

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第14号 (通巻22号)

平成11年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—1999—

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第14号（通巻22号）

平成11年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成12年3月2日

目 次

I 精神研究所の概要

1. 概 要	1
2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）	3
3. 平成11年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成11年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	12
5. 平成11年度神経研究所研究発表会（第21回）（表4）	14

II 研究業績

1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	26
3. 疾病研究第三部	36
4. 疾病研究第四部	41
5. 疾病研究第五部	46
6. 疾病研究第六部	53
7. 疾病研究第七部	65
8. 診断研究部	68
9. 微細構造研究部	71
10. 機能研究部	78
11. 代謝研究部	83
12. 免疫研究部	90
13. 遺伝子工学研究部	95
14. モデル動物開発部	100
15. 実験動物管理室	104
16. ラジオアイソトープ管理室	106

III 委 員 会	109
-----------	-----

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	123
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	125
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	126
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	127
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	128
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	130
4. 国立精神・神経センターにおける精神・神経疾患 研究委託費に係る運用及び評価に関する規程	131
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評価部会委員	136
7. 平成11年度 精神・神経疾患委託費研究課題	137
8. 平成12年度 精神・神経疾患委託費研究課題	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県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, NIN）となった。爾来13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脳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、かなりの成功を納めて来たのである。さらに我々は単にこの波に対応するだけでなく、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み、拡大するであろう。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、新たな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、それは明らか来るべきに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43名に及ぶ流動研究員がおりその他に、科学技術特別研究、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57名、その他研究生、併任研究員、客員研究員など156名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。委託大学院学生の数も年々多くなり、本年度は3月1日現在で26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。

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

研究生の多くは、都内あるいはその近郊の病院で勤務している医師で、週数日間の研究生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、ハンガリーなど約20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。

本年度には大学等へ栄転した部長、室長のあとに、新たに疾病研究第二、第七部長、免疫研究部長、遺伝子工学研究部長をはじめとして室長に優秀な研究指導者を向え、益々の発展が期待される。来年度の懸案として遺伝子疾患治療研究部長の他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替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、定められたレポータ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5年目に当たるし、平成9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11件、ヒューマンジェノムで1件のプロジェクトが支援されている。その他にもすでに動いている先端的基礎研究プロジェクトがある。また医薬品開発でもプロジェクトが認められた。ミレニアムプロジェクトとして、痴呆疾患研究と再生医療研究もスタートする予定である。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大きく、いろいろの面で現われて来ており、きびしい要素もあり、不屈の精神力をやしなっておくことも必要であろう。

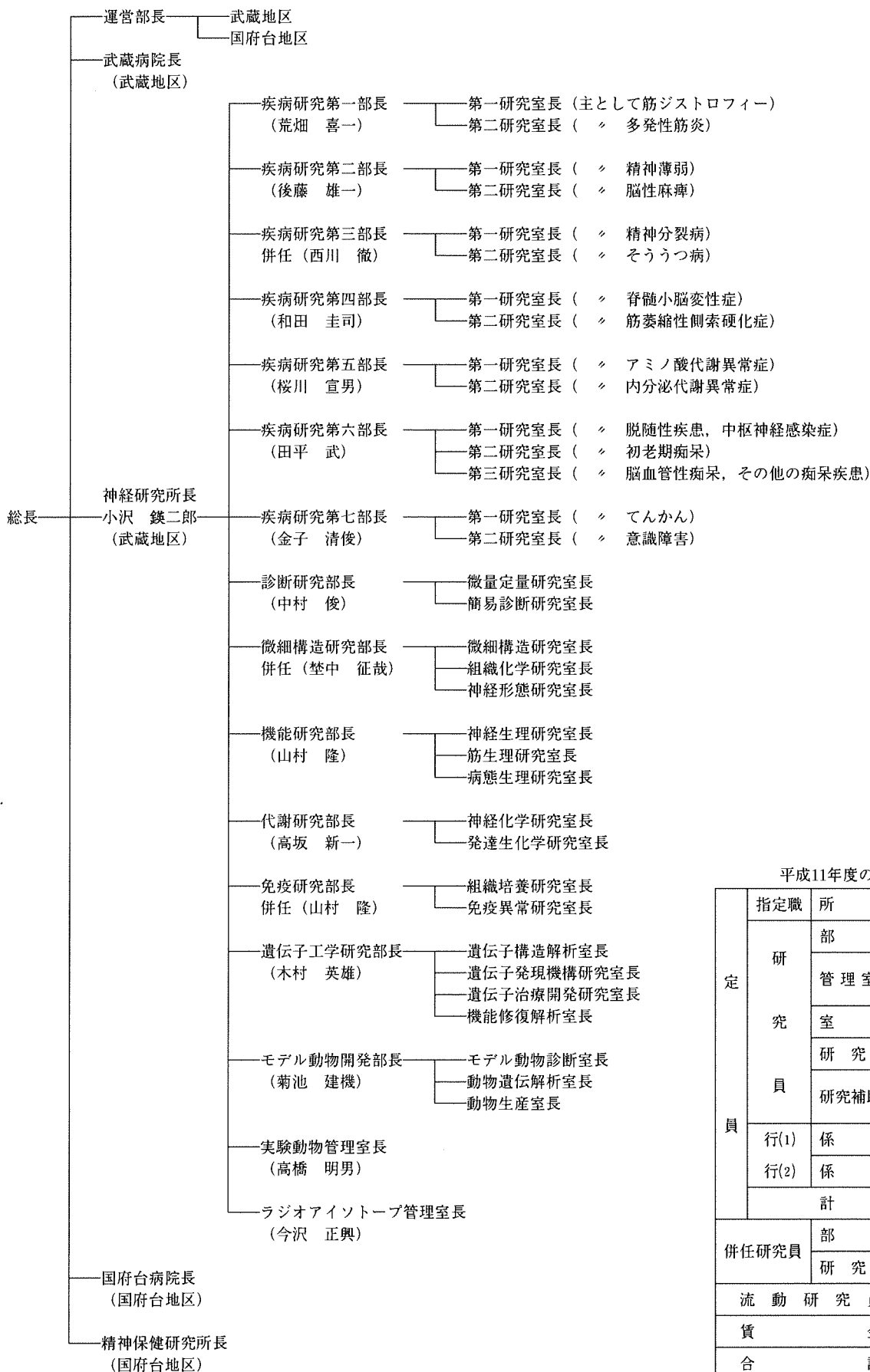
神経研究所も「脳と心の世紀」という追風をうけて、着実に進歩している。継続して研究成果が世に役立てられると共に、優秀な多数の研究者が集い、神経研究所が益々発展することを希望する。

平成12年3月

国立精神・神経センター神経研究所所長

小沢鉄二郎

2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



平成11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	32
	研 究 員	研 究 員	-
		研 究 補 助 員	-
	行(1)	係 長	-
		係 長	-
	計		47
	併任研究員	部 長	3
研 究 員		43	
流 動 研 究 員		43	
賃 金		2	
合 計		138	

3. 平成11年度 神経研究所構成員 (表2)

所長 小沢 鎌二郎 (~12.3.31)

(平成11年 4月 1日 ~平成12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 △研究員 留学生	科学技術 振興調整費 (*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 (~11.4.30) 代謝へ配置替 林 由起子 (11.11.1~)	塚原 俊文	Aerbajinai Wulin (~12.1.31) 剛 恵 松村 小川 (~12.3.31) 田川 一彦 (11.4.1~) 金 奉胤 (~11.6.30) 代謝へ配置替 平瀬 正樹 (11.8.1~12.3.31) 古城 徹 (11.10.1~12.2.29)	○後藤 加奈子 ○柴田 ゆり ○林 由起子 ○林 (11.4.1~11.6.30) *今道 洋子 (~11.5.31) ○佐藤 絵里子 (10.9.1~12.3.31)	織 茂智然 金城 (~11.9.30) 小松 雅明 永野 敦 (~11.11.30) 船越 政範 山中 岳 (~11.9.30) 長谷 麻子 (11.7.1~)	*林 由起子 (11.7.1~11.10.31) *山中 岳 (11.10.1~11.11.30) (12.3.1~12.3.31) *永野 敦 (11.12.1~12.3.31) *藤田 雅子 (12.2.1~12.3.31)	斉藤 深美子 藤原 経彦	米本 恭三 (~12.3.31)	
疾病研究第二部	高嶋 幸男 (併任) (~11.4.30) 後藤 雄一 (11.5.1~)	田中 晴美 (~12.3.31)	伊藤 雅之	赤沼 順 (11.5.1~) 微細より配置替	○佐藤 良子 (~12.3.31) *進 町子 (11.5.1~) *中川 良子 (11.5.1~) *関野 淳子 (11.6.1~12.3.31) *田辺 光子 (11.6.1~) *村瀬 洋子 (11.6.1~)	倉地 由季子 元 耕三 (~12.3.31) 小保内 俊雅 柳 志方 (11.5.1~12.3.31) 宗像 可枝 (11.5.1~12.3.31) 微細より配置替 小牧 宏文 (11.5.1~) 微細より配置替 井手口 博 (11.5.1~) 微細より配置替	*R. H. E. Sherif (12.2.7~12.3.31)	高嶋 幸男 (11.5.1~12.3.31) 石川 俊男 (11.6.1~) 稲垣 真澄 (11.6.1~) 加我 牧子 (11.6.1~) 福水 道郎 (11.6.1~) 富塚 江利子 (11.12.13~)	武井 章人 (11.6.1~)	
疾病研究第三部	西川 徹 (~11.9.30) 11.10.1~併任	山本 直樹	梶井 靖		○海野 麻未 *浅川 路子 (~11.12.31) *金田 小雅 *栗 田幸子	土田 英人 (~12.3.31) 平岡 秀一 (11.4.1~)		石井 澄和 車地 曉生 黒田 安計 小宮 山徳太郎 洪 山谷 治男	岩間 久行 (~12.3.31) 林 續 治	村岡 新一郎 (~12.3.31)

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 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第三部					*川口直恵			堀彰 (~12.3.31) 松田博雅彦 (~12.3.31) 三ツ汐洋介 (11.4.1~12.3.31)		外来研究補助員 浅川路子 (12.1.1~)
疾病研究第四部	和田圭司	関前(11.10.1~) 山口正浩已)		王来り 上地さ (~12.3.31) 和田恵津子 (11.4.1~11.6.30) 青木俊介 (11.4.1~11.8.31) 李航 (11.4.1~11.12.31) 山田一之 (11.4.1~11.12.31) 竹澤俊明 (11.10.1~12.1.31)	○青木公三子 (11.4.1~12.3.31) *志鎌昌子 *木内美多磨 (~11.6.30) *陣野由紀子 (11.7.1~) *岡本航 (11.7.1~12.3.31)	尾田知加子 原田洋子 △原由記子 (11.4.15~) 大澤由記子 (11.4.12~) 西郷和真 (12.1.1~12.3.31)	*和田恵津子 (11.7.1~11.12.31) *山田一之 (12.1.1~12.3.31) *李航 (12.1.1~12.3.31) *竹澤俊明 (12.2.1~12.3.31)	中山耕造 (~12.3.31) 原和雄 (~12.3.31)	吉田瑞子	飯島宏明 (10.4.1~12.3.31) 前野浩已 (~11.9.30) 松本康嗣 (10.4.1~12.3.31) 鈴木俊介 (11.9.1~) 青木英仁 (11.9.1~) 孫小坂 (11.4.1~) 和田恵津子 (12.1.1~)
疾病研究第五部	桜川宣男	桃辻井野精一		高橋悟 (~12.2.29) 大杉圭子 (~12.3.31) 児矢野聡 (11.4.1~) 長縄安範 (11.4.1~)	○高川依子 *鹿西桂子 (~12.3.31) *小島水綿子 *稻永由紀子 (11.4.1~12.3.31)	深一子潤 康彩英郁 本嵐田頭 有五十江大 萩垣金小 (祖)		繪野沢 奥々々 佐蜂寺 (大) 吉野 (11.7.1~12.3.31) 松本曉子 (11.7.1~12.3.31)	青新屋桜牧新 (11.4.1~12.3.31)	子伸 香安恵理子 瀬山田Elwan Mohamed A. Elwan (11.10.2~12.1.1)

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	併任研究員	客員研究員	外来研究員					
疾病研究第五部						△島崎 由美子 (11.11.22~12.3.31) 武 笠 毅 子博) (~12.3.31) 松 浦 惠 嗣 博) 堀 越 嗣 博) (11.4.27~) △横 山 覚 (11.4.20~12.3.31) △佐 藤 奈 月 (11.5.24~12.3.31) 浅 野 淳 子 (11.7.1~12.3.31) △神 保 敦 敦) (11.4.1~) 平 井 直 也) (11.11.1~12.3.31) 江 添 隆 範) (11.4.1~) 仲 間 秀 幸) (12.1.11~) 齋 藤 義 朗) (12.2.14~)									
疾病研究第六部	武 平	高 山 武 (荒 原 巨 夫) (11.12.1~)	橋 村 隆 (~11.4.30) 木 英 夫) (11.12.1~)	T. R. Koirala (~12.1.31) 井 上 治 久) (~11.11.30) 崔 得 華) (11.4.1~11.6.30) 棚 橋 浩 浩) (11.4.1~11.6.30) 小 鳥 居 聡) (~11.5.31) 渡 辺 哲 史) (11.4.1~11.12.31)		Anna Kowalska (11.4.1~11.6.30) 学 浩) (11.4.1~11.5.31) 川 村 和 之) (11.4.1~11.8.31) 高 橋 和 也) (11.4.1~11.5.31) 免疫へ配置替 中 垣 慶 子) (11.4.1~11.4.30)	*崔 得 華 (11.7.1~12.3.31) *棚 橋 浩 浩 (11.7.1~12.3.31) *Anna Kowalska (11.7.1~12.3.31) *金 哲 民 (12.1.4~12.3.31) *渡 辺 哲 史 (12.1.1~12.3.31) *三 田 洋 (12.1.1~12.3.31)	朝 遠 大 田 藤 西 隆 澄 陸 真 陸		Gyorgy Fazekas E. Pal (~12.3.31) 徐 秀 秀) (11.4.1~12.3.31) 武 田 和 也) (11.4.1~12.3.31) E. Dobo (11.8.1~)					

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*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				三田洋 (11.9.1~11.12.31) 川村和之 (11.9.1~11.12.31)		三田洋 (11.6.1~11.8.31) 清水透子 (11.9.16~12.3.31) 井上治久 (12.2.15~12.3.31)	*川村和之 (12.1.1~12.3.31)			
疾病研究第七部	小沢鏝二郎 (事務取扱) (~11.4.30) 金子清俊 (11.5/1~)	石田靖雅 (11.9.1~12.3.31)		西村敏 (~11.9.14) 石倉菜子 (~11.5.31)	*宮村操子 *犬上京子 (~11.12.31) *菊池令子 (12.1.1~)	松本秀幸 (~12.3.31) 石倉菜子 (11.6.1~) 劉影 (11.8.1~12.3.31) 古田大 (11.8.1~12.3.31) 伊藤卓 (11.8.1~12.3.31)	網島浩一 (~12.3.31)	三辺義雄 (11.4.1~)	田中寅彦 (11.12.13~) 外来研究補助員 鎌田礼子 (11.12.13~) 犬上京子 (12.1.1~)	
診断研究部	中村俊	荻野孝成 史介		刑部仁美 (~12.3.31) 井上高良 (~11.12.31) 石井泰雄 (11.4.1~11.11.15) 星野光伸 (11.4.1~11.6.30)	○伊丹千晶 ○河野朋美 *高山明	高嶋記子 (~12.3.31) 鈴木信周 (~12.3.31) 長瀬敬 杉原一廣 (11.6.1~11.7.31) 大崎加奈枝 (11.7.1~11.7.31) △小柴満美子 (11.8.1~)	*星野光伸 (11.7.1~12.3.31) *杉原一廣 (11.8.1~11.11.15) *大崎加奈枝 (11.8.1~12.3.31)	大隅典子 (~12.3.31)	高橋征三	飯田幸隆 田直安 (~11.11.30) 片桐也明 榊原良 井上高 (12.1.1~)
微細構造研究部	埜中征哉 (併任) (~12.3.31)	加茂功一 後藤雄 (~11.4.30) 疾病研究第二部 長昇任	菊池愛子	池添浩二 赤沼順 (~11.4.30) 二部へ配置替 牧野道子 (11.7.1~12.3.31)	○桶田利加 *平田純子 *村山久美子 (11.4.1~11.6.30)	小澤真津子 (11.4.1~11.6.30) 齋藤陽子 (11.4.1~11.6.30) 秋山千枝子 (~12.3.31)	*齋藤陽子 (11.7.1~12.3.31) *小澤真津子 (11.7.1~12.3.31) *Dae Seong Kim (12.3.1~12.3.31)	川井充祐 南成裕子 神裕子 (11.9.1~12.3.31)		

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 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*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						井手口 博 (~11.4.30) 二部へ配置 竹光 正朝 和子 石河 元佳 子 井藤 林 健 治 加小 作 亮 ゆめ 翠 文 小鈴 曾 宏 神 (二部へ配置) 替 子 (~11.4.30) 裕 (二部へ配置) 替 子 (~11.8.31) Yung-Ting Kuo (11.10.1~12.3.31) 高橋 和 俊 (11.10.1~12.3.31) Chae Jong Hee (~12.3.31) 村 上 信 行 彦 子 原 村 山 内 中 川 安 像 村 山 田 中 友 宗 (二部へ配置) 替 子 (~11.4.30) 牧 野 道 子 (~11.6.30) 渡 辺 慶 一 郎 (11.4.1~12.3.31)	COE特殊技術者 村 山 久 美 子 (11.7.1~12.3.31)			

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 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
微細構造研究部						中田和人 (11.5.10~11.7.31)				
機能研究部	小沢鏖二郎 (事務取扱) (11.4.30) 山村隆 (11.5.1~12.3.31) 微細へ配置替	吉田幹晴 (11.3.31) 遺伝子疾患治療 研究部へ配置替 今村道博 (11.3.31) 遺伝子疾患治療 研究部へ配置替 笹岡俊邦 (11.3.31) 七部へ配置替		桜井総子 (11.4.1~11.6.30) 松田由喜子 (11.4.1~11.12.31)	*斎藤和江 (11.3.31) 遺伝子疾患治療 研究部へ配置替	新石健二 (11.3.31) 裕濱 (11.4.1~11.4.30)	*桜井総子 (11.7.1~12.3.31) *野口悟 (11.10.1~12.3.31)			野口悟 (11.9.30) 若林恵理子 (11.3.31) 松田由喜子 (11.3.31) 七部へ配置替 外来研究補助員 高越奈緒美 (11.4.1~12.3.31) 七部へ配置替
代謝研究部	高坂新一	今井嘉智宏 (11.5.1~ 一部より配置替		佐々木洋 (11.12.31) 金澤裕子 (11.4.1~11.6.30) 町出充 (11.4.1~11.6.30) Fernando-Lopez Redondo (11.4.1~11.6.30) 金奉胤 (11.7.1~ 一部より配置替	○大澤圭子 ○高村千鶴子 ○本田静世	伊生高子 (11.3.31) 上田睦明 (11.4.1~ 宮城恵理 (11.4.1~12.3.31) 深沢洋子 (11.9.27~11.10.15) 富田一彦 (11.4.1~	*金澤裕子 (11.7.1~12.3.31) *町出充 (11.7.1~12.3.31) *Fernando-Lopez Redondo (11.7.1~12.3.31) *内野茂夫 (11.8.1~11.12.31) 平田理恵 (11.7.1~12.3.31) 中村泰子 (11.7.1~12.3.31) 恩田由美子 (12.3.13~12.3.31)	井谷和秀子 上藤高子	松嶋一 (11.4.1~ 高中嶋一 (11.4.1~	大澤郁朗 (11.4.1~ 神鳥和洋 (11.4.1~ 佐々木茂夫 (12.1.1~ 内野茂夫 (12.1.1~ 外来研究補助員 矢嶋誓子
免疫研究部	小沢鏖二郎 (事務取扱) (11.4.30) 山村隆 (併任) (11.5.1~	三宅幸子 (11.9.1~ 近藤誉之 (11.12.1~		施愛紅 (11.7.1~ Zsolt Illés (12.1.1~ 高橋和也 (11.12.1~12.3.31)	○宮澤仁志 (11.8.31) *古澤雅子 ○河野直子 (11.10.1~	飯森洋高 (11.8.1~ 都甲崇 (11.8.1~	*近藤誉之 (11.10.1~11.11.30) *荒木学 (12.1.1~12.3.31)	川村則行		那須薫 (11.9.1~12.3.31)

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 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
免疫研究部						荒木 (11.6.1~11.12.31) 高橋和也 (11.6.1~11.11.30) 六部より配置替 清水千草 (~12.3.31)				
遺伝子工学研究部	小沢 鏝二郎 (事務取扱) (11.4.1~11.4.30) 木村 英雄 (11.5.1~)	浜田 千尋 武伸一 (~12.3.31) 遺伝子疾患治療 研究部へ配置替		湯浅 勝敏 (11.4.1~11.11.30) 山本 寛二 (~11.5.31) 月田 香代子 (~12.3.31) 永井 康雄 (11.9.1~12.1.31)	○鈴木 友子 (11.4.1~10.6.30) *柳 瀬雅子	保坂 幸男 (~12.2.29) 横田 俊文 遺伝子疾患治療 研究部へ配置替 飯田 卓子 (~12.3.31) 田内 重紀 (~12.3.31) 藤盛 圭太 (11.6.1~)	*鈴木 友子 (11.7.1~12.3.31) *湯浅 勝敏 (11.12.1~12.3.31) *永井 康雄 (12.2.1~12.3.31) *保坂 幸男 (12.3.1~12.3.31)	鍋島 陽一 (11.4.1~12.3.31)	藤沢 淳子 (~12.3.31) 池本 隆昭 (~12.3.31)	鍋島 曜子 (~11.11.11) 曾根 雅紀 (~12.3.31) 織原 美奈子 (11.4.1~) 斎藤 麻衣 (11.4.1~) 外来研究補助員 永井 すみ子 (11.4.1~)
モデル動物開発部	菊池 建機	田口 文康 萩原 康		松山 徳恒 市伸 (11.4.30) (節家 理恵子 (11.4.1~) 康熙雄 (11.5.6~)	○菊地 寿枝 *赤間 和子 *志昌子 *根本 昌子 (~12.3.31) *北原 正子	大塚 信久 林槻 貴博 △大槻 学 △鈴木 (11.8.1~12.3.31) △半揚 望未 (11.5.6~12.3.31) △松谷 繁 (11.8.1~11.9.30) △古澤 元 (11.8.1~11.9.30) △林志保子 (11.7.1~11.7.14) △B. Enkelmaa (11.7.1~11.7.14) Chen-Hsuan Ho (12.3.1~)		高養 輝樹 木老 昭栄	浅水 利将 市谷 誠恒 (11.5.1~12.3.31)	安中 洋公 (~12.3.31) 三上 博輝

部 名	部 長	室 長	研 究 員	流 動 研 究 員	○センター研究員 *センター研究助手	研究生 △研究見習生	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	併任研究員	客員研究員	外来研究員
実験動物管理室		松 崎 哲 也 (~11.6.1) 高 橋 明 男 (11.8.1 ~)			*松 崎 香 苗 (~11.5.31) *外 山 由 美 子 (11.9.6 ~12.1.20)					
ラジオアライソ トープ管理室	今 澤 正 興				*西 村 桂 子					
事 務 室	庶 務 第 一 課									
秘 書 室										
R I 室										
電 頭 室										
	櫻 井 真 理 子 田 代 里 美 腰 越 圭 津 小 林 悦 子									

4. 平成11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11年 5.13	若松 義雄 東北大学大学院医学系研究 科器官構築学分野	神経堤細胞の分化におけるNOTCHシグ ナリングによる側方抑制と非対称分裂の 役割	診断研究部
6.4	Pascale Guicheney INSERM Fernando M. S. Tome INSERM Jean Cartaud CNRS Marc Fiszman INSERM	Current Topics in Neuromuscular Dis- eases "From Clinical Genetics To Gene Therapy" Genetics of partial merosin deficient and merosin non-deficient congenital muscular dystrophies. The saga of congenital muscular dys- trophy. Targeting of acetylcholine receptor and 43 kDA-rapsyn to the postsynap- tic membrane in Torpedo marmorata electrocyte. New strategies for gene transfer in cardiac and skeletal muscle.	微細構造研究部 機能研究部 遺伝子工学研究部 疾病研究第一部
6.15	石田 靖雅 Harvard Medical School, Dept of Genetics	RET: a poly A-trap retrovirus vector for reversible disruption and expres- sion monitoring of genes in living cells.	機能研究部
6.21	三好 浩之 米国ソーク生物学研究所	HIVベクターの開発と遺伝子治療への応 用	疾病研究第四部 代謝研究部
7.9	角谷 寛 米国スタンフォード大学睡 眠研究センター	ナルコレプシー遺伝子の解析	疾病研究第三部
7.13	渡部 文子 米国UCLA大学医学部	海馬CA1領域における長期増強 (LTP) とシナプス後肥厚部 (PSD) の分子構成	疾病研究第三部
7.28	武田 純 群馬大学生体調節研究所	多因子疾患の遺伝素因に対するアプロ ーチ／糖尿病を解析モデルとして	免疫研究部
9.8	Peter Illes Institute of Pharmacology and Toxicology, Univer- sity of Leipzig	ATP is a possible co-transmitter with noradrenaline and dopamine in the brain.	代謝研究部
10.4	Yoo-Hun Suh Seoul National University College of Medicine	Pathogenic roles of amyloid and CT peptides and presenilins and al- phasynucleins in AD.	疾病研究第六部
10.27	L. E. Becker カナダ・トロント大学小児 病院神経病理	てんかんの細胞・分子生物学	疾病研究第二部 武蔵病院臨床検査 部
10.29	澤 明 ジョンスホプキンス大学小 児病院神経病理	ハンチントン舞踏病責任遺伝子ハンチン トンと神経細胞死	疾病研究第三部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
11.26	Sara T. Winokur University of California, Irvine	Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) —Gene expression profiling by microarray analysis—	疾病研究第一部
11.30	Howard L. Weiner ブリガムウィメンズホスピタル (ハーバード大学) 神経病センター	多発性硬化症の21ポイント仮説	疾病研究第六部
12.21	山本 容正 南フロリダ大学	クラミジア感染と神経疾患	疾病研究第六部
平成12年 1.14	J. D. Sedgwick Immunobiology Dept. DNAX Research Institute	The lymphoid/neuronal cell-surface protein OX2 regulates macrophage/microglial activation.	免疫研究部
1.21	Ashok B. Kulkarni Functional Genomics Unit & Gene Targeting Facility, National Institute of Dental & Craniofacial Research National Institutes of Health, USA	Experimental therapeutic approaches to ameliorate to metabolic defects in Fabry mouse model.	疾病研究第五部
3.6	Hartmut Wekerle Dean of Faculty Max-Planck Institute of Neuroimmunology	Autoimmune reactivity in the Central Nervous System.	免疫研究部
3.13	Eric P. Hoffman Children's National Medical Center Children's Research Institute, Center for Genetic Medicine (CGM)	Progress in the GeneChip-based technology.	疾病研究第一部
3.17	井上 健 Baylor医科大学Department of Molecular and Human Genetics	プロテオリピドプロテインの異常とミエリン形成異常—Pelizaeus-Merzbacher病とその類縁疾患の分子メカニズム—	疾病研究第四部
3.21	Khalid Iqbal ニューヨーク州立発達障害研究所	アルツハイマー病における神経原線維変化の分子メカニズム	疾病研究第六部

- 国際セミナー 16回
- 神経研究所セミナー 4回
(講師：研究所外)

5. 平成11年度 神経研究所研究発表会（第21回）（表4）

平成12年3月1日（水）～2日（木）

神経研究所セミナー室

平成12年3月1日（水）

12：50—13：00 開会の辞

小沢鉄二郎所長

13：00—13：45 遺伝子工学研究部

「軸索伸長を制御するDblファミリータンパク質Trioの解析」

栗崎 健（基生研），斎藤 麻衣，曾根 雅紀，
鈴木えみ子（東大医科研），酒井 良子，伊藤 啓
（基生研），浜 千尋

「utrophinの発現増強に関する分子機構の研究」

鈴木 友子，山本 寛二（信州大学第三内科），
藤盛 圭太，湯浅 勝敏，月田香代子，武田 伸一

13：45—14：30 機能研究部

「サルコグリカン—サルコspan複合体はジストロブレピンと結合している」

吉田 幹晴，小沢鉄二郎

「抹消神経系に発現するε—サルコグリカンの存在様式について」

今村 道博，新石 健二，野口 悟，小沢鉄二郎

14：30—15：15 免疫研究部

「NKT細胞と神経免疫疾患—近年の展開」

山村 隆，Zsolt Illes

「多発性硬化症NK細胞，NKT細胞におけるKiller inhibitory receptors（KIRs）発現解析」

高橋 和也，山村 隆

「外傷性ストレス障害（PTSD）の長期免疫抑制に関する研究」

川村 則行

15：15—16：00 診断研究部

「マウス初期胚脳で認められる細胞移動制限とその分子機構」

井上 高良，中村 俊，大隅 典子

「T細胞抗原受容体のシグナル伝達におけるチロンシンキナーゼPyk2の機能」

片桐 拓也，高橋 威夫（オリンパス光学基礎研），
中村 俊，服部 成介

16：00—16：45 代謝研究部

「ミクログリア特異的カルシウム結合たんぱく質Ibalの機能解析」

今井 嘉紀，大澤 圭子，金澤 裕子，佐々木 洋，
高坂 新一

「肝細胞増殖因子（HGF）のアストロサイトへの作用と細胞内シグナル伝達」

町出 充, 高坂 新一

16:45—17:30 モデル動物開発部

「糖原病Ⅱ型ウズラの遺伝子変異解析」

節家理恵子, 中林 修, 菊池 建機

「カベオリン-3欠損マウスの作製」

萩原 康子, 笹岡 俊邦(機能研究部), 新石 健二
(機能研究部), 菊池 建機

平成12年3月2日(木)

9:00—9:45 微細構造研究部

「筋疾患におけるアポトーシスの検討」

池添 浩二, 中川 雅裕, 南 成祐, 桃井 隆
(疾病研究第五部), 後藤 雄一(疾病研究第二部),
埜中 征哉

「重症筋無力症と胸腺過形成の誘導維持に関する胸腺筋様細胞の作用」

加茂 功, 菊池 愛子, 友安 浩, 埜中 征哉

9:45—10:05 ラジオアイソトープ管理室

「キャピラリー内蛍光誘導体化法を用いた, D,L-アミノ酸のキャピラリー電気泳動分析」

今澤 正興

10:05—10:25 実験動物管理室

「マウス胚凍結保存バンクにおける保管実績の総括と今後の展開」

高橋 明男, 松崎 哲也

10:25—11:10 疾病研究第三部

「メタンフェタミンによるmrtl発現増強: 行動感作成立ラットにおける長期持続性変化」

梶井 靖, 平岡 秀一, 藤山 航, 村岡新一郎,
金田 小幸, 西川 徹

「精神分裂病様症状発現薬による97kDa synapse-associated protein遺伝子の発現」

平岡 秀一, 梶井 靖, 黒田 安計, 村岡新一郎,
西川 徹

「ラット脳細胞外液中D-セリン濃度の調節機構とNMDA受容体機能に関する研究」

山本 直樹, 岩間 久行, 土田 英人, 海野 麻未,
川口 直恵, 西川 徹

11:10—11:55 疾病研究第二部

「細胞内mtDNA量の新しい測定法とその応用」

赤沼 順, 村木 可枝, 小牧 宏文, 後藤 雄一

「ヒト周産期脳虚血とapoptosis関連遺伝子産物の発現」

伊藤 雅之, 元永 耕三, 小保内俊雅, 大湯 淳功,
後藤 雄一, 高嶋 幸男

11:55— 写真撮影

13:30—14:15 疾病研究第一部

「日本人三好ミオパチー家系におけるdysferlinの分子遺伝学的解析」

松村 剛, 林 由起子, 小川 恵, 山中 岳,
永野 敦, 後藤加奈子, 荒畑 喜一

「舌萎縮を伴った顔面肩甲上腕肩筋ジストロフィーの臨床分子遺伝学的検討」

山中 岳, 後藤加奈子, 松村 剛, 船越 政範,
荒畑 喜一

14:15—15:00 疾病研究第四部

「神経軸索変性遺伝子のポジショナルクローニング」

王 玉来, 西郷 和真, 小坂 仁, 大澤由記子,
青木 俊介, 和田 圭司

「ユビキチンC末端水解酵素1型の機能解析」

小坂 仁, 王 玉来, 大澤由記子, 西郷 和真,
青木 俊介, 高田 耕司 (慈恵医大生化第一),
近藤 淳 (三菱東京製薬創薬基盤研), 和田 圭司

15:00—15:45 疾病研究第五部

「アデノウイルスベクターによるファブリー病患者由来細胞を用いた遺伝子治療の検討」

大杉 圭子, 小林 恵子, 伊藤 孝司 (東京都臨床
医学総合研究所臨床遺伝部), 桜庭 均 (東京都
臨床医学総合研究所臨床遺伝部), 桜川 宣男

「ポリグルタミン蓄積による二つの細胞死: カスパーゼ依存性のDNA断片化をともなう細胞死とカスパーゼ非依存性のクロマチン凝集をともなう細胞死」

高鹿 依子, 藤田恵理子, 桃井 隆, 節家理恵子
(モデル動物開発部), 菊池 建機 (モデル動物開
発部), 都留 智彦 (自治医大)

