

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第15号（通巻23号）

平成12年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 2000 —

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第15号（通巻23号）

平成12年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成13年3月14日

# 目 次

I. 神経研究所の概要	
1. 概要	1
2. 国立精神神経センター神経研究所組織（表1）	4
3. 平成12年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 平成12年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	12
5. 平成12年度神経研究所研究発表会（第22回）（表4）	15
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	25
3. 疾病研究第三部	32
4. 疾病研究第四部	37
5. 疾病研究第五部	42
6. 疾病研究第六部	47
7. 疾病研究第七部	54
8. 診断研究部	59
9. 微細構造研究部	63
10. 代謝研究部	70
11. 免疫研究部	75
12. 遺伝子工学研究部	80
13. 遺伝子疾患治療研究部	84
14. モデル動物開発部	89
15. 実験動物管理室	93
16. ラジオアイソトープ管理室	94
17. 所長室	95
III. 委員会	103
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	117
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	119
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	120
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	121
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	122
3. 国立精神神経センター神経研究所勤務心得	124
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	125
5. 精神神経疾患研究委託費運営委員会委員	129
6. 精神神経疾患研究委託費評価部会委員	130
7. 平成12年度精神神経疾患研究委託費研究課題	131
8. 平成13年度精神神経疾患研究委託費研究課題	132



---

# 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)と改名した。爾来14年半、神経研究所は研究所員のたゆまぬ努力によって着実に発展し、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。現在多くの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。平成7年より中核的研究拠点(Center of excellence, COE)に指定され、遺伝性変性疾患や外因性疾患の精神・神経難病の病因・病態・治療法の研究が重点的に研究されている。これは遺伝子科学の普及とその脳疾病研究への応用という20世紀最後におしよせた世界的な研究の波に乗り、精神、神経、筋、発達障害の研究のすべて領域に渡っての先端化のために努力をし、多く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はなく、来るべき次の波を予想しそれに対する対応策を考えておかなければならない。疾病遺伝子の解明、遺伝子産物の研究、そして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だろう。さらに、細胞や個体の機能的な分子生理学や超微形態学も新たに進歩しており、層の厚い研究組織が必要である。

21世紀は脳と心の世紀と称して脳科学研究が立ち上げられている。精神と心は脳神経機能を反映していると考えられ、分子レベルでとらえられる日もくるであろう。本研究所でも、ヒトの精神・神経難病の解決を目指している。

## 2. 研究所の施設

研究所の施設は約8000平米の本館、約4000平米の2号館、約3000平米の実験動物研究施設の3棟から成っていたが、本年度には約1500平米の中型実験動物研究施設が新築され、ゲノム解析センターが開設され、分子・遺伝子治療と遺伝子解析の基盤が拡大した。しかし、2号館と実験動物研究棟は築後二十数年となり、配管などの老朽化による故障が多い。また、実験動物研究施設では遺伝子改変モデル動物が年々多くなり、スペースの不足と清浄度の異なる動物棟が必要となっている。さらに、精神保健研究所との統合を視野に入れて、スケールの大きい斬新な研究所への発展が期待される。

設備については、比較的恵まれているといえるであろう。遺伝子解析関連の研究機器が平成12年にはミレニアムプロジェクトの研究費で整備された。しかし、電子顕微鏡など老朽化した大型研究機器もあり、計画的な更新が望まれる。

## 3. 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から構成されている。従って1部当りの研究職の定員は平均約3名である。昨年度には優秀な部長と室長が多数着任し、研究指導者も一部若返ったが、本年度には機能研究部が遺伝子疾患治療研究部と改名され、部長をはじめとして室長に優秀な研究指導者を迎え、筋ジストロフィー犬等の中型実験動物研究施設を活用して大きな発展が期待される。一方、平成12年末に疾病研究第一部長の荒畑喜一部長が亡くなり、誠に残念である。

また、一方、神経研究所は非常に開放的であり、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流動研究員制度があり、定員44名に及ぶ若手研究員が活躍している。その他に、科学技術特別研究員、さきがけ研究員、中核的研究拠点（COE）研究員、ミレニアムプロジェクト研究員、脳科学研究リサーチレジデントなど、外国の postdoctoral fellow に相当する研究者が合計37名、その他、研究生、併任研究員、客員研究員など160名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。こゝで強調すべきは委託大学院学生の数の多さである。最も多数なのは東京の大学であるが、北海道大学から、鹿児島大学に至る迄、全国から集まっている。これらの人数は毎年変動するが、本年度は26名である。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も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おいて論文を完成して、もとの大学で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。このように、本研究所は若手研究員の教育の場ともなっている。

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、イタリア、チュニジア、エジプトなど約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。

#### 4. 研究業績、評価と研究費

研究所の最も重要な任務は、定められた専門領域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140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がある。近年、論文の質が重視され、研究所の向上にとって効果を上げている。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本年度 Nature 等の一流雑誌、Ann Neurol 等の一流臨床雑誌への掲載をはじめ、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ように、日夜努力しているのである。

本年の研究成果は各部の研究業績の中に、研究紹介としてまとめられている。英文発表の論文は151編であり、本年度の優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、とくに Neuron 26:119-131, 2000 (遺伝子工学研究部), Neuron 26:533-541, 2000 (疾病研究第四部), Hum Mol Genet 9:2281-2289, 2000 (疾病研究第六部), Nature 406:906-910, 2000 (微細構造研究部) が選ばれた。また、年度末に研究成果の発表会を毎年行うが、本年度の優秀研究発表には「眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) の原因遺伝子産物, poly (A) 結合蛋白質2による骨格筋特異的遺伝子の転写調節機構」(疾病研究第一部), 「舌下神経切断モデル系を用いた末梢神経再生の分子機構解明を目指した研究」(疾病研究第四部), 「P0+/-マウスにおける胸腺内 P0発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進」(免疫研究部), 「体性感覚野バレル領域における皮質マップ形成機構」(診断研究部) が選ばれた。これらの自己評価は研究の活性化に大きく貢献している。

最近では、学術論文に加えて、特許の取得も研究所の業績の一つである。本年度には特許申請が10個以上提出された。特許取得には医薬品機構や科学技術振興事業団のバックアップ体制もあるが、センター内でも企画室を中心に体制を備えている。

本年度は研究振興調整費による中核的拠点（COE）育成計画6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研究で8件をはじめとして、ヒトゲノム・再生医療、長寿科学総合、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究等、多くのプロジェクトが支援されている。その他にも戦略的基礎研究や医薬品開発等のプロジェクトも進んでいる。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本年度から開始された。これらの大型研究ファンドを与えられたことは神経研究所の業績が高く評価されていることを示しているだろう。これらの大型研究ファンドの支援のもとに研究の益々の研究の発展が望まれる。

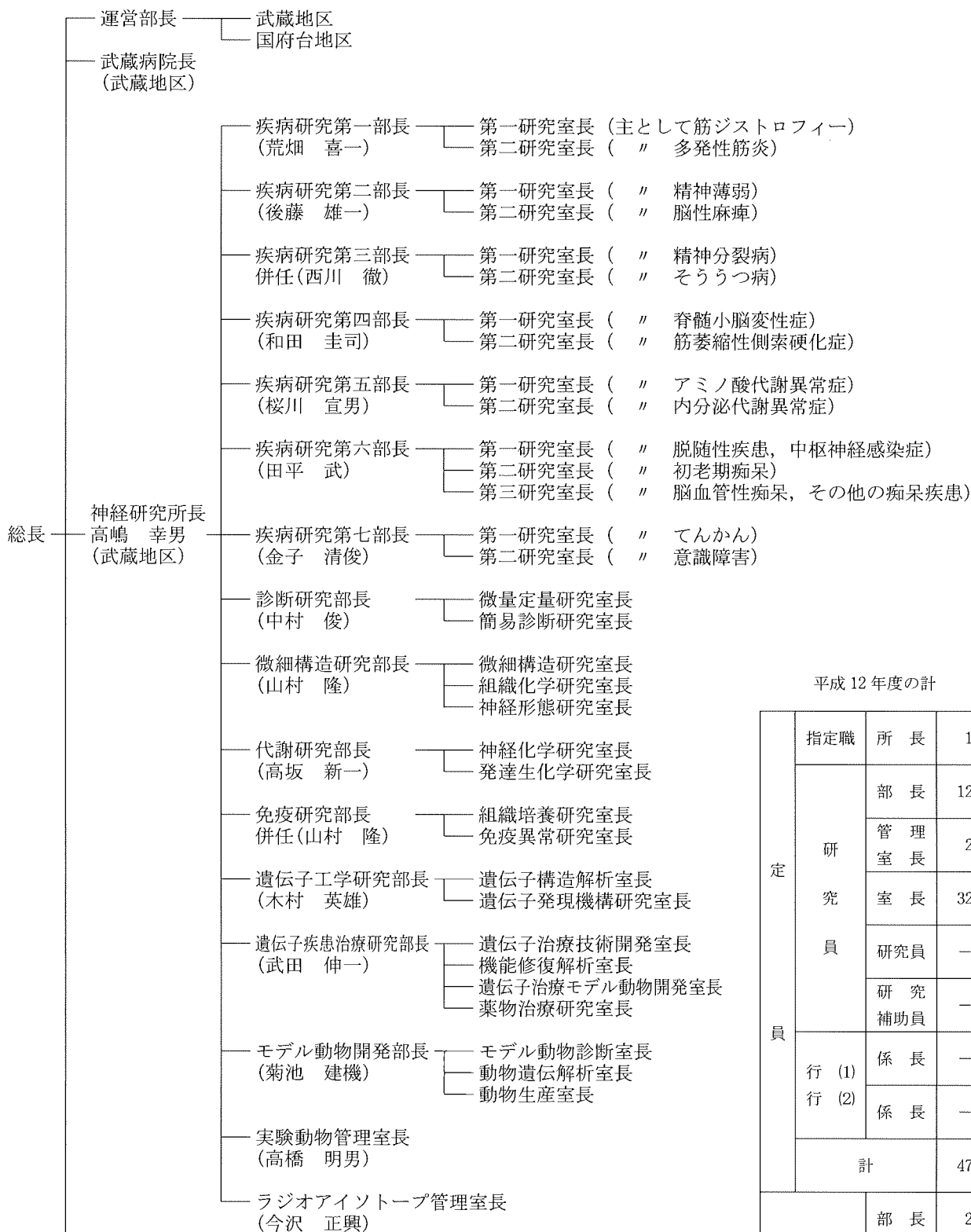
しかし、一方において日本経済の落ち込みの影響は大きくいろいろの面で現われて来ており、きびしい要素もある。ハングリーに耐える不屈の精神力と信念をやしなしておくことも必要であろう。神経研究所も「脳とこころの世紀」という追風をうけて、着実に進歩している。継続して研究成果が世に役立てられると共に、優秀な多数の若手研究者が育つことを期待し、神経研究所が益々社会に貢献することを希望しており、多方面からのご支援をお願いしたい。

