 658-664, 1997
- 13) Yamagata T, Tsuru T, Momoi MY, Suwa K, Nozaki Y, Mukasa T, Ohashi H, Fukushima Y, Momoi T:
Genome organization of human 48kDa oligosaccharyltransferase.
Genomics 45: 535-540, 1997

b. 著書

- 1) DiMauro S, Servidei S, Tsujino S:
Disorders of carbohydrate metabolism: glycogen storage diseases.
The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease (ed. by Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL), 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Boston, pp. 1067-1097, 1997

c. 総説

- 1) 桜川宣男:
各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患；Bardet-Biedl症候群。
日本臨床（別冊）領域別症候群シリーズ 17:155-158, 1997
- 2) 桜川宣男:
精神遅滞と遺伝性代謝病。
精神医学レビュー —精神遅滞の精神医学— 23:32-40, 1997
- 3) 桜川宣男:
痙攣を伴う小児の遺伝性代謝疾患と治療法の開発研究。
医学のあゆみ 183:43-47, 1997
- 4) 小林恵子, 桜川宣男:
Canavan病（aspartoacylase欠損症）。
日本臨床（別冊）領域別症候群シリーズNo. 18 先天代謝異常症候群 pp. 385-388, 1998
- 5) 新井幸男, 桜川宣男:
ヒポキサンチン—グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症。
日本臨床（別冊）領域別症候群シリーズNo. 18 先天代謝異常症候群 pp. 460-463, 1998
- 6) 辻野精一:
a-グルコシダーゼ欠損症の遺伝子診断。
医学のあゆみ 181:477-480, 1997
- 7) 辻野精一:
ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症。
日本臨床（別冊）領域別症候群シリーズNo. 18 先天代謝異常症候群 pp. 70-73, 1998
- 8) 辻野精一:
ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症。
日本臨床（別冊）領域別症候群シリーズNo. 18 先天代謝異常症候群 pp. 74-76, 1998
- 9) 高鹿依子, 藤田恵理子, 浦瀬香子, 桃井 隆:

Shh-PTCシグナルと上皮がんの分子機構.

細胞工学 16:706-713, 1997

- 10) 藤田恵理子, 桃井 隆 :

癌抑制遺伝子としてのPTC.

実験医学 15:143-147, 1997

d. その他

- 1) Sakuragawa N, Thangavel R, Ishii T, Ikeda K, Okuda O, Ogino I :

Expression of multipotential neural stem cell markers in human amniotic epithelial cells and transplantation to the rat brain of these cells genetically modified with adenovirus.

Neurochem Res 22: 906, 1997

- 2) Sakuragawa N, Thangavel R, Ohsugi K, Ishii T, Kakishita K, Misawa H, Okuda O, Ogino I, Arai H, Sato K :

Human amniotic epithelial cells with acetylcholine metabolism are applicable for intracerebral allografting to treat neurological diseases.

Ann Neurol 42: 492, 1997

- 3) Higuchi Y, Mori R, Kamitamari A, Kinoshita E, Baba T, Matsumoto T, Tsuji Y, Sakuragawa N :

A case of mild type wolman disease.

Jpn J Hum Genet 42: 105, 1997

- 4) Sakuragawa N, Thangavel R, Okuda O, Ogino I, Ono F, Yoshikawa Y :

Expression of myltipotential neural stem cell markers in amniotic epithelial cells from human, monkey and rat.

Jpn J Hum Gnent 42: 72, 1997

- 5) Yokoyama Y, Kozaki T, Ohsugi K, Sakuragawa N :

Microdissection-mediated isolation of chromosomal region-specific cDNAs.

Jpn J Hum Genet 42: 40, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 桜川宣男 :

多能性神経分化能とアセチルコリン代謝を持つヒト羊膜細胞の脳移植療法.

第5回脳腫瘍遺伝子療法懇話会—遺伝子療法シンポジウム—, 熊本, 6.29, 1997

- 2) 桜川宣男 :

遺伝性代謝疾患の治療の進歩と遺伝子治療.

日本精神薄弱者福祉連盟, 発達障害医学セミナー, 12.7, 1997

- 3) 桜川宣男 :

障害の種類と概念について.

練馬区児童部保育課指導係, 障害児保育研修, 東京, 10.15, 1997

- 4) Tsujino S, Kikuchi T :

Adenovirus-mediated transfer of human acid a-glucosidase gene reduced glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid a-glucosidase deficiency.

Acid Maltase Deficiency Association Conference (Workshop), San Antonio, TX USA, 6.25, 1997

II 研究業績

b. 国際学会

- 1) Sakuragawa N, R. Thangavel, Kakishita K, Ohsugi K, Ishii T, Ikeda K, Sato K, Okuda O, Ogino I, Sato K:
Human amniotic epithelial cells are used for brain allotransplantation in treatment of neurodegenerative diseases.
7th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Vienna Austria, 5. 23, 1997
- 2) Sakuragawa N:
Genetic approach in treatment of mental retardation.
Japanese and Canadian International Workshop Development of Synaptic Transmission in Mental Retardation. Tokyo Japan, 3. 6, 1997
- 3) Sakuragawa N, R. Thangavel, Ohsugi K, Ishii T, Kakishita K, Misawa H, Okuda O, Ogino I, Arai H, Sato k:
Human amniotic epithelial cells with acetylcholine metabolism are applicable for intracerebral allografting to treat neurological diseases.
26th National Meeting of The Child Neurology Society Planning Committee, Phoenix, AZ USA, 10. 30, 1997
- 4) Arai Y, Sakuragawa N:
Developmental expression of carnosinase in rat brain and serum.
26th National Meeting of The Child Neurology Society Planning Committee, Phoenix, AZ USA, 10. 30, 1997
- 5) Tsujino S, Tashiro T, Kobayashi K, Ikeda K, Kikuschi H, Ichihara N, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N:
Adenovirus-mediated gene therapy for acid α -glucosidase deficiency in Japanese quail.
7th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Vienna Austria, 5. 24, 1997
- 6) Huie ML, Tsujino S, Beesley C, Bonthron D, Engel A, Shanske S, DiMauro S, Hirschhorn R:
Missense mutations in a conserved region of the acid α -glucosidase gene: genotype-phenotype.
47th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Baltimore, MD USA, 11. 1, 1997

c. 一般学会

- 1) 新井幸男, 桜川宣男:
カルシノーゼ蛋白の発現について。
第40回日本先天代謝異常学会総会, 徳島, 11. 13, 1997
- 2) 桜川宣男, R. Thangavel, 田代俊子, 佐々木征行, 絵野沢伸, 奥山虎之:
ヒト羊膜上皮細胞において肝実質細胞様の分化マーカーを保持する新規な細胞集団について。
第40回日本先天代謝異常学会総会, 徳島, 11. 15, 1997
- 3) M. Elwan, 桜川宣男:
ヒト羊膜上皮細胞におけるカテコールアミンの合成と分泌能について。
第40回日本神経化学学会大会, 松山, 10. 23, 1997
- 4) 石井 俊, 佐藤嘉兵, 中村 俊, 桜川宣男:
ヒト羊膜細胞における神経系細胞マーカーの発現。
第40回日本神経化学学会大会, 松山, 10. 24, 1997
- 5) 桜川宣男, 垣下浩二, 石井 俊, R. Thangavel, 大杉圭子, 三澤日出巳:

ヒト羊膜上皮細胞におけるアセチルコリン代謝の存在について.

第40回日本神経化学学会大会, 松山, 10.23, 1997

- 6) 石井 俊, 桜川宣男, 佐藤嘉兵 :
脳細胞移植療法の基礎研究: ヒト羊膜細胞における神経系細胞マーカーの遺伝子解析.
第39回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.6, 1997
- 7) 角田弘之, 早川朋子, 桜川宣男, 小山秀機 :
AAVプラスミドベクターの部位特異的組込み機構の解析.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997
- 8) Thangavel R, Kakishita K, Ohsugi K, Sakuragawa N :
Brain allotransplantation by genetically modified human amniotic epithelial cells to treat neurodegenerative diseases.
3th Annual Meeting, The Japan Society of Gene Therapy, Tokyo 5.10, 1997
- 9) 辻野精一, 田代俊子, 桜川宣男, 菊池建機, 水谷 誠 :
アデノウイルスベクターを用いたacid maltase欠損ウズラの遺伝子治療の研究.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 1997
- 10) 辻野精一, 菊池建機, 田代俊子, 木下菜名子, 池田久美子, 市原伸恒, 菊地寿枝, 萩原康子, 水谷 誠, 桜川宣男 :
アデノウイルスベクターを用いたacid maltase欠損ウズラの遺伝子治療.
第40回日本先天代謝異常学会総会, 徳島, 11.13, 1997
- 11) 武笠 毅, 高鹿依子, 浦瀬香子, 首藤紘一, 木村一郎, 桃井 隆 :
P19EC細胞神経分化過程のアポトーシスにおけるICE/Ced-3 (Caspase) ファミリーおよびPI 3 Kの関与.
第70回日本生化学大会, 金沢, 9.24, 1997
- 12) 高鹿依子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 塚原俊文, 黒木登志夫, 桃井 隆 :
ヒト扁平上皮がん細胞におけるShhの発現と細胞増殖への効果.
第70回日本生化学大会, 金沢, 9.24, 1997
- 13) 三保泰子, 高鹿依子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 塚原俊文, 吉川 潮, 笠原 忠, 桃井 隆 :
Caspase活性化断片に対する特異抗体を用いた細胞死プロテアーゼカスケードの解析.
第70回日本生化学大会, 金沢, 9.25, 1997
- 14) 浦瀬香子, 三保泰子, 高鹿依子, 桃井 隆 :
マウス神経系の発生過程における細胞死関連プロテアーゼCasp32 (Caspase-3) の発現と活性化.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.16, 1997
- 15) 桃井 隆, 浦瀬香子, 武笠 毅, 高鹿依子, 祖山晃子, 江頭 潤 :
レチノイン酸によるP19EC細胞神経分化過程に発現する遺伝子RA175, RA70.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997
- 16) 高鹿依子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 塚原俊文, 池田敬子, 川上 潔, 黒木登志夫, 桃井 隆 :
ヒト肺扁平上皮がん細胞におけるShhの細胞増殖効果と発現調節機構.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997

II 研究業績

C. 班会議発表

- 1) 桜川宣男, Elwan MA, Thangavel R, 石井 俊, 大杉圭子, 垣下浩二 :
羊膜細胞による遺伝子治療：羊膜細胞におけるアセチルコリン及びカテコラーミン代謝の存在.
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9年度研究報告会，東京，12.5,1997
- 2) 桜川宣男 :
羊膜細胞に存在する神経伝達物質の解析と脳内への細胞移植療法の研究.
厚生省厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）「発達期脳障害における神経伝達機構の解析と
その治療研究」班平成9年度第1回連絡会，東京，9.27,1997
- 3) 桜川宣男 :
羊膜細胞におけるカテコールアミン代謝について.
厚生省厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）「発達期脳障害における神経伝達機構の解析と
その治療研究」班平成9年度研究報告会，東京，3.11,1998
- 4) 桜川宣男 :
羊膜細胞における肝幹細胞発現とアルブミン代謝について.
高度先端医療研究事業「ハイブリッド人工肝の実験的治療効果評価に基づいた総合的・基盤的研
究」班平成9年度研究報告会，東京，12.27,1997
- 5) 横山安伸, 桜川宣男 :
神経系変性代謝異常症の遺伝子クローニングと機能解析.
ヒューマンサイエンス基礎研究事業官民共同プロジェクト研究成果シンポジウム（第IV期），
東京，3.19,1998
- 6) 辻野精一 :
Danon病線維芽細胞にacid maltaseを過剰発現させた際の蓄積グリコーゲン量の変化について.
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9年度研究報告会，東京，11.28,1997
- 7) 荒畑喜一, 辻野精一, 木下名菜子, 久保紳一郎, 塚原俊文, 桜川宣男 :
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーの遺伝子治療を目指した基礎的研究.
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9年度研究報告会，東京，12.6,1997

6. 疾病研究第六部

1. 研究部一年の歩み

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

COE研究ではプレセニリン遺伝子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。PS-1結合タンパクとして δ -カテニンを、PS-2結合タンパクとして新規物質を見出した。現在、その機能を解析中である。PS-1、PS-2は限定分解を受け、N端フラグメントとC端フラグメントに分かれて存在する。この生理的切断部位を明らかにした。現在全長遺伝子とフラグメント遺伝子を強制発現させた細胞を樹立し、アルツハイマー病変化にどれが関与するかを検討中である。PS-1トランスジェニックマウスを作成し解析した。17ヶ月齢のマウス脳にはアルツハイマー病に特徴的なアミロイドの沈着と老人斑の形成は見られなかったが、FAD変異遺伝子導入マウスでは神経細胞変性が有意に高頻度に見られた。この他、家族性脳血管性痴呆の1つCADASILの家系を検索し、Notch3遺伝子変異を有する家系を我が国ではじめて見出した。

多発性硬化症は原因不明の中樞神経系脱髄疾患であり、欧米白人を中心に多発し重点研究が行われている。我が国では比較的希な疾患であるが、確実な治療法がないために厚生省特定疾患に指定されており、原因解明・予防治療法の開発が望まれている。これまでの研究から自己免疫機序が最も考えられている。マウスNKT細胞に対応するヒトV α 24J α QT細胞をSSCP法で解析し、MS患者末梢血、脳病巣で著しく減少していることを見出した。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、NKT細胞がNK細胞とは異なる調節性細胞であることをみいだした。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。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) 高橋 慶吉, 山村 隆
- (センター研究員) 中垣 慶子
- (外来研究員) 近藤 誉之, Illés Zsolt, 小澤 和春, Georgy Fazekas, 城谷 圭朗, 朱 忠良
Hajnalka Abraham, Endre Pál, Lara J. Ausubel
- (COE研究員) 棚橋 浩, 崔 得華, 荒木 亘
- (併任研究員) 朝田 隆, 遠藤 真澄
- (流動研究員) 耿 同超, 上村 光平, Tirtha Raj Koirala
- (研究生) 山中 秀樹, 張 本寧, 川村 和之, 井上 治久, 小鳥居 聡
- (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
加固貴美子, 立迫実千緒, 野原由美子, 長橋 由香

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

1) 田平 武 :

アルツハイマー病の分子遺伝学：プレセニリン他。
臨床神経学 37:1095-1096, 1997

2) Iai M, Yamamura T, Takashima S:

Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri.
Pediat Neurol 17: 235-239, 1997

3) 原 英夫, 越智博文, 山村 隆, Fazekas G, 田平 武, 渡辺 武, 吉良潤一 :

可溶性T細胞レセプターを用いた神経免疫疾患の解析。
神経免疫学 6:36-37, 1998

4) 中垣慶子, 森川聡子, 山村 隆, 石田卓夫, 田平 武 :

ネコ脳slice cultureのfeline immunodeficiency virus感染による炎症性サイトカインの発現。
神経免疫学 6:72-73, 1998

5) Gallyas Jr F, Satoh J, Takeuchi AM, Konishi Y, Kunishita T, Tabira T:

Identifying Monoaminergic GABAergic, and Cholinergic Characteristics in Immortalized Neuronal Cell Lines.
Neurochem Res 22: 569-575, 1997

6) Illés Z, Yamamura T, Kondo T, Tabira T:

Selective loss of invariant Va24⁺T-cells in the peripheral blood of MS patients.
神経免疫学 6:50-51, 1998

7) Shirotani K, Takahashi K, Ozawa K, Kunishita K, Tabira T:

Determination of a cleavage site of presenilin 2 protein in stably transfected SH-SY5Y human neuroblastoma cell lines.
Biochem Biophys Res Commun 240: 728-731, 1997

8) Tanahasni H, Tabira T:

Cloning of the cDNA encoding rat presenilin-2.
Biochim Biophys Acta 1396: 259-262, 1998

9) Yamagata Z, Asada T, Kinoshita A, Zhang Y, Asaka A:

Distribution of Apolipoprotein E gene polymorphisms in Japanese patients with Alzheimer's disease and in Japanese centenarians.
Hum Hered 47: 22-26, 1997

10) 市川一郎, 朝田 隆, 村松玲美, 木村通宏, 宇野正威, 高橋清久 :

老人虐待の1例とその精神医学的側面。
老年精神医学雑誌 8:611-615, 1997

11) 本間 昭, 朝田 隆, 新井平伊, 一瀬邦弘, 今井幸充, 西川 隆, 小舟新一 :

老年期痴呆の全般臨床評価法。
老年精神医学雑誌 8:855-869, 1997

12) 新垣 浩, 朝田 隆, 木村通宏, 宇野正威, 高橋清久 :

Theophyllineおよびranitidineの併用によりせん妄を呈した1例。
精神科治療学 12:539-543, 1997

- 13) 藤崎新一, 朝田 隆, 假屋哲彦:
血漿中の塩酸トラゾドン濃度と臨床効果.
医学と薬学 37:1171-1174, 1997
- 14) Endoh M, Ueki A, Takahashi K, Yamanaka H, Izumi S, Tabira T:
Alpha-1-Antichymotrypsin is not associated with the increased frequency of
apolipoprotein-E-epsilon-4 allele in elderly non-demented leprosy patients.
Dement Geriatr Cong Disord 9: 26-28, 1998
- 15) Yamanaka H, Kamimura K, Tanahashi H, Takahashi K, Asada T, Tabira T:
Genetic risk factors in Japanese Alzheimer's disease patients: α 1-ACT, VLDLR, and ApoE.
Neurobiol Aging 19: S43-S46, 1998
- 16) 張 本寧, 山村 隆, 田平 武, 谷口 克:
自己免疫性脳脊髄炎の免疫調節における $V\alpha 14^+$ NK-T細胞の役割.
神経免疫学, 6:34-35, 1998
- 17) Zhang BN, Yamamura T, Kondo T, Fujiwara T, Tabira T:
Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer (NK) cells.
J Exp Med 186: 1677-1687, 1997
- 18) 川村和之, 山村 隆, 福井宣規, 笹月建彦, Chella SD, 猪子英俊, 田平 武:
DR2 トランスジェニックマウスにおけるproteolipid protein 95-116認識.
神経免疫学 6:28-29, 1998

b. 著 書

- 1) 田平 武:
病気の分子生物学: 神経系.
医学分子生物学 (畑中正一編) pp. 3-8, 朝倉書店, 東京, 1997
- 2) 田平 武:
中枢性神経疾患 (II 編 免疫と疾患 3章 自己免疫, 神経疾患).
臨床免疫学 (狩野庄吾, 宮坂信之, 湊 長博編) pp. 205-207, 朝倉書店, 東京, 1997
- 3) 朝田 隆:
症状.
痴呆 Q&A (今井幸充編) pp. 77-93, 医薬ジャーナル, 大阪, 1997
- 4) 朝田 隆:
アルツハイマー型老年痴呆.
今日の精神科治療指針 (大原健士郎・広瀬徹也編) pp. 148-151, 星和書店, 東京, 1997

c. 総 説

- 1) 田平 武:
Presenilin1/2異常によるAlzheimer病.
目で見るバイオサイエンスSeries内科 80:1156-1157, 南江堂, 1997
- 2) 田平 武:
アルツハイマー病と遺伝—家族性アルツハイマー病遺伝子—特集・アルツハイマー病を正しく理解
する.
臨床と研究 74:2496-2500, 1997

II 研究業績

- 3) 田平 武：
アルツハイマー病とサイトカイン。
Dementia Japan 11: 362-368, 1997
- 4) 田平 武：
プレセニリンとアルツハイマー病 特集“アルツハイマー病の分子生物学”。
Brain Medical 9: 349-354, 1997
- 5) 田平 武：
トピック/サイエンス 多発性硬化症。
Human Science Jan 9: 13-16, 1998
- 6) 田平 武：
Alzheimer病および関連疾患遺伝子。
医学のあゆみ 185:633-636, 1998
- 8) 山村 隆：
TCRペプチドワクチン—TCRペプチド提示T細胞とTCR特異的調節性T細胞の役割。
日本臨床 55:1519-1524, 1997
- 9) 山村 隆：
特集. 自己免疫疾患とMHC遺伝子. 実験的自己免疫性脳脊髄炎。
最新医学 52:1917-1922, 1997
- 10) 山村 隆：
自己免疫性神経疾患の抗原ペプチド療法。
臨床免疫 29:1213-1218, 1997
- 12) 山村 隆：
T細胞ワクチネーションの作用機構。
臨床免疫 29:1379-1385, 1997
- 13) 山村 隆：
T細胞ワクチン, T細胞レセプターワクチンを利用した免疫制御療法。
医学のあゆみ 185:239-243, 1998
- 14) 山村 隆：
T細胞と自己免疫病。
Mebio 15: 56-61, 1998
- 15) 朝田 隆：
幻覚・妄想による問題行動。
Geriatric Medicine 35: 1661-1664, 1997
- 16) 朝田 隆, 浅香昭雄：
痴呆と赤ワイン。
臨床栄養 91:724-728, 1997
- 17) 井上 治久, 田平 武：
Alzheimer病とサイトカイン。
臨床神経科学 Clinical Neuroscience 16: 96-97, 1998

d. その他

- 1) 田平 武, 本間 昭, 海老原格：

アルツハイマー病座談会.

Human Science Nov. 8: 4-11, 1997

2) 田平 武 :

アルツハイマー病遺伝子.

長寿科学研究エンサイクロペディア情報開発事業報告書 pp. 95-96, 1997

3) 田平 武 :

血清反応のあゆみ サイトカインってなに？

東京都臨床衛生検査技師会 血清検査研修会記録 14:165-185

4) 荒木 亘 :

M.I.T. でのポストドク体験.

神経精神薬理 19:1083-1085, 1997

5) 三好好峰, 本間 昭, 朝田 隆 : (鼎談)

高齢者の精神症状と行動異常を考える.