15:45—16:30 疾病研究第六部

「APPとpresenilinに結合する蛋白の同定」

棚橋 浩, 田平 武

「家族性多発性脳梗塞症 (CADASIL) の発症機序の解明」

高橋 慶吉, 小鳥居 聡, 崔 得華, 城谷 圭朗,
田平 武

16：30—17：15 疾病研究第七部

「我々のプロジェクトの概要」

金子 清俊

「顕微鏡下における超微量抗原の同定とプロテインX同定への応用」

田中 寅彦, 古田 大, 鎌田 礼子, 犬上 京子,

金子 清俊

「CLDsに存在する蛋白質と抗体のカタログ作成とプリオン蛋白の複製に

関与する因子（プロテインX）の同定への応用

石田 靖雅, 伊藤 卓, 古田 大, 金子 清俊

17：45— 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。さらに戦略的基礎研究「脳を守る」事業の一環として、筋特異的DNAチップの作製に着手しており、21世紀を見据えた情報科学技術革新の疾病研究への導入を始めている。

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。これまでに筋ジストロフィーの一次的異常は、実は単一ではないことが判明している。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分子（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マソーム分子（プレクチン）、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー（EDMD）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、サルコグリカン、ジスフェルリン、カベリオン3）やタンパク分解酵素（カルパイン3）、先天性ミオパチーのラミニン受容体（インテグリン $\alpha 7$ ）等の異常を列挙することが出来る。このように多岐にわたる筋ジストロフィー／ミオパチーの遺伝子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、新たな治療法を開発する上でも急務となっている。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、細胞内情報伝達機構との関連から、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、(4)DNAチップ開発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。この中で今年度注目された分野は、核膜関連分子による筋疾患（nuclear envelopathy: EDMD）、核内RNA結合タンパク質の異常による筋疾患（OPMD）、染色体の位置効果が強く示唆される筋疾患（FSHD）、アポトーシスの関与が示された先天性筋疾患（メロシン欠損型）等に関する理解が進んだことである。

国内的には厚生省委託費による研究の推進（荒畑は11公—1主任研究者）、戦略的基礎研究事業、脳科学研究事業およびCOE研究等へ参加している。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）、日仏国際シンポジウム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） 林由起子
- （研究員） 塚原俊文
- （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） 阿尔巴基乃呉林、松村剛、小川恵、田川一彦、平瀬正樹
- （COE研究員） 藤田雅子
- （センター研究員） 後藤加奈子、柴田ゆり、今道洋子、佐藤絵里子
- （研究生） 織茂智之、古城徹、金然正、小松雅明、永野敦、山中岳、長谷麻子、船越政範
- （研究助手） 西山章代

（部長 荒畑 喜一）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Funakoshi M, Tsuchiya Y, Arahata K:
Emerin and cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
Neuromuscular Disorders 9: 108-114, 1999
- 2) Matsumura T, Aoki M, Nagano A, Hayashi YK, Asada C, Ogawa M, Yamanaka G, Goto K, Nakagawa M, Oka H, Sahashi K, Kouhara N, Saito Y, Brown RH Jr, Nonaka I, Arahata K:
Molecular genetic analysis of dysferlin in Japanese patients with Miyoshi myopathy.
Japan Acad. 75(B): 207-212, 1999
- 3) Matsuda C, Aoki M, Hayashi YK, Ho MF, Arahata K, Brown RH Jr:
Dysferlin is a surface membrane-associated protein that is absent in Miyoshi myopathy.
Neurology 53: 1119-1122, 1999
- 4) Fujimoto S, Ishikawa T, Saito M, Wada Y, Wada I, Arahata K, Nonaka I:
Early onset of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a boy with emerin gene deletion.
Neuropediatrics 30: 161-163, 1999
- 5) Tsujiino S, Arahata K:
Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
NeuroScience News 3: 34-38, 2000
- 6) Komatsu M, Kominami E, Arahata K, Tsukahara T:
Cloning and characterization of two neural-salient serine/arginine-rich (NSSR) proteins involved in the regulation of alternative splicing in neurons.
Genes to Cells 4: 593-606, 1999
- 7) Shinozaki A, Arahata K, Tsukahara T:
Changes in pre-mRNA splicing factors during neuronal differentiation in P19 embryonal carcinoma cells.
Int. J. Biochem. Cell Biol. 31, 1279-1287, 1999
- 8) Song MD, Goto K, Lee JH, Matsumura T, Sahashi K, Arahata K:
Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD).
NeuroScience News 3: 28-33, 2000
- 9) Hase A, Suzuki H, Arahata K, Akazawa C:
Expression of human GFR α -1 (GDNF receptor) at the neuromuscular junction and myelinated nerves.
Neuroscience Letters 269: 55-57, 1999

b. 著書

- 1) 荒畑喜一:
筋疾患総論
杉本恒明, 小俣政男 総編集, 内科学 (第7版), 朝倉書店, 東京, pp1974-1978, 1999

- 2) 荒畑喜一：
進行性筋ジストロフィー
杉本恒明，小俣政男 総編集，内科学（第7版），朝倉書店，東京，pp1989-1999,1999
- 3) 荒畑喜一：
ミオトニア症候群
杉本恒明，小俣政男 総編集，内科学（第7版），朝倉書店，東京，pp1999-2000,1999
- 4) 荒畑喜一：
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー
埜中征哉（編集幹事），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，医学書院，東京，pp162-173,1999
- 5) 荒畑喜一：
筋肉疾患
水野美邦，栗原照幸編，標準神経病学，医学書院，東京，pp6-49,2000
- 6) 林 由起子，荒畑喜一：
神経・筋疾患と細胞外マトリックス
細胞外マトリックス—基礎と臨床— 愛智出版，東京，pp450-458,2000
- 7) 長谷麻子，荒畑喜一：
筋組織の免疫学と突発性筋炎
吉田孝人，糸山泰人，錫村明生編集，免疫学から見た神経系と神経疾患，日本医学館，東京，
pp124-130, 1999
- 8) 船越政範，後藤加奈子，荒畑喜一：
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
埜中征哉編集，神経・筋疾患遺伝子診断ハンドブック Q & A，医学書院，東京，pp92-102,1999

c. 総 説

- 1) 荒畑喜一：
デュシェンヌ型筋ジストロフィー
生体の科学 50:344-346,1999
- 2) 荒畑喜一：
エメリー—ドレーフス型筋ジストロフィー
生体の科学 50:351-353,1999
- 3) 荒畑喜一：
筋ジストロフィー研究の進歩
第25回日本医学会総会誌 [I] p99,1999
- 4) 荒畑喜一：
筋ジストロフィー
第115回日本医学会シンポジウム記録集—神経筋難病のupdate— p65-71,1999
- 5) 石原傳幸，荒畑喜一：
国際シンポジウム—Overview of the LGMDs—
臨床神経学 39:1268,1999

- 6) 松村 剛, 後藤加奈子, 荒畑喜一 :
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
Clinical Neuroscience 17:1134-1137, 1999
- 7) 永野 敦, 荒畑喜一 :
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー
Clinical Neuroscience 17:1149-1151, 1999
- 8) 松村 剛, 荒畑喜一 :
三好型ミオパチーの免疫病理
神経内科 52:283-288, 2000
- 9) 青木正志, 荒畑喜一, Brown RH Jr :
ポジショナルクロニングによる三好型遠位型筋ジストロフィーの原因遺伝子dysferlinの同定
臨床神経学 39:1272-1275, 1999
- 10) 後藤雄一, 荒畑喜一 :
ミトコンドリア異常と神経障害
日本内科学会雑誌 88:787-792, 1999
- 11) 林 由起子, 荒畑喜一 :
筋疾患
内科 84:1066-1070, 1999
- 12) 林 由起子, 荒畑喜一 :
インテグリン α 7欠損型先天性ミオパチー
Annual Review神経 2000:266-270, 2000
- 13) 林 由起子, 荒畑喜一 :
筋ジストロフィー
別冊医学の歩みstate of arts 1:519-523, 1999

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進歩
第25回日本医学会総会, 東京, 4.2, 1999
- 2) 荒畑喜一 :
筋疾患の分子病態論的研究
脳科学研究成果発表会, 東京, 11.5, 1999
- 3) 荒畑喜一 :
遺伝性筋疾患の分子病態解明への戦略的アプローチ
九州大学医学部脳研カンファレンス, 福岡, 11.11, 1999
- 4) 荒畑喜一 :
筋ジストロフィー
第115回日本医学会シンポジウム—神経筋難病のupdate— 東京, 12.2, 1999
- 5) 荒畑喜一 :
DNAチップによる遺伝性筋疾患の病態解明
第1回「脳を守る」連絡会議, 東京, 1.27, 2000

- 6) 荒畑喜一 :
Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーの分子医学的研究
東北大学医学部カンファレンス, 仙台, 2. 16, 2000

b. 国際学会

- 1) Arahata K:
Clinical and molecular genetic analysis of FCMD
ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy
Naarden, The Netherlands, 4. 9, 1999
- 2) Arahata K, Tsuchiya Y, Ogawa M, Yorifuji H:
X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy: Distinct regions specify the nuclear membrane targeting of emerin.
Third Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies. Tokyo, Japan, 5. 30, 1999
- 3) Arahata K:
Tongue atrophy in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy.
International Consortium on FSHD, San Francisco, USA, 10. 19, 1999
- 4) Arahata K, Nagano A, Sasagawa N, Tsuchiya Y, Ogawa M, Goto K, Hayashi YK,
Yorifuji H, Hasegawa T, Ishikawa T, Uyama E, Hata Y, Tsujino S, Tsukahara T, Ishiura S:
Molecular pathology of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
COE Symposium 2000, Tokyo, 3. 15, 2000
- 5) Arahata K:
Molecular genetic analysis of FSHD.
International Congress on Myology, Nice, France, 3. 27, 2000
- 6) Arahata K:
Molecular genetic analysis of Miyoshi myopathy.
International Congress on Myology, Nice, France, 3. 28, 2000
- 7) Hayashi YK, Chou FL, Ogawa M, Matsuda C, Nonaka I, Wang JZ, Hoffman EP, Arahata K:
Primary deficiency of integrin $\alpha 7$ causes congenital myopathy.
Third Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies. Tokyo, Japan, 5. 29, 1999
- 8) Hayashi YK, Momoi T, Nonaka I, Hoffman EP, Arahata K:
Massive muscle cell degeneration in early stage of merosin-deficient congenital muscular dystrophy.
The 4th International Congress of World Muscle Society, Antalya, Turkey, 10. 14, 1999
- 9) Hayashi YK:
Does apoptosis occur in calpainopathy?
Small Group Workshop on Muscular Disorders, Tokyo, 2. 10, 2000
- 10) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Goto K, Nonaka I, Arahata K:
Disorganization of cell-matrix interaction in congenital muscular dystrophy.
COE Symposium 2000, Tokyo, 3. 15, 2000
- 11) Tsukahara T, Shinozaki S, Arahata K:
Identification and physiological role of an alternative spliced form of caspase-3.
The Japanese Biochemical Society and CCGH Forum, Tokushima, 5. 20, 1999

- 12) Tsukahara T:
DNA microarray analysis.
Small Group Workshop on Muscular Disorders, Tokyo, 2. 9, 2000
- 13) Matsumura T, Asada C, Nagano A, Ogawa M, Yamanaka G, Hayashi YK, Goto K,
Nakagawa M, Aoki M, Brown RH Jr, Arahata K:
Molecular genetic study of Miyoshi myopathy in Japan.
The 4th International Congress of World Muscle Society, Antalya, Turkey, 10. 15, 1999
- 14) Matsumura T, Hayashi YK, Ogawa M, Nagano A, Goto K, Arahata K:
Molecular genetic analysis of dysferlin in Japanese patients with MM.
COE Symposium 2000, Tokyo, 3. 15, 2000
- 15) Yamanaka G, Goto K, Matsumura T, Funakoshi M, Arahata K:
Tongue atrophy in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy.
The 4th International Congress of World Muscle Society, Antalya, Turkey, 10. 16, 1999
- 16) Goto K, Matsumura T, Arahata K:
Incidence for sub-telomeric exchange of 3.3kb tandemly repeated region on chromosomes
4q35 and 10q26.
International Consortium on FSHD, San Francisco, USA, 10. 19, 1999

c. 一般学会

- 1) 荒畑喜一, 後藤加奈子, 船越政範, 松村 剛, 埜中征哉:
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 遺伝子診断の現況 (特異度・感度) と今後の問題点
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999
- 2) 青木正志, 荒畑喜一, Brown RH Jr:
ポジショナルクロニングによる三好型遠位型筋ジストロフィーの原因遺伝子dysferlinの同定
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 3) 宇山英一郎, 内野 誠, 平野 修, 森 敏, 後藤加奈子, 荒畑喜一:
眼咽頭筋ジストロフィーの表現型/遺伝子型
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999
- 4) 青木正志, 糸山泰人, 平林久吾, 荒畑喜一, Brown RH Jr:
遠位型筋ジストロフィー (三好型) および肢体型筋ジストロフィー (2B型) の原因遺伝子dysferlin
の同定
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999
- 5) 林 由起子, Hoffman EP, 桃井 隆, 埜中征哉, 荒畑喜一:
メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー (MCMD) の筋細胞死についての検討
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 6) 長谷麻子, 原口徳子, 平岡 泰, 荒畑喜一, 赤澤智宏:
Emerinの細胞内局在とDNA結合能の解析
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.20, 1999
- 7) 古城 徹, 後藤加奈子, 荒畑喜一:
小児期に筋緊張性ジストロフィー (DM) と診断された軽症 4 例の位置づけ
—先天性と古典型の相違についての比較検討
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999

- 8) 小松雅明, 荒畑喜一, 塚原俊文 :
神経特異的SRタンパク質NSSR1および2のクローニングと機能解析
第1回RNA学会, 京都, 8.3, 1999
- 9) 阿尔巴基乃呉林, 荒畑喜一, 塚原俊文 :
神経原性筋萎縮症におけるSIP1のsplicing isoformに関する研究
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.8.1999

C. 班会議発表

- 1) 荒畑喜一, 林 由起子, 松村 剛, 小川 恵, 浅田知栄, Brown RH Jr, 南 成祐, 桒中征哉 :
肢体型筋ジストロフィーにおけるdysferlinの免疫組織化学的検討
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法に関する研究」班
平成11年度班会議, 東京, 12.3, 1999
- 2) 内野 誠, 宇山英一郎, 後藤加奈子, 塚原俊文, 荒畑喜一 :
眼咽頭筋ジストロフィー: 抗PABP 2抗体による免疫組織化学的検討
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法に関する研究」班
平成11年度班会議, 東京, 12.3, 1999
- 3) 荒畑喜一, 塚原俊文, 辻本敦美, 瀬々潤, 森下真一, 平瀬正樹 :
ヒト筋cDNAマイクロアレイの作製とマイクロアレイによる筋発現遺伝子の解析
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法に関する研究」班
平成11年度班会議, 東京, 12.3, 1999
- 4) 樋口逸郎, 中川正法, 松崎俊男, 高嶋 博, 末原雅人, 望月昭英, 水澤英洋, 松村 剛,
後藤加奈子, 荒畑喜一, 納 光弘 :
Dysferlin遺伝子エクソン19にナンセンス変異を認めた三好遠位型筋ジストロフィー
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法に関する研究」班
平成11年度班会議, 東京, 12.4, 1999
- 5) 塚原俊文 :
神経特異的SRタンパク質, NSSR1および2のクローニングと機能解析
平成11年度 文部省科学研究費・特定領域「RNA動的機能」研究班班会議, 東京, 8.3, 1999
- 6) 荒畑喜一 :
本邦に於けるLGMDの臨床的スペクトラム
厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.21, 2000

2. 疾病研究第二部

1. 研究部一年のあゆみ

平成11年度は当研究部としては激動の一年であった。第二代部長として当研究部を主宰してきた高嶋幸男が併任をとかれ、5月に後藤雄一が第三代部長に就任した。それに伴い、赤沼順、宗像可枝、小牧宏文、井手口博が微細構造研究部より当研究部に移動し、ミトコンドリア病グループとして活動を始めた。田中晴美室長は、胎児性アルコールおよびタバコ症候群などの母体環境要因と関連した脳発達障害研究に多大なる業績を残し、平成12年3月をもって定年退官した。伊藤研究員を中心とする発達神経病理学グループは、武蔵病院臨床検査部と人的にも内容的にも共同して研究を進め、成果を上げた。また、分子遺伝学などの新しい研究手段の導入などのために、新たに田辺光子、村瀬洋子、関野淳子の3名が研究助手として研究に参加した。

本年度の研究内容は以下のとおりである。

1. ミトコンドリア脳筋症の研究

後藤が微細構造研究部で行っていた研究を二部に移行し、継続した。本年度は基礎研究の面からは、ミトコンドリアへの2段階DNA導入法の開発研究とミトコンドリアDNA量の新しい測定法の確立があげられる。臨床面では、ミトコンドリアDNA検査を中心に武蔵病院DNA診断・治療室との共同で診断サービスを行った。

2. 周産期脳障害の病態に関する研究

橋鉤状回の領域におこる病理変化とアポトーシスとの関係の研究、脳室周囲白質軟化症における一次視覚野の病理学的研究を行った。

3. 各種発達障害をきたす疾患やモデル動物脳に関する研究

セロイドリポフスチノーシス、ウェルナー症候群、ペルオキシソーム病、福山型筋ジストロフィー、レット症候群などの遺伝子産物の局在や発現、また β -ガラクトシダーゼ欠損マウス脳を神経病理学的に研究した。

4. 胎児性アルコールおよびタバコ症候群の診断、病態に関する研究

今後は当研究部のテーマである脳発達障害の生物学的研究を進めていく上で、従来の手法に加えて分子遺伝学、細胞生物学、比較動物学などの手法を駆使し、病因・病態解明、治療・予防法の開発の研究を押し進めていきたい。

(部長 後藤 雄一)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Nagashima T, Mori M, Katayama K, Nunomura M, Nishihara H, Hiraga H, Goto Y, Nagashima K:
Adult Leigh syndrome with mitochondrial DNA mutation at 8993.
Acta Neuropathol 97: 416-422, 1999
- 2) Mikami M, Yasuda T, Terao A, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, Tanaka T, Onuma T, Goto Y, Kaneko S, Sano A:
Localization of a Gene for Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy to Chromosome 8q23. 3-q24. 1.
Am. J. Hum. Genet. 65: 745-751, 1999
- 3) Kubota Y, Ishii T, Sugihara H, Goto Y, Mizoguchi M:
Skin manifestation of a patient with mitochondrial encephelomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS syndrome).
J. Am. Acad. Dermatol 41: 469-473, 1999
- 4) Kasai K, Onuma T, Kato M, Kato T, Takeya J, Sekimoto M, Watanabe K, Minami N, Goto Y, Minabe Y:
Differences in evoked potential characteristics between DRPLA patients and patients with progressive myoclonic epilepsy: preliminary findings indicating usefulness for differential diagnosis.
Epilepsy Research 37: 3-11, 1999
- 5) Minami N, Nishino I, Kobayashi O, Ikezoe K, Goto Y, Nonaka I:
Mutations of calpain 3 gene in patients with sporadic limb-girdle muscular dystrophy in Japan.
J. Neurol. sci 171: 31-37, 1999
- 6) 田中晴美
胎児性アルコールおよびタバコ症候群の診断基準に関する提言
日本医事新報 3953:41-43, 2000
- 7) Itoh M, Suzuki Y, Takashima S:
A novel peroxisomal enzyme, D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein: its expression in the developing human brain.
Microsc Res Tech 45: 383-388, 1999
- 8) Ozawa Y, Obonai T, Itoh M, Aoki Y, Funayama M, Takashima S:
Catecholaminergic neurons in the diencephalon and basal ganglia of SIDS.
Pediatr Neurol 21: 471-475, 1999
- 9) Saito Y, Itoh M, Ozawa Y, Obonai T, Kobayashi Y, Washizawa K, Ohsone Y, Takami T, Oku K, Takashima S:
Changes of neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern disorders during childhood.
Neuropediatrics 30: 133-140, 1999

- 10) Saito Y, Itoh M, Hanaoka S, Ohama E, Akaboshi S, Takashima S:
Dopamine receptor upregulation in Lesch-Nyhan syndrome: a postmortem study.
Neuropediatrics 30: 66-71, 1999
- 11) Suzuki Y, Zhang Z, Shimozawa M, Muro M, Shono H, Toda S, Miyahara S, Hashimoto T, Usuda N, Itoh M, Takashima S, Kondo N:
Perinatal diagnosis of peroxisomal D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein deficiency.
J Hum Genet 44: 143-147, 1999
- 12) Meng SZ, Ozawa Y, Itoh M, Takashima S:
Developmental and age-related changes of dopamine transporter, and dopamine D1 and D2 receptors in human basal ganglia.
Brain Res 843: 136-144, 1999
- 13) Matsuishi T, Nagamitsu S, Shoji H, Itoh M, Takashima S, Iwaki T, Shida N, Yamashita Y, Sakai T, Kato H:
Increased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with amyotrophic lateral sclerosis.
J. Neural. Transm. 106: 943-948, 1999
- 14) Oka A, Takashima S:
The up-regulation of metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in Down syndrome brains.
Acta Neuropathol (Berlin) 97: 275-278, 1999
- 15) Ohyu J, Marumo G, Ozawa H, Takashima S, Nakajima K, Kohsaka S, Hamai Y, Machida Y, Kobayashi K, Ryo E, Baba K, Kozuma S, Okai T, Taketani Y:
Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion.
Brain Dev 21: 248-252, 1999
- 16) Iai M, Takashima S:
Thalamocortical development of parvalbumin neurons in normal and periventricular leukomalacia brains.
Neuropediatrics 30: 14-18, 1999
- 17) Takei Y, Takashima S, Ohyu J, Takami T, Miyajima T, Hoshika A:
Effects of nitric oxide synthase inhibition on the cerebral circulation and brain damage during kainic acid-induced seizures in newborn rabbits.
Brain Dev 21: 253-259, 1999
- 18) Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, Armstrong DD, Takashima S:
Periventricular leukomalacia:relation to gestational age and axonal injury.
Pediatr Neurol 20: 370-374, 1999
- 19) Ariei N, Mizuguchi M, Mori K, Takashima S:
Developmental of telencephalin in the human cerebrum.
Microsc Res Tech 46: 18-23, 1999
- 20) Meng SZ, Takashima S:
Expression of transforming growth factor- β 1 in periventricular leukomalacia.
J Child Neurol 14: 377-381, 1999

- 21) Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S, Satake A, Itoh K, Sakuraba H, Suzuki Y, Oyanagi K:
Expression of protective protein in human tissue.
Pediatr Neurol 20: 210-214, 1999
- 22) Meng SZ, Oka A, Takashima S:
Developmental expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the human cerebellum and brainstem.
Brain Dev 21: 30-35, 1999
- 23) Suzuki Y, Zhang Z, Shimozawa M, Muro M, Shono H, Toda S, Miyahara S, Hashimoto T, Usuda N, Ito M, Takashima S, Kondo N:
Perinatal diagnosis of peroxisomal D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein deficiency.
J Hum Genet 44: 143-147, 1999
- 24) Fujimoto S, Togari H, Banno T, Takashima S, Funato M, Yoshioka H, Ibara S, Tatsuno M, Hashimoto K:
Correlation between magnetic resonance imaging and clinical profiles of periventricular leukomalacia.
Tohoku J Exp Med 188: 143-151, 1999
- 25) Isumi H, Nunoue T, Nishida A, Takashima S:
Fetal brain infection with human parvovirus B19.
Pediatr Neurol 21: 661-663, 1999
- 26) Mizuguchi M, Jiong Qin, Yamada M, Ikeda K, Takashima S:
High Expression of doublecortin and KIAA0369 protein in fetal brain suggests their specific role in neuronal migration.
Am J Pathol 155: 1713-1721, 1999
- 27) Komaki H, Sasaki M, Yamamoto T, Iai M, Takashima S:
Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease associated with the Jimpy msd mice mutation.
Pediatr Neurol 20: 309-311, 1999
- 28) Matsuishi T, Nagamitsu S, Shoji H, Itoh M, Takashima S, Iwaki T, Shida N, Yamashita Y, Sakai T, Kato H:
Increased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with amyotrophic lateral sclerosis.
J Neural Transm 106: 943-948, 1999
- 29) Yasuda S, Yasukochi Y, Takashima S, Toru M:
Temporary expression of A31 mRNA in nascent dendrites of human fetal brain.
Proc Japan Acad 75: 301-306, 1999
- 30) Saito Y, Hashimoto T, Iwata H, Takahashi K, Fukumizu M, Sasaki M, Hanaoka S, Sugai K:
Apneustic breathing in children with brainstem damage due to hypoxic-ischemic encephalopathy
Developmental Medicine & Child Neurology 41: 560-567, 1999
- 31) 福水道郎, 下平雅之, 長谷川毅, 神山潤, 岩川善英:
小児期における睡眠時の中枢性呼吸休止と深呼吸の関係
脳波と筋電図27(5):413-420, 1999

32) 村木可枝 :

Pearson 症候群の臨床像と分子遺伝学的検討
日本小児血液学会誌 13:346-352, 1999

b. 著 書

1) 後藤雄一 :

ミトコンドリア病

SELECTED ARTICLES 1999 ; PP1405-1423, イヤーノート1999, メディックメディア,
東京, 1999

2) 後藤雄一 :

ミトコンドリア脳筋症

今日の治療指針1999年版, pp249-250, 医学書院, 東京, 1999

3) 後藤雄一 :

ミトコンドリア病

medicina vol36, No. 8, pp1325-1327, 医学書院, 東京, 1999

4) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Takashima S:

Neurological aspects of tuberous sclerosis.

Gann Monograph on Cancer Research No.16, pp61-71, Japan Scientific Society Press, Tokyo,
1999

c. 総 説

1) 後藤雄一 :

Leigh脳症

CLINICAL NEUROSCIENCE 17, 288-291, 1999

2) 後藤雄一, 荒畑喜一 :

ミトコンドリア異常と神経障害

日本内科学会雑誌 88:29-34, 1999

3) 後藤雄一 :

ミトコンドリア遺伝病

臨床医 25(6):25-29, 1999

4) 後藤雄一 :

ミトコンドリアミオパチー

CLINICAL NEUROSCIENCE 17: 47-50, 1999

5) 兼子 直, 後藤雄一, 他 (てんかん・熱性けいれん遺伝 (子) 解析に関する共同研究グループ :

てんかん・熱性けいれん遺伝 (子) 解析に関する多施設共同研究

てんかん治療研究振興財団研究年報 11:83-91, 1999

6) Goto Y:

Mitochondrial Myopathy

Neuro Science News, Vol 3, No. 1, 2000

7) 伊藤雅之, 高嶋幸男 :

新生児脳障害の発生要因

産婦人科治療12 79:702-706, 1999

- 8) 伊藤雅之：
周産期低酸素性虚血性脳障害
Clinical Neuroscience 17: 264-266, 1999
- 9) 伊藤雅之：
周産期脳虚血とアポトーシス
脳と発達 31:140-145, 1999

B. 学会発表

a. 特別講義, シンポジウム

- 1) 後藤雄一：
ミトコンドリア異常と脳形成障害
第22回日本小児遺伝学会学術集会, シンポジウム「中枢神経系形成障害の発生と遺伝」,
東京, 11.5, 1999
- 2) 後藤雄一, 村木可枝, 小牧宏文, 井手口博, 赤沼 順, 埜中征哉：
ミトコンドリアDNAおよび核DNA異常によるミトコンドリア病の病態解明
第72回日本生化学会, シンポジウム「ミトコンドリア機能の新しい側面」, 横浜, 10.9, 1999
- 3) 伊藤雅之：
 β -galactosidaseノックアウトマウスとヒトGM1ガングリオシドーシス
第39回日本先天異常学会総会, 鹿児島, 7.14, 1999
- 4) 武井章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德：
新生児けいれん重積時の近赤外線分光法 (NIRS) による脳循環モニター —カイニン酸 (KA)
誘発モデルによる検討—
第35回日本新生児学会総会, 高松, 7.12, 1999

b. 国際学会

- 1) Goto Y, Muraki K, Komaki H, Ideguchi H, Akanuma J, Murayama K, Oketa R, Nonaka I:
Clinical features of the disease with mitochondrial DNA abnormalities.
COE International Symposium on Mitochondrial Encephalomyopathy-from pathophysiology
to treatment-, Tokyo, 9. 27, 1999
- 2) Goto Y:
Diagnostic criteria in mitochondrial diseases.
4th International Congress of the World Muscle Society, Antalya, Turkey,
10. 16, 1999
- 3) Witting I, Augstein P, Goto Y, et al:
Search for sequence variations in the NDUFA 1 Gene of complex I deficient patients.
49th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Francisco, California,
U.S.A., 10. 20, 1999
- 4) Goto Y, Ideguchi H, Makino M, Nonaka I:
Clinical and genetic heterogeneity of cytochrome C Oxidase deficiency. Third Japanese-
French Workshop on Muscular Dystrophies-Pathogenesis and Management-, Tokyo,
5. 29, 1999

- 5) Nagashima T, Mano Y, Goto Y, Nonaka I, Nagashima K:
A114 Oculo-pharyngeal muscular dystrophy in a Japanese family with short GCG expansion (GCG) of the PABP2 gene.
The IV European Congress of Neuropathology, Spain, 5. 8, 1999
- 6) Tanaka H:
Diagnostic perspective of fetal alcohol and tobacco syndrome.
14th Asian Conference of Mental Retardation (ACMR), Kathmandu, 12. 2, 1999
- 7) Itoh M, Becker LE:
Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain damage: a histopathological study of pontosubicular neuron necrosis.
The 124th Annual Meeting of American Neurological Association, Seattle, 10. 10, 1999

c. 一般学会

- 1) Gong J-S, 後藤雄一, 宮林重明, 佐橋 功, 八木國夫, 田中雅嗣:
長寿に関するミトコンドリア遺伝子型Mt5178Aはミトコンドリア病の病因となる変異の発生を抑制する
第72回日本生化学会, 横浜, 10. 9, 1999
- 2) 小林 治, 後藤雄一, 桄中征哉, 福嶋義光, 久保田健夫:
PCRメチル化テストによるDMD保因者のX染色体不活化の検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 13, 1999
- 3) 高橋純哉, 須貝研司, 後藤雄一, 桄中征哉, 松田博史:
カルジオクロームR (チトクロームC, ビタミンB1およびB2) によるMELAS治療前後のMRI, SPECTの変化
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 13, 1999
- 4) 牧野道子, 後藤雄一, 桄中征哉:
PCR-SSCP法を用いたLeigh脳症における変異ミトコンドリアDNAの定量
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 13, 1999
- 5) 池澤 誠, 西野一三, 後藤雄一, 桄中征哉:
乳児重症型ミオチューブラーミオパチー29例の臨床像
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 13, 1999
- 6) 村上信行, 作田亮一, 永井俊郎, 後藤雄一, 桄中征哉, Ian S. McLennan:
種々の神経筋疾患におけるtransforming growth factor-b2 (TGF-b2)の発現に関する検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 13, 1999
- 7) 長嶋淑子, 佐藤達朗, 真野行生, 後藤雄一, 桄中征哉:
Poly-A binding protein (PABP) の三塩基配列 (GCG) 延長を認める眼・咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) の一家系
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999
- 8) 田中晴美
胎児性 (アルコール, タバコ) 症候群の診断基準に関する提言
第39回日本先天異常学会学術集会, 鹿児島, 7. 15, 1999

- 9) 倉地由季子, 岡 明, 伊藤雅之, 水口 雅, 林 雅晴, 高嶋幸男 :
Classical late-infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (LINCL) 遺伝子蛋白のヒト組織における
発現と意義
第102回日本小児科学会学術集会, 東京, 4.24, 1999
- 10) 伊藤雅之, 鈴木康之, 赤星進二郎, 宮原晋一, 高嶋幸男 :
D-bifunctional proteinの発達とその疾患に関する病理学的研究
第41回日本小児神経学会, 東京, 5.13, 1999
- 11) 田中 文, 加藤俊徳, 伊藤雅之, 山南貞夫, 犬飼和久, 鈴木康之, 木田善和, 高嶋幸男 :
脳室周囲白質軟化症における神経障害: 視覚および聴覚系病変を中心に
第41回日本小児神経学会, 東京, 5.15, 1999
- 12) 倉地由季子, 岡 明, 伊藤雅之, 水口 雅, 高嶋幸男 :
Classical late-infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (LINCL) 遺伝子蛋白の発達と意義
第41回日本小児神経学会, 東京, 5.15, 1999
- 13) 斎藤義朗, 伊藤雅之, 小保内俊雅, 小沢愉理, 富和清隆, 高見 剛, 鷺沢一彦, 大曾根義輝,
奥 起久子, 高嶋幸男 :
呼吸パターン異常を伴う小児神経疾患における脳幹神経伝達物質系の免疫組織学的検討
第41回日本小児神経学会, 東京, 5.15, 1999
- 14) 遠藤晃彦, 元永耕三, 伊藤雅之, 高嶋幸男 :
形成異常脳の発達におけるRecQ1ヘリカーゼの意義
第39回日本先天異常学会, 鹿児島, 7.15, 1999
- 15) 斎藤義朗, 岡 明, 伊藤雅之, 水口 雅, 元永耕三, 高嶋幸男 :
正常およびDown症候群脳におけるDown症候群細胞接着因子 (DSCAM) 発現の発達・加齢変化
第40回日本神経病理学会総会, 横浜, 6.3, 1999
- 16) 倉地由季子, 岡 明, 大越優美, 佐々木政行, 伊藤雅之, 水口 雅, 林 雅晴, 高嶋幸男 :
Classical late-infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis (LINCL) 遺伝子蛋白の診断的応用
第40回日本神経病理学会総会, 横浜, 6.4, 1999
- 17) 大越優美, 伊藤雅之, 沖本由里, 堀江 弘, 高嶋幸男 :
FK-506によると思われた白質脳症の一例
第19回日本小児病理研究会, 大阪, 6.4, 1999
- 18) 伊藤雅之, 大湯淳功, 後藤雄一, 高嶋幸男 :
ヒト周産期脳虚血とapoptosis関連遺伝子産物の発現
第14回Brain Hypoxia研究会, 東京, 9.18, 1999
- 19) 元永耕三, 伊藤雅之, 牧 広利, 大野耕策, 小野寺一清, 森 祐司, 後藤雄一, 高嶋幸男 :
ダウン症候群の早発老化に関する研究
第22回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 11.5, 1999
- 20) 平山 文, 大越優美, 蜂矢百合子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 喜田義和, 梶原真人, 田村正徳,
高嶋幸男 :
超未熟児におけるPVLの病理学的検討 —発生時期と早期の組織反応—
第44回日本未熟児新生児学会, 岡山, 11.20, 1999
- 21) 大越優美, 平山 文, 蜂矢百合子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 西田 朗, 佐藤弘之 :
超未熟児におけるPVL長期生存例の病変の分布と特徴
第44回 日本未熟児新生児学会, 岡山, 11.20, 1999