平成13年3月

国立精神・神経センター神経研究所 所長 高嶋 幸男



## 2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



平成12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	-	
	行	研究補助員	-	
		行(1)	係長	-
	行(2)	係長	-	
	計			47
	併任研究員	部長	2	
研究員		39		
流動研究員			44	
賃金			2	
合計			134	

### 3. 平成12年度神経研究所構成員 (表2)

(平成12年4月1日～平成13年3月31日)

部名	部長	室長	部長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究助手 *センター研究助手	研究員 △研究見習生	併任研究員	外来研究員	客員研究員	外來研究員
疾病研究第一部	荒畑 喜一 (12.12.20死去)	林 由紀子	塚原 俊文	松村 剛 (12.6.30) 田川 一彦 (12.11.30) Adel Ben Ali Driss (12.4.1~) 伏見 和郎 (12.6.1~) 川邊 清一 (12.12.1~) 計良 陽子 (13.1.1~)	*田川 一彦 (12.12.1~ 13.3.31)	○後藤 加奈子 ○柴田 ゆり (12.11.30)	織茂 智之 (13.3.31) 金 然正 (13.3.31) 古城 徹 (12.4.1~) 小松 雅明 (13.3.31) 永野 敦 (12.4.1~) 長谷 麻子 (13.3.31) 船越 政範 (13.3.31) 山中 岳 (12.4.1~) △米山 祥平 (12.12.1~13.3.31)	齋藤 深美子 春原 経彦 (13.3.31) 松村 剛 (12.8.1~) 浅田 知栄 (12.11.1~ 13.3.31)	野口 悟 (12.4.1~)		小川 恵 (12.4.1~) 藤田 雅子 (12.4.1~) 西山 章代 (12.4.1~ 13.3.31) 計良 陽子 (12.4.1~ 12.12.31) 黒川 留美 (12.4.1~) 本間 聖子 (12.10.1~)	
疾病研究第二部	後藤 雄一	久保田 健夫 (12.7.1~)	伊藤 雅之	赤沼 順 (12.5.31) 宗像 可枝 (12.4.1~ 13.3.31) 元永 耕三 (12.4.1~)		*進 町子 (13.3.31) *中川 良子 (13.3.31) *田辺 光子 *村瀬 洋子 *大科 京子 (12.4.1~)	倉地 由季子 小保内 俊雅 (12.10.31) 小牧 宏文 (13.3.31) 井出口 博 (13.3.31) 須藤 章 (12.4.1~13.3.31) 古河 歩 (12.4.1~) 三牧 正和 (12.10.1~) 佐藤 史 (12.12.1~) 一戸 明子 (13.3.1~) 中居 淑子 (13.3.1~) 平山 文 (13.3.1~13.3.31)	石川 俊男 稲垣 真澄 加我 牧子 福水 道郎 富塚 江利子	赤沼 順 (12.6.1~)	武井 章人 田中 晴美 (12.4.1~ 13.3.31)	関野 淳子 (12.4.1~) 木之下 徹 (12.4.1~) 新井 治 (12.6.1~) 岡本 典子 (12.6.1~) 加藤 万由子 (12.6.1~) 近藤 美幸 (12.6.1~) 星野 恭子 (12.6.1~) 水永 祐子 (12.6.1~13.3.31) 山田 祐子 (12.6.1~) 服部 恵子 (12.7.18~)	

部	部名	部長	研究室長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究員 △研究見習生	併任研究員	外来研究員	客員研究員	外来補助
疾病研究第三部	西川 徹 (併任)	山本 直樹	梶井 靖	土田 英人 (12.4.1~ 12.9.30) 村岡 新一郎 (12.4.1~ 12.8.31)	*山田 一之 (12.12.1~ 13.3.31) *李 航 (12.12.18~ 13.3.31)	○海野 麻未 *金田 小幸 (~12.7.21) *栗田 雅子 *川口 直恵 (~12.7.21)	平岡 秀一 △田浪 将和 (12.4.10~ 13.3.31) △伊藤 篤志 (12.4.10~ 13.3.31) 土田 英人 (12.10.1~ ) 桜井 新一郎 (13.2.5~ )	石井 澄和 車地 暁生 黒田 安計 小宮山徳太郎 渋谷 治男 松田 博史 三ツ汐 洋 岩間 久行 相 淳 (12.12.1~ )	村岡 新一郎 (12.9.1~ )	林 纘治	浅川 路子	
疾病研究第四部	和田 圭司	関口 正幸 前野 浩巳		王 玉来 (~12.8.31) 李 航 (12.4.1~ 12.12.17) 山田 一之 (12.4.1~ 12.8.31) 西郷 和真 (12.4.1~ 12.9.14) 櫻井 省花子 (13.1.1~ 13.3.31)	○櫻井 省花子 (12.5.1~ 12.12.31) *志鎌 昌子 *木内 美子 *岡本 由紀子	大澤由紀子 竹尾 仁良 原田 高幸 (~13.3.31) 原田 知加子 (~13.3.31) 原 祥子 上地 さり (12.4.1~ ) 滝沢 修一 (12.4.1~ ) 竹田 礼子 (12.11.1~ )			鈴木 智 (~13.3.31) 孫 英傑 (~13.3.31) 青木 俊介 (~13.3.31) 和田 恵津子 小坂 仁 王 玉来 (12.9.1~ ) 湯田 和洋 (12.10.1~ ) 西川 香里 (13.1.1~ )	吉田 瑞子 (~13.3.31)	青木公三子 (12.4.1~ )	
疾病研究第五部	桜川 宣男	桃井 隆 辻野 精一		児矢野 聡 長縄 康範 (~12.12.31) Mohamed A. Elwan (12.7.3~12.9.20) 荒川 康裕 (13.1.1~ )	○高麗 依子 (~12.8.31) ○大杉 圭子 (12.4.1~ ) ○島崎 由美子 (12.4.1~ ) *小島 木綿子 ○田中 紀子 (12.9.1~ 13.3.31)	有本 潔 (~13.3.31) 五十嵐 康一 内田 彩子 江頭 潤 (~13.3.31) 江添 隆範 大川 英徳 荻野 郁子 垣下 浩二 金澤 直美 斎藤 義朗 神保 敦 仲間 秀幸	絵野沢 伸 大輿 泰介 奥山 虎之 佐々木 征行 佐藤 充 (~13.3.31) 蜂谷 紀之 堀 純子 (13.2.1~ )	浦瀬 香子 (~13.3.31) 藤田 恵理子 横山 安伸 松本 暁子 (12.4.1~ ) 高麗 依子 (12.9.1~ )	青木 繼稔 新井 一修 尾田 修均 桜庭 均 牧 裕 新井 幸男 (12.4.1~ 13.3.31)			