Geriatric Medicine 35: 1675-1684, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Tabira T:

Multiple Sclerosis : Its T cell mechanisms.

International Medical Science Symposium, the 42nd Anniversary of Medical College,

Pusan National University, Pusan Korea, 5. 10, 1997

2) 田平 武 :

アルツハイマー病とpresenilin遺伝子の分子遺伝学.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 1997

3) 田平 武 :

アルツハイマー病.

第15回富士ホルモカンファランス, 箱根, 7. 18, 1997

4) 田平 武 :

神経系とサイトカイン.

第12回下垂体研究会学術集会シンポジウム「神経—内分泌—免疫系のクロストーク」, 京都,

7. 25, 1997

5) 田平 武 :

脱髄疾患の臨床と病態機序.

青森脳神経カンファランス, 青森, 9. 7, 1997

6) 田平 武 :

健康づくりトーク —痴呆予防を考える—.

新潟県健康づくりトーク&HAWフォーラム第2回, 新潟, 10. 8, 1997

7) Konishi Y, Harano T, Chui DH, Gallyas Jr F, Shirabe T, Tabira T:

Interleukin- 3 (IL- 3) as a neurotrophic factor for cholinergic neurons.

The Tanigushi Foundation. The 21st International Symposium, 京都, 1. 22, 1998

8) 田平 武 :

プレセニリン異常解明のいとぐち.

II 研究業績

ミニシンポジウム「アルツハイマー病研究最前線の紹介 —問題点と展望」, 東京, 2.9, 1998

9) 田平 武 :

基礎研究からみた治療と予防の展望.

国立精神・神経センター公開シンポジウム「アルツハイマー病はここまで分かった —診断・治療・予防研究の最前線」, 東京, 2.20, 1998

10) Tsujimura A, Yasojima K, Mizuno T, Nakajima K, Tabira T, Hashimoto-Gotoh T:

Differential expression of presenilin genes and kf-1 gene during oogenesis and embryogenesis in *Xenopus laevis* and their possible involvement in apoptosis.

COE International Symposium on Alzheimer's Disease-Approach from FAD Genes-, 東京, 3.9, 1998

11) Tabira T:

Presenilins : cleavage, binding and deposition.

COE International Symposium on Alzheimer's Disease-Approach from FAD Genes-, 東京, 3.9, 1998

12) 田平 武 :

免疫・内分泌系による神経系の障害・修復機序と疾患への応用.

ヒューマンサイエンス基礎研究事業官民共同プロジェクト研究成果シンポジウム (第IV期), 東京, 3.19, 1998

13) 小西吉裕, 國下龍英, Gallyas Jr F, 調 輝男, 原野昭雄, 田平 武 :

脳内造血性サイトカインの向神経作用.

日本免疫学会総会・学術集会シンポジウム, 札幌, 10.30, 1997

14) Yamamura T:

Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by NK cells.

Conference on Autoimmunity and Emerging Diseases. Convened by the Robert Koch-Minerva Center for Research in Autoimmune Diseases and the Center for the Study of Emerging Diseases.

The Weizmann Institute of Science, Rehovot Israel, 11.17, 1997

b. 国際学会

1) Tabira T:

Multiple Sclerosis: T-Cell Mechanism.

Bi-Monthly Scientific Meeting of Philippine Neurological Association, Manila Philippine, 6.6, 1997

2) Yamamura T, Kozovska MF, Geng TC, Tabira T:

Encephalitogenic T cell clones that crossrecognize encephalitogenic epitopes of myelin basic protein and proteolipid protein.

49th American Academy of Neurology, Boston, MA USA 4.17, 1997

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

$\alpha 1$ -Antichymotrypsin is not associated with the increased frequency of apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele in elderly non-demented leprosy patients.

27th Annual Meeting Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10.29, 1997

c. 一般学会

- 1) 田平 武, 城谷圭朗, 棚橋 浩, 崔 得華, 小澤和春, 国下龍英, 高橋慶吉 :
β蛋白産生に及ぼす喫煙 (ニコチン) の影響の検討.
第12回平成 8 年度助成研究発表会, 東京, 7. 24, 1997
- 2) 田平 武, 中垣慶子, Koirala TR, 山村 隆, 森川聡子, 石田卓夫 :
Feline immunodeficiency virus感染におけるネコ脳sliceの脳症発症に関する研究.
ヒューマンサイエンス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 9 年度研究成果発表会, 東京, 2. 27, 1998
- 3) 山村 隆, 張 本寧, 近藤誉之, 田平 武 :
自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) におけるNK細胞の役割.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 14, 1997
- 4) 山村 隆, 張 本寧, 田平 武 :
NK細胞は自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の調節細胞として機能する.
第27回日本免疫学会総会学術集会, 札幌, 10. 30, 1997
- 5) 原 英夫, 越智博文, 渡辺 武, 山村 隆, 田平 武 :
Recombinant soluble T cell receptorの作製と神経免疫疾患の解析.
第27回日本免疫学会総会学術集会, 札幌, 10. 30, 1997
- 6) 原 英夫, 越智博文, 山村 隆, Fazekas G, 田平 武, 渡辺 武, 吉良潤一 :
可溶性T細胞レセプターを用いた神経免疫疾患の解析.
第10回日本神経免疫学会, 東京, 1. 30, 1998
- 7) 中垣慶子, 森川聡子, 山村 隆, 石田卓夫, 田平 武 :
ネコ脳Slice cultureのfeline immunodeficiency virus感染による炎症性サイトカインの発現.
第10回日本神経免疫学会, 東京, 1. 31, 1998
- 8) 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腓腹神経に集積するT細胞クロノタイプ.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 15, 1997
- 9) 近藤誉之, 山村 隆, 岡 伸幸, 田平 武 :
慢性炎症性脱髄性多発硬化症ニューロパチーの腓腹神経に集積するT細胞クローン.
第27回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 10. 31, 1997
- 10) Illés Z, 山村 隆, 近藤誉之, 田平 武 :
多発性硬化症末梢血におけるミエリン抗原特異的T細胞のクローン増殖.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5. 14, 1997
- 11) Illés Z, Yamamura T, Kondo T, Tabira T :
Clonal expansion of T-cells recognizing MBP or PLP in multiple sclerosis (MS).
第27回日本免疫学会総会学術集会, 札幌, 10. 31, 1997
- 12) Illés Z, Yamamura T, Kondo T, Tabira T :
Selective loss of invariant Vα24⁺T-cells in the peripheral blood of MS patients.
第10回日本神経免疫学会, 東京, 1. 31, 1998
- 13) 崔 得華, 棚橋 浩, 城谷圭朗, 範 吉平, 卷淵隆夫, 秋山治彦, 田平 武 :
アルツハイマー型痴呆の脳組織におけるプレセニン 1 蛋白c末端フラグメントの病的意義.
第38回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5. 26, 1997
- 14) 崔 得華, 城谷圭朗, 棚橋 浩, 秋山治彦, 井上治久, 朱 忠良, 小澤和春, 高橋慶吉, 卷淵隆夫,

II 研究業績

田平 武：

アルツハイマー型痴呆脳におけるPresenilin 1 蛋白のN端およびC端フラグメントの病的意義について老人斑およびNeurofibrillary Tangleとの関連.

第16回日本痴呆学会, 横浜, 10.4, 1997

- 15) 遠藤真澄, 植木 彰, 山中秀樹, 高橋慶吉, 和泉眞蔵, 田平 武：

ハンセン病患者の老年痴呆発症頻度を制御する因子の解析.

第20回日本神経科学大会, 仙台, 7.18, 1997

- 16) 遠藤真澄, 弘瀬秀樹, 崔 得華, 中谷伸一, 國下龍英, 田平 武：

マウス大脳中隔野及び中脳黒質神経細胞表面抗原特異的モノクローナル抗体.

第40回日本神経化学学会大会, 松山, 10.22, 1997

- 17) 上村光平, 棚橋 浩, 高橋慶吉, 朝田 隆, 田平 武：

SSCP法を用いたアルツハイマー病患者におけるプレセニリン遺伝子の変異解析.

第16回日本痴呆学会, 横浜, 10.3, 1997

- 18) Geng TC, 山村 隆, 田平 武：

複数の標的抗原を共認識するpolyreactiveな脳炎惹起性T細胞：アナログ・ペプチドによる解析.

第27回日本免疫学会総会学術集会, 札幌, 10.30, 1997

- 19) 山中秀樹, 上村光平, 高橋慶吉, 朝田 隆, 田平 武：

日本人アルツハイマー病における α -1 アンチキモトリプシン, VLDL受容体およびアポリポプロテインE多型.

第16回日本痴呆学会, 横浜, 10.3, 1997

- 20) 張 本寧, 山村 隆, 田平 武：

MOG特異的T細胞株による受け身型実験的自己免疫性脳炎とその調節細胞について.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.14, 1997

- 21) 張 本寧, 山村 隆, 近藤誉之, 田平 武, 谷口 克：

自己免疫性脳脊髄炎の免疫調節におけるNK-T細胞の役割.

第27回日本免疫学会総会学術集会, 札幌, 10.30, 1997

- 22) 張 本寧, 山村 隆, 田平 武, 谷口 克：

自己免疫性脳脊髄炎の免疫調節における $V\alpha 14^+$ NK-T細胞の役割.

第10回日本神経免疫学会, 東京, 1.30, 1998

- 23) 川村和之, 山村 隆, 福井宣規, 笹月建彦, Chella SD, 猪子英俊, 田平 武：

DR 2 トランスジェニックマウスにおけるproteolipid protein 95-116認識.

第10回日本神経免疫学会, 東京, 1.30, 1998

C. 班会議発表

- 1) 田平 武, Illés Z, 山村 隆：

MS患者末梢血におけるNKT細胞の解析.

厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班平成9年度班会議, 東京, 1.29, 1998

- 2) 田平 武, 張 本寧, 山村 隆：

「NK細胞による自己免疫性脳脊髄炎の抑制」.

文部省科学研究費補助金重点領域研究「生体機能と設計分子」班第1回班会議, 名古屋, 3.1, 1998

- 3) 高橋慶吉, 城谷圭朗, 小澤和春, 田平 武：

家族性アルツハイマー病原因遺伝子プレセニリンのプロセシング機序の解析.

長寿科学総合研究事業早発老化班, 東京, 1.16, 1998

4) 山村 隆, 近藤誉之, 岡 伸幸 :

慢性炎症性脱髄性ニューロパチーにおけるT細胞クロノタイプ解析.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「難知性ポリニューロパチーの成因と治療に関する研究」班平成9年度班会議, 東京, 1.14, 1998

5) 山村 隆, 張 本寧, 田平 武 :

自己免疫性脳炎におけるNK細胞の調節効果.

厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班平成9年度班会議, 東京, 1.29, 1998

6) 山村 隆, Illés Z :

多発性硬化症における優勢T細胞クローン認識抗原の同定: CD25+T細胞の解析.

厚生省特定疾患「特定疾患に関する免疫研究」班平成9年度班会議, 東京, 2.5, 1998

7) 棚橋 浩, 田平 武 :

家族性アルツハイマー病原因遺伝子プレセニンと共役する蛋白の同定.

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的研究」班平成9年度班会議, 東京, 12.17, 1997

8) 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.

「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」班平成9年度班会議, 東京, 12.20, 1997

7. 疾病研究第七部

1. 研究部一年の歩み

平成9年度は現研究体制での5年目の年であった。当研究部において研究に携わったのは三辺義雄（室長）、西村敏・渡辺慶一郎（流動研究員）、綱島浩一（併任研究員、武蔵病院）、白山幸彦（研究生、診断研究部）、石倉菜子（研究生、武蔵病院）であった。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を紹介する。

1) てんかんモデル動物を用いた研究

電気刺激誘発における海馬部分発作モデルを用いて非定型抗精神病薬（clozapine）の急性、慢性投与が従来の抗精神病薬（haloperidol）に比べててんかん源性をより賦活することを示し、てんかん源性強化作用の抗精神病効果を示唆した。同じモデルを用いLong-term Depression (LTD) を惹起すると考えられる低頻度刺激（1 Hz×15分間）の抗てんかん作用を調べたが、今回は統計学的に有意な作用を見出せなかった。しかしてんかん源性の確立を一種の神経可塑性によるとみなすと、このような研究は有効な根治的治療手段の開発という面からも試みられるべきであろう。側頭葉てんかん重積状態と行動変化（著しい攻撃行動）をひきおこす動物モデル（トリメチル錫投与）を用い、その組織学的変化（細胞脱落、各種ニューロペプチドmRNA発現、免疫反応など）と行動変化の経時的推移を調べ、特に両者の相互関連の可能性について検討した。

2) てんかんの臨床遺伝学的研究

最近家族性進行性ミオクローヌステんかんの原因遺伝子として、protease inhibitorの1つであるcystatin B遺伝子の異常が国外から報告された。武蔵病院症例の中で5' UTRの12塩基配列リピート数の増大を示す症例を見出した。臨床例をさらに検討すると共に、ラット脳室内にcystatin B遺伝子のアンチセンスを持続投与しその行動学的、組織学的変化をコントロール（スクランブル）と比較、現在結果を解析中である。

3) 新規抗精神病薬の前臨床的研究

てんかんの経過、治療において高次機能障害、特に精神病様症状の発現が問題となっている。我々はこれまで従来のDopamine 2型受容体拮抗作用に因らない、新しい作用機序を有する抗精神病薬の可能性を求めSerotonin, Neuropeptide受容体亜型作用薬のDopamine系システムに対する作用を主に電気生理学的手法を用いて検討してきた。本年はDopamine 3型、4型受容体拮抗薬について検討し、Dopamine 4型受容体拮抗作用とSerotonin 1a型受容体作動作用を併わせもつ薬剤の非定型抗精神病薬としての可能性を指摘した。さらにNicotine受容体作動薬のDopamine系システム（報酬系）への作用を免疫組織によるc-fosマッピング法で検討した。さらに脳の興奮・抑制系に強い作用を示すAdenosine受容体のDopamine系への相互作用に関する薬理学的研究を開始した。

（部長事務取扱 小澤鎧二郎）

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Emori K, Katsumori H, Minabe Y:
Changes in paired-pulse depression during the triggering of seizures by 2 Hz dentate gyrus stimulation: effect of the kindling.
Brain Res 776: 250-254, 1997
- 2) Katsumori H, Minabe Y, Osawa M, Ashby CR:
Acute effects of various GABA receptor agonists and glutamate antagonists on focal hippocampal seizures in freely moving rats elicited by low-frequency stimulation.
Synapse 28: 103-109, 1998
- 3) Katsumori H, Hashimoto K, Tomitaka S, Osawa M, Minabe Y:
HSP70 expression following electrically induced hippocampal partial status epileptics in the presence of adenosine A 1 receptor antagonists in rats.
Epilepsia 38 (suppl. 6): 63, 1997
- 4) Hashimoto K, Tomitaka S, Narita N, Minabe Y, Iyo M:
Induction of Fos protein by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in rat brain: regional differences in pharmacological manipulation.
Addiction Biology 2: 317-326, 1997
- 5) Hashimoto K, Minabe Y, Iyo M:
Expression of cyclooxygenase-2 mRNA in rat retrosplenial cortex following administration of phencyclidine.
Brain Res 762: 259-263, 1997
- 6) Hashimoto K, Tomitaka S, Bi Y, Narita N, Minabe Y, Iyo M:
Risperidone, a selective phosphodiesterase type-IV inhibitor, prevents induction of heat shock protein HSP-70 and hsp-70 mRNA in rat retrosplenial cortex by the NMDA receptor antagonist dizocilpine.
Eur J Neurosci 9: 1891-1901, 1997
- 7) Hashimoto K, Minabe Y, Iyo M:
Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rat retrosplenial cortex following administration of phencyclidine.
Addiction Biology 3: 79-83, 1998
- 8) Tomitaka S, Hashimoto K, Narita N, Minabe Y, Tamura A:
Regionally different effects of scopolamine on NMDA antagonist-induced heat shock protein HSP 70.
Brain Res 763: 255-258, 1997
- 9) Tsunashima K, Schwarzer C, Kirchmair E, Sieghart W, Sperk G:
GABA receptor subunits in the rat hippocampus; Altered mRNA expression in kainic acid-induced epilepsy.
Neuroscience 80: 1019-1032, 1997
- 10) Tsunashima K, Wolkersdorfer M, Schwarzer C, Sperk G, Fischer-Colbrie R:
Limbic seizure induce neuropeptide and chromogranin mRNA expression in rat adrenal medulla.

Mol Brain Res 51: 42-48, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 三辺義雄 :
クロザピンの薬理作用.
浜松医科大学精神科セミナー, 浜松, 9.8, 1997
- 2) 三辺義雄 :
てんかん治療の基礎研究.
第2回群馬県CNS治療研究会, 前橋, 11.12, 1997

b. 国際学会

- 1) Minabe Y, Hashimoto K, Horan B, Ashby CR:
Repeated MDMA administration alters the activity of midbrain dopamine neurons: electrophysiological studies.
27th Annual Meeting of Society For Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 25, 1997
- 2) Watanabe K, Minabe Y, Katsumori H, Ashby CR, Narita N:
Serotonin receptors and rat hippocampal seizures.
27th Annual Meeting of Society For Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 25, 1997
- 3) Hashimoto K, Watanabe K, Iyo M, Minabe Y:
Gene expression in rat brain after administration of kainic acid: correlation with behavioral changes.
27th Annual Meeting of Society For Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 25, 1997
- 4) Tsunashima K, Sadamatsu M, Kato N, Watanabe K, Minabe Y, Tomitaka S, Sperk G:
Trimethyltin induces changes in neuropeptide expression in the rat hippocampus.
27th Annual Meeting of Society For Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 25, 1997
- 5) Ashby CR, Minabe Y, Horan B, Gardner EL, Lepore M:
Neurotoxic regimen of MDMA increases the response of rats to cocaine but decreases the response to haloperidol: behavioral studies.
27th Annual Meeting of Society For Neuroscience, New Orleans, LA USA 10. 25, 1997

c. 一般学会

- 1) 三辺義雄, 橋本謙二, 渡辺慶一郎, 西村 敏, Ashby CR :
Dopamine受容体と海馬発作発現.
第31回日本てんかん学会, 京都, 9.18, 1997
- 2) 三辺義雄, 渡辺慶一郎, 西村敏, 橋本謙二 :
カイニン酸誘発発作による遺伝子発現と行動変化の関係.
第31回日本てんかん学会, 京都, 9.18, 1997
- 3) 渡辺慶一郎, 三辺義雄, Ashby CR, 勝盛 宏, 西村 敏, 綱島浩一 :
Serotonin受容体と海馬発作発現.
第31回日本てんかん学会, 京都, 9.18, 1997
- 4) 綱島浩一, 定松美幸, 金井裕彦, 渡辺慶一郎, 三辺義雄, 加藤進昌, Sperk G :

トリメチル錫による脳内神経ペプチドmRNAの変化.

第31回日本てんかん学会, 京都, 9.18, 1997

- 5) 三辺義雄, 渡辺慶一郎, 西村 敏, 犬上京子, 綱島浩一, 江守賢次 :

LTD様刺激の海馬発作発現への影響.

第6回海馬と高次機能学会, 名古屋, 12.7, 1997

- 6) 三辺義雄, 橋本謙二, 渡辺慶一郎, Ashby CR :

Clozapine > Haloperidolの海馬発作増強作用.

第20回日本生物学的精神医学会, 北九州, 3.28, 1998

- 7) 三辺義雄, 橋本謙二, 江守賢次, 松野 聖, Ashby CR :

シグマ作動薬 (SA4503) のA10ドパミン系賦活作用.

第20回日本生物学的精神医学会, 北九州, 3.28, 1998

- 8) 渡辺慶一郎, 橋本謙二, 西村 敏, 綱島浩一, 三辺義雄 :

エピバチジン投与によるラット脳内c-fos蛋白発現.

第20回日本生物学的精神医学会, 北九州, 3.28, 1998

- 9) 綱島浩一, 渡辺慶一郎, 石倉菜子, 西村 敏, 三辺義雄, 加藤進昌 :

トリメチル錫によるラット脳内ニューロペプチドYとソマトスタチンの変化.

第20回日本生物学的精神医学会, 北九州, 3.28, 1998

C. 班会議発表

- 1) 三辺義雄, 渡辺慶一郎, 西村 敏, 犬上京子, 綱島浩一, 江守賢次 :

LTD様刺激の海馬発作発現への影響.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 12.16, 1997

- 2) 三辺義雄, 橋本謙二, 松野 聖 :

シグマ作動薬 (SA4503) のA10ドパミン系賦活作用.