- 22) 武井章人, 高嶋幸男, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
 新生仔けいれんモデルにおける低体温療法の脳保護作用機序～一酸化窒素 (NO) 動態からの検討～
 第44回日本未熟児新生児学会, 岡山, 11.20, 1999
- 23) 蜂矢百合子, 秦 炯, 伊藤雅之, 下澤伸行, 鈴木康之, 高嶋幸男:
 Zellweger症候群胎児および乳児の脳形成異常について
 第44回日本未熟児新生児学会, 岡山, 11.20, 1999
- 24) 武井章人, 高嶋幸男, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
 新生児脳障害モデルにおける低体温療法時と復温時の脳組織酸素モニター
 第6回医用近赤外線分光法研究会, 広島, 12.10, 1999
- 25) 小沢愉理, 小保内俊雅, 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5-HT_{2A}R (5-hydroxytryptamine) の発達と異常
 第102回日本小児科学会学術集会, 東京, 4.23, 1999
- 26) 武井章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 稲毛祐基子, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
 軽度低体温療法の神経保護作用 —カイン酸誘発新生仔けいれんモデルによる検討—
 第102回日本小児科学会学術集会, 東京, 4.25, 1999
- 27) 武井章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 稲毛祐基子, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
 軽度低体温療法の神経保護作用 —カイン酸誘発新生仔けいれんモデルによる検討—
 第41回日本小児神経学会, 東京, 5.13, 1999
- 28) 福水道朗, 小沢愉理, 小保内俊雅, 高嶋幸男:
 Down症候群の神経伝達機構の発達 —免疫組織化学的検討—
 第41回日本小児神経学会, 東京, 5.15, 1999
- 29) 武井章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德:
 新生児仔けいれんモデルにおける脳低温療法の脳保護作用機序 —脳血流と脳酸素化状態からの検討—
 第35回日本新生児学会総会, 高松, 7.12, 1999
- 30) 遠藤晃彦, 元永耕三, 荒畑喜一, 原田研介, 高嶋幸男:
 先天性および成人型筋緊張性ジストロフィー脳におけるmyotonin protein kinase (DMPK) の異常発現の比較
 第40回日本神経病理学会総会, 横浜, 6.4, 1999
- 31) 小沢愉理, 小保内俊雅, 中村俊彦, 舟山真人, 高嶋幸男:
 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発現時体位と脳幹グリオシス, カテコラミン作働性神経との関係に関する検討
 第6回日本SIDS学会総会, 東京, 2.5, 2000
- 32) 小保内俊雅, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高嶋幸男, 仁志田博司:
 SIDS患児の内蔵性覚醒反射に関する検討
 第6回日本SIDS学会総会, 東京, 2.5, 2000

d. その他

- 1) 後藤雄一:
 無重力状態における筋萎縮のエネルギー代謝に関する研究
 平成10年度選定公募地上研究中間報告会日本宇宙フォーラム, 東京, 12.22, 1999

C. 班会議発表

- 1) 後藤雄一, 赤沼 順, 村木可枝, 小牧宏文：
ミトコンドリア脳筋症の遺伝子治療に関する基盤研究：細胞内mtDNA量の新しい測定法とその応用
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班会議，東京，
11.30,1999
- 2) 宝来 聰, 赤沼 順, 宗像可枝, 小牧宏文, 後藤雄一, 桒中征哉：
核DNAに存在するミトコンドリアDNA類似配列がミトコンドリア遺伝子検査に与える影響とその対処法
厚生省 精神・神経疾患委託費 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
関する研究班，班会議，東京，12.3,1999
- 3) 後藤雄一, 宗像可枝, 小塚芳道：
ミトコンドリア脳筋症の遺伝子治療に関する基盤研究—2段階DNA導入法開発の現況—
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 班会議，
東京，11.30,1999
- 4) 元永耕三, 伊藤雅之, 蜂矢百合子, 高嶋幸男, 小野寺一清：
早発症候群の病態解析
DNA修復異常遺伝子病の分子機構の解明に関する研究班平成11年度班会議，鎌倉，9.14,1999
- 5) 伊藤雅之, 加我牧子：
ヒト大脳皮質シナプス形成，障害と可塑性に関する研究—脳室周囲白質軟化症における一次視覚野
の免疫組織化学的検討—
精神・神経疾患委託研究 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11年度班会議，東京，11.24,1999
- 6) 斎藤義朗, 伊藤雅之, 水口 雅, 岡 明, 高嶋幸男：
福山型筋ジストロフィーの遺伝子蛋白fukutinの脳における発現の発達的变化
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11年度班会議，東京，12.22,1999
- 7) 高嶋幸男, 平山 文, 斎藤義朗, 元永耕三, 荒井康裕, 伊藤雅之, 宮内 潤, 二瓶健次：
小児脳バンキングと脳障害研究：Down症候群の精神遅滞と早発痴呆
脳科学研究事業Reserch Resource Network (Brain Bank) 研究班平成11年度班会議，
東京，1.7,2000

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的な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、10月より部長の西川が東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野に出向し、当部の併任部長となった。COE特別研究員であった平岡君が、4月より明治製菓薬品総合研究所に転出し、当研究部の研究生となった。このほか、山本君（第二研究室長）、梶井君（第一研究室研究員）、海野さん（センター研究員）、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）、黒田君（併任研究員）が昨年度に引き続いて常勤的活動を行い、客員研究員、併任研究員の方々から多大な支援を受けた。平成11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や、分裂病が思春期以降に発症し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。昨年度までに、RNA arbitrarily primed PCR（RAP-PCR）法を用いて、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、このうち一つがsynapse-associated protein 97（SAP97）であり、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を明らかにしてきた。本年度はさらに、NMDA受容体の選択的遮断薬dizocilpineにも応答し、PCPによる発現誘導は抗精神病薬haloperidolでは拮抗されないことがわかった。これらの観察より、（SAP97）は陰性症状のような抗精神病薬抵抗性症状に関連する候補分子であることが支持された。

[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：MAP）への応答性が変化する新規遺伝子mrt-1, mrt-2, mrt-3をこれまでにクローニングし、解析を進めてきた。本年度は、1) mrt-1のMAPによる発現誘導が少なくともD1型ドーパミン受容体と関係し、2) MAP反復投与後逆耐性が成立した動物の大脳新皮質では長期間基礎的発現量が長期間増加すること、3) mrt-1遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチドを脳室内に持続注入中にMAPを反復投与しても逆耐性が形成されないこと等が明らかとなり、mrt-1が逆耐性の成立と維持に関与することが示唆された。

[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、種々の脳腫瘍におけるD-セリン濃度を比較しグリア細胞系に多く集積していることがわかった。また、RAP-PCR法を用いて、D-セリン負荷後に幼若ラットの大脳新皮質で発現量が変化する遺伝子を2種類クローニングし、構造、分布およびD-セリン代謝との関連を検討した。

（部長併任 西川 徹）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Shirayama Y, Mitsushio H, Takahashi K and Nishikawa T:
Differential effects of haloperidol on phencyclidine-induced reduction in substance P contents in rat brain regions.
Synapse 35: 292-299, 2000
- 2) Sato M, Nakane H, Hayashida M, Koshino Y, Uchimura H, Tsutsumi T, Koyama T, Kusumi I, Akiyama K, Saito H, Saijo T, Ito C, Kubota Y, Nishikawa T, Kurada Y, Hamamura T, Fujiwara Y, Higuchi T, Yamawaki S:
Algorithm for the treatment of schizophrenia in Japan.
Interational Journal of Psychiatry in Clinical Practice 3: 271-276, 1999
- 3) Yamamoto N, Hegde AN, Chain DG, Schwartz JH:
Activation and degradation of the transcription factor C/EBP during long-term facilitation in Aplysia.
J Neurochem 73: 2415-2423, 1999
- 4) Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hegde AN, Valbrun M, Yamamoto N, Goldberg AL, Bartsch D, Kandel ER, Schwartz JH:
Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in Aplysia.
Neuron 22: 147-156, 1999

b. 著書

- 1) 西川 徹:
精神疾患とグルタミン酸—精神分裂病を中心として—
グルタミン酸と病態・疾患 最新の話題 (金澤 一郎編) pp. 3-34, Excerpta Medica, 東京, 1999
- 2) 山本直樹, 西川 徹:
d. フェンサイクリジン 12他の薬物依存と脳障害
臨床精神医学講座 第8巻 薬物・アルコール関連障害 pp. 368-377, 中山書店, 東京, 1999

c. 総説

- 1) 西川 徹:
精神疾患の克服—脳を守る21世紀生命科学の展望—
生体の科学 51:68-73, 2000
- 2) 西川 徹:
不安の薬物治療法—不安の神経生物学と新しい抗不安薬—
医学のあゆみ 192:1133-1137, 2000
- 3) 吉川武男, 西川 徹:
躁うつ病 特集・病気の分子細胞生物学
生体の科学 50:398-400, 1999

4) 西川 徹 :

脳の内在性D-セリンに関する研究—新たな高次脳機能調節系と精神神経疾患の治療法をもとめて—
脳の科学 21:757-763, 1999

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 :

薬物精神病の生物学的基礎

第25回日本医学会総会, 東京, 4.4, 1999

2) 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 :

逆耐性現象成立に関与する遺伝子群

第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 4.22, 1999

3) 西川 徹, 梶井 靖, 藤山 航, 平岡秀一, 橋本隆紀, 海野麻未, 村岡新一郎, 黒田安計 :

精神異常発現薬が引き起こす行動感作に関連する遺伝子群の探索

第22回日本神経科学大会, 大阪, 7.8, 1999

4) 西川 徹, 梶井 靖, 平岡秀一, 海野麻未, 村岡新一郎, 黒田安計 :

分裂病の発症と再燃の分子機構へのアプローチ: 精神分裂病と感情障害: 病態と治療薬研究の
新しい展開

第29回日本神経精神薬理学会, 広島, 9.14, 1999

5) 融 道男, 西川 徹 :

精神分裂病の神経化学: 精神分裂病の神経化学的病態に関する新しいアプローチ

第42回日本神経化学会, 広島, 9.16, 1999

6) 山本直樹, 海野麻未, 平岡秀一, 土田英人, 西川 徹 :

フェンサイクリジン動物モデル研究から: 精神分裂病の神経化学的病態に関する新しいアプローチ

第42回日本神経化学会, 広島, 9.16, 1999

7) 和田圭司, 西川 徹, 関口正幸 :

グルタミン酸トランスポーターおよび受容体: 機能異常と病態・創薬: 神経情報信号化分子-
チャンネル・トランスポーターの生理と病態

第42回日本神経化学会, 広島, 9.16, 1999

8) 西川 徹, 融 道男 :

精神分裂病の生物学—最近の進歩—

第7回「脳の世紀」シンポジウム, 東京, 9.29, 1999

9) 西川 徹 :

精神分裂病のメカニズムを探る

第12回千里ライフサイエンスセミナーブレインサイエンスシリーズ「神経難病の最前線—治療と
創薬に向けて—」, 大阪, 9.29, 1999

- 10) 西川 徹, 梶井 靖, 平岡秀一, 橋本隆紀, 海野麻未, 村岡新一郎, 黒田安計 :
分裂病の動物モデルとしての覚醒剤逆耐性現象と遺伝子発現
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.7, 1999
- 11) 西川 徹, 土田英人, 川口直恵, 海野麻未, 山本直樹 :
哺乳類における内在性D-セリンの代謝・機能と病態
第28回脳の医学・生物学研究会, 名古屋, 1.22, 2000
- 12) 西川 徹 :
脳内D-セリンの代謝と機能
「D-アミノ酸研究の最前線」シンポジウム, 平成11年度文部省科学研究基盤研究A(1)「哺乳類体内に存在するD型アミノ酸の総合的研究」研究班, 東京, 1.24, 2000

b. 国際学会

- 1) Toda S, Kajii Y, Kaneda K, Umino A, Sato M, Nishikawa T :
Novel Variants of the gene encoding pnut/septin-like protein expressed in adult rat brain.
29th Annual Meeting: Society for Neuroscience, Miami Beach USA, 10. 25, 1999
- 2) Saigoh K, Nishikawa T, Matsui T, Kihara M, Takahashi T, Wada K :
The stereo-specific effect of D-serine ethylester and D2-cycloserine in ataxic mutant mice.
29th Annual Meeting: Society for Neuroscience, Miami Beach USA, 10. 26, 1999

c. 一般学会

- 1) 平岡秀一, 梶井 靖, 西川 徹 :
ラット脳においてPhencyclidineによる発現誘導が発達段階依存的に増強する遺伝子の同定
第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 4.23, 1999
- 2) 泉 剛, 佐藤大輔, 金田小幸, 海野麻未, 小山 司, 西川 徹 :
Phencyclidineによるラット脳内c-Fos発現に対するclozapineの効果
第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 4.23, 1999
- 3) 藤山 航, 梶井 靖, 平岡秀一, 佐藤光源, 西川 徹 :
メタンフェタミン繰り返し投与後のmrt1発現増強
第22回日本神経科学大会, 大阪, 7.6, 1999
- 4) 岩間久行, 山本直樹, 高橋勝宣, 海野麻未, 西川 徹 :
ラットの前頭葉におけるキノリン酸注入後の内在性D-セリンの変化
第42回日本神経化学会, 広島, 9.16, 1999

C. 班会議発表

- 1) 梶井 靖, 村岡新一郎, 金田小幸, 海野麻未, 黒田安計, 西川 徹 :
ラット大脳皮質において覚醒剤による誘導が発達依存的に変化する遺伝子の解析
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11年度研究報告会,
東京, 12.13, 1999
- 2) 西川 徹, 梶井 靖, 平岡秀一, 村岡新一郎, 黒田安計, 藤山 航, 佐藤光源 :
覚醒剤およびフェンサイクリジンによる精神障害に関与する遺伝子の検索
厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)研究「規制薬物の依存メカニズムと慢性精神
毒性に関する神経科学的研究」班, 平成11年度研究報告会, 東京, 2.10, 2000

d. その他

- 1) 平岡秀一, 梶井 靖, 海野麻未, 金田小幸, 村岡新一郎, 黒田安計, 西川 徹 :

Phencyclidineに生後発達依存的反応性を示す遺伝子の探索

第32回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.3, 1999

- 2) 西川 徹 :

精神疾患の分子メカニズムを探る—新しい治療法を求めて—

厚生科学研究費成果等普及啓発事業 (脳科学研究成果発表会) 公開シンポジウム「精神分裂病の克服をめざして」, 東京, 3.25, 2000

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、空席であった第一研究室長に前野浩巳君が10月1日付で就任した。今後の一層の活躍を期待したい。また長らく当部の研究を支えてくれたセンター研究助手の陣野多磨さんが6月末で退職し、後任に岡本由紀子さんが着任した。その他の人事では、李航君、竹澤俊明君が流動研究員として、小坂仁君が外来研究員として、大澤由記子さんが研究生として、原洋子さんが研究見習生として今年度新たに参加した。また、流動/COE研究員の山田一之君が当部において行ったボンベシン受容体欠損マウスに関する行動学的解析の研究が認められ早稲田大学から学位を授与された。研究生（北海道大学大学院生）の原田高幸君も当部において行った網膜変性に関する研究が認められ母校より学位を授与された。

研究面では以下に記すように画期的な研究成果をあげたり、新たな研究分野を開拓するなどの先駆的研究が進行した。

- 1) 神経軸索変性遺伝子の同定：逆行性神経軸索変性モデルマウスの原因が脱ユビキチン化酵素の一つであるubiquitin C-terminal hydrolase1 (UCH-L1) の遺伝子の欠失であることを西郷君、王君が中心になりポジショナルクローニングにより見いだした。ユビキチンシステムの変異により実際神経変性が生じ得ることを示した貴重な発見である。和田の着任以来6年余の時間を要したが当プロジェクトに参加した研究者の方々に改めて感謝したい。現在前記両君に加えて小坂君、青木君、李君、大澤さんらが国内外の共同研究者とともにUCH-L1から見た神経変性機序を解析中である。
- 2) 脳・神経系の再生医学的研究：原田君、原田さんが中心となり光変性網膜をモデルにして、グリア・ニューロン相互作用を修飾することにより変性を防止するというこれまでにない新しい観点からの治療法の開発的研究が進行した。また青木君、李君、原さんは旭川医科大学山木教授との共同研究のもと新規神経再生関連遺伝子のノックアウトマウスの開発や細胞生物学的機能解析に携わった。
- 3) 神経疾患の新規治療薬の開発：関口室長、竹尾君、竹澤君、上地さんが主に参加しAMPA型グルタミン酸受容体特異的な新規リガンド、PEPA、の解析が引き続き各研究機関との共同研究のもと進行した。また、疾病研究第三部と共同で運動失調症改善作用を動物レベルで確認したDサイクロセリンについて、患者さんへの使用を含む臨床的研究が当センター武蔵病院医師を中心に立案され、倫理委員会等での審議の結果承認され実施の運びとなった。
- 4) 神経ペプチド受容体研究：前野室長、山田君、和田さん、孫さん、青木さん、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マウスなど題材に行動科学的、動物心理学的研究が進行し、精神・神経疾患研究の新分野を開拓中である。病態機序に関係する未知の遺伝子の検索や内在性リガンドの同定を目指した研究も進行中である。
- 5) その他、吉田元室長は客員研究員として参加しモデル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おり、今後も世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。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、実験補助でお世話になった木内、陣野、志鎌、岡本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) Saigoh K, Wang Y-L, Suh JG, Yamanishi T, Sakai Y, Kiyosawa H, Harada T, Ichihara N, Wakana S, Kikuchi T, Wada K:
Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in gad mouse.
Nature Genet 23: 47-51, 1999
- 2) Kojima S, Nakamura T, Nidaira T, Nakamura K, Ooashi N, Ito E, Watase K, Tanaka K, Wada K, Kudo Y, Miyakawa H:
Optical detection of synaptically induced glutamate transport in hippocampal slices.
J Neurosci 19: 2580-2588, 1999
- 3) Yamada K, Wada E, Imaki J, Ohki-Hamazaki H, Wada K:
Hyperresponsiveness to palatable and aversive taste stimuli in genetically obese (bombesin receptor subtype-3deficient) mice.
Physiol Behav 66: 863-867, 1999
- 4) Nakagawa T, Iino M, Sekiguchi M, Wada K, Ozawa S:
Potentiating effects of 4-[2-(phenylsulfonylamino) ethylthio]-2, 6-difluoro-phenoxyacetamide (PEPA) on excitatory synaptic transmission in dentate granule cells.
Neurosci Res 35: 217-223, 1999
- 5) Hotta K, Matsukawa Y, Nishida M, Kotanai K, Takahashi M, Kuriyama H, Nakamura T, Wada K, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y:
Mutation in bombesin receptor subtype-3 is not a major cause of obesity in Japanese.
Horm Metab Res 32: 33-34, 2000
- 6) Yamada K, Ohki-Hamazaki H, Wada K:
Differential effects of social rearing upon body weight, food consumption and responsiveness to novel and social environment in bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) deficient mice.
Physiol Behav 68: 555-561, 2000
- 7) 山田一之, 和田恵津子, 和田圭司:
ガストリン放出ペプチド受容体 (GRP-R) 欠損マウスにおける嗅覚関連行動の分析
日本味と匂学会誌 6 :383-386, 1999

b. 著書

- 1) Sekiguchi M, Mayer ML, Wada K:
The third line of positive allosteric modulators for AMPA receptors.
In Slow synaptic responses and modulation (Eds. K. Kuba, H. Higashida, D. A. Brown and T. Yoshioka), Springer, Tokyo, pp420-424, 1999
- 2) 和田圭司:
トランスポーター
金子・川村・植村編, 脳と神経—分子神経生物学入門, 共立出版, 東京, pp137-146, 1999

- 3) 和田圭司：
 グルタミン酸トランスポーター欠損マウス
 日本遺伝子治療学会編，遺伝子治療開発研究ハンドブック，エヌ・ティー・エス，東京，
 pp923-926, 1999
- 4) 和田圭司：
 ボンベシン受容体欠損マウス
 日本遺伝子治療学会編，遺伝子治療開発研究ハンドブック，エヌ・ティー・エス，東京，
 pp927-930, 1999

c. 総説

- 1) 和田圭司，和田恵津子：
 ボンベシンと食欲抑制
 BIOClinica 14: 1224-1228, 1999
- 2) 和田圭司，和田恵津子：
 ボンベシン受容体と肥満
 肥満研究 5:134-137, 1999
- 3) 山田一之，和田圭司：
 遺伝子操作動物における情動・行動異常
 脳の科学 21:1109-1114, 1999
- 4) 菊池建機，和田圭司：
 Charcot-Marie-Tooth病IA型
 Molecular Medicine 36: 128-131, 1999

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摂食・行動
 日本生化学会関東支部会シンポジウム「G蛋白質共役受容体：最近の話題」，東京，4.10, 1999
- 2) 和田圭司：
 ボンベシン受容体と肥満
 第72回日本内分秘学会学術総会シンポジウム「肥満と摂食の内分秘機構」，横浜，6.2, 1999
- 3) 和田圭司：
 モデル動物を用いた精神・神経疾患の研究
 平成11年度哺乳動物遺伝学研究会，木更津，6.8, 1999
- 4) 和田圭司，西川 徹，関口正幸：
 グルタミン酸トランスポーターおよび受容体：機能異常と病態・創薬
 日本神経化学会公開シンポジウム「神経情報信号化分子—チャンネル・トランスポーターの生理と病態」，広島，9.16, 1999
- 5) Wada K，Saigoh K，Wang Y-L，Osaka H，Osawa Y，Kikuchi T：
 Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin C-terminal hydrolase 1 in gad mice.
 International Symposium on Elucidation of Molecular Mechanisms of Human Brain Disease
 based on Genome Analysis, Niigata, 11. 4, 1999

- 6) 和田圭司, 王 玉来, 小坂 仁, 大澤由記子, 西郷和真, 菊池建機 :
 神経軸索変性とユビキチンシステム
 第22回日本分子生物学会年会ワークショップ「神経・精神疾患研究の新展開」, 福岡, 12.7, 1999
- 7) 和田圭司 :
 遺伝子操作動物を用いた精神疾患へのアプローチ
 長寿科学振興財団脳科学研究シンポジウム「精神分裂病の克服をめざして」, 東京, 3.25, 2000

b. 国際学会

- 1) Maeno H, Sun Y-J, Yamano M, Ogura H, Kiyama H, Wada K:
 Generation and analysis of neurotensin 1 receptor deficient mice.
 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, 10. 24, 1999
- 2) Saigoh K, Nishikawa T, Matsui T, Kihara M, Takahashi M, Wada K:
 The stereo-specific effect of D-serine ethylester and D-cycloserine in ataxic mutant mice.
 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, 10. 26, 1999
- 3) Harada T, Harada C, Matsuda H, Wada K:
 Blockade of p75 neurotrophin receptor prevents retinal phototoxicity.
 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, 10. 28, 1999

c. 一般学会

- 1) 原田高幸, 原田知加子, 松田英彦, 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
 第103回日本眼科学会, 千葉, 4.22, 1999
- 2) 山田一之, 山野眞利子, 浜崎浩子, 和田圭司 :
 セロトニン活性異常マウスにおける防御行動の研究
 第59回日本動物心理学会大会, 金沢, 5.9, 1999
- 3) 西郷和真, 松井隆明, 高橋光雄, 西川 徹, 和田圭司 :
 運動失調症モデルマウスにおけるD-serine誘導体の効果
 第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 4) 大芦典子, 中村 健, 小川美由紀, 平田三保, 和田圭司, 宮川博義, 工藤佳久 :
 海馬におけるグリア型グルタミン酸トランスポーター (GLT-1) の生後発達
 第22回日本神経科学大会, 大阪, 7.6, 1999
- 5) 孫 英傑, 前野浩巳, 和田圭司 :
 マウス低親和性ニューロテンシン受容体遺伝子のクローニング及び構造解析
 第22回日本神経科学大会, 大阪, 7.7, 1999
- 6) 山田一之, 和田恵津子, 和田圭司 :
 ガストリン放出ペプチド受容体 (GRP-R) 欠損マウスにおける嗅覚関連行動の分析
 第33回日本日本味と匂学会, 東京, 10.7, 1999
- 7) 和田圭司, 王 玉来, 小坂 仁, 大澤由記子, 西郷和真, 菊池建機 :
 Gracile axonal dystrophyマウスの責任遺伝子のポジショナルクローニング
 第16回日本疾患モデル学会, 大阪, 11.26, 1999

d. その他

1) 関口正幸, 山田一之 :

AMPA型グルタミン酸受容体増強薬と記憶学習

精神神経・血液 医薬研究振興財団研究報告会, 大阪, 12.3, 1999

C. 班会議発表

1) 和田圭司 :

Gracile axonal dystrophy mouseの原因遺伝子の同定

厚生省精神・神経疾患委託費「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11年度班会議, 京都, 11.17, 1999

2) 和田圭司 :

神経軸索変性遺伝子のポジショナルクローニング

厚生省精神・神経疾患委託費「遺伝性ニューロパチーの成因および治療に関する研究」班平成11年度班会議, 東京, 12.16, 1999

3) 原田高幸, 原田知加子, 和田圭司 :

変性網膜におけるグリア・ニューロン相関の解析

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11年度第2回班会議, 東京, 1.7, 2000

4) 関口正幸 :

グルタミン酸シグナルと異種グリアネットワーク

文部省重点領域研究「神経細胞死制御」平成11年度班会議, 東京, 12.13, 1999

5) 関口正幸 :

AMPA型グルタミン酸受容体増強薬と記憶学習

厚生省精神・神経疾患委託「精神疾患の分子生物学的研究班」平成11年度班会議, 東京, 12.13, 1999

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態解明と治療法の開発研究を目的として、研究を行なっている。

平成11年度研究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研究：

羊膜細胞は、神経栄養因子（NGF, BDNF, NT-3）を合成・分解する事実を免疫染色法，EIA，western blotting，RT-PCRにより証明した。そしてその培養上清が，E18ラット脳の培養神経細胞に対して神経栄養作用を有することを証明した。

2) 羊膜細胞による細胞移植研究：

VLDLcDNA導入羊膜細胞のWatanabe rabbit門脈内注入により，血清コレステロールの改善。パーキンソンモデルラットへの羊膜細胞の脳移植による臨床症状の改善。ムコ多糖Ⅶ型マウスへの羊膜細胞の脳移植によりムコ多糖蓄積の改善などのモデル動物による治療研究の成果を認めた。

3) 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の解析：

マウスカスパーゼ9の遺伝子を分離し，BMP-4，レチノイン酸による細胞死におけるカスパーゼ9の活性化を明らかにした。また，活性型カスパーゼ9を特異的に認識する抗体を作成し，メロシン欠損マウス筋細胞死でのカスパーゼ9活性化を明らかにした。

4) 糖原病マウスへの遺伝子治療研究：

Acid maltaseを発現する組換えアデノウイルスをacid maltaseノックアウトマウスの心腔内に投与することにより全身的に効果を及ぼすことに成功した。

本年度の当研究部における研究体制は以下のごとくである。

(部長) 桜川宣男

(室長) 辻野精一，桃井隆

(流動研究員) 高橋悟，児矢野聡，長縄康範，大杉圭子

(併任研究員) 大概泰介，佐々木征行，松本暁子，吉野英，絵野沢伸，奥山虎之，佐藤充，蜂谷紀之，寺田聡

(客員研究員) 青木継稔，新井一，新井幸男，屋田修，桜庭均，牧裕

(外来研究員) 横山安伸，Mohamed A Elwan，浦瀬香子，藤田恵理子

(研究生・見習生) 内田彩子，堀越嗣博，仲間秀幸，平井直也，齋藤義朗，佐藤奈月，島崎由美子，垣下浩二，松浦恵子，金澤直美，小林恵子，有本潔，江添隆範，大川英徳，荻野郁子，浅野敦子，神保敦，祖山晃子，五十嵐康一，江頭潤，武笠毅，横山覚

(センター研究員) 稲永由紀子，高鹿依子

(センター研究助手) 川西桂子，小島木綿子

(研究雇用者) 岩淵綾，猶館和子，小今井恵子，小林真樹子，松延康，和気佳代

(部長 桜川 宣男)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Ishii T, Ohsugi K, Nakamura S, Sato K, Hashimoto M, Mikoshiba K, Sakuragawa N:
Gene expression of oligodendrocyte markers in human amniotic epithelial cells using neural cell-type-specific expression system.
Neurosci Lett. 268: 131-134, 1999
- 2) Sakuragawa N, Elwan MA, Fujii T, Kawashima K:
Possible dynamic neurotransmitter metabolism surrounding the fetus.
J Child Neurol 14: 265-266, 1999
- 3) Ohsugi K, Kobayashi K, Itoh K, Sakuraba H, Sakuragawa N:
Enzymatic corrections for cells derived from Fabry disease patients by a recombinant adenovirus vector.
J Hum Genet 45: 1-5, 2000
- 4) Elwan MA, Sakuragawa N:
Characterization of [³H] mazindol binding sites in cultured monkey amniotic epithelial cells.
Neurosci Lett 279: 37-40, 2000
- 5) Sakuragawa N, Enosawa S, Ishii T, Thangavel R, Tashiro T, Okuyama T, Suzuki S:
Human amniotic epithelial cells are promising transgene carriers for allogenic cell transplantation into liver.
J Hum Genet 45: 171-176, 2000
- 6) Tsunoda H, Hayakawa T, Sakuragawa N, Koyama H:
Site-specific integration of adeno-associated virus-based plasmid vectors in lipofected HeLa cells.
Virology 268: 391-401, 2000
- 7) Bruno C, DiRocco M, Doria Lamba L, Bado M, Marino C, Tsujino S, Shanske S, Stella G, Minetti C, van Diggelen OP, DiMauro S:
A novel missense mutation in the glycogen branching enzyme gene in a child with myopathy and hepatopathy.
Neuromusc Disord 9: 403-407, 1999
- 8) Pari G, Crerar MM, Nalbantoglu J, Shoubbridge E, Jani A, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S, Howell JMcC, Karpati G:
Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro.
Neurology 53: 1352-1354, 1999
- 9) Tsujino S, Arahata K:
Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
Neurosci News 3: 34-38, 2000
- 10) Fujita E, Jinbo A, Matsuzaki H, Konishi H, Kikkawa U, Momoi T:
Akt motif found in human caspase-9 is absent in the mouse caspase-9.
Biochem Biophys Res Commun 264: 550-555, 1999

- 11) Urase K, Momoi T, Fujita E, Isahara K, Uchiyama Y, Tokunaga A, Motoyama N:
Bcl-xL is a negative regulator of caspase-3 activation in immature neurons during development.
Dev Brain Res 116: 69-78, 1999
- 12) Musaka T, Momoi T, Momoi M.Y:
Activation of caspase-3 apoptotic pathways in skeletal muscle fibers in laminin 2-deficient mice.
Biochem Biophys Res Commun 260: 139-142, 1999

b. 著 書

- 1) Takahashi K, Sakuragawa N:
Stem cell Biology and cellular and molecular treatment.
Proceeding of the international workshop. 2. 22-23, 2000
- 2) 桜川宣男 :
異染性白質ジストロフィー
今日の小児治療指針 第12版 医学書院, P148, 2000
- 3) 桜川宣男 :
小児交互性片麻痺
今日の小児治療指針 第12版 医学書院, P439, 2000
- 4) Tsujino S, Nonaka I, DiMauro S:
Glycogen Storage Myopathy.
Neurologic Clinics (ed. by Pourmand R) Saunders, Philadelphia, 18: 125-150, 2000

c. 総 説

- 1) 高橋 悟, 桜川宣男 :
先天代謝異常疾患
脳の科学 21:1215-1220, 1999
- 2) 高橋 悟, 桜川宣男 :
けいれん性代謝疾患の診断, 治療と予防 先天性代謝異常症
小児内科 31:532-536, 1999
- 3) 桃井 隆 :
神経細胞死, 筋細胞死におけるカスパーゼ活性化
CLINICAL NEUROSCIENCE, vol. 17, p101, 1999

d. その他

- 1) Sakuragawa N, Ishii T:
Basic study of growth and differentiation of human amniotic epithelial cells with expression of markers for both neuronal and glial cells.
Neurochem Res 24: 937, 1999
- 2) Sakuragawa N:
Book reviews: Manual of metabolic diseases.
Brain & Dev 21: 429, 1999

