

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第13号 (通巻21号)

平成10年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—1998—

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第13号（通巻21号）

平成10年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成11年3月24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)	13
5. 研究発表会 (表4)	16

II 研 究 業 績

1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	25
3. 疾病研究第三部	37
4. 疾病研究第四部	41
5. 疾病研究第五部	47
6. 疾病研究第六部	55
7. 疾病研究第七部	66
8. 診 断 研 究 部	70
9. 微細構造研究部	73
10. 機 能 研 究 部	83
11. 代 謝 研 究 部	87
12. 免 疫 研 究 部	92
13. 遺伝子工学研究部	96
14. モデル動物開発部	101
15. 実験動物管理室	106
16. ラジオアイソトープ管理室	108

III 委 員 会	111
-----------	-----

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	125
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	127
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	128
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	129
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	130
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	132
4. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会運営要領	133
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	135
6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会評価部会委員	136
7. 平成10年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	137
8. 平成11年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	138

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目ざして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)として昇格した。その際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12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。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の一つ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。これは遺伝子科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。研究所創立当時は我々は疾病研究として何を目的とするか、どのように研究を進めるべきかを必ずしも明確にしていたのではなく、五里霧中の感があった。しかし分子人類遺伝学の発展と共に、神経研究所のレパートリーとする疾患の多くが遺伝子の変異に由来することが明らかになって来た。この方向づけには神経研究所自身も大きく貢献して来た。我々は対象疾患の研究のすべてに渡っての先端化のために努力をし、かなりな成功を納めて来たのである。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。21世紀には広義の細胞生物学の言葉でもって多くの疾患の病態を語る事が可能になって来るだろう。病態の解明は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。これらに対応することは決して容易なことではないが、それは明らかに来るべき21世紀への大きな飛躍に重要である。神経研究所の対象疾患のすべての場合に遺伝子変異や遺伝子の発現の障害に大なり小なりかゝっていることは想像に難くない。しかし、例えば外的因子の関与によって起る遺伝子発現障害による発生や正常状態の保持の障害など、今後色々な局面の発展があるろう。我々はそれらにも対応してゆかなければならない。

2. 研究所の組織

神経研究所は指定職1名、研究職46名から成り、14部35室及び実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室を構成している。従って1部当りの研究職の定員は平均約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。その主なものとして定員41名に及ぶ流動研究員がおりその他に、科学技術特別研究員、さきがけ研究員、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53名、その他研究生、併任研究員、客員研究員など161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35名である。最も多数なのは東京大学であるが、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。

このよう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。

研究生の多くは、都内あるいはその近郊の病院で勤務している医師で、週数日間の研学生活を神経研究所で送るものである。

神経研究所には、外国からの留学生も多く、中国、韓国、インド、バングラディシュ、ハンガリーなど約17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。

本年度中に部長又は室長より東北大学二名、東京医科歯科大学二名、大阪大学一名、都臨床研一名の教授若しくは相当職へ転出及び内定をみた。これらの優秀な人材が抜けたあとの補充は容易ではない。しかし現在疾病研究第二、第七部長、免疫研究部長、遺伝子工学研究部長に優秀な人材を選定し、発令を待つばかりになっている。来年度の懸案として数多くの優秀な室長を得ることである。

この結果神経研究所は多数構成人員の入れ換わりが起っていることになる。高度医療センター化を迎えて間もなくあった部長の世代の交代と並んで、この二三年の変化は研究者の多くが第三世代を迎えたといってもよい。

3. 研究業績、評価と研究費

研究所の最も重要に任務は、定められたレパ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篇程度の英文で書かれた原著と、いくつかの英文総説、それに数多くの日本語の総説などであるが、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。この他にも国の内外の優れたモノグラフ、教科書、総説の著者として、又は学会シンポジウムへの講演者として招待を受けていることなどが挙げられる。これらにおいて神経研究所は常に高いレベルを保っている。何れにしても我々の研究所の成果が、長期に渡って医学のそれぞれの分野で基本的に重要なものとして後世に迄影響を及ぼすような仕事を行い、それが広く受け入れられることが望まれるのである。

本年度は研究振興調整費による中核的拠点（COE）育成計画4年目に当たるし、昨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2件のプロジェクトが支援されている。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。これらの大型研究ファンド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の存在も否定できない。

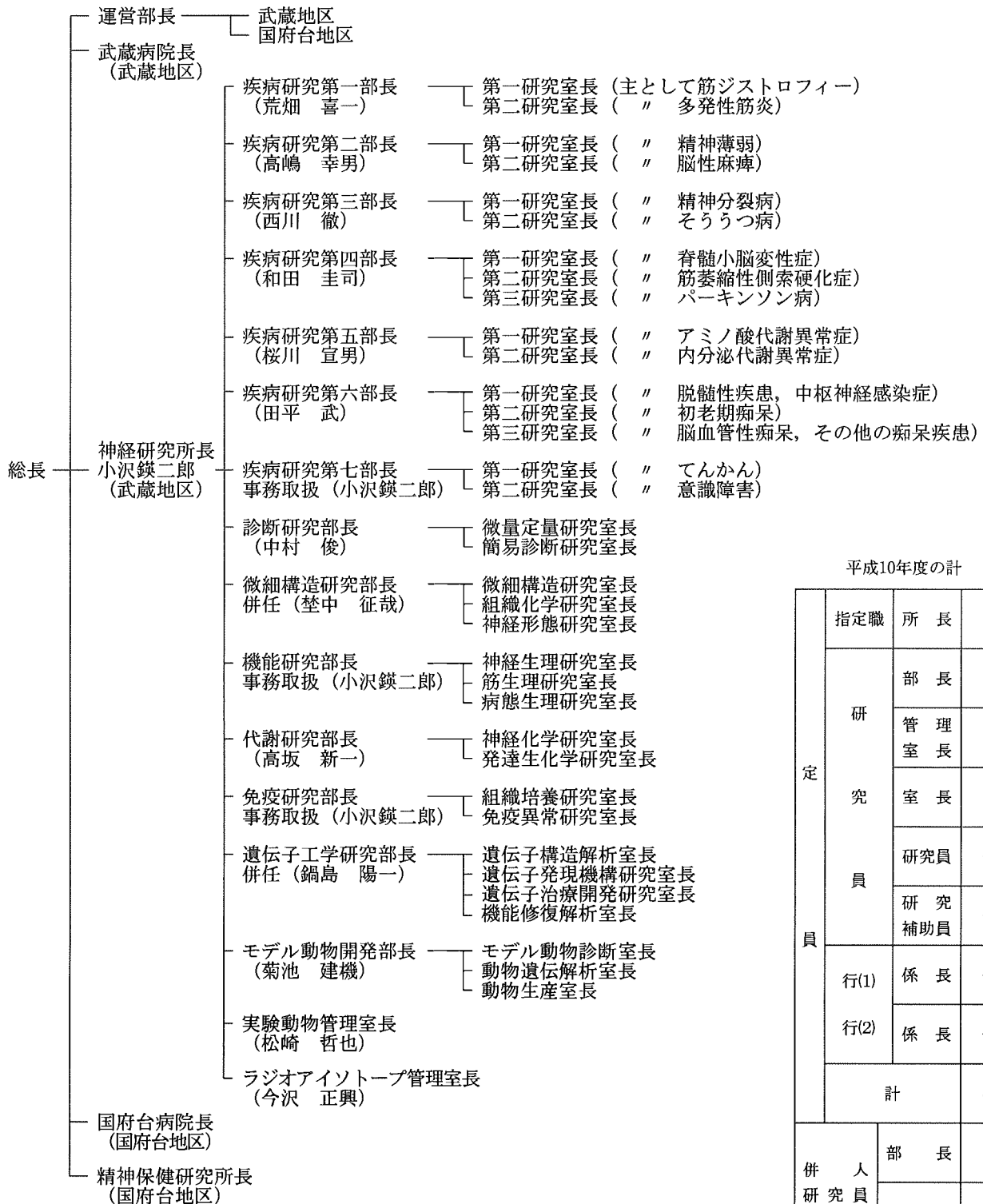
このような状況にあって、私は間もなく迎える新しいミレニウムに於いて、多くの優秀な新しい研究者を集めた神経研究所が益々発展することを希望する。

平成11年3月

国立精神・神経センター神経研究所所長

小沢 鎧二郎

2. 国立精神・神経センター神経研究所組織 (表1)



平成10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		41	
賃金		2	
合計		140	

3. 平成10年度神経研究所構成員 (表2)

(平成10年4月1日～平成11年3月31日)

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究研習生	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 淳功 (～10.9.30) 船越 政範 (～10.6.30) Aerbaajimai Wulin (10.4.1～) 松村 剛 (10.7.1～) 小川 恵 (11.2.1～) 金 奉胤 (11.2.1～)	○後藤加奈子 ○小川 恵 (10.4.1～) ○柴田ゆり ○金 奉胤 (～11.1.31) *今道洋子 ○林 由紀子 (10.4.1～) 10.6.30)	織茂 智之 久保神一郎 (10.4.1～) 11.3.31) 古 城 徹 小 松 雅 田 川 一 明 (～11.3.31) 金 然 正 (10.5.1～) 船越 政 範 (10.7.1～) 永 野 敦 (10.10.1～) 長 谷 麻 子 (11.1.1～) 山 中 岳 (11.1.4～)	林 由紀子 (10.7.1～) 11.3.31) 長 谷 麻 子 (10.10.1～) 10.12.31) 特殊技術者 小 川 恵 (10.7.1～) 11.1.31)	浅田 知栄 (～11.3.31) 石 浦 章 一 (～11.3.31) 斎 藤 深 美 子 春 原 経 彦 松 村 剛 (10.5.1～) 10.6.30)	鈴木 秀典 (～11.3.31) 米 本 恭 三	
疾病研究第二部	高 嶋 幸 男 (～10.9.30) (10.10.1～併任)	田 中 晴 美	伊 藤 雅 之 (10.9.1～ 11.3.31 休職)	大 湯 淳 功 (～11.3.31) 岡 明 (～10.6.30) 小 沢 倫 理 (～11.3.31) 遠 藤 晃 彦 (10.7.1～) 11.3.31) 加 藤 俊 徳 (10.9.1～ 11.3.31) 秦 炯 (10.10.1～ 11.3.31)	○大橋 啓子 (～11.3.31) ○岡本 公子 (～10.5.15) *堤 悦子 (～11.3.31) *進 町子 (～11.3.31) *岩沢 和 (～11.3.31) *中川 良子 (～11.3.31) 西 中 川 薫 (10.5.18～ 10.7.27) 佐 藤 良 子 (10.7.30～)	有 井 直 人 (～11.3.31) 井 合 瑞 江 (～11.3.31) 伊 住 浩 史 (～11.3.31) 小 沢 浩 (10.4.1～) 11.3.31) 小 保 内 俊 雅 倉 地 由 季 子 (10.4.1～) 斎 藤 俊 (～11.3.31) 佐 藤 弘 之 (～11.3.31)		石 川 俊 男 (～11.3.31) 稲 垣 真 澄 (～11.3.31) 加 我 牧 子 (～11.3.31) 金 子 断 行 (～11.3.31) 貞 森 エ リ 子 (～11.3.31) 杉 田 克 生 (～11.3.31) 難 波 吉 雄 (～11.3.31) 橋 本 俊 顕 (～11.3.31)	小野寺 一清 (～11.3.31) 鈴木 義之 (～11.3.31) 平 野 悟 (～11.3.31) 武 井 章 人 (10.4.1～ 11.3.31) 西 田 朝 (～11.3.31) 水 戸 敬 (～11.3.31)	孟 淑 珍 (10.4.1～ 11.3.31)

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 △研究研習生	COE研究員	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第二部						宮脇 貴史 (11.3.31) 元永 耕三 (11.3.31) 安田 茂明 (10.4.1~11.3.31) 斎藤 義文 (10.6.1~11.3.31)		花岡 繁 (11.3.31) 福水 道郎 (10.4.1~11.3.31) 山内 秀雄 (11.3.31) 渡部 かなえ (11.3.31) 岡 明 (11.3.31) 大友 智 (10.12.15~11.3.31) 大槻 泰介 (10.12.15~11.3.31)		
疾病研究第三部	西 川 徹	山 本 直 樹 (10.10.1~)	梶 井 靖	黒田 安計 (10.4.1~10.4.30) 平岡 秀一 (10.4.1~10.6.30)	○海野 麻未 (10.4.1~) *浅川 路小 (10.4.1~) *金田 雅子 (10.4.1~) *栗田 直恵 (10.6.30)	土田 英航 (11.3.31) 藤山 航 (11.3.31)	平岡 秀一 (10.7.1~11.3.31)	車地 曉生 (10.4.1~) 小宮山 徳太郎 (10.4.1~) 渋谷 彰 (10.4.1~) 堀 史彦 (10.4.1~) 松田 博雅 (10.5.1~) 三国 汐安 (10.5.1~) 三田 澄和 (10.8.1~)	岩 林 久 継 行 治	山 本 直 樹 (10.9.30) (村岡 新一郎 (10.7.1~))
疾病研究第四部	和 田 圭 司	関 口 正 幸 (10.8.31) 中 光 一 (10.4.1~)		山田 一之 (10.9.30) (和田 惠津子 (10.4.1~10.6.30))	○上地 さり (10.6.30) (志 鎌 昌子 (10.4.1~10.6.30)) *木内 美多 *陣野 磨	浅野 敦子 (11.3.31) (郷 和 真 (11.3.31)) 西 竹 尾 仁 良	和田 惠津子 (10.7.1~11.3.31)	原田 和雄 (10.4.1~) 吉野 英 (11.3.31)	吉 田 瑞 子 (10.4.1~)	飯 島 宏 明 (10.4.1~) (前野 浩 康 (10.4.1~)) 松 本 嗣 嗣 (10.4.1~)

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 △研究研究生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第四部				王 玉 来 (10.4.1~) 孫 英 傑 (10.10.1~ 11.3.30) 上 地 さ り (11.2.1~) 青木公三子 (11.2.1~ 11.3.31)	○孫 英 傑 (10.4.1~ 10.9.30) ○大 杉 圭 子 (10.9.30) *川 西 桂 子 (10.4.30) *和 氣 佳 代 (10.4.30) *小 島 木 綿 子 (10.4.1~ 11.2.12) *岩 淵 綾 子 (10.4.1~ 11.2.12) ○高 鹿 依 理 子 (10.4.1~ 10.11.30) 藤 田 憲 子 (10.4.1~ 10.11.30) 稲 永 由 紀 子 (10.5.1~ 10.9.30) 大 杉 圭 子 (10.10.1~ 11.3.31)	原 田 公 幸 (10.4.1~ 10.9.30) 原 田 知 加 子 (10.10.1~ 11.3.31) 新 井 幸 男 (11.3.31) 深 俊 子 (11.3.31) 石 彩 子 (10.4.1~ 11.3.31) 内 田 浩 直 (10.4.1~ 11.3.31) 下 澤 林 田 真 毅 (10.4.1~ 11.3.31) 小 角 恵 泰 (10.4.1~ 11.3.31) 右 武 保 潤 (10.4.1~ 11.3.31) 江 頭 潤 (10.5.18~ 11.3.31) 祖 山 晃 子 (10.5.18~ 11.3.31) △宮 本 和 幸 (10.5.18~ 11.3.31)	山 田 一 之 之 (10.10.1~ 11.3.31) 特 殊 技 術 者 上 地 さ り (10.7.1~ 11.3.31)	中 山 耕 造 (10.10.1~)		鈴 木 智 (10.9.14~) 青 木 俊 介 (11.1.4~ 11.3.31) 孫 英 傑 (11.3.31~)
疾病研究第五部	桜 川 宣 男	桃 井 野 精 一		R. Thangavel (10.12.11) S. Surendran (10.12.28) M. Elwan (11.3.16) 寺 田 聡 (10.4.1~ 10.9.30) 高 橋 悟 (10.6.1~ 11.3.31) 稲 永 由 紀 子 (10.10.1~ 11.3.31) 大 杉 圭 子 (10.10.1~ 11.3.31)	○大 杉 圭 子 (10.9.30) *川 西 桂 子 (10.4.30) *和 氣 佳 代 (10.4.30) *小 島 木 綿 子 (10.4.1~ 11.2.12) *岩 淵 綾 子 (10.4.1~ 11.2.12) ○高 鹿 依 理 子 (10.4.1~ 10.11.30) 藤 田 憲 子 (10.4.1~ 10.11.30) 稲 永 由 紀 子 (10.5.1~ 10.9.30) 大 杉 圭 子 (10.10.1~ 11.3.31)	新 井 幸 男 (11.3.31) 深 俊 子 (11.3.31) 石 彩 子 (10.4.1~ 11.3.31) 内 田 浩 直 (10.4.1~ 11.3.31) 下 澤 林 田 真 毅 (10.4.1~ 11.3.31) 小 角 恵 泰 (10.4.1~ 11.3.31) 右 武 保 潤 (10.4.1~ 11.3.31) 江 頭 潤 (10.5.18~ 11.3.31) 祖 山 晃 子 (10.5.18~ 11.3.31) △宮 本 和 幸 (10.5.18~ 11.3.31)		青 新 屋 桜 牧 (10.10.1~)	浦 瀨 香 子 (10.9.14~) 山 安 理 子 (11.1.4~ 11.3.31) 孫 英 傑 (11.3.31~)	

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 △研究研究生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第六部	田 平 武	高 橋 慶 古 山 村 隆 亘 荒 木 亘 (10.4.1~)		T.R. Koirala 井 上 治 久 (10.4.1~) 崔 得 華 (10.4.1~ 10.6.30) 棚 橋 浩 (10.4.1~ 10.6.30) 川 村 和 之 (10.10.1~ 11.3.31) 小 鳥 居 聡 (10.10.1~ 11.3.31) 高 橋 和 也 (10.10.1~ 11.3.31) 中 垣 慶 子 (11.2.1~ 11.3.31)	○ 中 垣 慶 子 (~11.3.31) * 宮 村 操 子 * 犬 上 京 子	大 川 英 德 (10.10.1~) 萩 野 郁 子 (10.10.1~) 五 十 嵐 康 一 (10.10.1~) 上 村 光 平 (10.4.1~ 11.3.31) 川 村 和 之 (~10.9.30) 小 鳥 居 聡 (~10.9.30) 張 本 寧 (~11.3.31) Hajnalka Abraham (10.4.1~ 10.5.29) 高 橋 和 也 (10.5.1~ 10.9.30) △ 藤 野 泰 人 (10.4.1~ 11.3.31) 南 基 煥 (10.9.1~ 10.12.31)	崔 得 華 (10.7.1~ 11.3.31) 棚 橋 浩 (10.7.1~ 11.3.31) Anna Kowalska (10.10.19~ 11.3.31) Kyu-Hyu Park (11.1.25~ 11.2.26)	朝 遠 大 田 藤 西 隆 真 隆 (10.11.1~)		Zsolt Illes (~10.8.31) 城 谷 圭 朗 (~11.3.31) Gyorgy Fazekas E. Pal Jonny K. Lokin (10.4.16~ 10.7.15) Kyu-Hyu Park (11.1.5~ 11.1.24)
疾病研究第七部	小 沢 鏝 二 郎 (事 務 取 扱)	三 辺 義 雄 (~11.3.31) 大 隅 典 子 (~10.10.31)	西 村 敏	石 倉 菜 子 (~11.3.31) 白 山 幸 彦 (10.4.1~ 11.3.31) 渡 辺 慶 一 郎 (10.4.1~ 11.3.31)	* 宮 村 操 子 * 犬 上 京 子	石 倉 菜 子 (~11.3.31) 白 山 幸 彦 (10.4.1~ 11.3.31) 渡 辺 慶 一 郎 (10.4.1~ 11.3.31)		網 島 浩 一		

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 △研究研習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
診断研究部	中 村 俊	萩 野 史 介 服 部 孝 成	井 上 高 明 榑 (~10.7.31) 水 野 恭 伸 (10.4.1~ 10.6.30) 田 中 健 一 (10.4.1~ 10.6.30) 石 井 泰 雄 (10.4.1~ 10.6.30) 刑 部 仁 美 (11.2.1~)	○伊丹千晶子 ○河野朋明 *高山明美	松木秀幸) (10.6.1~) 高嶋記子周 (10.4.1~) 鈴木信敬 (10.4.1~) 長瀬(10.4.1~) △羽田栄輔 (10.4.1~ 11.3.31)	水野恭伸 (10.7.1~ 10.10.15) 田中健一 (10.7.1~ 11.3.31) 榑原明 (10.8.1~ 10.12.31) 石井泰雄 (10.10.1~ 11.3.31) 特殊技術者 刑部仁美 (11.1.1~ 11.3.31)	大隅典子) (10.11.1~) 水野恭伸 (10.10.16~ 11.3.31)	高 橋 征 三	飯 田 直 幸 太 田 安 隆 片 桐 拓 也 Grant Stephen Mastick (10.4.16~ 10.6.5) 榑 原 明 (11.1.1~) 外来研究補助員 浅 見 淳 子	
微細構造研究部	中 村 征 哉 (併 任)	加 茂 功 後 藤 雄 一	池 澤 誠 (10.4.1~ 11.3.31) 牧 野 道 子 (10.4.1~ 11.3.31) 池 添 浩 二) (10.6.1~) 田 中 顕 生 (11.2.1~ 11.3.31)	○桶田利加子 *平純	秋山千枝子 石河朝博) (10.4.1~) 小澤真津子 (10.4.1~ 10.6.30) 井元千佳子 加藤健治文) 小林宏(10.4.1~) 小牧宏(10.4.1~) 斎藤陽子 (10.4.1~ 10.6.30)	齋藤陽子 (10.7.1~ 11.3.31) 小澤真津子 (10.7.1~ 11.3.31) RM EL Sherif (10.7.1~ 10.7.31)	川 南 充 祐 井 成	Yan Chuan Zhu (10.4.1~ 11.3.31)		

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 △研究研習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
微細構造研究部						和正 浩裕 彦成 子子 竹光 安川 元可 惠洋 子子 友中 原村 山内 RM EL Sheriff (10.4.1~ 10.6.30) 田中 顕生 (10.6.1~ 11.3.31) △黒田 浩貴 (10.7.1~ 11.3.15) 村上 信行 (10.11.1~) Chae Jong Hee (11.3.2~)				
機能研究部	小沢 鍊二郎 (事務取扱)	吉田 幹博 今村 道俊 今 笹		濱 裕 (10.4.1~ 10.6.30)	*齋藤 和江子 ○桜井 総子 (10.4.1~ 10.6.30)	新石 健二 司 水野 裕 (10.4.1~ 10.6.30)	濱 裕 (10.7.1~ 11.3.31) 水野 裕 司 (10.7.1~ 10.8.31) 桜井 総子 (10.7.1~ 11.3.31)			野口 悟 若林 恵理子
代謝研究部	高坂 新一	中嶋 一行 (11.3.31) 今 井 嘉紀		金澤 裕子 (10.6.30) 神鳥 和代 (11.3.31) 佐々木 洋 (10.4.1~)	○大澤 圭子 ○高村 千鶴子 ○本田 静世	伊東 大介 △生駒 悦子 高橋 牧子 (10.4.20~) 柳原 繁弘 (10.9.28~11.3.31)	石黒 麻利子 (10.7.1~ 10.12.28) 金澤 裕 子 (10.7.1~ 11.3.31)	井上 和秀 藤高 子 谷 高 (10.11.16~)	高松 研	大澤 郁朗 (10.4.1~) 石川 理恵子 (11.3.31) 下条 雅人 (11.3.31)

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 △研究研習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
代謝研究部				石黒 麻利子 (10.4.1~ 10.6.30)			町 出 充 (10.9.1~ 11.3.31)			町 出 充 (~10.8.31) 谷 藤 高 子 (~10.11.15) Fernando Lopez-Redondo (~11.3.31) 外来研究助手 石 川 正 (10.4.1~ 10.5.31) 矢 嶋 誓 子 (10.4.1~)
免疫研究部	小沢 鋏二郎 (事務取扱)	松 田 義 宏 (~11.3.11 死去)			○宮 澤 仁 志 子 *古 澤 雅 子	飯 森 洋 美 小 糸 寿 美 (~11.3.31) 坪 井 宏 仁 (~11.3.31) 清 水 千 草 (~11.3.31) 朴 喜 燦 (10.8.1~ 11.3.31) 葛 原 博 幸 (10.8.1~ 10.9.30)		川 村 則 行		
遺伝子工学研究部	鍋 島 陽 一 (併任事務取扱) (~11.3.31)	浜 武 千 伸 一		湯 浅 勝 敏 (~10.6.30) 山 本 寛 二 月 田 香 代 子 (11.2.1~)	○鈴 木 友 子 (10.4.1~ 10.6.30) *柳 瀬 雅 子 月 田 香 代 子 (10.4.1~ 10.6.30)	栗 崎 知 浩 (10.4.1~ 11.3.31) 黒 原 一 人 (~11.3.31) 酒 井 良 子 (10.4.1~ 11.3.31)	鈴 木 友 子 (10.7.1~ 11.3.31) 湯 浅 勝 敏 (10.8.11~ 11.3.31)	松 崎 文 雄 (10.4.1~ 11.3.31)	藤 沢 淳 子 (10.4.1~) 池 本 隆 昭 (11.3.1~)	栗 崎 健 (10.4.1~ 11.3.31) 猪 部 学 (~11.3.31) 大 城 朝 一 (10.4.1~ 11.3.31)

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 △研究研習生	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						佐藤光男 (10.4.1~ 11.3.31) 保坂幸男 (10.4.1~ 11.1.31) 増田浩明 (10.4.1~10.5.30) 横田俊文 (10.4.1~) 飯田卓子 (10.6.1~) △田内亜紀 (11.3.1~)	特殊技術者 月田香代子 (10.7.1~ 11.1.31)			鍋島曜子 (10.4.1~) 増田亜紀 (10.4.1~ 11.3.31) 八神貫子 (~11.3.31) 高橋邦明 (10.5.1~ 11.3.31) 外来研究助手 高越奈緒美 (~11.3.31) 刑部仁美 (~10.12.28) 青木敬子 (~10.9.30)
モデル動物開発 部		田口文康 萩 菫		市原山松 恒徳 伸州	○菊地寿枝子 *赤間昌子 *志鎌チズル *根本正子 *北原理恵子 *節家真紀 ○関根真紀 (10.5.1~ 10.7.31) *松崎香苗	大塚信久 中林克三 △松下学 鈴木木 (10.7.1~ 10.9.15)		佐高養 藤木老 福昭榮 志輝樹	浅水 利谷 将誠 安中	安藤洋介 藤村公章
実験動物管理室		松崎哲也								
ラジオアイソ トープ管理室		今澤正興			○畑中由利子 (~11.3.31) *西村桂子					
事務室										櫻井眞理子 斎藤洋子 (~10.7.31) 細田里美 (10.7.1~)

庶 務 第 一 課

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 △研究研習生	COE研究員	併任研究員	客員研究員	外来研究員
秘書室										前垣 圭津
R I 室										小林 悦子
電 頭 室										小塚 芳直

4. 平成10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10年 4.24	伊達 勲 岡山大学医学部脳神経外科	パーキンソン病に対する神経移植・再生療法	診断研究部
5.7	Frank Stockdale スタンフォード大学医学部	Effects of neural tube and sonic hedgehog on myogenesis and growth of somites and praxial mesodeum (筋発生と体節及び傍脊柱中肺葉の成長に及ぼす神経管とソニックヘッジホフの効果について)	所長室 微細構造研究部
5.8	池田 秀利 家畜衛生試験場生態防御研究部免疫遺伝研究室	内在性レトロウイルス蛋白発現による宿主の感染抵抗性の誘導	モデル動物開発部
5.8	星野 洪郎 群馬大学医学部衛生学教室	脳由来培養細胞へのHIV/SIVの感染	モデル動物開発部
5.18	Grant S. Mastick Dept of Biology, University of Michigan	Guiding pioneer axons by the transcription factor Pax6 (Pax6遺伝子による軸索ガイダンス)	診断研究部
6.3	笹井 芳樹 京都大学再生医科学研究所	試験管内で脳組織をつくる：神経誘導の分子生物学と再生医学的応用	診断研究部
7.27	Kozasa Tohru Department of Pharmacology University of Texas South-western Medical Center	Regulation of Rho GTP by heterotrimeric G proteins (三量体Gタンパク質によるRho GTPaseの制御)	診断研究部
7.30	上村 匡 京都大学大学院理学研究科	カドヘリンスーパーファミリーの機能解析が拓くパターン形成の分子機構	診断研究部
8.5	金子 清俊 カリフォルニア大学 サンフランシスコ校神経内科	Protein X-New player in prion propagation (プリオンの伝播とタンパク質X)	疾病研究第一部
8.19	三浦 正幸 大阪大学医学部バイオ メディカル教育研究センター	カスパーゼによる細胞死実行の分子機構の解析とモデル動物作製の試み	代謝研究部
10.1	田辺 康人 大阪バイオサイエンス研究所	脊髄初期発生における運動ニューロンの発生・分化	診断研究部
10.8	David M. Helfman Cold Spring Harbor研究所	Pathological aspects of sarcomeric and cytoskeletal assemblies (筋形質および細胞骨格アセンブリーの病理学的観点)	疾病研究第一部

5. 平成10年度神経研究所研究発表会（第20回）（表4）

平成11年3月23日（水）～24日（木）
神経研究所セミナー室

平成11年3月23日（火）

小沢 錠二郎 所長

12：50－13：00 開会の辞

13：00－13：45 遺伝子工学研究部

「細胞接着因子とStill life-Rac経路のシナプスにおける局在」

曾根 雅紀, 鈴木えみ子 (東京大学医科学研究所), 星野 幹雄,
深田 正紀(奈良先端大), 黒田 真也(奈良先端大), 貝淵 弘三
(奈良先端大), 鍋島 陽一, 浜 千尋

「gene targetingを用いたalpha 1 syntrophinの機能解析」

亀谷 修平, 保坂 幸男, 横田 俊文, 宮越 友子, 武田 伸一

13：45－14：30 機能研究部

「 γ -サルコグリカン欠損マウスに見られた筋ジストロフィーの所見」

笹岡 俊邦, 水野 裕司, 野口 悟, 今村 道博, 新石 健二,
濱 裕, 若林 恵理子, 埜中 征哉(微細構造研究部), 吉田 幹晴,
小沢 錠二郎

「マウス培養骨格筋細胞におけるサルコグリカンの発現と複合体形成過程」

野口 悟, 若林 恵理子, 今村 道博, 吉田 幹晴, 小沢 錠二郎

14：30－15：15 代謝研究部

「ミクログリアの脳内生理機能とその調節メカニズム」

中嶋 一行, 本田 静世, 中村 泰子, Fernando Lopez-Redonod,
高坂 新一

15：15－16：00 診断研究部

「低分子量GTP結合タンパク質Ralはフィラミンを介して糸状仮足の形成を制御する」

鈴木 信周, 中村 俊, 太田 安隆

「p130Cas結合タンパク質M45による細胞形態変化」

榊原 明, 片桐 拓也, 中村 俊, 服部 成介

「中枢性グルタミン酸作動シナプスの時空間的発達におけるBDNFの役割」

伊丹 千晶, 河野 朋子, 中村 俊

16：00－16：45 免疫研究部

「マウスオリゴデンドロサイト分化段階における新規myelin-associated glycoprotein (MAG)mRNA,
5'-deleted MAGの発現」