ヒューマンサイエンス基礎研究事業官民共同プロジェクト研究成果 (第IV期)「神経系の機能, 病態の解析と医療への応用」平成9年度研究報告会, 東京, 3.19, 1998

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果たしている役割を解析することを重点とし、そのための実験系の確立に取り組んだ。
- 2) 高次脳機能を支える神経回路および機能領野の発生機構の解析。我々は、高次脳機能を支える神経回路の発生過程を制御している因子を解析し、さらに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、マウスの全胚培養系と胚への遺伝子導入法などを用いて神経回路のパターン形成機構を解析している。
- 3) 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新生および伝達効率の修飾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パレルの発達及び可塑性の解析を行った。

今年度の研究活動は以下の方々が加わりラボスペースの大幅な再構成を余儀なくされたが、活気に満ちたものとなった。室長：萩野孝史，服部成介，大隅典子 COE研究員：Tryambak Deo Singh，太田安隆（平成10年1月から科学技術振興事業団特別流動研究員） 流動研究員：李紹巍（平成9年10月からアメリカNIH Dr. Jeffrey Declue研究室），水野恭伸（平成9年10月からCOE研究員），井上高良，榊原明，センター研究員：河野朋子，伊丹千晶 センター研究助手：高山明美 外来研究補助員：浅見淳子（平成9年12月から科学技術振興事業団）客員研究員：片桐拓也（北里研究所基礎研究所副所長，分子免疫学研究部室長兼務，平成10年1月から科学技術振興事業団特別流動研究員），高橋征三（日本女子大理学部教授），研究生：鈴木信周（日本医科大学第三内科若林一二教授，平成9年12月からCOE研究員），飯田直幸（東京理科大学基礎工学部生物工学科田代文夫教授，平成9年8月15日から流動研究員），李洪珍（東京医科歯科大学歯学研究科博士課程4年，土田信夫教授，平成9年9月歯学博士号を取得，同10月からアメリカNIDCD/NIH Dr. Susan Sullivan研究室），白神博（京都大学理学部分子発生生物学研究センター，高田慎治教授），白井俊行（東京大学大学院農学生命科学研究科修士2年，福井泰久教授），中津則之（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命科学博士課程一年，福井泰久教授） 研究見習生：高嶋記子（北里大学理学部生物科学科4年 花岡和則教授）

（部長 中村 俊）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Singh TD, Mizuno K, Kohno T, Nakamura S:
BDNF and trkB mRNA expression in neurons of the neonatal mouse barrel field cortex: Normal development and plasticity after cauterizing facial vibrissae.
Neurochem Res 22: 791-797, 1997
- 2) Gotoh T, Niino Y, Tokuda M, Hatase O, Nakamura S, Matsuda M, Hattori S:
Activation of R-Ras by Ras-guanine nucleotide-releasing factor.
J Biol Chem 272: 18602-18607, 1997
- 3) Li S, Nakamura S, Hattori S:
Activation of R-Ras GTPase by GTPase-activation proteins for Ras, Gap 1, and p120GAP.
J Biol Chem 272: 19328-19332, 1997
- 4) Ichiba T, Kuraishi Y, Sakai O, Nagata S, Groffen J, Kurata T, Hattori S, Matsuda M:
Enhancement of guanine-nucleotide exchange activity of C 3 G for Rap 1 by the expression of Crk, CrkL, and Grb 2.
J Biol Chem 272: 22215-22220, 1997
- 5) Osumi-Yamashita N, Kuratani S, Ninomiya Y, Aoki K, Iseki S, Chareonvit S, Doi H, Fujiwara M, Watanabe T, Eto K:
Cranial anomaly of homozygous rSey rat is associated with a defect in the migration pathway of midbrain crest cells.
Devel Growth Differ 39: 53-67, 1997
- 6) Chareonvit S, Osumi-Yamashita N, Ikeda M, Eto K:
Murine fore brain and midbrain crest cells generate different characteristic derivatives in vitro.
Devel Growth Differ 39: 493-503, 1997
- 7) Osumi N, Hirota A, Ohuchi H, Nakafuku M, Iimura T, Kuratani S, Fujiwara M, Noji S, Eto K:
Pax-6 is involved in specification of the hindbrain motor neuron subtype.
Development 124: 2961-2972, 1997

b. 著書

- 1) 大隅-山下典子, 二宮洋一郎, 江藤一洋:
神経発生研究における哺乳類全胚培養法.
ニューロサイエンスラボマニュアル3 「神経生物学研究に必要な胚と個体の遺伝子操作法」
(近藤寿人 編) pp. 217-246, シュプリンガー・フェアラーク東京, 1997
- 2) 倉谷 滋, 大隅典子:
神経堤細胞 —脊椎動物のボディプランを支えるもの.
UPバイオロジー, 東大出版会, 東京, 1997
- 3) 井上高良, 大隅典子:
切片の作製.
ザ・プロトコールシリーズ「免疫染色・in situハイブリダイゼーション法」第3章 pp. 48-57,
羊土社, 1997
- 4) 井上高良, 大隅典子:

II 研究業績

免疫染色.

ザ・プロトコールシリーズ「免疫染色・in situハイブリダイゼーション法」第5章 pp. 94-104,
羊土社, 1997

5) 大隅典子, 松崎文雄 :

画像処理法.

ザ・プロトコールシリーズ「免疫染色・in situハイブリダイゼーション法」第7章 pp. 105-115,
羊土社, 1997

c. 総説

1) Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Eto K:

Craniofacial embryology in vitro.

Int J Dev Biol 41: 187-194,1997

2) 岡野栄之, 大隅-山下典子 :

転写因子と疾患.

臨床医 5 特集：転写因子と神経疾患, 23:756-759, 1997

3) 土居洋文, 大隅典子 :

生物の発生における対称と非対称 —それは細胞分裂からもたらされる.

実験医学 15:508-514, 1997

4) 大隅典子 :

レチノイン酸と哺乳類の胚発生 —奇形学から発生生物学へ.

細胞工学 16:696-705, 1997

5) 大隅典子 :

神経堤細胞と頭部形成.

細胞 29:415-421, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 大隅典子 :

哺乳類胚発生に対するビタミンA関連物質の効果.

日本栄養食糧学会第51回大会シンポジウム, 東京, 5.17, 1997

2) 大隅典子 :

Pax-6 変異ラットに見られる神経管腹側ニューロンの異常.

重点領域研究「神経細胞死制御」夏のワークショップ, 浜松, 7.8, 1997

3) 大隅典子 :

Pax-6 変異ラットに見られる神経管腹側ニューロンの異常.

重点領域研究「神経回路発達」夏期ワークショップ, 幕張, 8.30, 1997

4) 大隅典子 :

神経管腹側のパターンニングにおけるPax-6 遺伝子の役割.

国立遺伝学研究所研究会「脳神経系幹細胞の発生と移動」, 三島, 11.21, 1997

5) 大隅典子 :

脊椎動物の発生におけるPax-6 の役割.

北里大学理学部セミナー, 相模原, 11.26, 1997

- 6) 若松義雄, 大隅典子 :
神経堤細胞の発生生物学.
日本発生生物学会第30回大会ワークショップ, 筑波, 5.26, 1997
- 7) Osumi N:
Pax-6 and head development.
Seminar at University of Oregon, Eugene, OR USA, 6.27, 1997
- 8) Osumi N:
Pax-6 and brain development.
Seminar at Salk Institute, San Diego, CA USA, 7.1, 1997
- 9) Osumi N:
Pax-6 and brain development.
Seminar at University of California, San Francisco, CA USA 7.3, 1997
- 10) Osumi N:
The role of Pax 6 in neural development.
Aso Symposium on A-P Patterning of the Nervous System, Kumamoto, 11.7, 1997
- b. 国際学会
- 1) Shirayama Y, Yano T, Takahashi S, Takahashi K, Ogino T:
In vivo ³¹P NMR spectroscopy showed no impaired energy metabolism in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia.
Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10.27, 1997
- 2) Kiyonobu M, Singh TD, Kohno T, Nakamura S:
BDNF and NT-4 are not essential for development and morphological plasticity in mouse barrel pattern.
Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA 10.25, 1997
- 3) Osumi N:
Pax-6 is involved in specification of the hindbrain motor neuron subtype.
Gordon Conference on Developmental Biology, New Hampshire, 6.23, 1997
- c. 一般学会
- 1) 高橋征三, 荻野孝史 :
2次元NMR法によるラット脳内代謝物質の経時変化の追跡.
第25回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮, 9.3, 1997
- 2) 吉川宏起, 井上優介, 戸辺公子, 星野仁彦, 岩本愛吉, 梅田雅宏, 荻野孝史 :
HIV関連脳症における1H-MRS長期経過観察の検討.
第25回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮, 9.3, 1997
- 3) 白山幸彦, 矢野登志雄, 高橋征三, 高橋清久, 荻野孝史 :
既知情報に基づく精神分裂症患者脳内代謝物質の³¹P-NMRスペクトル解析.
第25回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮, 9.3, 1997
- 4) 高橋征三, 荻野孝史 :
ラット脳内代謝変化の2次元NMR測定.
第36回NMR討論会, 東京, 10.29, 1997

II 研究業績

- 5) 李 紹巍, 中村 俊, 服部成介
新規Ras GAP因子Gap 1^mの基質特異性.
第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.24, 1997
 - 6) 新野由子, 菅野純子, 李 紹巍, 中村 俊, 服部成介
新規Ras GAP因子Gap 1^mの選択的スプライシング.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.17, 1997
 - 7) 広田垂里彩, 江藤一洋, 大隅典子 :
後脳領域の運動神経サブタイプ決定に対するPax-6 遺伝子の役割.
日本発生生物学会第30回大会, つくば, 5.27, 1997
 - 8) 今井 元, 大隅典子, 倉谷 滋, 相沢慎一, 江藤一洋 :
第一咽頭弓におけるFgf 8 発現領域の役割.
日本発生生物学会第30回大会, つくば, 5.28, 1997
 - 9) 霜田 靖, 大隅典子, 佐内 豊 :
ラット胎児の $\alpha 1, 3$ フコース転移酵素の性質.
第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.22, 1997
 - 10) 今井 元, 大隅典子, 江藤一洋 :
Fgf 8 発現領域の下顎の形態形成における重要性.
第39回歯科基礎医学会大会, 10.2, 1997
 - 11) Osumi N, Nakafuku M :
Pax-6 is involved in specification of ventral cell types in the hindbrain.
Keio International Symposium on Neural Development, Tokyo, 12.1, 1997
 - 12) 大隅典子, 井上高良, 霜田 靖, 佐内 豊, 中村 俊 :
脳の発生におけるPax-6 遺伝子の役割.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997
 - 13) 井上高良, 中村 俊, 大隅典子 :
マウス初期胚前脳部におけるカドヘリン6 の発現と細胞系譜制限の関係.
第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997
 - 14) 水野恭伸, 河野朋子, 古川昭栄, 中村 俊 :
マウス体性感覚野パレルの発達におけるBDNF/NT-4 の役割.
第20回分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997
- c. 班会議
- 1) 服部成介
Rasシグナル伝達系の調節因子としてのGap 1^m.
文部省科学研究費重点領域研究「がん生物」班会議, 広島, 3.8, 1998
 - 2) 飯田直幸, 松田潤一郎, 中村 俊, 服部成介
神経特異的にGap 1^mを発現するトランスジェニックマウスの作成.
厚生省厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業) 班会議, 東京, 3.23, 1998
 - 3) 大隅典子 :
脳分節形成におけるPax 6 遺伝子の役割.
文部省科学研究費重点領域研究「ボデイプラン」班班会議, 東京, 10.17, 1997
 - 4) 大隅典子 :

脳分節形成および軸索伸長におけるPax 6 遺伝子の役割.

文部省科学研究費重点領域研究「神経回路」班班会議, 東京, 1.30, 1998

9. 微細構造研究部

1. 研究部一年の歩み

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4月より村木可枝、小澤真津子が新たに流動研究員として参加し、武蔵病院シニアレジデントである井元千佳子、小林治も本研究部に併任として参加し、病院と研究所の連携を密に保っている。さらに中川雅裕（4月より）、Rasha EL Sherif（1月より）、その他の研究生の参加で、研究室は活気を呈している。なお、3月末日に西野一三（COE研究員）が米国コロンビア大学DiMauro教授の研究室に留学した。

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、昨年以上のDNA診断を行った。その中ではミトコンドリア脳筋症確定診断例は84例であった。

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が進んでいる。さらにミトコンドリア病の病因を追求するための、培養細胞での研究の成果があがっている。現在ミトコンドリアを分離し、それを他の細胞に導入する基礎的研究を行っている。

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。さらに本因子は、重症筋無力症患者の過形成をともなう胸腺からもイムノアフィニティカラムで精製されるが、胸腺腫からは抽出されなかった。このことは免疫組織化学を用いても確認され、ビグリカンが本疾患においても重要な役割を演じていると思われる結果を得た。

3) 神経・筋疾患生検材料のバンクシステムの確立

厚生科学研究費「生検材料による神経・筋疾患等の成因解明と治療に関する研究」班の中心として研究資源バンク確立の指導的役割を果たしている。主に生検筋、DNAを-80℃の超低温冷凍庫に保存し、将来の遺伝相談に、また研究のために全国レベルで研究者に供与する予定にしている。本研究部で保管している生検筋は7,000強にまで達している。

(部長併任 埜中征哉)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Nonaka I, Miyazawa M, Sukegawa T, Yonemoto K, Kato T:
Muscle fiber atrophy and degeneration induced by experimental immobility and hindlimb suspension.
Int J Sports Med 18: S292-S294, 1997
- 2) Suzuki Y, Murakami N, Goto Y, Orimo S, Komiyama A, Kuroiwa Y, Nonaka I:
Apoptotic nuclear degeneration in Marinesco-Sjögren syndrome.
Acta Neuropathol 94: 410-415, 1997
- 3) Takanashi T, Suzuki Y, Yoshino Y, Nonaka I:
Granulomatous myositis: pathologic re-evaluation by immunohistochemical analysis of infiltrating mononuclear cells.
J Neurol Sci 145: 41-47, 1997
- 4) Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, Nonaka I:
Respiratory failure in nemaline myopathy.
Pediatr Neurol 16: 344-346, 1997
- 5) Nishino I, Kobayashi O, Goto Y, Kurihara M, Kumagai K, Fujita T, Hashimoto K, Horai S, Nonaka I:
A new congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities.
Muscle Nerve 21: 40-47, 1997
- 6) Miyagoe Y, Hanaoka K, Nonaka I, Hayasaka M, Nabeshima Y, Arahata K, Nabeshima Y, Takeda S:
Laminin $\alpha 2$ chain-null mutant mice by targeted disruption of the Lama 2 gene: a new model of merosin (laminin 2) -deficient congenital muscular dystrophy.
FEBS Lett 415: 33-39, 1997
- 7) Kameya S, Araki E, Katsuki M, Mizota A, Adachi E, Nakahara K, Nonaka I, Sakuragi S, Takeda S, Nabeshima Y:
Dp260 disrupted mice revealed prolonged implicit time of the b-wave in ERG and loss of accumulation of β -dystroglycan in the outer plexiform layer of the retina.
Hum Mol Genet 6: 2195-2203, 1997
- 8) Muraki K, Nishimura S, Goto Y, Nonaka I, Sakura N, Ueda K:
The association between haematological manifestation and mtDNA deletions in Pearson syndrome.
J Inherit Metab Dis 20: 697-703, 1997
- 9) Muraki K, Goto Y, Nishino I, Hayashidani M, Takeuchi S, Horai S, Sakura N, Ueda K:
Severe lactic acidosis and neonatal death in Pearson syndrome.
J Inherit Metab Dis 20: 43-48, 1997
- 10) Kinoshita H, Sakuragawa N, Tada H, Naito E, Kuroda Y, Nonaka I:
Recurrent muscle weakness and ataxia in thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency.
J Child Neurol 12: 141-144, 1997

II 研究業績

- 11) Ishii H, Hayashi YK, Nonaka I, Arahata K:
Electron microscopic examination of basal lamina in Fukuyama congenital muscular dystrophy.
Neuromuscul Disord 7: 191-197, 1997
- 12) 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 mt DNA.
J Biol Chem 272: 6028-6033, 1997
- 13) Araki E, Nakamura K, Nakao K, Kameya S, Kobayashi O, Nonaka I, Kobayashi T, Katsuki M:
Targeted disruption of exon52 in the mouse dystrophin gene induced muscle degeneration similar to that observed in Duchenne muscular dystrophy.
Biochem Biophys Res Commun 238: 492-497, 1997
- 14) Seki A, Nishino I, Goto Y, Maegaki Y, Koeda T:
Mitochondrial encephalomyopathy with 15915 mutation: Clinical report.
Pediatr Neurol 17: 161-164, 1997
- 15) Tanaka J, Nagai T, Arai H, Inui K, Yamanouchi H, Goto Y, Nonaka I, Okada S:
Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and vitamins B₁ and B₂.
Brain Dev 19: 262-267, 1997
- 16) Shibuya S, Wakayama Y, Onikita H, Kojima H, Saito M, Etou T, Nonaka I:
A comparative freeze-fracture study of plasma membrane of dystrophic skeletal muscles in dy/dy mice with merosin (laminin 2) deficiency and mdx mice with dystrophin deficiency.
Neuropathol Appl Neurobiol 23: 123-131, 1997
- 17) Ikeuchi T, Asaka T, Saito M, Tanaka H, Higuchi S, Tanaka K, Saida K, Uyama E, Mizusawa H, Fukuhara N, Nonaka I, Takamori M, Tsuji S:
Gene locus for autosomal recessive distal myopathy with rimmed vacuoles maps to chromosome 9.
Ann Neurol 41: 432-437, 1997
- 18) Suzuki A, Sugiyama Y, Hayashi Y, Nyu-i N, Yoshida M, Nonaka I, Ishiura S, Arahata K, Ohno S:
MKBP, a novel member of the small heat shock protein family, binds and activates the myotonic dystrophy protein kinase.
J Cell Biol 140: 1113-1124, 1998
- 19) Katsuura M, Kato M, Sendo D, Akiba K, Honma A, Takahashi Y, Numakura C, Yokoyama S, Nonaka I, Shibata T, Hayasaka K:
Muscular dystrophy associated with extra-abdominal desmoid tumor showing aberrant chromosome 1 [46, XX, add(1)(p36)].
Am J Med Genet 76: 42-44, 1998
- 20) Muranaka H, Osari S, Fujita H, Kimura Y, Goto A, Imoto C, Nonaka I:
Congenital familial myopathy with type 2 fiber hypoplasia and type 1 fiber predominance.
Brain Dev 19: 362-365, 1997
- 21) Kuroiwa K, Kuwata T, Okeda R, Asou S, Nonaka I, Ichinose S, Takemura T:
A case of Werdnig-Hoffmann disease showing extensive sensory involvement after prolonged mechanical ventilation.

- Neuropathol 17: 230-237, 1997
- 22) Tanaka S, Osari S, Ozawa M, Yamanouchi H, Goto Y, Matsuda H, Nonaka I:
Recurrent pain attacks in a 3-year-old patient with myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF): a single-photon emission computed tomographic (SPECT) and electrophysiological study.
Brain Dev 19: 205-208, 1997
- 23) Tsukuda K, Suzuki Y, Kameoka K, Osawa N, Goto Y, Katagiri H, Asano T, Yazaki Y, Oka Y:
Screening of patients with maternally transmitted diabetes for mitochondrial gene mutations in the tRNA^{Leu(UUR)} region.
Diabet Med 14: 1032-1037, 1997
- 24) Ehara H, Nakano C, Ohno K, Goto Y, Takeshita K:
New autosomal-recessive syndrome of Leber congenital amaurosis, short stature, growth hormone insufficiency, mental retardation, hepatic dysfunction, and metabolic acidosis.
Am J Med Genet 71: 258-266, 1997
- 25) Huie ML, Tsujino S, Sklower Brooks S, Engel A, Elias E, Bonthron DT, Bessley C, Shanske S, DiMauro S, Goto Y, Hirschorn R:
Glycogen storage disease type II: Identification of four novel missense mutations (D645N, G648S, R672W, R672Q) and two insertions/deletions in the acid-glucosidase locus of patients of differing phenotype.
Biochem Biophys Res Commun 244: 921-927, 1998
- 26) 斎藤義朗, 須貝研司, 佐々木征行, 平野 悟, 花岡 繁, 橋本俊顕, 桒中征哉, 永井敏郎:
Chiari I型奇形を合併し精神発達遅滞を認めたcongenital hypomyelination neuropathyの1例.
脳と発達 29:378-383, 1997
- 27) 森 庸祐, 金子衣野, 中山豊明, 仲本なつ恵, 小林正明, 杉浦正俊, 柱新太郎, 阿部敏明, 広川秀明, 桒中征哉:
X連鎖性劣性遺伝と考えられた重症ミオチューブラーミオパチーの従兄弟例.
脳と発達 29:310-314, 1997
- 28) 菊池愛子, 友安 浩, 加茂 功:
胸筋様細胞由来・新規造血因子biglycanの脳内産生について.
神経免疫学 6:58-59, 1998
- 29) 星野幸子, 玉岡 晃, 大越教夫, 庄司進一, 後藤雄一:
外眼筋麻痺を主症状とし, 糖尿病・難聴を伴ったミトコンドリア脳筋症(3243変異)の1例.
臨床神経 37:326-330, 1997
- 30) 小山 聡, 福内靖男, 横山雅子, 渡辺 茂, 田中耕太郎, 厚東篤生, 石原傳幸, 後藤雄一:
著明な嚥下困難を呈したKearns-Sayre症候群の1例.
運動障害 7:27-31, 1997

b. 著 書

- 1) Nonaka I, Kobayashi O, Osari S, Yamashita Y, Matsuishi T, Goto M, Tanabe Y, Hayashi YK, Arahata K, Ozawa E:
Classical (occidental) congenital muscular dystrophy: clinical and pathologic reevaluation.
Congenital Muscular Dystrophies (ed by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K) pp. 69-77,

II 研究業績

Elsevier, Amsterdam, 1997

- 2) Toda T, Miyake M, Nakahori Y, Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Ikegawa S, Kondo E, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y, Yoshioka M, Shimizu T, Kanazawa I, Nakamura Y, Nakagome Y: Toward identification of the Fukuyama type congenital muscular dystrophy gene. Congenital Muscular Dystrophies (ed by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K) pp. 301-308, Elsevier, Amsterdam, 1997
- 3) Oyama F, Gu Y, Murakami N, Nonaka I, Ihara Y: Non-neural tau: transient upregulation and subsequent accumulation of big and small tau in chloroquine myopathy. Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics (ed by Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M and Wisniewski HM) pp. 437-445, John Wiley, New York, 1997
- 4) 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア病. 医学書院, 東京, 1997
- 5) 後藤雄一: 片頭痛の分子生物. 最新 脳と神経科学シリーズ 6, 痛みの神経科学 pp. 224-230, メディカルビュー社, 東京, 1997
- 6) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症—新しい遺伝子変異と治療戦略. 最新内科学大系プログレス12 神経・筋疾患 pp. 366-375, 中山書店, 東京, 1998

c. 総説

- 1) Nonaka I: Animal models of muscular dystrophies. Lab Anim Sci 48: 8-17, 1998
- 2) 埜中征哉: ジストロフィン. 医学のあゆみ 181:755, 1997
- 3) 埜中征哉, 南 成祐: 進行性筋ジストロフィー —デュシェンヌ型, ベッカー型, 先天型—. 小児科診療 60:1077-1083, 1997
- 4) 埜中征哉: 筋疾患の分子病理学. 日本臨床 55:3100-3105, 1997
- 5) 埜中征哉: 非福山型先天性筋ジストロフィー —メロシン欠損型, メロシン陽性型—. 日本臨床 55:3176-3180, 1997
- 6) 埜中征哉: ミトコンドリア病の組織化学. 臨床検査 41:1505-1508, 1997
- 7) 後藤雄一:

ミトコンドリア遺伝病.