- 3) Sakuragawa N:
Book reviews: An atlas of common metabolic and genetic diseases.
Brain & Dev 21: 29-430, 1999

- 4) 桜川宣男 :
先天代謝異常
小児神経学の進歩 第28集, p149

B. 学会発表

a. 特別講義, シンポジウム

- 1) Sakuragawa N:
Therapeutic strategies for cell therapy using human amniotic epithelial cells:
Pluripotent function and gene expression in a single membrane.
International workshop, Stem Cell Biology and Cellular and Molecular Treatment.
Tokyo, Japan, 2. 22, 2000
- 2) Sakuragawa N, Fujii T, Kawashima K:
Synthesis and release of acetylcholine by cultured human amniotic epithelial cells:
Presence of acetylcholine in amniotic fluid and amniotic fluid cells.
The 73 Annual meeting of the Japanese pharmacological society. Yokohama, Japan,
3. 24, 2000
- 3) Sakuragawa N:
Cellular and molecular treatment of neurometabolic disorders by human amniotic epithelial
cells.
SNCC conference. Tokyo, Japan, 5. 16, 1999
- 4) Tsujino S:
Gene therapy of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.
Small Group Workshop on Muscular Disorders, Tokyo, 2. 9, 2000

b. 国際学会

- 1) Ohsugi K, Kobayashi K, Itoh K, Sakuraba H, Sakuragawa N:
In vitro gene therapy for Fabry disease using adenovirus vector.
Am. Soc. Gene Therapy Washington DC, USA, 7. 12, 1999
- 2) Sakuragawa N, Uchida S, Inanaga Y, Furukawa S:
Synthesis and release of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 by human
amniotic epithelial cell.
Twenty-eighth national meeting of the Child Neurology Society. Nashville, USA,
10. 15, 1999
- 3) Mochizuki H, Migita M, Tsuganesawa T, Takahashi K, Sakuragawa N, Shimada T,
Mizuno Y:
Cell therapy for Parkinson's disease using genetically modified amniotic epithelial cells.
Am. Soc. Gene Therapy Washington D. C, USA, 7. 10, 1999

- 4) Howell JMcC, Pari G, Davies L, Fletcher S, Wilton S, Collins T, Crerar MM, Nalbantoglu J, Shoubridge E, Jani A, Tsujino S, Shanske S, Kakulas B, DiMauro S, Karpati G:
Investigation of gene therapy for McArdle's disease using the sheep model.
The 4th International Congress of the World Muscle Society, Autalya, 10. 14, 1999

c. 一般学会

- 1) 稲永由紀子, 児矢野聡, 内田彩子, 堀越嗣博, 中福雅人, 岡野栄之, 桜川宣男 :
ヒト羊膜細胞における神経幹細胞マーカー遺伝子の発現
第42回日本神経化学会, 広島, 11.9, 1999
- 2) 児矢野聡, 桜川宣男 :
ヒト羊膜細胞における神経誘導因子の発現とアクチビンA処理によるnoggin誘導
第42回神経化学会, 広島, 11.9, 1999
- 3) 垣下浩二, 中尾直之, 桜川宣男, 板倉 徹 :
ヒト羊膜細胞移植による神経保護作用—パーキンソンモデルラットでの検討—
第42回日本神経化学会, 広島, 11.15, 1999
- 4) 高橋 悟, 大杉圭子, 山本徳男, 塩見雅志, 桜川宣男 :
ヒト羊膜細胞を用いた先天代謝異常症の治療: 家族性高コレステロール血症をモデルとした遺伝子治療
第42回日本先天代謝異常学会, 鹿児島, 11.11, 1999
- 5) 小須賀基道, 荻野郁子, 大川英徳, 屋田 修, 新井 一, 桜川宣男, 松尾宣武, 山田正夫, 奥山虎之 :
遺伝子導入羊膜細胞を用いたムコ多糖症Ⅶ型モデルマウスに対する脳内移植治療の検討
第42回日本先天代謝異常学会, 鹿児島, 11.12, 1999
- 6) 辻野精一, 桜川宣男, Nina Raben :
Acid maltaseノックアウトマウスとアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療研究
第42回日本先天代謝異常学会, 鹿児島, 11.12, 1999
- 7) 大杉圭子, 小林恵子, 桜庭 均, 桜川宣男 :
アデノウイルスベクターによるファブリー病患者細胞を用いた遺伝子治療の検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.14, 1999
- 8) 佐藤奈月, 稲永由紀子, 桜川宣男, 佐藤嘉兵 :
猿羊膜細胞における多能性神経系細胞マーカーの発現について
日本人類遺伝学会第44回大会, 仙台, 11.17, 1999
- 9) 奥山虎之, 高橋 聡, 小須賀基道, 佐々木恭子, 山田正夫, 桜川宣男 :
遺伝子導入羊膜細胞の移植によるライソソーム酵素欠損症に対する遺伝子治療法の開発
日本人類遺伝学会第44回大会, 仙台, 11.18, 1999
- 10) 小須賀基道, 山田正夫, 奥山虎之, 荻野郁子, 大川英徳, 屋田 修, 新井 一, 桜川宣男, 松尾宣武 :
遺伝子導入羊膜細胞を用いたムコ多糖症Ⅶ型モデルマウスに対する脳内移植治療の検討
日本人類遺伝学会第44回大会, 仙台, 11.19, 1999
- 11) 児矢野聡, 伊藤道彦, 高松信彦, 桜川宣男, 柴 忠義, 山本健一, 善岡克次 :
新規JNK結合蛋白JNKBP1の単離及びその解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.7, 1999

- 12) 金澤直美, 山田 猛, 臼杵扶佐子, 齊藤豊和, Ida Biunno, 辻野精一 :
Danon病患者における候補原因遺伝子Xibの解析とacid maltaseの細胞内局在の検討
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 13) 辻野精一, 桜川宣男, Nina Raben :
Acid maltaseノックアウトマウスの解析とアデノウイルスベクターによる遺伝子治療の研究
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 14) 浦瀬香子, 武笠 毅, 藤田恵理子, 井佐原京子, 内山安男, 本山 昇, 桃井 隆 :
マウス胚の初期脳形成における細胞死とカスパーゼの活性化
第32回日本発生生物学会, 神戸, 5.29, 1999
- 15) 藤田恵理子, 浦瀬香子, 井佐原京子, 内山安男, 本山 昇, 桃井 隆 :
Bcl-xノックアウトマウス発生過程におけるカスパーゼ9の活性化
第22回日本神経科学学会, 大阪, 7.6, 1999
- 16) 武笠 毅, 木村一郎, 桃井 隆 :
dy/dyマウスにおける筋細胞死とcaspaseの活性化機構
第72回日本生化学会, 横浜, 10.7, 1999
- 17) 高鹿依子, 祖山晃子, 桃井 隆 :
Src結合蛋白 RA70, SKAP55とHck, Nefとの相互作用
第72回日本生化学会, 横浜, 10.8, 1999
- 18) 祖山晃子, 藤田恵理子, 三保泰子, 笠原 忠, 桃井 隆 :
レチノイン酸によるP19EC細胞神経分化過程におけるカスパーゼカスケードの解析
第72回日本生化学会, 横浜, 10.8, 1999
- 19) 藤田恵理子, 武笠 毅, 浦瀬香子, 横山 覚, 川畑正博, 桃井 隆 :
BMP-4 とレチノイン酸による細胞死とカスパーゼ9活性化の分子機構
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.7, 1999
- 20) 江頭 潤, 藤田恵理子, 浦瀬香子, 辻 勉, 妹尾春樹, 桃井 隆 :
マウス精子形成過程に見られる細胞死とカスパーゼ9-3の活性化
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.7, 1999
- 21) 神保 敦, 藤田恵理子, 大西純一, 松崎秀紀, 小西博昭, 吉川 潮, 桃井 隆 :
カスパーゼ9におけるAktリン酸化の意義
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 2.8, 1999
- 22) 祖山晃子, 高鹿依子, 武笠 毅, 藤田恵理子, 笠原 忠, 桃井 隆 :
カスパーゼ3, 8, 9活性化抗体を用いたAPPおよびポリグルタミン蓄積における細胞死の解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.8, 1999
- 23) 時田規弘, 伊藤道彦, 善岡克次, 児矢野聡, 石崎比奈子, 高松信彦, 山本健一, 柴 忠義 :
シグナル伝達分子JNKに結合するタンパク質 (JNK-BP50) のcDNAクローニング及びその解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.8, 1999

d. その他

1) Sakuragawa N:

The mystery of human amniotic epithelial cells: Pluripotent function and gene expression in a single cell membrane.

NIH meeting. 3. 17, 2000

- 2) 桜川宣男：
羊膜細胞研究の現状と移植医療への将来性について
最先端医学懇話会セミナー，松本，1.28,2000
- 3) 桜川宣男：
羊膜細胞の神経細胞生物学的特性と細胞・分子療法について
神経系の発生・分化・機能再建の研究会，名古屋，6.6,1999
- 6) 桜川宣男：
障害の種類と概念について
障害児保育研究会，東京，10.7,1999

C. 班会議

- 1) 桜川宣男：
羊膜細胞の細胞遺伝学的解析と幹細胞の分離，同定の研究
科学技術庁「新たな脳細胞移植法の確立と障害脳機能の再建のための研究」班会議，東京，
8.6,1999
- 2) 桜川宣男：
羊膜細胞の細胞生物学的研究の発達期脳障害研究に果たす役割
厚生省「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」班会議，東京，12.22,1999
- 3) 桜川宣男，内田彩子，浅野敦子，児矢野聡，堀越嗣博，Elwan MA，稲永由紀子，高橋 悟：
ヒト羊膜細胞におけるアクチビン，神経栄養因子及び神経伝達物質の合成・分泌：
胎児仮死における羊水診断マーカーとしての意義
厚生省「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」班会議，
東京，11.25,1999
- 4) 桜川宣男：
羊膜細胞の細胞遺伝学的解析と幹細胞の分離，同定の研究
科学技術庁「新たな脳細胞移植法の確立と障害脳機能の再建のための研究」班会議，
名古屋，3.10,2000
- 5) 辻野精一，Nina Raben：
Acid maltase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導入実験
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，班会議，
東京，11.30,1999
- 6) 辻野精一，金澤直美：
ナンセンス変異に伴うエキソンスキッピングのアミノグリコシド系抗生物質による改善効果
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，班会議，
東京，11.30,1999
- 7) 桃井 隆：
筋細胞死におけるカスパーゼ活性化の分子機構
厚生省「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の開発に関する研究」班会議
東京，12.3,1999

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を見出し遺伝子をクローニング、ゲノム解析を行った。切断部位変異ないし欠損を有するPS2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見出した。PS-1トランスジェニックマウスでは切断の有無に拘わらずFAD変異特異的に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ることを昨年Nature Medicineに発表した。本年度はアルツハイマー病患者脳でも神経細胞内A β 42の蓄積とアポトーシスが見られることを見出した。家族性脳血管性痴呆の1つCADASILの原因遺伝子、Notch3を強制発現する細胞を用いてNotch3のプロセッシングについて新知見を得るとともにノックインマウスを作製する遺伝子構築を行った。前頭側頭型痴呆の家系でタウ遺伝子変異を有する家系を新たに2家系見出した。

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。これまで多発性硬化症の研究をひっぱり続けてきた山村隆室長が免疫研究部長として独立したことは大変喜ばしい。後任に原英夫室長が着任し、研究をセットアップした。DR2トランスジェニックマウスを作製し、PLP95-116がDR2拘束性脳炎惹起抗原であることを証明した。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, 荒木恒, 原英夫
- (センター研究員) 中垣慶子
- (外来研究員) Gyeorgy Fazekas, Endre Pal, Endre Dobo, Xu Wen, 武田和也
- (COE研究員) 棚橋浩, 崔得華, Anna Kowalska, 渡辺哲史, Kim Cheol-min, 川村和之, 三田洋
- (併任研究員) 朝田隆, 遠藤真澄, 大西隆
- (流動研究員) 井上治久, Tirtha Raj Koirala, 小鳥居聡
- (研究助手) 下佐洋子, 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) Shirotani K, Takahashi K, Araki W, Tabira T:
Mutational analysis of intrinsic regions of presenilin 2 which determine its endoproteolytic cleavage and pathological function.
J Biol Chem 275(5): 3681-3686, 2000
- 2) Kamimura K, Takahashi K, Uyama E, Tokunaga M, Kotorii S, Uchino M, Tabira T:
Identification of a Notch3 mutation in a Japanese CADASIL family. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.
Alzheimer Dis Assoc Disord. 13(4): 222-225, 1999
- 3) Pál E, Yamamura T, Tabira T:
Autonomic regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-4 knockout mice.
J Neuroimmunol 100: 149-155, 1999
- 4) Fazekas G, Tabira T:
What transgenic and knockout mouse models teach us about experimental autoimmune encephalomyelitis. [Review]
Rev Immunogenet 2: 115-132, 2000
- 5) Illés Z, Kondo T, Newcombe J, Oka N, Tabira T, Yamamura T:
Differential expression of NK T Cell V α 24J α Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
J Immunol 164: 4375-4381, 2000
- 6) Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, Ikeda S, Checler F, Ueda O, Suzuki H, Araki W, Inoue H, Shirotani K, Takahashi K, Gallyas F and Tabira T:
Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation.
Nature Med 5 (5): 560-564, 1999
- 7) Tanahashi H and Tabira T:
Genome structure and chromosomal mapping of the gene for Fe65L2 interacting with Alzheimer's β -amyloid precursor protein.
Biochem Biophys Res Commun. 258(3): 385-389, 1999
- 8) Tanahashi H, Tabira T:
Genomic organization of the human X11L2 gene (APBA3), a third member of the X11 protein family interacting with Alzheimer's β -amyloid precursor protein.
NeuroReport 10: 2575-2578, 1999
- 9) Tanahashi H and Tabira T:
Two RFLPs (AciI; c954C/T and FokI; c1023FokIT/C) within the coding region of the gene for human FE65L2, interacting with Alzheimer's beta-amyloid precursor protein.
Human Mutation 15: 121, 2000 (#88 Online)

- 10) Tanahashi H, Tabira T:
Alkaline treatment after X-gal staining reaction for escherichia coli β -galactosidase enhances sensitivity.
Analytical Biochemistry 279(1): 122-123, 2000
- 11) Inoue H, Sawada M, Ryo A, Tanahashi H, Wakatsuki T, Hada D, Kondoh N, Nakagaki K, Takahashi K, Suzumura A, Yamamoto M and Tabira T:
Serial analysis of gene expression in a microglial cell line.
GLIA 28(3): 265-271, 1999
- 12) Endoh M, Kunishita T, Tabira T:
No effect of anti-leprosy drugs in the prevention of Alzheimer's disease and β -amyloid neurotoxicity.
J Neurol Sci 165: 28-30, 1999
- 13) Iijima M. and Tabira T:
Frontotemporal dementia with tauopathy: A review and preliminary immunohistochemical study of tau kinases and phosphatases.
Neuropathology 19(4): 433-440, 1999
- 14) Namba Y, Ouchi Y, Asada T, Hattori H, Ueki A, Ikeda K:
Lack of association between bleomycin hydrolase gene polymorphism and Alzheimer's disease in Japanese people.
Ann Neurol 46: 136-137, 1999
- 15) Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Chui DH and Tabira T:
Stress induces neuronal damage in the hippocampus and dopaminergic dysfunctions in the prefrontal cortex in rats.
[Proceedings] Proc Taniguchi Foundation pp171-182, 1999
- 16) Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Chui DH, Tabira T:
Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction.
J Neurosci 20: 1568-1574, 2000
- 17) Uyama E, Tokunaga M, Hashimoto Y, Uchino M, Suenaga A, Shioya K, Kotorii S, Kamimura K, Takahashi K. and Tabira T:
CADASIL and CADASIL-like families in Japan.
[Proceedings] Proc First Internat Congr Vascular Dementia 225-230, 1999
- 18) Kasai K, Asada T, Yumoto M, Takeya J, Matsuda H:
Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinations.
Lancet 354: 1703-1704, 1999
- 19) Asada T, Kinoshita T, Morikawa S, Motonaga T, Kakuma T:
A prospective 5-year follow-up study on the behavioral disturbances of community-dwelling elderly people with Alzheimer's disease.
Alzheimer Dis Assoc Disord; 13: 202-208, 1999

- 20) Kimura M, Asada T, Uno M, Machida N, Kasuya K, Taniguchi Y, Fujita T, Nishiyama E, Iwamoto N, Arai H:
Assessment of CSF levels of serum Amyloid P Component in Alzheimer's disease.
Neurosci Lett 273: 137-139, 1999
- 21) 木暮大嗣, 松田博史, 大西 隆, 国広敏之, 宇野正威, 朝田 隆, 高崎優一:
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
- 22) 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
- 23) 朝田 隆, 本間 昭, 木村通宏, 宇野正威:
日本語版BEHAVE-ADの信頼性について
老年精神医学雑誌, 10:685-694, 1999
- 24) 北山徳行, 木暮大嗣, 大西 隆, 松田博史, 朝田 隆, 宇野正威, 上島国利:
アルツハイマー型痴呆における進行度別海馬灰白質の容積と局所血流の定量—
Statistical parametric mappingとの比較検討
脳と精神の医学, 10:269-277, 1999
- 25) 中野正剛, 朝田 隆, 松田博史, 宇野正威, 高崎 優:
^{99m}Tc-ECD SPECTによる脳血流分布の正常加齢変化のSPM96を用いた検討
日老医誌, 37:49-55, 2000

b. 著 書

- 1) 田平 武:
家族性アルツハイマー病遺伝子プレセニリン: 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, 羊土社, pp44-55, 1999
- 2) 田平 武:
4 免疫性神経疾患の医学, 脳を知る・創る・守る②
「脳の世紀」推進会議編 伊藤正男, 養老孟司, 小田 稔他, クバプロ, pp199-216, 1999
- 3) 田平 武:
大脳の変性疾患
内科学, 小俣政男, 杉本恒明編, 朝倉書店, pp1858-1861, 1999
- 4) 朝田 隆監訳:
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, 1999
- 5) 朝田 隆, 宇野正威:
夜間せん妄
老年病診療Q&A, 六法出版社, pp506-507, 1999
- 6) 朝田 隆:
アルツハイマー型痴呆の危険因子と防御因子: 1次予防の可能性
臨床精神医学講座 Special issue第3巻 精神障害の予防, 中山書店, pp51-56, 2000

7) 朝田 隆 :

医療と介護：家族介護と介護負担

臨床精神医学講座 第9巻 アルツハイマー病, 中山書店, pp365-378, 2000

c. 総説

1) 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

2) 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

3) 田平 武 :

同心円硬化症 (Bálo)

日本臨床 (別冊) 領域別症候群シリーズNo. 27 神経症候群 II pp423-426, 1999

4) 田平 武 :

アルツハイマー病と遺伝

臨床精神医学, 28(8):971-976, 1999

5) 田平 武 :

カルセニリン：プレセニリンと結合し、プレセニリン断片の産生を調節するカルシウム結合蛋白質

Brain & Nerve 10(1):1-2, 1999

6) 田平 武 :

脳と免疫機能, 中村重信編

別冊医学のあゆみ 神経疾患 Ver. 1, pp50-52, 1999

7) 田平 武 :

FTDP-17

Brain & Nerve 52(2):127-132, 2000

8) 高橋慶吉 :

Notchシグナル伝達とCADASIL

日本痴呆学会誌 13:81-88, 1999

9) 棚橋 浩 :

APP結合蛋白:Fe64とX11

Dementia Japan 14(1):106-113, 2000

10) 渡辺哲史, 田平 武 :

特集アルツハイマー病をめぐる最近の諸問題 アルツハイマー病の動物モデルの現状

カレントセラピー 18(4):129-136, 2000

11) 朝田 隆 :

現在臨床治験中の抗痴呆薬

精神科治療学 14:144-149, 1999

12) 朝田 隆, 杉山太一, 宇野正威 :

痴呆症候群

Geriatric Medicine, 37:979-983, 1999

- 13) 朝田 隆：
痴呆ケアのいま
訪問看護と介護， 4：622-624, 1999
- 14) 朝田 隆：
一般病棟における痴呆患者への対処法
看護管理， 9：770-775, 1999
- 15) 朝田 隆：
器質性精神障害
精神障害者ホームヘルパー講習テキスト， へるす出版， pp71-77, 2000
- 16) 中野正剛， 朝田 隆， 宇野正威：
痴呆性疾患の鑑別診断における脳血流
SPECTの有用性， Brain Medical， 12：112-119, 2000
- 17) 朝田 隆， 石島路子：
ホルモン—性差の意義（特集／アルツハイマー病の発症要因）
脳と神経， 52：203-208, 2000
- 18) 朝田 隆， 中野正剛：
アルツハイマー型痴呆（特集／痴呆への対応）
今月の治療， 8：39-42, 2000
- 19) 朝田 隆：
環境性危険因子一般（特集／アルツハイマー病のすべて）
脳の科学22巻増刊号， 22：61-64, 2000
- 20) 中野正剛， 松田博史， 朝田 隆， 宇野正威：
アルツハイマー型痴呆の画像診断と治療
Pharma Medica， 18：105-108, 2000
- 21) 朝田 隆：
痴呆におけるapathyとその評価
老年精神医学雑誌， 11：379-384, 2000
- 22) 朝田 隆：
痴呆のアセスメント：アセスメント総論
作業療法ジャーナル， 34：423-427, 2000

d. その他

- 1) 田平 武：
なぜか脳全体が侵されていく怖いボケ「アルツハイマー病」が日本人に急増中
ゆほびか， 4：92-93, 1999
- 2) 田平 武：
アルツハイマー病は生活習慣病の性格が強く生活を変えれば防ぐことが可能
ゆほびか， 4：95, 1999
- 3) 田平 武：
大食いのひと， 脂っこい物を好んで食べる人はアルツハイマー病になりやすい
ゆほびか， 4：96, 1999

- 4) 田平 武：
アルミニウムはアルツハイマー病の原因とはいえず気にする必要はない
ゆほびか, 4:100, 1999
- 5) 田平 武：
女性ホルモンに似た物質を含む大豆の摂取がアルツハイマー病の撃退に有効
ゆほびか, 4:103, 1999
- 6) 田平 武：
「笑い」はストレスが引き起こす脳細胞の死滅を防ぎボケ予防に効果絶大
ゆほびか, 4:104, 1999
- 7) 田平 武：
ボケには良いボケ・悪いボケがあり自己中心的な人は暴力型の悪いボケになる
ゆほびか, 4:105, 1999
- 8) 田平 武：
男性が台所に入るのはボケ防止にたいへんよく特に魚料理に挑戦するとよい
ゆほびか, 4:106, 1999
- 9) 田平 武：
「人の名前が思い出せない」など物忘れを自覚している人はボケの心配なし
ゆほびか, 4:107, 1999
- 10) 田平 武：
ぼけ防止の基本中の基本は体を動かすことで外を歩き回ると脳全体が活性化
ゆほびか, 4:109, 1999
- 11) 糸山泰人, 田平 武：
〈シンポジウム 2〉感染と免疫の関連 司会のことば
臨床神経学, 39:(1):16, 1999
- 12) 宇山英一郎, 内野 誠, 田平 武：
〈シンポジウム 4〉皮質下血管性痴呆の成因と治療 指定発言Notch3遺伝子変異を同定した
CADASILの日本人家系例
臨床神経学, 39:(1):53, 1999
- 13) 田平 武：
アルツハイマー病研究の最新動向 (その 1)
アルミニウム, 6(30):116-120, 1999
- 14) 田平 武：
アルツハイマー病研究の最新動向 (その 2)
アルミニウム, 6(31):152-156, 1999
- 15) 田平 武：
老人斑, むしろ「結果」
朝日新聞, 5.17, 1999
- 16) 田平 武：
～アルツハイマー病の発症メカニズム～ PS-1変異が老人斑介さずに神経細胞死を誘導
Medical Tribune (新聞), 33(3):21-22, 1.21, 1999

- 17) 田平 武 :
神経細胞変性死の機序を解析へ
メディアボックス (新聞), 第214号, 3.1, 2000
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 平井茂夫, 朝田 隆, 木村通宏, 木暮大嗣, 松田博史, 宇野正威, 高橋清久 :
視覚 記憶と言語記憶の乖離を呈したヘルペス脳炎の1症例
東京精神医学会誌, 17:6-9, 1999
- 22) 平木直子, 朝田 隆, 平井茂夫, 松田博史, 田中邦明, 宇野正威 :
81歳で躁状態を初発し, 甲状腺機能低下が認められた1男性例
東京精神医学会誌, 17:35-39, 1999
- 23) 竹谷 淳, 朝田 隆, 木村通宏, 宇野正威 :
躁うつ病経過中に頭部外傷を負い, その後痴呆を呈した1例
老年精神医学雑誌, 11:81-86, 2000

B. 学会発表

a. 特別講演・シンポジウム

- 1) 田平 武 :
NKT細胞とEAE
神経, 免疫, 内分泌ネットワークセミナー, 山形, 5.27, 1999
- 2) 田平 武 :
アルツハイマー病・遺伝子から病態解明へ「特別講演」
第50回 近畿内科神経懇話会, 大阪, 6.12, 1999
- 3) 田平 武 :
タウ遺伝子変異と神経疾患
第22回日本神経科学大会シンポジウム, 大阪, 7.8, 1999
- 4) 田平 武 :
老年痴呆研究 最新の進歩
大牟田市医師会神経アーベント, 大牟田, 7.9, 1999
- 5) 田平 武 :
多発性硬化症の講演会
神奈川区保健所主催, 神奈川, 8.27, 1999
- 6) 田平 武 :
アルツハイマー病 遺伝子から病態解明へ
BF研究所 第16回定期講演会, 大阪, 9.3, 1999

- 7) 田平 武：
多発性硬化症研究の最近の進歩（特別講演）
第24回摩耶神経カンファレンス，神戸，9.3,1999
- 8) 田平 武：
Studies in presenilin 1 transgenic mice.
第42回日本神経科学会 第29回日本神経精神薬理学会合同公開シンポジウム，広島，9.15,1999
- 9) 田平 武：
遺伝子変異から考えるアルツハイマー病解明のアプローチ
第2回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「Neuroscienceと神経疾患研究」，東京，
9.22,1999
- 10) 田平 武：
プレセニリン変異と神経細胞死（シンポジウム）
第18回日本痴呆学会，熊本，10.7,1999
- 11) 田平 武：
アルツハイマー病の発症機序の解明：家族性アルツハイマー病遺伝子から
脳科学研究推進事業研究成果発表会，東京，11.5,1999
- 12) 田平 武：
多発性硬化症とその実験モデルにおける免疫調節細胞
第12回千里ライフサイエンスセミナー 神経難病の最前線治療と創薬に向けて一，大阪，
10.15,1999
- 13) Tabira T：
Presenilin 1, Amyloid β -peptide and Neuronal Death.
University Kentucky Sanders-Brown Center on Aging Seminar, Kentucky, 10. 22, 1999
- 14) 田平 武：
家族性脳血管性痴呆と家族性アルツハイマー病
精神研セミナー，東京，11.22,1999
- 15) 田平 武：
アルツハイマー病研究の最新動向について
アルミ缶リサイクル協会講演会，東京，11.26,1999
- 16) Tabira T：
Pathogenic Mechanisms of Presenilin Mutation.
Interdisciplinary seminars. Institute for Basic Research in Developmental Disabilities,
New York, 2. 6, 2000
- 17) Tabira T：
NK and NKT cells in EAE and MS.
Neuropathology Research Seminar Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva
University, USA, 2. 7, 2000
- 18) 田平 武：
SAGE法を用いたミクログリアとマクロファージの比較
九大脳研カンファレンス，福岡，1.13,2000

- 19) Tabira T:
Immune Mediated CNS Disease: Multiple Sclerosis.
Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases (シンポジウム) 10th Asian & Oceanian Congress of Neurology Manila Philippines, 1. 26, 2000
- 20) Tabira T:
Genes for familial dementing disorders.
2nd International Symposium of AGENE Gene and disease (病気と遺伝子), Tokyo, 3. 16, 2000
- 21) Tabira T:
Intraneuronal A β deposits in Alzheimer's disease and PS1 transgenic mice.
Elan Pharmacy Seminar South San Francisco, 3. 27, 2000
- 22) Tabira T:
Intraneuronal A β in Alzheimer's disease.
Harvard Institute of Medicine Seminar Boston, 3. 30, 2000
- 23) Takahashi K, Tabira T:
The role of the Notch 3 gene in CADASIL syndrome.
International Symposium on Dementia from Molecular Biology to Therapeutics Kobe, 9. 13, 1999

b. 国際学会

- 1) Iijima M, Tabira T, Itoga M, Miura S:
Immunohistochemistry of phosphorylation and dephosphorylation enzymes in the FTDP-17 brain (Poster).
International Symposium on Dementia from Molecular Biology to Therapeutics Kobe, 9. 12, 1999
- 2) Araki W, Yuasa K, Takeda S, Shirotani K, Takahashi K, Tabira T:
Effect of presenilin-2 overexpression on cultured cortical neurons.
29th Annual Meeting of American Society for Neuroscience Miami Beach Florida, 10. 27, 1999
- 3) Araki W, Yuasa K, Takeda S, Shirotani K, Takahashi T, Tabira T:
Overexpression of presenilin-2 enhances apoptotic death of cultured cortical neurons.
IX Meeting of the international study group on the pharmacology of memory disorders associated with aging Zurich, 2. 20, 2000
- 4) Illés Z, Tabira T, Yamamura T:
Increased frequency of activated cytolytic CD56⁺ T-cells in the peripheral blood of patients with multiple sclerosis.
ACTRIMS/ECTRIMS 1999 Basel, 9. 10, 1999
- 5) Kowalska A, Arima K, Asada T, Takahashi K, Tabira T:
Tau gene mutation at codon 279 (N279K) in two Japanese brothers with frontotemporal dementia and parkinsonism (Poster).
International Symposium on Dementia from Molecular Biology to Therapeutics Kobe, 9. 13, 1999

- 6) Lokin JK, Matsuda H, Conde B, Navarro JC, Ordinario AT, Tabira T:
Neuroradiologic Characteristics of Balo Concentric Sclerosis: A Study of 24 Filipino Cases.
10th Asian & Oceanian Congress of Neurology Manila Philippines, 1. 24, 2000.

c. 一般学会

- 1) 山田治来, 芝崎謙作, 渡辺明良, 安田 雄, 田平 武, 砂田芳秀:
禿頭と腰椎椎間板ヘルニアを伴ったCADASILの1例
第1回中国四国脳卒中研究会, 四国, 4. 21, 1999
- 2) 飯島正明, 田平 武:
タウ異常を伴う前頭側頭型痴呆
第40回日本神経病理学会総会学術研究会, 横浜, 6. 3, 1999
- 3) 飯島正明, 田平 武, 糸賀 基, 三浦星治:
FTDP-17におけるリン酸化・脱リン酸化酵素の免疫組織化学的検討
第18回日本痴呆学会, 熊本, 10. 7, 1999
- 4) 城谷圭朗, 高橋慶吉, 荒木 亘, 田平 武:
プレセニリン2のプロセッシングとA β 42産生
第18回日本痴呆学会, 熊本, 10. 7, 1999
- 5) 荒木 亘, 城谷圭朗, 高橋慶吉, 田平 武:
プレセニリン1 遺伝子変異に関連して発現の変化する遺伝子の解析
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999
- 6) 荒木 亘, 湯浅勝敏, 武田伸一, 城谷圭朗, 高橋慶吉, 田平 武:
Presenilin-2過剰発現の初代培養神経細胞に対する影響
第42回日本神経科学会, 広島, 9. 17, 1999
- 7) Pál E, 山村 隆, 田平 武:
実験的自己免疫性脳脊髄炎における交換神経系の関与: 正常マウスとサイトカイン欠損マウスの比較
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999
- 8) 川村和之, 山村 隆, 田平 武:
DR2トランスジェニックマウス由来のPLP95-116特異的T cell lineの性状
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999
- 9) Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, Ikeda S, Checler F, Ueda O, Suzuki H, Araki W, Inoue H, Shirotni K, Takahashi K, Tabira T:
Aged transgenic mice carrying Alzheimer's presenilin 1 mutation show accelerated neurodegeneration
第40回日本神経病理学会総会学術研究会, 横浜, 6. 3, 1999
- 10) 井上治久, 澤田 誠, 梁 明秀, 棚橋 浩, 高橋慶吉, 共月 徹, 羽田亮之, 近藤信夫, 錫村明夫, 山本三敦夫, 田平 武:
MAGE法によるミクログリア/マクロファージの遺伝子解析
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999
- 11) 小鳥居聡, 高橋慶吉, 田平 武, 西尾健資, 有馬邦正, 宇山英一郎, 末永章人:
白質脳症を伴った家族性痴呆患者におけるNotch3遺伝子変異の解析
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999

- 12) 小鳥居聡, 高橋慶吉, 上村光平, 宇山英一郎, 内野 誠, 末永章人, 山田治来, 田平 武:
CADASIL様症状を呈する家族性白質脳症家系におけるNotch3遺伝子変異解析
第18回日本痴呆学会, 熊本, 10.8, 1999
- 13) Koirala TR, Nakagaki K, Ishida T, Morikawa S, Yamamura T, Tabira T:
Downregulation of surface CXCR4 expression in brain of the feline immunodeficiency virus (FIV) infected cat.
第4回日本神経感染症研究会 第3回日本神経ウイルス研究会 合同学術集会, 仙台, 7.16, 1999