小糸 寿美, 清水 千草, 松田 義宏

「ラット外側視床下部破壊による脾細胞のアポトーシスの増加」

坪井 宏仁, 川村 則行, 飯盛 洋史, 宮澤 仁志, 松田 義宏

「心理社会的要因と免疫機能」

川村 則行

16:45-17:30 モデル動物開発部

「小脳の石灰沈着を示すGerebellum Calcification(CC)ラット」

市原 伸恒, 安藤 洋介, 菊池 建機

「マウス肝炎ウイルス (MHV) の異なるリセプター発現細胞への感染」

松山 州徳, 田口 文広

平成11年3月24日 (水)

9:00-9:45 微細構造研究部

「p⁰(ローゼロ)細胞系とミトコンドリアDNA研究」

後藤 雄一, 竹光 正和, 菊池 愛子, 村木 可枝, 小塚 芳直,
埜中 征哉, 高井 大策 (筑波大学), 井上 貴美子 (筑波大学),
林 純一 (筑波大学)

9:45-10:05 ラジオアイソトープ管理室

「バンコマイシンを光学識別剤としたキャピラリー電気泳動によるDNA誘導体化D-,L-アミノ酸の分離」

今澤 正興, 畑中 由利子

「RI有機廃液中の有機塩素化合物の簡単な検査法について」

今澤 正興

10:05-10:25 実験動物管理室

「Chloramphenicol Acetyl Transferase遺伝子導入マウス (Tg-CAT) の遺伝的背景の転換」

松崎 哲也, 花岡 和則 (北里大学), 六車 香里 (実中研),
斎藤宗雄 (実中研)

10:25-11:10 疾病研究第一部

「グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) のヒト骨格筋での発現」

赤澤 智宏, 鈴木 秀典, 長谷 麻子, 金 奉胤, 荒畑 喜一

「エンドソームに特異的に発現する新しいRING-H2分子の同定とその解析」

金 奉胤, 赤澤 智宏, 斎藤 深美子, 荒畑 喜一

11:10-11:55 疾病研究第二部

「乳幼児突然死症候群 (SIDS) におけるモノアミンに関する検討」

小沢 愉理, 小保内 俊雅, 高嶋 幸男

「ダウン症候群における早発老化に関する研究」

元永 耕三, 伊藤 雅之, 小野寺 一清, 高嶋 幸男

11:55- 写真撮影

13：30－14：15 疾病研究第三部

「内在性D-セリンの脳内代謝機構と新規抗精神病薬開発への応用に関する研究」

山本 直樹, 岩間 久行, 海野 麻未, 西川 徹

14：15－15：00 疾病研究第四部

「視細胞変性網膜にみられたグルタミン酸受容体GluR1のRNA Splicing異常」

原田 公幸, 原田 知加子, 関口 正幸, 和田 圭司

「視細胞のアポトーシスにおける神経栄養因子受容体の役割」

原田 知加子, 原田 公幸, 和田 圭司

15：00－15：45 疾病研究第五部

「羊膜細胞における神経栄養因子の合成・分泌能とin vivo作用について」

内田 彩子, 垣下 浩二, 稲永 由紀子, 古川 昭栄 (岐阜薬科大学), 板倉 徹 (和歌山県立医科大学)

「Acid maltase欠損ウズラ及びノックアウトマウスへのアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の研究」

辻野 精一, 猶舘 和子, 菊池 建機 (モデル動物開発部), 市原 伸恒 (モデル動物開発部), Nina Raben (米国NIH)

15：45－16：30 疾病研究第六部

「PS-1変異トランスジェニックマウスは加齢と共に神経細胞内A β 42の神経細胞変性の促進を示す」

崔 得華, 棚橋 浩, 小澤 和春 (中外製薬), 池田 幸弥 (中外製薬), Frederic Checler (IPMC du CNRS), 上田 乙也 (中外製薬), 鈴木 宏志 (中外製薬), 荒木 亘, 井上 治久, 城谷 圭朗, 高橋 慶吉, 田平 武

「HLA-DR2トランスジェニックマウスから樹立したproteolipid protein 95-116特異的T cell lineの脳炎惹起正性について」

川村 和之, 山村 隆, 崔 得華, 田平 武

16：30－16：50 疾病研究第七部

「てんかん精神障害治療の前臨床研究」

三辺 義雄, 橋本 謙二 (吉富製薬), 奥山 茂 (大正製薬), 松野 聖 (参天製薬), Charles R. Ashby (St. Jons大学)

17：30－ 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、ラミンA/C）、筋強直性ジストロフィーのプロテインキナーゼ（MT-PK）、デュシェ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、ジスフェリン、サルコグリカン、サルコspan、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 α 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ている。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、これら分子の病理学的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）等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) 米本恭三, 鈴木秀典
- (併任研究員) 浅田知栄, 石浦章一, 斎藤深美子, 春原経彦
- (流動研究員) 阿爾巴基乃呉林, 金 奉胤, 長谷麻子, 船越政範, 松村 剛
- (センター研究員) 後藤加奈子, 柴田ゆり, 今道洋子
- (研究生) 織茂智之, 久保紳一郎, 古城 徹, 小松雅明, 田川一彦, 永野 敦, 金 然正
山中 岳

(部長 荒畑 喜一)

A. 論文

a. 原著

- 1) Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi S, Yokochi K, Ziober BL, Kramer RH, Kaufman SJ, Ozawa E, Goto Y, Nonaka I, Tsukahara T, Wang JZ, Hoffman EP, Arahata K:
Mutations in the integrin $\alpha 7$ gene cause congenital myopathy.
Nature Genetics 19: 94-97, 1998
- 2) Funakoshi M, Goto K, Arahata K:
Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy.
Neurology 50: 1791-1794, 1998
- 3) Kubo S, Tsukahara T, Takemitsu M, Kim BY, Utsumi H, Nonaka I, Arahata K:
Presence of emerinopathy in cases of rigid spine syndrome.
Neuromusc Disord 8: 502-507, 1998
- 4) Nishino I, Minami N, Kobayashi O, Ikezawa M, Goto Y, Arahata K, Nonaka I:
MTMI gene mutations in Japanese Patients with the severe infantile form of myotubular myopathy.
Neuromusc Disord 8: 453-458, 1998
- 5) Miura K, Kumagai T, Matsumoto A, Iriyama E, Watanabe K, Goto K, Arahata K:
Two cases of chromosome 4q35-linked early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy with mental retardation and epilepsy:
Neuropediatr 29: 239-241, 1998
- 6) Tsuchiya Y, Hase A, Ogawa M, Yorifuji H, Arahata K:
Distinct regions specify the nuclear membrane targeting of emerin, the responsible protein for Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
Eur J Biochem 259: 859-865, 1999
- 7) Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, Serrano C, Urtizberea JA, Hentati F, Hamida MB, Bohlega S, Culper EJ, Amato AA, Bossie K, Oeltjen J, Bejaoui K, McKenna-Yasek D, Hosler BA, Schurr E, Arahata K, Jong PJ, Brown Jr. RB:
Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy.
Nature Genet 20: 31-36, 1998
- 8) Suzuki H, Hase A, Miyata Y, Arahata K, Akazawa C:
Prominent expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in human skeletal muscle.
J. Comparative Neurol 402: 303-312, 1998
- 9) Suzuki H, Hase A, Kim BY, Miyata Y, Nonaka I, Arahata K, Akazawa C:
Up-regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in regenerating muscle fibers in neuromuscular diseases.
Neurosci Lett 257: 165-167, 1998
- 10) Nakamura A, Minami N, Kamitani T, Kamakura K, Arahata K, Takeda S:
A novel Sac I RFLP in the 3' untranslated region of the myotonin protein kinase gene.
J Hum Genet 44: 135-137, 1999

b. 著 書

- 1) Toniolo D, Bione S, Arahata K:
Emery-Dreifuss muscular Dystrophy.
Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics
ed. by Alan E. H. Emery, John Wiley & Sone Ltd. pp87-103, 1998

c. 総 説

- 1) 荒畑喜一 :
Emery-Dreifuss 症候群
Clinical Neuroscience 15: 580-581, 1998
- 2) 長谷麻子, 荒畑喜一 :
多発筋炎・皮膚筋炎の免疫病理と治療
日内会誌 87: 664-669, 1998
- 3) 塚原俊文, 荒畑喜一 :
筋ジストロフィーのカルパインとその関連蛋白質の検査
臨床検査 42: 699-702, 1998
- 4) 林 由起子, 荒畑喜一 :
サルコグリカノパチー
小児内科 30: 1260-1264, 1998
- 5) 林 由起子, 荒畑喜一 :
インテグリン α 7 遺伝子と先天性ミオパチー
小児内科 30: 1349-1352, 1998
- 6) 林 由起子, 荒畑喜一 :
インテグリン α 7 の遺伝子異常は先天性ミオパチーの原因となる
実験医学 16: 2220-2223, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒畑喜一 :
筋ジストロフィー研究の最近の進歩
第161回信州医学セミナー 松本, 11.10, 1998
- 2) 荒畑喜一 :
筋疾患における分子遺伝学的研究の現況
第7回東京医科大学疾患病態・治療研究セミナー, 東京, 2.23, 1999
- 3) 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, 1999
- 4) Arahata K:
Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
Plenary Lecture.
3rd International Congress of the World Muscle Society (WMS), Naples, Italy ,
5. 29, 1998

- 5) Arahata K:
Integrin 7-deficient congenital muscular dystrophy.
Special Invited Lecture.
The National Neurological Institute of Tunisia, Tunis, Tunisia, 6. 2, 1998
- 6) Arahata K:
Whats new in Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
IX International Congress on Neuromuscular Diseases.Symposia (S1m).Adelaide,
Australia, 8. 31, 1998
- 7) Arahata K, Goto K, Uyama E:
Expanded PABP2 gene product form intranuclear aggregates in oculopharyngeal muscular
dystrophy.
International Symposium on filaments and myopathies: A Symposium in honour of
F.M.S. Tome'. Institut de Myologie, Paris, France, 12. 11, 1998

b. 国際学会

- 1) Arahata K, Goto K, Matsumura T, Funakoshi M:
Genetic analysis of patients with FSHD in Japan. Sydney Satellite Programmes, SAT3
IX International Congress on Neuromuscular Diseases.
Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Sydney, Australia, 8. 29, 1998
- 2) Funakoshi M, Goto K, Kumagai T, Arahata K:
Mental retardation and epilepsy in FSHD. Sydney Satellite Programmes, SAT3
IX International Congress on Neuromuscular Diseases.
Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Sydney, Australia, 8. 29, 1998
- 3) Arahata K, Goto K, Yonemoto K, Funakoshi M:
DNA rearrangements in Japanese patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy
(FSHD).
IX International Congress on Neuromuscular Diseases.
Workshop W3tu FSH - New Advances, Adelaide, Australia, 9. 1, 1998
- 4) Arahata K, Ogawa M, Hase A, Tsuchiya Y:
Function of emerin and its involvement in X-linked EMD.
IX International Congress on Neuromuscular Diseases.
Workshop W14w Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Adelaide, Australia, 9.2, 1998
- 5) Hayashi YK, Chou FL, Ogawa M, Matsuda C, Goto Y, Nonaka I, Hoffman EP, Arahata K:
Mutations of integrin $\alpha 7$ cause congenital myopathy.
IX International Congress on Neuromuscular Diseases. Adelaide, Australia, 8. 31, 1998
- 6) Funakoshi M, Goto K, Yonemoto K, Arahata K:
Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35 facioscapulohumeral
muscular dystrophy.
IX International Congress on Neuromuscular Diseases. Adelaide, Australia, 8. 31, 1998
- 7) Arahata K, Tsukahara T, Saito K:
Genetic diagnosis of patients with SMA in Japan.
International SMA Consortium Workshop. Denver, Colorado, USA, 10. 28, 1998

- 8) Song MD, Arahata K:
Sequence analysis of the FSHD gene region at 4q35.
International FSHD Consortium Workshop. Denver, Colorado, USA, 10. 30, 1998
- 9) Hayashi YK:
Integrin $\alpha 7$ deficient congenital myopathy.
Segawa Neurological Clinic for Children (SNCC) Symposium on Congenital myopathies.
Tokyo, 12. 6, 1998
- 10) Hase A, Tsuchiya Y, Haraguchi T, Hiraoka Y, Arahata K, Akazawa C:
Intracellular localization of emerin in HeLa cells; immunocytochemical and time-lapse video analysis in the cell cycle.
28th Annual meeting of Society for Neuroscience, Los Angeles, USA, 11. 8, 1998
- 11) Akazawa C, Hase A, Arahata K, Hiraoka Y, Koujin T, Haraguchi T:
Intracellular localization of emerin in living HeLa cells.
38th Annual meeting, American Society for Cell Biology, San Francisco, USA,
12. 16, 1998

c. 一般学会

- 1) 織茂智之, 長谷麻子, 小澤英輔, 埜中征哉, 荒畑喜一:
多発筋炎 (PM) 患者生検筋にみられる Fas 陽性筋線維 (Fas+mf) の臨床病理学的意義について
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 2) 林 由起子, 埜中征哉, 後藤雄一, 荒畑喜一:
インテグリン $\alpha 2$ の欠損を認めた先天性ミオパチー
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 3) 船越政範, 後藤加奈子, 金 奉胤, 米本恭三, 荒畑喜一:
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝子異常と精神遅滞との関連
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 4) 只野 豊, 鎌倉恵子, 依藤 宏, 長谷麻子, 赤澤智宏, 荒畑喜一:
細胞分裂におけるエメリンの動態
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 5) 古城 徹, 後藤加奈子, 小川 恵, 荒畑喜一, 中野今治:
プレクチン欠損症における皮膚および筋の免疫組織化学的検討
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 6) 長谷麻子, 鈴木秀典, 宮田雄平, 荒畑喜一, 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 (CDNF) の発現解析
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 7) 鈴木秀典, 長谷麻子, 宮田雄平, 荒畑喜一, 赤澤智宏:
グリア細胞株由来神経栄養因子のヒト骨格筋における発現
第21回日本神経科学会, 第41回日本神経化学会合同大会, 東京, 9.21, 1998

C. 班会議発表

- 1) 荒畑喜一, 林 由起子, 石井弘子, 小川 恵, 塚原俊文, 平林伸一, 横地健治, 埜中征哉 :
インテグリン α 7欠損型先天性ミオパチー
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法に関する研究班」平成10年度班会議, 東京, 12.4, 1998
- 2) 荒畑喜一, 青木正志, 糸山泰人, 後藤加奈子, 松村 剛, 平林久吾, 船越政範,
Robert. H. Brown, Jr. :
遠位型筋ジストロフィー (三好型) / 肢体型筋ジストロフィー (2 B型) の原因遺伝子の同定
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10年度班会議, 東京, 12.4, 1998
- 3) 荒畑喜一, 船越政範, 後藤加奈子, 松村 剛, 佐橋 功, 熊谷俊幸, 斎藤加代子, 後藤雄一,
埜中征哉 :
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー遺伝子診断の現況と問題点
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10年度班会議, 東京, 12.5, 1998
- 4) 斎藤深美子, 塚原俊文, 小杉知宏, 後藤加奈子, 古城 徹, 松村 剛, 池内達郎, 稲澤譲治,
荒畑喜一 :
筋ジストロフィー及び関連疾患における分子細胞遺伝学的アプローチ
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10年度班会議, 東京, 12.5, 1998
- 5) 内野 誠, 宇山英一郎, 有馬寿之, 後藤加奈子, 塚原俊文, 荒畑喜一, Brais B, Rouleau GA :
眼咽頭筋ジストロフィー : phenotype/genotype 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10年度班会議, 東京, 12.4, 1998

2. 疾病研究第二部

1. 研究部一年のあゆみ

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、田中室長は活発に研究を継続中であり、伊藤研究員は7ヶ月のトロント留学を終え、貴重な成果をもたらした。常任研究員として岡 明、大湯淳功、有井直人、斉藤 俊、元永耕三君、小沢愉理、倉地由季子さんが継続し、田中 文さん、遠藤晃彦、斉藤義朗君が新規に加わった。年度途中に、岡 明君が鳥取大学脳神経小児科助教授へ栄転し、斉藤 俊君が秋田大学小児科へ帰学した。荒井康裕君がトロント小児病院から、出口貴美子さんがテキサス小児病院から、加藤俊徳君がミネソタ医科大学MRI研究室から帰国し、新しい成果をもたらした。孟淑珍さんが中国から研究に継続して参加し、秦 炯君が中国の北京大学小児科から研究に新たに参加した。非常勤研究員として、福水道郎、山内秀雄、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、井合瑞江、稲毛祐基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継続した。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、西中川薫、岩沢和、中川良子、佐藤良子、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の特異性、白質軟化の機序と可塑性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、動物実験として過換気実験を行い、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動物実験も行い、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。虚血性神経細胞死やアルツハイマー病神経細胞変性へのアポトーシスの関与を明らかにした。
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て、遺伝子蛋白の意義を検討した。
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、神経細胞移動障害の発生機序を検討した。
6. 母体外因による症候群（各種）の診断基準防止に関するヒトおよびマウスにおける検討を行った。
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、呼吸循環調節の異常を検討し、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、局在を明らかにした。
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継続研究した。
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1,200例を越した。

(部長 高嶋幸男)

Acta Paediatr 40: 239-243, 1998

- 24) Hirabayashi S, Shiobara J, Iwasaki Y, Ogiso Y, Kubota N, Oka A, Takashima S:
Chronic meningoencephalitis due to cytomegalovirus infection in a nonimmunocompromised patient: an autopsy case.
J Child Neurol 13: 570-573, 1998
- 25) Saito Y, Hanaoka S, Fukumizu M, Takahashi K, Ogawa T, Morita H, Itoh M, Hashimoto T:
Polysomnographic studies of Lesch-Nyhan syndrome.
Brain Dev 29: 579-585, 1998
- 26) 大湯淳功, 高嶋幸男, 中島一行, 高坂新一, 丸茂元三, 上妻志郎, 岡井 崇, 武谷雄二:
臍帯圧迫における胎児神経細胞障害②病理組織学的検討
周産期学シンポジウム 16: 43-48, 1998
- 27) 丸茂元三, 上妻志郎, 濱井葉子, 町田芳哉, 小林浩一, 梁 栄治, 海野信也, 馬場一憲, 岡井 崇,
大湯淳功, 小沢 浩, 高嶋幸男, 武谷雄二:
臍帯圧迫による胎児中枢神経細胞障害①病態生理学的検討
周産期学シンポジウム 16: 37-41, 1998
- 28) 大西雅子, 斉藤昌宏, 新島新一, 山城雄一郎, 伊藤 茂, 桑原慶紀, 飯塚有応, 是沢光彦,
高嶋幸男:
胎内診断されたガレン静脈瘤の1例—脳血管の画像と病理を中心に—
日本新生児学会雑誌 34: 653-658, 1998
- 29) 湯原千治, 伊藤 茂, 落合圭子, 薄井直樹, 中村 靖, 吉田幸洋, 三橋直樹, 桑原慶紀, 有井直人,
高嶋幸男:
子宮外ヤギ胎仔保育システムを用いた胎仔脳虚血・再灌流による脳室周囲白質軟化症 (PVL) の発生に関する研究
周産期学シンポジウム 16: 55-59, 1998
- 30) 佐々木征行, 高嶋幸男:
皮膚形成異常を呈した先天性cytomegalovirus 感染症
脳と神経 50: 856-857, 1998

b. 著 書

- 1) Takashima S, Inage Y, Miyawaki T, Tanaka A, Arii N, Ohyu J:
Cerebrovascular development in the human newborn: pathogenetic implications for hypoxic-ischemic neuropathology.
New Developments in Child Neurology pp 53-60, 1998
- 2) 高嶋幸男, 岡 明, 平林伸一:
Clinical pathological conference: 行動異常, 錐体路徴候, 多発性白質病変を示し, 劇症肝炎で死亡した女児例
小児神経学の進歩第8集 診断と治療社, 東京, pp 102-120, 1998

c. 総 説

- 1) 高嶋幸男, 小保内俊雅, 小沢倫理:
SIDSと脳の病理所見

小児内科 30:534-537, 1998

- 2) 高嶋幸男 :
早発老化と遺伝
老化と疾患 11: 29-35, 1998
- 3) 高嶋幸男 :
新生児のCP発生要因
第24回日母産婦人科大会 記念誌16-18, 1998
- 4) 高嶋幸男 :
ダウン症状群における早発痴呆
医学のあゆみ 188: 85-89, 1999
- 5) 高嶋幸男, 荒井康裕, 岡 明, 元永耕三, 小野寺一清 :
ダウン症状群と脳の老化
神経研究の進歩 42: 844-853, 1998
- 6) 伊藤雅之, 稲毛祐基子, 高嶋幸男 :
成熟児脳障害の病理
臨床婦人科産科 52: 1134-1138, 1998
- 7) 水口 雅, 井合瑞江, 高嶋幸男 :
急性壊死性脳症－最近の進歩と今後の展望－
脳と発達 30: 189-196, 1998

d. その他

- 1) Takashima S, Nakano I :
Introduction to symposium: pathology of central nervous system malformation.
Neuropathology 18: 414, 1998
- 2) 田中晴美, 高島敬忠 :
女性の飲酒 (胎児とアルコール)
Stop! Drinking(丸山勝也監修) 日本教育新聞社, 東京, pp 30-31, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Takashima S, Inage Y :
Cerebrovascular development in the human newborn: pathogenetic implications for hypoxic-ischemic-neuropathology.
8th International Child Neurology Congress, Ljubljana, Slovenia, 9. 13, 1998
- 2) Tanaka H, Imai S :
Ameliorative effects of trace elements on fetal brain dysfunction
5th Conference of the International Society for Trace Element Research in Humans(ISTERH), Symposium: Neurology, Lyon, France, Sep. 30, 1998
- 3) Kato T, Ohyu J, Fukumizu M, Arii N, Takashima S :
New diagnostic tool of language lateralization using functional near-infrared spectroscopy at bedside: comparison study with fMRI.
1st International Symposium on Medical Near-infrared Spectroscopy

第5回医用近赤外線分光法研究会,東京,9.18,1998

- 4) 高嶋幸男, 有井直人, 伊藤雅之, 水口 雅 :
神経細胞移動異常
第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.29, 1998
- 5) 高嶋幸男 :
ダウン症候群の発達遅滞と早発老化
第3回愛媛県小児神経研究会, 松山, 7.4, 1998
- 6) 高嶋幸男 :
SIDSの脳病理
第5回法医病理夏期セミナー, 神戸, 7.29, 1998
- 7) 高嶋幸男 :
周産期脳障害の成因と予防
第2回山陰周産期セミナー, 米子, 12.3, 1998
- 8) 高嶋幸男 :
染色体と問題行動ーダウン症候群を中心に
第18回比較心身症研究会, 東京, 12.6, 1998
- 9) 伊藤雅之 :
周産期脳虚血とApoptosis(脳の発達周産期低酸素脳症)
第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998
- 10) 大湯淳功 :
低酸素性虚血性脳症の病理局在と各成因
第43回日本未熟児新生児学会, 東京, 11.16, 1998
- 11) 加藤俊徳 :
Practical advantage of functional diagnosis using Near-infrared(NIR) and MRI
第28回日本神経放射線学会, 札幌, 2.2, 1999
- 12) 斎藤義朗, 伊藤雅之, 花岡 繁, 大浜栄作, 高嶋幸男 :
Lesch-Nyhan症候群における神経伝達物質系の免疫組織化学的検討
ードパミン・ニューロン発達過程に発症する疾患の病態解明に向けてー瀬川小児神経学クリニック25周年記念シンポジウム, 東京, 12.12, 1998
- 13) 平林伸一, 岡 明, 高嶋幸男 :
行動障害, 錐体路徴候, 多発性白質病変を示し, 劇症肝炎で死亡した女児例
第28回小児神経学セミナー, 八王子, 11.2, 1998

b. 国際学会

- 1) Oka A, Takashima S :
Axonal plasticity in periventricular leukomalacia: expression of neural cell adhesion molecules.
8th International Child neurology Congress, Ljubljana, Slovenia, 9.14, 1998
- 2) Obonai T, Fukumizu M, Takashima S :
Monoaminergic system changes in the brainstem of SIDS victims.
8th International Child Neurology Congress, Ljubljana, Slovenia, 9.14, 1998
- 3) Kato T, Ohyu J, Fukumizu M, Takashima S :

Assessment of language lateralization using functional near-infrared spectroscopy in beside.
Human Brain Mapping, Montreal, Canada, 7.12, 1998

- 4) Kato T, Ohyu J, Fukumizu M, Takashima S:
Assessment of language lateralization using functional near-infrared spectroscopy in beside.
Fourth International Conference on functional Mapping of The Human
Brain HBM'98. Montreal, Canada, 6.7, 1998
- 5) Kato T, Ohyu J, Fukumizu M, Arii N, Takashima S:
New diagnostic tool of language lateralization using functional near-infrared spectroscopy at
beside:comparison study with fMRI.
1st International Symposium on Medical Near Infrared Spectroscopy, Tokyo, 9.18, 1998
- 6) Kato T, Ohyu J, Fukumizu M, Arii N, Takashima S:
New diagnostic tool of language lateralization for epileptic and pediatric patients at beside using
functional near-infrared spectroscopic imaging.
84th Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago, 11.29, 1998
- 7) Yasuda S, Yasukochi Y, Takashima S, Shibuya H, Toru M:
Differential display identifies developmentally up-regulated genes in
the human fetal brain.
Society For Neuroscience 28th Annual Meeting, Los Angeles, USA, 11.10, 1998

c. 一般学会

- 1) 高嶋幸男 :
精神遅滞とてんかんを呈し突然死した23歳女性例
第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.27, 1998
- 2) 高嶋幸男 :
筋緊張低下と呼吸不全を呈した5ヶ月男児例
第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.27, 1998
- 3) 田中晴美 :
胎生期ニコチン投与マウスと胎児性タバコ症候群
第38回日本先天異常学会学術集会, 名古屋, 7.23, 1998
- 4) 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の発達組織学的研究
第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.28, 1998
- 5) 伊藤雅之, 鈴木康之, 高嶋幸男 :
D-bifunctional protein の神経細胞発達と新しいペルオキシソーム病
第38回日本先天異常学会, 名古屋, 7.23, 1998
- 6) 岡 明, 高嶋幸男 :
脳室周囲白質軟化における軸索の可塑性—細胞接着因子の発現—
第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.30, 1998
- 7) 岡 明, 高嶋幸男, 小野寺一清 :
ダウン症候群における21番染色体上遺伝子産物の発現—プリン合成酵素GARTについて—
第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998
- 8) 岡 明, 高嶋幸男 :

Ataxia-Telangiecton 遺伝子 (ATM) 産物のヒト小脳における発達の意義

第38回日本先天異常学会, 名古屋, 7.23, 1998

9) 岡 明, 倉地由季子, 水口 雅, 林 雅晴, 高嶋幸男 :

Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis(CLN2)遺伝子蛋白のヒト脳での発現

第21回日本小児遺伝医学学会学術集会, 仙台, 11.12, 1998

10) 井合瑞江, 加我牧子, 高嶋幸男 :

聴覚伝導路諸核における発達と障害—parvalbuminの免疫組織化学的検討—

第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998

11) 小沢愉理, 小保内俊雅, 山南貞夫, 木村正彦, 戸苺 創, 高嶋幸男 :

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の橋におけるミクログリアの発達とアストログリオシスとの関係

第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998

12) 小沢愉理, 小保内俊雅, 岡戸信夫, 高嶋幸男 :

延髄における5-HT_{2A}R(5-Hydroxytryptamine_{2A}receptor)の正常発達, および乳幼児突然死症候群(SIDS)における発現

第43回日本未熟児新生児学会, 東京, 11.17, 1998

13) 小沢愉理, 小保内俊雅, 斎藤義朗, 中村俊彦, 山南貞夫, 安原正博, 岡戸信夫, 高嶋幸男 :

乳幼児突然死症候群 (SIDS) の脳幹におけるセロトニンレセプターに関する検討

第5回日本乳幼児突然死症候群 (SIDS) 研究会, 千里, 2.11, 1999

14) 大湯淳功, 高嶋幸男 :

新生児脳障害モデル作成の試み—幼若野兎過換気負荷における海馬細胞障害について—

第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.30, 1998

15) MengSZ, InageY, Takashima S :

Expression of transforming growth factor- β 1 in periventricular leukomalacia

第34回日本新生児学会, 福岡, 7.13, 1998

16) 稲毛祐基子, 宮脇貴史, 高嶋幸男 :

血管の未熟性とPVL発症との関連—免疫組織化学的検討—

第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998

17) 稲毛祐基子, 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におけるグルタミン酸レセプターおよびトランスポーターの役割

第34回日本新生児学会, 福岡, 7.13, 1998

18) 稲毛祐基子, 高嶋幸男, 岩坪秀樹, 武井章人, 宮島 祐, 星加明德 :

PVL発症における脳血管の関与—免疫組織化学的検討—

第43回日本未熟児新生児学会, 東京, 11.17, 1998

19) 有井直人, 水口 雅, 伊藤雅之, 高嶋幸男 :

ヒト脳におけるtelencephalinの発現—正常例とholoprosencephaly症例との比較—

第39回日本神経病理学会, 福岡, 5.28, 1998

20) 有井直人, 水口 雅, 高嶋幸男 :

ヒト脳におけるtelencephalinの免疫組織化学的発達

第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998

21) 有井直人, 水口 雅, 森 憲作, 高嶋幸男 :

大脳皮質形成異常におけるtelencephalinの異所的発現

- 第38回日本先天異常学会, 名古屋, 7.23, 1998
- 22) 齊藤 俊, 伊藤雅之, 高嶋幸男:
胎児・新生児低酸素性虚血性脳病変発生におけるグルタミン酸トランスポーターGLT-発現の動態と意義
第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.6, 1998
- 23) 田中 文, 稲毛祐基子, 孟 淑珍, 出口貴美子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男:
PVLの形成機序: IbalとOsteopontinの経時的变化
第43回日本未熟児新生児学会, 東京, 11.17, 1998
- 24) 安田 茂, 安河内幸雄, 高嶋幸男, 融 道男:
ヒト胎児脳において発達段階特異的に発現する新規遺伝子の同定
第21回日本神経科学第41回日本神経化学合同大会, 東京, 9.22, 1998
- 25) 安田 茂, 安河内幸雄, 高嶋幸男, 融 道男, Sherman M. Weissman:
RNA differential display 法の改良とその応用
第43回日本人類遺伝学会大会, 東京, 10.16, 1998
- 26) 福水道郎, 小沢愉理, 橋本俊顕, 高嶋幸男:
ヒト線条体投射路の発達—免疫組織化学的検討—
第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998
- 27) 武井章人, 大湯淳功, 高嶋幸男, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
新生児けいれんモデルの一酸化窒素動態と神経細胞障害におよぼす一酸化窒素合成酵素阻害剤の影響
第34回日本新生児学会, 福岡, 7.14, 1998
- 28) 武井章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
カイニン酸(KA)誘発けいれんモデルにおけるneuronal nitric oxide synthase(nNOS)阻害剤の神経保護作用
第43回日本未熟児新生児学会, 東京, 11.17, 1998
- 29) 佐藤弘之, 大塚ゆり子, 網戸公美, 岩崎順弥, 北澤重孝, 国村利明, 田崎いずみ, 古荘純一, 飯倉洋治, 丸山 博, 高嶋幸男:
先天性心疾患を合併した小脳橋低形成の1例
第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998
- 30) 諏訪部信一, 矢崎枝里子, 大塚晴美, 今井郁子, 岩松利至, 神崎 歩, 木内真優, 土井茂治, 野中俊秀, 高橋年美, 西野健夫, 藤崎和人, 高嶋幸男, 菅野 勇:
一酸化窒素(NO)吸入療法を施行した胎便吸引症候群の2症例
第151回日本小児科学会千葉地方会 第976回千葉医学会分科会 千葉小児科医会例会, 千葉, 9.15, 1998
- 31) 田草雄一, 中川栄二, 小沢 浩, 須貝研司, 橋本俊顕, 加我牧子, 高嶋幸男:
Joubert症候群の神経生物学的検討—経時的变化について—
第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998
- 32) 滝本一広, 松田潤一郎, 鈴木 治, 大島章弘, 小倉淳郎, 高野 薫, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 浅野敏彦, 鈴木義之:
GM1ガングリオシド—シスマウスの病態解析—蓄積物質の加齢変化—
第15回日本疾患モデル学会総会, 東京, 11.27, 28, 1998
- 33) 原中美矢子, 遠藤晃彦, 小平隆太郎, 湊 通嘉, 高田昌亮, 藤田之彦, 大久保修, 原田研介,