細胞 29:496-499, 1997

8) 後藤雄一 :

ミトコンドリア脳筋症.

臨床検査 41:1293-1296, 1997

9) 後藤雄一 :

ミトコンドリアDNA変異とミトコンドリアミオパチーの3大病型 —CPEO, MELAS, MERRF—.

日本臨床 55:3259-3264, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Nonaka I:

Distal myopathy with rimmed vacuole formation (DMRV).

IInd International Congress of the World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 17, 1997

2) Nonaka I:

Pathologic and molecular diagnosis on Leigh's disease.

第39回日本小児神経学会総会, 東京, 6. 7, 1997

3) 後藤雄一 :

ミトコンドリア病.

第39回日本小児神経学会総会, 東京, 6. 7, 1997

b. 国際学会

1) Nishino I, Goto Y, Arahata K, Nonaka I:

MTM1 gene mutations in Japanese patients with X-linked myotubular myopathy.

IInd International Congress of the World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997

2) Hayashi YK, Goto Y, Nonaka I, Arahata K:

Abnormal expression of integrin $\alpha 7 \beta 1$ D in merosin deficient congenital muscular dystrophies.

IInd International Congress of the World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997

3) Hagiwara Y, Nishina Y, Imamura M, Yoshida M, Kikuchi T, Nonaka I, Yorifuji H:

Caveolin-3 in skeletal muscle fibers of Duchenne muscular dystrophy and mdx mouse.

IInd International Congress of the World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997

4) Etribi MA, Nonaka I, Sugita H, Banoubi M, Dewidar A, El-Badawy N, Ashour S, Fahmy N:

The clinical and histopathological spectrum of limb girdle syndrome in Egypt.

IInd International Congress of the World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997

5) Funakoshi M, Goto K, Yonemoto K, Yoon KB, Nonaka I, Arahata K:

High frequency of epilepsy and mental retardation in early onset 4 q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy with huge deletion of KpnI repeats.

IInd International Congress of the World Muscle Society, Tunis Tunisia, 10. 16, 1997

6) Nishino I, Nonaka I, Goto Y:

Mitochondrial DNA depletion in Japan.

1997 Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Baltimore, MD USA, 10. 29, 1997

II 研究業績

c. 一般学会

1) 小澤真津子, 後藤雄一, 桒中征哉 :

タイプ1線維優位を伴う先天性非進行性ミオパチー (Congenital myopathy with type 1 fiber predominance) の位置づけ.

第100回日本小児科学会学術集会, 東京, 4.18, 1997

2) 池内 健, 斎藤正明, 田中 一, 樋口砂里, 田中恵子, 辻 省次, 浅賀知也, 高守正治, 斎田恭子, 宇山英一郎, 水澤英洋, 福原信義, 桒中征哉 :

常染色体劣性遺伝性rimmed vacuole型遠位型ミオパチーの連鎖解析.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.14, 1997

3) 小澤真津子, 後藤雄一, 桒中征哉 :

mtDNA3243変異を有するミトコンドリア病患者における細胞レベルでのヘテロプラスミーの検討.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 1997

4) 西野一三, 桒中征哉, 後藤雄一 :

ミトコンドリアDNA欠乏症候群 (mitochondrial DNA depletion) の7例.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 1997

5) 谷田部可奈, 川井 充, 桒中征哉 :

UEA-I陽性筋線維が存在する筋疾患の検討.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.15, 1997

6) 久保紳一郎, 金 奉胤, 桒中征哉, 荒畑喜一, 塚原俊文, 宇山英一郎, 内野 誠 :

Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーおよびrigid spine syndromeの分子遺伝学的検討.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

7) 荒畑喜一, 石井弘子, 林由起子, 後藤雄一, 桒中征哉 :

福山型先天性筋ジストロフィーとメロシン欠損症における筋細胞基底膜の変化 —電顕的観察—.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

8) 南成祐, 小林 治, 桒中征哉 :

肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) におけるカルパイン3の遺伝子変異検索.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

9) 林 由起子, 荒畑喜一, 桒中征哉 :

福山型先天性筋ジストロフィーとメロシン欠損症における筋細胞基底膜の変化 —電顕的観察—.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

10) 織茂智之, 小林一成, 長谷麻子, 小沢英輔, 桒中征哉, 荒畑喜一 :

Prednisoloneの経口投与はmdxマウスの筋壊死面積を減少させる.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

11) 牧野道子, 後藤雄一, 桒中征哉 :

ミトコンドリアDNA8993変異を有するLeigh脳症における筋病理学的検討.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

12) 神 裕子, 村上信行, 斎藤陽子, 桒中征哉 :

筋ジストロフィーマウスにおけるMyoDおよびmyogeninの発現について.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

13) 村上信行, 神 裕子, 斎藤陽子, 桒中征哉 :

実験の再生筋におけるMyoDおよびmyogeninの発現の経時的検討.

第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997

- 14) 斎藤陽子, 神 裕子, 埜中征哉 :
筋再生における筋分化制御因子MyoDおよびmyogeninの発現 —免疫電子顕微鏡学的研究。
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997
- 15) 後藤雄一, 小澤真津子, 西野一三, 埜中征哉 :
Succinate dehydrogenase (SDH) 活性低下を示した骨格筋の病理学的, 生化学的検討。
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.16, 1997
- 16) 長嶋淑子, 森 正光, 西原広史, 平賀博明, 藤岡保範, 長嶋和郎, 後藤雄一 :
糖尿病・貧血を伴う成人Leigh脳症 —臨床病理並びに遺伝子解析—。
第38回日本神経病理学会総会, 東京, 5.27, 1997
- 17) 小林恵子, 小沢 浩, 佐々木征行, 須貝研司, 橋本俊顕, 埜中征哉, 鈴木康之 :
歩行可能な福山型筋ジストロフィー症について。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.6, 1997
- 18) 小林 治, 埜中征哉 :
ベッカー型保因者9例の臨床・病理学的検討。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 19) 神 裕子, 村上信行, 斎藤陽子, 埜中征哉 :
進行性筋ジストロフィーにおけるMyoDおよびmyogeninの発現について。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 20) 池澤 誠, 後藤雄一, 埜中征哉 :
Duchenne型筋ジストロフィー生検筋130例におけるdystrophin遺伝子異常の検討 —生検筋より抽出したmRNAからの解析を含めて—。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 21) 小澤真津子, 後藤雄一, 埜中征哉 :
タイプ1線維優位を伴う先天性非進行性ミオパチー (congenital myopathy with type 1 fiber predominance) の臨床的検討。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 22) 村山恵子, 渡辺章充, 米山 明, 児玉真理子, 村山繁雄, 埜中征哉, 児玉和夫 :
先天性内反足を主訴とした良性先天性筋疾患の臨床病理学的検討。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 23) 平林伸一, 塩原純子, 中村真一, 岩崎祐治, 埜中征哉 :
遺伝性運動感覚ニューロパチーにおける筋生検所見 —特にヒラメ筋を中心に—。
第38回日本小児神経学会総会, 名古屋, 6.7, 1997
- 24) 加茂 功, 菊池愛子 :
胸腺ストロマ細胞からの筋様細胞とB細胞の分化。
第56回日本癌学会総会, 京都, 9.25, 1997
- 25) 菊池愛子, 友安 浩, 加茂 功 :
ラット脳biglycanによるミクログリアの増殖。
第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.24, 1997
- 26) 友安 浩, 菊池愛子, 加茂 功 :
重症筋無力症の胸腺過形成と胸腺筋様細胞由来新規細胞分化増殖因子biglycanについて。
第17回日本胸腺研究会, 岡山, 2.7, 1998
- 27) 菊池愛子, 友安 浩, 加茂 功 :

II 研究業績

胸腺筋様細胞由来・新規造血因子biglycanの脳内産生について、

第10回日本神経免疫学会，東京，1.30,1998

d. その他

1) 後藤雄一：

ミトコンドリア病とてんかん。

東京てんかん懇話会，東京，7.26,1997

2) 牧野道子，後藤雄一，桒中征哉：

Leigh脳症におけるミトコンドリアDNA ATPase 6 領域の変異。

第14回小児神経筋疾患懇話会，東京，8.23,1997

C. 班会議発表

1) 後藤雄一：

筋再生過程の操作技術の研究。

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9年
第1回全体班会議，東京，11.17,1997

2) 後藤雄一，西野一三，牧野道子，桒中征哉：

ミトコンドリアDNA異常の診断システムの確立。

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9年度班会議，東京，11.28,1997

3) 南 成祐，村山久美子，後藤雄一，桒中征哉：

本邦の肢帯型筋ジストロフィーにおけるカルパイン3 遺伝子解析。

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9年度班会議，東京，11.28,1997

4) 後藤雄一，南 成祐，村山久美子，桒中征哉：

肢帯型筋ジストロフィーにおけるカルパイン3 遺伝子変異の検討。

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9年度班会議，東京，12.5,1997

5) 吉野 英，宗像 紳，佐藤 猛，後藤雄一：

多重欠失を示すCPEOの2家系：末梢神経・脊髄内の血管異常の電顕的特徴。

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9年度班会議，東京，12.6,1997

6) 宝来 聰，牧野道子，後藤雄一，桒中征哉：

Leigh脳症におけるミトコンドリアDNA変異の解析。

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9年度班会議，東京，12.6,1997

7) 後藤雄一，村山久美子，平沢浩子，北 潔：

こはく酸脱水素酸素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「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9年度班会議，東京，12.6,1997

8) 池澤 誠，三池輝久，後藤雄一，桒中征哉：

DMD生検筋を用いたジストロフィン遺伝子の検討。

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究」班平成9年度班会議，東京，12.2, 1997

10. 機能研究部

1. 研究部一年の歩み

平成9年度において当研究部で研究に携わったのは小沢鏝二郎(所長兼部長事務取扱い), 吉田幹晴(室長), 今村道博(室長), 笹岡俊邦(室長), 野口悟(外来研究員, 科学技術振興事業団さきがけ研究員), 桜井総子(流動研究員, 7月よりCOE研究員), 浜裕(流動研究員, 7月よりCOE研究員), 若林恵理子(COE特殊技術者, 11月より外来研究員), 水野裕司(研究生, 10年1月よりCOE研究員)および新石健二(研究生, 九州大学大学院医学系研究科学生)であり, 斎藤和江が補助に当たった。

吉田は浜らと共にサルコグリカン複合体を自然の状態で生化学的に精製することを試みた。筋ジストロフィー・サルコグリカノパチーは, サルコグリカン複合体が失われることによって起るが, 筋細胞においてサルコグリカン複合体が果たす役割はまだ分っていない。この点を解決するためにはサルコグリカン複合体の機能を調べる必要があるが, 現在までのところ従来の精製方法により得られるサルコグリカン複合体の標品からは大きな情報は得られていない。そのため機能を残した形での複合体を精製する方法を開発する必要がある。さらにサルコグリカン複合体に他のタンパク質が結合していれば, サルコグリカン複合体の機能あるいは情報を他のシステムへ伝達する構造を理解する大きな手がかりを得ることが出来る。このことはサルコグリカンやジストロフィンなどから成る細胞膜タンパク質—膜骨格系の機能構造を明らかにするに留まらず, サルコグリカノパチーの病態機構, さらににはその治療に迄も連なる大きな試みの出発点である。この様にこの研究が新しい分野を開くことが期待される。

桜井はジストロフィンやユートロフィンとジストログリカンの結合様式の詳細な研究を行っている。これはジストロフィンとユートロフィンという非常に高いホモロジー(80%)を持つタンパク質が同じ機能をもちながらもその機能ドメインが微妙に異なることを示した特異的な仕事に成りつつある。

笹岡は, 新石と共にサルコグリカンサブユニットのノックアウトマウス作製に従事しており, 実験は順調な進展をみせている。野口は若林と共に培養細胞を用い発生期の細胞におけるサルコグリカン複合体サブユニットの合成とそれらの複合体としての形成の問題に取り組んで新しい知見を得つつある。こゝではmRNAの出現とタンパク質の出現とのずれの問題がクローズアップされる。

当研究部ではサルコグリカン複合体の研究を各方面から進めつつあるが, 今村はジストロフィンと同じ遺伝子の産物であるDp71がグリア細胞の形態変化を伴う分化と共に細胞膜にupregulateされることを認め, 一方ユートロフィンが細胞内に留まり細胞膜から除かれることを認めた。これは形態変化に伴う骨格の組みかえに適した変化であり, Dp71の機能に関する我々の新しい解釈を実証した。この様に機能研究部はサルコグリカン複合体, ジストロフィンを中心に研究が進んでいる。吉田幹晴は精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班の運営幹事を務めている。

(部長事務取扱い 小沢鏝二郎)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Ozawa E, Noguchi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Yoshida M:
From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: Evolution of a concept of muscular dystrophy.
Muscle Nerve 21: 421-438, 1998

b. 著書

- 1) 小沢鏝二郎：
サルコグリカノパチー。
神経・筋疾患 最新内科学大系 pp. 353-365, 中山書店, 東京, 1998

c. 総説

- 1) 小沢鏝二郎：
デュシェンヌ型およびデュシェンヌ様筋ジストロフィーの分子論的研究。
日本医師会雑誌 119:51-56, 1998
- 2) 笹岡俊邦：
F52, MARCKS-related protein (Mrp), MacMARCKS.
Molecular Medicine : ノックアウトマウスデータブック 34:165-166, 1997
- 3) 笹岡俊邦：
Heme oxygenase-1, 2 (HO-1, HO-2).
Molecular Medicine : ノックアウトマウスデータブック 34:224, 1997
- 4) 笹岡俊邦：
p53.
Molecular Medicine : ノックアウトマウスデータブック 34:385-386, 1997
- 5) 笹岡俊邦：
ras.
Molecular Medicine : ノックアウトマウスデータブック 34:435-436, 1997
- 6) 水野裕司, 小沢鏝二郎：
ジストロフィンとジストロフィン結合タンパク質。
Clinical Neuroscience 15: 6-7, 1997
- 7) 水野裕司, 小沢鏝二郎：
SCARMDまたはsarcoglycanopathy.
臨床検査 : 神経疾患と臨床検査 41:1290-1292, 1997

B. 学会発表

b. 国際学会

- 1) Ozawa E:
Sarcoglycanopathy.
2nd French-Japanese Workshop "Muscular dystrophies : Towards Genetherapy", Paris France,
10. 21, 1997
- 2) Hagiwara Y, Nishina Y, Imamura M, Yoshida M, Kikuchi T, Yorifuji H:

II 研究業績

Caveolin-3 in Skeletal Muscle Fibers of Duchenne Muscular Dystrophy.

World Muscular Society 2nd International Congress, Tunis Tunisia, 10. 17, 1997

c. 一般学会

- 1) 吉田幹晴, 野口 悟, 若林恵理子, 小沢鏝二郎 :
サルコグリカン複合体第4の構成タンパク質.
第70回日本生化学会大会, 金沢, 9.23, 1997
- 2) 今村道博, 小沢鏝二郎 :
アストロサイトに発現する最小のジストロフィン分子種, Dp71.
第50回日本細胞生物学会大会, 横浜, 9.30, 1997
- 3) 今村道博, 小沢鏝二郎 :
ジブチリルcAMPによる培養ラットアストロサイトの分化とジストロフィン分子種およびユートロフィンの発現変化.
第71回日本薬理学会大会, 京都, 3.25, 1998
- 4) 萩原康子, 仁科裕史, 今村道博, 吉田幹晴, 菊池建機, 埜中征哉, 依藤 宏 :
骨格筋におけるカベオリン3とジストロフィン.
第50回日本細胞生物学会大会, 横浜, 9.29, 1997
- 5) 萩原康子, 依藤 宏, 仁科裕史, 今村道博, 吉田幹晴, 埜中征哉, 菊池建機 :
筋細胞におけるカベオリンとジストロフィン.
第71回日本薬理学会大会, 京都, 3.26, 1998

C. 班会議発表

- 1) 吉田幹晴, 桜井聡子, 小沢鏝二郎 :
ジストロフィンと結合タンパク質の分子論的研究: ジストロフィン結合タンパク質の相互作用.
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班平成9年度班会議, 東京, 12.3, 1997
- 2) 今村道博, 小沢鏝二郎 :
ジストロフィン結合タンパク質の細胞生物学的研究: 培養アストロサイトの形態変化とジストロフィン及びジストロフィン結合タンパク質の発現.
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班平成9年度班会議, 東京, 12.3, 1997
- 3) 笹岡俊邦 :
マウス発生工学による神経・筋疾患モデルマウス開発の試み.
厚生省精神・神経疾患研究委託費「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」班平成9年度班会議, 東京, 12.4, 1997
- 4) 吉田幹晴 :
ジストロフィン結合タンパク質の研究法.
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班平成9年度ワークショップ, 群馬, 1.30, 1998
- 5) 今村道博 :
ユートロフィンの発現と細胞内局在について.
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班平成9年度ワークショップ, 群馬, 1.30, 1998

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役割を明らかにする目的で、脳内の内在性因子によるミクログリアの機能調節につき検討を加えている。そのひとつとしてNGF, BDNF, NT-3, NT-4等のニューロトロフィンにより、プラスミノーゲンの産生増強やNOの分泌抑制等ミクログリアの機能が調節を受けていることを明らかにした。今年度はこれらのニューロトロフィンの作用が特異的受容体を介したものであるかにつき検討を加えた。高親和性受容体のTrkおよび低親和性受容体のp75の存在がPCR法ならびにウエスタンブロットにより確認された。またTrkはニューロトロフィンの刺激によりリン酸化を受けること、さらにp75を介したNFκBの核内移行が観察されることから両受容体は機能的な受容体であることが明らかになった。

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等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リン酸化蛋白である。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。Iba-1は細胞質および核内に分布しているが、細胞質においてはF-アクチンとcolocalizeしており、細胞の運動、接着、貪食能等ミクログリアの活性化における反応に重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。

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のリン酸化、およびMAP-Kの活性化が知られていた。今回ニューロンにおけるこのシグナル伝達をさらに詳細に検討した結果、Metの下流ではPLCγが特異的に活性化され、さらにその後PKC群の中でもPKCα, γ, εが選択的に活性化されることを明らかにした。またMAP-Kの活性化には、このPKCの活性化が必須であることも示された。

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きたが、これまでに、APPは神経突起の伸展、神経芽細胞の分裂促進等の生理作用を有し、その機能ドメインはN末部分に存在することを明らかにした。さらにゼノパスの神経筋培養系を用いたシナプス伝達効率に対する効果を調べてみると、Achのspontaneous releaseの頻度の減少およびevoked currentの増幅作用があることを見出した。またこれらの作用はAPPのC末部分およびN末部分それぞれに起因していることが明らかとなった。

II 研究業績

平成9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〕 金澤 裕子 (9.4.1～), 神鳥 和代 (9.4.1～)
- 〔センター研究員〕 大澤 圭子, 高村千鶴子, 本田 静世, 石川 正洋, 矢嶋 誓子
- 〔外来研究員〕 大澤 郁朗 (～9.7.31, 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 (科学技術特別研究員)
- 下条 雅人, 石川理恵子, 菊地 義明
- Fernand López-Redondo (9.4.7～, STAフェロー)
- 〔COE研究員〕 石黒麻利子, 大澤 郁朗 (9.8.1～)
- 〔併任研究員〕 井上 和秀 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 〔客員研究員〕 高松 研 (東邦大学医学部)
- 〔研究生〕 伊東 大介, 生駒 悦子
- 〔研究見習生〕 高橋百合子

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

「中枢神経系の損傷修復促進のための開発的研究」主任研究者

文部省重点領域研究

「神経細胞死とその防御の分子制御」研究企画委員長

科学技術振興調整費総合課題

「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

医薬品機構基礎研究推進事業

「神経変性疾患の予防と治療に向けたミクログリア活性化機構の解明」総括研究代表者

(部長 高坂新一)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Shinoda M, Toide K, Ohsawa I, Kohsaka S:
Specific inhibitor for prolyl endopeptidase suppresses the generation of amyloid β protein in NG 108-15 cells.
Biochem Biophys Res Commun 235: 641-645, 1997
- 2) Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S:
The amino-terminal region of amyloid precursor protein is responsible for neurite outgrowth in rat neocortical explant culture.
Biochem Biophys Res Commun 236: 59-65, 1997
- 3) Ohsawa K, Imai Y, Nakajima K, Kohsaka S:
Generation and characterization of a microglial cell line, MG-5, derived from a p53-deficient mouse.
Glia 21: 285-298, 1997
- 4) Miwa T, Furukawa S, Nakajima K, Furukawa Y, Kohsaka S:
Lipopolysaccharide enhances synthesis of brain-derived neurotrophic factor in cultured rat microglia.
J Neurosci Res 50: 1023-1029, 1997
- 5) Morimoto T, Ohsawa I, Takamura C, Ishiguro M, Kohsaka S:
Involvement of amyloid precursor protein in functional synapse formation in cultured hippocampal neurons.
J Neurosci Res 51: 185-195, 1998
- 6) Ishiguro M, Ohsawa I, Takamura C, Morimoto T, Kohsaka S:
Secreted form of β -amyloid precursor protein activates protein kinase C and phospholipase C γ 1 in cultured embryonic rat neocortical cells.
Mol Brain Res 53: 24-32, 1998

b. 著書

- 1) 石黒麻利子, 高坂新一:
神経栄養因子.
キーワードを読む脳・神経 (岩田 誠, 寺本 明, 清水輝夫編) pp. 14-20, 医学書院, 東京, 1997
- 2) 服部達哉, 高坂新一:
神経細胞に作用する栄養因子.
現代内科学 (黒川 清, 齊藤英彦, 矢崎義雄編) pp. 1821-1824, 金芳堂, 京都, 1997

c. 総説

- 1) 高坂新一:
ドーパミンニューロンと神経栄養因子.
KINESIS 2: 3-9, 1997
- 2) Ohsawa I, Kohsaka S:

II 研究業績

Dose amyloid precursor protein promote neurite outgrowth ?