C. 班会議発表

- 1) 田平 武:
アルツハイマー病の発症機序の解明: 家族性アルツハイマー病遺伝子から
脳科学研究推進事業研究成果発表会, 東京, 11.5, 1999
- 2) 田平 武, Gyorgy Fazekas:
The effect of mammalian DNA and immunostimulatory CpG-containing oligonucleotides on lymphocyte activation and on EAE induction.
免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成11年度班会議, 東京, 2.2, 2000
- 3) 山村 隆, Zsolt Illés, 田平 武, 近藤誉之, 岡 伸幸:
多発性硬化症と慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) におけるNKT細胞V α 24J α QTCR鎖発現の差異
免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成11年度班会議, 東京, 2.2, 2000
- 4) 田平 武, 荒木 亘, 崔 得華, 棚橋 浩, 城谷圭朗, 高橋慶吉:
プレセニリン遺伝子変異によるアルツハイマー病態機序の解明
平成11年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子生物学的病態解明研究」班会議,
東京, 1.7, 2000
- 5) 溝口和臣, 譲原光利, 石毛 敦, 佐々木博, 崔 得華, 田平 武:
慢性ストレス負荷ラットの病態解析と漢方薬による改善効果
創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業平成11年度研究班会議, 東京, 3.17, 2000
- 6) Xu W, Fazekas G, Hara H, Tabira T:
NK Cell activity and experimental autoimmune encephalomyelitis.
創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業平成11年度研究班会議, 東京, 3.17, 2000

7. 疾病研究第七部

1. 研究部一年の歩み

平成11年度は、疾病研究第七部に大きな変化が訪れた年であった。まず5月1日より、カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経内科より金子清俊が新部長として赴任した。それまで、5年余に渡り疾病研究第七部の発展に寄与された三辺義雄第一研究室長は、石川県立高松病院に精神科部長として、新たな一歩を踏み出された。同年9月には西村敏流動研究員がインスブルック大学に留学した。その他の研究室の陣容は下記の通りである。新生七部の初年度ということでメンバーの人数も業績も決して多いとは言えなかった年であったが、今後の発展に期待したい。基礎研究並びに臨床应用到直結した研究の両者をバランスよく行えたらという目標を掲げているが、諸先生方の忌憚のないご批判並びにご助力をお願い申し上げます。

本年度の研究テーマに関して以下にその概略を紹介する。

(1) てんかんモデル動物を用いた研究

本年度も前年度に引き続き、トリメチル錫 (TMT) やカイニン酸投与後のてんかんモデル動物の海馬における、ソマトスタチン並びにニューロペプチドYの痙攣発作前後の変化について、主に *in situ hybridization* と免疫組織化学による検討が行われた。また、FK506によるけいれん抑制効果の検討などの治療法開発に向けての検討も行われた。

(2) プリオン病に関与する新しい因子の同定と治療法開発への応用

我々の研究の目的は、プリオン病という核酸を介さないユニークな機構による感染症に関与する新しい分子 (プロテインX) を同定すること、及びそれらを通じて有効なプリオン病の治療法を可及的速やかに開発することにある。日本における乾燥硬膜移植による医原性プリオン病並びに英国における狂牛病とそれに伴うヒトへの伝播が大きな問題となっている現在、その重要性・緊急性は論を待たない。

これまでに、我々はこの新しい分子に関する様々な解析を試み、現在その同定に向けて2つのプロジェクトを進めている。ひとつは、感染性プリオンが生成されるCaveolae-like domains (CLDs) に存在する全分子に対する抗体を作成し、それを用いてプリオン生成を修飾する分子を同定するアプローチである。もうひとつのアプローチは、数個のプリオン斑というごく微量の脳内沈着物からその構成成分をすべて同定しようとする試みである。これらの目標を実現するには、超高感度の実験系が必要であるため、現在その実験系を開発中である。

以上のアプローチによるプロテインXの同定の試み以外に、dominant negative効果を有する変異型プリオン蛋白を用いたプリオン病の予防・治療法の試みなど、プリオン病に対する治療・予防法の臨床応用に向けての試みも進行中である。

本年度の当研究部における研究体制は以下の通りである。

- (部長) 金子清俊
- (室長) 石田靖雅 (H. 11. 9. 1から)
- (流動研究員) 西村敏 (H. 11. 9. 15まで), 石倉菜子 (H. 11. 4. 1からH11. 5. 31)
- (客員研究員) 三辺義雄
- (外来研究員) 田中寅彦 (H. 11. 12. 2から)
- (外来研究助手) 鎌田礼子 (H. 11. 12. 1から), 犬上京子 (H. 12. 1. 1から)
- (併任研究員) 綱島浩一
- (研究生) 松木秀幸, 石倉菜子 (H11. 6. 1から), 古田大 (H11. 8. 1から), 劉影 (H11. 8. 1から), 伊藤卓 (H. 11. 10. 1から)
- (研究助手) 犬上京子 (H. 11. 12. 28まで), 宮村操子, 菊池令子 (H11. 9. 7から)

(部長 金子 清俊)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Minabe Y, Matsuno K, Ashby CR Jr:
Acute and chronic administration of the selective sigma 1 receptor agonist SA4503 significantly alters the activity of midbrain dopamine neurons in rats: An in vivo electrophysiological study.
Synapse 33(2): 129-140, 1999
- 2) Shirayama Y, Hashimoto K, Matsuki K, Tsunashima K, Iyo M, Higuchi T, Minabe Y:
Increased expression of zif 268 mRNA in rat retrosplenial cortex following administration of phencyclidine.
Brain res 839(1): 180-185, 1999
- 3) Kaneko K, Ball H L, Wille H, Zhang H, Groth D, Torchia M, Tremblay P, Safar J, Prusiner SB, DeArmond SJ, Baldwin MA, Cohen FE:
A Synthetic Peptide Initiates Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) Disease in Transgenic Mice. Running title: A peptide causes Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.
Journal of Molecular Biology 295: 997-1007, 2000
- 4) Zulianello L, Kaneko K, Scott M, Erpel S, Han D, Cohen FE, Prusiner SB:
Dominant-negative inhibition of prion formation diminished by deletion mutagenesis of the prion protein.
Journal of Virology 74: 4351-4360, 2000

b. 著書

- 1) Prusiner SB, Peters P, Kaneko K, Taraboulos A, Lingappa V, Cohen FE, DeArmond SJ:
Chapter 9; Cell Biology of Prions. Prion Biology and Diseases (Prusiner SB ed).
Cold Spring Harbor Laboratory Press, (Cold Spring Harbor, New York) : p349-391, 1999
- 2) Prusiner SB, Kaneko K, Cohen FE, Safar J, Riesner D:
Chapter 15; Some Strategies and Methods for the Study of Prions. Prion Biology and Diseases (S. B. Prusiner ed).
Cold Spring Harbor Laboratory Press, (Cold Spring Harbor, New York) 653-715, 1999
- 3) 金子清俊, 宮武正:
第3編感染症, 第II部感染症と病態, 薬物治療(薬物の選択と使用) 5. 「プリオン病」.
医療薬学Ⅲ免疫・がん・感染症. p326-329, 東京化学同人(東京), 2000

c. 総説

- 1) 金子清俊:
プリオン病—最新の知見—
医学の歩み 189:89-94, 1999
- 2) 金子清俊:
異常プリオンの形成と細胞障害
神経内科 52:386-392, 2000

- 3) 石倉菜子, 金子清俊 :
てんかん動物の分子遺伝学
医学の歩み 193:505-510, 2000

B. 学会発表

a. 特別講義, シンポジウム

- 1) Korth C, Kaneko K, Prusiner S B:
Expression of underglycosylated mutant prion protein facilitates conversion into PrPSc by three different strains of mouse prions in neuroblastoma cells.
International Symposium-Characterization and Diagnosis of Prion Diseases in Animals and Man. Tübingen, Germany September 23-25, 1999
- 2) 金子清俊 :
異常プリオン蛋白複製への新たな参加者—Protein X—
第36回日本生化学会 横浜, 10. 6, 1999 (シンポジウム)
- 3) 金子清俊 :
異常プリオン蛋白複製への新たな参加者—Protein X—
新潟シンポジウム 新潟, 11. 13, 1999 (シンポジウム)
- 4) 金子清俊 :
異常プリオン蛋白複製への新たな参加者—Protein X—
第4回静岡痴呆シンポジウム 静岡, 11. 20, 1999 (シンポジウム)

b. 国際学会

- 1) Ishikura N, Tsunashima K, Nishimura T, Watanabe K, Minabe Y, Kato N:
The effect of phenobarbital for the change of neuropeptide Y and somatostatin in rat hippocampus by trimethyltin (TMT).
29th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Miami Beach, 10. 23, 1999
- 2) Imai H, Sadamatsu M, Nishimura T, Kabuto M, Kato N:
The effect of dexamethasone administration on trimethyltin induced hippocampal injury.
29th Annual Meeting of Society For Neuroscience, Miami Beach, 10. 23, 1999

c. 一般学会

- 1) 伊藤康, 勝盛宏, 坂本由美子, 永木茂, 西村敏, 大澤真木子 :
幼若ラットてんかん重積症における免疫抑制剤FK-506の脳神経保護作用
第33回日本てんかん学会, 仙台, 10. 22, 1999

C. 班会議発表

- 1) 金子清俊 :
変異型プリオン合成ペプチドによるスクレイピープリオン生成の試み
厚生省「遅発性ウイルス調査研究班」班会議 東京 1. 24, 2000
- 2) 金子清俊, 田中寅彦, 鎌田礼子, 犬上京子, 内原俊記, 岩淵潔, Greg Winter :
孤発性多系統変性症におけるoligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCI) 厚生蛋白質の同定
「神経疾患の分子生物学的病態解明研究」班会議 東京 1. 7, 2000

8. 診断研究部

1. 研究部一年の歩み

- a. 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にされている。我々はこのRasの機能を負に制御する新規のGTPase促進因子、Gap1TM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，重点支援研究員，星野光伸COE研究員，刑部仁美COE特殊技術者，流動研究員）。さらに新規のシグナル伝達分子Chatの機能解析（榊原明科技術庁特別研究員），非受容体型チロシンキナーゼPyk2の機能解析（片桐拓也技術庁特別流動研究員）が進行中である。
- b. 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，併任研究員，井上高良流動研究員，科学技術庁特別研究員，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，浅見淳子外来研究補助員）。
- c. 我々は，ついで高次脳機能の基礎となっている神経回路の形成とその可塑性を理解するために，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。ニューロトロフィン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が，我々は中枢性グルタミン酸作動性シナプスの発達におけるその役割をパッチクランプ，膜電位依存性色素を用いた光学的計測法を導入して解析している（伊丹千晶，河野朋子センター研究員）。
- d. 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）

A. 論文

a. 原著

- 1) Hoshino, Y., Yoshikawa, K., Inoue, Y., Asai, S., Nakamura, T., Ogino, T., Umeda, U., Iwamoto, A:
Reproducibility of Short Echo Time Proton Magnetic Resonance Spectroscopy using Point-Resolved Spatially Localized Spectroscopy Sequence in Normal Human Brains
Radiation Medicine 17: 115-120, 1999
- 2) Wado A, Hirota J., Osumi N., Inoue T., Nakamura S., Sakakibara S., Miura M., Matuso N., Darnell R., Okano H:
Mammalian ELAV-like neuronal RNA-binding proteins HuB and HuC promote neuronal development in both the central and the peripheral nervous systems.
Proc. Natl. Acad. Sci., 96: 9855-9890, 1999
- 3) Itami C., Mizuno K., Kohno T., Nakamura S.:
Brain-derived neurotrophic factor requirement for activity-dependent maturation of glutamatergic synapse in developing mouse somatosensory cortex.
Brain Research, 857: 141-150, 2000
- 4) Inoue T., Nakamura S., Osumi N.:
Fate mapping of the mouse prosencephalic neural plate.
Developmental Biology, 219: 373-383, 2000
- 5) Ishii Y., Nakamura S., Osumi N.:
Demarcation of early mammalian cortical development by differential expression of fringe genes.
Developmental Brain Research, 119: 307-320, 2000
- 6) Sakakibara A., Hattori S.:
Chat, a Cas/HEF1-associated adaptor protein, that integrates multiple signaling Pathways.
J. Biol. Chem, 275: 6404-6410, 2000

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 中村俊, 伊丹千晶, 河野朋子, 水野恭伸 :
視床一皮質投射路に存在するサイレントシナプスの発達におけるBDNFの役割
第42回神経化学会, 広島, 9.16, 1999

b. 国際学会

- 1) Inoue T., Takeichi M., Nakamura S., Osumi N.:
A role of cadherins in compartmentalization of the early mouse brain.
European Developmental Biology Congress, Oslo, 6. 19, 1999

c. 一般学会

- 1) 高橋征三, 荻野孝史 :
脳内代謝物質の細胞内における動的ふるまい—2次元NMR法による脳内代謝物質の緩和時間測定
第27回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 9.17, 1999

- 2) 吉川宏起, 井上優介, 吉岡直紀, 星野仁彦, 岩本愛吉, 梅田雅宏, 荻野孝史, 松田豪:
定量的1H-CSIの検討 (第2報)
第27回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 9.18, 1999
- 3) 高橋征三, 酒井彦一, 荻野孝史, 村上政隆:
ウニ受精卵1H-NMRによる経時変化の追跡
第38回NMR討論会, 札幌, 10.13, 1999
- 4) 羽田栄輔, 井上高良, 中村俊, 大隅典子:
哺乳類運動神経発生にたいするWnt遺伝子の関与
第32回日本発生生物学会, 神戸, 5.29, 1999
- 5) 石井泰雄, 中村俊, 大隅典子:
Fringe遺伝子発現とマウス大脳皮質原基における神経分化
第32回日本発生生物学会, 神戸, 5.30, 1999
- 6) 高嶋記子, 井上高良, 石井泰雄, 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32回日本発生生物学会, 神戸, 5.29, 1999
- 7) 井上高良, 竹市雅俊, 中村俊, 大隅典子:
脳分節境界維持にカドヘリンが果たす役割—哺乳類全胚培養系を用いた新しい遺伝子導入法による解析—
第32回日本発生生物学会, 神戸, 5.29, 1999
- 8) 井上高良, 中村俊, 大隅典子:
マウス初期胚神経板前方部における細胞系譜の解析
第22回日本神経科学会, 大阪, 7.6, 1999
- 9) 伊丹千晶, 水野恭伸, 河野朋子, T. Dechira, G. Yancopoulos, 中村俊:
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
第22回日本神経科学会, 大阪, 7.6, 1999
- 10) 大隅典子, 富岡直美, 井上高良, 石井泰雄, 佐藤康史, 藤沢肇, 中村俊, 平田たつみ:
大脳皮質/線条体境界形成におけるPax6遺伝子の役割
第22回日本神経科学会, 大阪, 7.6, 1999
- 11) 高橋威夫, 服部成介, 中村俊, 片桐拓也:
Pyk2はY402を介してT細胞活性化に参与する
第29回日本免疫学会, 京都, 12.1, 1999
- 12) 高橋威夫, 服部成介, 佐々木輝捷, 中村俊, 片桐拓也:
T細胞活性化におけるチロシンキナーゼPyk2の関与
第22回分子生物学会, 福岡, 12.9, 1999

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5月より後藤雄一室長が疾病研究第二部部長に昇格し、それに伴い赤沼順流動研究員が同2部へ転籍した。4月よりChae Yonghee医師（韓国, Seoul National University Children's Hospital）、10月より郭雲鼎医師（台湾, 台北医学院萬芳医院）が研究生として滞在した。また、武蔵病院レジデントである神裕子が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。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) 筋疾患とアポトーシスに関する研究

筋疾患におけるアポトーシスの関与についての研究を行った。特に、縁取り空胞：rimmed vacuoleを有する疾患における筋核の変化に注目し、これらの疾患で検索を進めている。現在、Distal myopathy with rimmed vacuole (Nonaka)におけるアポトーシスの関与につき報告中である。また、先天性ミオパチーのうちアポトーシスによると思われる症例につき報告した。

2) 新規造血因子と自己免疫疾患発症に関する研究

脊椎動物胸腺、特に幼若期には、筋様細胞が正常構成員として存在し、加齢と共に退縮する。従って胸腺機能上重要な細胞と考えられるので、ラット胸腺からクローン化し、IL-1, IL-6, IL-7の他に、新規造血性80kDa, 100kDa (biglycan) 因子を産生することを報告してきた。事実この筋様細胞の培養上清は胸腺リンパ球の著しい増殖を促す。一方、筋様細胞のアセチルコリンレセプター抗原はヒト重症筋無力症の病原抗原と推測されている。ヒト重症筋無力症では実験的重症筋無力症や他自己免疫疾患と異なり、胸腺の過形成などの胸腺異常を伴い胸腺摘出で良好な成績をみる。特に、胸腺過形成と重症筋無力症の併発率は65-70%にも及ぶ。ことは筋様細胞が持つ新規二造血因子をはじめとする多数のサイトカインが過形成を誘導し、アセチルコリンレセプターが抗原となり胸腺内で抗体産生を起こし、safety thresholdを超え、重症筋無力症となると考え、実験を進め、症例検討からもこの可能性を支持する結果を得た。正常人では退縮する運命にある筋様細胞が何故、ヒト重症筋無力症者胸腺に多数存在するのかが今後の課題となる。

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℃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を開始した。本研究部で保管している生検筋は8,000強にまで達している。その検体を使用して各種筋疾患の病態解明の研究を進めている。

(部長併任 整中 征哉)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Imoto C, Kimura S, Kawai M, Nonaka I:
Nebulin is normally expressed in nemaline myopathy.
Acta Neuropathol 97: 433-436, 1999
- 2) Murakami N, Mclennan IS, Nonaka I, Koishi K, Baker C, Hammond-T G:
Transforming growth factor-b2 is elevated in skeletal muscle disorders.
Muscle Nerve 22: 889-898, 1999
- 3) Minami N, Nishino I, Kobayashi O, Ikezoe K, Goto Y, Nonaka I:
Mutations of calpain 3 gene in patients with sporadic limb-girdle muscular dystrophy in Japan.
J Neurol Sci 171: 31-37, 1999
- 4) Ishii A, Hagiwara Y, Saito Y, Yamamoto K, Yuasa K, Sato Y, Arahata K, Shoji S, Nonaka I, Saito I, Nabeshima Y, Takeda S:
Effective adenovirus-mediated gene expression in adult murine skeletal muscle.
Muscle Nerve 22: 592-599, 1999
- 5) Ohira Y, Yoshinaga T, Ohara M, Nonaka I, Yoshioka T, Yamashita-G K, Shenkman BS, Kozlovskaya IB, Roy RR, Edgerton VR:
Myonuclear domain and myosin phenotype in human soleus after bed rest with or without loading.
J Appl Physiol 87: 1776-1785, 1999
- 6) Surono A, Takehima Y, Wibawa T, Ikezawa M, Nonaka I, Matsuo M:
Circular dystrophin RNAs consisting of exons that were skipped by alternative splicing.
Hum Mol Genet 8: 493-500, 1999
- 7) Kawakami T, Takiyama Y, Sakoe K, Ogawa T, Yoshioka T, Nishizawa M, Reid ME, Kobayashi O, Nonaka I, Nakano I:
A case of McLeod syndrome with unusually severe myopathy.
J Neurol Sci 166: 36-39, 1999
- 8) Fujimoto S, Ishikawa T, Saito M, Wada Y, Wada I, Arahata K, Nonaka I:
Early onset of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a boy with Emerin gene deletion.
Neuropediatrics 30: 161-163, 1999
- 9) Ikezawa M, Nishino I, Goto Y, Miike T, Nonaka I:
Newly recognized exons induced by a splicing abnormality from an intronic mutation of the dystrophin gene resulting in Duchenne muscular dystrophy.
Hum Mutat 13: 170, 1999
- 10) Makino M, Horai S, Goto Y, Nonaka I:
Mitochondrial DNA mutations in Leigh syndrome and their phylogenetic implications.
J Hum Genet 45: 69-75, 2000

- 11) Jin Y, Murakami N, Saito Y, Goto Y, Koishi K, Nonaka I:
Expression of MyoD and myogenin in dystrophic mice, *mdx* and *dy*, during regeneration.
Acta Neuropathol 99: 619-627, 2000
- 12) Ikezoe K, Yan C, Momoi T, Imoto C, Minami N, Ariga M, Nihei K, Nonaka I:
A novel congenital myopathy with apoptotic changes.
Ann Neurol 47: 531-536, 2000
- 13) Nagashima T, Kato H, Kase M, Maguchi S, Mizutani Y, Matsuda K, Chuma T, Mano Y,
Goto Y, Minami N, Nonaka I, Nagashima K:
Oculopharyngeal muscular dystrophy in a Japanese family with a short GCG expansion
(GCG) (11) in PABP2 gene.
Neuromuscul Disord 10: 173-177, 2000
- 14) Satoh J, Eguchi Y, Narukiyo T, Mizuta T, Kobayashi O, Kawai M, Nonaka I, Kuroda Y:
Necrotizing myopathy in a patient with chronic hepatitis C virus infection: a case report
and a review of the literature.
Intern Med 39: 176-181, 2000
- 15) Jong YJ, Kobayashi K, Toda T, Kondo E, Huang SC, Shen YZ, Nonaka I, Fukuyama Y:
Genetic heterogeneity in three Chinese children with Fukuyama congenital muscular
dystrophy.
Neuromuscul Disord 10: 108-112, 2000
- 16) 菊池愛子, 友安浩, 加茂功:
新規80kDa造血因子の脳内産生に関する研究
神経免疫学 7:126-127, 1999
- 17) 松本省二, 山田猛, 田中公裕, 原英夫, 桒中征哉, 内田俊和, 宮城讓, 福富崇能, 吉良潤一:
酸性マルターゼ活性が正常な糖原病症例における肝病変
臨床神経 39:717-721, 1999
- 18) 佐々木征行, 近藤恵理, 山下裕史朗, 戸田達史, 桒中征哉:
福山型先天性筋ジストロフィーとハプロタイプを異にするWalker-Warburg症候群の1例
脳と発達 31:445-451, 1999
- 19) 尾鷲和也, 鈴木聡, 佐本敏秋, 井上林, 桒中征哉:
先天性ミオパチーに伴う幼児期高度側弯症に対する広範囲脊柱固定術
脊椎脊髓 12:283-285, 1999
- 20) 井上正和, 小島當三, 愛甲浩志, 須貝研司, 村上信行, 桒中征哉, 早坂清, 山本正彦, 祖父江元:
Charcot-Marie-Tooth病1A型の孤発例
脳と発達 31:452-457, 2000
- 21) 東條恵, 郡司哲己, 山口清次, 清水信雄, 古賀靖敏, 桒中征哉:
正常発達をしている乳児期発症, 軽症型グルタル酸尿症II型の1例
脳と発達 32:163-168, 2000

b. 著書

- 1) 桒中征哉:
臨床のための筋病理
日本医事新報社, 東京, 1999.9.20

- 2) Tsujino S, Nonaka I, DiMauro S:
Glycogen storage myopathies.
Neurol Clin 18: 125-150, 2000

c. 総説

- 1) Nonaka I:
Distal myopathies.
Curr Opin Neurol 12: 493-499, 1999
- 2) 埜中征哉, 井元千佳子:
先天性筋線維タイプ不均等症
CLINICAL NEUROSCIENCE 17: 1209-1211, 1999
- 3) 埜中征哉:
病気の分子細胞生物学 ミオパチー
生体の科学 50:354-356, 1999
- 4) 埜中征哉:
臨床医に必要な遺伝子診断・治療の知識 遺伝子診断・治療カウンセリング
日本医師会雑誌 122:1854-1857, 1999
- 5) 埜中征哉:
自然発症疾患モデル動物—コモンディジーズの原因遺伝子ハンティング 疾患モデルと遺伝子解析
の現状 筋ジストロフィー
Molecular Medicine 36:76-80, 1999
- 6) 埜中征哉:
ニューロパチーとミオパチー 検査で何がわかるか 筋生検でわかること
Medicina 36:1300-1301, 1999
- 7) 埜中征哉:
ミトコンドリアDNA変異と疾患：ミトコンドリア病の組織像
細胞 31:187-191, 1999
- 8) 池添浩二, 埜中征哉:
神経・筋変性疾患と遺伝子異常
日本人の病気と病理学 17:218-225, 1999
- 9) 南成祐, 埜中征哉:
筋疾患の遺伝子診断
広範囲血液・尿科学検査, 免疫学的検査 57:691-695, 1999

d. その他

- 1) 埜中征哉:
各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究
厚生科学研究費補助金, 医薬安全総合研究事業, 平成11年度研究報告書
- 2) 埜中征哉:
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
厚生科学研究費補助金, 脳科学研究事業, 平成11年度研究報告書

- 3) Nonaka I:
Cardiac muscle involvement in muscle disorders.
Int Med 38: 837, 1999
- 4) 埜中征哉:
ミトコンドリア病の一例
Access 14(4):25-27, 1999
- 5) 埜中征哉:
赤色ぼろ線維 : ragged-red fiber.
Brain Medical 11:5-7, 1999
- 6) 埜中征哉:
ネマリンミオパチー
Brain Medical 11:121-123, 1999
- 7) 埜中征哉:
縁取り空胞 : rimmed vacuoles.
Brain Medical 11:213-215, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Nonaka I, Yan C, Ikezoe K:
Apoptotic muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuoles.
3rd Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies, Tokyo, 5. 30, 1999
- 2) Ozawa M, Nonaka I:
Clinical and molecular aspects of central core disease.
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 14, 1999
- 3) Goto Y, Muraki K, Komaki H, Ideguchi H, Akanuma J, Murayama K, Oketa R, Nonaka I:
Clinical features of the diseases with mitochondrial DNA abnormalities.
COE International Symposium, Tokyo, 9. 27, 1999
- 4) Nonaka I, Ideguchi H, Komaki H, Makino M, Goto Y:
Cytochrome c oxidase deficiency: genotype and phenotype.
COE International Symposium, Tokyo, 9. 27, 1999
- 5) Ikezoe K, Goto Y, Nonaka I:
Ultrastructural investigation and detection of DNA strand breaks in mitochondrial encephalomyopathy.
COE International Symposium, Tokyo, 9. 27, 1999

c. 一般学会

- 1) 小林治, 後藤雄一, 埜中征哉, 福嶋義光, 久保田健夫:
PCRメチル化によるDMD保因者のX染色体不活化の検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5. 13, 1999

- 2) 高橋純哉, 須貝研司, 後藤雄一, 埜中征哉, 松田博史 :
カルジオクロームR (チトクロームC, ビタミンB1およびB2) によるMELAS治療前後のERI, SPECTの変化
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.13, 1999
- 3) 牧野道子, 後藤雄一, 埜中征哉 :
PCR-SSCP法を用いたLeigh脳症における変異ミトコンドリアDNAの定量
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.13, 1999
- 4) 池澤誠, 西野一三, 後藤雄一, 埜中征哉 :
乳児重症型ミオチューブラーミオパチー29例の臨床像
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 5) 東條恵, 小沢真津子, 埜中征哉 :
父central core disease, 子congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiberの1家系
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 6) 畑埜泰子, 荒木敦, 禹満, 小林陽之助, 小林治, 埜中征哉 :
周期性四肢麻痺症状を呈したBecker型筋ジストロフィーの1症例
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 7) 森田浩之, 須貝研司, 福水道郎, 花岡繁, 佐々木征行, 小林治, 埜中征哉 :
ジストロフィンテストにより確定診断されたBecker型筋ジストロフィーの臨床的検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 8) 村上信行, 作田亮一, 永井敏郎, 後藤雄一, 埜中征哉, McLennan IS :
種々の神経筋疾患におけるtransforming growth factor-b2 (TGF-b2) の発現に関する検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 9) 井元千佳子, 埜中征哉 :
25DAP (sarcospan) 抗体を用いた筋ジストロフィーの免疫組織学的検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 10) 作田亮一, 村上信行, 加賀谷厚, 成田奈緒子, 永井敏郎, 神裕子, 埜中征哉 :
小児皮膚筋炎における膜障害複合体C5b-9 (MAC) およびvitoronectinの検討
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 11) 愛甲浩志, 阿部なつみ, 糸数直哉, 杉本徹, 大井長和, 埜中征哉 :
精神遅滞, cortical dysplasiaと白内障を伴った神経原性筋萎縮症の1男児例
第41回日本小児神経学会総会, 東京, 5.15, 1999
- 12) 長嶋淑子, 佐藤達郎, 真野行生, 後藤雄一, 埜中征哉 :
Poly-A binding protein (PABP) の三塩基配列 (GCG) 延長を認める眼・咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) の一家系
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999
- 13) 荒畑喜一, 後藤加奈子, 船越政範, 村松剛, 埜中征哉 :
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 遺伝子診断の現況 (特異度・感度) と今後の問題点
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999

- 14) 渋谷誠二, 若山吉弘, 鬼木弘明, 松崎哲也, 埜中征哉 :
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—
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999
- 15) 南成祐, 黒田弘貴, 後藤雄一, 埜中征哉, 川井充 :
眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) および眼咽頭遠位型筋ジストロフィー (OPDM) を対象としたPoly(A)-binding protein 2 (PABP2) の (GCG) リピート増大の検討
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.19, 1999
- 16) 衣斐達, 佐橋功, 満間照典, 川井尚臣, 乾俊夫, 南成祐, 埜中征哉 :
肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) 筋におけるカルパイン3のウエスタンブロット解析
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.20, 1999
- 17) 鈴木ゆめ, 黒岩義之, 埜中征哉, 井元千佳子 :
成人型ネマリニンミオパチーにおけるネブリン蛋白の発現
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.20, 1999
- 18) 林由起子, Hoffman EP, 桃井隆, 埜中征哉, 荒畑喜一 :
メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー (MCMD) の筋細胞死についての検討
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 19) 齋藤陽子, 神裕子, 埜中征哉 :
筋再生における細胞周期G1/S期関連因子と筋分化制御因子MyoDとmyogeninの発現について
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 20) 池添浩二, 埜中征哉, 有賀賢典, 二瓶健次 :
アポトーシス様核変化を主病変とする筋疾患の形態学的研究
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 21) 溝渕雅広, 佐光一也, 村上宣人, 仁平敦子, 阿部剛典, 花井幸恵, 埜中征哉 :
Stormorken症候群の1家系
第40回日本神経学会総会, 東京, 5.21, 1999
- 22) 加茂功, 菊池愛子, 友安浩 :
筋様細胞由来増殖因子による重症筋無力症胸腺過形成誘導の研究
第58回日本癌学会総会, 広島, 9.29, 1999
- 23) 菊池愛子, 田中顕生, 高橋和展, 城戸勲, 埜中征哉, 中村正孝, 加茂功 :
バイグリカンの生物活性に関する研究
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10.9, 1999
- 24) 友安浩, 菊池愛子, 加茂功 :
重症筋無力症の胸腺過形成と胸腺筋様細胞由来細胞分化増殖因子の研究
第52回日本胸部外科学会総会, 仙台, 10.5, 1999

10. 機能研究部

1. 研究部一年の歩み

平成11年度において、当研究部において、研究に携さわったものは、小沢鏝二郎（所長兼部長事務取扱、平成11年4月まで）、山村隆（部長、平成11年5月より）、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、科学技術振興財団さきがけ研究員；平成11年10月よりCOE研究員）、桜井絵子（流動研究員、平成11年7月よりCOE研究員）、浜裕（研究生、平成11年5月まで）、若林恵理子（外来研究員）、松田由喜子（流動研究員、平成12年1月よりより科学技術特別研究員）、及び新石健二（研究生、九州大学大学院医学系研究科学生）であり、高越奈緒美と斉藤和江が補助にあたった。なお機能研究部は平成12年3月31日をもって、22年に渡って多くの研究業績を残し、多くの人材を送り出したこれまでの歴史に終止符を打ち、4月より遺伝子疾患治療研究部として再出発することとなった。これに伴い山村は4月1日付で微細構造研究部長に転出し、また笹岡は4月1日付けで疾病研究第七部室長に転出した。

研究業績について述べると、吉田を中心とするグループは、サルコグリカン複合体とその他のジストロフィン結合タンパク質との結合を明らかにし、現在までに知られているジストロフィン結合タンパク質とジストロフィンがどのような複合体構造を形成しているのかという問題をほぼ完全に解明した。ここではサルコグリカン複合体が、ジストロブレヴィンと直接結合していることが示されているが、これは新しい示唆に満ちた発見である。これにより、サルコグリカン複合体は、筋基底膜と細胞膜裏打ち構造である膜骨格を細胞膜を挟んで結合するジストロフィン—ジストログリカン複合体と結合して、その複合体の補強する作用のほかに、一酸化窒素合成酵素を含むシグナル伝達のシステムに関与している可能性が高まってきた。野口を中心とするグループは、昨年度に引き続きサルコグリカン複合体の発生について研究しているが、筋肉以外に広く発現している β -と δ -サルコグリカンは筋の分化と関係なく一定の発現を示す一方、筋に特異的に発現する α -と γ -サルコグリカンは分化に伴ってその発現が大きく上昇することを明らかにした。さらに γ -サルコグリカン遺伝子のプロモーター領域を特定して解析したところ、筋分化に伴う発現変化は筋分化因子であるMyo Dやmyogeninにより制御されることが明らかになった。笹岡を中心とするグループは、 β -と γ -サルコグリカンノックアウトマウスを作成し、解析を行った。筋組織の詳細な解析から、これらがサルコグリカノパチー研究において重要なモデル動物となることを示した。今村はシュワン細胞に ϵ -サルコグリカンを含むサルコグリカン複合体が存在しており、これがジストログリカン—ジストロフィン複合体と結合している事を明らかにした。筋細胞以外でこのような質複合体が存在することを初めて示した。