高嶋幸男：

先天性筋緊張性ジストロフィー症の2剖検例－頭部画像診断と脳病理所見の比較－

第29回日本小児神経学会関東地方会，東京，10.3, 1998

- 34) 有井潤子，田辺雄三，堀江 弘，森田昌男，高嶋幸男：

ミトコンドリア病2例における画像診断と病理所見

第29回日本小児神経学会関東地方会，東京，10.3, 1998

- 35) 尾崎由佳，岩松利至，今井郁子，大塚晴美，小保内俊雅，岡 明，高嶋幸男：

剖検所見より診断した先天性ヘルペスウイルス2型感染症の一例

第34回日本新生児学会，福岡，7.13, 1998

- 36) 石川俊男，川村則行，吾郷晋浩，高嶋幸男：

授乳期母子分離心理・身体ストレスの成長後のストレス反応に及ぼす影響

第7回海馬と高次機能学会，宇都宮，11.21, 1998

- 37) 望月大地，高見 剛，中島周子，武井章人，宮島 祐，星加明德，磯 和男，野平知良，柳下正人，
舟山 仁，高山雅臣，小沢愉理：

先天性横隔膜ヘルニアと胎児診断されたCornelia de Lange症候群の1例

第471回日本小児科学会東京地方会，東京，12.19, 1998

- 38) 吉村千登世，小沢 浩，野間清司，川口治夫：

筋融解症，急性脳症により急激な経過をとったインフルエンザ感染症の1剖検例

第30回日本小児感染症学会，松本，11.7, 1998

- 39) 湯浅省志，加藤昌明，関本正規，加藤武治，加藤俊徳，高嶋幸男：

複雑部分発作重積時の，脳波－ビデオ－近赤外線分光測定による光トポグラフィ同時記録

第17回多摩てんかん懇話会，立川，12.5, 1998

- 40) 宮本 健，花岡 繁，福水道郎，佐々木政行，須貝研司，高嶋幸男，上杉秀二：

カルマバゼピンによる低Na血症をきたしたLennox-Gastaut症候群の一症例

第17回多摩てんかん懇話会，立川，12.5, 1998

- 41) 須藤 章，松本 浩，福水道郎，花岡 繁，佐々木征行，須貝研司，高嶋幸男，川井 充，
林田哲郎：

扁桃摘出，軟口蓋形成術にて睡眠時閉塞性無呼吸および1秒率の改善が見られたDuchenne型筋ジストロフィーの10歳男児例

第30回日本小児神経学会関東地方会，東京，3.27, 1999

- 42) 花岡 繁，福水道郎，高嶋幸男，松田博史：

扁桃摘出，軟口蓋形成術にて睡眠時閉塞性無呼吸および1秒率の改善が見られたDuchenne型筋ジストロフィーの10歳男児例

第30回日本小児神経学会関東地方会，東京，3.27, 1999

- 43) 松田潤一郎，大島章弘，鈴木 治，小倉淳郎，野口 章，持田慶司，山本美江，高野 薫，
野口洋子，中山一栄，滝本一広，北村義浩，神田忠仁，伊藤雅之，高嶋幸男，鈴木義之：

GM1－ガングリオシドーシスマウスのアデノウイルスベクターによる遺伝子治療の試み

第45回日本実験動物学会，松本，5.28, 1998

- 44) 柿田明美，水口 雅，高嶋幸男，亀山茂樹，福多真史，田中隆一，高橋 均：

てんかん原性病巣としてのcortical dysplasiaにおける結節性硬化症-原因 遺伝子蛋白tuberin の発現

第39回日本神経病理学会，福岡，5.30, 1998

- 45) 平林伸一, 中村真一, 笛木 昇, 井合瑞江, 高嶋幸男 :
 複数の腎病変を合併し早期ミオクローニー脳症で発症した脳変性疾患の1 幼児剖検例結節性硬化症の
 脳組織におけるtuberin発現の低下
 第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998
- 46) 山内秀雄, 岡 明, BeckerLE, 中里洋一, 高嶋幸男 :
 Cortical dysplasia におけるsynaptic activity:cyclooxygenase 2 の異常発現について
 第40回日本小児神経学会, 横浜, 6.5, 1998

C. 班会議発表

- 1) 高嶋幸男, 倉地由季子, 伊藤雅之 :
 小児脳バンキングと脳障害研究: Late-infantile neuronal ceroid-
 lipofuscinosis 遺伝子蛋白 (LINCL)の発現と意義
 厚生省脳科学研究事業 Research Resource Network(Brain Bank)研究班平成10年度研究班会議,
 東京, 1.8, 1999
- 2) 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
 3. 発生病態から防止へ
 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・基礎的研究に関する
 研究班」平成10年度班会議, 東京, 12.25, 1998
- 3) 伊藤雅之, 有井直人, 高嶋幸男, 水口 雅 :
 ヒト大脳皮質におけるTelencephalinの正常および異常発現
 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10年度研究報告会, 東京, 11.27, 1998
- 4) 水口 雅, 高嶋幸男 :
 TSC1遺伝子産物hamartinの脳における発現
 厚生省特定疾患皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会
 平成10年度第1回総会, 東京, 9.4, 1998
- 5) 水口 雅, 高嶋幸男 :
 結節性硬化症の脳・腎・心臓病変におけるhamartinとtuberinの発現
 厚生省特定疾患皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会
 平成10年度第2回総会, 東京, 12.18, 1998
- 6) 水口 雅, 高嶋幸男 :
 結節性硬化症の病変におけるhamartin と tuberin の発現
 厚生省精神・神経疾患研究委託費「重症心身障害児における病態の年齢依存性変容とその対策に
 関する研究班」平成10年度研究班会議, 東京, 11.26, 1998
- 7) 大湯淳功, 遠藤晃彦, 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—過換気負荷による海馬神経細胞死—
 厚生省精神・神経疾患研究委託費「胎児期の脳における循環代謝障害に関する研究班」
 平成10年度班会議, 東京, 11.27, 1998
- 8) 斎藤義朗, 岡 明, 伊藤雅之, 水口 雅, 元永耕三, 森 裕司, 高嶋幸男 :
 ヒト脳におけるDown症候群接着因子 (DSCAM)の発現と意義
 厚生省長寿科学総合研究事業 早発老化の発生機序に関する遺伝的, 生物学的研究 平成10年度

研究班会議，東京，1.14, 1999

- 9) 齋藤義朗，元永耕三，高嶋幸男：

Down症候群における脳発達障害－Down症細胞接着因子（DSCAM）の発達の意義

厚生省脳科学研究事業（発達障害に関する研究）「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」

平成10年度研究報告会，東京，2.4, 1999

- 10) 遠藤晃彦，元永耕三，高嶋幸男：

Human RecQ1ヘリカーゼの中樞神経系における正常発達と異常発現

厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業「DNA修復異常遺伝病の分子機構の解明に関する研究班」平成10年度研究報告会，東京，2.16, 1999

- 11) 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 および tryptophan hydroxylase の発現

厚生省精神・神経疾患研究委託費「重症心身障害児における病態の年齢依存性変容とその対策に関する研究班」平成10年度研究班会議，東京，11.26, 1998

- 12) 松石豊次郎，山下裕史朗，永光信一郎，里井美香，山田茂人，齋藤義朗，高嶋幸男，浜野健三，長田道夫，渡辺輝男，Alan K Percy：

Rett症候群の神経生化学的研究

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10年度班会議，東京，11.25, 1998

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、ミュンヘンマックスプランク研究所に留学中であった村岡君が、7月より外来研究員（脳科学研究リサーチレジデント）として加わり、10月には大木さんが研究補助を担当することになった。また、桜川部長のご厚意により5部の併任研究員であった武蔵病院臨床検査部の石井さんが、8月から当部の併任研究員となった。一方、3月には藤山君（研究生：東北大学大学院生）が帰学した。ポストの異動では、5月1日付けでCOE特別研究員の黒田君が武蔵病院医員に就任したことに伴い第三部は併任研究員となり、10月1日には科学技術特別研究員であった山本君が当部第二研究室長に就任した。このほか、梶井君（第一研究室研究員）、海野さん（センター研究員）、平岡君（COE特別研究員）、浅川さん・栗田さん・金田さん・川口さん（センター研究補助員）、土田君（研究生：京都府立医科大学大学院生）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大な支援を受けた。平成10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、これら薬物を利用した抗精神病薬抵抗性症状の分子機構の解明を試みている。1)分裂病が思春期以降に発症し、2)NMDA受容体遮断薬による分裂病様状態も思春期以降に生ずること、3)c-fos遺伝子発現を指標とするとPCP投与後の脳の活動異常は大脳新皮質と視床で最も著しい生後発達に伴う変化を示すこと等に注目し、これら脳部位でRNA arbitrarily primed PCR(RAP-PCR)法を進め、大脳新皮質からPCPに対する応答性を発達依存的に獲得する遺伝子をクローニングした。このうち一つはsynapse associated protein 97であることがわかり、抗精神病薬反応性の分裂病様症状を引き起こす覚醒剤やコカインでは誘導されないことから、抗精神病薬抵抗性症状に関連する可能性が示唆された。

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

分裂病様症状を発現させる中枢刺激薬を投与した動物やヒトでは、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。逆耐性が生後発達の一定時期以降に形成される現象に着目し、RAP-PCR法により、大脳皮質から逆耐性が形成され始める時期から覚醒剤（メトアンフェタミン）への応答性が変化する新規遺伝子mrt-1, mrt-2, mrt-3を昨年度までにクローニングした。本年度は、これら遺伝子群について、全長の塩基配列、体内・脳内分布、コードする蛋白質の性質、ヒト相同遺伝子、薬理学的反応、アンチセンスオリゴヌクレオチドの逆耐性形成への影響等の解析を進めた。

[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-セリンが前頭葉皮質ニューロンの選択的破壊により減少する、2)細胞外液中のD-セリン濃度がGABA-A受容体の調節を受ける、3)D-セリンエチルエステルやD-サイクロセリンがモデルマウスの小脳失調を改善する（4部との共同研究）、などの点を明らかにした。また、ラット大脳皮質においてD-セリン負荷に反応して発現量が変化する遺伝子群をRAP-PCRにより検索した。

（部長 西川 徹）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Umino A, Takahashi K, Nishikawa T:
Characterization of the phencyclidine-induced increase in prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat.
Br J Pharmacol 124: 377-385, 1998
- 2) Hashimoto T, Kajii Y, Nishikawa T:
Psychotomimetic-induction of tissue plasminogen activator mRNA in corticostriatal neurons in rat brain.
Eur J Neurosci 10: 3387-3390, 1998
- 3) Saigoh K, Matsui K, Takahashi K, Nishikawa T, Wada K:
The stereo-specific effect of d-serine ethylester and d-cycloserine in ataxic mutant mice.
Brain Res 808: 42-47, 1998
- 4) Kure S, Maeda T, Fukushima N, Ohura T, Takahashi K, Nishikawa T, Matsubara Y, Izumi T, Narisawa K:
A subtype of pyridoxine dependent epilepsy with normal CSF glutamate concentration.
J Inherited Metabolic Disease 21: 431-432, 1998
- 5) Haradahira T, Sasaki S, Maeda M, Kobayashi K, Inoue O, Tomita U, Nishikawa T, Suzuki K:
Synthesis and brain distribution of carbon-11 labeled analogs of antagonists for the NMDA receptor coupled PCP-binding site.
J Labelled Cpd Radiopharm XLI: 843-858, 1998
- 6) Sasaki S, Ishibashi N, Kuwamura T, Sano H, Matoba M, Nishikawa T, Maeda M:
Excellent acceleration of Diels-Alder reaction by microwave irradiation for the synthesis of new fluorine-substituted ligands of NMDA receptor.
Bioorg Med Chem Lett 8: 2983-2986, 1998

b. 著書

- 1) 黒田安計, 濱村貴史, 西川 徹:
抗精神病薬の作用機序
精神分裂病と気分障害の治療手順—薬物療法のアルゴリズム— (精神科薬物療法研究会編;
佐藤光源, 樋口輝彦, 山脇成人責任編集) pp.141-155, 星和書店, 東京, 1998
- 2) 西川 徹:
内因性精神病
神経・筋・精神「主要疾患・症候群」, 「症候・病態の分子メカニズム」 (松沢佑次総編) pp.569-570, 中山書店, 東京, 1998

c. 総説

- 1) 西川 徹:
情動・意欲の神経機序とその病態—抗精神病薬抵抗性分裂病症状の分子機構へのアプローチ—
脳の科学 20: 781-788, 1998

- 2) 海野麻未, 西川 徹 :
シリーズ, 精神医学用語解説-c-Fos蛋白-
臨床精神医学 27: 1303-1305, 1998
- 3) 久住一郎, 小山 司, 西川 徹 :
特集「知能・行動・こころを左右する遺伝子」-分子変異から生ずるてんかん-
モレキュラー・メディシン 35: 1452-1461, 1998

d. その他

- 1) 山本直樹, 富田 麗, 岩間久行, 高橋勝宣, 林 文彦, 川口直恵, 金田小幸, 海野麻未, 西川 徹 :
内在性D-セリンの脳内代謝機構の解明と新規抗精神病薬開発への応用に関する研究
財団法人精神神経系薬物治療研究基金研究年報 31: 17-22, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 西川 徹 :
精神疾患とグルタミン酸: グルタミン酸と病態・疾患
第2回神経伝達物質研究会「グルタミン酸最新の話」, 東京, 8.22, 1998
- 2) 西川 徹, 梶井 靖, 平岡秀一, 藤山 航, 佐藤大輔, 戸田重誠, 金田小幸, 海野麻未, 黒田安計 :
精神分裂病の脳内情報処理障害の分子機構: 薬理学的モデルを用いたアプローチ
第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会「精神疾患の分子メカニズム」, 東京, 9.22, 1998
- 3) 西川 徹, 海野麻未, 平岡秀一, 金田小幸, 土田英人, 岩間久行, 梶井 靖, 山本直樹, 黒田安計 :
精神分裂病とNMDA受容体
第9回高次脳機能障害シンポジウム「創薬基盤としての神経科学は、今」, 京都, 10.30, 1998
- 4) 西川 徹 :
分裂病の分子メカニズムへのアプローチ
第14回札幌神経科学研究会, 札幌, 11.6, 1998
- 5) 西川 徹 :
分裂病への分子薬理学的アプローチ
第14回横浜分裂病研究会, 横浜, 11.26, 1998
- 6) 山本直樹 :
記憶の仕組みにせまる-アメフラシで明らかになった記憶のメカニズム-
第76期日本機械学会全国大会「脊髄・神経系のバイオエンジニアリング」, 仙台, 10.3, 1998

b. 国際学会

- 1) Schwarts JH, Chain D, Hegde A, Pei W, Yamamoto N:
The Role of Proteasomes in Memory.
The Thirteenth Rinshoken International Conference "Ubiquitin and Proteasome A New World of Proteolysis", Tokyo, 11. 25, 1998

c. 一般学会

- 1) 梶井 靖, 平岡秀一, 藤山 航, 戸田重誠, 金田小幸, 海野麻未, 西川 徹 :
発達段階依存的にメタンフェタミンに応答する新規遺伝子mrt1のラット脳における発現

第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会，東京，9.21, 1998

- 2) 戸田重誠，梶井 靖，金田小幸，海野麻未，佐藤光源，西川 徹：

Pnut/septin-like protein遺伝子の成熟ラット脳における発現

第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会，東京，9.23, 1998

C. 班会議発表

- 1) 西川 徹：

Schizophrenia

文部省科学研究費補助金（基盤研究C（1））「情動・意欲の神経機構と病態のメカニズムに関する研究班」平成10年度研究会，東京，7.4, 1998

- 2) 山本直樹，岩間久行，高橋勝宣，林 文彦，川口直恵，金田小幸，海野麻未，西川 徹，西郷和真，和田圭司：

内在性D-セリンの脳内代謝機構の解明と新規抗精神病薬開発への応用に関する研究。

財団法人精神神経系薬物治療研究基金，第31回精神神経系薬物治療研究報告会，大阪，12.7, 1998

- 3) 山本直樹，岩間久行，海野麻未，土田英人，金田小幸，川口直恵，黒田安計，西川 徹：

内在性D-セリンの脳内代謝機構と新規精神分裂病治療薬開発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10年度研究報告会，東京，12.15, 1998

- 4) 西川 徹，梶井 靖，平岡秀一，藤山 航，海野麻未，金田小幸，村岡新一郎：

動物モデルを用いた分裂病の発症および再燃に關与する遺伝子の探索

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10年度研究報告会，東京，12.15, 1998

- 5) 梶井 靖，平岡秀一，藤山 航，戸田重誠，金田小幸，海野麻未，西川 徹：

発達段階依存的メタンフェタミンに応答する新規遺伝子mrt1のラット脳における発現

厚生省精神・神経疾患研究委託費「精神作用物質性精神障害の脳内機序ならびに診断・治療に関する研究班」平成10年度研究報告会，東京，12.17, 1998

- 6) 西川 徹，山本直樹，海野麻未，川口直恵，高橋勝宣，林 文彦，西郷和真，和田圭司：

中枢神経系のD-アミノ酸の代謝と機能

文部省科学研究費補助金（基盤研究A（1））「哺乳類体内に存在するD型アミノ酸の総合的研究班」平成10年度研究報告会，東京，2.1, 1999

- 7) 梶井 靖，平岡秀一，藤山 航，西川 徹：

mrt1の解析：行動感作形成への関与について

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）「依存性薬物による脳内薬物受容体の機能変化に関する分子生物学的研究班」平成10年度研究報告会，仙台，2.10, 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。人事面に関しては、第一研究室長の田中光一君が東京医科歯科大学難治疾患研究所教授に推挙され平成10年9月に栄転した。当部における長年の貢献に感謝するとともに今後の一層の活躍を期待したい。その他の人事では、王 玉来君、孫 英傑さんが流動研究員として、青木俊介君、鈴木 智君が外来研究員として、青木公三子さんがセンター研究員として今年度新たに参加した。また、研究生の西郷和真君が当部において行ったDセリン誘導体による運動失調症の治療に関する研究が認められ学位を取得し近畿大学に帰学した。

研究面で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・細胞生物学的研究：前野君、山田君、和田恵さん、孫さん、原田君、原田さん、青木君、青木さん、上地さん、鈴木君が主に参加した。これまでに作製したボンベシン受容体、ニューロテンシン受容体、グルタミン酸トランスポーター欠損マウスを題材にして病態機序に関係する未知の遺伝子を検索したほか各受容体・トランスポーターの分子機能を行動科学的に解析した。また網膜をモデルにした神経変性症治療の研究、神経再生に関与する新たな生体分子の機能解明の研究をそれぞれ北海道大学、旭川医科大学と共同で実施した。
- 2) 変性疾患の治療薬開発をめざした分子・行動薬理学的研究：関口室長、竹尾君、西郷君が主に参加した。AMPA型グルタミン酸受容体に特異的な新規リガンド、PEPA、の解析が引き続き関口室長を中心に各研究機関との共同研究のもと進行し、PEPAが神経科学研究においてこれまでにない有用な薬物であることを明らかにした。また、疾病研究第三部と共同でDセリン誘導体の運動失調症改善作用を動物レベルで確認した。
- 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、王君が主に行なった。目的の遺伝子の候補領域を特定し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行った。
- 4) その他、吉田元室長が客員研究員として参加しモデルマウスを用いた筋ジストロフィーの治療研究を推進した。

ポジショナルクローニングからノックアウトマウスまで、あるいは分子生物学から電気生理学・行動科学までを網羅した総合戦略的な長期研究プロジェクトを進めるべく部を運営してきたが、6年余が経過し一応の成果をあげることが出来た。ポストゲノムの時代を迎える次の数年間を第二期と位置づけ、これまでの第一期の研究成果をもとに一層の発展をめざすつもりである。

最後に、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に感謝するとともに、今年も実験補助でお世話になった木内、陣野、志鎌各研究助手にお礼を申し上げる。

(部長 和田 圭司)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Sekiguchi M, Takeo J, Harada T, Morimoto T, Kudo Y, Yamashita S, Kohsaka S,
Wada K:
Pharmacological detection of AMPA receptor heterogeneity by use of two allosteric
potentiators in rat hippocampal cultures.
Br J Pharmacol 123: 1294-1303, 1998
- 2) Harada T, Harada C, Sekiguchi M, Wada K:
Light-induced retinal degeneration suppresses developmental progression of flip-to-flop
alternative splicing in GluR1.
J Neurosci 18: 3336-3343, 1998
- 3) Harada T, Harada C, Watanabe M, Inoue Y, Sakagawa T, Nakayama N, Sasaki S,
Okuyama S, Watase K, Wada K, Tanaka K:
Functions of the two glutamate transporters GLAST and GLT-1 in the retina.
Proc Natl Acad Sci USA 95: 4663-4666, 1998
- 4) Wada K, Wada E, Watase K, Yamada K, Ohki-Hamazaki H:
Bombesin, obesity and social behavior.
Mol Psychiat 3: 204-206, 1998
- 5) Inage YW, Itoh M, Wada K, Takashima S:
Expression of two glutamate transporters GLAST and EAAT4 in the human cerebellum:
Their correlation in development and neonatal hypoxic-ischemic damage.
J Neuropathol Exp Neurol 57: 554-562, 1998
- 6) Saigoh K, Matsui K, Takahashi K, Nishikawa T, Wada K:
The stereospecific effect of D-serine ethylester and D-cycloserine in ataxic mutant mice.
Brain Res 808: 42-47, 1998
- 7) Sakai Y, Nakabayashi O, Kikuchi T, Wada K:
Identification of break points in mutated PMP22 gene in a new trembler (Tr-Ncnp)
mouse.
Neuroscience 88: 989-991, 1998
- 8) Ohki-Hamazaki H, Sakai Y, Kamata K, Ogura H, Okuyama S, Watase K, Yamada K,
Wada K:
Functional properties of two bombesin-like peptide receptors revealed by the analysis of
mice lacking neuromedin B receptor.
J Neurosci 19: 948-954, 1999
- 9) 山田一之, 浜崎浩子, 和田恵津子, 関口正幸, 和田圭司:
嗅覚系におけるニューロメジンB受容体 (NMB-R) の機能について
日本味と匂学会誌 5: 561-564, 1998

c. 総説

- 1) 和田圭司:
太らない遺伝子: BRS-3

Isotope News, 528 : 10-11, 1998

- 2) 和田圭司 :
新しい薬理学的・生物学的ツールを利用した精神・神経疾患克服への挑戦
脳の科学, 20 : 800-804, 1998
- 3) 和田圭司 :
ボンベシン受容体遺伝子と肥満
遺伝子医学, 2 : 447-449, 1998
- 4) 和田圭司 :
ボンベシン・ボンベシン受容体系と肥満
臨床科学, 34 : 1049-1055, 1998
- 5) 和田圭司 :
ボンベシン受容体と肥満
内分泌・糖尿病科, 7 : 229-236, 1998
- 6) 和田圭司 :
遺伝子と脳機能
遺伝子医学, 2 : 550-554, 1998
- 7) 和田圭司 :
肥満の新しい分子機構
化学と生物, 36 : 758-759, 1998
- 8) 和田圭司 :
運動失調症
Molecular Medicine, 臨時増刊, 症候・病態の分子メカニズム, 518-519, 1998
- 9) 菊池建機, 和田圭司 :
Charcot-Marie-Tooth病IA型
Molecular Medicine, 36 : 92-95, 1999
- 10) 和田圭司 :
てんかん研究の最前線
実験医学, 17 : 161-167, 1999

d. その他

- 1) 和田圭司 :
編集：神経・筋・精神
Molecular Medicine, 臨時増刊, 症候・病態の分子メカニズム, 501-584, 1998
- 2) 和田圭司 :
国立精神・神経センター神経研究所研究活動紹介, 疾病研究第四部
バイオ&テクノ 13 : 6-8, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 和田圭司 :
ボンベシン受容体と肥満
第3回アディポサイエンス研究会「肥満の分子機構と脂肪細胞機能」, 大阪, 8.8, 1998

- 2) 和田圭司：
神経伝達物質受容体・トランスポーターの発生の機能的機能解析と疾患モデルの作製
第126回日本獣医学会ワークショップ「動物モデル-発生原理に基づいた神経疾患モデル研究の新しい展開」, 江別, 8.23, 1998
- 3) 和田圭司, 山田一之, 渡瀬 啓, 前野浩巳, 浜崎浩子, 和田恵津子：
遺伝子操作動物を用いたアプローチ
第21回日本神経科学第41回日本神経化学合同大会シンポジウム「精神疾患の分子メカニズム」, 東京, 9.21, 1998
- 4) 関口正幸, 和田圭司：
AMPA受容体の新しいアロステリックポテンシエーター：PEPA
第21回日本神経科学第41回日本神経化学合同大会ミニシンポジウム「グリア細胞による神経伝達調節機構」, 東京, 9.21, 1998
- 5) 和田圭司：
中枢疾患の病態と創薬研究
第1回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「次世代の創薬研究に向けて, 新事業キックオフ」, 東京, 9.29, 1998
- 6) Wada K:
Development of new biological and pharmacological tools for studying glutamate transmission and excitotoxicity.
'98 Seoul Symposium on "Gene and human Disease" by Korean Society of Medical Biochemistry and Molecular Biology and Korean Academy of Medical Sciences, Seoul, 10.30, 1998
- 7) Wada K:
Development of new biological and pharmacological tools for studying glutamate transmission and excitotoxicity.
Special Lecture at Chung Ang University Symposium on Degenerative Disease Modeling and Drug Development, Seoul, 10.30, 1998
- 8) 和田圭司：
ボンベシン受容体と肥満
第19回日本肥満学会ワークショップ「肥満バイオサイエンスのトピックス」, 松山, 12.3, 1998
- 9) Wada K:
Generation and characterization of a new obese model mouse: The bombesin receptor subtype-3 deficient mouse.
Japan-US Cooperative Medical Science Program International Symposium on "Diabetes, Obesity and Carbohydrate Metabolism". Kisarazu, 12.12, 1998
- 10) 和田圭司：
グルタミン酸トランスポーター・受容体：機能障害と病態・創薬について
国立循環器病センターCOEシンポジウム「生体内情報伝達とその制御」, 大阪, 3.12, 1999
- 11) 和田圭司：
グルタミン酸トランスポーター・受容体と脳機能障害
日本薬学会第119年会シンポジウム「薬物動態研究と分子細胞生物学的研究の接点」, 徳島, 3.31, 1999
- 12) 関口正幸：

脳AMPA型グルタミン酸受容体増強薬，精神神経疾患研究のプロープとしての可能性
長崎最先端科学シンポジウム「薬学からの発信，薬学は何をめざすか」，長崎，3.20, 1999

c. 一般学会

- 1) 原田公幸，原田知加子，松田英彦，田中光一，和田圭司：
網膜におけるグルタミン酸トランスポーターの生理的役割
第102回日本眼科学会，福岡，4.3, 1998
- 2) 山田一之，浜崎浩子，和田圭司：
NMBR欠損マウスの行動解析(1)
第58回日本動物心理学会大会，名古屋，5.8, 1998
- 3) 吉田瑞子，和田圭司：
mdxマウス血液中のK⁺，Ca²⁺濃度の異常
第39回日本神経学会総会，京都，5.21, 1998
- 4) 浜崎浩子，坂井 泰，鎌田勝雄，渡瀬 啓，山田一之，和田圭司：
ニューロメジンB受容体欠損マウスの作製と機能解析
第21回日本神経科学第41回日本神経化学合同大会ミニシンポジウム「グリア細胞による神経伝達調節機構」，東京，9.22, 1998
- 5) 中川敏之，飯野昌枝，関口正幸，和田圭司，小澤澁司：
海馬歯状回の興奮性シナプス伝達に対するAMPA受容体増強剤（PEPA）の作用
第21回日本神経科学第41回日本神経化学合同大会ミニシンポジウム「グリア細胞による神経伝達調節機構」，東京，9.22, 1998
- 6) 山田一之，浜崎浩子，和田恵津子，関口正幸，和田圭司：
嗅覚系におけるニューロメジンB受容体（NMB-R）の機能について
第32回日本味と匂学会，郡山，10.8, 1998
- 7) 前野浩巳，山田恵子，渡辺雅彦，田中光一，和田圭司：
グルタミン酸トランスポーターEAAT4遺伝子欠損マウスの作製及び解析
第104回日本解剖学会総会，東京，3.29, 1999

d. その他

- 1) 和田圭司：
発生效学的手法を用いた疾患モデル動物の開発と解析
埼玉県立がんセンター研究所・病院合同セミナー，埼玉，7.14, 1998
- 2) 和田圭司：
グルタミン酸トランスポーターと受容体 —その機能と病態—
名古屋大学生物分子応答研究センターバイオサイエンスセミナー，名古屋，11.19, 1998
- 3) 和田圭司：
神経伝達物質受容体・トランスポーターと医薬品開発
創薬薬理フォーラム第17回談話会，東京，12.8, 1998

C. 班会議発表

- 1) 関口正幸，和田圭司：
グリア型グルタミン酸作用性分子によるシナプス機能の調節

文部省特定領域研究(B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」平成10年度第1回班会議，
東京，9.9, 1998

2) 和田圭司：

①軸索変性遺伝子単離の試みと②モデルマウスを用いた新しい運動失調療法の開発

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10年度班会議，東京，12.10, 1998

3) 関口正幸，渡瀬 啓，和田圭司：

グリア型グルタミン酸作用性分子によるシナプス機能の調節

文部省特定領域研究(B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」平成10年度第2回班会議，
名古屋，1.8, 1999

4) 和田圭司，西郷和真，王 玉来：

神経軸索変性遺伝子単離の試み(第2報)