部名	部	部長	室長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE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	併任研究員	外来研究員	客員研究員	外来補助	研究員
疾病研究第六部	田平 ( ~13.3.31)	武 ( ~13.3.31)	高橋 慶吉 荒木 亘 原 英夫		Xu Wen Anna Kowalska (12.4.1~12.10.31) 武田 和也 (12.4.1~12.8.31) 渡辺 哲史 (12.4.1~12.6.30) 三田 洋 (12.11.1~ ) 清水 透子 (12.11.1~13.3.31) Son-Yong Beak (13.1.15~13.3.31) 田利 あゆみ (13.1.1~13.3.31)	*崔 得華 (12.12.1~ 13.3.31)	○崔 得華 (12.4.1~ 12.11.30)	川村 和之 (12.4.1~ ) 12.9.30 三田 洋 (12.4.1~ ) 12.10.31 Todd Stedeford (12.7.7~ 12.8.17) 清水 透子 (12.5.8~ 12.10.30)	朝田 隆 ( ~13.3.31) 大西 隆 遠藤 真澄	E. Dobo G. Fazelas ( ~13.3.31) 棚橋 浩 (12.4.1~ ) M.K. Lakshmana (12.7.1~ ) 渡辺 哲史 (12.7.1~ ) 武田 和也 (12.9.1~ )			下地 公子 (12.6.1~ )

部	部名	部長	室長	部長	研究員	流動研究員	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究 △研究見習生	併任研究員	外来研究員	客員研究員	外来研究員	外來 補助 研究員
疾病研究第七部	金子 清俊	笹岡 俊邦 田中 寅彦 (12.7.1~)			伊藤 卓 (12.4.1~) 高井 恵理子 (12.4.1~)			*宮村 線子 (~12.6.30) *菊池 谷子 *岡田 恵 (12.7.1~)	石倉 菜子 (~13.3.31) 石田 和之 (12.4.1~) 岸田 日帯 (12.10.1~) 戸田 宏幸 (12.10.1~) 久保田 一石 (13.1.1~) 小坂 俊幸 (13.1.1~) 長瀬 敬 △小柴 満美子		田中 寅彦 (~12.6.30) 松田 由喜子 江口 睦史 (12.4.1~) 古田 大 (12.4.1~13.3.31) 桜井 総子	三辺 義雄 (~13.3.31)	犬上 京子 (~13.3.31) 鎌田 礼子 高越 奈緒美	
診断研究部	中村 俊	服部 成介 荻野 孝史			大崎 加奈枝 (12.4.1~) 船津 宣雄 (12.4.1~ 13.3.31)			○河野 朋子 ○伊丹 千晶 *高山 明美	長瀬 敬 △小柴 満美子		飯田 直孝 井上 高良 (~13.3.31) 片桐 拓也 榑原 明 星野 光伸 (12.4.1~)	高橋 征三	浅見 淳子 刑部 仁美 (12.4.1~) 福本 典子 (12.7.17~)	
微細構造研究部	山村 隆 (4.1~)	加茂 功 西野 一三 (12.4.1~)		菊池 愛子	池添 浩二 (~12.6.30) 郭 雲鼎 (12.4.1~ 12.6.30) 石川 晴美 (12.7.1~)			○楠田 利加 *平田 純子	石河 朝子 井元 千佳子 加藤 健 (~13.3.31) 小林 治 作田 亮一 鈴木 ゆめ 菅根 翠 竹光 正和 友安 浩 中川 雅浩 原 元彦 村上 信行 村山 恵子 山内 洋子 鈴木 貴士 (12.4.1~) 小澤 真津子 (12.4.1~)	川井 充 南 成祐 渡辺慶一郎 埜中 征哉 (12.4.1~) 田中 和人 (12.4.1~)				

部	名	部	長	室	長	研	究	員	流動研究員	科学技術 振興調整費 (*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究 △研究見習生	併任研究員	外来研究員	客員研究員	外来補助	研究員
代謝研究部		高坂 新一		今井 嘉紀 赤澤 智宏				金 奉胤 平澤 孝枝 (12.4.1~ 12.9.30)	平田 理恵 (12.7.1~ 13.3.31)		○大澤 圭子 ○高村 千鶴子 ( ~13.3.31) ○本田 静世	生駒 悦子 伊東 大介 上田 睦明 富田 一彦 ( ~13.3.31) 大森 将司 (12.10.23~) 大澤 郁朗 (13.1.1~)	井上 和秀 谷藤 高子	内野 茂夫 大澤 郁朗 ( ~12.12.31) 神鳥 和代 ( ~13.3.31) 佐々木 洋 金澤 裕子 (12.4.1~) Tang Ho (12.7.7~ 12.8.19) 平澤 孝枝 (12.10.1~)	高松 研一 中島 一行	矢島 誓子 恩藤 由美子 (12.4.1~) 中村 泰子 (12.4.1~)	
免疫研究部		山村 隆 (併任)		近藤 誉之 三宅 幸子			Zsolt Ilies ( ~13.3.31) 梶 愛紅 ( ~12.8.31) 宮本 勝一 ( ~13.3.31) 高橋 和也 (12.7.1~) 荒木 学 (12.4.1~ 12.8.31) 那須 薫 (12.4.1~12.8.31)	*荒木 学 (12.8.1~ 13.3.31)		○河野 直子 *古澤 雅子	飯森 洋史 大橋 高志 都甲 嵩 ( ~13.31.1) 荒木 学 (12.4.1~12.7.31) 高橋 和也 (12.4.1~12.6.30) 三浦 右子 (12.7.1~13.3.31) 長山 成美 (12.7.1~12.8.31)	川村 則行	朴 商会 (12.4.1~) 那須 薫 (12.9.1~ 13.3.31)				



部名	部	部長	研究室	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究見習生	兼任研究員	外来研究員	客員研究員	外来補助	研究員
				長山 成美 (12.9.1~ ) 古池 史子 (12.10.1~ ) 酒見 正太郎 (13.1.1~ 13.3.31) 石橋 奈緒子 (13.1.1~ 13.3.31) 松尾 真由美 (13.1.1~ 13.3.31)			古池 史子 (12.7.24~ 12.9.30) 酒見 正太郎 (12.11.1~ 12.12.31) 千葉 麻子 (12.12.1~ )					
遺伝子工学研究部	木村 英雄	浜 千尋 ( ~13.3.31) 西村 範行 ( ~13.3.31)		永井 康雄 (12.4.1~ 13.3.31) 木村 由佳 (12.4.1~ )		*柳瀬 雅子	西村 美緒 (12.6.1~ 13.3.31)		織原 美奈子 ( ~13.3.31) 斎藤 麻衣 ( ~13.3.31) 梅村 賢 (12.4.1~ ) 江頭 恒 (12.4.1~ ) 行方 和彦 (12.4.1~ 13.3.31) 山下 宣之 (13.1.4~ )		永井 すみ子 ( ~13.3.31) 奥山 麻子 長田 直子 (12.4.1~ 12.9.11)	
遺伝子疾患治療研究部	高嶋 幸男 (事務取扱) ( ~12.9.30) 武田 伸一 (12.10.1~ )	武田 伸一 ( ~12.9.30) 吉田 幹晴 今村 道博 友廣 雅之 (12.10.1~ ) 鈴木 友子 (13.2.1~ )		湯浅 勝敏 (12.4.1~ 12.10.14) 保坂 幸男 (12.4.1~ 12.8.31) 藤盛 圭太 (12.10.1~ ) 坂本 美喜 (12.11.1~ ) 田村 哲生 (13.1.1~ 13.3.31)		*斎藤 和江	藤盛 圭太 ( ~12.9.30) 横田 俊文 坂本 美喜 (12.4.1~ 12.10.31) 石井 亜紀子 (12.10.1~ ) 篠田 雄一 (12.11.1~ )		鈴木 友子 (12.4.1~ 13.1.31)	池本 隆昭		

部	部名	部	部長	室長	室	長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究△研究見習生	併任研究員	外来研究員	客員研究員	外来補助	研究員
モデル動物開発部	菊池 建機	田口 萩原	文広 康子		松山 州徳 (13.1.1~ 12.9.30) 13.3.31) 節家 理恵子 康 熙雄 谷口 理恵 (12.10.1~ )	○菊地 寿枝 *赤間 和子 *志鎌 昌子 *北原 正子 ○谷口 理恵 (12.4.3~ 12.9.30) ○松山 州得 (12.10.1~ 12.12.31)	大塚 信久 (13.3.31) 大槻 貴博 (13.3.31) 中林 修 (13.3.31) Chen-Ksuan Ho (12.4.30) △山田 健太郎 (12.8.22~ 12.9.4)	高木 昭輝 (13.3.31) 養老 栄樹 万年 英之 (12.8.1~ )	安藤 洋介 三上 博輝 千田 尚人 (13.3.31)	浅利 将男 (13.3.31) 水谷 誠 渡辺 里仁 (12.5.1~ ) 橘 正芳 (12.11.1~ ) 松島 芳文 (12.11.1~ )						
実験動物管理室			高橋 明男		沈 明浩 (12.6.1~ 13.3.31)	*松浦 志歩 (12.6.26) *林 里美 (12.7.10~ )										
ラジオアイソトープ管理室			今沢 正興		小林 悦子 (12.8.1~ )	*西村 桂子 *山下 りえ子 (12.10.1~ )										