ALZHEIMER ACTUALITES 129: 8-10, 1998

3) 中嶋一行, 高坂新一 :

ミクログリアー機能と病態との関連一.

脳と神経 5:5-16, 1998

4) 中嶋一行, 高坂新一 :

ニューロン・グリアの細胞間相互作用—運動ニューロンの再生系から—.

生化学 70:22-27, 1998

d. その他

1) 高坂新一 :

国立精神・神経センター神経研究所研究活動紹介「代謝研究部」.

バイオ&テクノ 13:9-11, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 高坂新一 :

ドーパミンニューロンとミクログリア由来神経栄養因子.

第38回日本神経学会総会ランチョンレクチャー, 横浜, 5. 15, 1997

2) 高坂新一, 中嶋一行, 菊地義明, 本田静世, 石川正洋 :

神経再生とミクログリア.

第20回神経科学学会大会シンポジウム「グリア細胞の構造と機能」, 仙台, 7. 17, 1997

3) Kohsaka S, Nakajima K, Kikuchi Y, Honda S, Ishikawa M:

Functional activation of cultured microglia by neurotrophins.

The Joint Meeting of The International Society for Neurochemistry and The American Society for Neurochemistry, Colloquia, "Role of microglia in CNS injury", Boston, MA USA, 7. 21, 1997

4) Kohsaka S:

Significance of neuron-glia interactions in the central nervous system.

The 1st Workshop of the Japan-Canada Partnership in Neuroscience, Montreal Canada, 8. 23, 1997

5) 高坂新一, 中嶋一行, 菊地義明, 本田静世, 石川正洋 :

神経栄養因子によるミクログリアの機能調節.

第70回日本生化学会大会シンポジウム「ニューロン死を制御するグリア細胞因子の解析」, 金沢, 9. 24, 1997

6) 中嶋一行, 高坂新一 :

神経栄養因子によるミクログリア活性化の調節.

第20回神経研シンポジウム「神経系の発達及び病変修復過程における神経栄養因子・サイトカインの役割」, 東京, 9. 25, 1997

7) 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 高坂新一 :

ミクログリア活性化の分子機構.

第40回日本神経化学会シンポジウム「グリア細胞の分子・細胞生物学」, 松山, 10. 22, 1997

8) 中嶋一行, 本田静世, 石川正洋, 菊地明彦, 岡野光夫, 高坂新一 :

温度応答性高分子材料を使用したミクログリアの分離・培養法.

第40回日本神経化学会テクニカルセミナー「神経培養細胞」, 松山, 10.24, 1997

9) 高坂新一 :

神経の再生を促すグリア細胞.

第21回「大学と科学」公開シンポジウム, 東京, 11.7, 1997

10) 高坂新一 :

アルツハイマー病の新薬開発の展望.

第52回国立病院療養所総合医学会シンポジウム「アルツハイマー病の病態と治療」, 香川, 11.13, 1997

11) Kohsaka S:

Regulation of microglial function by neurotrophins.

The 2nd Keio International Symposium on Frontiers of Neural Development, Tokyo, 12. 2, 1997

12) 高坂新一 :

神経栄養因子による神経細胞の生存と機能維持.

シンポジウム'98「明日をめざす科学技術」, 東京, 2.25, 1998

13) 高坂新一 :

神経再生とミクログリア.

第35回日本臨床代謝学会学術総会シンポジウム「細胞死と再生」, 東京, 3.5, 1998

14) 高坂新一, 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子 :

ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白Iba-1の機能解析.

第71回日本薬理学会年会シンポジウム「ニューロン死をターゲットとした神経疾患治療薬の可能性」, 京都, 3.24, 1998

15) 中嶋一行, 森本高子, 本田静世, 井上和秀, 高坂新一 :

ミクログリアの機能調節に関わるATPの役割.

第71回日本薬理学会年会シンポジウム「ATP受容体研究の最前線」, 京都, 3.24, 1998

b. 国際学会

1) Nakajima K, Ishikawa S, Honda S, Graeber MB, Reddington M, Kreutzberg GW, Kohsaka S:

Cellular characterization of activated microglia in axotomized facial nucleus in adult rats.

The Joint Meeting of The International Society for Neurochemistry and The American Society for Neurochemistry, Boston, MA USA, 7. 22, 1997

2) Ishiguro M, Ohsawa I, Morimoto T, Takamura C, Kohsaka S:

Selected form of β -amyloid precursor protein induces activation of protein kinase C and mitogen-activated protein kinase and stimulates autophosphorylation of Lyn in cultured rat neocortical neurons.

The Joint Meeting of The International Society for Neurochemistry and The American Society for Neurochemistry, Boston, MA USA, 7. 22, 1997

3) Morimoto T, Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S:

Secretory form of amyloid precursor protein modulates the synaptic activity in *Xenopus* neuromuscular synapses.

27th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10. 27, 1997

4) Shimojo M, Takasugi K, Yamamoto I, Funato H, Mochizuki H, Kohsaka S:

II 研究業績

Pharmacological properties of a novel neuroprotective agent-M50463 derivatives in primary cultured neurons.

27th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA USA, 10. 27, 1997

c. 一般学会

1) 本田静世, 菊地義明, 中嶋一行, 高坂新一 :

GDNFによるミクログリアの機能調節.

第12回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 京都, 6. 7, 1997

2) 中嶋一行, 石川正洋, 本田静世, 高坂新一 :

成熟ラット顔面神経核における活性化ミクログリアの細胞特性.

第20回日本神経科学学会大会, 仙台, 7. 17, 1997

3) 石黒麻利子, 大澤郁朗, 高村千鶴子, 森本高子, 高坂新一 :

分泌型アミロイド前駆体蛋白質による培養ニューロンにおけるprotein kinase Cの活性化.

第20回日本神経科学学会大会, 仙台, 7. 17, 1997

4) 森本高子, 大澤郁朗, 高村千鶴子, 高坂新一 :

アミロイド前駆体蛋白質のシナプス形成における役割.

第20回日本神経科学学会大会, 仙台, 7. 18, 1997

5) 石黒麻利子, 大澤郁朗, 高村千鶴子, 森本高子, 高坂新一 :

分泌型アミロイド前駆体蛋白質刺激による培養ニューロンにおけるProtein Kinase Cの活性化について.

第70回日本生化学会大会, 金沢, 9. 23, 1997

6) 菊地義明, 本田静世, 中嶋一行, 石川正洋, 高坂新一 :

培養ラットミクログリアにおけるGDNFの発現.

第70回日本生化学会大会, 金沢, 9. 24, 1997

7) 町出 充, 中村泰子, 高坂新一 :

HGF刺激によるラット培養大脳皮質神経細胞内PKC分子種の選択的活性化.

第70回日本生化学会大会, 金沢, 9. 25, 1997

8) 石黒麻利子, 大澤郁朗, 高村千鶴子, 森本高子, 高坂新一 :

分泌型アミロイド前駆体蛋白質刺激による培養大脳皮質細胞内情報伝達.

第40回日本神経化学会, 松山, 10. 23, 1997

9) 大澤郁朗, 高村千鶴子, 森本高子, 石黒麻利子, 高坂新一 :

分泌型アミロイド前駆体蛋白質の生理活性に関与するドメインの探索.

第40回日本神経化学会, 松山, 10. 23, 1997

10) 町出 充, 中村泰子, 高坂新一 :

ラット培養大脳皮質神経細胞におけるHGFシグナル伝達系路の解析.

第40回日本神経化学会, 松山, 10. 23, 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9年第1回全体班会議, 東京, 9. 16, 1997

2) 高坂新一, 町出 充 :

肝細胞増殖因子 (HGF) の多様性を示す神経栄養活性発現機構の解析.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の損傷修復促進のための開発的研究」平成9年度
班会議, 東京, 12.10, 1997

3) 高坂新一, 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子 :

ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白Iba-1の機能解析.

文部省重点領域「神経細胞死とその防御の分子制御」平成9年度班会議, 東京, 12.11, 1997

4) 高坂新一 :

温度応答性高分子材料を使用したミクログリアの分離・培養.

第8回再生医工学委員会班会議, 東京, 2.3, 1998

5) 高坂新一, 中嶋一行, 今井嘉紀, 森本高子, 金澤裕子, 大澤圭子, 本田静世 :

ミクログリア活性化における細胞内機能分子の研究.

医薬品機構基礎研究推進研究事業「神経変性疾患の予防と治療に向けたミクログリア活性化機構
の解明」・平成9年度班会議, 東京, 2.13, 1998

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9
年度第2回全体班会議, 東京, 3.13, 1998

12. 免疫研究部

1. 研究部一年の歩み

平成9年度、研究に携わったのは、松田義宏（室長）、Marcus Wenner（流動研究員）、宮澤仁志（センター研究員）、山元弘（併任研究員；大阪大学薬学部教授）、川村則行（併任研究員；精神保健研究所室長）、小糸寿美（研究生）、飯森洋史（研究生）、坪井宏仁（研究生）、清水千草（研究生）であり、神経系及び免疫系の細胞間相互作用による機能制御を主たる研究テーマとし、加えて、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。また、研究補助に古沢雅子が参加した。

本年度の研究活動の経過を以下に概括する。

1. 当研究部で見出されたマウス胸腺上皮細胞上の新規機能タンパク質HS9抗原はこれまでに、トランスジェニックマウスからの知見も合わせて、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すことが示唆されている。本年度は、宮澤が中心となって同タンパク質をコードするN14遺伝子のゲノム構造並びに5'非翻訳領域の解析を行った。その結果、同遺伝子は約20kbpの大きさで、14個のエキソンから成ることがわかったが、同定されたプロモーター領域はハウスキーピング遺伝子の特徴を示すもので、同遺伝子の臓器特異的発現を規定する要因の解明が課題として残された。

2. 松田、小糸、及び8月から加わった清水らは、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重要な役割を担うことが想定さ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明に取り組んでいる。本年度は、さまざまなMAG構造変異体を作成して、MAGのニューロン表面に対する結合性について詳細な検討を加え、細胞接着モチーフとして知られるRGD配列はこの結合には関与せず、細胞外領域に5つある内の3番目のイムノグロブリンドメインに結合部位が存在することを明らかにした。一方、マウス脳の発達初期段階において、MAGmRNAの新規発現型を見出した。このmRNAは従来知られている発達段階の発現型と異なり、エキソン12を含む他、5'末端側を一部欠失する構造を示した。また、未分化型オリゴデンドロサイトに著明な発現が認められたので、オリゴデンドロサイトの分化制御機構との関連を中心に、本分子種の生理的意義を追究しつつある。

3. 中枢神経系による免疫系の調節機構を明らかにする研究を川村、坪井、Wennerらを中心に進めた。現在は報酬（快樂）系と免疫能の関連に着目し、ラット脳外側視床下部への電気刺激が脾臓のNK活性を増強するのみならず、ヘルパーT細胞機能を細胞性免疫優位に偏奇させること、一方、同部位の電気破壊はNK活性を低下させ、脾リンパ球のアポトーシスを誘起することを見出した。また、腹側被蓋部の電気刺激はNK活性を抑制することも見出し、報酬中枢系の中でも複雑な制御システムが作動していることが予想される。

4年近くも一緒に研究に取り組んできたMarcus Wenner氏が国立がんセンター東病院に研究の場を移すこととなり、今年度を以って神経研究所を離れることとなった。更なる研究の発展を期待したい。

（部長事務取扱 小沢鉄二郎）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Matsuda Y, Koito H, Yamamoto H:
Induction of myelin-associated glycoprotein expression through neuron-oligodendrocyte contact.
Dev Brain Res 100: 110-116, 1997
- 2) Takeuchi T, Kuro-o M, Miyazawa H, Ohtsuki Y, Yamamoto H:
Transgenic expression of a novel thymic epithelial cell antigen stimulates aberrant development of thymocytes.
J Immunol 159: 726-733, 1997

c. 総説

- 1) 松田義宏:
ミエリン蛋白質と軸索誘導.
生体の科学, 48:573-576, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Matsuda Y, Koito H:
Effects of neuronal contact on MAG expression in oligodendrocytes.
ISN Satellite and U Conn-Kroc Symposium "Frontiers of Myelin Biology and Demyelinating Disease", Mystic, CT USA, 7. 27, 1997
- 2) 小糸寿美, 松田義宏:
マウス脳発生初期におけるMyelin-Associated Glycoprotein (MAG) の発現.
第40回日本神経化学会ミニシンポジウム「オリゴデンドロサイト／ミエリンの最前線」
松山, 10. 22, 1997
- 3) Matsuda Y, Shimizu C, Koito H:
Characterization of binding of myelin-associated glycoprotein with neuronal cells.
Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine "Neuroscience: Frontiers of Neural Development", Tokyo, 12. 1, 1997

b. 国際学会

- 1) Matsuda Y, Koito H, Yamamoto H:
Topological analysis of myelin-associated glycoprotein for binding on neuronal cells.
Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry and the American Society for Neurochemistry, Boston, MA USA, 7. 22, 1997

c. 一般学会

- 1) 松田義宏, 小糸寿美:
MAG (myelin-associated glycoprotein) のニューロン結合性の解析.
第70回日本生化学会大会, 金沢, 9. 24, 1997

Ⅱ 研究業績

d. その他

1) 小糸寿美, 清水千草, 松田義宏 :

マウス脳発生初期におけるmyelin-associated glycoproteinの発現.

グリア若手の会, 岡崎, 3.28, 1998

13. 遺伝子工学研究部

1. 研究部一年の歩み

1988年に開設された本研究部が10年目を迎え、区切りの年を迎えた。4月より鍋島が大阪大学細胞生体工学センター教授を兼任し、10月より阪大に研究室を開設した。それに伴い、吉田、星野の両君が助手として阪大に赴任し、鍋島は平成10年4月より阪大を本務とすることになり、本研究部長を併任することとなった。また、松崎室長が東北大学加齢研の教授に推挙され、一方、藤沢室長が東京都臨床研に研究室を開設することが決まり、それぞれ、平成10年4月に栄転した。この移動に伴い栗崎知浩、増田重紀が臨床研に、池島宏子が慶応大学医学部助手に赴任した。

研究についても大きな節目の年であった。黒尾を中心として解析してきた早期老化マウス、Klothoの原因遺伝子を解明し、NatureのArticleに発表した。本研究は人類の最大の課題の一つである個体老化の分子機構解明に大きな手がかりを与えるものであり、インパクトの高い研究であったために学会のみならず、マスコミに大きく取り上げられた。鍋島、黒尾はその対応に追われ、多くのレビューの執筆や講演を依頼されることとなった。黒尾はこの研究の成果によりダラスに研究室を開設することとなり、平成10年6月に同僚の増田浩明とともに渡米した。また、共同研究者の荒川は阪大に、相沢、松村は群大内科へと赴任した。松崎室長のグループではPros遺伝子産物の不均等分配により細胞の不等分裂が起こることを報告していたが、この研究をさらに発展させて、Pros遺伝子産物に結合する分子、Mirandaを同定するとともにMiranda遺伝子の変異体を解析し、Natureに発表した。一連の研究は生物学の基本的な課題を解き明かす上で重要な成果であり、松崎室長の栄転をもたらしたものである。転任以来、着実に研究を積み重ねてきた武田室長のグループもその努力が実りつつある。ノックアウトマウスの論文を鈴木、亀谷がまとめ、亀谷は秋田大眼科に戻った。本グループの重要な課題である筋ジストロフィーに対する遺伝子治療に関する研究も国際的な共同研究に発展している。また、メルトリン遺伝子の機能解析を進めている藤沢室長らはその発生における発現を論文としてとりまとめ、遺伝学的解析を含めて、機能解析を進展させた。さらに、hig,sif遺伝子の同定によりシナプス形成機構を解析してきた浜室長らはsif遺伝子産物のシナプスにおける機能解析を中心に新たな展開を模索している。

本年は松崎室長が戦略的基礎研究（脳を知るプロジェクト）の研究代表者に採択されたことや、ヒューマンサイエンス財団による人材派遣事業、あるいはCOEにより、八神貴子、高越奈緒美、月田香代子、猪部郁子、田口小百合、有吉由季が新たに研究室に加わった。一方、千葉は臨床研に、吉田直子は阪大へと転出した。

開設以来、積み重ねられてきた研究がまとまり、それぞれが努力に相応しい評価をえた。結果として、それぞれのグループが更なる発展を求めて、新たな体制を作り上げる道が開かれた。研究室に残った者、新天地を求めた者、それぞれ、平坦な道のりでないが、確かな展望のもとに研究を展開しようではないか。

研究所を去るにあたって、大きなサポートを頂いたことに感謝したい。私どもの研究が実験動物、アイソトープなど、充実した研究環境に支えられていたことを特に付記し、支えて下さった方々の努力に感謝したい。最後に、よき人材を得て、研究部がこれまでも増して発展を遂げることを期待する。

(部長 鍋島陽一)

研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima Y:
Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing.
Nature 390: 45-51, 1997
- 2) Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y:
Identification of the human *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted *Klotho* protein.
Biochem Biophys Res Commun 242: 626-630, 1998
- 3) Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y, Sekine S, Iida A, Anazawa H, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y:
Structure of the mouse *Klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein.
FEBS Lett 424: 6-10, 1998
- 4) Okuda A, Fukushima A, Nishimoto M, Orimo A, Yamagishi T, Nabeshima Y, Kuro-o M, Nabeshima Y, Boon K, Keaveney M, Stunnenberg HG, Muramatsu M:
UTF 1, a novel transcriptional coactivator expressed in pluripotent embryonic stem cells and extra-embryonic cells.
EMBO J 17: 2019-2032, 1998
- 5) Nakamura A, Ikeda S, Yazaki M, Yoshida Y, Kobayashi O, Yanagisawa N, Takeda S:
Up-regulation of brain and Purkinje-cell forms of dystrophin transcripts in Becker muscular dystrophy.
Am J Hum Genet 60: 1555-1558, 1997
- 6) Sakamoto K, Yan L, Imai H, Takagi M, Nabeshima Y, Takeda S, Katsube K:
Identification of a chick homologue of Fringe, C-Fringe1. Involvement in the neurogenesis and the somitogenesis.
Biochem Biophys Res Commun 234: 754-759, 1997
- 7) Diagana TT, North DL, Carol J, Fiszman MY, Takeda S, Whalen RG:
The transcriptional activity of a muscle-specific promoter depends critically on the structure of the TATA element and its binding protein.
J Mol Biol 265: 480-493, 1997
- 8) Miyagoe Y, Hanaoka K, Nonaka I, Hayasaka M, Nabeshima Y, Arahata K, Nabeshima Y, Takeda S:
Laminin $\alpha 2$ chain-null mutant mice by targeted disruption of the *Lama 2* gene : a new model of merosin (laminin 2) -deficient congenital muscular dystrophy.
FEBS Lett 415: 33-39, 1997
- 9) Kameya S, Araki E, Katsuki M, Mizota A, Adachi E, Nakahara K, Nonaka I, Sakuragi S, Takeda S, Nabeshima Y:
Dp260 disrupted mice revealed prolonged implicit time of the b-wave in ERG and loss of accumulation of β -dystroglycan in the outer plexiform layer of the retina.

Hum Mol Genet 6: 2195-2203, 1997

- 10) Araki E, Nakamura K, Nakao K, Kameya S, Kobayashi O, Nonaka I, Kobayashi T, Katsuki M:
Targeted disruption of exon 52 in the mouse dystrophin gene induced muscle degeneration similar to that observed in Duchenne muscular dystrophy.
Biochem Biophys Res Commun 238: 492-497, 1997
- 11) Yamamoto K, Ikeda S, Hanyu N, Takeda S, Yanagisawa N:
A pedigree analysis with minimizing ascertainment bias reveals anticipation in Met30-transferrin-related familial amyloid polyneuropathy.
J Med Genet 35: 23-30, 1998
- 12) Qu Y, Sakamoto K, Takeda S, Kayano T, Takagi M, Katsube K:
Differential expression of Notch genes in the neurogenesis of mouse embryos.
Oral Med Pathol 3: 21-28, 1998
- 13) Suzuki M, Sakamoto K, Takeda S, Takagi M, Katsube K:
Molecular cloning of chick *Nau* gene and analysis of its expression patterns during neurogenesis.
J Med Dent Sci 45: 1-9, 1998
- 14) Kurisasi T, Masuda A, Osumi N, Nabeshima Y, Fujisawa-Sehara A:
Spatially-and temporally-restricted expression of *meltrin* and β in mouse embryo.
Mech Dev 73: 211-221, 1998
- 15) Ikeshima-Kataoka H, Skeath JB, Nabeshima Y, Doe CQ, Matsuzaki F:
Miranda directs Prospero to a daughter cell during *Drosophila* asymmetric divisions.
Nature 390: 625-629, 1997

b. 著 書

- 1) 鍋島陽一：
筋肉の形成と再生の遺伝子制御。
生命体システムの修復 (香川靖雄, 埜中征哉編) pp. 53-72, 講談社サイエンティフィク,
東京, 1997
- 2) 武田伸一：
筋増殖因子, キーワードを読む。
脳・神経 pp. 31-33, 医学書院, 東京, 1997
- 3) 宮越友子, 武田伸一：
laminin β 2 chain.
ノックアウトマウス・データブック pp. 283-284, 中山書店, 1997

c. 総 説

- 1) 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
- 2) 鍋島陽一：
筋肉の発生と分化。
現代医療 29:71-77, 1997
- 3) 鍋島陽一：

II 研究業績

遺伝子ノックアウトによる筋発生の分子機構の研究.