厚生省長寿科学総合研究「早発老化」平成10年度研究報告会，東京，1.14, 1999

5) 関口正幸：

脳AMPA受容体と神経細胞死防御機構

文部省重点領域研究「神経細胞死制御」平成10年度班会議，東京，12.7, 1998

6) 関口正幸：

メタアンフェタミンによるマウスのHyperactivityに対するAMPA受容体モジュレーター (PEPA) の作用

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10年度班会議，東京，
12.15, 1998

5. 疾病研究第五部

1. 研究部一年の歩み

疾病研究第五部は、中枢神経症状を伴う先天代謝異常症の病体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10年度の研究のテーマと成果は以下のごとくである。

1) 羊膜細胞の細胞生物学的特性の研究：

羊膜細胞におけるカテコールアミンの合成・分泌能力の存在を証明した。サル羊膜細胞を用いて、ドーパミンレセプター (D1, D2)アッセイに成功し、遺伝子発現を証明した。ヒト羊膜細胞における神経系細胞マーカー遺伝子の発現とmyelin basic protein promotor 発現細胞の存在を証明した。

2) 羊膜細胞における、神経誘導因子および神経幹細胞遺伝子の解析：

ヒト羊膜細胞においてchordin, noggin, follistatin 等の神経誘導因子遺伝子発現とアクチビンシグナル応答の存在を確認した。またMusashi-1, Prox-1, vimentin mRNA の発現を証明し、Musashi-1の蛋白レベルの発現を認めた。

3) ファブリ病細胞の遺伝子治療：

α -Gal 遺伝子導入したアデノウイルスベクターを構築し、ファブリ病細胞に感染させたところ、欠損酵素の著明な上昇と、蓄積物質の除去が証明された。

4) Acid maltase 欠損症に対する遺伝子治療の基礎的研究として、組み替えアデノウイルスとモデル動物を用いた遺伝子導入実験を行っている。

5) 神経・筋疾患における細胞死の分子機構の解析。神経系形成における神経細胞死の機構。

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) R. Thangavel (平成10年12月まで), S. Surendran (平成10年12月まで),
M. A. Elwan, 寺田 聡 (平成10年8月まで), 高橋 悟 (平成10年6月より),
大杉圭子 (平成10年10月より), 稲永由紀子 (平成10年10月より)

(客員研究員) 青木継稔, 桜庭 均, 新井 一, 屋田 修, 牧 裕

(外来研究員) 横山安伸, 浦瀬香子

(センター研究員) 大杉圭子 (平成10年9月まで), 稲永由紀子 (平成10年9月まで)

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

(研究生) 石井 俊, 垣下浩二, 松浦恵子, 内田彩子, 金沢直美, 右田 真, 大川英徳, 荻野郁子,
新井幸男, 有本 潔, 小林恵子, 角田弘之, 五十嵐康一, 江頭 潤, 祖山晃子,
三保泰子, 武笠 毅

(研究見習生) 宮本和幸

(センター研究助手) 川西桂子, 小島木綿子, 岩淵 綾 (平成10年12月まで), 高鹿依子, 藤田恵理子,
和氣佳代 (平成10年4月まで)

(研究雇用者) 小今井恵子, 猶館和子, 松延 康

(部長 桜川宣男)

2. 研究事業

A. 論文

a. 原著

- 1) Elwan MA, Thangavel R, Ono F, Sakuragawa N :
Synthesis and release of catecholamines by cultured monkey amniotic epithelial cells.
J Neurosci Res 53: 107-113, 1998
- 2) Saito Y, Sakuragawa N, Sasaki M, Sugai K, Hashimoto T :
A case of alternating hemiplegia of childhood with cerebellar atrophy.
Pediatr Neurol 19: 65-68, 1998
- 3) Elwan MA :
Synthesis of dopamin from L-3, 4-dihydroxyphenylalanine by human amniotic epithelial cells.
Eur J Pharmacol 354: R1-R2, 1998
- 4) Elwan MA, Ishii T, Ono F, Sakuragawa N :
Evidence for the presence of dopamine D1 receptor mRNA and binding sites monkey amniotic epithelial cells.
Neurosci Lett 262: 9-12, 1999
- 5) Elwan MA, Ishii T, Sakuragawa N :
Detection of dopamine D2 receptor mRNA and binding sites in monkey amniotic epithelial cells.
J Neurosci Res 56: 316-322, 1999
- 6) Sakuragawa N, Elwan MA, Fujii T, Kawashima K :
Possible dynamic neurotransmitter metabolism surrounding the fetus.
J Child Neurol 14: 265-266, 1999
- 7) Kobayashi K, Tsujino S, Ezoe T, Hamaguchi H, Nihei K, Sakuragawa N :
Missense mutation (I143T) in a Japanese patient with Canavan disease.
Hum Mutat Supplement 1: S308-309, 1998
- 8) Tsujino S, Kinoshita N, Tashiro T, Ikeda K, Ichihara N, Kikuchi K, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N :
Adenovirus-mediated transfer of human acid maltase gene reduces glycogen accumulation in skeletal muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency.
Hum Gene Therapy 9: 1609-1616, 1998
- 9) Huie ML, Tsujino S, Sklower Brooks SS, Engel A, Elias E, Bonthron DT, Bessley C, Shanske S, DiMauro S, Goto Y, Hirschhorn R:
Glycogen storage disease type II: identification of four novel missense mutations (D645N, G648S, R672W, R672Q) and two insertions/deletions in the acid α -glucosidase locus of patients of differing phenotype.
Biochem Biophys Res Commun 244: 921-927, 1998
- 10) Nishio T, Sunohara N, Nonaka I, Tsujino S, Sugie H:
Myophosphorylase deficiency and limb-girdle muscular dystrophy in the same pedigree.
Acta Neurol Scand 98: 364-367, 1998
- 11) Kouroku Y, Soyama A, Fujita E, Urase K, Tsukahara T, Momoi T :
RA70 is a src kinase-associated protein expressed ubiquitously.

Biochem Biophys Res Commun. 252 : 738-742, 1998

- 12) Urase K, Kouroku Y, Miho Y, Fujita E, Momoi M Y, Momoi T :
Detection of activated Caspase-3 (CPP32) in the vertebrate nervous system during development by a cleavage site-directed antiserum.
Brain Res Dev Brain Res 111 : 77-87, 1998
- 13) Kouroku Y, Fujita E, Urase K, Momoi M Y, Momoi T :
Detection of activated Caspase-3 by a cleavage site-directed antiserum during naturally occurring DRG neurons apoptosis.
Biochem Biophys Res Commun/247 : 780-784, 1998
- 14) Fujita E, Kouroku Y, Miho Y, Tsukahara T, Ishiura S, Momoi T :
Wortmannin enhances activation of CPP32 (Caspase-3) induced by TNF or anti-Fas.
Cell Death and Differ 5 : 289-297, 1998

b. 著 書

1. 桜川宣男 :
IV 先天性疾患. 精神保健福祉士養成セミナー. 第13巻 医学一般. 精神保健福祉士養成セミナー
編集委員会. へるす出版 pp198-208, 1998

c. 総 説

- 1) 桜川宣男 :
遺伝性代謝疾患の治療の進歩と遺伝子治療
発達障害医学の進歩 10: 47-53, 1998
- 2) 桜川宣男 :
中枢神経系幹細胞
生体の科学 49: 196-202, 1998
- 3) 辻野精一 :
代謝・内分泌障害
症候・病態の分子メカニズム, Molecular Medicine臨時増刊号 Vol.35, pp549-551, 1998

d. その他

- 1) 桜川宣男 :
発達障害の克服にむけた「脳を守る」研究
脳と発達 30: 2, 1998
- 2) 桜川宣男 :
先天異常
小児神経学の進歩, 第27集, 診断と治療社 pp166-167, 1998
- 3) Elwan MA, Sakuragawa N:
Evidence for synthesis and release of catecholamines by cultured human amniotic epithelial cells.
Neurochem Res 24: 161, 1999
- 4) Sakuragawa N, Kakishita K, Ishii T, Thangavel R, Ohsugi K, Misawa H :
Evidence for active acetylcholine metabolism in human amniotic epithelial cells: Applicable

- 9) 寺田 聡, 松浦恵子, 絵野沢 伸, 鈴木盛一, 桜川宣男 :
細胞療法を目指したヒト羊膜細胞の増殖誘導
第41回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11.12, 1998
- 10) 右田 真, 桜川宣男, 高橋久美, 島田 隆 :
治療用遺伝子を導入した羊膜細胞をキャリアーとする酵素欠損症に対する移植治療の検討
第41回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11.12, 1998
- 11) 角田弘之, 早川朋子, 桜川宣男, 小山秀樹 :
リポフェクションによるAAVプラスミドベクターの部位特異的挿入の解析
第21回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.16, 1998
- 12) 寺田 聡, 三木正雄, 松浦恵子, 桜川宣男 :
ヒト羊膜細胞の増殖誘導 セルセラピーを目指して
化学工学会第64年会, 名古屋, 3.27, 1999
- 13) 寺田 聡, 三木正雄, 松浦恵子, 桜川宣男 :
羊膜によるエリスロポエチン産生
日本農芸化学会1999年度大会, 福岡, 3.31, 1999
- 14) 三保泰子, 浦瀬香子, 笠原 忠, 桃井 隆 :
神経細胞分化過程における細胞死の制御機構
第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.16, 1998
- 15) 江頭 潤, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 東田英毅, 熊谷博道, 豊島 聡, 黒木登志夫, 桃井 隆 :
肺扁平上皮癌細胞LK2におけるShh-PTCシグナルと細胞増殖の機構
第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.16, 1998
- 16) 高鹿依子, 浦瀬香子, 武笠 毅, 藤田恵理子, 祖山晃子, 桃井 隆 :
レチノイン酸によるP19EC細胞分化過程に発現する遺伝子の解析(1); 精母細胞に発現するRA70
第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.16, 1998
- 17) 祖山晃子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 笠原 忠, 桃井 隆 :
レチノイン酸によるP19分化過程に発現する遺伝子の解析(2); 上皮組織, 神経系に発現するRA175
第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.16, 1998
- 18) 浦瀬香子, 江頭 潤, 藤田恵理子, 高鹿依子, 桃井 隆 :
脳発達過程におけるShh-PTCシグナルの発現と解析
第21回神経科学学会, 東京, 9.22, 1998
- 19) 藤田恵理子, 祖山晃子, 浦瀬香子, 武笠 毅, 桃井 隆 :
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の脳発達過程における発現
第21回神経科学学会, 東京, 9.22, 1998
- 20) 三保泰子, 浦瀬香子, 高鹿依子, 武笠 毅, 内山安男, 桃井 隆 :
活性化カスパーゼ抗体による神経系形成過程におけるアポトーシスの解析
第21回神経科学学会, 東京, 9.22, 1998
- 21) 高鹿依子, 祖山晃子, 武笠 毅, 塚原俊文, 桃井 隆 :
レチノイン酸によるP19EC細胞の細胞死におけるSrc結合蛋白RA70の機能
第21回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.18, 1998
- 22) 桃井 隆, 三保泰子, 藤田恵理子, 浦瀬香子 :
カスパーゼ9の二つのイソフォームとその機能
第21回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.18, 1998

- 23) 浦瀬香子, 藤田恵理子, 渡辺 武, 本山 昇, 桃井 隆 :
Bcl-xノックアウトマウスにおけるカスパーゼ3の活性化と細胞死
第21回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.18, 1998
- 24) 三保泰子, 浦瀬香子, 笠原 忠, 桃井 隆 :
神経細胞分化過程における細胞死の制御機構
日本レチノイド研究会第9回学術集会, 東京, 11.27, 1998
- 25) 高鹿依子, 祖山晃子, 浦瀬香子, 武笠 毅, 藤田恵理子, 塚原俊文, 桃井 隆 :
P19EC細胞分化過程に発現する遺伝子; Src結合タンパクRA70
日本レチノイド研究会第9回学術集会, 東京, 11.27, 1998
- 26) 祖山晃子, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 武笠 毅, 笠原 忠, 桃井 隆 :
レチノイン酸によるP19細胞神経分化過程に発現する遺伝子RA175の脳発達過程における発現
日本レチノイド研究会第9回学術集会, 東京, 11.27, 1998

C. 班会議発表

- 1) 桜川宣男, 垣下浩二, 高橋 悟, 石井 俊, 大杉圭子, 岩淵 綾, 稲永由紀子 :
羊膜細胞による遺伝性脳疾患の細胞・分子療法の研究
厚生省精神・神経研究委託費「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10年度班会議, 東京, 11.27, 1998
- 2) 桜川宣男, 寺田 聡 :
羊膜細胞による細胞療法にむけて細胞工学的検討
厚生省厚生科学研究補助金(先端技術開発)「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10年度班会議, 東京, 12.26, 1998
- 3) 桜川宣男 :
羊膜細胞の細胞生物学的特徴の解析と脳変性代謝病への細胞療法の開発
厚生省厚生科学研究補助金(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10年度班会議, 東京, 8.24, 1998
- 4) 桜川宣男 :
羊膜細胞における細胞伝達物質及び神経因子の分泌機能について
厚生省厚生科学研究補助金(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10年度班会議, 東京, 2.4, 1999
- 5) 辻野精一, 菊池建機 :
Acid maltase欠損ウズラへのアデノウイルスベクターを用いたacid maltase遺伝子の導入
厚生省精神・神経疾患研究委託費「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究班」平成10年度班会議, 東京, 12.1, 1998
- 6) 桃井 隆 :
Bcl-x欠損マウスにおけるカスパーゼ3活性化
特定領域研究「蛋白分解のニューバイオロジー」班会議, 東京, 12.9, 1998
- 7) 桃井 隆 :
筋細胞死の分子機構と情報伝達系の解析: 筋細胞死における情報伝達系の解析
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの分子病態学的基礎研究班」平成10年度班会議, 東京, 12.11, 1998

8) 桃井 隆 :

Src 結合蛋白 RA70の機能

健康管理・免疫低下防止研究事業（社保エイズ）班会議，東京，2.27, 1999

6. 疾病研究第六部

1. 研究部一年のあゆみ

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

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。APP結合タンパクとして新規物質Fe65L2, X11L2を見出した。現在、その機能を解析中である。FAD変異を有するPS1, PS2全長遺伝子を強制発現させた細胞ではA β 42の分泌が亢進することを確認した。PS-1トランスジェニックマウスを作成し解析した。24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、神経細胞の有意の減少がみられ、A β 42の神経細胞内沈着が見られた。この他、家族性脳血管性痴呆の1つCADASILの4家系を検索し、Notch3遺伝子変異は30%弱にみられることを見出した。前頭側頭型痴呆の家系でタウ遺伝子変異を我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 2J 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)による神経細胞変性はCXCR-4を介するアストロサイトの障害が一次的であることを見出した。本年度の研究には以下の人員が参加した。

(部長) 田平 武

(室長) 高橋慶吉, 山村 隆, 荒木 亘

(センター研究員) 中垣慶子

(外来研究員) Illés Zsolt, Gyorgy Fazekas, 城谷圭朗, Hajnalka Abraham,

Endre Pál, Jhonny K. Lokin (COE研究員) 棚橋 浩, 崔 得華, Anna Kowalska

(併任研究員) 朝田 隆, 遠藤真澄

(流動研究員) 井上治久, 上村光平, Tirtha Raj Koirala

(研究生) 張 本寧, 川村和之, 小鳥居聡, 高橋和也, 南 基煥

(研究見習生) 藤野奏人

(研究助手) 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, 久保恭子

(部長 田平 武)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Tabira T, Chui DH, Fan JP, Shirabe T, Konishi Y:
Interleukin-3 and interleukin-3 receptors in the brain. (Neuroimmunomodulation; Molecular Aspects, Integrative Systems, and Clinical Advances)
Ann New York Acad Sci 840: 107-116, 1998
- 2) Hasegawa M, Smith MJ, Iijima M, Tabira T, Goedert M:
FTDP-17 mutations N279K and S305N in tau produce increased splicing of exon 10.
FEBS Lett 443: 93-96, 1999
- 3) Iijima M, Tabira T, Poorkaj P, Schellenberg GD, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Schmidt ML, Takahashi K, Nabika T, Matsumoto T, Yamashita Y, Yoshioka S, Ishino H:
A distinct familial presenile dementia with a novel missense mutation in the tau gene.
NeuroReport 10: 497-501, 1999
- 4) Shirotani K, Takahashi K, Tabira T:
Effects of presenilin N-terminal fragments on production of amyloid beta peptide and accumulation of endogenous presenilins.
Neurosci Lett 262: 37-40, 1999
- 5) Illés Z, Kondo T, Yokoyama K, Ohashi T, Tabira T, Yamamura T:
Identification of autoimmune T cells among in vivo expanded CD25⁺ T cells in multiple sclerosis.
J Immunol 162: 1811-1817, 1999
- 6) Kamimura K, Tanahashi H, Yamanaka H, Takahashi K, Asada T, Tabira T:
Familial Alzheimer's disease genes in Japanese.
J Neurol Sci 160:76-81, 1998
- 7) Chui DH, Shirotani K, Tanahashi H, Akiyama H, Ozawa K, Kunishita T, Takahashi K, Makifuchi T, Tabira T :
Both N-terminal and C-terminal fragments of presenilin 1 colocalize with neurofibrillary tangles in neurons and dystrophic neurites of senile plaques in Alzheimer's disease.
J Neurosci Res 53:99-106, 1998
- 8) Tanahashi H, Tabira T:
Isolation of human delta-catenin and its binding specificity with presenilin 1.
NeuroReport 10:563-568, 1999
- 9) Tanahashi H, Tabira T:
Molecular cloning of human Fe65L2 and its interaction with the Alzheimer's β -amyloid precursor protein.
Neurosci Lett 261:143-146, 1999
- 10) Tanahashi H, Tabira T:
X11L2, a new member of X11 protein family interacts with Alzheimer's β -amyloid precursor protein (APP).
Biochem Biophys Res Commun 255:663-667, 1999
- 11) Zhang BN, Yamamura T:
The role of natural killer (NK) cells in experimental autoimmune encephalomyelitis.

Proc 10th Internat Congrof Immunol 1089-1092, 1998

- 12) Asada T, Yamagata Z, Motonaga T, Kimura M, Uno M:
Smoking and risk of Alzheimer's disease.
Lancet 352: 818-819, 1998
- 13) 田平 武, 松永宗雄, 平野幸子:
日本のBaló病全国調査 A nation wide survey of Baló's concentric sclerosis in Japan.
神経免疫学 6(2): 35-38, 1998
- 14) 原 英夫, 越智博文, 山村 隆, Gyorgy Fazekas, 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(1): 36-37, 1998
- 15) 増田裕幸, 朝田 隆, 元永拓郎, 木村通宏, 中野正剛, 松田博史, 宇野正威, 高橋清久:
アルツハイマー病患者の地誌的機能に関する要因: 特に局所血流に注目して
脳と精神の医学 9: 157-165, 1998
- 16) 木暮大嗣, 松田博史, 大西 隆, 国広敏之, 宇野正威, 朝田 隆, 高崎 優:
脳血流SPECTによる初期アルツハイマー型痴呆経時的検討
核医学 36: 91-101, 1999
- 17) 木之下明美, 朝田 隆:
在宅痴呆性老人に対する介護にかかわる社会・家庭的負担評価票(CBS)の作成とその臨床的意義の検討
老年社会学 21: 76-85, 1999

b. 著 書

- 1) 田平 武:
多発性硬化症と自己免疫性脳脊髄炎
図説 分子病態学 第二版 (一瀬白帝, 鈴木宏治編) pp375-378, 中外医学社, 1998
- 2) 田平 武:
2章 基礎知識・基礎技術 1) 基礎知識 e) 精神神経疾患解明の現状
脳・神経研究の進めかた (真鍋俊也, 森 寿, 片山正寛編) pp38-40, 羊土社, 1998
- 3) 田平 武:
老年期精神障害
C. 遺伝 臨床精神医学講座 (松下正明総編集) 12. pp140-150, 中山書店, 1998
- 4) 田平 武:
家族性アルツハイマー病遺伝子プレセニリンー臨床からのアプローチ
アルツハイマー病の新しい展開 分子メカニズムから今日の臨床研究まで(井原康夫 編) pp44-55,
羊土社, 1999
- 5) 田平 武:
4 免疫性神経疾患の医学 “脳を知る・創る・守る”
「脳の世紀」(推進会議編 伊藤正男, 養老孟司, 小田 稔他) pp199-216, クバプロ, 1999
- 6) 山村 隆, 張 本寧:
NK, NKT細胞による自己免疫性脳炎の調節
Annual Review 免疫 pp300-306, 中外医学社, 1999
- 7) 朝田 隆:

老年期精神障害：症候臨床精神医学講座 第12巻

老年期精神障害（本間 昭，武田雅俊編）pp153-169，中山書店，東京，1998

8) 朝田 隆：

アルツハイマー型老年痴呆

こころの健康百科（大塚俊男，上林靖子，福井 進，丸山普編）pp465-473，弘文堂，東京，1998

9) 朝田 隆：

痴呆症のすべてに答える

Alzheimer's at your fingertips. Cayton H, Graham Nori, Warner J 医学書院，東京，1999

c. 総 説

1) 田平 武：

COE国際シンポジウム “アルツハイマー病：FAD遺伝子からのアプローチ”

Dementia Japan 12: 67-68, 1998

2) 田平 武：

プレセニン1，2 遺伝子変異とAlzheimer病

医学のあゆみ 187(2): 113-116, 1998

3) 田平 武：

CNS（中枢神経）研究の動向II 神経疾患と免疫

老年精神医学雑誌 9(12): 1519-1526, 1998

4) 田平 武：

非炎症性神経疾患とサイトカイン

脳の科学 21(1): 73-78, 1999

5) 田平 武：

実験的自己免疫性脳脊髄炎と神経・内分泌・免疫反応

アレルギー 免疫1 医薬ジャーナル社 6(1): 73-76, 1999

6) 田平 武，朴 圭鉉：

タウ遺伝子変異と神経疾患

医学のあゆみ 189(1): 54-58, 1999

7) 田平 武，棚橋 浩：

特集 神経変性疾患：ニューロンの変性・死の普遍的メカニズム アルツハイマー病

β アミロイド産生と発症機序

細胞工学 18(6): 796-802, 1999

8) 高橋慶吉：

Notchシグナル伝達とCADASIL

日本痴呆学会誌（別冊） 13: 81-88, 1999

9) 山村 隆：

NK細胞による免疫制御

免疫 Immunology Frontier 8: 290-293, 1998

10) 山村 隆：

NK細胞 NKT細胞と自己免疫病

最新医学 53: 2724-2727, 1988

11) 山村 隆：

免疫性神経疾患におけるT細胞レセプターの解析

Brain Medical 10: 17-22, 1998

12) 山村 隆 :

NK細胞と神経免疫疾患

神経免疫学 6: 13-18, 1998

13) 荒木 亘 :

アポトーシスと神経変性疾患

化学と生物 37: 87-92, 1999

14) 朝田 隆, 竹谷 淳 :

痴呆における多動：徘徊および転倒とそれらへの対応

老年精神医学雑誌 9: 1052-1057, 1998

15) 木村通宏, 朝田 隆 :

痴呆性疾患の薬物治療

精神科治療学 13: 597-600, 1998

16) 朝田 隆 :

ナースのための痴呆診断

臨床看護 25: 29-32, 1999

17) 本間 昭, 朝田 隆, 新井平伊, 一瀬邦弘, 今井幸充, 西川 隆, 小船新一, 宇津木てる子, 木村文香 :

老年期痴呆の臨床評価方法：変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト

老年精神医学雑誌 10: 193-229, 1999

18) 朝田 隆, 石倉菜子, 木戸又三 :

高齢者の幻覚（幻嗅，幻味，幻視，幻聴）

老化と疾患 12: 578-582, 1999

d. その他

1) 鹿島直之, 朝田 隆, 木村通宏, 宇野正威, 高橋清久 :

インターフェロンにより遷延する痴呆症状を呈した1症例

精神医学 40: 401-406, 1998

2) 石倉菜子, 朝田 隆, 木村通宏, 斎藤英知, 宇野正威 :

視力障害を有する痴呆老人における幻視-Charles Bonnet症候群との比較

精神医学 40: 1163-1169, 1998

3) 鹿島直之, 朝田 隆, 上間 武, 木村通宏, 田平 武, 宇野正威, 高橋清久 :

臨床的にSudanophilic leukodystrophyと診断された1症例

精神医学 41: 63-68, 1999

4) 北山徳行, 朝田 隆, 木村通宏, 村松玲美, 松田博史, 宇野正威, 高橋清久 :

著明な地誌的見当識障害を呈したヘルペス脳炎後遺症の1例

精神医学 41: 309-311, 1999

5) 諸岡智之, 朝田 隆, 松田博史, 木村通宏, 宇野正威, 高橋清久 :

SPECTで病巣を確認し得た一過性全健忘の一症例

東京精神医学会誌 16: 66-70, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演・シンポジウム

- 1) 宇山英一郎, 内野 誠, 田平 武 :
Notch3遺伝子変異を同定したCADASILの日本人家系例
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 2) 糸山泰人, 田平 武 :
感染と免疫の関連
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 3) 田平 武 :
アルツハイマー病研究の最新の動向について
（純軽金属協会, 東京, 6.17, 1998
- 4) 田平 武 :
アルツハイマー病の分子遺伝学的研究
第六回臨床免疫学生物学研究会「脳神経研究の新しい展開」, 神戸, 6.20, 1998
- 5) 田平 武 :
アルツハイマー病および関連疾患の遺伝子 特別講演
第13回鹿児島老年期痴呆懇話会, 鹿児島, 7.3, 1998
- 6) 田平 武 :
神経疾患と免疫（招待講演）
第9回CNS懇話会『神経系と免疫』, 八ヶ岳高原音楽堂, 7.11, 1998
- 7) 田平 武 :
特別講演「家族性痴呆症 最近の知見」
第12回老年期痴呆研究会, 東京, 7.25, 1998
- 8) 田平 武 :
「老人性痴呆疾患の診断と治療」
桐生医師会学術講演会 日本医師会認定生涯研究講座, 桐生メディカルセンター, 9.25, 1998
- 9) Iijima M, Tabira T :
Intracellular Aggregation of Tau and α -synuclein in Neurodegenerative Disorders.
University of Tokyo Mini-Symposium, Univ. of Tokyo, 10. 3, 1998
- 10) 田平 武 :
ストレスと自己免疫疾患
日本薬学会 第9回高次脳機能障害シンポジウム 一創薬基盤としての神経科学は今一, 京都市北文化会館, 10.29, 1998
- 11) Tabira T, Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, Takahashi K :
Accelerated neuronal apoptosis in transgenic mice carrying Alzheimer's presenilin (PS-1) mutations.
The 10th Naito Conference on Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases, Shonan Village Center, Kanagawa, 10.29, 1998
- 12) 田平 武 :
痴呆疾患研究の現状（最近のトピックス）
平成10年度痴呆疾患の診断・治療に関する研修会 日本精神病院協会, 東京, 11.5, 1998
- 13) 田平 武, Endre Pál, 張 本寧, 山村 隆 :

自律神経とナチュラルキラー細胞

第51回 日本自律神経学会総会 シンポジウム, 東京国際フォーラム, 11.6, 1998

14) Tabira T:

Baló's concentric sclerosis and HLA polymorphisms.

International Symposium "Immunoregulation and Multiple Sclerosis-Basic Understanding and Therapeutic Implications" NCNP, Kodaira, 11.18, 1998

15) 田平 武 :

「ぼけ」はここまで解明された～ぼけにならないために～

第10回WAJ国際セミナー 日本ウェルエージング協会, 東京, 1.17, 1998

16) 田平 武 :

健康づくりトーク「健やかなライフスタイルと痴呆の予防」

第3回新潟県健康づくりトーク&HAWフォーラム 痴呆予防を考える, 新潟, 11.25, 1998

17) Tabira T:

Genes for Alzheimer's disease and related disorders Symposium, 13th

Anniversary of the Geung-Ho-Nam branch of the Korean Neurological Association, Korea, 12. 5, 1998

18) 田平 武 :

成人病の原因遺伝子解明の最前線 新薬開発, 治療への一里塚 アルツハイマー病および関連疾患遺伝子

日本薬学会関東支部 第20回若手研究者の会, 東京, 12.7, 1998

19) Tabira T, Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, Araki W, Takahashi K:

Accelerated neuronal apoptosis in transgenic mice carrying Alzheimer's presenilin 1 (PS1) mutations.

Keystone Symposia, Molecular Mechanisms in Alzheimer's Disease, Taos, New Mexico, 3.4, 1999

20) 田平 武 :

痴呆疾患関連遺伝子研究の現状 (特別講演)

平成10年度精神保健研究所研究報告会, 国立精神・神経センター精神保健研究所, 3.15, 1999

21) Yamamura T, Zhang BN, Tabira T:

Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer cells. Block Symposium, American Academy of Immunology Meeting (98' Experimental Biology), San Francisco, 4 22, 1998

22) 山村 隆 :

多発性硬化症の病態と感染因子の影響

第39回日本神経学会シンポジウム-2 感染と免疫の関連, 京都, 5.21, 1998

23) Yamamura T, Zhang BN:

Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer and natural T cells. Interactive Workshop-28. Neuroimmunobiology and autoimmune disorders of CNS including prions (chair H. Wekerle and V.K. Kuchroo), 10th International Congress of Immunology, New Delhi, 11.1, 1998

24) Yamamura T:

Regulation of EAE by NK and NKT cells.

International Symposium "Immunoregulation and Multiple Sclerosis - Basic Understanding and Therapeutic Implications" Organized by: Department of Demyelinating Disease and Aging National Institute of Neuroscience, NCNP. Supported by: Ministry of Health and Welfare and Japan MS Society, Kodaira, 11.18, 1998

25) 山村 隆 :

SSCP法による多発性硬化症免疫病態の解析

第11回日本神経免疫学会. シンポジウム“日本における多発性硬化症の臨床的・免疫学的多様性”, 東京, 2.17, 1999

26) 崔 得華, 溝口和臣, 井上治久, 朱 忠良, 田平 武 :

ストレス負荷による神経細胞死の研究: 脳内各部位の長期観察と薬剤による保護効果

第39回日本病理学会総会学術研究会, 福岡, 5.28, 1998

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

Selective loss of invariant V α 24⁺T-cells in the peripheral blood of MS.

第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998

28) 張 本寧, 山村 隆, 田平 武 :

自己免疫性脳脊髄炎の免疫調節におけるNK-T細胞とNK細胞の役割

第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998

29) 上村光平, 高橋慶吉, 小鳥居聡, 田平 武, 宇山英一郎, 徳永 誠, 内野 誠 :

SSCP法を用いたNotch3遺伝子の変異の解析

第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998

30) 川村和之, 山村 隆, 田平 武 :

DR2トランスジェニックマウスから樹立したproteolipid protein 95-116特異的T cell lineの性状

第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998

b. 国際学会

1) Yamamura T, Zhang BN, Tabira T, Taniguchi M:

Differential roles of NK and NK-T cells for regulation of EAE.

Fifth International Congress of Neuroimmunology (Abst: J. Neuroimmunol. 90: 86, 1998), Montreal Canada, 8.23, 1998

2) Yamamura T, Tabira T, Zhang BN:

Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer(NK) cells.

Fifth International Congress of Neuroimmunology(Abst: J. Neuroimmunol. 90:86, 1998), Montreal Canada, 8.23, 1998

3) Yamamura T, Zhang BN, Tabira T:

Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer cells.