事務室	秘書室	RI室	電顕室	庶務第一課
櫻井 眞理子 田代 里美	腰越 圭津 (13.3.31)	小林 悦子 (12.7.31)	小塚 芳道	

#### 4. 平成12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12年 4.27	太田成男 日本医科大学老人病 研究所教授	アポトーシス制御因子の改変による治療への 適用	微細構造研究部 実験動物管理室 疾病研究第一部
5.17	角田幸雄 近畿大学農学部教授	クローン動物作出研究の現状	モデル動物開発部
6.9	Steven A. Porcelli Associate Prof. of Microbiol. Immunol. Albert Einstein College of Med.	Role of the CD1 system in innate and adaptive immunity.	免疫研究部
7.5	Shu-ichi Okamoto Center for Neuro- sci. & Aging The Burnham Institute La Jolla, Ca USA	P38 MAP kinase / MEF2 pathway in neurogenesis and apoptosis.	疾病研究第五部
7.18	松浦善治 大阪大学微生物病研究 所教授	新規バキュロウイルスベクターの開発とC型 肝炎ウイルス研究への応用	モデル動物開発部
7.21	門脇則光 京都大学医学部	インターフェロン産生細胞から分化する樹状 細胞による免疫制御	免疫研究部
7.21	押村光雄 鳥取大学医学部教授	ゲノム工学を用いた遺伝子マッピングと機能 解析	所長室 疾病研究第二部
7.27	D. Armstrong テキサス小児病院教授	海馬硬化とてんかん	所長室
	出口貴美子 テキサス小児病院	レット症候群の自律神経障害とサブスタンスP	
8.11	Y. T. Chen デューク大学医学部教授	Pompe 病の分子治療へむけて	モデル動物開発部
9.1	松下 祥 熊本大学大学院医学 研究科助教授	HLA- ペプチド複合体研究の新展開	免疫研究部
9.26	Bart De Strooper Prof. of Center for Hum. Genet., Katholic Univ. of Leuven, Belgium	Presenilins, Adam-10, and BACE in the processing and trafficking of APP, Notch and Telencephalin.	疾病研究第六部
	Frederic Checler Professor of Institute de Pharmacologie	A study on the proteolytic activities involved in the $\alpha$ -secretase $\beta$ APP maturation pathway.	

年月日	講師・所属	演 題	担 当
10.5	moleculaire of Cellulaire, Valbonne, France 中川 敏幸 ハーバード大学医学部リサーチフェロー	小胞体ストレスとアルツハイマー病神経変性機構—小胞体に局在するカスパーゼ-12の関与—	疾病研究第七部
10.16	朝倉 淳 Ottawa Hospital Research Institute	筋サテライト細胞と筋由来多能性幹細胞	遺伝子工学研究部
10.17	Michio Hirano Assistant Prof. Dept. of Neurol. Columbia Univ.	MNGIE: A mitochondrial disease due to a novel mechanism.	微細構造研究部
11.6	David L. Nelson Prof. of Dept Mol. and Hum Genet., Baylor College of Med.	Unstable DNA in human genetic disease: Fragile X syndrome and incontinentia pigmenti.	疾病研究第二部 疾病研究第五部
11.14	荒木 敏之 ワシントン大学医学部講師	末梢神経再生時における遺伝子発現制御	代謝研究部
11.29	田中 嘉孝 九州大学大学院薬学研究科	リソソーム膜蛋白質LAMP-2の機能について	微細構造研究部
平成13年 1 .10	山崎 恒夫 東京大学医学部助手	細胞内アミロイドβ蛋白凝集：Niemann-Pick type C病への着目	疾病研究第六部
1.22	Byron A Kakulas オーストラリア神経筋研究所教授	Milest ones in Myopathology.	遺伝子疾患治療研究部
1.22	Sangkot Marzuki エイクマン分子生物学研究所長	Mitochondrial DNA sequence polymorphisms and disease in Southeast Asia.	疾病研究第二部
2.20	岡本 卓 理化学研究所BSIチームリーダー	アルツハイマー病とラフト	疾病研究第六部
2.27	梅田 真郷 東京都医学研究機構・臨床医学総合研究所	ショウジョウバエ突然変異体を用いた体温調節の分子機構の研究	遺伝子疾患治療研究部
3.7	Irun R. Cohen Prof., The Weizmann Institute of Science, Israel	Peptide immuno-therapy of type1 diabetes in NOD mice and in humans.	免疫研究部

16:45~17:30 疾病研究第二部

Rec DNA ヘリカーゼの発現とウエルナー症候群の病態解析

○元永 耕三, 伊藤 雅之, 加藤 佳瑞紀 (千葉大学), 石倉 浩 (千葉大学), 後藤 雄一  
ミトコンドリア病の病因解明へのアプローチの現況

○小牧 宏文, 赤沼 順, 須藤 章, 三牧 正和, 後藤 雄一

平成13年3月14日 (水)

9:00~9:45 疾病研究第一部

眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) の原因遺伝子産物, poly(A) 結合蛋白質 2 による骨格筋特異的遺伝子の転写調節機構

○金 然正, 野口 悟, 林 由起子, 塚原 俊文, 清水 孝雄, 荒畑 喜一

肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) の解析

○田川 一彦, 小川 恵, 計良 陽子, 米山 祥平, 松村 剛, 山中 岳, 川邊 清一, 後藤 加奈子, 林 由起子, 荒畑 喜一

9:45~10:30 モデル動物開発部

カベオリン-3欠損マウスの作製と解析

○萩原 康子, 笹岡 俊邦 (旧機能研究部), 新石 健二 (旧機能研究部), 今村 道博 (旧機能研究部), 依藤 宏 (防衛医科大学), 埜中 征哉 (武蔵病院), 小沢 鉄二郎 (旧機能研究部), 菊池 建機

マウス肝炎ウイルス細胞侵入機構の解明

○松山 州徳, 田口 文広

10:30~11:15 疾病研究第三部

ラット脳における CDCre-1 septin の発現と発達依存的アイソフォームの同定

○梶井 靖, 戸田 重誠, 西川 徹

大脳皮質において D-セリンにより発現調整を受ける遺伝子 dsr-1 に関する研究

○山本 直樹, 土田 英人, 梶井 靖, 海野 麻未, 福居 顕二, 西川 徹

11:15~11:35 実験動物管理室

超急速凍結法アンプル化キットによるマウス胚凍結保存の評価

○高橋 明男, 吉田 悦子 (株 JAC)

11:35~11:55 ラジオアイソトープ管理室

D-アミノ酸を含むペプチドのレーザ蛍光検出キャピラリー電気泳動

○今澤 正興, 小林 悦子

神経研究所 RI 施設におけるこの10年間におけるラジオアイソトープ使用の特徴

小林 悦子, ○今澤 正興

11:55~ 写真撮影

13:30~14:15 診断研究部

体性感覚野バレル領域における皮質マップ形成機構

○大崎 加奈枝, 大隅 典子 (東北大学), 中村 俊

発達期マウスバレル皮質に存在するサイレントシナプスの活性化に於ける BDNF の作用機構

○伊丹 千晶, 木村 文隆 (大阪大学), 津本 忠治 (大阪大学), 中村 俊

海馬神経細胞内シグナル伝達における Ras / ERK 系の機能

○飯田 直幸, 濤川 一彦, 木山 博資 (旭川医科大学), 中村 俊, 服部 成介

14:15~15:00 免疫研究部

PO +/-マウスにおける胸腺内 P0発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進

○宮本 勝一, 三宅 幸子, 山村 隆

多発性硬化症寛解期における末梢血 NK 細胞の NK2 偏倚

○高橋 和也, 三宅 幸子, 近藤 誉之, 山村 隆

15:00~15:45 遺伝子疾患治療研究部

mdx マウス骨格筋における utrophin の発現増強に対するサイトカインの関与

○藤森 圭太, 山本 寛二, 鈴木 友子, 田村 哲生, 湯浅 勝敏, 武田 伸一

アデノ随伴ウイルスベクターを用いた骨格筋への遺伝子導入

○坂本 美喜, 湯浅 勝敏, 鈴木 友子, 武田 伸一

15:45~16:30 遺伝子工学研究部

神経回路形成を制御する遺伝子のショウジョウバエを用いた異所発現スクリーニング

○織原 美奈子, 齊藤 麻衣, 浜 千尋

プレセニン結合タンパク (PBP) のアルツハイマー病への関与

○木村 英雄

新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

○木村 英雄

16:30~17:15 微細構造研究部

Danon 病は, 原発性 LAMP-2欠損症である

○西野 一三, 山本 彩香, 村山 久美子, 植松 富美枝, 埜中 征哉, Michio Hirano (コロンビア大学), Salvatore DiMauro (コロンビア大学)