神経研究の進歩 41:727-737, 1997

4) 鍋島陽一 :

個体老化研究の新たな展開 —老化関連遺伝子みつかる—.

科学 11月号1997

5) 鍋島陽一 :

個体老化研究の新たな展開 —老化関連遺伝子みつかる—.

細胞工学 17:16-19, 1998

6) 鍋島陽一 :

個体老化研究の新たな展開 —生命の糸を紡ぐKlotho遺伝子—.

実験医学 16:49-53, 1998

7) 山下照仁, 鍋島陽一, 野田政樹 :

早期老化マウスにおける骨の形態形成異常.

実験医学 16:131-135, 1998

8) 鍋島陽一 :

個体老化研究の新展開.

アエラムック

9) 鍋島陽一 :

Klothoマウス —ヒトは血管とともに老いる—.

実験医学増刊号 16:32-37, 1998

10) 鍋島陽一 :

老化関連遺伝子Klothoの発見.

蛋白質核酸酵素 43:662-668, 1998

11) 武田伸一 :

筋ジストロフィーの遺伝子治療.

診断と治療 85:1229-1234, 1997

12) 武田伸一 :

筋疾患の遺伝子治療 —基礎研究の内外動向と問題点—.

日本臨床 55:3114-3119, 1997

13) 湯浅勝敏, 石井亜紀子, 宮越友子, 武田伸一 :

Duchenne型筋ジストロフィーの遺伝子治療に関する研究.

日本臨床 55:3148-3153, 1997

14) 武田伸一, 湯浅勝敏 :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療《Series ; 目で見えるバイオサイエンス》.

内科 81:354-356, 1998

15) 武田伸一 :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究 —アデノウイルスベクターを用いた骨格筋に対する遺伝子導入の有用性—.

生体の科学 49:68-74, 1998

d. その他

1) 武田伸一 :

遺伝子治療.

筋ジストロフィー '97研究の進歩, pp. 40-47, 1997

2) 武田伸一 :

筋ジストロフィーの遺伝子治療に関する基礎的研究.

三共生命科学振興財団研究報告集 11:120-129, 1998.

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Nabeshima Y.:

Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.

Japan-Germany joint Meeting on Animal Models for Human Diseases. 7. 11, 1997

2) Nabeshima Y.:

Maturation and aging ; the final step in development.

COE symposia on Molecular and Cellular Biology of Muscle Development, Tokyo, 12. 8, 1997

3) Nabeshima Y.:

Molecular Mechanisms of Aging.

Beppu Hot Spring Harbor Symposium, Beppu, 1. 25, 1998

4) 鍋島陽一 :

個体老化モデル動物の作成と解析.

CHIBA SPRING MEETING '97 「疾病解明のための胚工学戦略」, 千葉, 4. 18, 1997

5) 鍋島陽一 :

個体老化の分子機構の解明を目指して.

日本基礎老化学会シンポジウム「老化と細胞情報伝達」, 東京, 6. 20, 1997

6) 鍋島陽一 :

個体老化の分子機構.

高遠分子細胞生物学シンポジウム, 高遠, 8. 21, 1997

7) 鍋島陽一 :

早期老化マウスの分子生物学的解析.

日本生化学会ワークショップ, 金沢, 9. 24, 1997

8) 鍋島陽一 :

個体老化の分子機構.

Wakoシンポジウム, 東京, 11. 5, 1997

9) 鍋島陽一 :

挿入突然変異による早期老化マウスの樹立とその原因遺伝子の同定.

日本遺伝学会ワークショップ, 横浜, 11. 16, 1997

10) 鍋島陽一 :

個体老化の分子機構.

蛋白研究所シンポジウム, 大阪, 11. 27, 1997

11) 黒尾 誠, 松村 譲, 相沢宏樹, 永井良三, 鍋島陽一 :

個体老化の分子機構.

日本分子生物学会「個体老化」, 京都, 12. 18, 1997

12) 鍋島陽一 :

II 研究業績

個体老化；Klothoの発見とその意義。

骨代謝研究会シンポジウム，大阪，3.28,1998

13) 武田伸一：

筋ジストロフィーの遺伝子治療の基礎的研究。

第24回岡山大脳研究セミナー「遺伝子治療の現況」，岡山，7.14,1997

14) 武田伸一：

The role of Murine Dishevelled homologue-associated molecule in Wg/Wnt signal transduction pathway.

COE International Symposium on Molecular and Cellular Biology of Muscle Development, Tokyo, 12. 8, 1997

15) 栗崎知浩，増田亜紀，黒原一人，鍋島陽一，藤沢淳子：

骨格筋形成における細胞間相互作用とその役割。

日本生化学会大会，金沢，9.24,1997

16) Hama C:

A Possible Role of Still life Protein in Synapse Differentiation.

NIG Mini-symposium on Neuronal Circuit Formation, Mishima, 12. 5, 1997

17) 浜 千尋：

シナプス末端内の情報伝達経路を制御するStill lifeタンパク質。

文部省重点領域研究「神経回路の機能発達」公開シンポジウム「神経回路発達の多様性」，東京，1.31,1998

18) 松崎文雄：

神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズムの研究。

戦略的基礎研究推進事業「脳を知る」の研究代表者によるシンポジウム「脳神経科学の最先端」，東京，11.17,1997

19) 松崎文雄，池島宏子，Doe CQ，鍋島陽一，Skeath JB:

神経分化における神経幹細胞の非対称分裂の役割。

第20回日本分子生物学会年会ワークショップ「グリアとニューロンの分化」，京都，12.19,1997

20) 鳥居正昭，松永栄治，加藤真樹，松崎文雄，中村俊，貝淵弘三，中福雅人：

哺乳動物中枢神経系におけるニューロン・グリアの分化機構。

第20回日本分子生物学会年会ワークショップ「グリアとニューロンの分化」，京都，12.19,1997

21) 松崎文雄：

神経発生における非対称分裂。

文部省科学研究費重点領域研究「転写調節機構」・「ボディープラン」合同公開シンポジウム「発生・形態形成と転写調節・シグナル伝達」，奈良，1.9,1998

b. 国際学会

1) Takeda S，Yuasa K，Miyagoe Y，Ishii A，Nabeshima Y:

Introduction of rod-deleted dystrophin cDNA into mdx skeletal muscle using adenovirus vector.

2 è colloque Franco-Japonais Dystrophies Musculaires: vers la Thérapie Génique, Paris France, 10.20, 1997

2) Yuasa K，Miyagoe Y，Yamamoto K，Nabeshima Y，Takeda S:

Effective restoration of Dystrophin-associated proteins in vivo by adenovirus-mediated transfer

of 3.7 kb dystrophin cDNA.

Keystone symposia "Molecular and Cellular Biology of Gene Therapy", Keystone, CO USA, 1.19, 1998

3) Fujisawa-Sehara A:

Roles of meltrins, members of a metalloprotease-disintegrin family, in development.

COE International Symposium on Molecular and Cellular Biology of Muscle Development, Tokyo, 12.8, 1997

4) Fujisawa-Sehara A:

Meltrins: Members of metalloprotease-disintegrins expressed during embryogenesis.

The 12th Workshop on Japan-France Cooperative Cancer Research Program "Oncogene and Development", Utsunomiya, 10.4, 1997

5) Fujisawa-Sehara A:

Meltrin and myotube formation.

Gordon Research Conference on "Matrix Metalloproteinase", Proctor Academy, Andover, NH USA. 7.14, 1997

6) Sone M, Hoshino M, Suzuki E, Kuroda S, Kaibuchi K, Nakagoshi H, Saigo K, Nabeshima Y, Hama C:

The *still life* gene encodes proteins that are homologous to GDP-GTP exchangers for rho-like proteins and are localized in the synapses.

38th Annual *Drosophila* Research Conference, Chicago, IL USA 4.18, 1997

7) Sone M, Hoshino M, Suzuki E, Kuroda S, Kaibuchi K, Nakagoshi H, Saigo K, Nabeshima Y, Hama C:

Still life, a protein homologous to GDP-GTP exchangers, is localized in synaptic terminals.

The Cold Spring Harbor Meeting on Neurobiology of *Drosophila*, Cold Spring Harbor, NY USA, 9.27, 1997

8) Ikeshima H, Skeath JB, Nabeshima Y, Doe CQ, Matsuzaki F:

Miranda directs Prospero to a daughter cell during asymmetric divisions.

The Cold Spring Harbor Meeting on Neurobiology of *Drosophila*, Cold Spring Harbor, NY USA, 9.24, 1997

9) Ikeshima-Kataoka H, Skeath JB, Nabeshima Y, Doe CQ, Matsuzaki F:

Miranda directs Prospero to a daughter cell during *Drosophila* asymmetric divisions.

The 3rd UK-Japan Cell Cycle Workshop, 11.26, 1997

10) Matsuzaki F:

Roles of miranda in the asymmetric divisions of neural stem cells.

39th Annual *Drosophila* Research Conference, Workshop ; Stem cells and asymmetric division during development, 3.27, 1998

c. 一般学会

1) 亀谷修平, 宮越友子, 埜中征哉, 花岡和則, 鍋島陽一 :

α 1-シントロフィン遺伝子欠損マウスの作製と解析.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.16, 1997

2) 猪部 学, 宮越友子, 勝部憲一, 鍋島陽一, 武田伸一 :

II 研究業績

マウスDshホモログ会合分子のクローニングとWg/Wntシグナル伝達におけるその役割.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997

- 3) 鈴木美輝子, 勝部憲一, 武田伸一, 高木 実 :

神経特異的発現を示す遺伝子Nauとそのトリホモログのクローニング.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18, 1997

- 4) 湯浅勝敏, 山本寛二, 宮越友子, 鍋島陽一, 武田伸一 :

アデノウイルスベクターを用いたmdxマウス骨格筋へのロッド短縮型ジストロフィンの遺伝子導入.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.19, 1997

- 5) 宮越友子, 花岡和則, 桒中征哉, 早坂美智子, 鍋島曜子, 荒畑喜一, 鍋島陽一, 武田伸一 :

gene targeting法を用いたlaminin alpha 2 chain欠損マウスの作成.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.19, 1997

- 6) 栗崎知浩, 増田亜紀, 黒原一人, 鍋島陽一, 藤沢 (瀬原) 淳子 :

メタロプロテアーゼーディスインテグリンファミリーに属する分子meltrin β のマウス神経発生における役割.

日本分子生物学会, 京都, 12.18, 1997

- 7) 増田亜紀, 栗崎知浩, 黒原一人, 鍋島陽一, 藤沢 (瀬原) 淳子 :

メタロプロテアーゼーディスインテグリンファミリーに属する膜タンパク質メルトリンの形態形成における役割.

日本分子生物学会, 京都, 12.18, 1997

- 8) 栗崎知浩, 増田亜紀, 黒原一人, 鍋島陽一, 藤沢 (瀬原) 淳子 :

メタロプロテアーゼーディスインテグリンファミリーに属する分子meltrin β のマウス発生過程における役割.

日本細胞生物学会大会, 横浜, 10.1, 1997

- 9) 栗崎知浩, 鍋島陽一, 藤沢 (瀬原) 淳子 :

メルトリンの形態形成における役割を探る

日本癌学会, 京都, 9.26, 1997

- 10) 藤沢 (瀬原) 淳子, 鍋島陽一, 栗崎知浩 :

メルトリンファミリー細胞相互作用における機能を探る.

日本癌学会, 京都, 9.26, 1997

- 11) 栗崎知浩, 増田亜紀, 鍋島陽一, 藤沢 (瀬原) 淳子 :

メタロプロテアーゼーディスインテグリンファミリーに属する分子meltrin β のマウス発生過程における発現.

日本発生生物学会大会, 筑波, 5.29, 1997

- 12) 藤沢 (瀬原) 淳子, 増田亜紀, 鍋島陽一, 栗崎知浩 :

メルトリンファミリーの機能を探る.

日本発生生物学会大会, 筑波, 5.29, 1997

- 13) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 黒田真也, 貝淵弘三, 中越英樹, 西郷 薫, 鍋島陽一, 浜 千尋 :

シナプス末端に局在しGDP-GTP交換因子と相同性を持つStill life蛋白質.

第20回日本神経科学大会, 仙台, 7.18, 1997

- 14) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 黒田真也, 貝淵弘三, 中越英樹, 西郷 薫, 鍋島陽一, 浜 千尋 :

シナプスに局在するStill life蛋白質の機能解析.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18,1997

- 15) 松崎文雄, 池島宏子, Doe CQ, 鍋島陽一, Skeath JB :

神経分化における神経幹細胞の非対称分裂の役割.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18,1997

- 16) 池島(片岡)宏子, 平田 丞, Skeath JB, 鍋島陽一, Doe CQ, 松崎文雄 :

Prosperoを非対称に分配する因子の探索及びその解析.

第20回日本分子生物学会年会, 京都, 12.18,1997

C. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 湯浅勝敏, 宮越友子, 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: アデノウイルスベクターを用いた短縮型ジストロフィン遺伝子のmdxマウス骨格筋に対する導入.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班平成9年度班会議, 東京, 12.3,1997

- 2) 池田修一, 吉田邦広, 中村昭則, 矢崎正英, 武田伸一 :

X-linked dilated cardiomyopathy (XLDCM) 患者におけるジストロフィン遺伝子挿入変異.

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9年度班会議, 東京, 12.5,1997

- 3) 池田修一, 矢崎正英, 吉田邦広, 中村昭則, 武田伸一 :

ジストロフィン異常症患者の骨格筋・心筋における脳型ジストロフィン, ユートロフィンの発現様式.

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9年度班会議, 東京, 12.5,1997

- 4) 庄司進一, 石井亜紀子, 大越教夫, 亀谷修平, 武田伸一 :

骨格筋壊死・再生過程におけるdystrophin, α 1-syntrophin,NOSの局在の検討.

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9年度班会議, 東京, 12.5,1997

- 5) 武田伸一 :

アデノウイルスベクターを用いた短縮型ジストロフィン遺伝子のmdxマウス骨格筋への導入.

平成9年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.16,1998

- 6) 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9年度全体班会議, 東京, 11.17,1997

- 7) 浜 千尋, 曾根雅紀, 栗崎 健, 鍋島陽一 :

Still lifeタンパク質のシナプス分化における役割.

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」班平成9年度班会議, 東京, 12.17,1997

- 8) 浜 千尋 :

シナプス可塑性におけるSIFタンパク質の役割.

文部省特定領域研究(A)「神経可塑性の分子機構」平成9年度班会議, 東京, 1.10,1998

II 研究業績

9) 松崎文雄:

細胞分裂に伴う転写因子の非対称分配の解析.

文部省科学研究費重点領域研究「転写調節機構」平成9年度コンファレンス, 京都, 10.29, 1997

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・筋疾患の発症機序や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。現在行なっている研究は疾患モデル動物の分子遺伝学的研究と病態解析、ウイ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。

糖原病Ⅱ型（Pompe病）は酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）の異常低値により肝臓、心筋、骨格筋に大量のグリコーゲンが蓄積し、諸臓器不全に至る糖代謝病である。昨年度はウズラのGAAcDNAの塩基配列を決定し、糖原病Ⅱ型（AMD）ウズラの疾患がGAAmRNA欠損により引き起こされ、ヒト疾患と分子レベルで相同のもので、疾患の発症機序や治療法の研究に有用であることを明らかにした。本年度はこのAMDウズラを使い、Duke大学医学部と（財）日生研との共同研究により、ヒト型遺伝子組換え合成酵素（rhGAA）のAMDウズラ由来培養細胞への取り込みとグリコーゲン分解の程度を調べた。また、rhGAAを直接ウズラへ投与する酵素補充療法の予備実験を行なった。

マウス肝炎ウイルス（MHV）抵抗性SJMマウスと感受性BALB/cマウスのMHV感受性の相違に関して、これらのマウスの交配マウスを用いて検討し、MHVリセプターがMHVに対する抵抗性／感受性を支配していることを示す結果を得た。また、MHVスパイク（S）蛋白のMHVリセプターへの結合に重要なアミノ酸をMHV可溶性リセプター抵抗性（srr）変異株を用いて解析し、S蛋白N末端から65番目のロイシンが重要であることを見出した。

筋疾患の原因・病態機序の解明を目指し、昨年からはじめたカベオリン-3に関する研究を継続して行った。カベオリン-3は、カベオラの主構成成分と考えられているカベ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カベオリン-3はクローズアップされて来ていたが、最近、肢帯型筋ジストロフィーの1つのタイプにおける責任遺伝子であることが明らかになった。本年度は、骨格筋、心筋、平滑筋でのカベオリンファミリーの発現を比較検討した。

人事の面では、流動研究員として市原伸恒（Topラット小脳およびAMDウズラ骨格筋の微細構造学的研究）が5月から、松山州徳（MHVのS蛋白受容体の分子生物学）は10月から佐伯圭一（米国NIH留学）と國田竜太（仏国立リヨン生物学研究所留学）に変わり参加した。センター研究員として節家理恵子が8月から加わった。中林 修は日本学振特別研究員に採用され、ニワトリの生殖腺とエストロゲン受容体に関する分子発生的研究を継続している。本年度はMHVの感受性を支配する宿主受容体が明かとなり、また、カベオリン-3の分子異常がヒト疾患と関連することが最近報告され、今後の研究が期待される。昨年度に続きAMDウズラを用いた細胞および個体レベルの研究からヒト型遺伝子組換えrhGAAが骨格筋、肝臓、心筋のグリコーゲン蓄積を防ぐ効果を認めた。AMDウズラを用いた前臨床実験の結果を参考にし、患者を対象にしたrhGAAの治験が近々開始される。

（部長 菊池建機）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Suh J-G, Ichihara N, Saigoh K, Nakabayashi O, Yamanishi T, Tanaka K, Wada K, Kikuchi T:
An in-frame deletion in peripheral myelin protein-22 gene causes hypomyelination and cell death of the Schwann cells in the new trembler mutant mice.
Neuroscience 79: 735-744, 1997
- 2) Suh J-G, Takai S, Yamanishi T, Kikuchi T, Folz RJ, Tanaka K, Oh YS, Wada K:
Sequence analysis, tissue expression and chromosomal localization of a mouse secreted superoxide dismutase gene.
Mol Cells 7: 204-207, 1997
- 3) Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, Iwama H, Nishikawa T, Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K:
Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the Glutamate Transporter GLT-1.
Science 276: 1699-1702, 1997
- 4) Yang HW, Kikuchi T, Pennybacker M, Ichihara N, Mizutani M, Van Hove JLK, Chen YT:
Correction of clinical symptoms and glycogen accumulation in Pompe disease quails treated with recombinant human acid α -glucosidase.
Am J Hum Genet 61: A359, 1997
- 5) Kunita R, Nakabayashi O, Kikuchi T, Mizuno S:
Predominant expression of a Z-chromosome-linked immunoglobulin superfamily gene, ZOV 3, in steroidogenic cells of ovarian follicles and in embryonic gonads of chickens.
Differentiation 62: 63-70, 1997
- 6) Nakabayashi O, Kikuchi H, Kikuchi T, Mizuno S:
Differential expression of genes for aromatase and estrogen receptor during the gonadal development in chicken embryos.
J Mol Endocrinol 20: 193-202, 1998
- 7) Kunita R, Nakabayashi O, Wu JY, Hagiwara Y, Mizutani M, Pennybacker M, Chen YT, Kikuchi T:
Molecular cloning of acid α -glucosidase cDNA of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) and the lack of its mRNA in acid maltase deficient quails.
Biochem Biophys Acta 1362: 269-278, 1998
- 8) Ohtsuka N, Taguchi F:
Mouse susceptibility to mouse hepatitis virus infection is linked to viral receptor genotype.
J Virol 71: 8860-8863, 1997
- 9) Saeki K, Ohtsuka N, Taguchi F:
Identification of spike protein residues of murine coronavirus responsible for receptor-binding activity by use of soluble receptor-resistant mutants.
J Virol 71: 9024-9031, 1997
- 10) 市原伸恒, 安藤洋介, 井芹左知, 浅利昌男, 棚瀬久雄, 菊池建機:
TOPラットの小脳における組織学的変化。
獣医畜産新報 51:322, 1998

b. 著書

- 1) Nakabayashi O, Nomura O, Kikuchi H, Kikuchi T, Mizuno S:
Estrogen synthesis and receptors during early gonadal development.
Perspectives in Avian Endocrinology (ed. by Harvey S and Etches RJ,) pp.27-36, J Endocr Ltd,
Bristol, 1997

c. 総説

- 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, pp.21-26, 1997
- 2) 菊池建機:
犬の筋ジストロフィー (CXMD).
獣医麻酔外科誌 28:1-4, 1997
- 3) 市原伸恒, 浅利昌男, 菊池建機:
GADマウスの軸索変性とAmyloid β -protein.
獣医神経病 4:3-11, 1997

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 菊池建機:
疾患モデル動物の開発とその応用.
第34回岡山実験動物研究会, 岡山, 11.28, 1997
- 2) 田口文広:
マウス肝炎ウイルススパイク蛋白とそのリセプターの相互認識機構.
九州大学医学部ウイルス学教室セミナー, 福岡, 12.3, 1997

b. 国際学会

- 1) Kikuchi T, Kunita R, Wu JY, Chen YT:
Molecular cloning of acid α -glucosidase cDNA of Japanese quail and the lack of its mRNA in
AMD quails.
Acid Maltase Deficiency Association Conference, San Antonio, TX USA, 6.25, 1997
- 2) Chen YT, Van Hove JKL, Kikuchi T:
Recombinant acid α -glucosidase therapy in acid maltase deficient quails.
Acid Maltase Deficiency Association Conference, San Antonio, TX USA, 6.25, 1997
- 3) Tsujino S, Kikuchi T:
Adenovirus-mediated transfer of human acid α -glucosidase gene reduced glycogen accumulation
in muscle of Japanese quail with acid α -glucosidase deficiency.
Acid Maltase Deficiency Association Conference, San Antonio, TX USA, 6.25, 1997
- 4) Hagiwara Y, Nishina Y, Imamura M, Yoshida M, Kikuchi T, Nonaka I, Yorifuji H:
Caveolin-3 in skeletal muscle fibers of Duchenne muscular dystrophy.
World Muscular Society 2nd International Congress, Tunis Tunisia, 10.17, 1997
- 5) Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanaabe M, Takahashi K, Iwama H, Nishikawa T,

II 研究業績

Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K:

Targeted disruption of the murine GLT-1 gene.