American Academy of Immunology Meeting (98' Experimental Biology) 4.22, 1998

4) Yamamura T, Zhang BN, Tabira T, Taniguchi M:

Differential roles of NK and NK-T cells for regulation of EAE.

The International Society of Neuroimmunology, Fifth International Congress, Montreal Canada, 8.26, 1998

5) Araki W, Wurtman RJ:

Increased expression of amyloid precursor protein and amyloid precursor-like protein2

when the death of neuronal PC12 cells is induced by withdrawing trophic factors.

The 6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Amsterdam
The Netherlands, 7.19, 1998

- 6) Nakagaki K, Yamamura T, Nakagaki K, Ishida T, Tabira T:
FIV-induced feline encephalopathy in hippocampal slice culture.
Fourth International Feline Retrovirus Research Symposium(Abst:J AIDS Hum Retrovirol
20(4):A78, 1999), Glasgow UK, 5.28, 1998
- 7) Nakagaki K, Yamamura T, Ishida T, Tabira T:
Feline immunodeficiency virus-associated neuropathological alterations induced by inflammatory cytokines.
The International Society of Neuroimmunology, Fifth International Congress (Abst: J.
Neuroimmunol. 90(1): 68, 1998), Montreal Canada, 8.26, 1998
- 8) Illés Z, Kondo T, Yokoyama K, Ohashi T, Tabira T, Yamamura T:
Identification of autoimmune T-cells among in vivo expanded CD25⁺ T- cells in multiple sclerosis.
The International Society of Neuroimmunology, Fifth International Congress (Abst: J
Neuroimmunol 90(1):73, 1998), Montreal Canada, 8.26, 1998
- 9) Illés Z, Yamamura T, Kondo T, Tabira T, Newcombe J:
Selective loss of invariant V α 24-J α Q⁺ T-cells in multiple sclerosis.
The International Society of Neuroimmunology, Fifth International Congress (Abst: J
Neuroimmunol 90(1):73, 1998), Montreal Canada, 8.26, 1998
- 10) Zhang BN, Tabira T, Yamamura T:
Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer (NK) cells.
The International Society of Neuroimmunology, Fifth International Congress (Abst: J
Neuroimmunol 90(1):86, 1998), Montreal Canada, 8.26, 1998
- 11) Zhang BN, Tabira T, Yamamura T:
Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer (NK) cells.
10th International Congress of Immunology, New Delhi, 11.1-6, 1998
- 12) Kawamura K, Yamamura T, Tabira T:
Proteolipid protein 95-116-specific response in DR2 transgenic mice.
The International Society of Neuroimmunology, Fifth International Congress (Abst: J
Neuroimmunol 90(1):35, 1998), Montreal Canada, 8.24, 1998

c. 一般学会

- 1) 原 英夫, 越智博文, 吉良潤一, 山村 隆, Gyorgy Fazekas, 田平 武:
可溶性T cell receptorの作製とEAEの解析
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 2) 飯島正明, 田平 武, GD Schellenberg, P Poorkaj, JQ Trojanowski, VMY Lee, ML
Schmidt, 松本貴久, 妹尾晴夫, 稲垣卓司, 山下陽三, 吉岡伸一, 石野博志:
Tau遺伝子に変異を認めた家族性初老期痴呆の一家系
第17回日本痴呆学会, 東京, 10.2, 1998
- 3) 出塚次郎, 菊川公紀, 近藤誉之, 田中恵子, 田中正美, 山村 隆, 田平 武, 辻 省次:

多発性筋炎及び封入体筋炎患者の筋内浸潤T細胞のT細胞レセプターの解析とβ鎖優先使用の有無の検討

第39回日本神経学会総会，京都，5.22, 1998

4) 飯島正明，田平 武：

Tau遺伝子exon10に変異を認め，多数のTau陽性神経原線維変化とグリア内封入体を来した家族性初老期痴呆の一家系

第17回日本痴呆学会，東京，10.2, 1998

5) 山村 隆，Tong-chao Geng：

ミエリン塩基性蛋白(MBP)とプロテオリピッド蛋白(PLP)を共認識するT細胞による脳炎誘導

第28回日本免疫学会総会・学術集会，神戸，12.3, 1998

6) 中垣慶子，Koirala TR，中垣和英，田平 武：

Feline Immunodeficiencyウイルス感染による猫脳ヒポカンパススライスの病理学的変化と炎症性サイトカイン

神経ウイルス研究会，東京，1998

7) 中垣慶子，山村 隆，中垣和英，田平 武：

Feline immunodeficiency virus感染によるネコ脳sliceの病理学的変化と炎症性サイトカイン

日本神経ウイルス研究会，東京大学医科学研究所，9.25, 1998

8) 崔 得華，棚橋 浩，小澤和春，城谷圭朗，井上治久，荒木 亘，高橋慶吉，田平 武：

プレセニン1遺伝子導入高齢マウスにおける脳組織の変化

第17回日本痴呆学会，東京，10.2, 1998

9) 張 本寧，山村 隆：

β2-microglobulin^{+/-}マウスにおけるhyperacute EAEの誘導とその解析

第28回日本免疫学会総会・学術集会，神戸，12.3, 1998

10) 張 本寧，川村和之，田平 武，山村 隆：

β2-microglobulin^{+/-}マウスにおけるhyperacute EAEの誘導とその解析

第11回日本神経免疫学会学術集会，東京，2.16, 1999

11) 上村光平，高橋慶吉，小鳥居聡，宇山英一郎，徳永 誠，内野 誠，田平 武：

SSCP法を用いたNotch3遺伝子の変異解析

第17回日本痴呆学会，東京，10.2, 1998

12) Fazekas G，Tabira T，Yamamura T：

Regulatory potential of T cell receptor peptide specific T cells: Characterization of alpha chain CDR3 peptide specific T hybridomas.

第28回日本免疫学会総会・学術集会，神戸，12.3, 1998

13) Fazekas G，Tabira T，Yamamura T：

Enhancement of active and passive EAE by T cell receptor peptide specific T cells.

第11回日本神経免疫学会学術集会，東京，2.16, 1999

14) Pál E，Tabira T，Yamamura T：

Sympathetic nervous system modulation of the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.

第28回日本免疫学会総会・学術集会，神戸，12.3, 1998

15) 川村和之，山村 隆，田平 武，福井宣規，笹月健彦，猪子英俊：

DR2トランスジェニックマウス(Tg)におけるDR2拘束性T細胞エピトープに対する免疫応答の解析

第28回日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 2.3, 1998

- 16) 川村和之, 山村 隆, 福井宣規, 笹月健彦, Chella S. David, 猪子英俊, 田平 武:
HLA-DR2トランスジェニックマウスから樹立したproteolipid protein 95-116特異的T cell lineの性状について

第11回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.16, 1999

- 17) Nam KH, Illés Z, Yamanaka A, Shibata H, Terao K, Yoshikawa Y, Yamamura T:
Detection of macaque monkey T cell clonality using single-strand conformation polymorphism (SSCP).

第28回日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12.3, 1998

- 18) 朝田 隆:

アルツハイマー病のリスクファクター

第17回日本痴呆学会, 東京, 10.2, 1998

C. 班会議発表

- 1) 田平 武, Gyorgy Fazekas, 山村 隆:

CpG-DNAアジュバントを利用したEAEの誘導

厚生省特定疾患「免疫性神経疾患調査研究班」班会議, 東京, 2.15, 1999

- 2) 山村 隆:

P0^{+/-}マウスを用いた新しいニューロパチーモデル動物作製の試み

厚生省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性ポリニューロパチーの成因および治療に関する研究班」

平成10年度班会議, 東京, 12.17, 1998

- 3) 山村 隆, Gyorgy Fazekas:

TCR-CDR3ペプチド特異的T細胞クローンのin vivo集積: SSCP法による同定

厚生省特定疾患「特定疾患に関する免疫研究班」班会議, 東京, 1.21, 1999

- 4) 山村 隆, 張 本寧, 谷口 克:

自己免疫性脳炎におけるNKT細胞の役割

厚生省特定疾患「免疫性神経疾患調査研究班」班会議, 東京, 2.15, 1999

- 5) 中垣慶子, 山村 隆, 中垣和英, 田平 武:

Feline immunodeficiency virus感染における猫脳スライスの病理学的変化及び炎症性サイトカインの作用

ヒューマンサイエンス振興財団健康管理免疫低下防止研究事業「中枢神経障害に関する疫学及び臨床研究」班会議, 東京, 2.26, 1999

- 6) 棚橋 浩, 田平 武:

アルツハイマー病遺伝子産物プレセニリ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「遺伝性精神神経疾患に関する分子病態学的研究班」平成10年度班会議, 東京, 12.16, 1998

7. 疾病研究第七部

1. 研究部一年の歩み

平成10年度は現研究体制での6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（流動研究員）、網島浩一（併任研究員・武蔵病院）、研究生として白山幸彦（昭和大学精神科）、渡辺慶一郎、石倉菜子（武蔵病院）、松木秀幸（東京女子医大精神科）であった。宮村操子、犬上京子が研究補助にあたった。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

有機スズ的一种であるトリメチル錫（TMT）を動物に投与すると、海馬CA3/4領域の選択的な錐体細胞脱落を引き起こし、行動上では多動、学習障害、自傷などの行動異常に加えてけいれん発作がひきおこされる。このTMT投与後のラットの行動異常、けいれん発作の出現と海馬におけるNeuropeptide Y、Somatostatinなどの神経ペプチドの発現の変化、及び相互の時間的関連について調べた。抗てんかん剤の投与により発作、Neuropeptide Yの発現は抑えられたがSomatostatinの発現は抑制されなかった。

2) 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、特に精神病症状の発現がみられ、治療上の問題となっている。我々はこれまで従来のDopamine2型受容体拮抗作用によらない、臨床的に錐体外路症状を伴わず、より抗精神病作用の優れた、いわゆる非定型抗精神病薬の研究を行ってきた。日本、米国の企業で創薬された薬剤（シグマ受容体作動薬、D₃、D₄受容体遮断薬、5-HT₆受容体遮断薬）のスクリーニングを引き続き行った。

3) 抗てんかん薬の神経毒性に関する研究

これまでの研究からNMDA受容体などの興奮性アミノ酸受容体遮断薬が強力な抗てんかん作用を示すことがわかっているが、一方NMDA受容体遮断薬の投与により動物の帯状回に神経変性（necrosis）が生じる。これはNMDA受容体遮断薬投与による精神病症状の発現と関連があると考えられている。NMDA受容体遮断薬（PCP）の投与により初期遺伝子zif268 mRNAの発現が帯状回に見られたが、これは時間経過とともに消失した。一方zif268タンパクの発現はみられなかった。その他BDNF mRNA、Trk B mRNAの帯状回における発現パターンについて検討中である。

（部長事務取扱 小沢 鏝二郎）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Minabe Y, Gardner EL, Ashby CR:
Differential effects of chronic haloperidol administration on midbrain dopamine neurons in Sprague-Dawley, Fisher 344 and Lewis rats: an in vivo electrophysiological study.
Synapse 29: 269-271, 1998
- 2) Minabe Y, Watanabe K, Nishimura T, Ashby CR:
The acute and chronic administration of clozapine produces greater proconvulsant actions than haloperidol on focal hippocampal seizures in freely-moving rats.
Synapse 29: 272-278, 1998
- 3) Minabe Y, Hashimoto K, Watanabe K, Nishimura T, Ashby CR:
Dopamine receptors and hippocampal seizure generation.
Epilepsia 39(suppl 5): 75, 1998(abstr.)
- 4) Watanabe K, Minabe Y, Ashby CR, Katsumori H:
The effect of the acute administration of various 5-HT receptor agonist on focal hippocampal seizures in freely-moving rats.
Eur J Pharmacol 350: 181-188, 1998
- 5) Watanabe K, Hashimoto K, Nishimura T, Tsunashima K, Minabe Y:
Expression of Fos protein in rat brain following administration of a nicotinic acetylcholine receptor agonist epibatidine.
Brain Res 797: 135-142, 1998
- 6) Hashimoto K, Watanabe K, Nishimura T, Iyo M, Shirayama Y, Minabe Y:
Behavioral changes and expression of heat shock protein hsp-70mRNA, brain-derived neurotrophic factor mRNA, and cyclooxygenase-2 mRNA in rat brain following seizures induced by systemic administration of kainic acid.
Brain Res 804: 212-223, 1998
- 7) Tsunashima K, Sadamatsu M, Takahashi Y, Kato N, Sperk G:
Trimethyltin intoxication induces marked changes in neuropeptide expression in the rat hippocampus.
Synapse 29: 333-342, 1998.
- 8) Higashiyama A, Ishida N, Nishimura T, Yasuda S, Kuroda Y, McEwen BS, Kato N:
NMDA receptors in the inferior colliculus are critically involved in audiogenic seizures in the adult rats with neonatal hypothyroidism.
Exp Neurol 153: 94-101, 1998
- 9) 網島浩一, 渡辺慶一郎, 石倉菜子, 西村敏, 三辺義雄, 加藤進昌, G.Sperk
トリメチル錫 (TMT) によるラット海馬でのNeuropeptide YおよびSomatostatinの変化
脳と精神の医学 10: 43-52, 1999

c. 総説

- 1) 三辺義雄, 西村敏:
てんかんの仮説, 抑制系の脱抑制仮説

こころの臨床アラカルト 17: 259-262, 1998

- 2) 山本茂人, 西村敏, 石田展弥, 加藤進昌:
新しい抗てんかん薬の開発について
精神医学年報 98-99:159-166, 1998

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 三辺義雄:
精神分裂病治療の基礎研究
山口大学医学部大学院セミナー, 宇部, 5.25, 1998
- 2) 綱島浩一, Schwarzer C, Sperk G, 渡辺慶一郎, 西村敏, 三辺義雄, 加藤進昌:
カイニン酸投与によるラット海馬のGABAA受容体サブユニットmRNA変化
第32回日本てんかん学会, 横浜, 10.10, 1998

b. 国際学会

- 1) Minabe Y, Matsuno K, Ashby CR:
The acute and chronic administration of the sigma 1 receptor agonist SA450 alters the activity of midbrain dopamine neurons in rat: An in vivo electrophysiological study.
28th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Los Angeles, 11.8, 1998
- 2) Ashby CR, Minabe Y, Gardner EL:
The response of A9 and A10 dopamine neurons in Fisher 344 and Lewis rats to the intravenous administration of cocaine and methamphetamine: An in vivo electrophysiological study.
28th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Los Angeles, 11.8, 1998
- 3) Nishimura T, Minabe Y, Watanabe K, Ashby CR:
Acute and chronic administration of clozapine produces greater proconvulsant action than haloperidol on focal hippocampal seizures in freely moving rats.
28th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Los Angeles, 11.8, 1998
- 4) Shirayama Y, Takahashi S, Minabe Y, Ogino T:
H NMR spectroscopy showed an increase in the NAAG and glutamate concentration in the hippocampus of amygdaloid kindled rats.
28th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Los Angeles, 11.8, 1998
- 5) Watanabe K, Hashimoto K, Nishimura T, Tsunashima K, Minabe Y:
Expression of FOS protein in rat brain following administration of nicotinic acetylcholine receptor agonist epibatidine.
28th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Los Angeles, 11.8, 1998
- 6) Tsunashima K, Watanabe K, Ishikura N, Nishimura T, Narita N, Minabe Y, Kato N:
The changes of neuropeptide Y and somatostatin expression in the rat hippocampus by trimethyltin.
28th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Los Angeles, 11.8, 1998

c. 一般学会

- 1) 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, 3.26, 1998
- 2) 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, 3.26, 1998
 - 3) 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, 3.26, 1998
 - 4) 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, 3.26, 1998
 - 5) 渡辺慶一郎, 南成祐, 村山久美子, 後藤雄一, 加藤昌明, 西村敏, 石倉菜子, 三辺義雄, 大沼悌一:
Unverricht-Lundborg病が疑われる6症例の遺伝子解析
第32回日本てんかん学会, 横浜, 10.10, 1998
 - 6) 笠井清登, 大沼悌一, 加藤昌明, 加藤武治, 竹谷淳, 関本正規, 渡辺慶一郎, 南成祐, 後藤雄一,
三辺義雄:
DRPLA患者における体性感覚, 聴覚脳幹誘発電位の所見
第32回日本てんかん学会, 横浜, 10.10, 1998
 - 7) 西村敏, 三辺義雄, 石倉菜子, 綱島浩一, 渡辺慶一郎, 加藤進昌 :
トリメチル錫 (TMT) 投与ラットおよび, カイニン酸投与ラットに対するFK506の効果について
第7回海馬と高次機能学会, 宇都宮, 11.21, 1998

d. その他

- 1) 三辺義雄 :
clozapine, haloperidol の大脳興奮性増強作用
吉富製薬東京研究所セミナー, 入間, 6.26, 1998
- 2) 西村敏 :
てんかんの原因
日本てんかん協会東京都支部てんかん講座, 東京, 5.24, 1998

8. 診断研究部

1. 研究部一年の歩み

1. RasはGTPを結合する分子量21kDのタンパク質でがん遺伝子産物であるが、神経分化を促進するニューロトロフィンのシグナルを細胞内で核に伝達するうえで中心的な役割をはたしており、中枢神経細胞シナプスの長期増強にも必須であることが明らかとなりつつある。我々はこのRasの機能を負に制御する新規のGTPase促進因子、Gap1mをクローニングし個体レベルでの機能解析をすすめている（服部成介室長，飯田直行脳科学研究事業リサーチレジデント，刑部仁美COE特殊技術者）。また，Rasのファミリー蛋白質であるRalAの機能解析もおこない，RalAがアクチン結合タンパク質filamin 1を直接の標的としてfilopodiaの形成を促進することを明らかにした（太田安隆科技庁特別流動研究員，鈴木信周多摩老人医療センター，高山明美センター研究助手）。Filamin 1はヒトのてんかんを主症状とする皮質形成異常であるperiventricle heterotopiaの原因遺伝子であり，我々の知見はこの疾患の病因を解明する上で重要である。さらに細胞の接着性の制御（榊原明科技庁特別研究員），非受容体型チロシンキナーゼPyk2の機能解析（片桐拓也科技庁特別流動研究員）が進行中である。
2. ニューロトロフィンは末梢神経細胞の生存，分化に必須であることが知られているが，中枢神経細胞ではむしろシナプス機能のモジュレーターとしての働きが重要であることが明らかにされている。我々は，高次脳機能の基礎となっている神経回路の形成とその異常を理解するために，神経活動に依存したシナプス形成過程におけるニューロトロフィンの機能を解析している。この目的で脳由来神経栄養因子，BDNFのノックアウトマウスをもちい，視床-皮質投射路のグルタミン酸作動シナプスの発達を電気生理学的，および光学画像的に解析した。その結果，BDNFは幼弱型のNMDA受容体を主とするシナプスが活動型のAMPA受容体を主とするシナプスに発達するうえで重要な役割を果たしていることが明らかとなった（伊丹千晶，河野朋子センター研究員）。我々の知見はシナプス構築の動的制御を理解する上で重要なものである。
3. 神経回路形成は遺伝子プログラムと個体の経験によって彫琢される。我々は中枢神経系の回路形成の遺伝子プログラムを明らかにする目的で，ラット・マウスの全胚培養系とそれへの遺伝子導入法を確立した。この実験系をもちいて，細胞接着因子のひとつであるカドヘリンが初期発生の終脳の区域化の安定化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。終脳に細胞移動を制限するコンパートメントが存在することはこれまで知られておらず，またこの境界は神経回路形成に先立ちパイオニアアクソンが走行する部位としても重要なものである（大隅典子東北大医教授，井上高良，石井泰雄流動研究員，長瀬敬東大医院，高嶋記子日本女子大理院，浅見淳子研究補助員）。
4. さらにマイクロイメージング法による脳機能画像法（fMRI）の開発により神経回路形成過程を三次元的に再構成するための研究が進行している（荻野孝史室長，高橋征三日本女子大理教授）。

（部長 中村 俊）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Kato M, Mizuguchi M, Hattori S, Nakamura S, Takashima S:
Loss of neurofibromin in the leptomeningeal astroglial heterotopia of NF-1.
Pediatr Neurol 18: 227-230, 1998
- 2) Jiang M, Ma W, Wan Y, Kozasa T, Hattori S, Huang X-U:
The G protein G α 12 stimulates Bruton's tyrosine kinase and a rasGAP through a conserved PH/BM domain.
Nature 395: 808-813, 1998
- 3) Torii M, Matsuzaki F, Osumi N, Kaibuchi K, Nakamura S, Casarosa S, Guilemot F, Nakafuku M:
Transcription factors Mash-1 and Prox-1 delineate early steps in differentiation of neural stem cells in the developing central nervous system.
Development 126 : 443-456, 1999
- 4) Ohta Y, Suzuki N, Hartwig JH, Nakamura S, Thomas S:
RalA targets actin-binding protein-280 to promote filopod formation.
Proc Natl Acad Sci USA 96 : 2122-2128, 1999

B. 学会発表

b. 国際学会

- 1) Seo Y, Kusaka Y, Ogino T, Navon G, Murakami M:
NMR Micro-imaging as a New Tool for Histology.
XVIIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Tokyo, 8.24, 1998
- 2) Takahashi S, Ogino T:
2D-NMR of Rat Brain Tissue.
XVIIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Tokyo, 8.25, 1998
- 3) Shirayama Y, Takahashi S, Minabe Y, Ogino T:
1H NMR Spectroscopy Showed An Increase in the NAAG and Glutamine Concentrations in the Hippocampus of Amygdaloid Kindled Rat.
28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Los Angeles, 11.10, 1998
- 4) Katagiri K, Sato K, Irie S, Hattori S, Nakamura S, Sasaki T, Katagiri T:
Role of Cak β /Pyk2 in the differentiation of HL-60 cells into macrophages.
10 th international congress of immunology, New Delhi, 11.6, 1998
- 5) Osumi N, Takahashi N, Inoue T, Nakamura S:
The role of Pax-6 cascades in development of the nervous system.
3 rd congress of the Asia-Pacific Organization of Cell Biology, Osaka, 8.28, 1998
- 6) Osumi N, Takahashi N, Inoue T, Nakamura S:
Pax-6 is involved in patterning the ventral neural tube.
Forum of European Neuroscience, Berlin, 7.1, 1998

c. 一般学会

- 1) 高橋征三, 荻野孝史 :
2D-NMRによる脳内代謝物質の交差緩和の研究
第26回日本磁気共鳴医学会大会, 京都, 9. 24, 1998
- 2) 吉川宏起, 井上優介, 浅井佐江, 川上典子, 星野仁彦, 梅田雅宏, 荻野孝史, 松田豪 :
定量的H-1 CSIの試み
第26回日本磁気共鳴医学会大会, 京都, 9.25, 1998
- 3) 内野克彦, 荻野孝史, 瀬尾芳輝, 西川弘恭 :
IDLを用いた緩和時間及び自己拡散係数の画像化
第26回日本磁気共鳴医学会大会, 京都, 9.26, 1998
- 4) 萩池昌信, 山口修, 藤木通弘, 李憲, 森田啓之, 村上政隆, 瀬尾芳輝, 荻野孝史 :
肝門脈領域Na感受機構の中樞投射 : fMRIによる検討
中部日本生理学会, 浜松, 10.15, 1998
- 5) 高橋征三, 荻野孝史 :
光学活性シフト試薬による脳代謝物質の分析
第37回NMR討論会, 横浜, 11.17, 1998
- 6) 大隅典子, 平田たつみ, 富岡直美, Mastic GS, 井上高良, 藤沢肇, 中村俊 :
前脳初期神経回路の発生におけるPax-6遺伝子の役割
第31回日本発生学会, 熊本, 5.30, 1998
- 7) 大隅典子, 井上高良, 中村俊 :
神経管のパターニングと初期神経回路形成におけるPax-6 遺伝子の役割
第71回日本生化学会, 名古屋, 10.16, 1998
- 8) 伊丹千晶, 水野恭伸, 河野朋子, 中村俊
体性感覚野の可塑性におけるBDNF の役割
第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同年会, 9.23, 1998
- 9) 井上高良, 中村俊, 大隅典子
哺乳類全胚培養系を用いた神経組織への新しい遺伝子導入法
第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同年会, 9.21, 1998
- 10) 井上高良, 中村俊, 大隅典子
ニューロメア境界維持にカドヘリンが果たす役割
第22回日本分子生物学会, 横浜, 12.19, 1998
- 11) 高嶋記子, 井上高良, 中村俊, 大隅典子 :
ラット胚菱脳・脊髄におけるNotchシグナリングと介在神経細胞分化
第22回日本分子生物学会, 横浜, 12.19, 1998

9. 微細構造研究部

1. 研究部一年のあゆみ

本研究部では、神経・筋疾患の病因の究明と治療法の開発を目的とした研究を行っている。さらに全国の多くの施設から検索を依頼された生検筋、皮膚、血球細胞等を利用し、病理学的、生化学的、分子遺伝学的診断サービスを武蔵病院臨床検査部DNA診断・治療室との共同で行っている。人事面では4月より牧野道子、池澤誠が、6月から池添浩二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神裕子、レジデントである村木可枝、井手口博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4月より1年間、中国から焉伝祝医師が日中医学協会の推薦で滞在した。その他多くの研究生の参加で、研究室は活気を呈している。

1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

ミトコンドリア病の病因・病態についての研究は、ミトコンドリア遺伝子検査を中心とする外部からの依頼診断と、それを基盤にした臨床および基礎研究とからなる。前者は当センター武蔵病院臨床検査部DNA診断・治療室との共同作業であり、ミトコンドリア脳筋症確定診断例は本年度は82例であった。

一方、研究としては、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、チトクローム酸化酵素欠損症の核DNA変異の研究が進んでいる。さらにミトコンドリア病の病態を理解するための、培養細胞を用いたアポトーシスに関する研究やミトコンドリアへの新しいDNA導入法の研究が進行中である。

2) 新規造血因子と自己免疫疾患発症に関する研究

脊椎動物の胎生期胸腺は、自己反応性のリンパ球の消失と、非自己抗原反応性リンパ球の増大を行っている。この胎生期には、胸腺では筋様細胞の出現を見るが、同細胞は成熟に伴い退縮していく。一方、骨格筋に対する自己免疫疾患である重症筋無力症は胸腺過形成を伴い、胎生期に比肩する活発なリンパ球の増加が見られる。同症は、胸腺摘出で寛解する点が他の自己免疫疾患と異なる。私たちは、胸腺筋様細胞について、このリンパ球増殖力と筋抗原を合わせ持つ性格に注目してきた。その結果、この細胞は筋抗原を有するばかりでなく、IL-1, IL-6, IL-7, の他に新規80 kDa, 100 kDa (biglycan)造血因子を産生していた。昨年来、ヒト重症筋無力症胸腺をこの新規二因子に対する抗体を用いて探索し、過形成胚中心部位に陽性細胞が集中していることを明らかにした。この細胞が筋抗原を合わせもつのか否か、検討すると共に、筋無力症患者では、成熟後も、何故退縮しないのかその機構を追求している。

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中心的役割を果たしている。主に生検筋、DNAを -80°C 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。その検体を使用して筋アポトーシス関連の研究を進めている。

(部長併任 埜中 征哉)

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

- 22) Takahashi S, Makita Y, Oki J, Miyamoto A, Tanagawa J, Naito E, Goto Y, Okuno A: De novo mtDNA nt 8993 (T->G) mutation resulting in Leigh syndrome.

Am J Hum Genet 62: 717-719, 1998

- 23) Kuroiwa T, Kuwata T, Nakayama T, Takemura T, Sakuta M, Ichinose S, Goto Y, Okeda R:

Mitochondrial encephalopathy showing prominent microvacuolation and coagulation necrosis of intestinal smooth muscle cells—A case diagnosed by rectal biopsy.

Acta Neuropathol 96: 86-90, 1998

- 24) Tomoyasu H, Kikuchi A, Kamo I:

Identification of haemopoietic-biglycan in hyperplastic thymus associated with myasthenia gravis.

J Neuroimmunol 89: 59-63, 1998

- 25) 鈴木ゆめ, 埜中征哉, 秋山千枝子, 黒岩義之 :

成人ネマリンミオパチーの臨床的, 筋病理学的検討

臨床神経学 38: 791-795, 1998

- 26) 谷田部可奈, 平栗雅樹, 松石眞, 竹内恵, 埜中征哉, 川井充 :

各種筋疾患のUlex europaeus agglutinin I (UEA I) lectin陽性線維の意義

臨床神経学 38: 395-401, 1998

- 27) 渡辺達也, 渡辺真史, 斎藤徹, 東谷暁子, 田中総一郎, 西野一三, 埜中征哉 :

遺伝子異常を明らかにし得た重症型ミオチューブラー・ミオパチーの1例

脳と発達 30: 523-527, 1998

- 28) 柴田理恵, 草川功, 小澤真津子, 大矢達男, 埜中征哉 :

先天性筋線維タイプ不均等症からタイプ1線維優位先天性ミオパチーの病理像に変容した先天性ミオパチーの1例

脳と発達 30: 307-311, 1998

- 29) 須賀定雄, 諸岡正史, 安藤仁志, 増田恵子, 宇理須厚雄, 浅野喜造, 矢崎雄彦, 宮田栄三, 古閑寛, 山本紘子, 埜中征哉 :

頭蓋内石灰化および大脳基底核病変を認めた非福山型メロシン陽性型先天性筋ジストロフィーの1例

小児科臨床 52: 89-94, 1999

b. 著 書

- 1) 埜中征哉 :

筋疾患 (ミオパチー)

内科学書 pp2149-2166, 中山書店, 東京, 1999

- 2) 埜中征哉 :

ミトコンドリア病

内科臨床リファレンスブック 疾患編II pp54-59, 中山書店, 東京, 1998

c. 総説

- 1) 埜中征哉：
小児の筋ジストロフィーとミオパチー—最近の進歩 小児筋疾患の診断と検査
小児内科 30: 1229-1235, 1998
- 2) 埜中征哉：
自然発症疾患モデル動物 筋ジストロフィー
Mol Med 35: 1171-1175, 1998
- 3) 埜中征哉：
人体のエネルギー代謝—代謝管理と運動療法の機序 ミトコンドリア病
最新医学 54: 40-46, 1999
- 4) 埜中征哉：
先天代謝異常症候群—遺伝子解析の進歩と成果—(下巻) ミトコンドリア：概論
日本臨床 19: 483-487, 1998
- 5) 埜中征哉：
筋生検
小児科診療Q&A 27: 132-133, 1998
- 6) 埜中征哉：
先天代謝異常症候群—遺伝子解析の進歩と成果—(下巻) 電子伝達系複合体IV(チトクロームc酸化酵素)欠損症
日本臨床 19: 497-500, 1998
- 7) 埜中征哉：
筋線維の壊死と再生
Brain Med 10: 341-343, 1998
- 8) 牧野道子, 埜中征哉：
ミトコンドリア病の疫学
Annual Review 神経1999: 406-412, 1999
- 9) 池添浩二, 埜中征哉：
神経・筋変性疾患と遺伝子異常
病理と臨床 17: 218-222, 1999
- 10) 後藤雄一：
ミトコンドリア病
SELECTED ARTICLES 1999, イヤーノート 1999. メディックメディア pp1405-1423, 1998
- 11) 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グ्रेस12, 神経・筋疾患 pp366-375, 1998
- 12) 後藤雄一：
電子伝達系複合体I欠損症
先天代謝異常症候群(下巻) 領域別症候群シリーズNO.19 日本臨床 pp488-490, 1998
- 13) 後藤雄一：
電子伝達系複合体II欠損症
先天代謝異常症候群(下巻) 領域別症候群シリーズNO.19 日本臨床 pp491-493, 1998
- 14) 後藤雄一：

Kearns-Sayre症候群

新 先天奇形症候群アトラス 南江堂 pp382-383, 1998

15) 後藤雄一 :

ミトコンドリア脳筋症

1999今日の治療指針 医学書院 pp249-250, 1998

16) 後藤雄一 :

ミトコンドリア脳筋症

アムニス 3: 18-23, 1998

17) 後藤雄一 :

ミトコンドリア脳筋症の最新治療情報

難病と在宅ケア 4: 14-17, 1998

18) 村木可枝, 後藤雄一 :

ミトコンドリア異常症の遺伝相談

小児内科 30: 1135-1139, 1998

18) 村木可枝, 後藤雄一 :

ミトコンドリアミオパチー

小児内科 30: 1317-1321, 1998

d. その他

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 埜中征哉, 杉田秀夫 :

筋線維の壊死と再生のメカニズム

第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998

2) Nonaka I:

Clinical and pathological aspects of distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV).