乳児型「酸性マルターゼが正常なリソソーム性糖原病」は Danon 病でない

○山本 彩香, 西野 一三, 村山 久美子, 植松 富美枝, 埜中 征哉

17:45~ 懇親会



---

## II 研究業績

---

# 1. 疾病研究第一部

## I. 研究部の概要

### 1) 研究目的

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，なら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 マイクロアレイの作成に着手しており，情報技術革新の疾病研究への導入を始めている．

### 2) 研究者の構成

(部長) 荒畑喜一(平成12年12月20日没)

(室長) 林 由起子

(研究員) 塚原俊文

(併任研究員) 浅田知栄，斎藤深美子，春原経彦

(流動研究員) 松村 剛，田川一彦，Adel Ben Ali DRISS，伏見和郎，川邊清一，計良陽子

(センター研究員) 後藤加奈子，柴田ゆり

(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

(研究生見習) 米山祥平

(外来研究員) 野口 悟

(外来研究補助員) 小川 恵，藤田雅子，西山章代，黒川留美，本間聖子

(研究費雇上) 光村征子，越阪部勝江

## II. 研究活動及び研究紹介

筋ジストロフィー/ミオパチーは，臨床医学的に重要な研究テーマであるのみならず，細胞生物学的立場からも，普遍的な疑問に対する回答を与えうる疾患モデルの一つである．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，表現型との関わりにも，かなりの知見が集積してきた．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こない．筋ジストロフィー/ミオパチーは単一の疾患ではなく，遺伝形式，遺伝子座，罹患筋の分布などにより多くの病型に分類されている．原因も相次いで明らかにされてきており，たとえばドゥシェンヌ/ベッカー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，筋細胞膜関連分子（ジストロフィン，サルコグリカン，ジスフェルリン，カベオリン-3）や，タンパク質分解酵素（カルパイン3），先天性筋ジストロフィー/ミオパチーにおける細胞外マトリックス分子（メロシン）や，その受容体（インテグリン），エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー（EDMD）や，眼咽頭型筋ジストロフィーにおける核内膜および核内分子（エメリン，ラミンA/C，PABP 2）等の異常を列挙することができる．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，いかなる過程を経て，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細胞障害過程に関与する一連の機能分子とみなし，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 マイクロアレイの開発研究を実施してきた．これらの成果は研究業績に記すとおりである．この

中で、今年度注目された分野は、眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) の原因遺伝子産物、ポリ A 結合タンパク質2(PABP2)が核内封入体に集積していること、PABP2は RNA のポリ A テールを伸長し、またその長さを調節するという、これまでに知られていた知見のみならず、筋細胞においては、SKIP とともに転写因子である MyoD に結合し、筋分化促進に働くことを見いだした。また、先天性筋ジストロフィーの研究においては、メロシン欠損型で生直後に著しい筋細胞障害が引き起こされること、筋細胞障害過程には壊死のみならず、アポトーシスも関与していること、この変化が早期からの強いジストロフィー変化に結びついている可能性を報告した。また、福山型先天性筋ジストロフィーにおいては、 $\alpha$ ジストログリカンの二次的欠損が生じることから、タンパク質の糖鎖修飾の異常が、筋病理形成にきわめて重要な役割を果たしていることを見いだした。肢帯型筋ジストロフィーの研究では、2A 型の原因遺伝子産物であるカルパイン3の活性消失型変異マウスを作成し、筋障害を引き起こすことを報告した。また2B 型ならびに三好遠位型ミオパチーの原因遺伝子産物であるジスフェルリンが筋細胞膜に局在することを報告し、また遺伝子変異を同定し、現在もさらに解析を進めている。そして筋ジストロフィーの原因タンパク質の発現解析を簡便におこない、有効な診断方法となるミニマルチプレクスウエスタンブロット法の開発をおこなった。また、DNA マイクロアレイの作成も予定通り順調に進んでおり、今後様々な筋疾患における応用が期待される。

### Ⅲ. 社会的活動

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、革新的技術開発研究推進費補助金補助事業 (塚原) および COE 研究等へ参加している。また、諸外国との世界筋肉病学会 (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)、アジア・オセアニア筋疾患研究センター (AOMC) などにおいても積極的役割を果たしている。

(室長 林 由起子)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Endo A, Motonaga K, Arahata K, Harada K, Yamada T, Takashima S: Developmental expression of myotonic dystrophy protein kinase in brain and its relevance to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 100: 513-520, 2000
- 2) Uyama E, Tsukahara T, Goto K, Kurano Y, Ogawa M, Kim YJ, Uchino, M, Arahata K: Nuclear accumulation of expanded PABP2 gene product in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 23: 1549-1554, 2000
- 3) Tagawa K, Taya C, Hayashi YK, Nakagawa M, Ono Y, Fukuda R, Karasuyama H, Toyama-Sorimachi N, Katsui Y, Hata S, Ishiura S, Nonaka I, Seyama Y, Arahata K, Yonekawa H, Sorimachi H, Suzuki K: Myopathy phenotype of transgenic mice expressing active site-mutated inactive p94 skeletal muscle-specific calpain, the gene product responsible for limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Hum Mol Genet* 9: 1393-1402, 2000
- 4) Nakagawa M, Matsuzaki T, Suehara M, Kanzato N, Takashima H, Higuchi I, Matsumura T, Goto K, Arahata K, Osame M: Phenotypic variation in a large Japanese family with Miyoshi myopathy with nonsense mutation in exon 19 of dysferlin gene. *J Neurol Sci* 184: 15-19, 2001
- 5) Sakaki M, Koike H, Takahashi N, Sasagawa N, Tomioka S, Arahata K, Ishiura S: Interaction between Emerin and nuclear lamins. *J Biochem* 129: 321-327, 2001

- 6) 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 as a basis for understanding sarcoglycanopathy. Hum Mol Genet 9: 1033-1040, 2000
- 7) Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Ozawa E: A sarcoglycan-dystroglycan complex anchors DP116 and utrophin in the peripheral nervous system. Hum Mol Genet 9: 3091-3100, 2000
- 8) Wakabayashi-Takai E, Noguchi S, Ozawa E: Identification of myogenesis-dependent transcriptional enhancers in promoter region of mouse g-sarcoglycan gene. Eur J Biochem 268: 948-957, 2001

## (2) 総説

- 1) Arahata K: Muscular dystrophy. Neuropathology 20: S34-S41, 2000
- 2) Nagano A, Arahata K: Nuclear envelope proteins and associated diseases. Current Opinion in Neurology 13: 533-539, 2000
- 3) 荒畑喜一: ミトコンドリア脳筋症 (MEM) 総合臨牀 49: 653-654, 2000
- 4) 荒畑喜一: 周期性四肢麻痺 臨床医 増刊号 26: 835-836, 2000
- 5) 林 由起子, 荒畑喜一: 筋ジストロフィー Year note 2001 1473-1481, 2000
- 6) 塚原俊文, 荒畑喜一: 筋ジストロフィー“原因遺伝子と病態の関連性” 遺伝子医学 5: 83-88, 2001

## (3) その他

- 1) 杉田秀夫, 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報告書, 2000

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Arahata K, Minami N, Hayashi YK, Ogawa M: Limb-girdle Muscular Dystrophy (LGMD) in Japan 1st Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Workshop, 1.20, 2001
- 2) Hayashi YK: Pathomechanism of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. A workshop on muscular dystrophy, Perspectives to studies on myogenesis and therapeutics of muscular diseases in 21st century Kyoto, 3.22, 2001
- 3) Tsukahara T: Development of human muscle cDNA microarray and analysis of gene expression profile. A workshop on muscular dystrophy, Perspectives to studies on myogenesis and therapeutics of muscular diseases in 21st century Kyoto, 3.22, 2001
- 4) Arahata K, Hayashi YK, Kikuchi T, Sasaoka T, Nonaka I, Ozawa E: The benefits of animal models of muscular diseases. World Muscle Society, 5th Congress, White River, South Africa, 6.28, 2000
- 5) Hayashi YK: New insight in the molecular pathomechanism of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. 85th ENMC International Workshop / 1st Workshop of the Myocluster project: GENRE Naarden, The Netherlands, 10, 27, 2000
- 6) Hayashi YK: Protein interactions and modification in the basal lamina. 85th ENMC International Workshop / 1st Workshop of the Myo cluster project: GENRE Naarden, The Netherlands, 10.28, 2000