27th Annual Meetings of Society for Neuroscience, New Orleans, IL USA, 10. 27, 1997

6) Saeki K, Ohtsuka N, Taguchi F:

Analysis of receptor-binding site on the mouse hepatitis virus spike protein by using soluble receptor-resistant (srr) mutant viruses.

7 th International Symposium on Coronaviruses and Arteriviruses, Segovia Spain, 5. 11, 1997

7) Ohtsuka N, Yamada YK, Taguchi F:

Differential receptor-functionality of the two distinct receptor proteins for mouse hepatitis virus.

7 th International Symposium on Coronaviruses and Arteriviruses, Segovia Spain, 5. 11, 1997

8) Yamada YK, Takimoto K, Yabe M, Taguchi F:

Requirement of proteolytic cleavage of the murine coronavirus MHV-2 spike protein for fusion activity.

7 th International Symposium on Coronaviruses and Arteriviruses, Segovia Spain, 5. 11, 1997

c. 一般学会

1) 市原伸恒, 安藤洋介, 井芹左知, 浅利昌男, 棚瀬久雄, 菊池建機 :

TOPラットの小脳における組織学的変化.

第72回麻布獣医学会, 東京, 9. 13, 1997

2) 市原伸恒, 安藤洋介, 井芹左知, 浅利昌男, 棚瀬久雄, 菊池建機 :

運動失調症を呈するTOPラットの小脳における組織学的変化.

第14回日本疾患モデル学会, 大阪, 10. 18, 1997

3) 中林 修, 菊池建機, 水野重樹 :

ニワトリ初期卵巣における性ステロイドホルモン合成系酵素群及びLHRmRNAの発現細胞の in situ hybridizationによる発現解析.

第20回日本分子生物学会, 京都, 12. 18, 1997

4) 寺西美佳, 島田由紀子, 堀 哲也, 中林 修, 菊池建機, 水野重樹 :

ニワトリZ性染色体上の雄特異的高メチル化 (MHM) 領域: 雌特異的な核内高分子RNAの発現.

第20回日本分子生物学会, 京都, 12. 16, 1997

5) 井上 聡, 田中一則, 菊池建機, 水野重樹 :

フィブロイン分子複合体中のP25のタンパク質レベルの解析.

平成10年度日本農芸化学会大会, 名古屋, 4. 2, 1998

6) 大塚信久, 田口文広 :

マウス肝炎ウイルスに対する感受性を決定するウイルスリセプターについて.

第45回日本ウイルス学会, 京都, 9. 20, 1997

7) 山田靖子, 矢部美機子, 田口文広 :

マウス肝炎ウイルス 2 型株の細胞融合活性を変化させた 1 アミノ酸変異.

第45回日本ウイルス学会, 京都, 9. 20, 1997

8) 松山州徳, 佐伯圭一, 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異なるリセプター発現細胞での増殖.

第45回日本ウイルス学会, 京都, 9. 20, 1997

9) 佐伯圭一, 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45回日本ウイルス学会, 京都, 9.20, 1997

10) 田口文広, 石田 希:

マウス肝炎ウイルスリセプター (Bgp) 非依存性細胞融合活性に関する研究.

第45回日本ウイルス学会, 京都, 9.22, 1997

11) 萩原康子, 仁科裕史, 今村道博, 吉田幹晴, 菊池建機, 埜中征哉, 依藤 宏:

骨格筋におけるカベオリン3とジストロフィン.

第50回日本細胞生物学会大会, 横浜, 9.29, 1997

12) 萩原康子, 依藤 宏, 仁科裕史, 今村道博, 吉田幹晴, 埜中征哉, 菊池建機:

筋細胞におけるカベオリンとジストロフィン.

第71回日本薬理学会年会, 京都, 3.26, 1998

C. 班会議発表

1) 菊池建機, 市原伸恒, 井芹左知:

小脳に石灰沈着を示すTOPラット.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよび神経・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」班平成9年度研究報告会, 東京, 12.4, 1997

2) 菊池建機, 水谷 誠, 市原伸恒, 赤間和子, 菊地寿枝, Yang HW, Van Hove JKL, Chen Y-T:

ヒト型組換えacid α -glucosidaseによる糖原病II型ウズラの治療に関する研究.

ヒューマンサイエンス基礎研究事業「疾患モデル開発のための基礎研究およびモデル動物の開発」平成9年度研究報告会, 東京, 3.19, 1998

3) 萩原康子, 依藤 宏, 仁科裕史, 埜中征哉, 菊池建機:

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 —カベオリンとジストロフィン—.

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 12.3, 1997

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.

科学技術振興調整費「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研究」班平成9年度研究報告会(1), 東京, 7.22, 1997

5) 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.

科学技術振興調整費「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研究」班平成9年度研究報告会(2), 東京, 2.20, 1998

15. 実験動物管理室

1. 管理室一年の歩み

1) 実験動物研究施設では、最も嚴重に注意が払われていたトランスジェニック飼育室で、8月にパスツレラ (*Pasteurella pneumotropica*) 菌が検出された。この感染事故は、たまたま形態的に異常なマウスを検査した結果、汚染が判明したもので、定期のモニターマウスの検査結果ではパスツレラ菌は検出されなかった。そこで、改めて、研究者より動物の提供を頂き全飼育室を検査した結果、2階と3階のトランスジェニックマウス飼育室で集中的に感染が認められた。これらのマウス飼育室の位置関係、あるいは飼育室の利用状況から、2つの経路で感染が広まったと考えられた。動物委員会では今後の事故防止のため、モニタリング方法の改善と共にトランスジェニック実験に携わる研究者は動物の維持管理面で安全に配慮した作業を心がけるようにとの提案がなされた。

動物施設は、建築後11年を経過し設備機器の経年劣化が目立ってきた。特に動物施設の空調機について業者に点検調査を依頼した結果、エリミ架台やドレンパン、鉄骨部の腐食、フィンコイルの目詰まり等が顕著であった。また、各飼育室の温度調整用のレヒーターが数ヶ所稼働しないため、これらの原因を調べた結果、温水の主配管とレヒーターを繋ぐ細管の目詰まりで温水が流れない状態になっていた。このように設備機器の劣化が目立ってきたことから、空調機においては来年早々に修理することになった。また、全体的な補修も必要である。

1997年12月現在の実験動物維持数は、マウス：8,222匹、ラット：259匹、ウサギ：44匹、スunks202匹、オニコミス：198匹、その他の小動物等である。今年度は感染事故によりマウスの維持数は昨年より26%減であった。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、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細胞期胚を凍結保存した。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。

今年度は、厚生省科学研究費「実験動物の胚・精子の保存方法及びそれらの品質保証技術開発に関する研究」班において、疾患モデルマウス胚の凍結保存に関する品質管理の一環として移植再生について検討した。19系統の凍結胚を融解し、その胚の形態を観察した結果、正常胚回収率は84.4%と良好であった。また、回収された正常胚をレシピエントマウスに移植した結果、全系統から再生子が得られ、その再生率は32.3%であった。

(管理室長 松崎哲也)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Matsuzaki T, Matsuzaki K, Yokoyama M, Yamada S, Saito M:
Superovulation induction in the house musk shrew (*Suncus murinus*).
Exp Anim 46: 183-189, 1997
- 2) Matsuzaki T, Matsuzaki K, Yokoyama M, Saito M:
The period of ovulation and presence of the first polar body of ova ovulated in the house musk shrew (*Suncus murinus*).
Exp Anim 46: 291-296, 1997
- 3) Yoshida M, Matsuzaki T, Date M, Wada K:
Skeletal muscle fiber degeneration in mdx mice induced by electrical stimulation.
Muscle Nerve 20: 1422-1432, 1997

b. 著書

- 1) Arahata K, Hayashi K Y, Koga R, Ishii H, Matsuzaki T:
Laminin in animal models for muscular dystrophy: deficiency of the laminin $\alpha 2$ chain in the homozygous dystrophic dy/dy mouse.
Congenital muscular dystrophies (ed. by Fukuyama Y, Osawa M and Saito K), pp. 291-299,
Elsevier, Amsterdam, 1997

B. 学会発表

a. 一般学会

- 1) 渋谷誠二, 若山吉弘, 鬼本宏明, 江袋 進, 斎藤宗雄, 松崎哲也:
筋ジストロフィーハムスター骨格筋細胞膜微細構造の生後早期からの解析.
第38回日本神経学会総会, 横浜, 5.14, 1997
- 2) 松崎哲也, 松崎香苗, 横山峯介, 斎藤宗雄:
スンクス (*Suncus murinus*) の排卵と極体の有無.
第29回成長談話会大会, 神戸, 10.25, 1997
- 3) 中江良子, Stoward PJ, 松崎哲也:
筋ジストロフィンの欠損骨格筋線維における酸素反応の定量的イメージング.
第103回解剖学会総会, 大阪, 3.31, 1998

C. 班会議発表

- 1) 松崎哲也:
マウス体外受精由来2細胞期胚の凍結保存及び移植成績.
厚生省科学研究費(ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業)「実験動物の胚・精子の保存方法及びそれらの品質保証技術開発に関する研究」班平成9年度研究報告会, 東京, 1.12, 1998

16. ラジオアイソトープ管理室

1. 管理室一年の歩み

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RI施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度は、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、RI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。11月に原子力安全技術センターによる施設検査を受けたが、改善事項等の指摘を受けることなく無事合格することができた。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（167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昨年度頭打ちとなっていたが、本年度は、H-3、C-14、P-32、S-35、Cr-51の核種において減少に転じ、I-125のみが若干増大した。

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、脳組織中のDL-アミノ酸の高感度分析法を検討し、第17回キャピラリー電気泳動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

A 論文

a. 原著

1) Imazawa M, Hatanaka Y:

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

J Pharm Biomed Anal 15: 1503-1508, 1997

B. 学会発表

a. シンポジウム

1) 今澤正興, 畑中由利子:

レーザー蛍光検出キャピラリー電気泳動による脳組織由来NDA標識アミノ酸の分離.

第17回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 東京, 12. 11, 1997

Ⅲ 委 員 会

実験動物研究施設管理委員会

平成8年8月に続き本年度当初の平成9年4月4日に3階の2室でパスツレラ菌（*Pasteurella pneumotropica*）陽性マウスが検出された。その後の検査で感染の広がりとはそれ以外の部屋でみられず、施設の動物飼育環境は正常に復帰した。しかし、8月28日再び本菌の感染がみられ、モニター動物と実験使用中の動物の抜き取り検査の両方を実施したところ、3階の9室、2階の4室および1階の1室に感染が及んでいることが判明した。管理部門補佐会は直ちに昨年実施した本菌の感染事故処理対策に研究者の協力を呼びかけ、感染動物の処分、移動と隔離、およびクリーニング処置、感染飼育室の消毒等を順次行なっていた。今回の事故では一般マウス飼育領域に加え、トランスジェニックマウスの殆どの飼育室にパスツレラ菌の陽性個体が集中していた。委員会はこのことを重視し、この種の研究では多数のマウスを維持し、動物の移動が頻繁で、動物と実験者との接触が多いことから感染の発生、拡大を招きやすいことを指摘し、厳重な警戒と実験飼育環境の点検を指示した。10月末の定期的微生物モニタリングで全飼育室がパスツレラ菌を含む検査16項目で陰性と報告され、その後の施設内飼育環境は正常に推移している。委員会と管理部門補佐会は、その後パスツレラ菌による感染事故の再発防止に全力をあげているが、施設を利用する研究者一人一人が密飼いや動物の不必要な長期飼育を避け、動物の施設導入に際しては必要なルールを遵守していくことを再確認した。

(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9年度においても登録人数167名と多くの研究者により活発に施設が利用された。使用された主な核種は ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I であるが、ここ数年続いてきた使用量の増大傾向が一昨年で頭打ちとなり、本年度は8年度の約73%と減少傾向に転じた。

RI施設の為の新規購入機器としては、バイオイメージングアナライザーBAS5000（富士フィルム）を購入した。

また施設関係としては運営部のご尽力により、給排気設備のファンおよびファンベルトの大規模な補修が行われ、さらに施設内壁の補修と塗装工事も行われた。これら施設関係の整備により、11月に行われた原子力安全技術センターによる施設検査には無事合格することができた。今後も施設の保守管理については関係各位の一層のご協力をお願いしたい。

(RI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7000, 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2台も故障なくよく使用されている。免疫電顕的研究の希望も増加しており、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が高く、十分活用されているが、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、微細構造研究部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)

Ⅲ 委 員 会

組み換えDNA実験安全委員会

今年度も例年通り実験計画書が提出され、いずれも審査の上承認された。昨年度申請書が手直しされ基本的な記載漏れ等が解消されたが、審査がなお一層円滑に行われるよう改良を加えていく予定である。時代を反映し、ほぼすべての部が組み換えDNA実験に取り組むようになった。なお、委員会委員長については平成9年12月末までは鍋島陽一が担当し、平成10年1月からは和田圭司が担当することになった。

(組み換えDNA実験安全委員会委員長 和田 圭司)

動物実験倫理問題検討委員会

動物実験倫理問題検討委員会は平成2年5月に発足し、動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立された。本委員会は動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。本年も実験動物の飼育管理および動物実験が適切に行われていることを検討するために、研究者より提出された動物実験計画80件以上を各医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9年10月27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)

感染実験安全委員会

平成9年度感染実験安全委員会は次のメンバーで構成した。

委員長： 小澤鉄二郎（所長）

委員： 田平武（疾病研究第六部部长） 鍋島陽一（遺伝子工学研究部部长）

菊池建機（モデル動物開発部部长） 松崎哲也（実験動物管理室室長）

加茂功（微細構造研究部部长） 田口文広（モデル動物開発部室長）

下記の平成9年度の感染実験の申請に関して、平成9年4月14日に行なわれた委員会により審査され全て承認された。これらの実験は、事故もなく無事行なわれた。

病原体 申請研究部

EB virus	: 疾病研究第5部, 疾病研究第6部, 微細構造研究部
HTLV-1	: 疾病研究第6部
Feline immunodeficiency virus	: 疾病研究第6部
Friend leukemia virus	: 微細構造研究部
Molony sarcoma virus	: 微細構造研究部
Murine leukemia virus	: 微細構造研究部
Human adenovirus, Ad 5 dlX	: 遺伝子工学研究部, 診断研究部
Coronavirus	: モデル動物開発部1
Vaccinia virus	: モデル動物開発部2
Vesicular stomatitis virus	: モデル動物開発部

これらの病原体は、以下の2病原体を除き、各研究部のP2感染実験室でのみ取扱が許可された。
1) Coronavirusは、モデル動物開発部P2感染実験室および2号館動物感染実験室で、2) Vaccinia virusは、モデル動物開発部P2感染実験室およびRI室のP2感染実験室での取扱が許可された。

(感染実験安全委員会委員長 小澤鉄二郎)

コンピューター委員会

研究所コンピューターシステムの利用者は200人を越え、所内ネットワークに接続されている端末機の台数は可動パソコン、プリンターなどのOS機器、研究機器を含めると近い将来400台を上回ることが予想される。絶えず高度化する利用者の要望にこたえて安全で高速なコンピューター環境を維持し、医療研究活動を支援することは研究管理上ますます重要な事項の一つになっている。平成9年度においては研究所のホームページが開設されネットワーク上に公開されることになった。これに対応して研究情報の安全管理を強化するためにFire Wallを構築すること、個々の端末機に割れ振られたアドレスの絶対数の不足を解消すること、より高速のネットワークを整備することなどが当面の課題となっている。

(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。厳しい予算の節減であったが、現購読雑誌をすべて更新した。新規雑誌で需要が高いと判断されたNature Neuroscience, Molecular Cellの購読を決めた。本館図書室の書架が一杯になったので1985～1990年の雑誌を2号館書庫に移した。新人教育を年1回行い利用の心得を徹底するとともに、図書の整理・整頓を行った。

(図書委員長 田平 武)

雑 誌 名

1. Abstract Society & Neuroscience (1996～) 22+
2. Acta Histochemica et Cytochemica (1983～) 16+
3. Acta Neurologica Scandinavica (1967～1996) 43-94.
4. Acta Neuropathologica (1978～) 41+
5. Acta Physiologica Scandinavica (1968～) 72+
6. Advances in Immunology (1971～) 13+
7. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research (1988～) 21+
8. Advances in Neurology (1973～) 1+
9. AIDS (1987～) 1+
10. ALZHEIMER'S RESEARCH (1997～) 3+
11. American J. of Anatomy (1968～1991) 122-192.
12. American J. of Human Genetics (1968～) 20+
13. American J. of Medical Genetics (1977～) 1+
14. American J. of Pathology (1968～) 52+

Ⅲ 委 員 会

15. American J. of Physiology (1968~) 214 +
16. Analytical Biochemistry (1968~) 22 +
17. Anatomical Record (1968~) 160 +
18. Anatomy & Embryology (1978~) 153 +
19. Annals of Neurology (1978~) 3 +
20. Annals of New York Academy of Science (1968~) 146 +
21. Annual Review of Biochemistry (1974~) 43 +
22. Annual Review of Cell Biology (1985~1994) 1-10.
23. Annual Review of Cell Development Biology (1995~) 11 +
24. Annual Review of Genetics (1974~) 8 +
25. Annual Review of Immunology (1983~) 1 +
26. Annual Review of Neuroscience (1978~) 1 +
27. Annual Review of Pharmacology & Toxicology (1984~) 24 +
28. Annual Review of Physiology (1974~) 36 +
29. Archives of Biochemistry & Biophysics (1968~) 123 +
30. Archives of Biochemistry & Biophysics (NITRICOXIDE) (1997~) 1 +
31. Archives of Neurology (1959~) 1 +
32. Archives of Pathology & Laboratory Medicine (1983~) 107 +
33. Archives of Virology (1986~) 87 +
34. Biochemical&Biophysical Research Communication (1960~) 1 +
35. Biochemical&Molecular Medicine (1995~1997) 54-62.
36. Biochemical Journal (1968~) 106 +
37. Biochemical Genetics (1987~) 25 +
38. Biochemical Medicine & Metabolic Biology (1987~1994) 37-53.
39. Biochemical Pharmacology (1958~) 1 +
40. Biochemical Society Transaction (1978~) 6 +
41. Biochemistry (1962~) 1 +
42. Biochemistry & Cell Biology (1987~) 65 +
43. Biochemistry & Molecular Medicine (1995~1997) 57 +
44. Biochemistry International (1980~1992) 1-28.
45. Biochemistry & Molecular Biology International (1993~1996) 29-40.
46. Biochimica Biophysica Acta (1968~) 150 +
47. Bio Essays (1984~) 1 +
48. Biological Chemistry Hoppe-Seyler (1983~1996) 364-377.
49. Biological Mass Spectrometry (1991~1994) 20-22.
50. Biological Psychiatry (1969~) 1 +
51. Biology of Neonate (1987~) 51 +
52. Biomedical Mass Spectrometry (1974~1990) 1-19.
53. Biomedical Research (1980~) 1 +
54. Biophysical Journal (1960~) 1 +
55. Bioscience Reports (1983~) 3 +
56. Biosis Cas Selects : (1987~1989) 1-3.