The 9th International Conference of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 8.31, 1998

3) Goto Y:

Clinical, pathological and molecular genetic study of 5 patients with succinate dehydrogenase deficiency.

Symposium on Mitochondrial Myoencephalopathies, The 9th International Conference of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 9.2, 1998

4) Nonaka I:

Rimmed vacuolar degeneration: A model of Alzheimer's disease.

2nd International Egyptian-Japanese Meeting on Muscle, Aging & Genetics, Cairo, Egypt, 2.13, 1999

5) Jin Y:

Muscle regeneration in the old ages in muscular dystrophies.

2nd International Egyptian-Japanese Meeting on Muscle, Aging & Genetics, Cairo, Egypt, 2.14, 1999

6) Murayama K:

Mitochondrial DNA analysis in MELAS.

2nd International Egyptian-Japanese Meeting on Muscle, Aging & Genetics, Cairo, Egypt,
2.13, 1999

b. 国際学会

1) Jin Y, Murakami N, Saito Y, Goto Y, Nonaka I:

MyoD and myogenin expression in regenerating muscle fibers: A comparative study between dy and mdx mice.

The 9th International Conference of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 9.1,
1998

2) Saito Y, Murakami N, Jin Y, Goto Y, Nonaka I:

Coexistence of MyoD and myogenin in the same nuclei of regenerating fibers.

The 9th International Conference of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 9.1,
1998

3) Makino M, Goto Y, Nonaka I:

Mitochondrial DNA mutations in Leigh syndrome.

The 9th International Conference of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 9.2,
1998

4) Nonaka I, Makino M, Goto Y:

Leigh disease and mitochondrial abnormalities.

The Satellite symposium of the 9th International Conference of Neuromuscular diseases,
"Mitochondrial Dysfunction in Human Pathology", Melbourne, Australia, 9.7, 1998

5) Goto Y, Nishino I, Ozawa M, Hayashi J-I, Nonaka I:

Difference in phenotypic expression among mutations in mitochondrial transfer RNA-
Leu(UUR) and -Lys.

The Satellite symposium of the 9th International Conference of Neuromuscular diseases,
"Mitochondrial Dysfunction in Human Pathology", Melbourne, Australia, 9.7, 1998

6) Goto Y, Murayama K, Hirawake H, Kita K:

Clinical, pathological and molecular genetic study of succinate dehydrogenase deficiency.

1998 Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Denver, U.S.A., 10.28,
1998

7) Kikuchi A, Fujimoto J, Yamamoto T, Kamo I:

The brain produces two novel haemopoietic factors for microglial cell growth.

The 5th International Society of Neuroimmunology, Montreal, Canada, 8.25, 1998

8) Kamo I, Kikuchi A, Takeuchi T:

Generation of B(B1) cells and myoid cells from thymic stromal cells.

The 5th International Society of Neuroimmunology, Montreal, Canada, 8.27, 1998

9) Tomoyasu H, Kikuchi A, Kamo I:

Production of two haemopoietic factors in the hyperplastic thymus associated with
myasthenia gravis.

The 5th International Society of Neuroimmunology, Montreal, Canada, 8.27, 1998

- 10) Kikuchi A, Fujimoto J, Yamamoto T, Kamo I:
Proliferation of microglial cells by stimulation with two novel haemopoietic factors produced from brain cells.
Gordon Conference, Molecular & Cellular Neurobiology, Beijing, China, 9.6, 1998

c. 一般学会

- 1) 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) の位置付け
第100回日本小児科学会学術集会, 東京, 4.18, 1998
- 2) 埜中征哉, 村上信行, 西野一三, 五十嵐富美枝, 後藤雄一:
Lysosomal glycogen storage diseases with normal acid maltase (Danon病)の臨臨床的, 病理学的検討
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 3) 後藤雄一, 村山久美子, 埜中征哉, 北潔:
Succinate dehydrogenase(SDH)欠損症5例の分子遺伝学的検討
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 4) 織茂智之, 長谷麻子, 小沢英輔, 埜中征哉, 荒畑喜一:
多発性筋炎(PM)患者生検筋にみられるFas陽性筋線維(Fas⁺mf)の臨床病理学的意義について
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 5) 原元彦, 田口芳治, 福田倫也, 野平修, 岡部多加志, 濱口勝彦, 鈴木ゆめ, 中林治夫, 埜中征哉:
Churg Strauss症候群4例の臨床経過—長期予後の検討—
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 6) 鈴木ゆめ, 黒岩義之, 埜中征哉:
RV型遠位型ミオパチーの臨床経過
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 7) 南成祐, 村山久美子, 後藤雄一, 埜中征哉:
Lobulated fiberの出現が認められる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
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 8) 長嶋淑子, 後藤雄一, 埜中征哉:
mtDNA(np3271)変異を伴い, MERRF様病型と末梢神経変性を呈するミトコンドリア遺伝子病の1家系
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 9) 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筋分化制御因子の発現の検討
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 10) 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の細胞周期G1期を制御するCdk阻害因子p21の発現
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 11) 吉野浩代, 服部信孝, 水野美邦, 田中雅嗣, 内田浩二, 後藤雄一, 埜中征哉:
免疫組織化学を用いたmitochondria myopathyにおける4-hydroxy-2-nonenal付加化合物の検討

- 第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 12) 林由起子, 埜中征哉, 後藤雄一, 荒畑喜一 :
インテグリン $\alpha 7$ の欠損を認めた先天性ミオパチー
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.21, 1998
- 13) 中村昭則, 吉田邦広, 矢崎正英, 池田修一, 中野武, 小林治, 埜中征哉 :
常染色体劣性遺伝形式を示した肢帯型筋ジストロフィー患者における免疫組織化学的および分子遺
伝学的検討
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 14) 市川博雄, 杉田幸二郎, 野中晶子, 竹内透, 河村満, 埜中征哉 :
慢性進行性の経過を示すisolated bilateral belpharoptosisの1家系
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 15) 宗像紳, 春川肇, 佐藤猛, 後藤雄一 :
多重欠失を示すCPEOの2家系: 末梢神経内の血管異常の電顕的特徴
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.22, 1998
- 16) 中野和俊, 田中輝幸, 道津裕季, 船塚真, 林北見, 王崇玖, 大澤真木子, 後藤雄一, 埜中征哉,
杉江秀夫, 黒田泰弘 :
ミトコンドリア脳筋症における還元型cytochrome cとジクロロ酢酸有効性の比較検討
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.5, 1998
- 17) 牧野道子, 埜中征哉, 小出博義, 田辺雄三, 大塚春美 :
筋線維の未熟性と高度な間質線維化を伴う先天性ミオパチーの3例
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.6, 1998
- 18) 井本千佳子, 川井充, 埜中征哉 :
ネブリン抗体を用いたネマリンミオパチーの免疫組織学的検討
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.6, 1998
- 19) 児玉真理子, 村山恵子, 児玉和夫, 村山繁雄, 荒畑喜一, 後藤雄一, 埜中征哉 :
歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症とベッカー型筋ジストロフィーを合併する1症例
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.6, 1998
- 20) 小林治, 埜中征哉 :
 α -アクチニン-3欠損を伴った先天性筋ジストロフィーの臨床・病理所見
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.6, 1998
- 21) 津留陽, 神村直久, 松坂哲應, 辻芳郎, 川井充, 埜中征哉 :
幼児期から周期性の下肢脱力, 筋強直を繰り返し, 筋生検で核崩壊を伴う筋原性変化が認められた男
児例
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.6, 1998
- 22) 大澤由記子, 小沢浩, 小林恵子, 田草雄一, 佐々木征行, 須貝研司, 橋本俊顕, 埜中征哉,
高嶋幸男 : 福山型先天性筋ジストロフィー症の誘発電位
第40回日本小児神経学会総会, 横浜, 6.6, 1998
- 23) 村木可枝, 佐倉伸夫, 木原裕貴, 下園広行, 上田春雄, 藤田直人, 西村真一郎, 上田一博,
後藤雄一 :
Pearson症候群における血液像と分子遺伝学的検索
第40回日本小児血液学会, 広島, 9.18, 1998
- 24) 村木可枝, 木原裕貴, 上田春雄, 西村真一郎, 佐倉伸夫, 後藤雄一, 埜中征哉 :

Pearson症候群男児例の剖検多臓器で認めた重複ミトコンドリアDNA

第41回日本先天代謝異常学会，東京，11.13，1998

25) 中川雅裕，宮越友子，埜中征哉，波利井清紀，武田伸一：

ラミニン α 2鎖ノックアウトマウスの末梢神経におけるラミニンとインテグリン分子の発現解析

第21回日本分子生物学会年会，東京，12.19，1998

26) 加茂功，菊池愛子，友安浩：

重症筋無力症過形成胸腺にみられる新規増殖因子

第57回日本癌学会総会，横浜，10.2，1998

27) 菊池愛子，城戸勲，村杉章，佐久間貞俊，加茂功：

造血因子としてのバイグリカン

第71回日本生化学会大会，名古屋，10.16，1998

28) 友安浩，谷村繁雄，井上昭一，菊池愛子，金田次弘，加茂功：

胸腺過形成に見られる80 kDa 造血因子の研究

第18回日本胸腺研究会，仙台，2.6，1999

29) 菊池愛子，友安浩，加茂功：

新規80 kDa造血因子の脳内産生に関する研究

第11回日本神経免疫学会，東京，2.17，1999

d. その他

C. 班会議発表

1) 加茂功，小林治，後藤雄一，埜中征哉，久保田健夫，福嶋義光：

PCRメチル化テストによるDMD，BMD保因者のX染色体不活化の検討

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体と治療法に関する研究班」平成10年度班会議，東京，12.4，1998

2) 加茂功，菊池愛子，石井弘子，松岡太郎，古川昭栄，石浦章一，後藤雄一，埜中征哉：

ラット骨髄からの筋様細胞のクローン化

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体と治療法に関する研究班」平成10年度班会議，東京，12.5，1998

3) 後藤雄一，村木可枝：

細胞内ミトコンドリアへの2段階DNA導入法の開発

厚生省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患の根本治療への基盤研究班」平成10年度班会議，東京，12.11，1998

10. 機能研究部

1. 研究部一年の歩み

平成10年度において当研究部で研究に携わったのは小沢鎧二郎（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（外来研究員）、水野裕司（研究生）、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、齋藤和江が補助に当たった。

吉田と浜らは、サルコグリカン複合体の精製を行い、三種類の精製法を開発した。すなわち(1)ジストログリカン複合体、サルコグリカン複合体とサルコスピンの7種類のタンパク質の複合体、(2)サルコグリカン複合体、ジストロブレヴィン、シントロフィンとサルコスピンの7種類のタンパク質の複合体、及び(3)サルコグリカン複合体とサルコスピンの5種類のタンパク質の複合体である。これらのうち(2)はサルコグリカン複合体-サルコスピンの細胞内タンパク質であるジストロブレヴィンやシントロフィンと結合していることを示す。何かのレセプターかとも考えられているサルコグリカン-サルコスパン膜貫通タンパク質複合体が細胞内タンパク質、特にシントロフィンのようにNOSに結合しているタンパク質と結合していることは、これらの複合体がシグナルトランスダクションシステムの機能を持つ可能性を示唆していて興味深い。

桜井は引き続きジストログリカン複合体とジストロフィン及びユートロフィンの結合の問題を研究している。野口と若林は、引き続きサルコグリカン複合体の発生について研究を行い、サルコグリカン各サブユニットは粗面小胞体で合成されると直ちにお互いに結合し、複合体を形成するが、ジストログリカン複合体とは結合せず、両者が結合するのはゴルジ体から細胞膜に至る過程においてであることを示した。また筋管細胞早期において出来る複合体の解析から、サルコグリカン複合体形成におけるサブユニット結合の順序について推定した。笹岡と新石とは β -と γ -サルコグリカン遺伝子のノックアウトマウスを作成し、それを解析することによりサルコグリカンパチーに特徴的な仮性肥大についての興味ある所見を得た。今村は近年発見された ϵ -サルコグリカンの研究を行い、 ϵ -サルコグリカンはこれ迄知られている筋肉に特有なサルコグリカン複合体には含まれないことを示した。水野はジストロブレヴィンのオルタナティブスプライシングによるアイソフォームの研究を行ったが、9月よりハーバード大学クンケル教授のもとに留学した。

（部長事務取扱 小沢鎧二郎）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

1) Imamura M, Ozawa E:

Differential expression of dystrophin isoforms and utrophin during dibutyryl-cAMP-induced morphological differentiation of rat brain astrocytes.

Proc Natl Acad Sci USA 95: 6139-6144, 1998

b. 著書

1) 小沢 鉄二郎 :

“新”細胞膜障害説またはsarcoglycanopathy. 筋ジストロフィー本態研究における事実と憶測
「筋ジストロフィーはここまでわかった Part 2」筋ジストロフィー研究連絡協議会編. 7-36, 1999.
医学書院

c. 総説

1) Ozawa E:

Molecular bases for Duchenne and Duchenne-like muscular dystrophies.

Asian Med J 41: 581-588, 1998

2) Ozawa E, Hagiwara Y, Yoshida M:

Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy.

Mol Cell Biochem 190 : 143-151, 1999

3) 吉田 幹晴:

遺伝性筋疾患 (Duchenne型およびDuchenne様筋ジストロフィー)

Molecular Medicine 35巻, 臨時増刊号「症候・病態の分子メカニズム」 pp93-94, 1998

d. その他

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Ozawa E, Noguchi S, Yoshida M:

Dystrophin-associated proteins and muscular dystrophies.

5th International Union of Biochemistry and Molecular Biology Conference. Jerusalem
Israel, 10. 20, 1998

2) Ozawa E, Noguchi S, Wakabayashi E, Yoshida M:

Sarcoglycanopathy.

9th International Congress on Neuromuscular Diseases, Adelaide Australia, 8.31, 1998

3) Yoshida M, Hama H, Sakurai M, Mizuno Y, Imamura M, Nonaka I, Ozawa. E:

The components of dystrophin-DAP complex that interact with the sarcoglycan complex.

9th International Congress on Neuromuscular Diseases, Adelaide Australia, 8.31, 1998

b. 国際学会

1) Yoshida M, Sakurai M, Imamura M, Ozawa E:

Details of β -dystroglycan-binding region on dystrophin.

9th International Congress on Neuromuscular Diseases, Adelaide Australia, 9.1, 1998

2) Imamura M, Ozawa E:

Differential expression and distribution of dystrophin isoforms during morphological differentiation of rat brain astrocytes in vitro.

3rd Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology, Osaka Japan, 8.27, 1998

3) Sasaoka T, Mizuno Y, Noguchi S, Imamura M, Wakabayashi E, Yoshida M, Ozawa E:
Muscular dystrophic phenotype in the γ -sarcoglycan-deficient mice.

48th ASHG annual meeting, Denver USA, 10.29, 1998

4) Noguchi S, Wakabayashi E, Imamura M, Ozawa E:

Expression and complex formation of sarcoglycans in differentiation of cultured myocyte.

3rd Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology, Osaka, Japan, 8.27, 1998

c. 一般学会

1) 吉田幹晴, 桜井総子, 今村道博, 小沢鏝二郎:

ジストロフィンの β -ジストログリカン結合部位

第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.17, 1998

2) 今村道博, 小沢鏝二郎:

ϵ サルコグリカンの発現と局在と存在様式について

第72回日本薬理学会大会, 札幌, 3.23, 1999

3) 笹岡俊邦, 水野裕司, 野口悟, 今村道博, 若林恵理子, 吉田幹晴, 小沢鏝二郎:

γ -サルコグリカン欠損マウスにみられた筋ジストロフィー様の所見

第21回日本分子生物学会大会, 横浜, 12.19, 1998

4) 若林恵理子, 野口悟, 今村道博, 小沢鏝二郎:

マウス骨格筋細胞株C2C12の分化に伴うサルコグリカンと関連蛋白質の発現及び複合体形成過程について

第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.17, 1998

C. 班会議発表

1) 吉田幹晴, 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: サルコグリカン複合体が相互作用するジストロフィン複合体の構成成分

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10年度班会議, 東京, 12.10, 1998

2) 吉田幹晴, 小沢鏝二郎:

サルコグリカン複合体が結合しているジストロフィン複合体中の構成要素

平成10年度生体運動合同班会議, 名古屋, 1.7, 1999

3) 吉田幹晴:

サルコグリカン複合体とサルコグリカノパチー

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10年度ワークショップ, 群馬, 2.6, 1999

4) 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：非筋細胞に発現する ϵ -sarcoglycan

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10年度班会議，東京，12.10，1998

5) 今村道博：

ジストロフィン分子種とその機能的意義

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10年度ワークショップ，群馬，2.6，1999

6) 笹岡俊邦，水野裕司，野口 悟，今村道博，新石健二，若林恵理子，濱 裕，吉田幹晴，小沢鏝二郎：

γ -サルコグリカン欠損マウスの作成と解析

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10年度班会議，東京，12.10，1999

7) 笹岡俊邦，水野裕司，野口 悟，今村道博，新石健二，若林恵理子，濱 裕，吉田幹晴，小沢鏝二郎：

γ -サルコグリカン欠損マウスの作成と解析

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，東京，1.22，1999

8) 笹岡俊邦，水野裕司，野口 悟，今村道博，新石健二，若林恵理子，濱 裕，吉田幹晴，小沢鏝二郎：

γ -サルコグリカン欠損マウスにみられた筋ジストロフィーの所見

平成10年度生体運動合同班会議，名古屋，1.7，1999

9) 笹岡俊邦：

γ -サルコグリカン遺伝子ノックアウトマウスを用いた筋ジストロフィーの研究

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10年度ワークショップ，群馬，2.5，1999

10) 田之倉優，加藤有介，永田宏次，野口悟，吉田幹晴，小沢鏝二郎：

ジストロフィンの立体構造に関する研究：ジストロフィンC末端部WWドメインのNMRによる構造解析

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10年度班会議，東京，12.10，1998

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。今年度は更にグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) およびATPの作用を検討した。GDNFは、既に明らかにしているニューロトロフィンによる作用は検出できなかったものの、ミクログリアにGDNF受容体が発現していたり、細胞内シグナルとしてMAPキナーゼの活性化が認められることから、何らかのミクログリアの機能を調節している可能性が考えられる。一方、ATPはミクログリアにおけるプラスミノゲンの分泌を著しく促進し、この作用はイオンチャンネル型ATP受容体 (P2X7) を介したものであることも明かとなった。

2) ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白の研究

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-ハンドを有する新規の遺伝子 (Iba-1) を同定した。Iba-1のミクログリアにおける局在を検討してみると、F-アクチンと共存していることから、細胞のラフリング運動や貪食能などとの関連性が示唆された。そこで、ミュータントIba-1を作製しドミナントネガティブの手法により検討した結果、Iba-1はミクログリアのラフリング運動および貪食作用の両者に重要な調節機能を有することが明かとなった。

3) 肝細胞増殖因子による細胞内シグナル伝達の解明

我々は肝細胞増殖因子 (HGF) が有する神経栄養活性を支える細胞内シグナル伝達の解析を行ってきたが、これまでに神経細胞では受容体であるMetのリン酸化、PLC γ の選択的活性化、PKC群の活性化およびMAPキナーゼの活性化が引き起こされていることを明らかにした。今年度は更にアストロサイトにおけるシグナル伝達の解析を行った。アストロサイトにおいてもHGFによりMetのリン酸化は引き起こされるが、非常に興味深いことにPLC γ の活性化は起こらず、PI3キナーゼの選択的活性化が誘導されていることが明かとなった。更にHGFはこのPI3キナーゼの活性化を通じ、アストロサイトの遊走能を亢進することも示された。

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。今年度はこのN末部分に結合する蛋白をイーストのtwo-hybrid systemを用い検討した結果、EGF-likeモチーフの繰り返し配列を有する興味深い蛋白を同定することに成功した。現在この蛋白の機能の解析を進めている。

平成10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（～11.3.31）、今井嘉紀
- 〔流動研究員〕 神鳥和代（～11.3.31）、佐々木洋（10.4.1～）
- 〔センター研究員〕 大澤圭子、高村千鶴子、本田静世
- 〔外来研究員〕 大澤郁朗（10.4.1～、医薬品機構派遣研究員）
町出 充（～10.8.31、科学技術特別研究員）
谷藤高子（～10.11.15、科学技術特別研究員）
Fernando López-Redondo（～11.3.31、STAフェロー）
石川正洋（10.4.1～10.5.31、医薬品機構派遣研究助手）
矢嶋誓子（10.4.1～、医薬品機構派遣研究助手）
下条雅人（～11.3.31）、石川理恵子（～11.3.31）
- 〔COE研究員〕 石黒麻利子（～10.12.28）、金澤裕子（10.4.1～）、町出 充（10.9.1～）
- 〔併任研究員〕 井上和秀（国立医薬品食品衛生研究所）、谷藤高子（10.11.16～、東京大学理学部）
- 〔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、高橋牧子（10.4.20～）

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

文部省特定領域研究A

「神経細胞死とその防御の分子制御」研究企画委員長

文部省特定領域研究B

「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」班員

科学技術振興調整費目標達成型脳研究

「機能的神経回路構築の分子基盤」研究管理統括

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2分野

「生体機能調節等の解明」課題責任者

（部長 高坂新一）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Inoue K, Nakajima K, Morimoto T, Kikuchi Y, Koizumi S, Illes P, Kohsaka S:
ATP stimulates Ca²⁺-dependent plasminogen release from cultured microglia.
Br J Pharmacol 123: 1304-1310, 1998
- 2) Koizumi S, Ishiguro M, Ohsawa I, Morimoto T, Takamura C, Inoue K, Kohsaka S:
The effect of a secreted form of β -amyloid-precursor protein on intracellular Ca²⁺ increase in rat cultured hippocampal neurons.
Br J Pharmacol 123: 1483-1489, 1998
- 3) Ito D, Imai Y, Ohsawa K, Nakajima K, Fukuuchi Y, Kohsaka S:
Microglia-specific localization of a novel calcium binding protein, Iba1.
Mol Brain Res 57: 1-9, 1998
- 4) Machide M, Kamitori K, Nakamura Y, Kohsaka S:
Selective activation of phospholipase C γ 1 and distinct protein kinase C subspecies in intracellular signaling by hepatocyte growth factor/scatter factor in primary cultured rat neocortical cells.
J Neurochem 71: 592-602, 1998
- 5) Nakajima K, Kikuchi Y, Ikoma E, Honda S, Ishikawa M, Liu Y, Kohsaka S:
Neurotrophins regulate the function of cultured microglia.
Glia 24 : 272-289, 1998
- 6) Morimoto T, Ohsawa I, Takamura C, Ishiguro M, Nakamura Y, Kohsaka S:
Novel domain-specific actions of amyloid precursor protein on developing synapses.
J Neurosci 18: 9386-9393, 1998
- 7) Graeber MB, Fernando L-Redondo, Ikoma E, Ishikawa M, Imai Y, Nakajima K,
Kreutzberg GW, Kohsaka S:
The microglia / macrophage response in the neonatal rat facial nucleus following axotomy.
Brain Res 813: 241-253, 1998

b. 著書

- 1) 今井嘉紀, 高坂新一 :
ミクログリアの活性化
神経細胞死と機能分子 (金澤一郎, 高坂新一編) pp76-88, (株)クバプロ, 東京, 1998
- 2) 高坂新一 :
神経の再生を促すグリア細胞
神経難病への挑戦—神経細胞を死から守るため— (第12回「大学と科学」公開シンポジウム組織委員会編) pp148-158, (株)クバプロ, 東京, 1998
- 3) 今井嘉紀, 高坂新一 :
ミクログリアの活性化と新規カルシウム結合蛋白質Iba1
別冊・医学のあゆみ 神経細胞死制御 (三須良實, 赤池昭紀編) pp145-148, 医歯薬出版 (株), 東京, 1998
- 4) Nakajima K, Ikoma E, Honda S, Kohsaka S:

Neurotrophins regulate the function of microglia.

Neural Development (Uyemura K, Kawamura K, Yazaki T eds) pp165-174, Springer, Hong Kong, 1999

5) 中嶋一行, 高坂新一 :

ミクログリア

脳と神経 分子神経生物化学入門 (金子章道, 川村光毅, 植村慶一編) pp206-215, 共立出版(株), 東京, 1999

c. 総説

1) 高坂新一 :

神経の再生とグリア

Clinical Neurosci 16: 54-57, 1998

2) Inokuchi J, Kuroda Y, Kohsaka S, Fujiwara M:

L-Threo-1-phenyl-2-decanoylamino-3-morpholino-1-propanol stimulates ganglioside biosynthesis, neurite outgrowth and synapse formation in cultured cortical neurons, and ameliorates memory deficits in ischemic rats.

Acta Biochimica Polonica 45: 479-492, 1998

3) Nakajima K, Kohsaka S:

Functional roles of microglia in the central nervous system.

HUMAN CELL 11: 141-154, 1998

d. その他

1) 高坂新一 :

座談会 脳を守るII. 再生移植治療

生体の科学 50: 18-34, 1999

2) 高坂新一 :

基礎研究推進事業平成9年度採択テーマ紹介 (その2)

バイオ&テクノ 14: 45-46, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Machide M, Kamitori K, Kohsaka S:

Selective activation of PLC γ 1 and distinct protein kinase C subspecies by hepatocyte growth factor (HGF) in cultured rat neocortical cells.

The 4th Asian Pacific Society for Neurochemistry "Neurotrophic Factor", Seoul, 6.25, 1998

2) 高坂新一 :

神経回路の再生と神経栄養因子

第21回日本神経科学学会公開シンポジウム「脳研究のUp to date~分子・細胞から心まで」, 東京, 9.23, 1998

3) 森本高子, 大澤郁朗, 高村千鶴子, 高坂新一 :

アミロイド前駆体たんぱく質によるシナプス伝達の修飾

第41回日本神経化学・第21回日本神経科学合同大会シンポジウム「神経栄養因子研究の新たな展

開」, 東京, 9.23, 1998

4) Machide M, Kohsaka S:

Intracellular signal transduction underlying neurotrophic effect of hepatocyte growth factor.
COE international symposium on plasticity and regeneration of neural network, Tokyo, 9.24, 1998

b. 国際学会

1) Kohsaka S, Nakajima K, Morimoto T, Koizumi S, Inoue K:

ATP stimulates Ca^{2+} -dependent plasminogen release from cultured microglia.

3rd European Meeting on Glial Cell Function in Health and Disease, Greece, 5.7, 1998

2) Nakajima K, Honda S, Ishikawa M, Kohsaka S:

Neurotrophins regulate the function of microglia.

3rd European Meeting on Glial Cell Function in Health and Disease, Greece, 5.9, 1998

3) Imal Y, Ohsawa K, Ito D, Kanazawa H, Kohsaka S:

Iba1, a novel EF hand calcium binding protein expressed specifically in microglia.

3rd European Meeting on Glial Cell Function in Health and Disease, Greece, 5.9, 1998

4) Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S:

The region of amyloid precursor protein responsible for promotions of neurite outgrowth and neuroblast proliferation.

6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Amsterdam, 7.18, 1998

5) Morimoto T, Ohsawa I, Takamura C, Nakamura Y, Kohsaka S:

Involvement of amyloid precursor protein in synaptogenesis and modulation of synaptic activity.

3rd Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology, Osaka, 8.26, 1998

c. 一般学会

1) 中嶋一行, 劉永茂, 本田静世, 中村泰子, 高坂新一 :

プラスミノゲンによるアストロサイトのPAI産生促進作用

第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会, 東京, 9.23, 1998

2) 神鳥和代, 町出 充, 石川正洋, 高坂新一 :

レセプター型チロシンキナーゼRYKのラット中枢神経系における発現

第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会, 東京, 9.23, 1998

3) 町出 充, 神鳥和代, 高坂新一 :

肝細胞増殖因子の中枢神経細胞種特異的作用誘導機構の解析

第71回日本生化学会大会, 名古屋, 10.15, 1998

4) 中嶋一行, 本田静世, 中村泰子, Fernando López-Redondo, 高坂新一 :

ニューロトロフィンによるミクログリアのプラスミノゲンアクチベーター産生調節

第21回日本生化学会大会, 名古屋, 10.16, 1998

5) 本田静世, 中嶋一行, Fernando López-Redondo, 今井嘉紀, 高坂新一 :

GDNFによるミクログリアの機能調節

第3回グリア研究会, 大阪, 11.28, 1998

12. 免疫研究部

1. 研究部一年の歩み

平成10年度に研究に携わったのは、松田義弘（室長）、宮澤仁志（センター研究員）、川村則行（併任研究員；精神保健研究所室長）、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、研究補助に古沢雅子が参加した。長年にわたって免疫研究部を支えてこられた室長の松田義宏博士が平成11年3月12日に急逝されたのは、大きな悲しみであった。松田博士は近年ミエリン関連糖タンパク質(MAG)の機能と遺伝子発現機序の解析に精力を傾けてこられた。これからが期待されていた矢先のことであり、部員はもとより研究所員全員にとり大きな損失である。ご冥福を祈りたい。

本年度の研究の概要は以下のように概括される。

1) 松田、小糸、清水は、様々なMAGの細胞内構造変異体を作製し、神経との接着刺激によるMAGの細胞内領域に結合する分子を検索し、情報伝達経路とミエリン形成の関連を検討した。未分化オリゴデンドロサイトに特異的に発現する新規のMAG mRNA, 5'-deleted MAGを見出し、オリゴデンドロサイトの分化制御に関わる可能性を示唆した。また、5'-deleted MAGから翻訳されると予想される短縮型蛋白質を検出し、この構造ならびにオリゴデンドロサイトの分化制御機構を含めた生理的意義について研究を進めた。

2) 坪井、宮澤、川村は、細胞性免疫を調節する中枢神経系の一つとして注目されている外側視床下部(LH)と脾臓ナチュラルキラー(NK)細胞活性の連関を動物モデルを用いて検討している。平成10年度はLHの破壊に伴って脾重量が著明に減少すること、この脾臓の縮小に脾細胞のアポトーシスが関与している可能性を明らかにした。従来から知られている液性因子による免疫細胞のアポトーシスと異なり、交感神経の刺激によって引き起こされている可能性を示唆した。川村はNK活性、サイトカイン産生を指標にして、ヒトにおける神経免疫連関についてのこれまでの仕事を継続した。

長年にわたって研究に取り組んできた小糸寿美さんは、新年度より大学院に入学し大阪大学蛋白質研究所蛋白質代謝部門で研究を続けることとなった。また清水千草さんは、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科細胞構造学講座へ、坪井宏仁氏は愛知医科大学衛生学教室へ研究の場を移し、今年度をもって当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 鏡二郎)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Kawamura N, Tamura H, Obana S, Wenner M, Ishikawa T, Nakata A, Yamamoto H :
Differential effects of neuropeptides on cytokine production by mouse helper T cell subset.
Neuroimmunomodulation 5: 9-15, 1998
- 2) Iimori H, Kawamura N, Wenner M, Murakami M, Yamamoto H.:
Lateral hypothalamus modulates the intrinsic splenic natural killer cell activity in rats.
Neuroimmunomodulation 5: 221-225, 1998
- 3) 山村 隆 :
SSCP法で見た多発性硬化症の増悪
神経内科 49 (suppl. 1) : 84-85, 1998
- 4) 山村 隆 :
SSCP法による多発性硬化症免疫病態の解析
神経免疫学 7: 24-25, 1999
- 5) 山村 隆 :
多発性硬化症の病態と感染因子の影響
臨床神経学 39: 24-25, 1999

b. 著書

- 1) Matsuda Y, Koito H, Shimizu C:
Characterization of binding of myelin-associated glycoprotein with neuronal cells.
Keio University Symposia for life science and medicine Vol 2. Springer-Verlag, Tokyo, 1998
- 2) 山村 隆, 張 本寧 :
NK, NKT細胞による自己免疫性脳炎の調節
Annual Review 免疫 1999, 中外医学社, pp300-306, 1998

c. 総説

- 1) 山村 隆 :
調節細胞研究から多発性硬化症治療へ
医学のあゆみ 185: 937-940, 1998
- 2) 山村 隆 :
NK細胞による免疫制御
免疫Immunology Frontier 8: 290-293, 1998
- 3) 山村 隆 :
NK細胞, NKT細胞と自己免疫病
最新医学 53: 2724-2727, 1988
- 4) 山村 隆 :
免疫性神経疾患におけるT細胞レセプターの解析
Brain Medical 10: 17-22, 1998
- 5) 山村 隆 :
NK細胞と神経免疫疾患

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 山村 隆 :

多発性硬化症の病態と感染因子の影響

第39回日本神経学会シンポジウム-2 感染と免疫の関連. 京都, 5.21, 1998

2) Yamamura T:

Regulation of EAE by NK and NKT cells.