(2) 国際学会

- 1) Winokur ST, Masny PS, Maarel SV, Figlewicz DA, Arahata K, Flanigan K: Expression profiling of 4q35/10q26 transcripts in FSHD using cDNA microarrays. The American Society of Human Genetics 50th Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A, 10.4,2000
- 2) Tsukahara T, Tsujino S, Ogawa M, Nishiyama A, Fujita M, Kurokawa R, Hayashi YK, Arahata K: Differential gene expression analysis in Emery-Dreifuss muscular dystrophy using cDNA microarrays. The American Society of Human Genetics 50th Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A, 10.4,2000
- 3) Kazakov V, Rudenko D, Sugita H, Goto K, Arahata K: Facioscapulohumeral muscular dystrophy, type 2 (FSLD2) (the same as a facioscapulohumeral form of FSHD) in Russian families. Clinical aspects of the phenotype / genotype. Preliminary data. The Third International Conference on the Cause and Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Lister Hill Auditorium, NIH, U.S.A, 5.8,2000
- 4) Yamanaka G, Arahata K: Unusual phenotypes of 4q35-FSHD. The Third International Conference on the Cause and Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Lister Hill Auditorium, NIH, U.S.A, 5.8,2000
- 5) Goto K, Arahata K: Somatic mosaicism in de novo FSHD families. The Third International Conference on the Cause and Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Lister Hill Auditorium, NIH, U.S.A, 5.8,2000
- 6) Matsumura T, Arahata K: Comparison with different ethnic populations for 4q;10q subtelomeric translocations: Results of the *Bgl* II / *Bln* I dosage test. The Third International Conference on the Cause and Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Lister Hill Auditorium, NIH, U.S.A, 5.8,2000
- 7) Tsukahara T, Nagasawa H, Arahata K: Development of human muscle cDNA microarray and analysis of gene expression profile. A Keystone Symposium, The Impact of Genomics on Drug Discovery and Development; Hilton of Santa Fe, New Mexico, 2.4,2001

(3) 一般学会

- 1) 塚原俊文, 辻野精一, 荒畑喜一: cDNA マイクロアレイによる Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) 発現遺伝子の解析 第73回 日本生化学会大会 横浜, 10.13, 2000
- 2) 塚原俊文, 黒川留美, 西山章代, 藤田雅子, 荒畑喜一: ヒト筋 cDNA microarray の開発と発現遺伝子動態の解析 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 3) 野口 悟, 若林-高井恵理子, 笹岡俊邦, 小沢鉄二郎: Tg マウスを用いた  $\gamma$ -サルコグリカンの発生期における発現の解析 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 4) 伏見和郎, 三原浩一郎, 塚原俊文, 荒畑喜一, 玉置大器: ATBF1 と Neurogenin 1 による Neuro D 2 promoter の活性化とその作用機序 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.14, 2000
- 5) Kim YJ, Noguchi S, Hayashi YK, Tsukahara T, Shimizu T, Arahata K: The product of an oculopharyngeal muscular dystrophy gene, poly (A) binding protein 2 interacts with SKIP and regulates expression of muscle-specific genes. 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 6) 小松雅明, 大隅典子, 中村 俊, 荒畑喜一, 塚原俊文: TASR / NSSR 遺伝子の発現部位解析 第2回日本 RNA 学会年会 東京, 8.1, 2000

- 7) 田川一彦, 多屋長治, 林 由起子, 脊山洋右, 米川博通, 反町洋之, 鈴木絃一, 荒畑喜一: 骨格筋特異的カルパインである P94 の不活性変異性を発現するトランスジェニックマウスの筋疾患的な表現型 第73回 日本生化学会大会 横浜, 10.12, 2000
- 8) 林 由起子, 松村 剛, 南 成祐, 埜中征哉, 荒畑喜一: 肢帯型筋ジストロフィーにおける dysferlin の免疫組織化学的検討 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 9) 織茂智之, 後藤加奈子, 林 由起子, 小沢英補, 埜中征哉, 荒畑喜一: 4q35- 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) における骨格筋障害の病態機序の検討 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 10) 古城 徹, 荒畑喜一: プレクチン欠損症 (PD) の骨格筋画像と臨床所見の対比 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 11) 山中 岳, 後藤加奈子, 荒畑喜一, 船越政範, 宮島 祐: 舌萎縮を伴った顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の分子遺伝学的検討 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 12) 永野 敦, 後藤加奈子, 塚原俊文, 荒畑喜一, 内海裕也: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーにおける emerin 遺伝子異常と表現型の検討 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 13) 松村 剛, 林 由起子, 山中 岳, 永野 敦, 荒畑喜一: 日本人三好ミオパチー (MM) における dysferlin の分子遺伝学的検索 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000

#### (4) その他

- 1) 塚原俊文, 荒畑喜一: ヒト cDNA microarray を用いた筋疾患の分子病理学的解析 第2回先端技術セミナー, 東京, 6.14, 2000

### 3. 班会議発表

- 1) 田川一彦, 小川 恵, 計良陽子, 松村 剛, 山中 岳, 後藤加奈子, 林 由起子, 荒畑喜一: LGMD におけるマルチプレックスウエスタンブロット法の活用 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平成12年度班会議, 東京, 12.1, 2000
- 2) 林 由起子, 小川 恵, 埜中征哉, 石原傳幸, 荒畑喜一: FCMD における筋細胞障害過程の新知見 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平成12年度班会議, 東京, 12.1, 2000
- 3) 内野 誠, 宇山英一郎, 日野洋健, 前田 寧, 後藤加奈子, 荒畑喜一: 眼咽頭筋ジストロフィーと類縁疾患—比較検討から新たな病型へ— 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平成12年度班会議, 東京, 12.1, 2000
- 4) 石浦章一, 榎 真代, 笹川 昇, 荒畑喜一: エメリンに結合する2種類のタンパク質 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平成12年度班会議, 東京, 12.1, 2000
- 5) 青木正志, 高橋俊明, 水野資子, 小野寺好明, 日沼雄二, 堅山真規, 近藤恵美, 中井博史, 鴻巣 武, 斎藤 博, 埜中征哉, 荒畑喜一, 糸山泰人: 日本人三好型遠位型筋ジストロフィーに多くみられる dysferlin 遺伝子変異とその臨床的特徴 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平成12年度班会議, 東京, 12.1, 2000
- 6) 青木正志, 堅山真規, 関口すみれ子, 志賀裕正, 糸山泰人, 林 由起子, 荒畑喜一, 西野一三, 埜中征哉: 特異な筋萎縮分布を呈し、カベオリン3の異常が認められた distal myopathy 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平



成12年度班会議，東京，12.1，2000

- 7) 桃井 隆，神保 敦，江頭 潤，高鹿依子，林 由起子，荒畑喜一，糸長伸能，山形崇倫，  
桃井真里子：脳型ジスフェリンと細胞死 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法開発に関する研究」班平成12年度班会議，東京，12.2，2000
- 8) 塚原俊文：神経特異的に発現する新規 SR タンパク質、NSSR 1 および 2 の機能と生理的役割  
文部省特定領域研究 (A)「RNA 動的機能の分子基盤」班会議 東京，7.31，2000

## 2. 疾病研究第二部

### I. 研究部の概要

疾病研究第二部においては、知的障害、脳性麻痺その他の脳の器質的又は機能的異常に起因する発達障害に対して主として神経学的及び生物学的研究を行っている。同じ対象疾患を扱いながら、主として神経生理学的、心理学的に研究をしている精神保健研究所知的障害部（加我牧子部長、稲垣真澄室長）が、併任研究員として当研究部の活動に参加している。

具体的には、病因として胎児環境や周産期における外因（薬物、胎児感染、分娩時低酸素など）と各種の脳形成障害や代謝性脳障害などを起こす内因（遺伝子異常、染色体異常など）を取り扱い、その病態を主に生化学的、病理学的に研究し、新たな治療法や予防法の開発を目指している。

研究者としては、部長の後藤雄一、久保田健夫室長、伊藤雅之研究員が研究テーマの中核となり個別の研究を進めると同時に、それぞれがもつ得意な研究手法を用いて共同研究も進めている。また、本年度から始まったミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」において、当研究部ではアルツハイマー病患者のミトコンドリア DNA 多型の解析を行うとともに、試料の収集や同意に関する倫理面を後藤が担当し、また遺伝カウンセリングを久保田、後藤（ともに武蔵病院併任医師）が担当している。このプロジェクト研究を推進させるために武蔵病院 2 号館 2 階が改修され、平成13年3月にゲノム解析センターとして運用が開始された。また、本プロジェクトの性格上多くの研究補助者を必要とし、武蔵病院で働く10名が外来研究補助員として当部に所属している。

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

担当者：後藤雄一、宗像可枝、赤沼 順、小牧宏文、須藤 章、三牧正和、井手口博、佐藤 史

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。後藤は、武蔵病院臨床検査部 DNA 診断・治療室と共同して、その病因としてのミトコンドリア DNA 異常、核 DNA 変異を精力的に研究してきた。本年度の成果として、Leigh 脳症患者に存在する13513変異の研究、核 DNA 上に存在するミトコンドリア DNA 類似配列の除外方法の確立、組織内のミトコンドリア DNA 量の新しい測定法、全ミトコンドリア DNA のハイスループット配列決定法の確立、欠失ミトコンドリア DNA をもつモデルマウスの作製（筑波大学林純一教授との共同研究）等を行った。

#### 2) レット症候群における X 染色体不活化の臨床像に与える影響に関する研究

#### 3) ターナー症候群における環状 X 染色体の不活化不全が臨床像に与える影響に関する研究

担当者：久保田健夫

平成12年7月に着任した久保田は、自身が確立したメチレーション PCR 法を応用し、上記研究を行っている。レット症候群では原因遺伝子として同定された MeCP2 と X 染色体不活化の関係を検討し、ターナー症候群では環状 X 染色体の不活化不全の程度と精神運動発達遅滞の重症度が相関することを示した。