平成12年3月にはCOE研究費による筋ジストロフィーのシンポジウムが行われ、当研究部からも講演3題とポスター2題とが参加した。

（部長 山村 隆）

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Araishi K, Sasaoka T, Imamura M, Noguchi S, Hama H, Wakabayashi E, Yoshida M, Hori T, Ozawa E:
Loss of the sarcoglycan complex and sarcospan leads to muscular dystrophy in β -sarcoglycan-deficient mice.
Hum Mol Genet 8: 1589-1598, 1999
- 2) Noguchi S, Wakabayashi E, Imamura M, Yoshida M, Ozawa E:
Developmental expression of sarcoglycan gene products in cultured myocytes.
Biochem Biophys Res Commun: 262: 88-93, 1999
- 3) Noguchi S, Wakabayashi E, Imamura M, Yoshida M, Ozawa E:
Formation of sarcoglycan complex with differentiation in cultured myocytes.
Eur J Biochem: 267: 640-648, 2000

b. 著書

c. 総説

- 1) Ozawa E, Hagiwara Y, Yoshida M:
Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy.
Mol Cell Biochem: 190: 143-151, 1999
- 2) Ozawa E, Imamura M, Noguchi S, Yoshida M:
Dystrophinopathy and sarcoglycanopathy.
Neurosci News: 3: 13-19, 2000

d. その他

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Ozawa E:
Sarcoglycanopathy.
The 4th meeting of World Muscle Society. Turkey, 10. 15, 1999
- 2) Ozawa E:
Dystrophinopathy and sarcoglycanopathy.
The 1st meeting of Egyptian Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. Egypt, 12. 3, 1999
- 3) Ozawa E:
Infrastructures supporting muscle contraction.
COE Symposium 2000 on Muscular Dystrophy. Tokyo, 3. 14, 2000
- 4) Yoshida M, Hama H, Ishikawa-Sakurai M, Imamura M, Mizuno Y, Araishi K, Wakabayashi-Takai E, Noguchi S, Sasaoka T, Ozawa E:
Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan complex.
COE Symposium 2000 on Muscular Dystrophy. Tokyo, 3. 14, 2000

- 5) Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Ozawa E:
 Characterization of epsilon-sarcoglycan expressed in peripheral nerve.
 COE Symposium 2000 on Muscular Dystrophy. Tokyo, 3. 14, 2000
- 6) Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Noguchi S, Mizuno Y, Takagoshi N, Hama H, Wakabayashi-Takai E, Yoshimoto-Matsuda Y, Nonaka I, Yoshida M, Hori T, Ozawa E:
 Modeling muscular dystrophy in sarcoglycan deficient mice.
 COE Symposium 2000 on Muscular Dystrophy. Tokyo, 3. 14, 2000
- 7) 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博:
 筋ジストロフィー・モデルマウスの樹立と解析
 日本人類遺伝学会第44回大会 シンポジウム, 仙台, 11. 19, 1999
- 8) 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 水野裕司, 濱裕, 野口悟, 高越奈緒美, 若林恵理子, 松田由喜子, 埜中征哉, 吉田幹晴, 堀哲郎, 小沢鉄二郎
 筋ジストロフィー・モデルマウスの樹立と解析
 第22回日本分子生物学会年会, ワークショップ, 福岡, 12. 7, 1999
- 9) Noguchi S, Wakabayashi E, Imamura M, Yoshida M, Ozawa E:
 Sarcoglycan complex formation with differentiation in cultured myocyte.
 The 3rd Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies. Tokyo, 5. 29, 1999
- 10) 野口悟
 筋ジストロフィーをおこす分子メカニズム
 さきがけ21「遺伝と変化」領域Symposia'99
 若手研究者の新しい生物学への挑戦 大阪, 12. 17, 1999
- 11) Noguchi S, Wakabayashi-Takai E, Sasaoka T, Ozawa E:
 Expression of sarcoglycan genes during muscle development.
 COE Symposium 2000 on Muscular Dystrophy. Tokyo, 3. 14, 2000
- 12) Ishikawa-Sakurai M, Yoshida M, Imamura M, Tinsley J M, Davies KE, Ozawa E:
 The binding site of utrophin to β -dystroglycan is similar to but different from that of dystrophin.
 COE Symposium 2000 on Muscular Dystrophy. Tokyo, 3. 14, 2000
- b. 国際学会
- 1) Yoshida M, Hama H, Sakurai M, Imamura M, Mizuno Y, Araishi K, Sasaoka T, Wakabayashi E, Noguchi S, Ozawa E:
 Sarcoglycan-sarcospan complex interacts with syntrophins/ α -dystrobrevins as well as the dystroglycan complex.
 The 49th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Francisco, 10. 22, 1999
- 2) Yoshida M, Hama H, Ishikawa-Sakurai M, Imamura M, Mizuno Y, Araishi K, Sasaoka T, Ozawa E:
 Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan complex.
 International Congress of Myology. Nice, 3. 29, 2000

- 3) Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Ozawa E:
Sarcoglycan complex formed by epsilon-sarcoglycan.
International Congress of Myology. Nice, 3. 29, 2000
- 4) Araishi K, Sasaoka T, Imamura M, Noguchi S, Hama H, Wakabayashi E, Yoshida M, Hori T,
Ozawa E:
Loss of the sarcoglycan complex and sarcospan leads to muscular dystrophy in the
 β -sarcoglycan-deficient mice.
The 49th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Francisco,
10. 24, 1999

c. 一般学会

- 1) 吉田幹晴, 濱裕, 桜井総子, 今村道博, 水野裕司, 若林恵理子, 野口悟, 小沢鉄二郎:
サルコグリカンと結合しているジストロフィン結合タンパク質
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 7, 1999
- 2) 今村道博, 小沢鉄二郎:
グリオーマに発現するジストロフィン分子種とその機能解析
第52回日本細胞生物学会, 東京, 8. 28, 1999
- 3) 笹岡俊邦, 水野裕司, 野口悟, 今村道博, 濱裕, 新石健二, 若林恵理子, 埜中征哉, 吉田幹晴,
小沢鉄二郎:
 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
第22回日本神経科学大会, 大阪, 7. 6, 1999
- 4) 笹岡俊邦, 今村道博, 水野裕司, 濱裕, 野口悟, 新石健二, 若林恵理子, 埜中征哉, 吉田幹晴,
小沢鉄二郎:
 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
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 9, 1999
- 5) 野口悟, 若林恵理子, 今村道博, 吉田幹晴, 小沢鉄二郎:
マウス骨格筋細胞におけるサルコグリカン複合体形成過程
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 9, 1999
- 6) 若林恵理子, 野口悟, 小沢鉄二郎:
マウス骨格筋細胞株C2C12における γ -サルコグリカン遺伝子の発現調節
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 9, 1999
- 7) 新石健二, 笹岡俊邦, 今村道博, 野口悟, 濱裕, 若林恵理子, 吉田幹晴, 堀哲郎,
小沢鉄二郎:
 β -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
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 9, 1999
- 8) 加藤有介, 永田宏次, 野口悟, 吉田幹晴, 小沢鉄二郎, 田野倉優
ジストロフィンWWドメインと β -ジストログリカンとの相互作用解析
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 7, 1999

C. 班会議発表

1) 吉田幹晴, 小沢鉄二郎 :

ジストロブレピンはサルコグリカン複合体と結合している

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解明と治療法開発に関する研究」班会議 平成11年度班会議, 東京, 12.3, 1999

2) 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 水野裕司, 濱裕, 野口悟, 高越奈緒美, 若林恵理子, 松田由喜子, 埜中征哉, 吉田幹晴, 堀哲郎, 小沢鉄二郎 :

筋ジストロフィー・モデルマウスの樹立と解析

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」班会議 平成11年度 班会議, 京都, 11.17, 1999

3) 萩原康子, 笹岡俊邦, 菊池建機 :

カベオリン-3欠損マウスの作成

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解明と治療法開発に関する研究」班会議 平成11年度班会議, 東京, 12.3, 1999

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あるいは病態時における機能分子につき、特に神経栄養因子及びニューロン・グリア相関に焦点をあて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。その一つとして昨年度はATPがミクログリアのプラスミノーゲン分泌を促進し、そ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を報告した。本年度は更にATPがミクログリアのラッフル運動および細胞移動を亢進することを見出した。また、この作用はGi/o共役型P2Y受容体を介したものであることが示唆された。

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。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ッフル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らかとなった。更に細胞内シグナル伝達における機能を検討してみると、種々の受容体下流でのPLC γ の活性化から単量体G蛋白であるRacの活性化の過程に重要な役割を担っている機能分子であることが示唆された。

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。昨年度はアストロサイトにおけるシグナル伝達の解析を行い、HGFによりMetのリン酸化の後、PI3キナーゼの選択的活性化が誘導されることを明らかにした。更に、このPI3キナーゼの選択的活性化にはチロシンフォスファターゼの一種であるSHP-1が関与することを示した。

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研究を進めてきた。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。昨年度よりこのN末部分に結合する蛋白をイーストのtwo-hybrid systemを用い検討してきたが、EGF-likeモチーフの繰り返し配列を有する興味深い蛋白であるfibulin-1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11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とおりである。

- 〔部 長〕 高坂新一
- 〔室 長〕 今井嘉紀, 赤澤智宏 (11.5.1~)
- 〔流動研究員〕 佐々木洋 (~11.12.31), 金 奉胤 (11.7.1~)
- 〔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 (~11.11.30, 医薬品機構派遣研究員)
(11.12.1~, 科学技術特別流動研究員)
神鳥和代 (ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員)
佐々木洋 (12.1.1~, 科学技術特別研究員)
内野茂夫 (12.1.1~, 重点研究支援協力員)

- 矢嶋誓子 (医薬品機構派遣研究助手)
- 〔COE研究員〕 金澤裕子, 町出 充 (~12.3.31), Fernando López-Redondo (~12.3.31)
内野茂夫 (11.8.1~11.12.31)
- 〔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 (東京大学理学部)
- 〔客員研究員〕 高松 研 (東邦大学医学部), 中嶋一行 (創価大学生命科学研究所)
- 〔研 究 生〕 伊東大介, 生駒悦子, 高橋牧子 (~11.6.30), 上田陸明, 富田一彦,
宮城恵理 (~12.3.31)

班会議などの面では高坂が以下のような活動を行った。

厚生省精神・神経疾患研究委託費

「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」計画班員

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

「グリア細胞の機能調節による神経疾患治療法の開発」課題責任者

(部長 高坂 新一)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Shimojo M, Takasugi K, Yamamoto I, Funato H, Mochizuki H, Kohsaka S:
Neuroprotective action of a novel compound-M50463-in primary cultured neurons.
Brain Res 815: 131-139, 1999
- 2) Kamitori K, Machide M, Osumi N, Kohsaka S:
Expression of receptor tyrosine kinase RYK in developing rat central nervous system.
Dev Brain Res 114: 149-160, 1999
- 3) Ohsawa I, Takamura C, Morimoto T, Ishiguro M, Kohsaka S:
Amino-terminal region of secreted form of amyloid precursor protein stimulates proliferation of neural stem cells.
Eur J Neurosci 141: 1-7, 1999
- 4) Nishina S, Kohsaka S, Yamaguchi Y, Handa H, Kawakami A, Fujisawa H, Azuma N:
PAX6 expression in the developing human eye.
Br J Ophthalmol 83: 723-727, 1999
- 5) Ohyu J, Marumo G, Ozawa H, Takashima S, Nakajima K, Kohsaka S, Hamai Y, Machida Y, Kobayashi K, Ryo E, Baba K, Kozuma S, Okai T, Taketani Y:
Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion.
Brain Dev 21: 248-252, 1999
- 6) Hase A, Suzuki H, Arahata K, Akazawa C:
Expression of human GFR α -1 (GDNF receptor) at the neuromuscular junction and myelinated nerves.
Neurosci Lett 269: 55-57, 1999
- 7) Honda S, Nakajima K, Nakamura Y, Imai Y, Kohsaka S:
Rat primary cultured microglial express glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) receptors.
Neurosci Lett 275: 203-206, 1999
- 8) Mizuno T, Yoshihara Y, Kagamiyama H, Ohsawa K, Imai Y, Kohsaka S, Mori K:
Neuronal adhesion molecule telencephalin induces rapid cell spreading of microglia.
Brain Res 849: 58-66, 1999
- 9) Haraguchi T, Koujin T, Hayakawa T, Kaneda T, Tsutsumi C, Imamoto N, Akazawa C, Sukegawa J, Yoneda Y, Hiraoka Y:
Live fluorescence imaging reveals early recruitment of emerin, LBR, RanBP2, and Nup153 to reforming functional nuclear envelopes.
J Cell Sci 113: 779-794, 2000

b. 著 書

1) 中嶋一行, 高坂新一 :

ミクログリアとその機能

免疫学から見た神経系と神経疾患 (吉田孝人, 糸山泰人, 錫村明生編) pp.88-98,

(株)日本医学館, 東京, 1999

2) 内田耕一, 高坂新一 :

神経移植の基本概念

廣川ニューロサイエンス 3 巻 新しい神経伝達研究法Ⅱ (三木直正, 野村靖幸編) pp.22-28,

(株)廣川書店, 東京, 2000

c. 総 説

1) 高坂新一 :

神経損傷, 修復におけるグリアの役割

Clinical Neuroscience 17: 83-86, 1999

2) 長谷麻子, 鈴木秀典, 赤澤智宏 :

ヒト骨格筋におけるGDNF (グリア細胞株由来神経栄養因子) の発現

脳の科学 21:883-886, 1999

3) 赤澤智宏, 高坂新一 :

神経栄養因子とアポトーシス

Clinical Neuroscience 18: 63-64, 2000

d. その他

1) 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) 高坂新一 :

ミクログリア活性化の分子機構

第26回ホルモン・トランスミッター研究会, 広島, 7.16, 1999

2) 高坂新一 :

ATPによるミクログリアの機能調節

文部省科学研究費補助金特定領域研究 (B) 「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」

公開シンポジウム, 札幌, 8.27, 1999

3) 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 佐々木洋, 高坂新一 :

ミクログリアの膜ラフリング形成と貪食脳におけるIba1の役割

第42回日本神経化学会ワークショップ, 広島, 9.16, 1999

4) 大澤郁朗, 高村千鶴子, 森本高子, 高坂新一 :

分泌型アミロイド前駆体蛋白の機能とその結合蛋白

第42回日本神経化学会ワークショップ, 広島, 9.16, 1999

- 5) 本田静世, 大澤圭子, Fernando López-Redondo, 井上和秀, 高坂新一:
神経再生とミクログリアの活性化—ATPによるラッフル形成の促進—
第42回日本神経化学会ワークショップ, 広島, 9.17, 1999
- 6) 町出 充, 神鳥和代, 高坂新一:
肝細胞増殖因子受容体c-Metを介した細胞種特異的シグナル伝達機構
第42回日本神経化学会ワークショップ, 広島, 9.17, 1999
- 7) 高坂新一:
ミクログリア由来プロテアーゼと分泌調節
第4回金沢ニューロサイエンスシンポジウム「神経疾患とプロテアーゼ」, 金沢, 10.10, 1999
- 8) 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 佐々木洋, 高坂新一:
ミクログリアの活性化におけるIba-1の機能解析
第73回日本薬理学会年会シンポジウム「ミクログリアと脳機能」, 横浜, 3.23, 2000
- 9) 佐々木洋, 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 高坂新一:
ミクログリアの膜ラフリング形成と貪食におけるIba1の役割
第77回日本生理学会大会シンポジウム「細胞骨格系の分子制御」, 横浜, 3.29, 2000
- 10) 高坂新一:
アミロイド前駆体蛋白の脳内生理機能
第77回日本生理学会大会サテライトシンポジウム「ニューロバイオロジー」, 東京, 3.30, 2000

b. 国際学会

- 1) Machide M, Kamitori K, Takahashi M, Kohsaka S:
Selective activation of PI3-kinase in primary astrocytes by hepatocyte growth factor (HGF).
Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry and the European Society for Neurochemistry, Berlin, 8. 9, 1999
- 2) Nakajima K, Honda S, Nakamura Y, Fernando L-Redondo, Kikuchi A, Okano T, Kohsaka S:
Application of temperature-responsive polymer, poly (N-isopropyl-acrylamide) -grafted dish on the detachment of cultured microglia.
Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry and the European Society for Neurochemistry, Berlin, 8. 10, 1999
- 3) Fernando L-Redondo, Nakajima K, Honda S, Kohsaka S:
Microglia express the glutamate transporter EAAT2/GLT-1.
Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry and the European Society for Neurochemistry, Berlin, 8. 10, 1999
- 4) Kim BY, Arahata K, Akazawa C:
Molecular characterization of human VP11/PEP5/END1: Its endosomal localization is mediated by RING-H2 finger motif.
Society for Neuroscience 29th Annual Meeting, Florida, 10. 27, 1999
- 5) Akazawa C, Kim BY, Kohsaka S, Arahata K:
Molecular characterization of human VP11/PEP5/END1: Its endosomal localization is mediated by RING-H2 finger motif.
The American Society for Cell Biology 39th Annual Meeting, Washington D.C., 12. 15, 1999

- 6) Haraguchi T, Koujin T, Hayakawa T, Akazawa C, Imamoto N, Yoneda Y, Hiraoka Y:
Live fluorescence imaging revealed early recruitment of emerin, LBR, HP1 β and RanBP2 to the reforming functional nuclear envelope.
The American Society for Cell Biology 39th Annual Meeting, Washington D.C., 12. 15, 1999

c. 一般学会

- 1) 堀内恵美子, 篠江 隆, 斉藤祐子, 村山繁雄, 金澤一郎, 石田 剛, 今井嘉紀, 高坂新一 :
傍腫瘍症候群におけるミクログリアの動態
第40回日本神経学会総会, 東京, 5. 19, 1999
- 2) 神鳥和代, 町出 充, 大隅典子, 高坂新一 :
レセプター型チロシキナーゼRYKのラット中枢神経系における発現
第14回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 名古屋, 6. 5, 1999
- 3) 中嶋一行, Fernando López-Redondo, 今井嘉紀, Manuel B. Graeber, 高坂新一 :
ラット新生仔の顔面神経切断時におけるミクログリアの反応性
第22回日本神経科学大会, 大阪, 7. 6, 1999
- 4) Fernando López-Redondo, 中嶋一行, 高坂新一 :
ラット顔面神経切断時の活性化ミクログリアにおけるグルタミン酸トランスポーター
(EAAT2/GLT-1) の発現
第22回日本神経科学大会, 大阪, 7. 6, 1999
- 5) 神鳥和代, 町出 充, 大隅典子, 高坂新一 :
レセプター型チロシキナーゼRYKの中枢神経系における発現解析
第22回日本神経科学大会, 大阪, 7. 7, 1999
- 6) 佐々木洋, 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 高坂新一 :
ミクログリア特異的カルシウム結合タンパク質Iba1のアクチン結合能の解析
第42回日本神経化学会, 広島, 9. 16, 1999
- 7) 田中将也, 鈴木智久, 井上敦子, 秀 和泉, 井上和秀, 高坂新一, 仲田義啓 :
細胞外ATPによるラット脳ミクログリアのTNF- α 産生遊離
第42回日本神経化学会, 広島, 9. 17, 1999
- 8) 中嶋一行, 本田静世, López-Redondo Fernando, 中村泰子, 栗原 正, 高坂新一 :
ミクログリアの活性化とプロテインキナーゼC
第42回日本神経化学会, 広島, 9. 17, 1999
- 9) 金 奉胤, 荒畑喜一, 赤澤智宏 :
RING-フィンガーを介してエンドソームに分布するhVPS11の解析
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 8, 1999
- 10) 大澤郁朗, 高村千鶴子, 森本高子, 高坂新一 :
分泌型アミロイド前駆体蛋白の生理機能とその結合蛋白の解析
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 9, 1999
- 11) 大澤圭子, 今井嘉紀, 金澤裕子, 佐々木洋, 高坂新一 :
ミクログリアの膜ラフリング形成と食作用におけるIba1の役割
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10. 9, 1999

- 12) 金澤裕子, 今井嘉紀, 大澤圭子, 佐々木洋, 高坂新一 :
Iba1発現によるSwiss3T3細胞の膜ラッフリングと化学走性の増強
第72回日本生化学会大会, 横浜, 10.9, 1999
- 13) 町出 充, 神鳥和代, 高坂新一 :
肝細胞増殖因子受容体c-METを介した細胞種特異的シグナル伝達機構
第4回グリア研究会, 仙台, 11.6, 1999
- 14) 金澤裕子, 今井嘉紀, 大澤圭子, 佐々木洋, 高坂新一 :
Iba1発現によるSwiss3T3細胞の膜ラッフリングと走化性の増強
第29回日本免疫学会総会, 京都, 12.2, 1999
- 15) 重本由香里, 小泉修一, 高坂新一, 井上和秀 :
マウスミクログリア細胞株 (MG-5) からの細胞外ATP刺激によるIL-6産生機構の解明
第73回日本薬理学会年会, 横浜, 3.24, 2000

C. 班会議発表

- 1) 中嶋一行, 高坂新一, Fernando López-Redondo :
活性化ミクログリアにおけるグルタミン酸トランスポーター (EAAT2) の発現について
厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋萎縮性側索硬化症の成因と病態に関する研究」平成11年度
班会議, 東京, 12.6, 1999
- 2) 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 佐々木洋, 高坂新一 :
ミクログリア特異的カルシウム結合たんぱく質Iba1の機能解析
文部省科学研究費補助金特定領域研究 (A)「神経細胞死制御」平成11年度班会議, 東京,
12.13, 1999
- 3) 町出 充, 高坂新一 :
肝細胞増殖因子 (HGF) のアストロサイトに対する作用と細胞内シグナル伝達の解析
厚生省精神・神経疾患研究委託費「中枢神経系の損傷修復促進のための開発的研究」平成11年度
班会議, 東京, 12.15, 1999
- 4) 本田静世, 高坂新一 :
ATPによるミクログリアの機能解析
文部省科学研究費補助金特定領域研究 (B)「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」
平成11年度第4回班会議, 東京, 1.7, 2000
- 5) 高坂新一, 今井嘉紀, 金澤裕子, 佐々木洋, 上田睦明, 大澤圭子, 本田静世 :
ミクログリア活性化における細胞内機能分子の研究
医薬品機構「神経変性疾患の予防と治療に向けたミクログリア活性化機構の解明」平成11年度
班会議, 東京, 3.3, 2000

12. 免疫研究部

1. 研究部一年のあゆみ

本年は当研究部にとって大きな変動の年であった。まず、平成11年5月1日づけで、山村が疾病研究第六部室長から免疫研究部長に昇任、配置がえとなった。山元弘前部長が転出してから二年以上にわたって変則状態であったが、本年より一部長二室長体制で再出発することとなった。山村は多発性硬化症と実験的自己免疫性脳脊髄炎の研究をさらに発展させるとともに、神経研究所、センター全体にとって今後重要性の増す免疫学的な問題の解決を目指している。この目標にそって新体制を構築した。

二名の室長を公募し、9月1日づけで免疫異常研究室長に三宅幸子が、12月1日づけで組織培養研究室長に近藤誉之が着任した。三宅室長はハーバード大学で細胞内シグナル伝達の研究で業績をあげた。今後自己免疫の本質に迫るような基礎研究を展開してもらえるものと期待している。また、近藤室長は疾病研究第六部の流動研究員、米国NIH神経免疫部門での研究生活などを経て着任した。ヒト材料を扱った神経免疫学的研究で活躍が期待される。まだラボの整備状況は充分とは言えないが、スタッフの意欲は高く、国内外からの流動研究員、長寿科学財団のリサーチ・フェロー、研究生の参加により、以下の研究を行った。

1. NK, NKT細胞による自己免疫性脳炎 (EAE) 調節に関する研究：

NK, NKT細胞はEAEの調節細胞として機能する。NK細胞による免疫調節機構を詳細に解析するために、NK-LAK細胞の短期培養系を確立してEAE治療実験を行った。NKT細胞がNK-LAKの誘導に調節的に働くことが明らかになりつつある。またNKT細胞の糖脂質リガンドによる免疫調節機構解析を進め、あらたに4種類の糖脂質リガンドを合成した。

2. 多発性硬化症NK細胞の免疫調節に関する研究：

多発性硬化症の寛解維持に関与するNK細胞発現分子の実態を明らかにした。重要な発見があり、現在公表に向けて準備を急いでいる。

3. その他：

ヒトT細胞、NKT細胞の培養系の確立と細胞間相互作用の解析、レトロウイルスベクターによる遺伝子導入、自己抗原ノックアウトマウスにおけるT細胞レパトア偏倚の解析などを進めた。併任研究員の精神保健研究所川村室長らによって、精神・神経免疫相関に関する研究が継続された。

山村は厚生科学脳科学研究事業の主任研究者（多発性硬化症の病態機構解明と新しい治療法開発に関する研究）、特定疾患に関する免疫研究班班員、免疫性神経疾患調査研究班班員、精神神経疾患研究遺伝性ニューロパチー成因・治療班研究協力者、COE研究メンバーなどを務め、それぞれの研究費により課題研究を行った。また、国立精神・神経センターとハーバード大学が中心となって平成12年2月には科学技術庁支援の国際ワークショップ（自己免疫病の誘導を調節）をオーストラリアで開催した。山村は組織委員長、三宅は組織委員として任にあたった。内外から一流の教授陣に参加していただき、新生免疫研究部にとってきわめて意義深い会となった。

なお長年にわたって免疫研究部に貢献をされた宮澤仁志君が埼玉医大に転出した。新任地での活躍を期待する。

本年度の研究には以下の人員が参加した。

- (部長) 山村 隆
- (室長) 三宅幸子, 近藤誉之
- (流動研究員) 施 愛紅, Zsolt Illés
- (外来研究員) 那須 薫
- (併任研究員) 川村則之
- (研究生) 高橋和也, 荒木 学
- (センター研究員) 河野直子
- (センター研究助手) 古澤雅子
- (研究助手) 松尾真由美, 金森直美, 榎原智子, 西川康子, 青木さやか

(部長併任 山村 隆)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Pál E, Yamamura T, Tabira T:
Autonomic regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-4 knockout mice.
J Neuroimmunol, 100: 149-155, 1999
- 2) Miyazawa H, Takeuchi T, Yamamoto H:
Structure and promoter region of the surface membrane protein HS9 gene expressed on the thymic epithelial cells.
Biochemica et Biophysica Acta, 1444: 407-411, 1999
- 3) Pál E, 田平 武, 谷口 克, 山村 隆:
糖脂質によるNKT細胞活性化を介した自己免疫性脳炎の治療
神経免疫学, 8:52-53, 2000
- 4) Wenner M, Kawamura N, Ishikawa T, Matsuda Y:
Reward linked to increased natural killer cell activity in rats.
Neuroimmunomodulation, 7: 1-5, 2000

b. 著書

- 1) 山村 隆:
神経系の抗原性
免疫学からみた神経系と神経疾患 (吉田孝人, 糸山泰人, 錫村明生編)
日本医学館, pp 31-39, 1999
- 2) Kawamura N, Kobayashi F, Fujita O, Haratani T, Kawakami N, Araki S, Fukui A:
Aggression and NK cell activity in a Japanese work setting.
Elsevier Science B. V. Control mechanism of stress and emotion: Neuroendocrine-based studies (Yamashita H et al, editors), pp 341-343, 1999

c. 総説

- 1) 山村 隆, 近藤誉之:
T cell receptorと神経免疫疾患特集. ゲノム時代の脳神経系医学
Molecular Medicine臨時増刊号, 37:105-110, 2000
- 2) 山村 隆:
多発性硬化症
第115回日本医学会シンポジウム記録集, pp 59-64, 2000
- 3) 近藤誉之, 山村 隆:
多発性硬化症の免疫病態
内科, 85:617-621, 2000
- 4) 山村 隆:
NKT細胞と自己免疫疾患モデル
最新医学, 55:858-863, 2000

d. その他

- 1) Koito H, Shimizu C, Matsuda Y:

Expression of Myelin-associated glycoprotein in the differentiating stages of oligodendrocytes of mice.

Neurochem Res, 24: 941-942, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演・シンポジウム

- 1) 山村 隆 :

多発性硬化症の免疫病態の解析. シンポジウム免疫性神経疾患の発症のメカニズムをめぐって
第42回日本神経化学会, 広島, 9.17, 1999

- 2) 山村 隆 :

免疫異常としての多発性硬化症研究

平成11年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

第4回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 9.22, 1999

- 3) 山村 隆 :

神経筋難病をめぐって. 多発性硬化症

第115回日本医学会シンポジウム, 神経筋難病のupdate, 東京, 12.2, 1999

- 4) Yamamura T, Zhang B-N, Pál E, Miyake S:

Regulation of autoimmune encephalomyelitis: The role of NK and NKT cells.

International Workshop on Induction and Regulation of Autoimmune Disease.

Supported by Japan Science and Technology Agency, Queensland, Australia, 2. 23, 2000

- 5) Yamamura T, Illés Z, Kondo T:

Analysis for T and NKT cell repertoire in CNS and PNS autoimmune diseases.

International Workshop on Induction and Regulation of Autoimmune Disease.

Supported by Japan Science and Technology Agency, Queensland, Australia, 2. 24, 2000

b. 国際学会

- 1) Yamamura T, Zhang B-N, Chui D.H, Tabira T, Kawano T, Taniguchi T:

The role of NK and NKT cells in experimental autoimmune encephalomyelitis.

Experimental Biology'99, Washington DC, 4. 20, 1999

- 2) Illés Z, Tabira T, Yamamura T:

Increased frequency of activated cytolytic CD56+ T-cells in the peripheral blood of patients with multiple sclerosis.

The ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) and ACTRIMS 1999, Basel, 9. 18, 1999

- 3) Illés Z, Kondo T, Newcombe J, Tabira T, Yamamura T:

Selective loss of invariant V α 24-J α Q+ T cells in multiple sclerosis.

The ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) and ACTRIMS 1999, Basel, 9. 18, 1999

- 4) 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 ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) and ACTRIMS 1999, Basel, 9. 18, 1999
- 5) Illés Z, Kondo T, Newcombe J, Tabira T, Yamamura T:
Selective loss of invariant $V\alpha 24-J\alpha Q$ T-cells in multiple sclerosis.
Neuropathology at the Turn of the Millennium, Bonn, 10. 6, 1999 (die Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie)

c. 一般学会

- 1) Pál E, 田平 武, 山村 隆:
実験的自己免疫性脳炎における交感神経系の関与：正常マウスとサイトカイン欠損マウスの比較
第40回日本神経学会総会，東京，5. 19, 1999
- 2) 川村和之, 山村 隆, 田平 武:
DR2トランスジェニックマウス由来のPLP95-116特異的T cell lineの性状
第40回日本神経学会総会，東京，5. 19, 1999
- 3) 高橋和也, 田平 武, 山村 隆:
多発性硬化症CD3陽性細胞分画におけるNK活性抑制性レセプター（KIR）発現の低下
第40回日本神経学会総会，東京，5. 19, 1999
- 4) 小糸寿美, 岡田雅人, 松田義宏, 永井克也:
マウス脳における新規myelin-associated glycoprotein（MAG）蛋白質の構造解析
第42回日本神経化学会，広島，9. 16, 1999
- 5) 川村和之, 山村 隆, 福井宣規, 笹月健彦, 猪子英俊, 田平 武:
HLA-DR2トランスジェニックマウスにおけるヒトmyelin basic proteinとproteolipid proteinに対するT細胞応答の解析
第29回日本免疫学会総会・学術集会，京都，12. 3, 1999
- 6) Fazekas G, Tabira T, Yamamura T:
Immunostimulatory CpG oligonucleotides as an effective adjuvant for inducing PLP-specific T helper 1 responses and EAE mediated by the T cells.
第29回日本免疫学会総会・学術集会，京都，12. 3, 1999
- 7) 山村 隆, Pál E, 張 本寧, 竹田和由, 奥村 康, 河野 鐵, 谷口 克:
実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）におけるNKT細胞の役割—遺伝子改変動物による解析
第29回日本免疫学会総会・学術集会，京都，12. 3, 1999
- 8) Pál E, Tabira T, Yamamura T:
Effects of α -galactosylceramide (GC) on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE):
Inhibition of EAE with GC requires B7.2 blockade.
第29回日本免疫学会総会・学術集会，京都，12. 3, 1999
- 9) 高橋和也, 山村 隆:
多発性硬化症患者末梢血KIR（Killer cell inhibitory receptor）発現の解析
第29回日本免疫学会総会・学術集会，京都，12. 3, 1999

10) 宮澤仁志, 坪井宏仁, 川村則行 :
外側視床下部破壊による脾細胞のアポトーシス
第29回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12. 3, 1999

11) Pál E, 田平 武, 谷口 克, 山村 隆 :
糖脂質によるNKT細胞活性化を介した自己免疫性脳炎の治療
第12回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2. 3, 2000

d. その他

1) Yamamura T:

The role of NKT cells in autoimmune encephalomyelitis.