57. Bio Research Today Series' (1990~1991) 1-2.
58. Bio Techniques (1995~) 18+
59. Blood : Journal of the American Society of Haematology (1987~) 69+
60. Brain : Journal of Neurology (1968~) 91+
61. Brain & Development (1979~1990) 1-12.
62. Brain Pathology (1993~) 3+
63. Brain Research (1989~) 476+
64. Brain Research Bulletin (1987~) 18+
65. Brain Research Protocols (1997~) 1+
66. British Journal of Haematology (1987~1993) 65-85.
67. British Journal of Pharmacology (1968~) 34+
68. Cancer Research (1968~) 28+
69. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology (1987~) 65+
70. Cell (1974~) 1+
71. Cell&Tissue Kinetics (1983~1990) 16-23.
72. Cell&Tissue Research (1978~) 186+
73. Cell Biochemistry&Function (1987~) 5+
74. Cell Biology International (1983~1996) 7-20.
75. Cell Calcium (1985~) 6+
76. Cell Differentiation&Development (1983~1990) 12-32.
77. Cell Motility & Cytoskeleton (1983~) 3+
78. Cell Proliferation (1991~1994) 24-27.
79. Cell Structure&Function (1975~) 1-19 (1-6).
80. Cell Transplantation (1993~) 1+
81. Cellular & Molecular Neurobiology (1983~) 3+
82. Cellular Immunology (1970~) 1+
83. Cellular Signaling (1989~) 1+
84. Cerebral Cortex. (1993~) 3+
85. Chemical Reviews (1968~1994) 68-94.
86. Chemical Titles (1968~1992) 1-24.
87. Child's Nervous System (1995~) 11+
89. Chromosoma (1986~) 93+
90. Chronobiologica (1985~1990) 12-17.
91. Chronobiology International (1986~1995) 3-12.
92. Clinica Chimica Acta (1968~) 19+
93. Clinical Cancer Research (1995~) 1+
94. Clinical & Experimental Immunology (1987~) 67+
95. Clinical Chemistry (1975~) 21+
96. Clinical Genetics (1970~) 1+
97. Clinical Immunology & Immunopathology (1987~) 42+
98. Clinical Neuropathology (1983~) 2+
99. Clinical Neuropharmacology (1987~1996) 10-19.

Ⅲ 委 員 会

100. Cold Spring Harbour Symposium (1988~) L11+
101. Computers & Biomedical Research (1987~1988) 20-21.
102. Cumulated Index Medicus (1968~) 9+
103. Current Biology (1995~) 5+
104. Current Contents (Journal) (1990~1996)
105. Current Opinion in Cell Biolohy (1995~) 7+
106. Current Opinion in Genetics & Development (1993~) 3+
107. Current Opinion in Neurobiology (1993~) 4+
108. Cytobiology (1969~1979) 1-18.
109. Cytogenetics & Cell Genetics (1983~) 35+
110. Dementia (1995~1996) 6-7.
111. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (1997~) 8+
112. Development (1987~) 99+
113. Developmental Biology (1968~) 17+
114. Developmental Brain Research (1982~) 5+
115. Development Growth & Differentiation (1972~1994) 14-36 (1-6).
116. Developmental Dynamics (1992~) 193+
117. Differentiation (1973~) 1+
118. Early Human Development. (1993~) 33+
119. Electrophoresis (1995~1996) 16-17.
120. Electromyography&Clinical Neurophysiogy (1983~1993) 23-33.
121. The EMBO Journal (1983~) 2+
122. Endocrinologica Japonica (1984~1990) 31-40.
123. Endocrinologica Reviews (1986~1990) 7-11.
124. Endocrinology (1968~) 82+
125. Epilepsia (1987~1996) 28-37.
126. Epilepsy Research (1987~) 1+
127. European Journal of Biochemistry (1967~) 1+
128. European Journal of Cell Biology (1979~) 19+
129. European Journal of Immunology(1983~) 13+
130. European Journal of Medical Chemistry (1987~) 22+
140. European Journal of Neuroscience (1989~) 1+
150. European Journal of Pharmacology (1967~) 1+
151. European Neurology (1987~) 26+
152. Experientia (1968~1996) 24-52.
153. Experimental & Toxicologic Pathology (1992~) 44+
154. Experimental Brain Research (1966~) 1+
155. Experimental Cell Biology (1983~1989) 51-57.
156. Experimental Cell Research (1968~) 49+
157. Experimental Gerontology (1987~1994) 22-29.
158. Experimental Neurology (1959~) 1+
159. Experimental Pathology (1983~1991) 23-43.

160. FASEB Journal (1987~) 1+
161. Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology (1968~1987) 27-46.
162. FEBS Letters (1968~) 1+
163. Gene (1986~) 41+
164. Gene to Cells (1996~) 1+
165. Genes & Development (1987~) 1+
166. Gene Therapy (1994~) 1+
167. Genetical Research (1987~) 49+
168. Genetics (1987~) 115+
169. Genome (1987~) 29+
170. Genomics (1987~) 1+
171. GLIA (1988~) 1+
172. Growth Factors (1988~) 1+
173. Handbook of Neurochemistry 1-8.
174. Histochemistry (1983~1994) 77-102.
175. Human Gene Therapy (1992~) 3+
176. Human Genetics (1964~) 1+
177. Human Immunology (1996~) 45+
178. Human Mutation (1996~) 7+
179. Human Molecular Genetics (1992~) 1+
180. Immunity (1995~) 1+
181. Immunochemistry (1964~1974) 1-17.
182. Immunogenetics (1992~) 35+
183. Immunological Reviews (1987~) 95+
184. Immunology (1968~) 14+
185. Immunology Today (1983~) 4+
186. In Practice (1993~1996) 15-18.
187. Infection&Immunity (1970~) 1+
188. International Archives of Allergy&Immunology (1987~) 82+
189. International Immunology (1995~) 1+
190. International Journal of Biochemistry (1983~1994) 15-26.
191. International Journal of Cancer (1987~1996) 39-69.
192. International Journal of Neuroscience (1983~1996) 18-92.
193. In Vitro (1983~) 19+
194. Japanese J. of Physiology (1984~1990) 34-40.
195. Japanese J. of Pharmacology (1989~) 49+
196. J. of Affective Disorders (1986~) 10+
197. J. of American Chemical Society (1968~) 90+
198. J. of Anatomy (1967~) 102+
199. J. of Biochemistry (1922~) 1+
200. J. of Biological Chemistry (1968~) 243+
201. J. of Cell Biology (1968~) 36+

Ⅲ 委 員 会

202. J. of Cell Science (1966～) 1+
203. J. of Cellular Physiology (1968～) 71+
204. J. of Cerebral Blood Flow&Metabolism (1981～) 1+
205. J. of Chemical Neuroanatomy (1988～) 1+
206. J. of Child Neurology (1987～) 2+
207. J. of Chromatographic Science (1987～) 25+
208. J. of Chromatography (1958～) 1+
209. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism (1980～1990) 50-71.
210. J. of Clinical Investigation (1984～) 73+
211. J. of Comparative Psychology (1992～1994) 106-108.
212. J. of Comparative Neurology (1898～) 1+
213. J. of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research (1987～) 12+
214. J. of Developmental Physiology (1987～1994) 9-19.
215. J. of Electron Microscopy (1978～) 27+
216. J. of Embryology & Experimental Morphology (1986) 91-98.
217. J. of Experimental Medicine (1968～) 127+
218. J. of Experimental Psychology (1987～1996) 13-22.
219. J. of Experimental Zoology (1986～1996) 237-276.
220. J. of General Physiology (1919～) 1+
221. J. of General Virology (1986～) 67+
222. J. of Heredity (1986～1993) 77-84.
223. J. of Histochemistry & Cytochemistry (1968～) 16+
224. J. of Immunological Methods (1971～) 1+
225. J. of Immunology (1968～) 100+
226. J. of Intellectual Disability Research (1992～) 36+
227. J. of Inherited Metabolic Disease (1978～) 1+
228. J. of Lipid Research (1968～) 9+
229. J. of Magnetic Resonance (1969～) 1+
230. J. of Medical Genetics (1987～) 24+
231. J. of Membrane Biology (1969～) 1+
232. J. of Mental Deficiency Research (1957～1991) 1-35.
233. J. of Molecular Biology (1969～) 39+
234. J. of Morphology (1983～) 175+
235. J. of Muscle Research&Cell Motility (1983～) 4+
236. J. of National Cancer Institute (1987～) 78+
237. J. of Neural Transmission (1989～1995) 1-10.
238. J. of Neural Transmission (1968～) 31+
239. J. of Neurobiology (1983～) 14+
240. J. of Neurochemistry (1968～) 15+
241. J. of Neurocytology (1983～) 12+
242. J. of Neurogenetics (1983～) 1+
243. J. of Neuroimmunology (1981～) 1+

244. J. of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry (1926~) 1+
245. J. of Neurological Science (1964~) 1+
246. J. of Neuropathology & Experimental Neurology (1987~) 46+
247. J. of Neurophysiology (1938~) 1+
248. J. of Neuroscience (1986~) 6+
249. J. of Neuroscience Methods (1979~) 1+
250. J. of Neurovirology (1996~) 2+
251. J. of Neuroscience Research (1983~) 9+
252. J. of Pathology (1983~) 139+
253. J. of Pediatrics (1968~1996) 72-129.
254. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1967~) 156+
255. J. of Pharmacy & Phamacology (1987~1996) 39-48.
256. J. of Physiology (1968~) 194+
257. J. of Tissue Culture Methods (1983~1994) 8-16.
258. J. of Toxicology : Toxin Reviews (1987~) 6+
259. J. of Structural Biology (1990~) 103+
260. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research (1968~1990) 22-102.
261. J. of Virology (1967~) 1+
262. Laboratory Animals (1986~) 20+
263. Laboratory Animal Science (1986~) 36+
264. Laboratory Investigation (1968~) 18+
265. Lancet (1968~)
266. Learning & Memory (1996~) 3+
267. Life Science (1968~) 7+
268. Lipids (1966~) 1+
269. Magnetic Resonance Imaging (1992~) 11+
270. Mammalian Genome (1994~) 5+
271. MATRIX Biology (1990~1996) 10-15.
272. Mechanisms of Development (1991~) 33+
273. Membrane Biochemistry (1987~1994) 7-11.
274. Metabolic Brain Disease (1987~) 2+
275. Methods in Cell Science (1995~) 17+
276. Methods in Enzymology (1955~) 1+
277. Methods in Neuroscience (1990~) 1+
278. Molecular & Cellular Biochemistry (1973~) 1+
279. Molecular & Cellular Biology (1983~) 3+
280. Molecular & Cellular Neuroscience (1990~) 1+
281. Molecular & Chemical Neuropathology (1989~) 10+
282. Molecular Biology of Cell (1996~) 7+
283. Molecular Biology Reports (1987~1995) 12-20.
284. Molecular Brain Research (1986~) 1+
285. Molecular Endocrinology (1995~) 9+

Ⅲ 委 員 会

286. Molecular Immunology (1979~) 16+
287. Molecular Neurobiology (1990~) 4+
288. Molecular Pharmacology (1965~) 1+
289. Muscle & Nerve (1978~) 1+
290. Mutation Research (1964~1994) 1-325.
291. Nature (1968~) 217+
292. Nature Biotechnology (1997~) 15+
293. Nature Genetics (1992~) 1+
294. Nature Structural Biology (1995) 2+
295. Nature Medicine (1995~) 1+
296. Naunyn-Schmiedeberg's Archivs of Pharmacology (1985~1996) 331-354.
297. Neurobiology of Aging (1987~) 8+
298. Neurobiology of Disease (1997~) 4+
299. Neurochemical Pathology (1987~1988) 6-9.
300. Neurochemical Research (1976~) 1+
301. Neurochemistry International (1987~) 10+
302. Neurodegeneration (1993~1996) 2-5.
303. Neuroendocrinology (1987~) 45+
304. Neurogenetics (1997~) 1+
305. Neurology (1970~) 20+
306. Neuromuscular Disorders (1991~) 1+
307. Neuron (1988~) 1+
308. Neuropathology & Applied Neurobiology (1975~) 1+
309. Neuropediatrics (1978~) 9+
310. Neuropeptides (1983~) 4+
311. Neuropsychopharmacology (1988~1995) 1-11.
312. Neuroreport (1993~) 4+
313. Neuroscience (1983~) 8+
314. Neuroscience Abstracts (1987~) 5+
315. Neuroscience Letters (1975~) 1+
316. Neuroscience Research (1984~) 1+
317. Neurotoxicology (1987~) 8+
318. New England J. of Medicine (1967~) 276+
319. Nucleic Acids Research (1974~) 1+
320. Oncogene (1991~) 6+
321. Pathologie (1983~1993) 4-14.
322. Pathobiology (1990~1994) 58-62.
323. Pediatric Research (1967~) 1+
324. Peptides (1983~) 4+
325. Pediatric Neurology (1987~) 3+
326. Pflugers Archive European J. of Physiology (1947~) 249+
327. Pharmacological Reviews (1966~) 18+

328. Pharmacological Biochemistry & Behavior (1983~) 18+
329. Physiological Reviews (1968~) 48+
330. Physiology & Behavior (1987~) 39+
331. Proceedings of the American Association for Cancer Research (1984~) 25+
332. Proceedings of Japan Academy (1944~) 20+
333. Proceedings of National Academy of Science (1968~) 59+
334. Proceedings of Royal Society of London Ser B : (1982~1992) 217-250.
335. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine (1987~) 184+
336. Progress in Neurobiology (1995~) 45+
337. Progress in Medical Virology (1965~1982) 7-28.
338. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1966~) 1+
339. Protoplasma (1989~1994) 148-183.
340. Psychoneuroendocrinology (1981~1990) 6-15.
341. Psychopharmacology (1959~) 1+
342. RAMBIOS (1986~1987) 3-4.
343. Regulatory Peptides (1986~) 14+
344. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine (1986~1991) 1-10.
345. Revue Neurologique (1978~) 134+
346. Roux's Archives of Developmental Biology (1969~1995) 162-204.
347. Science (1968~) 159+
348. Second Messengers&Phosphoproteins (1988~) 12+
349. Somatic Cell & Molecular Genetics (1986~) 12+
350. Studia Biophysica (1983~1993) 93-138.
351. Subcellular Biochemistry (1987~1991) 12-16.
352. Synapse (1987~) 1+
353. Theriogenology (1986~1994) 25-42.
354. Tissue Antigens (1990~) 35+
355. Tissue & Cell (1983~) 15+
356. TOHOKU J. of Experimental Medicine (1984~) 142+
357. Toxicology Letters (1987~1994) 35-70.
358. Transplantation (1987~) 43+
359. Trends in Biochemical Sciences (1976~) 1+
360. Trends in Cell Biology (1991~) 1+
361. Trends in Genetics (1985~) 1+
362. Trends in Neurosciences (1983~) 6+
363. Trends in Pharmacological Science (1979~) 1+
364. Veterinary Record (1986~1996) 118-139.
365. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy&Histology (1947~1993) 314-423.
366. Virchows Archiv B : Cell Pathology (1968~1993) 1-64.
367. Virchows Archiv (1994~) 424+
368. Virology (1986~) 148+
369. Virus Research (1986~1996) 4-45.

Ⅲ 委員会

370. イアトロス (1989~1990) 6-8.
371. 遺伝 (1981~) 35+
372. 化学 (1981~) 36+
373. 科学 (1981~) 51+
374. 学術雑誌総合目録 (欧文編) (1979. 1988. 1994)
375. 細胞工学 (1985~) 4+
376. 治療 (1981~) 63+
377. 実験医学 (1986~) 4+
378. 新. 生化学実験講座 (1989~)
379. 神経研究の進歩 (1972~) 16+
380. 神経精神薬理 (1981~1997) 3-19.
381. 神経内科 (1974~) 1+
382. 生化学 (1978~) 50+
383. 生体の科学 (1981~) 32+
384. 組織培養工学 (1981~) 7+
385. 総合臨床 (1981~) 30+
386. 続. 生化学実験講座
387. 代謝 (1987~1993) 24-29.
388. 蛋白質. 核酸. 酵素 (1981~) 24+
389. 日経サイエンス (1987~) 17+
390. 日経バイオテク (1996~) 342+
391. 日本生理学雑誌 (1978~) 40+
392. 日本薬理学雑誌 (1978~) 74+
393. 脳と精神の医学 (1991~1993) 2-4.
394. 脳と発達 (1981~) 13+
395. ラボラトリーアニマル (1986~1988) 3-4.
396. 臨床神経学 (1971~) 3-4.
397. (和) Clinical Neuroscience (1987~) 5+
398. (和) Molecular Medicine (1993~) 30+

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所室長に準ずるもの。

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

D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

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

4. 選 考

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

5. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究期間毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は6ヶ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに6ヶ月以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

6. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

7. 服 務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

8. 勤務時間

週30時間以内とする。

9. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

10. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

(1) その基準は下記のとおりとする。平成6年4月より

A (教授=研究部長) クラス 時給2,885円

B (助教授=研究室長) クラス 時給2,425円

C (講師=主任研究員) クラス 時給2,375円

D (助手=研究員) クラス 時給1,965円

(2) 通勤手当, 扶養手当, 期末手当, 勤勉手当等その他手当は一切支給しない。

(3) 食事, 厚生施設等は, 所内施設の利用を認める。

附 則

この要領は, 昭和61年10月1日から適用する。

この要領は, 平成2年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年5月1日に一部改正する。

この要領は, 平成6年4月1日に一部改正する。

2—A. 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員運営要領

1. 目 的

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

- (1) 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。
- (2) 共通の目的をもった全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。
- (3) 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型プロジェクトを全国的に推進できる中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、大学に所属する者は教授，助教授または研究歴十年以上の講師とし，研究所に所属する者は部長，室長または研究歴十年以上の主任研究員とし，その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とする。ただし，再任することは妨げない。
- 5 客員研究員を受け入れようとする部長は，神経研究所客員研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 任命は，神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後，総長がこれを行う。
- 7 客員研究員の事故等については，補償を行わない。

附 則

この内規は，昭和61年10月1日より施行する。

2-C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

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

2. 資 格

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

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

3. 選 考

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

4. 定数，承認および承認期間

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

5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

7. 責任と義務

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

8. 辞 退

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

9. 承認の取消

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

10. 弁 済

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

附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

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

4. 精神・神経疾患研究委託費 運営委員会運営要領

1. 目 的

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

2. 運営委員会の業務

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

3. 組織及び委員の構成

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

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

4. 運営委員会の開催

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

5. 運営委員会の庶務

運営委員会の庶務は、国立精神・神経センター運営部において処理する。

6. 雑 則

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

7. (附 則)

- (1) この要領は、昭和62年4月1日より施行し、従前の神経疾患研究推進委員会規程は、廃止する。

IV 別 項

- (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ーンリサーチセンター所長	H7. 4. 1～
小倉 剛	国立療養所刀根山病院長	H10. 3. 31
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	中部学院大学人間福祉学科教授	〃
田代 信維	九州大学医学部神経精神医学教授	〃
丸山 勝一	戸田中央総合病院脳ドックセンター所長	〃
大槻 磐男	九州大学医学部臨床薬理学教授	H8. 4. 1～
假屋 哲彦	医療法人南山会峡西病院長	H10. 3. 31
佐藤 修	医療法人社団松若池上総合病院長	〃
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学教授	〃
西谷 裕	京都専売病院長	〃
目黒 克己	社団福祉法人恩師財団済生会理事	〃
伊藤 雅治	厚生省大臣感冒審議官一科学技術担当 一児童家庭担当	関係行政 機関等
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	〃
遠藤 明	厚生省保健医療局疾病対策課長	〃
松原 了	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長	〃
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	〃
小澤 鍬二郎	国立精神・神経センター神経研究所長	〃
吉川 武彦	国立精神・神経センター精神保健研究所長	〃

(平成10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ーンリサーチセンター所長	H7. 4. 1～
小 倉 剛	国立療養所刀根山病院長	H10. 3. 31
折 居 忠 夫	中部学院大学人間福祉学科教授	〃
丸 山 勝 一	戸田中央総合病院脳ドックセンター所長	〃
大 槻 磐 男	九州大学医学部臨床薬理学教授	H8. 4. 1～
假 屋 哲 彦	医療法人南山会峡西病院長	H10. 3. 31
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学教授	〃
下 田 智 久	厚生省大臣官房厚生科学課長	関 係 行 政
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	機 関 等
中 谷 比呂樹	厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長	〃
上 田 茂	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長	〃
小 田 清 一	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 澤 鏝二郎	国立精神・神経センター神経研究所長	〃
吉 川 武 彦	国立精神・神経センター精神保健研究所長	〃

(平成10年3月31日現在)

7. 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	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	千円 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	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	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	虎ノ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	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 三磐	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・神経センター神経研究所部長	鍋島 陽一	30,000	新規
9 指—2	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	20,000	〃
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・神経センター神経研究所部長	西川 徹	27,000	〃
合		計		710,000	

8. 平成10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
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	千円 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	虎ノ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 傳幸	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	遺伝性代謝病の中樞神経発現機序の解明と治療の開発研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	桜川 宣男	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 三磐	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・神経センター神経研究所部長	鍋島 陽一	30,000	継続
9 指—2	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	20,000	〃
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・神経センター神経研究所部長	西川 徹	27,000	〃
10 指—1	新技術を用いた難治てんかんの診断法と治療法の開発	国立療養所犀潟病院長	大沼 悌一	21,000	新規
10 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	国立精神・神経センター国府台病院部長	浦田重治郎	21,000	〃
10 指—3	アルコール依存症の病態と治療に関する研究	国立療養所久里浜病院長	白倉 克之	12,800	〃
10 公—1	遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究	国立精神・神経センター神経研究所室長	武田 伸一	33,000	〃
10 公—2	中枢性神経疾患の介護機器の開発と応用に関する研究	国立身体障害者リハビリテーションセンター病院長	木村 哲彦	10,000	〃
10 公—3	遺伝子性ニューロパチーの成因及び治療に感留守研究	名古屋大学医学部神経内科教授	祖父江 元	17,000	〃
10 公—4	外傷ストレス関連障害の病態と治療ガイドラインに関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所室長	金 吉晴	10,000	〃
合		計		710,000	

国立^{精神}センター神経研究所年報

第 12 号 (通巻 20 号) 平成 9 年度

発行 平成10年 3 月 31 日

発行者 小 沢 鉄二郎

編集者 高 嶋 幸 男

西 川 徹

印刷 (株)東京アート印刷所

国立^{精神}センター神経研究所

〒187 - 8502 東京都小平市小川東町4 - 1 - 1

電 話 042 - 341 - 2711