#### 4) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之、元永耕三、花房由季子、加我牧子、稲垣真澄、福水道郎、武井章人

高嶋前部長（現神経研究所長）時代の研究を継続し、ダウン症候群などの奇形症候群、早老症をきたす疾患（ウェルナー症候群など）、周産期低酸素性脳症、神経セロイドリポフスチノーシスなどの発達期脳障害をきたす疾患の病因・病態解析研究を行っている。

### III. 社会的活動

#### 1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は、ミトコンドリア病患者家族の会が主催する勉強会（平成13年5月27日、国立小児病院）で、ミトコンドリア病の解説と質疑応答を行った。また、厚生労働省厚生科学研究子ども家庭総合研究事業の「小児運動性疾患の介護等に関する研究」班の援助で、患者とその家族及び一般向けのパンフレット「ミトコンドリア病（病気の理解とよりよい生活のために）」を作成し、ミトコンドリア病患者家族の会やミトコンドリア病患者を診療している医師及び、全都道府県庁の保健行政担当課を通じて全国の保健所へ配布した。

## 2) 専門教育面における貢献

後藤は、日本人類遺伝学会の遺伝医学セミナー実行委員として、平成12年9月8日～10日にホテル浦島（東京）で行われた第10回セミナーを開催した。当センター武蔵病院小児神経科レジデント、精神保健研究所の研究生などを含む約200名の医師、パラメディカルの参加があり、盛況であった。また、後藤は、日本小児神経学会の教育委員として、平成12年11月3日～5日にロゴス湘南で行われた第30回セミナーを開催し、当センター武蔵病院小児神経科レジデント6名を含む多くの若い小児神経科医が参加した。また、名古屋地区の小児科医、神経内科医が集まる「筋疾患のつどい」（平成12年6月23日）と小児神経学会近畿地方会（平成12年10月28日）にて、ミトコンドリア病についての特別講演を行った。

## 3) 神経研の研修の主催

武蔵病院の埜中院長が当研究所微細構造研究部と共催する筋病理セミナーで、「ミトコンドリア病」の講義を行った。また、武蔵病院小児神経科主催の小児神経セミナーで、「遺伝子診断の初歩」の講義を行った。

## 4) 保健医療行政・政策に関連する研究・調査、委員会への貢献

特になし

## 5) センター内における臨床的活動

後藤は、武蔵病院の併任医師として不定期に患者を診療している。特に、外部からの遺伝に関する相談を受け付けており、東京大学小児科、沖縄海軍病院などから患者の紹介があった。また、平成13年度から遺伝カウンセリング外来を本格的に稼働させるための準備を行った。伊藤は、武蔵病院臨床検査部の医師（併任）として、特に小児神経筋疾患患者の剖検を院内・院外で行っている。

## 6) その他

武蔵病院 DNA 診断・治療室では、筋疾患の病理学的・生化学的・分子遺伝学的診断サービスを行ってきており、そこで検査された患者試料は、重要な研究資源として当研究所の研究に使用されてきた。しかし、昨今の遺伝子解析研究における倫理面での配慮の必要性から、説明と同意（インフォームド・コンセント）についてさらに厳密な手続きを必要としている。後藤は、ミレニアム・プロジェクト研究および筋/脳の実験用資源確保（リサーチ・リソース・ネットワーク）における倫理問題に関して、申請書起案を行うとともに、申請者として当センター倫理審査委員会での審議に関与した。この倫理問題は、今後の研究所における遺伝子解析研究に重大な影響を与えるものとして、慎重かつ真剣な取り組みが必要である。

（部長 後藤 雄一）

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Sugimoto J, Shimohira M, Ozawa Y, Matsubara M, Yamamoto H, Goto Y, Nonaka I: A patient with mitochondrial myopathy associated with isolated succinate dehydrogenase deficiency. Brain Dev 22: 158-162, 2000
- 2) 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)<sub>11</sub> in PABP2 gene. *Neuromusc Disord* 10: 173-177, 2000
- 3) Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith J R, Kosaki K: Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. *Am J Hum Genet.* 67: 476-482, 2000
  - 4) Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y: Psychosis and progressing features of mitochondriopathy. *Neurology* 55: 600-601, 2000
  - 5) Inoue K, Nakada K, Ogura A, Isobe K, Goto Y, Nonaka I, Hayashi J-I: Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nature Genet* 26:176-181, 2000
  - 6) Ishikawa Y, Goto Y, Ishikawa Y, Minami R: Progression in a case of Kearns-Sayre syndrome. *J Child Neurol* 15: 750-755, 2000
  - 7) 大矢 寧, 瀬川昌巳, 小川雅文, 後藤雄一, 埜中征哉, 川井 充: ミトコンドリア異常をともなった先天性ネマリンミオパチーの1成人例. *臨床神経学*40: 452-458, 2000
  - 8) 井上雄吉, 後藤雄一: 網膜色素変性症を伴いミトコンドリア DNA T8993C 変異を認めたミトコンドリア脳筋症. *神経眼科* 17: 306-314, 2000
  - 9) Qin J, Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: A novel migration-related gene product, doublecortin, in neuronal migration disorder of fetuses and infants with Zellweger syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 100: 168-173, 2000
  - 10) Inage YW, Itoh M, Wada K, Hoshika A, Takashima S: Glutamate transporters in neonatal cerebellar subarachnoid hemorrhage. *Pediatr Neurol* 23: 42-48, 2000
  - 11) Tanaka F, Ozawa Y, Inage Y, Deguchi K, Itoh M, Imai Y, Kohsaka S, Takashima S: Association of osteopontin with ischemic axonal death in periventricular leukomalacia. *Acta Neuropathol (Berl)* 100: 69-74, 2000
  - 12) Ohyu J, Endo A, Itoh M, Takashima S: Hypocapnia under hypotension induces apoptotic neuronal cell death in the hippocampus of newborn rabbits. *Pediatr Res* 48: 24-29, 2000
  - 13) Meng SZ, Itoh M, Obonai T, Takashima S: Roles of glutamate transporter and receptors, poly (ADP ribose) polymerase, and transforming growth factor-beta1 in pontosubicular neuron necrosis. *J Child Neurol* 15: 362-369, 2000
  - 14) Qin J, Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: Immunohistochemical expression of doublecortin in the human cerebrum: comparison of normal development and neuronal migration disorders. *Brain Res* 863: 225-232, 2000
  - 15) Meng SZ, Ohyu J, Itoh M, Takashima S: Dopamine transporter and nitric oxide synthase in hypoxic- ischemic brain. *Pediatr Neurol* 22: 115-121, 2000
  - 16) Inage YW, Itoh M, Takashima S: Correlation between cerebrovascular maturity and periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 22: 204-208, 2000
  - 17) Itoh M, Suzuki Y, Akaboshi S, Zhang Z, Miyabara S, Takashima S: Developmental and pathological expression of peroxisomal enzymes: their relationship of D-bifunctional protein deficiency and Zellweger syndrome. *Brain Res* 858: 40-47, 2000
  - 18) Endo A, Motonaga K, Arahata K, Harada K, Yamada T, Takashima S: Developmental expression of myotonic dystrophy protein kinase in brain and its relevance to clinical phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)* 100: 513-520, 2000

- 19) Saito Y, Oka A, Mizuguchi M, Motonaga K, Mori Y, Becker LE, Arima K, Miyauchi J, Takashima S: The developmental and aging changes of Down's syndrome cell adhesion molecule expression in normal and Down's syndrome brains. Acta Neuropathol 100: 654-664, 2000
- 20) Muraki K, Sakura N, Ueda H, Kihara H, Goto Y: Clinical implications of duplicated mtDNA in Pearson syndrome. Am J Med Genet 98:205-209, 2001
- 21) Akanuma J, Muraki K, Komaki H, Nonaka I, Goto Y: Two pathogenic point mutations exist in the authentic mitochondrial genome, not in the nuclear pseudogene. J Hum Genet 45:337-341, 2000
- 22) Kurachi Y, Oka A, Mizuguchi M, Ohkoshi Y, Sasaki M, Itoh M, Hayashi M, Goto Y, Takashima S: Rapid immunologic diagnosis of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 54: 1676-1680, 2000
- 23) Kaga M, Shindo M, Kaga K: Long-term follow-up of auditory agnosia as a sequela of herpes encephalitis in a child. J Child Neurol 15:626-629, 2000
- 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. Thera. Res 21: 85-89, 2000
- 25) 武井章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德: 新生児けいれんモデルにおける低体温療法の神経保護作用機序～脳血流と脳酸素化状態からの検討～. 新生児誌36: 606-613, 2000
- 26) Fukumizu M, Kohyama J, Shimohira M, Ohsawa Y, Hasegawa T, Iwakawa Y: Central respiratory pauses of normal infants and children -developmental relationships with sigh and gross movement. Sleep 23: Supplement # 2A202-203 (abstract), 2000
- 27) Kohyama J, Hasegawa T, Shimohira M, Fukumizu M, Iwakawa Y: Rapid eye movement sleep in breath holders. J Child Neurol 15: 449-452, 2000
- 28) 小川達也, 須貝研司, 佐々木征行, 花岡繁, 福水道郎, 橋本俊顕: 重症心身障害児・者における嚥下機能と眼輪筋反射, MRI. 脳と発達 32: 497-501, 2000
- 29) Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H: Single-photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. Pediatr Neurol 23: 416-420, 2000
- 30) 須藤 章, 福水道郎, 須貝研司, 松本浩, 長澤哲郎, 小牧宏文, 花岡繁, 佐々木征行, 高嶋幸男, 林田哲郎: 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術, 扁桃摘出術で睡眠時閉塞性無呼吸が改善した Duchenne 型筋ジストロフィーの10歳男児例. 脳と発達 32: 352-357, 2000
- 31) 市原靖子, 佐々木順司, 菊地博達, 小澤真津子, 後藤雄一, 埜中征哉: 日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子症例 麻酔 49: 403-406, 2000