Special Seminar at Neuroimmunology Branch, National Institute of Neurologic Disease and Stroke, 4. 19, 1999

C. 班会議発表

1) 山村 隆, 三宅幸子, 川村和之 :

$P0^{-/-}$ マウス, $P0^{+/+}$ マウスの免疫病態に関する研究

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

平成11年度班会議, 東京, 12. 16, 1999

2) 山村 隆 :

糖脂質によるNKT細胞活性化を介した自己免疫性脳炎の治療

厚生省特定疾患対策研究事業「免疫学的手法の開発に関する研究班」平成11年度班会議,

東京, 12. 17, 1999

3) 山村 隆, 高橋和也 :

多発性硬化症NK細胞, NKT細胞におけるkiller inhibitory receptor (KIR) 発現解析

「厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班」平成11年度班会議, 東京, 2. 2, 2000

4) 山村 隆, Illés Z, 田平 武, 近藤誉之, 岡 伸幸 :

多発性硬化症と慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) におけるNKT細胞 $V\alpha 24J\alpha Q$ TCR鎖発現の差異

「厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班」平成11年度班会議, 東京, 2. 2, 2000

13. 遺伝子工学研究部

1. 研究部一年の歩み

本年度は遺伝子工学研究部の新たな出発の年として、アメリカソーク生物学研究所から木村英雄が新任部長として、また、アメリカスクリプス研究所から西村範幸が新任室長として着任した。

木村部長は2000年から始まる5省庁共同で行うミレニアムプロジェクトにおける痴呆等神経疾患研究計画の研究代表として国立精神・神経センターで行うアルツハイマー病等疾患関連遺伝子の解析のまとめ役をさせていただくことになり、以前から行っていた家族性アルツハイマー病の原因遺伝子産物プレセニリンに結合する新規タンパクの解析も続けていく予定である。また、硫化水素の脳内神経伝達修飾物質としての可能性を96年に提案したが、本研究を遂行するのに東京医科歯科大から永井康雄さんがプロジェクトに加わった。

西村室長は責任遺伝子産物の局在が障害されており、それが疾病の発症そのものに関わると考えられているアルツハイマー病・ハンチントン病・Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病等の神経疾患について研究を行っていく。遺伝子産物(=タンパク質)の局在は、主に細胞内器官でのソーティングおよび膜輸送によって制御されており、リボゾームで合成され小胞体にインサートされた新生タンパク質には、輸送・貯留・蓄積・分解という4つの選択肢が与えられている。CMT病をはじめとする種々の神経疾患において、その責任遺伝子産物の小胞体からの輸送が障害されていることが報告されているので、これらの小胞体でのソーティングの機構を明らかにすることによって、神経疾患の遺伝子産物の機能を解析していく。

武田室長のグループは、ノックアウトマウスを用いた病態解明の研究と筋ジストロフィーを中心とする遺伝性神経筋疾患に対する遺伝子治療法の開発を行っている。筋ジストロフィーの病態解明の研究については、 $\alpha 1$ シントロフィンが、脳においてもチャンネル分子やレセプターなどの機能分子を膜にアンカーしていることを明らかにした。nNOSについてUCSFのDr. Bredtらと提案したHuman Frontier Science Programへの申請が受理されたことも特記される。また、遺伝子治療法の開発では、アデノウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行った場合に、ユートロフィンの発現増強を見出したことが、世界的にもユニークな研究として評価された。これらを背景として、厚生科学研究費「ヒトゲノム・遺伝子治療」及び精神・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」において高い評価を受け、平成12年度から新たに組織された遺伝子疾患治療研究部に移行して研究を継続することが可能になった。

浜室長のグループは神経回路の発生機構の原理を分子レベルで解明するために、回路形成の代表的現象である軸索伸長とシナプス形成の2点に着目して研究を進めた。まず第一に、ショウジョウバエ突然変異株の解析により、神経細胞から軸索が伸長する過程をTrioタンパク質が制御していることを明らかにした。TrioはRhoファミリーGTPaseの活性化因子であり、複数のシグナル経路と関連しながら最終的にアクチン細胞骨格系の調節をしていることが示唆された。今後、Trio経路上の因子を同定することにより、軸索伸長の基本的制御機構が解明されていくであろう。第二に、神経筋シナプスに存在するRhoファミリーGTPase活性化因子であるSIFタンパク質の分布パターンの解析から、シナプスには機能的に異なる2つの膜ドメインが存在するというモデルを提出した。すなわち神経伝達の場合としてのアクティブゾーンと、その周縁部に存在してシナプスの発生を制御するペリアクティブゾーンである。実験に用いたシナプスはショウジョウバエの神経筋シナプスであるが、このモデルは種を越えて一般性を持つと考えられ、2つの膜ドメインがシナプス一般の構造的単位を構成していることが示唆された。以上本年度は神経回路の発生機構を理解する上で重要な根本的知見を得ることができた。

平成11年度転出者

山本寛二(信州大学第三内科へ) 田内亜紀(大阪大学大学院へ進学)

平成11年度転入者

木村英雄

田内亜紀(北里大学理学部卒研究生)

西村範行

織原美奈子(科学技術振興事業団・研究員)

永井康雄

齋藤麻衣(科学技術振興事業団・技術員)

藤盛圭太(秋田大学医学部眼科)

(部長 木村 英雄)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Nakamura A, Minami N, Kamitani T, Kamakura K, Arahata K and Takeda S:
A novel Sac I RFLP in the 3' untranslated region of the myotonin protein kinase gene.
J Human Genet 44: 135-137, 1999
- 2) Ishii A, Hagiwara Y, Saito Y, Yamamoto K, Yuasa Y, Sato Y, Arahata K, Shoji S, Nonaka I,
Saito I, Nabeshima Y and Takeda S:
Effective adenovirus-mediated gene expression in adult murine skeletal muscle.
Muscle Nerve 22: 592-599, 1999
- 3) Inobe M, Katsube K, Miyagoe Y, Nabeshima Y, and Takeda S:
Identification of EPS8 as a Dvl1 associated molecule.
Biochem Biophys Res Commun 266: 216-221, 1999
- 4) Miyagoe-Suzuki Y, Nakagawa M and Takeda S:
Merosin and congenital muscular dystrophy.
Microsc Res Tech 48: 181-191, 2000
- 5) Yokota T, Miyagoe Y, Hosaka Y, Tsukita K, Kameya S, Shibuya S, Matsuda R, Wakayama Y, Takeda S:
Aquaporin-4 is absent at the sarcolemma and at perivascular astrocyte endfeet in
a 1-syntrophin knockout mice
Proc Japan Acad 76: Ser. B 22-27, 2000
- 6) Takeda S:
Gene Therapy of Muscular Dystrophy, Reality and Dream.
Neuroscience News 3(1): 51-56, 2000
- 7) 武田伸一 :
筋疾患の分子生物学：ジストロフィン複合体関連蛋白質遺伝子ノックアウトマウスの作製とその
表現型の解析
リハビリテーション医学 37:193-196, 2000
- 8) Yamamoto K, Yuasa K, Miyagoe Y, Hosaka Y, Tsukita K, Yamamoto H, Nabeshima Y,
Takeda S:
Immune response to adenoviral-delivered antigens upregulates utrophin, and results in
mitigation of muscle pathology in mdx mice.
Human Gene Ther 11: 669-680, 2000
- 9) Hoshino M, Sone M, Fukata M, Kuroda S, Kaibuchi K, Nabeshima Y, Hama C:
Identification of the stef gene that encodes a novel guanine-nucleotide exchange factor
specific for Rac1.
J. Biol. Chem. 274: 17837-17844, 1999
- 10) Tabuchi K, Sawamoto K, Suzuki E, Ozaki K, Sone M, Hama C, Tanifuji-Morimoto T,
Yuasa Y, Yoshihara Y, Nose A, Okano H:
The GAL4/UAS-WGA System as a Powerful Tool for Tracing Drosophila Transsynaptic
Neural Pathways.
J. Neurosci. Res. 59: 94-99, 2000

b. 著 書

- 1) 武田伸一：
筋肉細胞，遺伝子治療開発ハンドブック，p474-479, 1999

c. 総 説

- 1) 武田伸一：
脳科学における遺伝子治療の現状と将来像—遺伝子治療，細胞治療，創薬の総合による分子治療へ—
脳の科学，21:1171-1181, 1999
- 2) 武田伸一：
胚性幹細胞 (Embryonic stem cell, ES cell)
脳の科学，21:1168, 1999

B. 学会発表

a. 特別講演，シンポジウム

- 1) 武田伸一，勝部憲一，坂本 啓，鍋島陽一：
筋発生・分化とNotch/Wnt signaling Pathway
日本医学会総会シンポジウム「筋の発生分化」，東京，4. 4, 1999
- 2) 武田伸一：
筋疾患の分子生物学
日本リハビリテーション医学会学術集会シンポジウム「リハビリテーションにおける分子生物学」，鹿児島，5. 21, 1999
- 3) 武田伸一：
宇宙医学実験成果
第21回宇宙ステーション利用計画ワークショップ 宇宙環境利用研究シナリオ討論
宇宙医学分野，東京，6. 30, 1999
- 4) 武田伸一：
筋ジストロフィーの分子生物学
分子生物学フォーラム 秋田大学，秋田，7. 1, 1999
- 5) 武田伸一：
 μ G下での骨格筋イソマイオン発現に対する神経と甲状腺ホルモンの相互作用
平成9・10年度宇宙実験報告会，ライフサイエンス分野 日本女子大学，東京，9. 19, 1999
- 6) 武田伸一：
遺伝子治療の最前線
第23回全国筋ジストロフィー石川大会，金沢，10. 16, 1999
- 7) Takeda S:
Therapeutic approaches of DMD:
Over-expression of endogenous utrophin in mdx skeletal muscle.
COE Symposium 2000, Tokyo, 3. 14, 2000

b. 国際学会

- 1) Takeda S, Yuasa K, Miyagoe Y, Ishii A, Nabeshima Y:
Introduction of rod-deleted dystrophin cDNA into mdx skeletal muscle using adenovirus vector. Tokyo, 5. 29, 1999
- 2) Yamamoto K, Yuasa K, Miyagoe Y, Hosaka Y, Tsukita S, Nabeshima Y, Takeda S:
Adenovirus vector-mediated immune reaction causes utrophin upregulation and prevents muscle degeneration in dystrophic MDX mice.
American Society of Gene Therapy 2nd Annual Meeting, Washington DC, 6. 10, 1999
- 3) Hosaka Y, Miyagoe Y, Yokota T, and Takeda S:
Skeletal muscle of α 1-syntrophin knock-out mice exhibits significant hypertrophy during regeneration.
The Dynamics of the Cytoskeleton, Keystone symposia, Keystone, 2. 3, 2000
- 4) Sone M, Suzuki E, Hoshino M, Fukata M, Kuroda S, Kaibuchi K, Nabeshima Y, Hama C.
Localization and Possible Function of The Still life-Rac Pathway and Cell Adhesion Molecules in the Synaptic Terminals.
29th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, 10. 25, 1999

c. 一般学会

- 1) Takeda S, Yamamoto K, Yuasa K, Miyagoe Y, Hosaka Y, Tsukita K, Nabeshima Y:
Adenovirus vector-mediated immune reaction causes utrophin upregulation and amelioration of the dystrophic phenotype of mdx mice.
The 5th Annual Meeting of The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Japan; 6. 18, 1999
- 2) 保坂幸男, 宮越友子, 横田俊文, 武田伸一 :
 α 1シントロフィンノックアウトマウス骨格筋の実験的再生系における筋肥大とその分子機構の解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 1999
- 3) 湯浅勝敏, 宮越友子, 月田香代子, 山本寛二, Juan Li, Xiao Xiao, 武田伸一 :
アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子導入
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 1999
- 4) 猪部学, 高橋秀治, 浅島誠, 柳川伸一, 上出利光, 武田伸一 :
マウス Dishevelled ホモログ会合分子 EPS8 のシグナル伝達における役割
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 1999
- 5) 勝部憲一, 若松義雄, 坂本啓, 高木実, 武田伸一 :
MAP 遺伝子 Nau/STOP mRNA の 3' 非翻訳領域の機能
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 1999
- 6) 坂本啓, 武田伸一, 高木実, 勝部憲一 :
トリ神経管における Delta-1, Serrate-1 の発現調節機構の解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 1999
- 7) Hosaka Y, Miyagoe Y, Yokota T, Takeda S:
Skeletal muscle of α 1-syntrophin knockout mice exhibits significant hypertrophy during regeneration.
COE Symposium 2000. Tokyo, 3. 14, 2000

- 8) Yokota T, Miyagoe Y, Hosaka Y, Tsukita K, Kameya S, Shibuya S, Matsuda R, Wakayama Y and Takeda S:
Aquaporin-4 is absent at the sarcolemma and at perivascular astrocyte endfeet in $\alpha 1$ -syntrophin knockout mice.
COE Symposium 2000. Tokyo, 3. 14, 2000
- 9) 栗崎健, 酒井良子, 曾根雅紀, 鍋島陽一, 浜千尋
胚神経系で発現しDblファミリータンパク質をコードするショウジョウバエdrio遺伝子の解析
第32回日本発生生物学会大会, 大阪, 5. 30, 1999
- 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
細胞接着因子とStill life-Rac経路のシナプスにおける局在と機能
第22回日本神経科学大会, 大阪, 7. 6, 1999
- 11) 曾根雅紀, 鈴木えみ子, 侯東梅, 黒見坦, 浜千尋
細胞接着因子Fasciclin IIによって規定されるSIF-Rac経路のシナプスperi-active zoneへの局在
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 8, 1999
- 12) 栗崎健, 齋藤麻衣, 酒井良子, 曾根雅紀, 浜千尋
神経回路の形成を制御するショウジョウバエdrio遺伝子の解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 9, 1999

C. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 湯浅勝敏, 田内亜紀, 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mdxマウス骨格筋への遺伝子導入
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 平成11年度班会議, 東京, 11. 30, 1999
- 2) 武田伸一, 藤盛圭太, 山本寛二, 宮越友子, 月田香代子:
ユートロフィンの発現増強機構に関する分子生物学的研究
厚生省精神・神経疾患研究委託費, 遺伝子性筋疾患への根本治療への基盤研究 平成11年度班会議, 東京, 11. 30, 1999
- 3) 吉田邦広, 山本寛二, 中村昭則, 池田修一, 武田伸一
拡張型心筋症におけるmuscle LIM proteinの発現:
厚生省精神・神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー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 平成11年度班会議, 東京, 12. 3, 1999
- 4) 武田伸一, 横田俊文, 鈴木友子
ノックアウトマウスを用いた筋ジストロフィーの中樞神経障害に関する分子生物学的研究
文部省特定領域研究 (A), 「総合脳」班会議 東京, 12. 16, 1999
- 5) 武田伸一
筋ジストロフィーに対する治療研究の現況と治療用モデル動物, 筋ジストロフィー犬の紹介
厚生省精神・神経疾患研究委託費, 「筋ジストロフィー」平成11年度総合班会議 東京, 1. 21, 2000
- 6) 浜 千尋
シナプス異常の原因となる新たな遺伝子の探索
厚生省 精神神経疾患研究委託費 「神経疾患の分子生物学的病態解明研究」班会議, 東京, 1. 7, 2000

14. モデル動物開発部

1. 研究部一年の歩み

当研究部は、種々の神経・筋疾患の発症機序や治療法の研究のために有用な疾患モデル動物を開発することを研究課題としている。現在行なっている研究はモデル動物の分子遺伝学的研究と病態解析、ウィルス性神経疾患の分子生物学的研究、モデル動物を用いた筋ジストロフィーの研究等があげられる。

自然発症疾患モデル動物の遺伝子・病態解析は糖原病II型ウズラ、軸索ジストロフィーGADマウス、そして小脳変性症CC (cerebellar calcification) ラットで行なった。ウズラの糖代謝酵素acid α -glucosidase (GAA) の合成に関連する遺伝子は主遺伝子であるGAA1と、主に発生過程で発現するGAA2遺伝子の2種類である。GAA1遺伝子はヒトで単離された遺伝子と基本的に同じ構造を有する。糖原病ウズラの遺伝子異常はエクソン7の点変異であり、これまで報告されたPompe病患者と同じタイプの遺伝子異常とにより発症することを明らかにした。GADマウスはユビキチン関連酵素 (UCHL-1) 遺伝子の欠損により発症することを疾病研究第四部との共同研究で明らかにした。CCラットは小脳のプルキンエ細胞と樹状突起に生後早期より石灰沈着がみられ、急激に変性脱落が進行する。cc遺伝子の単離は連鎖解析とマウスサテライトマーカーを使った高密度連鎖地図の作製と、マウスやヒトとの比較によるgenome shift approachで進めている。

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り、ジストロフィンと関連したタンパク質として筋ジストロフィーとの関係が推定されていた。一昨年、カベオリン-3遺伝子が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。この肢帯型筋ジストロフィーの病態機序および治療法開発の研究のために、ジーンターゲティング法によるカベオリン-3欠損マウスの作成を計画した。本年度は、クローニングしたマウスカベオリン-3遺伝子から構築した変異遺伝子をES細胞に導入し、相同組み換え体をマウス胚盤胞に注入してキメラマウスを作出した。さらにキメラマウスとB6マウスの交配によりヘテロ変異マウスを得た。

神経親和性マウス肝炎ウイルス (MHV) から分離した変異株 (srr) は、MHV感受性マウス由来リセプター発現細胞へは、親株同様効率よく感染したが、MHV抵抗性SJMマウス由来リセプター発現細胞への感染は親株と比べ低かった。両細胞への感染性の差は、ウイルスとリセプターの結合後に起こるウイルスの細胞侵入の差に起因する事を明らかにした。

人事の面では、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継続し、康熙雄 (マウスのGAA遺伝子の分子生物学) が5月より、節家理恵子 (糖原病ウズラのGAA遺伝子変異解析) が4月より流動研究員に加わった。谷口理恵がセンター研究員として4月から参加した。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子治療を糖原病ウズラで行なった。本研究のため、台湾の国立陽明大学よりChen-Hsuan Hoが来所し、2カ月間研究生として在籍した。

(部長 菊池 建機)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Ando Y, Ichihara N, Takeshita S, Nagata M, Kimura T, Tanase H, Kikuchi T:
A new neurological mutant rat with symmetrical calcification of Purkinje cells in cerebellum.
Rroc. Soc. Exp. Biol. Med. 221: 361-368, 1999
- 2) Saigoh K, Wang Yu-Lai, Suh Jun-Gyo, Yamanishi T, Sakai Y, Kiyosawa H, Harada T,
Ichihara N, Wakana S, Kikuchi T, Wada K:
Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in gad mice.
Nature genet. 23: 47-51, 1999
- 3) Yohro E, Sato F, Yamaguchi A, Ichihara N, Takagi A, Kikuchi T:
Righting exercise reduces fibronectin-immunoreactivity in pectoralis muscles of chickens
with inherited muscular dystrophy.
Porc. World Conf. Phys. Therapy 282, 1999
- 4) Mizutani M, Kobayashi E, Ichihara N, Kikuchi H, Kikuchi T:
Genetical analysis of Japanese quails with early-and late-onset acid maltase deficiency.
Exp. Anim. 48 (5): 313, 1999
- 5) Taguchi F, Matsuyama M, Saeki K:
Difference in Bgp-independent fusion activity among mouse hepatitis viruses.
Arch. Virol. 144: 2041-2049, 1999
- 6) Yamada YK, Yabe M, Ohtsuki T, Taguchi F:
Unique N-linked glycosylation of MHV-2membrane protein at the conserved O-linked
glycosylation site in murine coronaviruses.
Virus Res. 66: 149-154, 2000
- 7) Ishii A, Hagiwara Y, Saito Y, Yamamoto K, Yuasa K, Sato Y, Arahata K, Shoji S, Nonaka I,
Saito I, Nabeshima Y, Takeda S:
Effective adenovirus-mediated gene expression in adult murine skeletal muscle.
Muscle Nerve, 22: 592-599, 1999
- 8) Ozawa E, Hagiwara Y, Yoshida M:
Creatin kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy.
Mol Cell Biochem., 190: 143-151, 1999

b. 著書

- 1) 菊池建機, 和田圭司:
Charcot-Marie-Tooth病1A型
自然発症疾患モデル動物 (森脇和郎, 樋野興夫編) pp128-131, 中山書店, 東京, 1999

B. 学会発表

b. 国際学会

- 1) Kikuchi T, Setsuie R, Nakabayashi O:
Molecular genetics of Japanese quail with acid α -glucosidase deficiency
3rd Duke University meeting of Pompe disease, Durham, USA, 3. 28, 2000

- 2) Yohro E, Sato F, Yamaguchi A, Ichihara N, Takagi A, Kikuchi T:
Righting exercise reduces fibronectin-immunoreactivity in pectoralis muscles of chickens with inherited muscular dystrophy
13th International Congress of the World Confederation for Physical Therapy, Yokohama, 5. 25, 1999

c. 一般学会

- 1) 水谷 誠, 小林栄一, 市原伸恒, 菊地寿枝, 菊池建機:
糖原秒Ⅱ型ウズラにおける早期及び遅発症個体の遺伝解析
第46回日本実験動物学会総会, 市川, 5. 20, 1999
- 2) 和田圭司, 王 玉來, 小坂 仁, 大沢由紀子, 西郷和真, 菊池建機:
Gracile axonal dystrophy (gad) マウスの責任遺伝子のポジショナルクローニング
第16回日本疾患モデル学会総会, 大阪, 11. 26, 1999
- 3) 和田圭司, 王 玉來, 小坂 仁, 大沢由紀子, 西郷和真, 菊池建機:
神経軸索変性とユビキチンシステム—新しい遺伝子異常の発見—
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 7, 1999
- 4) 節家理恵子, 中林 修, 関根真紀, 水谷 誠, 菊池建機:
糖原病Ⅱ型ウズラにおけるGAA (acid α -glucosidase) 遺伝子の構造解析
第22回日本分子生物学会年会, 福岡, 12. 9, 1999
- 5) 萩原康子, 菊池建機:
骨格筋, 心筋, 平滑筋におけるカベオリンの局在
第73回日本薬理学会年会, 横浜, 3. 24, 2000
- 6) 李 恩俊, 福澤志のぶ, 吉澤泰子, 万年英之, 水谷 誠, 菊池建機, 辻 莊一:
AFLP法を用いたニワトリの連鎖地図作成
第97回日本畜産学会, 京都, 3. 27, 2000
- 7) 万年英之, 福澤志のぶ, 李 恩俊, 水谷 誠, 菊池建機, 辻 莊一:
ニワトリ筋ジストロフィーの連鎖分析
第97回日本畜産学会, 京都, 3. 27, 2000
- 8) 山田靖子, 矢部美機子, 田口文広:
マウス肝炎ウイルスMHV-2型株に特有なM蛋白のN型糖鎖付加について
第47回日本ウイルス学会, 東京, 11. 7, 1999
- 9) 松山州徳, 田口文広:
マウス肝炎ウイルスsrr (soluble receptor-resistant) 変異株の異なるリセプター発現細胞への感染
第47回日本ウイルス学会, 東京, 11. 7, 1999
- 10) 松山州徳, 渡辺里仁, 田口文広:
マウス肝炎ウイルスsrr (soluble receptor-resistant) 変異株のマウスに対する神経病原性
第47回日本ウイルス学会, 東京, 11. 7, 1999
- 11) 大槻貴博, 松山州徳, 大内敦夫, 岸雅彦, 田口文広:
ボルナ病ウイルスG蛋白の培養細胞での発現
第6回ボルナ病ウイルス研究会, 東京, 2. 15, 2000

C. 班会議発表

1) 菊池建機, 市原伸恒, 安藤洋介 :

振戦を伴う運動失調ラット (CC) の小脳の病理組織学的研究

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーモデル及び神経・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」班会議, 京都, 11.17, 1999

2) 萩原康子, 笹岡俊邦, 菊池建機 :

カベオリン-3 欠損マウスの作成

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解明と治療法開発に関する研究」班会議, 東京, 12.3, 1999

15. 実験動物管理室

1. 管理室一年の歩み

実験動物管理室は、神経研究所の共同利用施設である実験動物研究施設（以下、施設）の維持・管理を主業務とし、また一方で新規実験動物の開発及び実験動物関連技術の研究開発を行っている。なお本年度には人事の異動があり、平成11年6月1日付けで9年間にわたり、当実験動物管理室長の松崎哲也氏が退職されたことを受け、同8月1日付で後任の室長として高橋明男が着任した。

本年度8月以降、の管理室業務としては1) 室長交代による業務引継ぎ、2) 空調機器をはじめとする設備・機器の老朽化への対応、3) 2000年（Y2K）問題への対応、4) 感染症対策としての緑膿菌拡散調査とその対応策、5) 病態モデル動物や遺伝子組換え動物の系統維持を目的とした受精卵凍結保存技術の充実等を実施してきた。

1. 管理業務の引継ぎ：施設利用者への支障無く業務を引継ぐため、施設・設備等のハードウェア及び飼育管理技術者による日常飼育管理作業等のソフトウェア、ならびに施設の運営方法等について引継ぎを完了した。
2. 設備・機器の老朽化への対応：飼育動物を正常に保持し、また感染症の侵入を防止するための設備・機器において老朽化による故障が頻発している。個々の対応はその都度実施しているが、特に日常の飼育作業に不可欠なオートクレーブについては、更新のために予算申請中。空調設備についても同様に個々の対応のほか、全ての系統について調査を実施し、対応策を立案中である。
3. Y2K対策：ライフラインの混乱を想定し、自家発電装置の点検・整備、外部非常電源の設置及び消耗品類の事前ストック等の対応をとった。当日は現地での終日待機の体制をとったが問題は発生せず、無事に終了した。
4. 緑膿菌対応策：飼育中の動物から緑膿菌が検出されたため、動物用の飲水を供給する自動給水系統において同菌の調査を行った結果、広範囲にわたる汚染がみとめられた。このため関係部署と検討の結果、自動給水系統へ持続的に消毒剤を添加する装置を設置することで飲水中に存在する同菌の増殖を抑制することとした。現在、設置工事が進行中。
5. 受精卵凍結保存：従来より緩慢凍結法による系統維持・保管を目的として実施してきたが、さらに簡便な超急速凍結法による凍結保存の検討を開始した。病態モデル動物および遺伝子組換え動物の作製・系統維持ならびに分与希望の増加に対応する。

(管理室長 高橋 明男)

2. 研究業績

C. 班会議発表

1) 高橋明男, 笹岡俊邦 :

疾病モデル動物の凍結保管状況および今年度の実績について

厚生省「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等に関する研究」班会議,
東京, 1.19, 2000

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。本年度は人事の動きはなく、ラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設使用者の教育・健康診断に関する事務業務に、小林悦子と西村桂子があつたっている。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI排水処理・有機廃液焼却・施設安全管理等の技術的な業務については、今澤と一部小林が担当し、委託業者、運営部会計課と協力して行っている。本年度、ダイオキシンの発生抑制を目的とした6月の科学技術庁放射線安全課長通知により、これまで用いてきた液シン有機廃液焼却機が不適合となったため、以後使用を中止した。来年度、新機種を購入する予定である。一方、RI使用量は、一昨年度3割近く減少し、作年度は一昨年度とほぼ同様であったが、本年度再び約3割の減少がみられ、この3年間で半減した。

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、自動分析に適応可能とした。その結果を第19回キャピラリー電気泳動シンポジウムにおいて発表した。

（管理室長 今澤 正興）

2. 研究業績

A. 論文

d. その他

1) 今澤正興：

液体シンチレーター廃液中の混入塩素化合物の自主管理について

Isotope News：30-33, 2000

B. 学会発表

a. シンポジウム

1) 今澤正興：

キャピラリー内誘導体化を用いた，D-, L-アミノ酸のミセル動電クロマトグラフィーによる分析

第19回キャピラリー電気泳動シンポジウム，東京，12.9, 1999

c. 一般学会

1) 今澤正興：

焼却排ガス分析に基づく，放射性有機廃液中の混入塩素化合物の自主規制・管理について

第36回理工学における同位元素研究発表会，東京，7.6, 1999

Ⅲ 委 員 会

実験動物施設管理委員会

9年間にわたり、施設の整備、感染防御や動物実験システムの確立、系統保存等に御尽力いただいた実験動物管理室長の松崎哲也氏が平成11年6月1日付で退職した。施設は昭和62年4月に開所して本年度末で13年になり、昼夜連続運転の空調機やオートクレーブ等に老朽化による故障が発生している。これらは飼育室内の温度制御や感染防御等にとって欠かせない基幹機器であり、委員会は更新や点検の時期にきていることを部長会に報告した。

同年8月1日付で実験動物管理室長として高橋明男氏が着任した。昨年度末の検査で検出された2飼育室の緑膿菌汚染は新室長の下での調査で、さらに拡散していることが明かとなり、委員会はその対策として次の点を指摘した。1) 免疫不全動物を使った実験や外部への動物の分与等に支障のある本菌による汚染を除去する。2) 汚染のみられた飼育室は現行方式またはオールアウト/クリーンアップにより本菌を排除する。3) 各飼育室の自動給水システムに塩素・塩酸添加装置を設置して本菌を駆逐する。4) 設備、器材の消毒はもとより、入館、入室時の手指消毒及び着換えのルールを厳守する。委員会は再調査の結果、緑膿菌汚染が予想以上に拡大していることを重視し、第3の措置による徹底的な駆除を部長会に要望した。部長会はその緊急性と重要性から、各研究部(室)の分担負担による本装置の購入を決めた。本装置はその後試運転を行い、平成12年4月以降順次各飼育室に設置される。また、老朽化による施設内の機器整備の一環として10月下旬に空調系統機器の整備が行なわれ、オートクレーブ更新は引続き予算申請を行なうこととなった。

11月に入り、コンピューター誤作動による、電力、ガス、水道、物流等の停止や混乱を想定した、いわゆるY2K(2000年)問題を検討した。水道、ガスの供給は確保できるが、空調系統が停止する停電に対しては自家発電装置を準備した。物流の混乱により確保が困難な飼料・床敷等は予め余分に購入した。幸い年末から正月にかけて施設に関して大きな問題は発生せず、新しい2000年を無事迎えることができた。

(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：142名(昨年度：151名)

使用RI量：昨年度の約70%に減少した(平成10年度は平成9年度とほぼ同様であった)(別表参照)

大型機器等：付属コンピューターの2000年問題対策を終了した。

施設・設備等：これまで使用してきた有機シンチレーター廃液焼却機が、ダイオキシン発生抑制を目的とした科学技術庁放射線安全課長通知(平成11年6月)に不適合となったため使用を中止した。平成12年度に新機種を購入する予定である。

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10年度	平成11年度	平成10年度	平成11年度	平成10年度	平成11年度
³² P	2,052.90	1,948.30	1,689.77	742.08	3,742.67	2,690.38
³ H	1,543.74	931.06	114.64	7.40	1,658.38	938.46
³⁵ S	560.52	540.69	170.20	66.60	730.72	607.29
¹⁴ C	0.30	4.47	6.00	0.00	6.30	4.47
⁵¹ Cr	4.02	25.90	0.00	0.00	4.02	25.90
¹²⁵ I	2.94	63.49	0.00	0.00	2.94	63.49
⁴⁵ Ca	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

放射線業務従事者数(年度末月人数)

平成10年度	151人
平成11年度	142人

(RI委員会委員長 高坂 新一)

電顕委員会

設置されている機種は透過型日立7000, H700, 600, 走査型日立S700, S430である。H7000が新しく、簡便なために、最も使用頻度が高い。ライヘルト社のマイクローム2台も故障なくよく使用されている。免疫電顕的研究の希望も増加しており、免疫電顕で貴重な成果があがっている。運営面では、透過型電顕は使用頻度が高く、充分活用されているが、走査型電顕は使用頻度は少なく、老化が進んでいる。暗室にも空調機が設置され、より快適になっている。専任管理者が平成4年3月よりいなくなり、微細構造研究部によって管理されている。機械の運転、現像液の管理、フィルムの管理などで、利用者は不便なことがあり、選任管理者が是非必要である。

(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。平成8年度申請書が手直しされた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。ゲノム科学の時代を反映し、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、木村英雄(5/1より)、金子清俊(5/1より)、中川晃一郎(8/31まで)大西 隆(9/1より)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16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、小澤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。本年度の委員は松崎哲也(6/1まで)、高橋明男(8/1より)、桜川宣男、田平 武、高坂新一、菊池建機、田口文広、中川晃一郎(8/31まで)、大西 隆(9/1より)と和田であった。

(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11年4月13日(火)4時より会議室にて、以下の委員により感染実感安全委員会が開催され、平成11年度に申請された感染実験に関して討議された。

委員長：小沢鉄二郎(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)

1) 今回申請のあった病原体は、危険度レベル2に属する病原体で、全て本研究所では既の実験に用いることが承認されており、委員会では申請のあった全ての感染実験が承認された。なお、各々の研究部の感染実験室の査察は、田平、田口委員により行われ、どの実験室も申請のあった実験を行うのに満足するレベルであることが確認された。

2) 平成11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	: 疾病研究第一部
EB virus	: 疾病研究第五部, 微細構造研究部
Friend leukemia virus	: 微細構造研究部
Human adenovirus, Ad5 dlX	: 疾病研究第五部, 疾病研究第六部, 遺伝子工学研究部, 診断研究部
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
Vesicular stomatitis virus (VSV)	: 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り扱いが許可された。

また、平成11年12月17日付けでモデル動物開発部からBaculovirusの申請が、平成12年3月13日付けで遺伝子工学研究部からVaccinia Virusの申請があった。これらは、既に当研究所での取り扱いが許可されているので、回覧にて審査の結果、申請された実験は許可された。

(感染実験安全委員会委員長 小沢鉄二郎)

コンピューター委員会

平成11年度の補正予算措置により研究所のネットワークは高速化とファイアウォールを整備し医療情報の電子化、インターネット化に十二分に対応しうるものとなった。この整備は1999年5月をもって一段落したが、複数の建物に分散した関連性の高い研究室を共通のゾーンに区分したこと、アップルコンピュータのローカルトークとイーサネットに接続したNTサーバーなどが混在する環境でルーティング機能に混乱が生じ、安定稼働にいたるまでかなりの時間がかかった。また、補正予算措置のなかで、研究所2号館一階の中央機器室をマシンルームとして整備し研究所本館のコンピューター室から主要な機能を移設した。さらに、病院との連携を促進する目的で、DNA診断治療室ならびに臨床病理部にネットワークを延長した。今年度末にいたり、ミレニアムプロジェクトとして、遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業が開始されることとなり研究所、病院が一体となってこれに取り組む必要が生じているが、研究所のネットワーク機能をミレニアムプロジェクトに対応したものに調整してゆくことが急務となっている。

(コンピューター委員会委員長 中村 俊)

図書委員会

図書委員会は各部・管理室1名の図書委員により構成された。司書がないので、図書の受け入れ・整理には事務の田代があたった。厳しい予算であったが、昨年度購入の雑誌を全て更新することができた。雑誌で需要が高いと判断されたCurrent Opinion in ImmunologyとMolecular Medicine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ため、無料のもののみ手続きを行った。ピクトログラフィー、ピクトロスタット、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・整頓を行った結果、図書の紛失が非常に少なくなり成果が上がった。

(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. Acta Neuropathologica (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 (1997-1998) 3-4.
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 Pathology Part B (1999~) 1+
16. American J. of Physiology (1968~) 214+
17. Analytical Biochemistry (1968~) 22+
18. Anatomical Record (1968-1998) 160-253.
19. Anatomy & Embryology (1978-1998) 153-198.
20. Annals of Neurology (1978~) 3+
21. Annals of New York Academy of Science (1968-1998) 146-
22. Annual Review of Biochemistry (1974~) 43+
23. Annual Review of Cell Biology (1985-1994) 1-10.
24. Annual Review of Cell Development Biology (1995~) 11+
25. Annual Review of Genetics (1974~) 8+
26. Annual Review of Immunology (1983~) 1+
27. Annual Review of Neuroscience (1978~) 1+
28. Annual Review of Pharmacology & Toxicology (1984~) 24+
29. Annual Review of Physiology (1974~) 36+
30. Archives of Biochemistry & Biophysics (1968~) 123+
31. Archives of Biochemistry & Biophysics (NITRICOXIDE) (1997~) 1+
32. Archives of Neurology (1959~) 1+
33. Archives of Pathology & Laboratory Medicine (1983~) 107+
34. Archives of Virology (1986~) 87+
35. Biochemical & Biophysical Research Communication (1960~) 1+
36. Biochemical & Biophysical Research Communication Part B (1999~) 1+
37. Biochemical & Molecular Medicine (1995-1997) 54-62.
38. Biochemical Journal (1968~) 106+
39. Biochemical Genetics (1987~) 25+
40. Biochemical Medicine & Metabolic Biology (1987-1994) 37-53.