International Symposium "Immunoregulation and Multiple Sclerosis - Basic Understanding and Therapeutic Implications" Supported by Japan MS Society, Kodaira, 11.18, 1998

3) 山村 隆 :

SSCP法による多発性硬化症免疫病態の解析.

第11回日本神経免疫学会シンポジウム“日本における多発性硬化症の臨床的・免疫学的多様性”, 東京, 2.17, 1999

b. 国際学会

1) Matsuda Y, Koito H:

A novel myelin-associated glycoprotein expression on the early stages of mouse brain development.

28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Los Angeles, 11.11, 1998

c. 一般学会

1) 松田義宏, 清水千草, 小糸寿美 :

myelin-associated glycoprotein のニューロン結合におけるガングリオシドの作用

第21回日本神経科学, 第41回神経化学合同大会, 東京, 9.21, 1998

2) 松田義宏, 清水千草, 小糸寿美 :

マウスoligodendrocyte分化段階におけるmyelin-associated glycoprotein の発現

第21回日本神経科学, 第41回神経化学合同大会, 東京, 9.22, 1998

3) 松田義宏, 小糸寿美, 清水千草 :

マウス脳初代培養細胞におけるmyelin-associated glycoproteinの発現

第71回日本生化学会, 名古屋, 10.15, 1998

4) 宮澤仁志, 松田義宏, 山元 弘 :

マウスHS9遺伝子の転写調節領域の解析

第21回日本分子生物学会総会, 横浜, 12.16.1998

d. その他

1) 松田義宏, 小糸寿美, 清水千草 :

マウスMAGアイソフォームの神経突起伸展促進作用

グリア研究会, 大阪, 11.1998

2) Yamamura T:

Regulation of autoimmune encephalomyelitis by natural killer and natural T cells.

Seminar at Stanford University, Department of Microbiology and Immunology.
Stanford, 4.17, 1998

3) Yamamura T :

Regulation of autoimmune disease. The role of natural killer and natural T cells.
Neuroimmunology Seminar Series at Center for Neurologic Diseases. Harvard Medical
School. Boston, 4.24, 1998.

4) Yamamura T:

T cell repertoire to proteolipid protein in multiple sclerosis.
Neuroimmunology Seminar Series at Center for Neurologic Diseases. Harvard Medical
School. Boston, 8.21, 1998

5) Yamamura T :

Regulation of autoimmune encephalomyelitis by natural killer and natural T cells.
Seminar at The Biomedical Research Centre, University of British Columbia. Vancouver,
8.28, 1998

6) Yamamura T :

Autoimmune T cell responses in EAE and MS.
Neuroimmunology Seminar Series at Center for Neurologic Diseases. Harvard Medical
School. Boston, 3.19, 1999.

13. 遺伝子工学研究部

1. 研究部一年の歩み

平成10年度は、遺伝子工学研究部にとって、過渡期と位置づけられよう。平成10年4月から大阪大学細胞生体工学センター教授を本務としていた鍋島は、同年10月より、京都大学大学院医学研究科病理系腫瘍生物学講座教授に就任し、11年3月まで本研究部長を兼任した。

一方、鍋島と共に、本研究部の華やかで、しかも実質のある歴史を形作ってきた松崎は、東北大学加齢研の教授に、藤沢は東京都臨床研に転出した。研究リーダーの転出に伴い、多くの研究者がそれぞれの新天地を求めた。従って、平成10年度、本研究部に残って、実質的に研究を継続したのは、2階の研究室の浜グループと、5階の研究室の武田グループである。

浜室長らは、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が、今年度はsif 遺伝子産物(SIF)のシナプスにおける機能を主に追及してきた。SIFがRhoファミリーGRPaseの一員であるRacに対する活性化因子であることを生化学的に示し、シナプスに局在することを明らかにした。このSIFは細胞接着因子と共に神経伝達のアクティブゾーンの周縁部に特殊化した領域(perி-active zone)を形作り、そこでシナプス形成を調節するという結果を得た。さらにこの領域がアクティブゾーンとセットでシナプスの基本的な構造単位を成しているという示唆を得た。一方、SIFとは異なるRhoファミリーGTPase活性化因子としてDRIOを同定し、この分子が神経細胞の細胞体から軸索にかけて広く分布することを見出し、その変異株では神経回路に異常が生じることを明らかにした。

武田室長らは、二つの方向で研究を進展することができた。ノックアウトマウスの作成による筋ジストロフィーの病態解明の研究では、ジストロフィン結合蛋白質の一つ、 α 1-syntrophin 遺伝子のノックアウトマウスの作製により、 α 1-syntrophin が neuronal type Nitric oxide synthase (nNOS) と結合することを始めて in vivo で明らかにすることができた。その後の研究で α 1-syntrophin は、膜のチャンネル分子やレセプターのアンカーであることが明らかとなり、内外の研究者との共同研究が幾つか始まっている。一方、同グループに科せられた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の研究については、アデノウイルスベクターを用いた骨格筋への遺伝子導入を確立したことに引き続き、Pittsburgh大学のDr.Xiaoとの共同研究により、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた骨格筋への遺伝子導入についても、実験系を確立することができた。これらの研究を背景として、武田室長は平成10年6月発足した厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究班「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」の主任研究者に就任した。

平成10年度転出者

鍋島陽一（京都大学大学院へ）

松崎文雄（東北大学加齢研へ）

藤沢淳子（東京都臨床研へ）

黒尾 誠（ダラスへ）

粟崎 健（岡崎共同研究機構基生研へ）

中越英樹（東京工業大学へ）

猪部 学（北海道大学へ）

増田浩明（ダラスへ）

高越奈緒美（機能研究部へ）

酒井良子（理化学研究所へ）

平成10年度転入者

保坂幸男（中通病院）

横田俊文（東京大学大学院理学系研究科修士課程）

織原美奈子（東京大学大学院理学系研究科博士課程修了）

斉藤麻衣（東京農工大学農学系研究科修士課程修了）

（併任部長 鍋島 陽一）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Yuasa K, Miyagoe Y, Yamamoto , Nabeshima Y, Dickson G, Takeda S :
Effective restoration of dystrophin-associated proteins in vivo by adenovirus-mediated transfer of 3.7 kb truncated dystrophin cDNA.
FEBS Lett 425: 329-336, 1998
- 2) Sakamoto K, Nakamura H, Takagi M, Nabeshima Y, Takeda S, Katsube K :
Ectopic expression of lunatic Fringe leads to downregulation of Serrate-1 in the developing chick neural tubes; analysis using in ovo electroporation transfection technique.
FEBS Lett 426: 337-341, 1998
- 3) Yoshida K, Nakamura A, Yazaki M, Ikeda S, Takeda S :
Insertional mutation by transposable element, L1, in the DMD gene results in X-linked dilated cardiomyopathy.
Hum Mol Genet 7: 1129-1132, 1998
- 4) Hagiwara Y, Ishii A, Nonaka I, Kikuchi T, Takeda S :
Fiber-type-dependent expression of adenovirus-mediated transgene in mouse skeletal muscle fibers.
Acta Neuropathol (Berl) 96: 228-232, 1998
- 5) Kameya S, Miyagoe Y, Nonaka I, Ikemoto T, Endo M, Hanaoka K, Nabeshima Y, Takeda S :
 α 1-syntrophin gene disruption results in the absence of neuronal-type nitric oxide synthase at the sarcolemma, but does not induce muscle degeneration.
J Biol Chem 274: 2193-2200, 1999
- 6) Nakamura A, Minami N, Kamitani T, Kamakura K, Arahata K, Takeda S :
A novel Sac I RFLP in the 3' untranslated region of the myotonin protein kinase gene
J Hum Genet 44: 135-137, 1999
- 7) Hoshino M, Suzuki E, Miyake T, Sone M, Komatsu A, Nabeshima Y, Hama C:
Neural Expression of Hikaru Genki Protein during Embryonic and Larval Development of *Drosophila melanogaster* .
Dev Genes Evol 209: 1-9, 1999

b. 著書

- 1) 武田伸一 :
遺伝子治療, 筋ジストロフィーはここまでわかった Part 2, 筋ジストロフィー研究連絡協議会, pp 205-216, 1999

c. 総説

- 1) 武田伸一 :
筋ジストロフィーの遺伝子治療—遺伝子治療はどうなるか—
難病と在宅ケア 4 : 11-14, 1998

d. その他

1) 武田伸一 :

国立試験研究機関紹介 国立精神・神経センター神経研究所 遺伝子工学研究部・機能修復解析室
Bio & Techno 13 12-14, 1998.

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 武田伸一 :

遺伝子治療はどうなるか

（幼）筋ジス協会シンポジウム 21世紀の医療 東京, 5.23, 1998

2) 武田伸一, 湯浅勝敏, 山本寛二, 宮越友子 :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究

第15回小児神経筋懇話会 東京, 8.22, 1998

3) Takeda S, Yuasa K, Yamamoto K, Miyagoe Y, Nabeshima Y

Adenovirus-mediated gene transfer of 3.7 kb truncated dystrophin cDNA into mdx skeletal muscle.

IX International Congress of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 9.1, 1998

4) Takeda S :

Dystrophin and its isoform.

IX International Congress of Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 9.2, 1998

5) 武田伸一

ノックアウトマウスを用いたジストロフィン結合・関連蛋白質の研究

筋ジス第1班ワークショップ「筋ジストロフィーの本態解明へのストラテジー」伊香保町, 2.5, 1999

6) 浜 千尋 :

ショウジョウバエの神経系で発現するRhoファミリーGTPase活性化因子

第71回日本生化学会大会シンポジウム, 名古屋, 10.15, 1998

7) 浜 千尋 :

神経細胞の形態的分化を制御する情報伝達経路

戦略的基礎研究「脳を知る」シンポジウム, 大阪, 12.11, 1998

b. 国際学会

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

Effective restoration of Dystrophin-associated proteins in vivo by adeno-virus-mediated transfer of 3.7kb truncated dystrophin cDNA.

American Society of Gene therapy 1st Annual Meeting, Seattle, Washington, 5.28, 1998

2) 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 lama2 gene.

IX International Congress on Neuromuscular Diseases. Adelaide, Australia; 9.2, 1998

3) Sone M, Hoshino M, Suzuki E, Awasaki T, Fukada M, Kuroda S, Kaibuchi K, Nabeshima Y, Hama C :

Still life is a Rac-specific GDP-GTP exchanger localized in synaptic terminals of Drosophila.

c. 一般学会

- 1) 大越教夫, 星野幸子, 石井亜紀子, 庄司進一, 亀谷修平, 武田伸一 :
ヒト生検筋を用いた筋壊死・再生過程における dystrophin, $\alpha 1$ syntrophin, NOSの局在
第39回日本神経学会総会 京都, 5.20, 1998
- 2) 星野幸子, 石井亜紀子, 大越教夫, 庄司進一, 亀谷修平, 武田伸一 :
骨格筋壊死・再生過程における dystrophin, $\alpha 1$ syntrophin, NOSの局在の検討
第39回日本神経学会総会 京都, 5.20, 1998
- 3) 勝部憲一, 鈴木美輝子, 月田香代子, 坂本啓, 高木実, 武田伸一 :
分裂後神経芽細胞特異的に発現するMAP遺伝子Nauは軸索伸長に関与し, 転写産物の細胞内輸送がある
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.18, 1998
- 4) 坂本啓, 高木実, 武田伸一 :
トリ神経管におけるDelta-1, Serrate-1の発現調節機構の解析
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.16, 1998
- 5) 猪部学, 勝部憲一, 鍋島陽一, 武田伸一 :
マウスDishevelledホモログ会合分子EPS8の機能解析
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.17, 1998
- 6) 中川雅裕, 宮越友子, 埜中征哉, 波利井清紀, 武田伸一 :
ラミニン $\alpha 2$ 鎖ノックアウトマウスの末梢神経におけるラミニンとインテグリン分子の発現解析
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.16, 1998
- 7) 宮越友子, 中川雅裕, 埜中征哉, 花岡和則, 武田伸一 :
ジーンターゲットングによるlaminin $\alpha 2$ chain の中枢神経系における発現と機能の解析
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.18, 1998
- 8) 湯浅勝敏, 山本寛二, 宮越友子, Juan Li, Xiao Xiao, 武田伸一 :
アデノ随伴ウイルス (AAV) 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21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.16, 1998
- 9) 山本寛二, 湯浅勝敏, 保坂幸男, 武田伸一 :
アデノウイルスベクター導入によるmdxマウス骨格筋の表現型の改善
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.16, 1998
- 10) 曾根雅紀, 鈴木えみ子, 星野幹雄, 深田正紀, 黒田真也, 貝淵弘三, 鍋島陽一, 浜千尋 :
Still life-Racカスケードのシナプスにおける役割
第21回日本神経科学, 第41回日本神経化学合同大会 東京, 9.22, 1998
- 11) 星野幹雄, 曾根雅紀, 深田正紀, 黒田真也, 貝淵弘三, 鍋島陽一, 浜千尋 :
ショウジョウバエSIF蛋白質の新規マウスホモログSTEFの同定と解析
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.18, 1998
- 12) 曾根雅紀, 鈴木えみ子, 星野幹雄, 深田正紀, 黒田真也, 貝淵弘三, 鍋島陽一, 浜千尋 :
前シナプスの特殊化した領域に局在するStill life-Rac経路の機能
第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.18, 1998

- 13) 栗崎健, 酒井良子, 鍋島陽一, 浜千尋 :

Drosophila胚中枢神経系において発現するdrio遺伝子は新規のRhoファミリーGタンパク質GDP/GTP交換因子と予想されるタンパク質をコードする

第21回日本分子生物学会年会 横浜, 12.18, 1998

- 14) Takeda S, Yuasa K, Yamamoto K, Miyagoe Y, Nabeshima Y :

Improvement of the dystrophic phenotype of mdx mice by adenovirus-mediated gene transfer of 3.7 kb truncated dystrophin cDNA.

The 4th Annual Meeting of The Japan Society of Gene Therapy.

Tokyo, 6.5, 1998

C. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 山本寛二, 湯浅勝敏, 宮越友子 :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療に関する基盤的研究: mdx マウス骨格筋におけるアデノウイルスベクター感染後のUtrophin の発現による表現型の改善

厚生省精神・神経疾患研究委託費 「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究班」平成10年度班会議 東京, 12.11, 1998

- 2) 武田伸一, 湯浅勝敏, 山本寛二, 宮越友子, Xiao Xiao :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療に関する基盤的研究: アデノ随伴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

厚生省精神・神経疾患研究委託費 「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究班」平成10年度班会議 東京, 12.11, 1998

- 3) 吉田邦広, 中村昭則, 矢崎正英, 池田修一, 武田伸一 :

肢帯型筋ジストロフィー兄妹例における筋病理学および分子生物学的検討

厚生省精神・神経疾患研究委託費 「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法に関する研究班」平成10年度班会議 東京, 12.4, 1998

- 4) 武田伸一 :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療研究の現況

厚生省精神・神経疾患研究委託費 「筋ジストロフィー」平成10年度総合班会議 東京, 1.22, 1999

- 5) 浜 千尋 :

神経回路形成におけるRho類似GTPaseカスケードの役割

文部省特定領域研究 (A) 「神経回路の機能発達」 千葉, 8.19, 1998

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・筋疾患の発症機序の解析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。現在行なっている主なテーマは疾患モデル動物の分子遺伝学的研究とその病態解析、ウイルス性神経疾患の分子生物学的機序、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。

CC (cerebellar calcification)ラットは小脳変性症を示す自然発症病態動物である。生後早期よりPurkinje細胞に石灰が沈着し、加齢とともにこの細胞が脱落消失する。脳内に石灰が沈着する変性症はヒト疾患でも知られており、現在比較病態解析を進めている。糖原病II型はacid α -glucosidase(GAA)の欠損による遺伝性糖代謝病であり、Pompe病と総称される。我々はウズラのGAAcDNAのクローニングと塩基配列を決定し、糖原病II型ウズラ(AMDウズラ)がPompe病と同一の遺伝子異常により発症することを報告した。本年度は昨年度に続きDuke大学医学部と岡山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ウズラへの直接投与を試みた。合成酵素を頸静脈投与されたAMDウズラの心臓、肝臓、骨格筋のグリコーゲンは著減し、病変も著しく改善していた。この動物実験で得られた結果を参考にして、Pompe病患者の臨床試験が行われている。

神経親和性マウス肝炎ウイルス(MHV)変異株(srr)の感染性について検討した。srrのMHV感受性マウス由来リセプター発現細胞(BHK-R1)への感染は、親株同様高かったが、MHV抵抗性SJMマウス由来リセプター発現細胞(BHK-R2)への感染は低かった。この感染性の差はMHVがリセプター結合後、ウイルスのRNA合成までの感染初期に原因があることを明らかにした。

筋疾患の原因・病態機序の解明および治療法開発を目指し、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は筋ジストロフィーとの関係が推定されていたが、昨年、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、カベオリン-3欠損による筋ジストロフィーモデルマウス作成を研究課題としてマウスのカベオリン-3遺伝子クローニングおよび変異遺伝子の構築を実施した。

人事の面では、市原伸恒(CCラット小脳の石灰沈着とAMDウズラの骨格筋病変)と松山州徳(MHVのS蛋白受容体の分子生物学)が流動研究員として研究を継続した。関根真紀がセンター研究員として5月1日から7月31日まで遺伝子解析に参加した。中林 修は文部省学振特別研究員としてニワトリの生殖腺の発生分化とホルモン受容体との関連性についての研究を行なった。疾患モデル動物を用いた医療・生物学的研究は病気の発症機序を明らかにするのみならず、AMDウズラの酵素補充実験で得られたように、病気の治療法の開発にとってもますます重要性を増している。

(部長 菊池建機)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Yang HW, Kikuchi T, Hagiwara Y, Mizutani M, Chen YT, Van Hove JLK:
Recombinant human acid α -glucosidase corrects acid α -glucosidase-deficient human fibroblasts, quail fibroblasts, and quail myoblasts.
Pediatric Res 43: 374-380, 1998
- 2) Kikuchi T, Yang HW, Pennybacker M, Ichihara N, Mizutani M, Van Hove JLK, Chen YT:
Clinical and metabolic correction of Pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail.
J Clin Invest 101: 827-833, 1998
- 3) Tsujino S, Kinoshita N, Tashiro T, Ikeda K, Ichihara N, Kikuchi H, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N :
Adenovirus-mediated transfer of human acid maltase gene reduces glycogen accumulation in skeletal muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency.
Hum Gene Therapy 9:1609-1616, 1998
- 4) Hagiwara Y, Ishii A, Nonaka I, Kikuchi T, Takeda S :
Fiber-type-dependent expression of adenovirus-mediated Transgene in mouse skeletal muscle fibers.
Acta Neuropathol 96: 228-232, 1998
- 5) Sakai Y, Nakabayashi O, Kikuchi T, Wada K :
Identification of break points in mutated pmp-22 gene in a new trembler (TR-Ncnp) mouse.
Neurosci 88: 989-991, 1999
- 6) Saeki K, Ohtsuka N, Taguchi F :
Isolation and characterization of murine coronavirus mutants resistant to neutralization with soluble receptors.
Adv Exp Med Biol 440: 11-16, 1998
- 7) Ohtsuka N, Yamada YK, Saeki K, Taguchi F:
Differential receptor-functionality of the two distinct receptor protein for mouse hepatitis virus.
Adv Exp Med Biol 440: 77-80, 1998
- 8) Yamada YK, Takimoto K, Yabe M, Taguchi F :
Requirement of proteolytic cleavage of the murine coronavirus MHV-2 spike protein for fusion activity.
Adv Exp Med Biol 440: 89-93, 1998
- 9) 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
日本疾患モデル学会記録 14 : 52, 1998

b. 著 書

- 1) Nomura Y, Ueda S, Kikuchi T, Kudow S :
The 2-week toxicology study of recombinant human acid α -glucosidase in Japanese quail.
CATO Research report, Durham, USA, 1998

c. 総 説

- 1) 菊池建機, 和田圭司 :
Charcot-Marie-Tooth 1A病
Molecular Medicine 36: 91-95, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 菊池建機 :
神経・筋疾患モデル動物の医学・生物学研究への応用
名古屋大学生物分子応答研究センターセミナー, 名古屋, 12.18, 1998
- 2) 菊池建機 :
疾患モデル動物の医療研究への応用
日本臓器株式会社セミナー, 大阪, 12.21, 1998
- 3) 安藤洋介, 市原伸恒, 竹下成人, 藤本和則, 永田真有美, 清水美幸, 菊池建機 :
Cerebellar Calcification ラットの病理形態学的特徴と原因遺伝子のマッピング
ラット研究者会議, 京都, 3.2, 1999
- 4) 田口文広 :
マウス肝炎ウイルスの病原性を規定するウイルス側及び宿主側因子の解析
文部省科学研究費「企画」公開シンポジウム, RNAウイルス研究の新展開, 瀬戸市, 10.30, 1998

b. 国際学会

- 1) Kikuchi T, Yang HW, Pennybacker M, Ichihara N, Mizutani M, Van Hove JLK, Chen YT:
Clinical and metabolic correction of Pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail.
International Conference on Prospects in the Treatment of Rare Diseases, Trieste, Italy, 7.3, 1998
- 2) Tsujino S, Kinoshita N, Tashiro T, Ikeda K, Ichihara N, Kikuchi H, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N:
Adenovirus-mediated transfer of human acid maltase gene reduces glycogen accumulation in skeletal muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency.
9th International Congress on Neuromuscular Diseases, Adelaide, Australia, 8.31, 1998
- 3) Kikuchi T, Nakabayashi O, Setsuie R, Sekine M, Ichihara N:
Acid-maltase deficient quail carries a single base pair deletion in exon 7 in GAA1 gene.
3rd International Workshop of the Acid Maltase Deficiency, Bethesda, U.S.A., 12.3, 1998
- 4) Hagiwara Y, Nishina Y, Ishihara T, Nonaka I, Yorifuji H, Kikuchi T :
Expression of caveolin-3 and caveolin-1 in skeletal, cardiac and smooth muscles.

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微細構造学的変化
第45回日本実験動物学会総会, 松本, 5.30, 1998
- 2) 中林 修, 國田竜太, 節家理恵子, 関根真紀, Wu JY, 萩原康子, 水谷 誠, Pennybacker M,
Chen YT, 菊池建機 :
糖原病Ⅱ型ウズラにおけるGAA遺伝子の構造解析
第21回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.19, 1998
- 3) 田口文広, 大塚信久 :
マウスのMHV感受性を決定するMHVリセプター遺伝子について
第45回日本実験動物学会, 松本, 5.30, 1998
- 4) 松山州徳, 田口文広 :
神経親和性マウス肝炎ウイルスの低結合性リセプター (MHVR2) 発現細胞への感染
第2回日本神経ウイルス研究会, 東京, 9.24, 1998
- 5) 大塚信久, 池田秀利, 田口文広 :
野性マウスでのマウス肝炎ウイルスリセプター遺伝子型の分布
第2回日本神経ウイルス研究会, 東京, 9.24, 1998
- 6) 松山州徳, 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低感受性リセプター (MHVR2) 発現
細胞へ感染
第46回日本ウイルス学会, 東京, 10.14, 1998
- 7) 田口文広, 嶋崎洋子 :
マウス肝炎ウイルスS蛋白の細胞融合活性に関するエピトープについて
第46回日本ウイルス学会, 東京, 10.14, 1998
- 8) 山田靖子, 矢部美機子, 田口文広 :
マウスコロナウイルスS蛋白のアミノ酸置換による病原性の変化について
第46回日本ウイルス学会, 東京, 10.14, 1998
- 9) 大塚信久, 池田秀利, 田口文広 :
野性マウスにおけるマウス肝炎ウイルスリセプター遺伝子型の分布
第46回日本ウイルス学会, 東京, 10.14, 1998
- 10) 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, 安藤洋介 :
小脳に石灰沈着を示すTopラット —その2—
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10年度班会議 東京, 12.10, 1998
- 2) 萩原康子, 依藤 宏, 仁科裕史, 埜中征哉, 石原傳幸, 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ー

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理学的基礎研究班」平成10年度班
会議，東京，12.10, 1998

3) 辻野精一，菊池建機：

ウイルスベクターを用いた代謝性筋疾患の遺伝子治療の基礎的研究

厚生省精神・神経疾患研究委託費「遺伝子性筋疾患の根本治療への基礎研究班」平成10年度班
会議，東京，12.11, 1998

15. 実験動物管理室

1. 管理室一年のあゆみ

1) 実験動物研究施設では、空調機の経年劣化に伴い24時間系統5機(AHU-2,AHU-3,AHU-4,AHU-5,AHU-6)を全面的に改修した。また、レヒーター用温水配管の目詰まりやバルブモーターの故障で室温調整が不可能となっていた飼育室5室についても緊急に修理した。残る8時間系統AHU-1機と全熱交換機についても上記と同様に経年劣化が進んでおり改修が必要である。

1998年10月27日、微生物モニターリング検査の結果、飼育室309号室でニューモシスティスカリニ(Pneumocystis carinii)及び緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)が検出された。P. cariniiは通常不顕性であるが免疫不全動物(マウス、ラット、モルモット等)に感染すると発症し死亡する。今回感染が確認された309号室及び309号室に隣接する308,310号室にはRAG2ノックアウトマウスなどの免疫不全動物が飼育されていたため、全ての動物を319号室へ移し隔離した。感染事故処理としては、3室(308,309,310号室)は直ちにホルマリン消毒し新たなSPFマウスの受入れ準備のため整備した。汚染動物は、貴重な系統は直ちに外部へ微生物クリーニングを依頼した。また、実験を継続する動物については2次感染を防止するため厳重な隔離飼育を実施した。

1998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。これら動物の飼育管理にはジェーエーシー派遣飼育技術者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た。

1. 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ついて検討した。胚の凍結保存では、ダウン症モデルマウスTs-65Dn系やFabry病モデルの α -galA欠損マウスGAA系、腎糸球体不全マウスFGS/Nga系を新たに加えて、計20系統から5,501個の2細胞期胚が保存された。

2. 財神奈川科学技術アカデミー近藤「冬眠制御」プロジェクト：冬眠動物シマリス(Tamias sibiricus asiaticus)の室内繁殖について検討した。恒温恒湿の環境下で飼育したシマリスは、室内で交尾が確認され、さらに、体重、性周期(仮設)および皮下体温の変動が野性シマリスのライフサイクルとほぼ一致しており、室内での繁殖の可能性が示唆された。

(管理室長 松崎哲也)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Matsuzaki T, Saito M, Sakai A, Matsumoto T, Ganzorig S, and Maeda Y :
Rearing of plateau pika (*Ochotona daurica*) captured in Mongolia.
Exp Anim 47 : 203-206, 1998

B. 学会発表

a. シンポジウム

- 1) 松崎哲也, 田谷順子 :
実験動物としての開発：ナキウサギの繁殖生理—ナキウサギの生理学的特性高地・寒冷適応モデル
動物としての実験動物化をめざして—
第76回日本生理学会大会, 長崎, 3.30, 1999

b. 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—ハムスター心筋および骨格筋細胞膜微細構造の比較検討 (第2報)
第39回日本神経学会総会, 京都, 5.20, 1998
- 2) 中江良子, Peter J. Stoward, 松崎哲也 :
Localization of succinate and lactate dehydrogenase activities in mdx skeletal muscle fibres.
第40回歯科基礎医学会総会, 名古屋, 10.18, 1998
- 3) 松崎哲也, 松崎香苗, 早坂久美, 三好敏保 :
スンクス(*Suncus murinus*) の人工受精の試み
第30回成長談話会, 伊勢崎, 11.1, 1998

C. 班会議発表

- 1) 若山吉弘, 渋谷誠二, 鬼木弘明, 松崎哲也, 桒中征哉 :
ジストロフィン遺伝子exon52ノックアウトマウス骨格筋細胞膜微細構造の解析—mdxマウスとの比
較検討—
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法に関する
研究班」平成10年度班会議, 東京, 12.4, 1998.
- 2) 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10年度研究報告会, 東京, 2.24, 1999

16. ラジオアイソトープ管理室

1. 管理室一年のあゆみ

ラジオアイソトープ管理室は、平成2年10月に発足し、今澤正興がこれまで室長として任に当たっている。当管理室は、本研究所RI施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事の動きとしては、平成6年以来キャピラリー電気泳動をはじめとする研究開発業務と安全管理業務の一部を担当してきた畑中由利子が、3月をもって退職した。そのほかはこれまで通り、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、小林悦子と西村桂子があつたっている。