41. Biochemical Pharmacology (1958~) 1+
42. Biochemical Society Transaction (1978~) 6+
43. Biochemistry (1962~) 1+
44. Biochemistry & Cell Biology (1987~) 65+
45. Biochemistry & Molecular Medicine (1995-1997) 57-62
46. Biochemistry International (1980-1992) 1-28.
47. Biochemistry & Molecular Biology International (1993-1996) 29-40.
48. Biochimica Biophysica Acta (1968-1998) 150-
49. Bio Essays (1984~) 1+
50. Biological Chemistry Hoppe-Seyler (1983-1996) 364-377.
51. Biological Mass Spectrometry (1991-1994) 20-22.
52. Biological Psychiatry (1969~) 1+
53. Biology of Neonate (1987~) 51+
54. Biomedical Mass Spectrometry (1974-1990) 1-19.
55. Biomedical Research (1980~) 1+
56. Biophysical Journal (1960~) 1+
57. Bioscience Reports (1983~) 3+
58. Biosis Cas Selects: (1987-1989) 1-3.
59. Bio Research Today Series' (1990-1991) 1-2.
60. Bio Techniques (1995~) 18+
61. Blood: Journal of the American Society of Haematology (1987~) 69+
62. Brain: Journal of Neurology (1968~) 91+
63. Brain & Development (1979-1990) 1-12.
64. Brain Pathology (1993~) 3+
65. Brain Research (1989~) 476+
66. Brain Research Bulletin (1987~) 18+
67. Brain Research Protocols (1997~) 1+
68. Brain Research Reviews (1979~) 1+
69. British Journal of Haematology (1987-1993) 65-85.
70. British Journal of Pharmacology (1968~) 34+
71. Cancer Research (1968-1998) 28-58
72. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology (1987~) 65+
73. Cell (1974~) 1+
74. Cell & Tissue Kinetics (1983-1990) 16-23.
75. Cell & Tissue Research (1978~) 186+
76. Cell Biochemistry & Function (1987~) 5+
77. Cell Biology International (1983-1996) 7-20.
78. Cell Calcium (1985~) 6+
79. Cell Differentiation & Development (1983~1990) 12-32.
80. Cell Motility & Cytoskeleton (1983~) 3+
81. Cell Proliferation (1991-1994) 24-27.
82. Cell Structure & Function (1975~) 1-19(1-6).

83. Cell Transplantation (1993~) 1+
84. Cellular & Molecular Neurobiology (1983~) 3+
85. Cellular Immunology (1970~) 1+
86. Cellular Signaling (1989~) 1+
87. Cerebral Cortex. (1993~) 3+
88. Chemical Reviews (1968-1994) 68-94.
89. Chemical Titles (1968-1992) 1-24.
90. Child's Nervous System (1995~) 11+
91. Chromosoma (1986~) 93+
92. Chronobiologica (1985-1990) 12-17.
93. Chronobiology International (1986-1995) 3-12.
94. Clinica Chimica Acta (1968-1998) 19-278.
95. Clinical Cancer Research (1995-1998) 1-4.
96. Clinical & Experimental Immunology (1987~) 67+
97. Clinical Chemistry (1975~) 21+
98. Clinical Genetics (1970~) 1+
99. Clinical Immunology & Immunopathology (1987~) 42+
100. Clinical Neuropathology (1983~) 2+
101. Clinical Neuropharmacology (1987-1996) 10-19.
102. Cognitive Brain Research (1994~) 2+
103. Cold Spring Harbour Symposium (1988~) L11+
104. Computers & Biomedical Research (1987-1988) 20-21.
105. Cumulated Index Medicus (1968-1998) 9-38.
106. Current Biology (1995~) 5+
107. Current Contents (Journal) (1990-1996)
108. Current Opinion in Cell Biology (1995~) 7+
109. Current Opinion in Genetics & Development (1993~) 3+
110. Current Opinion in Neurobiology (1993~) 4+
111. Cytobiology (1969-1979) 1-18.
112. Cytogenetics & Cell Genetics (1983~) 35+
113. Dementia (1995-1996) 6-7.
114. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (1997~) 8+
115. Development (1987~) 99+
116. Development, Genes and Evolution (1996~) 206+
117. Developmental Biology (1968~) 17+
118. Developmental Brain Research (1982~) 5++
119. Development Growth & Differentiation (1972-1994) 14-36(1-6).
120. Developmental Dynamics (1992~) 193+
121. Differentiation (1973~) 1+
122. Early Human Development. (1993~) 33+
123. Electrophoresis (1995-1996) 16-17.
124. Electromyography & Clinical Neurophysiology (1983-1993) 23-33.

125. The EMBO Journal (1983~) 2+
126. Endocrinologica Japonica (1984-1990) 31-40.
127. Endocrinologica Reviews (1986-1990) 7-11.
128. Endocrinology (1968~) 82+
129. Epilepsia (1987-1996) 28-37.
130. Epilepsy Research (1987~) 1+
131. European Journal of Biochemistry (1967~) 1+
132. European Journal of Cell Biology (1979~) 19+
133. European Journal of Immunology (1983~) 13+
134. European Journal of Medical Chemistry (1987~) 22+
135. European Journal of Neuroscience (1989~) 1+
136. European Journal of Pharmacology (1967~) 1+
137. European Neurology (1987~) 26+
138. Experientia (1968-1996) 24-52.
139. Experimental & Toxicologic Pathology (1992~) 44+
140. Experimental Brain Research (1966~) 1+
141. Experimental Cell Biology (1983-1989) 51-57.
142. Experimental Cell Research (1968~) 49+
143. Experimental Gerontology (1987-1994) 22-29.
144. Experimental Neurology (1959~) 1+
145. Experimental Pathology (1983~1991) 23-43.
146. FASEB Journal (1987~) 1+
147. Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology (1968-1987) 27-46.
148. FEBS Letters (1968~) 1+
149. Gene (1986-1998) 41-220.
150. Gene to Cells (1996~) 1+
151. Genes & Development (1987~) 1+
152. Gene Therapy (1994~) 1+
153. Genetical Research (1987~) 49+
154. Genetics (1987~) 115+
155. Genome (1987~) 29+
156. Genomics (1987~) 1+
157. GLIA (1988~) 1+
158. Growth Factors (1988~) 1+
159. Handbook of Neurochemistry 1-8.
160. Histochemistry (1983-1994) 77-102.
161. Histochemistry and Cell Biology (1995~) 103+
162. Human Gene Therapy (1992~) 3+
163. Human Genetics (1964~) 1+
164. Human Immunology (1996~) 45+
165. Human Mutation (1996~) 7+
166. Human Molecular Genetics (1992~) 1+

167. Immunity (1995~) 1+
168. Immunochemistry (1964- 1974) 1-17.
169. Immunogenetics (1992~) 35+
170. Immunological Reviews (1987~) 95+
171. Immunology (1968~) 14+
172. Immunology Today (1983~) 4+
173. In Practice (1993-1996) 15-18.
174. Infection & Immunity (1970~) 1+
175. International Archives of Allergy & Immunology (1987~) 82+
176. International Immunology (1995~) 1+
177. International Journal of Biochemistry (1983-1994) 15-26.
178. International Journal of Cancer (1987-1996) 39-69.
179. International Journal of Neuroscience (1983-1996) 18-92.
180. In Vitro (1983~) 19+
181. Japanese J. of Physiology (1984-1990) 34-40.
182. Japanese J. of Pharmacology (1989~) 49+
183. J.of Affective Disorders (1986~) 10+
184. J. of American Chemical Society (1968~) 90+
185. J. of Anatomy (1967~) 102+
186. J. of Biochemistry (1922~) 1+
187. J. of Biological Chemistry (1968~) 243+
188. J. of Cell Biology (1968~) 36+
189. J. of Cell Science (1966~) 1+
190. J. of Cellular Physiology (1968-1998) 71-177
191. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism (1981~) 1+
192. J. of Chemical Neuroanatomy (1988~) 1+
193. J. of Child Neurology (1987~) 2+
194. J. of Chromatographic Science (1987~) 25+
195. J. of Chromatography (1958~) 1+
196. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism (1980-1990) 50-71.
197. J. of Clinical Investigation (1984~) 73+
198. J. of Comparative Psychology (1992-1994) 106-108.
199. J. of Comparative Neurology (1898~) 1+
200. J. of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research (1987~) 12+
201. J. of Developmental Physiology (1987-1994) 9-19.
202. J. of Electron Microscopy (1978~) 27+
203. J. of Embryology & Experimental Morphology (1986) 91-98.
204. J. of Experimental Medicine (1968~) 127+
205. J. of Experimental Psychology (1987-1996) 13-22.
206. J. of Experimental Zoology (1986-1996) 237-276.
207. J. of General Physiology (1919~) 1+
208. J. of General Virology (1986~) 67+

209. J. of Heredity (1986-1993) 77-84.
210. J. of Histochemistry & Cytochemistry (1968~) 16+
211. J. of Immunological Methods (1971~) 1+
212. J. of Immunology (1968~) 100+
213. J. of Intellectual Disability Research (1992~) 36+
214. J. of Inherited Metabolic Disease (1978~) 1+
215. J. of Lipid Research (1968~) 9+
216. J. of Magnetic Resonance (1969~) 1+
217. J. of Medical Genetics (1987~) 24+
218. J. of Membrane Biology (1969~) 1+
219. J. of Mental Deficiency Research (1957-1991) 1-35.
220. J. of Molecular Biology (1969~) 39+
221. J. of Morphology (1983~) 175+
222. J. of Muscle Research & Cell Motility (1983~) 4+
223. J. of National Cancer Institute (1987~) 78+
224. J. of Neural Transmission (1989-1995) 1-10.
225. J. of Neural Transmission (1968~) 31+
226. J. of Neurobiology (1983~) 14+
227. J. of Neurochemistry (1968~) 15+
228. J. of Neurocytology (1983~) 12+
229. J. of Neurogenetics (1983~) 1+
230. J. of Neuroimmunology (1981~) 1+
231. J. of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry (1926~) 1+
232. J. of Neurological Science (1964~) 1+
233. J. of Neuropathology & Experimental Neurology (1987~) 46+
234. J. of Neurophysiology (1938~) 1+
235. J. of Neuroscience (1986~) 6+
236. J. of Neuroscience Methods (1979~) 1+
237. J. of Neurovirology (1996~) 2+
238. J. of Neuroscience Research (1983~) 9+
239. J. of Pathology (1983~) 139+
240. J. of Pediatrics (1968-1996) 72-129.
241. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1967~) 156+
242. J. of Pharmacy & Pharmacology (1987-1996) 39-48.
243. J. of Physiology (1968~) 194+
244. 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+
269. Molecular Biology of Cell (1996~) 7+
270. Molecular Biology Reports (1987-1995) 12-20.
271. Molecular Brain Research (1986~) 1+
272. Molecular Cell (1997~) 1+
273. Molecular Endocrinology (1995~) 9+
274. Molecular Genetics and Metabolism (1998~) 63+
275. Molecular Immunology (1979~) 16+
276. Molecular Neurobiology (1990~) 4+
277. Molecular Pharmacology (1965~) 1+
278. Molecular Psychiatry (1999~) 4+
279. Muscle & Nerve (1978~) 1+
280. Mutation Research (1964-1994) 1-325.
281. Nature (1968~) 217+
282. Nature Biotechnology (1997~) 15+
283. Nature Cell Biology (1999~) 1+
284. Nature Genetics (1992~) 1+
285. Nature Structural Biology (1995) 2+
286. Nature Medicine (1995~) 1+
287. Nature Neuroscience (1998~) 1+
288. Naunyn-Schmiedeberg's Archivs of Pharmacology (1985-1996) 331-354.
289. Neurobiology of Aging (1987~) 8+
290. Neurobiology of Disease (1997~) 4+
291. Neurochemical Pathology (1987-1988) 6-9.
292. Neurochemical Research (1976~) 1+

293. Neurochemistry International (1987~) 10+
294. Neurodegeneration (1993-1996) 2-5.
295. Neuroendocrinology (1987~) 45+
296. Neurogenetics (1997~) 1+
297. Neurology (1970~) 20+
298. Neuromuscular Disorders (1991~) 1+
299. Neuron (1988~) 1+
300. Neuropathology & Applied Neurobiology (1975~) 1+
301. Neuropediatrics (1978~) 9+
302. Neuropeptides (1983~) 4+
303. Neuropsychopharmacology (1988-1995) 1-11.
304. Neuroreport (1993~) 4+
305. Neuroscience (1983~) 8+
306. Neuroscience Abstracts (1987~) 5+
307. Neuroscience Letters (1975~) 1+
308. Neuroscience Research (1984~) 1+
309. Neurotoxicology (1987~) 8+
310. New England J. of Medicine (1967~) 276+
311. Nucleic Acids Research (1974~) 1+
312. Oncogene (1991~) 6+
313. Pathologie (1983-1993) 4-14.
314. Pathobiology (1990-1994) 58-62.
315. Pediatric Research (1967~) 1+
316. Peptides (1983~) 4+
317. Pediatric Neurology (1987~) 3+
318. Pflugers Archive European J. of Physiology (1947-1998) 249-436
319. Pharmacological Reviews (1966~) 18+
320. Pharmacological Biochemistry & Behavior (1983~) 18+
321. Physiological Reviews (1968~) 48+
322. Physiology & Behavior (1987~) 39+
323. Proceedings of the American Association for Cancer Research (1984~) 25+
324. Proceedings of Japan Academy (1944~) 20+
325. Proceedings of National Academy of Science (1968~) 59+
326. Proceedings of Royal Society of London Ser B: (1982-1992) 217-250.
327. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine (1987~) 184+
328. Progress in Neurobiology (1995~) 45+
329. Progress in Medical Virology (1965-1982) 7-28.
330. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1966~) 1+
331. Protoplasma (1989-1994) 148-183.
332. Psychoneuroendocrinology (1981-1990) 6-15.
333. Psychopharmacology (1959~) 1+
334. RAMBIOS (1986-1987) 3-4.

335. Regulatory Peptides (1986～) 14+
336. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine (1986-1991) 1-10.
337. Revue Neurologique (1978～) 134+
338. Roux's Archives of Developmental Biology (1969-1995) 162-204.
339. Science (1968～) 159+
340. Second Messengers & Phosphoproteins (1988～) 12+
341. Somatic Cell & Molecular Genetics (1986～) 12+
342. Studia Biophysica (1983-1993) 93-138.
343. Subcellular Biochemistry (1987-1991) 12-16.
344. Synapse (1987～) 1+
345. Theriogenology (1986-1994) 25-42.
346. Tissue Antigens (1990～) 35+
347. Tissue & Cell (1983～) 15+
348. TOHOKU J. of Experimental Medicine (1984～) 142+
349. Toxicology Letters (1987-1994) 35-70.
350. Transplantation (1987～) 43+
351. Trends in Biochemical Sciences (1976～) 1+
352. Trends in Cell Biology (1991～) 1+
353. Trends in Genetics (1985～) 1+
354. Trends in Neurosciences (1983～) 6+
355. Trends in Pharmacological Science (1979～) 1+
356. Veterinary Record (1986-1996) 118-139.
357. Virchows Archiv A: Pathological Anatomy & Histology (1947-1993) 314-423.
358. Virchows Archiv B: Cell Pathology (1968-1993) 1-64.
359. Virchows Archiv (1994～) 424+
360. Virology (1986～) 148+
361. Virus Research (1986-1996) 4-45.
362. イアトロス (1989-1990) 6-8.
363. 遺伝 (1981～) 35+
364. 遺伝子医学 (1999～) 3+
365. 化学 (1981～) 36+
366. 科学 (1981～) 51+
367. 学術雑誌総合目録 (欧文編) (79. 88. 94)
368. 細胞工学 (1985～) 4+
369. 治療 (1981～) 63+
370. 実験医学 (1986～) 4+
371. 助成研究 (1999～) 3+
372. 新. 生化学実験講座 (1989～)
373. 神経研究の進歩 (1972～) 16+
374. 神経精神薬理 (1981-1997) 3-19.
375. 神経内科 (1974～) 1+
376. 生化学 (1978～) 50+

377. 生体の科学 (1981～) 32+
378. 組織培養工学 (1981～) 7+
379. 総合臨床 (1981～) 30+
380. 続. 生化学実験講座
381. 代謝 (1987-1993) 24-29.
382. 蛋白質. 核酸. 酵素 (1981～) 24+
383. 日経サイエンス (1987～) 17+
384. 日経バイオテク (1996～) 342+
385. 日本生理学雑誌 (1978～) 40+
386. 日本薬理学雑誌 (1978～) 74+
387. 脳と精神の医学 (1991-1993) 2-4.
388. 脳と発達 (1981～) 13+
389. 脳の科学 (1998～) 20+
390. ラボラトリーアニマル (1986-1988) 3-4.
391. 床神経学 (1971～) 3-4.
392. (和) Clinical Neuroscience (1987～) 5+
393. (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る。決定にあたっては、経歴及び研究業績を審査し、原則として下記の基準に従うものとする。

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

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枢としての機能をもつ。

2. 選 考

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

3. 定数、任命および併任期間

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

4. 責任と義務

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

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

2—B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、昭和61年10月1日より施行する。

2—C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

2—D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

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

2. 資 格

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

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

3. 選 考

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

4. 定数，承認および承認期間

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

5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

7. 責任と義務

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

8. 辞 退

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

9. 承認の取消

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

10. 弁 済

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

附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

- 1 神経研究所の勤務者（以下「勤務者」という。）は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に勤めなければならない。
- 2 勤務者はそれぞれの所属部（室）の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
- 3 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休憩の際、自己の研究体制に落度のないう心掛ける。
- 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. 国立精神・神経センターにおける精神・神経疾患 研究委託費に係る運用及び評価に関する規程

(目的)

第1条 この規程は、精神疾患、神経疾患、筋疾患、知的障害その他の発達障害及び心身症（以下「精神・神経疾患等」という。）に関する成因、病態、診断、治療、予防、疫学等の研究並びに精神保健の研究の向上のために創設された精神・神経疾患研究委託費（第10条第1項を除き、以下「委託費」という。）の国立精神・神経センター（以下「センター」という。）における運用及び委託費による研究の評価について必要な事項を定めるものとする。

(研究課題)

第2条 委託費による研究の課題（以下「研究課題」という。）は、次の各号の要件を満たすものとする。

- 一 精神・神経疾患等（稀少性疾患を除く。以下同じ。）の医療にとって必要性が高いこと。
- 二 実現の可能性が高い目標を有すること。
- 三 精神・神経疾患等に直接役立つ成果が得られること。
- 四 成果が比較的短期間に得られること。
- 五 前各号に掲げる事項を実現するために適した研究体制を有すること。

(研究分野等)

第3条 委託費による研究は、精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害、心身症及び行政の6分野で行い、各分野ごとに、病態解明研究チーム、診断・治療研究チーム又は特別プロジェクト研究チームを編成する。

2 行政研究分野においては、行政上委託費で行うことが適当と認められる研究課題について研究を行うほか、第9条に規定する研究成果の公開等の推進、第10条に規定する運営委員会、第11条第5項に規定する評価部会及び第12条第5項に規定する評価小委員会の運営（庶務を含む。）、その他委託費の円滑な運用及び評価に必要な事項を行うものとし、各主任研究者はセンター総長が指名する。

3 病態解明研究チームは、組織横断的な研究を行う。

4 診断・治療研究チームは、国立病院、国立療養所及びセンター（以下「国立療養所等」という。）のネットワークを活用した多施設の共同研究により、疾患別に科学的に裏付けられた診断基準、治療ガイドラインの研究を行う。

5 特別プロジェクト研究チームは、国立療養所等のネットワークを活用した心理・社会学的研究、疫学調査研究、長期経過研究、健康増進に関する研究又は QUALITY OF LIFE 及びリハビリテーションに関する研究等のうち重要と認められる研究を行う。

(研究区分)

第4条 委託費による研究は、指定研究及び公募研究に区分する。

2 指定研究とは、センター総長が精神・神経疾患等に関する関係学会の研究動向及び社会的要請を考慮し、第10条第1項に規定する精神・神経疾患研究委託費運営委員会（同条同項を除き、以下「運営委員会」という。）に諮って研究課題及び国立療養所等を中心として研究に当たる組織を指定し、計画的かつ集中的に遂行させる研究をいう。

3 公募研究とは、センター総長が運営委員会に諮って研究課題を示し、広く研究を募り、共同的かつ効率的に遂行させる研究をいう。

4 指定研究の研究課題を指定課題、公募研究の研究課題を公募課題と称する。

5 病態解明研究は公募を原則とする。

6 診断・治療研究及び特別プロジェクト研究は、必要に応じて分担研究者を公募することができる。

(研究期間)

第5条 一の研究課題の研究期間は3年とする。ただし、研究成果の審査（以下「研究評価」という。）の結果により、これを短縮し、又は3年を限り延長することができる。

2 前項の規定にかかわらず、行政研究分野の研究課題の研究期間は、センター総長が保健医療局長と協議して別に定める。

(公募の方法等)

第6条 公募研究の公募の方法は、官報での公示によるほか、関係機関への通知、関係医学雑誌への掲載等による。

2 別に定める応募要領等に明記された条件を具備しない応募は、採否の審査の対象としない。

3 採否の審査の結果は、応募者に通知する。ただし、採否の審査の内容は公開しない。

(研究班の構成員等)

第7条 主任研究者は、研究班を代表し、研究の遂行及び研究成果の取りまとめに関する責任を有する。

2 センター総長は、専門的な知識及び経験の豊富な研究者であって次の各号の要件を満たすものの中から、保健医療局長と協議し、かつ、運営委員会に諮って主任研究者を決定する。ただし、緊急・行政研究分野の研究については、この限りでない。

一 日本国内に居住する日本国籍を有する者又は研究期間を通じて次号に規定する医療若しくは研究を行う機関で常勤の研究者である日本国籍を有しない者

二 国立病院、国立療養所、国立高度専門センター、厚生省が設置する試験研究機関、地方公共団体が設置する精神・神経疾患等の医療又は研究を行う機関、法律に基づき設立された精神・神経疾患等の医療又は研究を行う法人その他運営委員会が適当と認めた医療又は研究を行う機関に正規の職員として勤務する者

三 運営委員会（第11条第1項に規定する評価部会を含む。）に属さない者

3 主任研究者の任期は、3年とする。ただし、3年を限り再任できる。

4 主任研究者は、センター総長の許可を得て、必要最小限のサブグループ（研究班の研究を補助する研究のための組織をいう。）を研究班に置くことができる。

5 センター総長は、相当の研究能力を有すると認めた者であって次の各号の事項を考慮したものの中から、主任研究者と協議し、かつ、運営委員に諮って分担研究者を決定する。

一 居住する地域又は所属する大学等による偏りが無いこと。

二 主任研究者又は分担研究者は、他の研究班に重複して参加できないこと。ただし、センター総長が必要と認めた場合は、この限りではない。

三 一の研究課題について、一の機関内の同一研究部（大学にあっては講座）に属する研究者の参加は、当該研究機関内で実質的に研究を行っている研究者を優先して、原則として1名とすること。

四 研究遂行上特に必要のあるときは、日本国籍を有しない者又は外国在住の日本国籍を有する者を分担研究者とすることができる。

五 診断・治療研究チーム及び特別プロジェクト研究チームについては、国立療養所等のネットワークを活用しなければならないこと。

6 主任研究者は、研究班に必要最小限の研究協力者を置くことができる。

7 主任研究者は、研究班の円滑な運営を図るため、分担研究者の中から幹事を選任することができる。

8 病態解明研究においては、一研究班の研究者（主任研究者を含む。）は原則として10人から15人とする。

(研究班会議)

第8条 研究班会議は、研究分野毎に集中的に、研究チーム毎又は研究班毎に開催する。

(研究成果の公開等)

第9条 研究報告集は、一の研究班が単独で、又は複数の研究班が合同で作成することができる。

- 2 研究成果を関係医学雑誌等に発表するときは、別に定める手続きをとらなければならない。
- 3 主任研究者は、研究報告集の作成、研究発表会（研究会議、ワークショップ、シンポジウム等をいう。）の開催、インターネットへの掲載、パンフレットの作成に及び配布等の方法により、研究成果を他の研究者、医療関係者、患者及び家族、報道機関等に対し広く公開又は広報するように努めなければならない。
- 4 シンポジウムの開催の支援は、原則として、主任研究者に対する公募によるものとし、第11条に規定する中間・事後評価部会により審査の結果適当と認められたものに対して第3条第2項に基づいて設置された研究班が支援を行う。

(運営委員会)

第10条 センターに、研究課題及び研究班を構成する研究者の選考、研究課題毎の委託費の配分額の決定、研究評価その他委託費の適正な運用に関する事項を審議する精神・神経疾患研究委託費運営委員会を置く。

- 2 運営委員会の委員は、24名以内とし、センターの職員、関係行政機関の職員及び学識経験者の中から保健医療局長が委嘱する。ただし、次項に規定する任期内に70歳を迎える者は、委員になることができない。
- 3 委員の任期は3年（センターの職員及び関係行政機関の職員は、その職務に在職の期間）とする。ただし、連続する再任は、原則として1回とする。
- 4 委員に欠員を生じたときは、これを補充することができるものとし、補充された委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- 5 運営委員会の委員長は、センター総長とし、委員長に事故あるときは、委員の中からあらかじめ委員長が指名した者がその職務を代理する。

(各評価部会)

第11条 運営委員会に、研究評価を行い、その結果を運営委員会に報告して研究の計画的な推進及び調整を諮るため、事前評価部会及び中間・事後評価部会（以下「各評価部会」という。）を置く。

- 2 各評価部会の委員は、運営委員会の委員の中からセンター総長が保健医療局長と協議して委嘱する。
- 3 各評価部会に委員のほか、保健医療局長が委嘱する専門委員若干名を置くことができる。
- 4 各評価部会の委員及び専門委員は、各評価部会毎に、あわせて15名以内とする。
- 5 各評価部会の部会長は、委員の互選によって決定する。

(研究評価の方法)

第12条 各評価部会は、厚生科学研究に係る評価の実施方法に関する指針（平成10年1月28日）の趣旨に従い、書面により、専門的、学術的観点及び行政的観点から総合的に研究評価を行うものとする。

- 2 研究評価に当たっては、精神・神経疾患等の医療にとっての必要性に重点を置くものとする。
- 3 病態解明研究チームの研究評価に当たっては、研究の独自性や先端性に重点を置き、診断・治療研究チーム及び特別プロジェクト研究チームの研究評価に当たっては、調査対象の規模、信頼性及び臨床への貢献度に重点を置くものとする。
- 4 研究評価に当たっては、必要に応じ、公募研究の応募者若しくは主任研究者に対して各評価部会への出席及び説明を求め、又は関係施設の訪問による調査を実施する。
- 5 各評価部会に、研究チーム毎に当該研究分野の専門家及び厚生省関係部局の職員からなる評価小委員会を置くことができる。

- 6 評価小委員会は、専門的、学術的観点及び行政的観点から、書面により、及び必要に応じ、関係者に対して評価小委員会への出席及び説明を求めることにより、研究評価を行い、その結果を関係する各評価部会に報告する。
- 7 各評価部会の委員及び評価小委員は、自己の専門外の分野についての研究評価を棄権することができ、自己の所属する研究部門（大学にあっては講座）に所属する者についての研究評価を行うことができない。
- 8 各評価部会の部会長は、各評価部会の委員及び評価小委員の研究評価の結果をとりまとめ、各評価部会を開催して総合的検討を行う。
- 9 研究評価の対象となる事項及び研究評価の方法の詳細は、別に定めるところによるものとする。
(研究評価の結果の報告)

第13条 各評価部会の部会長は、各評価部会の研究評価の結果をとりまとめ、運営委員会に報告しなければならない。

- 2 各評価部会は、研究評価の結果に基づき、主任研究者への助言、主任研究者又は分担研究者の交代、新たに編成すべき研究班等について意見を具申することができる。
- 3 センター総長は、研究評価の結果を、主任研究者への助言、主任研究者又は分担研究者の交代及び委託費の配分額に関する保健医療局長との協議の参考資料とすることができる。
(運営委員会等の開催)

第14条 運営委員会及び各評価部会は、センター総長が保健医療局長と協議し、必要に応じ召集する。
(雑則)

第15条 この規程に定めるもののほか、この規定の実施に関して必要な事項は、センター総長が保健医療局長と協議して定める。

附 則

- 1 この規程は、平成11年4月1日から施行する。
- 2 精神・神経疾患研究委託費の運用に関する基本方針、精神・神経疾患研究委託費運営委員会運営要領及び評価部会内規は廃止する。
- 3 この規程の施行の際、現に精神・神経疾患研究委託費運営委員会の委員である者は、引き続き平成12年3月31日まで委員の職に留まるものとする。
- 4 前項に規定するもののほか、この規程の実施に関して必要な経過措置は、別に定めるところによるものとする。

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 磐 男	九州大学医学部臨床薬理学教授	学 識 経 験 者
假屋 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	
篠崎 英 夫	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
三 觜 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	
吾郷 晋 浩	国立精神・神経センター国府台病院長	
小沢 鏝二郎	国立精神・神経センター神経研究所長	
吉川 武 彦	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

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
假屋 哲 彦	医療法人南山会峡西病院長	
高橋 桂 一	国立療養所兵庫中央病院長	
竹下 研 三	鳥取大学医学部長	
中根 允 文	長崎大学医学部精神神経科学教授	
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	
島田 司 巳	滋賀医科大学小児科教授	
廣橋 説 雄	国立がんセンター研究所長	
融 道 男	医療法人社団東京愛成会メンタルクリニック荻窪院長	
吉倉 廣	国立国際医療センター研究所長	
高原 亮 治	厚生省大臣官房厚生科学課長	
三 觜 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 鉄二郎	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	
桜川 宣 男	国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第五部長	

7. 平成11年度 精神・神経疾患委託費研究課題

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費 千円	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研究科教授	鍋島 陽一	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 徹	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 三馨	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	新潟大学脳研究所教授	辻 省次	21,000	〃
11公-3	精神疾患の生理学的・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	

8. 平成12年度 精神・神経疾患委託費研究課題

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
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	国立療養所厚潟病院長	大沼 悌一	千円 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	63,000	〃
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	継 続
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 武蔵病院部長	本橋 伸高	24,000	〃
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 三馨	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 国府台病院部長	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	22,000	〃
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	清水美登里	10,000	〃
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	新潟大学脳研究所教授	辻 省次	21,000	〃
11公-3	精神疾患の生理学的・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	21,500	〃
12指-1	神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究	国立精神・神経センター 国府台病院部長	湯浅 龍彦	27,000	新 規
12指-2	発達期の脳障害の予防・診断・治療に関する臨床研究	神戸大学医学部小児科	中村 肇	21,000	〃
12公-1	中枢神経系の修復機能の解明と治療応用に関する開発的研究	国立精神・神経センター 神経研究所部長	和田 圭司	20,000	〃
12公-2	発達期における高次脳機能障害の病態解明研究	国立精神・神経センター 武蔵病院部長	加我 牧子	50,000	〃
12公-3	新しい診断・治療法開発に向けた精神疾患の分子メカニズム解明に関する研究	東京医科歯科大学大学院教授	西川 徹	42,000	〃
合 計				710,000	

国立^{精神}神経センター神経研究所年報

第 14 号 (通 卷 22 号) 平 成 11 年 度

発 行 平成12年3月31日

発行者 小 沢 鉄二郎

編集者 後 藤 雄 一

山 村 隆

印 刷 (株)東京アート印刷所

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