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ている。本年度の施設管理上の改善点としては、本館施設開設以来問題となっていた、RI排気口からの騒音の地域住民への影響を消音器の付加工事により解消できたことである。さらに、RI有機廃液の焼却に関して、燃烧排ガス中のダイオキシンの濃度の測定を行い、健康に全く影響のないレベルであることを明らかにできた。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（151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、RI使用量における特徴としては、最近まで続いてきた使用量の増大傾向が一昨年度頭打ちとなり、昨年度3割近く減少していたが、本年度は昨年度とほぼ同様であった。その中で、H-3が増大し、P-32が若干減少した。

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、これまで行ってきた脳組織中のDL-アミノ酸の高感度分析法の改良を検討し、すべてのアミノ酸に適応可能とした。その結果を第18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

B. 学会発表

a. シンポジウム

1) 今澤正興, 畑中由利子 :

バンコマイシンを光学識別剤としたミセル動電クロマトグラフィーによるNDA誘導体化D-, L-アミノ酸の分離

第18回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 福岡, 12.10, 1998

Ⅲ 委 員 会

実験動物施設管理委員会

平成10年4月に空調機5台を更新し、12月にはりヒーター作動不良に伴い、冷温水配管修理工事を行った。また、オートクレーブ（2階）がしばしば故障するため、小型機種2台の設置を要望することとなり、それに伴う飼育室の配置替えや維持費の受益者負担等について補佐会で原案を作製することとなった。自動給水装置の漏水事故が4月に発生し、年度末に漏水防止タイマーを取り付けた。施設は1987年4月の開所以来12年が経過し、空調システムやオートクレーブ等の基幹機器に劣化にともなう故障が出始めている。本年度は大きな感染事故はなかったが、10月の微生物検査で、309号室の免疫不全マウスでPneumocystis cariniiが検出された。委員会は今後のこの種の動物を使った実験を考慮し、発症コロニーをクリーニングすることにした。また、委員会は外部機関からの動物搬入への対応は、感染予防の立場から重要であるとの認識を再確認し、国内の生産業者・研究機関から搬入する場合と外国から搬入する場合とに分けて申しあわせ事項を作成した。

(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

登録人数：151名（昨年度：167名）

使用RI量：昨年度とほぼ同様であった（平成9年度は平成8年度の約73%へと減少傾向が認められた）。（別紙参照）

新規購入機器：補正予算によりバイオイメージングアナライザーBAS2500（富士フィルム）が本館、2号館施設に1台ずつ購入・設置された（これまでのBAS2000を更新した。解像度が100μmから50μmへ、2倍となった。）。

施設・設備等：本館開設以来、屋上のRI施設排気口からの騒音の地域住民への影響が問題となっていたが、7月に排気口への消音器の付加工事を完了し、この問題を解決した。

神経研究所RI年間使用量

(単位 MBq)

核種	本館		2号館		合計	
	平成9年度	平成10年度	平成9年度	平成10年度	平成9年度	平成10年度
³² P	3,076.97	2,052.90	1,486.59	1,689.77	4,563.56	3,742.67
³ H	858.93	1,543.74	202.65	114.64	1,061.58	1,658.38
³⁵ S	591.18	560.52	79.99	170.20	671.17	730.72
¹⁴ C	3.11	0.30	38.85	6.00	41.96	6.30
⁵¹ Cr	48.37	4.02	0.00	0.00	48.37	4.02
¹²⁵ I	56.83	2.94	0.46	0.00	57.29	2.94
⁴⁵ Ca	1.39	0.00	0.00	0.00	1.39	0.00

放射線業務従事者数（年度末月人数）

平成9年度	167人
平成10年度	151人

(RI委員会委員長 高坂新一)

電顕委員会

設置されている電子顕微鏡は透過型H7000、H700、H600と走査型S700、S430である。しかし、最も新しいH7000もすでに10年を経過し、いずれも故障が目立ち始めている。特に平成10年度においてH600とS700に大規模な修理が必要となり、当初予算をかなりオーバーした。一方、走査型電顕の使用頻度は低く、S430は電源OFFの状態とした。電子顕微鏡やマイクロトームのメンテナンスは、外来研究員の小塚芳道博士が行っている。

画像のデジタル化、情報ネットワーク等に対応し、免疫電顕、元素等の分析可能な電子分光型分析電子顕微鏡をH700の更新機種として申請している。今後より広範囲な研究に応用されることが期待できる。

(電顕委員会委員長 荒畑 喜一)

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。一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今後も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、委員会委員は今年度は高橋慶吉(安全主任者)、木村一郎(外部委員)、桜川宣男、西川 徹、中川晃一郎と和田であった。

(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。本年も研究者より提出された動物実験計画を詳細に審議した。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、すべて適切であり、承認された。また、平成10年11月9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、高橋総長から動物慰霊祭の挨拶、小沢神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参列者によって、献花、献杯が心を込めて行われた。なお、委員会委員長については平成10年9月末までは高嶋幸男が担当し、平成10年10月からは和田圭司が担当することになった。その他の委員は今年度は松崎哲也、桜川宣男、田平 武、高坂新一、菊池建機、田口文広、中川晃一郎であった。

(動物実験倫理問題検討委員会委員長 和田圭司)

感染実験安全委員会

平成10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：小沢 鎮二郎(所長)

委員：田平 武(疾病研究第六部部長) 菊池 建機(モデル動物開発部部長)
松崎 哲也(実験動物管理室室長) 加茂 功(微細構造研究部室長)
田口 文広(モデル動物開発部室長)

下記の平成10年度の感染実験の申請に関して、平成10年4月24日に行われた委員会により審査され全て承認された。これらの実験は、事故もなく無事行われた。

平成10年度申請病原体と申請研究部

病原体 申請研究部

Adeno-associated virus (AAV)	: 遺伝子工学研究部
Baculovirus	: モデル動物開発部
EB virus	: 疾病研究第5部, 疾病研究第6部, 微細構造研究部
Feline immunodeficiency virus	: 疾病研究第6部
Friend leukemia virus	: 微細構造研究部
Human adenovirus, Ad5 dIX	: 遺伝子工学研究部, 診断研究部, 疾病研究第5部 疾病研究第6部
Mouse hepatitis virus	: モデル動物開発部
Murine leukemia virus	: 微細構造研究部
Vaccinia virus	: モデル動物開発部

これらの病原体は、各研究部のP2感染実験室でのみ取扱いが許可された。

4月28日申請書の誤字、誤った記述は適性に訂正された。

(感染実験安全委員会委員長 小沢 鏝二郎)

コンピューター委員会

今年度は第三次補正予算措置により研究所情報システムが新規に認められ以下の概要をもつネットワークが立ち上がることとなった。今後の運用を通じて利用者にとりより使いやすい安全なシステムに改善して行きたいと考えている。

1) 高速・安全管理ネットワークシステム

患者情報を含む研究所の情報を外部からの不正なアクセスから守り、かつインターネットの高速化に見合う所内の高速ネットワークを実現する。このため三段階からなるファイアウォールを整備し、基幹部はギガバイトイーサー、各研究部端末とは100メガバイトでの通信を可能とするネットワークを配備した。この措置により所内はプライベートアドレスゾーンとなり、事実上アドレス数の絶対的不足が解消された。

2) 遺伝子解析システム

日々幾何級数的に増大する遺伝子情報に対応し、公開されている遺伝子データベースを参照、検索するシステムを導入した。このシステムは、所内には公共的データベース (Genbank/EMBL/DDBJ/PIR/GenePept/Prositeおよびlong Est DBであるSTACKDB) から遺伝子の配列のみを常時ストックし、安全で高速な相同性検索を可能としながら、オリジナルの詳細な情報に関してはハイパーリンクを用いて、ENTREZ, UNIGENEへアクセスすることが出来る。また、研究情報をプロジェクト、グループ、個人別に管理することができるラボデータ管理システムも導入されており、研究支援とデータベース化が同時に達成されるシステムとなっている。

3) 神経・筋医療画像解析システム

患者の病理画像、CTなどの医療画像ならびに診断などの患者基本情報を統合的に管理し、研究支援とデータベース化を達成するためのシステムが武蔵病院臨床病理部を中心に設置された。現在脳科学研究事業の一環として研究資源バンク、通称脳バンクが当センターを中核として運営されているが今回導入されたシステムはこの活動をさらに高度化することを目的としている。また、コピー室、図書室を中心に、研究用画像入出力装置が整備された。

(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。司書がないので、図書の受け入れ・整理には事務の細田があたった。厳しい予算の節減と物価上昇、為替レートの変動により購読雑誌の見直しを余儀なくされた。新規雑誌で需要が高いと判断されたNature Cell Biologyの購読を決めた。オンライン購読の希望があったが予算上無理である為、無料のもののみ手続きを行った。ピクトログラフィー、ピクトスタット、カラーコピー機などの機器が充実した。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。

(図書委員会委員長 田平 武)

雜 誌 名

1. Abstract Society & Neuroscience (1996～) 22+
2. Acta Histochemica et Cytochemica (1983～) 16+
3. Acta Neurologica Scandinavica (1967-1996) 43-94.
4. ActaNeuropathologica (1978～) 41+
5. Acta Physiologica Scandinavica (1968～) 72+
6. Advances in Immunology (1971～) 13+
7. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research (1988-1996) 21-30
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+
15. American J. of Physiology (1968～) 214+
16. Analytical Biochemistry (1968～) 22+
17. Anatomical Record (1968-1998) 160-253.
18. Anatomy & Embryology (1978-1998) 153-198.
19. Annals of Neurology (1978～) 3+
20. Annals of New York Academy of Science (1968-1998) 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 & MetabolicBiology (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) 57-62
44. Biochemistry International (1980-1992) 1-28.
45. Biochemistry & Molecular Biology International (1993-1996) 29-40.
46. Biochimica Biophysica Acta (1968-1998) 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. Brain Research Reviews (1979~) 1+
67. British Journal of Haematology (1987-1993) 65-85.
68. British Journal of Pharmacology (1968~) 34+
69. Cancer Research (1968-1998) 28-58
70. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology (1987~) 65+
71. Cell (1974~) 1+
72. Cell & Tissue Kinetics (1983-1990) 16-23.
73. Cell & Tissue Research (1978~) 186+
74. Cell Biochemistry & Function (1987~) 5+
75. Cell Biology International (1983-1996) 7-20.
76. Cell Calcium (1985~) 6+
77. Cell Differentiation & Development (1983~1990) 12-32.
78. Cell Motility & Cytoskeleton (1983~) 3+
79. Cell Proliferation (1991-1994) 24-27.
80. Cell Structure & Function (1975~) 1-19(1-6).
81. Cell Transplantation (1993~) 1+
82. Cellular & Molecular Neurobiology (1983~) 3+

83. Cellular Immunology (1970~) 1+
84. Cellular Signaling (1989~) 1+
85. Cerebral Cortex. (1993~) 3+
86. Chemical Reviews (1968-1994) 68-94.
87. Chemical Titles (1968-1992) 1-24.
88. 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 (1968-1998) 19-278.
93. Clinical Cancer Research (1995-1998) 1-4.
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.
100. Cognitive Brain Research (1994~) 2+
101. Cold Spring Harbour Symposium (1988~) L11+
102. Computers & Biomedical Research (1987-1988) 20-21.
103. Cumulated Index Medicus (1968-1998) 9-38.
104. Current Biology (1995~) 5+
105. Current Contents (Journal) (1990-1996)
106. Current Opinion in Cell Biology (1995~) 7+
107. Current Opinion in Genetics & Development (1993~) 3+
108. Current Opinion in Neurobiology (1993~) 4+
109. Cytobiology (1969-1979) 1-18.
110. Cytogenetics & Cell Genetics (1983~) 35+
111. Dementia (1995-1996) 6-7.
112. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (1997~) 8+
113. Development (1987~) 99+
114. Development, Genes and Evolution (1996~) 206+
115. Developmental Biology (1968~) 17+
116. Developmental Brain Research (1982~) 5+
117. Development Growth & Differentiation (1972-1994) 14-36(1-6).
118. Developmental Dynamics (1992~) 193+
119. Differentiation (1973~) 1+
120. Early Human Development (1993~) 33+
121. Electrophoresis (1995-1996) 16-17.
122. Electromyography & Clinical Neurophysiology (1983-1993) 23-33.
123. The EMBO Journal (1983~) 2+
124. Endocrinologica Japonica (1984-1990) 31-40.

125. *Endocrinologica Reviews* (1986-1990) 7-11.
126. *Endocrinology* (1968~) 82+
127. *Epilepsia* (1987-1996) 28-37.
128. *Epilepsy Research* (1987~) 1+
129. *European Journal of Biochemistry* (1967~) 1+
130. *European Journal of Cell Biology* (1979~) 19+
131. *European Journal of Immunology* (1983~) 13+
132. *European Journal of Medical Chemistry* (1987~) 22+
133. *European Journal of Neuroscience* (1989~) 1+
134. *European Journal of Pharmacology* (1967~) 1+
135. *European Neurology* (1987~) 26+
136. *Experientia* (1968-1996) 24-52.
137. *Experimental & Toxicologic Pathology* (1992~) 44+
138. *Experimental Brain Research* (1966~) 1+
139. *Experimental Cell Biology* (1983-1989) 51-57.
140. *Experimental Cell Research* (1968~) 49+
141. *Experimental Gerontology* (1987-1994) 22-29.
142. *Experimental Neurology* (1959~) 1+
143. *Experimental Pathology* (1983~1991) 23-43.
144. *FASEB Journal* (1987~) 1+
145. *Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology* (1968-1987) 27-46.
146. *FEBS Letters* (1968~) 1+
147. *Gene* (1986-1998) 41-220.
148. *Gene to Cells* (1996~) 1+
149. *Genes & Development* (1987~) 1+
150. *Gene Therapy* (1994~) 1+
151. *Genetical Research* (1987~) 49+
152. *Genetics* (1987~) 115+
153. *Genome* (1987~) 29+
154. *Genomics* (1987~) 1+
155. *GLIA* (1988~) 1+
156. *Growth Factors* (1988~) 1+
157. *Handbook of Neurochemistry* 1-8.
158. *Histochemistry* (1983-1994) 77-102.
159. *Histochemistry and Cell Biology* (1995~) 103+
160. *Human Gene Therapy* (1992~) 3+
161. *Human Genetics* (1964~) 1+
162. *Human Immunology* (1996~) 45+
163. *Human Mutation* (1996~) 7+
164. *Human Molecular Genetics* (1992~) 1+
165. *Immunity* (1995~) 1+
166. *Immunochemistry* (1964- 1974) 1-17.

167. Immunogenetics (1992~) 35+
168. Immunological Reviews (1987~) 95+
169. Immunology (1968~) 14+
170. Immunology Today (1983~) 4+
171. In Practice (1993-1996) 15-18.
172. Infection & Immunity (1970~) 1+
173. International Archives of Allergy & Immunology (1987~) 82+
174. International Immunology (1995~) 1+
175. International Journal of Biochemistry (1983-1994) 15-26.
176. International Journal of Cancer (1987-1996) 39-69.
177. International Journal of Neuroscience (1983-1996) 18-92.
178. In Vitro (1983~) 19+
179. Japanese J. of Physiology (1984-1990) 34-40.
180. Japanese J. of Pharmacology (1989~) 49+
181. J. of Affective Disorders (1986~) 10+
182. J. of American Chemical Society (1968~) 90+
183. J. of Anatomy (1967~) 102+
184. J. of Biochemistry (1922~) 1+
185. J. of Biological Chemistry (1968~) 243+
186. J. of Cell Biology (1968~) 36+
187. J. of Cell Science (1966~) 1+
188. J. of Cellular Physiology (1968-1998) 71-177
189. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism (1981~) 1+
190. J. of Chemical Neuroanatomy (1988~) 1+
191. J. of Child Neurology (1987~) 2+
192. J. of Chromatographic Science (1987~) 25+
193. J. of Chromatography (1958~) 1+
194. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism (1980-1990) 50-71.
195. J. of Clinical Investigation (1984~) 73+
196. J. of Comparative Psychology (1992-1994) 106-108.
197. J. of Comparative Neurology (1898~) 1+
198. J. of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research (1987~) 12+
199. J. of Developmental Physiology (1987-1994) 9-19.
200. J. of Electron Microscopy (1978~) 27+
201. J. of Embryology & Experimental Morphology (1986) 91-98.
202. J. of Experimental Medicine (1968~) 127 +
203. J. of Experimental Psychology (1987-1996) 13-22.
204. J. of Experimental Zoology (1986-1996) 237-276.
205. J. of General Physiology (1919~) 1+
206. J. of General Virology (1986~) 67+
207. J. of Heredity (1986-1993) 77-84.
208. J. of Histochemistry & Cytochemistry (1968~) 16+

209. J. of Immunological Methods (1971~) 1+
210. J of Immunology (1968~) 100+
211. J.of Intellectual Disability Research (1992~) 36+
212. J. of Inherited Metabolic Disease (1978~) 1+
213. J. of Lipid Research (1968~) 9+
214. J. of Magnetic Resonance (1969~) 1+
215. J. of Medical Genetics (1987~) 24+
216. J. of Membrane Biology (1969~) 1+
217. J.of Mental Dificiency Research (1957-1991) 1-35.
218. J. of Molecular Biology (1969~) 39+
219. J. of Morphology (1983~) 175+
220. J. of Muscle Research & Cell Motility (1983~) 4+
221. J. of National Cancer Institure (1987~) 78+
222. J. of Neural Transmission (1989-1995) 1-10.
223. J. of Neural Transmission (1968~) 31+
224. J. of Neurobiology (1983~) 14+
225. J. of Neurochemistry (1968~) 15+
226. J. of Neurocytology (1983~) 12+
227. J. of Neurogenetics (1983~) 1+
228. J. of Neuroimmunology (1981~) 1+
229. J. of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry (1926~) 1+
230. J. of Neurological Science (1964~) 1+
231. J. of Neuropathology & Experimental Neurology (1987~) 46+
232. J. of Neurophysiology (1938~) 1+
233. J. of Neuroscience (1986~) 6+
234. J. of Neuroscience Methods (1979~) 1+
235. J. of Neurovirology (1996~) 2+
236. J. of Neuroscience Research (1983~) 9+
237. J. of Pathology (1983~) 139+
238. J. of Pediatrics (1968-1996) 72-129.
239. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1967~) 156+
240. J. of Pharmacy &Phamacology (1987-1996) 39-48.
241. J. of Physiology (1968~) 194+
242. J. of Tissue Culture Methods (1983-1994) 8-16.
245. J. of Toxicology:Toxin Reviews (1987~) 6+
246. J. of Structural Biology (1990~) 103+
247. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research (1968-1990) 22-102.
248. J. of Virology (1967~) 1+
249. Laboratory Animals (1986~) 20+
250. Laboratory Animal Science (1986~) 36+
251. Laboratory Investigation (1968~) 18+
252. Lancet (1968~)

253. Learning&Memory (1996~) 3+
254. Life Science (1968~) 7+
255. Lipids (1966~) 1+
256. Magnetic Resonance Imaging (1992~) 11+
257. Mammalian Genome (1994~) 5+
258. MATRIX Biology (1990-1996) 10-15.
259. Mechanisms of Development (1991~) 33+
260. Membrane Biochemistry (1987-1994) 7-11.
261. Metabolic Brain Disease (1987~) 2+
262. Methods in Cell Science (1995~) 17+
263. Methods in Enzymology (1955~) 1+
264. Methods in Neuroscience (1990~) 1+
265. Molecular & Cellular Biochemistry (1973~) 1+
266. Molecular & Cellular Biology (1983~) 3+
267. Molecular & Cellular Neuroscience (1990~) 1+
268. Molecular & Chemical Neuropathology (1989~) 10+
267. Molecular Biology of Cell (1996~) 7+
268. Molecular Biology Reports (1987-1995) 12-20.
269. Molecular Brain Research (1986~) 1+
270. Molecular Cell (1997~) 1+
271. Molecular Endocrinology (1995~) 9+
272. Molecular Genetics and Metabolism (1998~) 63+
273. Molecular Immunology (1979~) 16+
274. Molecular Neurobiology (1990~) 4+
275. MolecularPharmacology (1965~) 1+
276. Muscle & Nerve (1978~) 1+
277. Mutation Research (1964-1994) 1-325.
278. Nature (1968~) 217+
279. Nature Biotechnology (1997~) 15+
280. Nature Genetics (1992~) 1+
281. Nature Structural Biology (1995) 2+
282. Nature Medicine (1995~) 1+
283. Nature Neuroscience (1998~) 1+
284. Naunyn-Schmiedeberg's Archivers of Pharmacology (1985-1996) 331-354.
285. Neurobiology of Aging (1987~) 8+
286. Neurobiology of Disease (1997~) 4+
287. Neurochemical Pathology (1987-1988) 6-9.
288. Neurochemical Research (1976~) 1+
289. Neurochemistry International (1987~) 10+
290. Neurodegeneration (1993-1996) 2-5.
291. Neuroendocrinology (1987~) 45+
292. Neurogenetics (1997~) 1+

293. Neurology (1970~) 20+
294. Neuromuscular Disorders (1991~) 1+
295. Neuron (1988~) 1+
296. Neuropathology & Applied Neurobiology (1975~) 1+
297. Neuropediatrics (1978~) 9+
298. Neuropeptides (1983~) 4+
299. Neuropsychopharmacology (1988-1995) 1-11.
300. Neuroreport (1993~) 4+
301. Neuroscience (1983~) 8+
302. Neuroscience Abstracts (1987~) 5+
303. Neuroscience Letters (1975~) 1+
304. Neuroscience Research (1984~) 1+
305. Neurotoxicology (1987~) 8+
306. New England J. of Medicine (1967~) 276+
307. Nucleic Acids Research (1974~) 1+
308. Oncogene (1991~) 6+
309. Pathologie (1983-1993) 4-14.
310. Pathobiology (1990-1994) 58-62.
311. Pediatric Research (1967~) 1+
312. Peptides (1983~) 4+
313. Pediatric Neurology (1987~) 3+
314. Pflugers Archive European J. of Physiology (1947-1998) 249-436
315. Pharmacological Reviews (1966~) 18+
316. Pharmacological Biochemistry & Behavior (1983~) 18+
317. Physiological Reviews (1968~) 48+
318. Physiology & Behavior (1987~) 39+
319. Proceedings of the American Association for Cancer Research (1984~) 25+
320. Proceedings of Japan Academy (1944~) 20+
321. Proceedings of National Academy of Science (1968~) 59+
322. Proceedings of Royal Society of London Ser B: (1982-1992) 217-250.
323. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine (1987~) 184+
324. Progress in Neurobiology (1995-) 45+
325. Progress in Medical Virology (1965-1982) 7-28.
326. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1966~) 1+
327. Protoplasma (1989-1994) 148-183.
328. Psychoneuroendocrinology (1981-1990) 6-15.
329. Psychopharmacology (1959~) 1+
330. RAMBIOS (1986-1987) 3-4.
331. Regulatory Peptides (1986~) 14+
332. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine (1986-1991) 1-10.
333. Revue Neurologique (1978~) 134+
334. Roux's Archives of Developmental Biology (1969-1995) 162-204.

335. Science (1968～) 159+
336. Second Messengers & Phosphoproteins (1988～) 12+
337. Somatic Cell & Molecular Genetics (1986～) 12+
338. Studia Biophysica (1983-1993) 93-138.
339. Subcellular Biochemistry (1987-1991) 12-16.
340. Synapse (1987～) 1+
341. Theriogenology (1986-1994) 25-42.
342. Tissue Antigens (1990～) 35+
343. Tissue & Cell (1983～) 15+
344. TOHOKUJ. of Experimental Medicine (1984～) 142+
345. Toxicology Letters (1987-1994) 35-70.
346. Transplantation (1987～) 43+
347. Trends in Biochemical Sciences (1976～) 1+
348. Trends in Cell Biology (1991～) 1+
349. Trends in Genetics (1985～) 1+
350. Trends in Neurosciences (1983～) 6+
351. Trends in Pharmacological Science (1979～) 1+
352. Veterinary Record (1986-1996) 118-139.
353. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy & Histology (1947-1993) 314-423.
354. Virchows Archiv B : Cell Pathology (1968-1993) 1-64.
355. Virchows Archiv (1994～) 424+
356. Virology (1986～) 148+
357. Virus Research (1986-1996) 4-45.
358. イアトロス (1989-1990) 6-8.
359. 遺伝 (1981～) 35+
360. 化学 (1981～) 36+
361. 科学 (1981～) 51+
362. 学術雑誌総合目録 (欧文編) (1979.1988.1994)
363. 細胞工学 (1985～) 4+
364. 治療 (1981～) 63+
365. 実験医学 (1986～) 4+
366. 新.生化学実験講座 (1989～)
367. 神経研究の進歩 (1972～) 16+
368. 神経精神薬理 (1981-1997) 3-19.
369. 神経内科 (1974～) 1+
370. 生化学 (1978～) 50+
371. 生体の科学 (1981～) 32+
372. 組織培養工学 (1981～) 7+
373. 総合臨床 (1981～) 30+
374. 続.生化学実験講座
375. 代謝 (1987-1993) 24-29.
376. 蛋白質.核酸.酵素 (1981～) 24+

377. 日経サイエンス (1987～) 17+
378. 日経バイオテク (1996～) 342+
379. 日本生理学雑誌 (1978～) 40+
380. 日本薬理学雑誌 (1978～) 74+
381. 脳と精神の医学 (1991-1993) 2-4.
382. 脳と発達 (1981～) 13+
383. 脳の科学 (1998～) 20+
384. ラボラトリーアニマル (1986-1988) 3-4.
385. 臨床神経学 (1971～) 3-4.
386. (和) Clinical Neuroscience (1987～) 5+
387. (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出来る。
- 2 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 客員研究員は、大学に所属する者は教授、助教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属する者は部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
- 5 客員研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所客員研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
- 7 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、昭和61年10月1日より施行する。

2-C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

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

2. 資 格

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

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

3. 選 考

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

4. 定数，承認および承認期間

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

5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

7. 責任と義務

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

8. 辞 退

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

9. 承認の取消

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

10. 弁 済

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

附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

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

4. 精神・神経疾患研究委託費 運営委員会運営要領

1. 目的

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

2. 運営委員会の業務

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

3. 組織及び委員の構成

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

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

4. 運営委員会の開催

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

5. 運営委員会の庶務

運営委員会の庶務は、国立精神・神経センター運営部において処理する。

6. 雑則

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

7. (附則)

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

- (2) この規程の施行後最初に委嘱する委員のうち保健医療局長の指定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 お よ び 役 職 名	
大 槻 馨 男	九州大学医学部臨床薬理学教授	学 識 経 験 者
假 谷 哲 彦	医療法人南山会峡西病院長	
佐 藤 修	医療法人社団松和会池上総合病院長	
高 橋 桂 一	国立療養所兵庫中央病院長	
竹 下 研 三	鳥取大学医学部長	
中 根 允 文	長崎大学医学部精神神経科学教授	
西 谷 裕	京都専売病院長	
目 黒 克 己	社団法人福祉法人恩賜財団済生会理事	
岩 崎 祐 三	国立療養所宮城病院長	
大 塚 俊 男	財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院長	
末 松 弘 行	川村学園女子大学教育学部教授	
杉 田 秀 夫	国立精神・神経センター名誉総長	
前 川 喜 平	東京慈恵会医科大学小児科学教授	
御子柴 克 彦	東京大学医科学研究所化学研究部教授	
伊 藤 雅 治	厚生省大臣官房審議官科学技術、児童家庭担当	官 職 指 定 職 員
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	
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	
高 橋 清 久	国立精神・神経センター総長	
埜 中 征 哉	国立精神・神経センター武蔵病院長	
清 水 順三郎	国立精神・神経センター国府台病院長	
小 沢 鋏二郎	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11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	所属および役職名	
大槻 磐 男	九州大学医学部臨床薬理学教授	学 識 経 験 者
假谷 哲彦	医療法人南山会峡西病院長	
高橋 桂 一	国立療養所兵庫中央病院長	
竹下 研 三	鳥取大学医学部長	
中根 允 文	長崎大学医学部精神神経科学教授	
岩崎 祐 三	国立療養所宮城病院長	
末松 弘 行	川村学園女子大学教育学部教授	
杉田 秀 夫	国立精神・神経センター名誉総長	
前川 喜 平	東京慈恵会医科大学小児科学教授	
高原 亮 治	厚生省大臣官房厚生科学課長	官 職 指 定 職 員
三 野 文 雄	厚生省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課長	
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	
高橋 清 久	国立精神・神経センター総長	
埜 中 征 哉	国立精神・神経センター武蔵病院長	
清水 順三郎	国立精神・神経センター国府台病院長	
小沢 錠二郎	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11年3月31日現在)

7. 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	国立療養所東福岡病院長	西間 三磐	15,000	"
8公-5	難治性の脊椎空洞症と二分脊椎症に伴う脊椎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	中樞神経系の損害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	放射線医学総合研究所長	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	国立療養所新潟病院長	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礎研究	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	遺伝性ニューロパチーの成因及び治療に関する研究	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	

8. 平成11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
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	京都大学大学院医学部研究科教授	鍋島 陽一	千円 25,000	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	25,000	"
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	29,500	"
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	放射線医学総合研究所長	佐々木康人	17,000	"
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・神経センター武蔵病院部長	加我 牧子	50,000	"
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 肇	40,000	"
10指-1	新技術を用いたてんかん等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	20,500	継続
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・薬物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	20,000	"
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	43,000	"
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	日本医科大学医療管理学教室教授	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関する研究	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	"
11指-1	筋ジストロフィーの遺伝相談法及び病態に基づく治療法の開発に関する研究	国立療養所東埼玉病院副院長	石原 傳幸	49,000	新規
11指-2	筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究	国立療養所南九州病院長	福永 秀敏	44,500	"
11指-3	睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究	国立精神・神経センター精神保健研究所室長	内山 真	10,000	"
11指-4	重症心身障害児(者)のリハビリテーション及びQOLの向上に関する研究	国立療養所三重病院長	神谷 斉	45,000	"
11指-5	感情障害の薬物治療のガイドライン研究	国立精神・神経センター国府台病院副院長	樋口 輝彦	11,500	"
11指-6	注意欠陥多動性障害の診断・治療ガイドライン研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	上林 靖子	15,500	"
11指-7	心身症の診断・治療ガイドライン研究	国立療養所南福岡病院長	西間 三肇	12,000	"
11指-8	摂食障害の治療状況、予後等に関する調査研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	石川 俊男	12,000	"
11指-9	二分脊椎症の診断、治療及び予防に関する研究	東京慈恵会医科大学脳神経外科学教授	阿部 俊昭	17,000	"
11指-10	今後の精神医療のあり方に関する行政的研究	国立精神・神経センター武蔵病院副院長	宇野 正威	10,000	"
11指-11	精神・神経疾患研究委託費に係る企画と評価に関する研究	国立精神・神経センター運営部企画室長	中川晃一郎	18,000	"
11公-1	筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法開発に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	荒畑 喜一	85,000	"
11公-2	神経疾患の分子生物学的病態解明研究	新潟大学研究所教授	辻 省次	21,000	"
11公-3	精神疾患の生物学的・画像解析学的研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	松田 博史	15,500	"
合		計		710,000	

国立^{精神}神経センター神経研究所業績集
第13号(通巻21号) 平成10年度

発行 平成11年3月31日
発行者 小沢 鎧二郎
編集者 西川 徹
後藤 雄一
印刷 御幸印刷株式会社

国立^{精神}神経センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1
電話 042 (341) 2711