## (2) 著 書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病 領域別症候群シリーズ No.29: pp496-502, 医学書院, 東京, 2000
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病 新女性医学大系28 遺伝の基礎と臨床, pp240-246, 中山書店, 東京, 2000
- 3) 福水道郎, 高嶋幸男, 伊藤雅之: 癩痕脳回[Ulegyria]. 領域別症候群シリーズ(28 Pt 3): 632-635, 医学書院, 東京, 2000
- 4) 福水道郎, 伊藤雅之, 高嶋幸男: 癩痕脳回症, 日本臨床別冊, 領域別症候群シリーズ No.28, 神経症候群, 医学書院, 東京, 2000

(3) 総説

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリアミオパチー 神経研究の進歩 44: 243-251, 2000
- 2) Goto Y: Mitochondrial Myopathy, NeuroScience News 3: 46-50, 2000
- 3) Goto Y: Mitochondrial encephalomyopathy, Neuropathol 20: 82-84, 2000

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Goto Y: Clinical and molecular studies of mitochondrial disease, Plenary lecture, VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Cambridge UK, 9.16, 2000
- 2) Goto Y: Muscle biopsy: Procedures & laboratory aspects. Precongress Workshop, 4th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association (ASNA), Kuala Lumpur Malaysia, 3.22, 2001
- 3) Goto Y: Basic science research in neurology: Mitochondrial myopathy-from patient to patient, 4th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association (ASNA), Kuala Lumpur Malaysia, 3.24, 2001
- 4) Goto Y: Recent advances in genetics of muscle disorders, 4th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association (ASNA), Kuala Lumpur Malaysia, 3.24, 2001
- 5) Itoh M, Hanaoka S, Ohama E, Takashima S: Brainstem pathology and neurotransmitters in early infantile epileptic encephalopathy in comparison to those in the West syndrome, International symposium on the West syndrome and other infantile epileptic encephalopathies, Tokyo, 2.10, 2001
- 6) 後藤雄一, 小牧宏文, 桒中征哉：電子伝達系酵素異常症の病因と病態 第73回日本生化学会シンポジウム, 横浜, 10.12, 2000
- 7) 後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症研究の最近の進歩 小児神経学会近畿地方会特別講演, 豊中, 10.28, 2000
- 8) 白根聖子, 須藤章, 福水道郎, 須貝研司, 加我牧子：閉塞性無呼吸の改善に伴い, apneusis が消失した1例 第30回日本臨床神経生理学会学術大会サテライトシンポジウム B 小児誘発脳波談話会「発達と睡眠」, 京都, 12.13, 2000

(2) 国際学会

- 1) Goto Y, Nakada K, Inoue K, Ogura A, Isobe K, Nonaka I, Hayashi J-I: A novel mice with respiration defects by introducing deleted mtDNA into zygotes. 50th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Philadelphia USA, 10.6, 2000
- 2) Kosaki R, Suzuki T, Yoshihashi H, Goto Y, Matsuo N, Kosaki K: Human homology of the mouse imprinted gene Impact resides at pericentric region of chromosome 18 within the critical region for bipolar affective disorder. 50th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Philadelphia USA, 10.7, 2000
- 3) Kubota T, Wakui K, Watanabe Y, Yoshino M, Okamoto N, Kida T, Ohashi H, Fukushima Y: Severity of developmental delay is associated with the proportion of cells with functional X disomy in female patients with mosaic for small ring X chromosomes. 50th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Philadelphia USA, 10.6, 2000
- 4) Nozaki Y, Kubota T, Fukushima Y, Yamagata T, Mizuguchi M, Momoi MY, Nishimura G: A female case of osteopathia striata with cranial sclerosis showing markedly skewed X-chromosome inactivation. 50th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. Philadelphia USA,



10.4, 2000

- 5) Itoh M, Suzuki Y, Miyabara S: Developmental and pathological expression of peroxisomal enzymes: the relationship between D-bifunctional protein deficiency and Zellweger syndrome. 14th international congress of neuropathology, Birmingham UK, 9.6, 2000
- 6) Hachiya Y, Motonaga K, Itoh M, Ohkoshi Y, Hirayama A, Masuko T, Enomoto T, Takashima S: The immunohistochemical expression of BLM in developing human brain and visceral organs. XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham UK, 9.6, 2000
- 7) Fukumizu M, Kohyama J, Shimohira M, Ohsawa Y, Hasegawa T, Iwakawa Y: Central respiratory pauses of normal infants and children -developmental relationships with sigh and gross movement. 14th Annual Meeting of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society, Lasvegas USA, 6.19, 2000

(3) 一般学会

- 1) 井手口博, 後藤雄一, 埜中征哉: チトクローム c 酸化酵素欠損を伴った Leigh 脳症における SURF-1 遺伝子異常の検討 第103回日本小児科学会総会, 和歌山, 4.15, 2000
- 2) 池添浩二, 中川雅裕, 後藤雄一, 埜中征哉: ミトコンドリア脳筋症におけるアポトーシスの関与 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 3) 赤沼 順, 埜中征哉, 後藤雄一: 細胞内 mtDNA 量の新しい測定法とその応用 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 4) 久保田健夫, 涌井敬子, 福嶋義光, 渡辺順子, 芳野信, 岡本伸彦, 木田毅, 大橋博文: 環状 X 染色体モザイクを認める女性患者における発達の程度と機能性ダイソミー細胞の割合 日本人類遺伝学会第45回大会, 福岡, 10.26, 2000
- 5) 白水久男, 久保田健夫, 熊澤あずみ, 佐渡敬, 千々岩崇仁, 青木麻子, 末武勲, 三木裕子, 林正俊, 稲垣興一, 涌井敬子, 福嶋義光, 田島正一, 佐々木裕之: DNA メチル化酵素異常症: ICF 症候群における DNMT3B 遺伝子の変異解析 日本人類遺伝学会第45回大会, 福岡, 10.26, 2000
- 6) 石川雅世, 日高恵以子, 中山淳, 久保田健夫, 涌井敬子, 福嶋義光, 門脇幸子, 植田育也: SKY 法により解析できた15;22不均衡転座: 15q 近位部モノソミー(15pter-q15)および22q 近位部トリソミー(22pter-q13.1)を伴った成長障害の強い Prader-Willi 症候群の一例 日本人類遺伝学会第45回大会, 福岡, 10.26, 2000
- 7) 白水久男, 久保田健夫, 須田知賀子, 青木麻子, 三木裕子, 林正俊, 涌井敬子, 福嶋義光, 田嶋正二, 佐々木裕之: ICF 症候群における DNMT3B 遺伝子の変異解析 日本分子生物学会, 神戸, 12.13, 2000
- 8) 伊藤雅之, Becker LE: 周産期脳循環障害におけるアポトーシス発現に関する研究 第41回日本神経病理学会学術集会, 米子, 6.2, 2000
- 9) 伊藤雅之, 加我牧子, 高嶋幸男: 脳室周囲白質軟化におけるヒト視覚野のシナプス形成過程 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 10) 蜂矢百合子, 元永耕三, 伊藤雅之, 大越優美, 平山 文, 高嶋幸男: ヒト発達脳および臓器における BLM の発現 第41回日本神経病理学会学術集会, 米子, 6.2, 2000
- 11) 元永耕三, 伊藤雅之, 牧広利, 大野耕策, 小野寺一清, 後藤雄一, 高嶋幸男: ダウン症候群の脳発達異常に関する分子生物学的研究. 第6回国際先天異常学会連盟(IFTS)学会 第40回日本先天異常学会(ITS)学会, 松江, 7.1, 2000
- 12) 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: 低体温療法における

復温時の脳循環と一酸化窒素動態～新生仔けいれんモデルによる検討～ 第103回日本小児科学会，和歌山，4.14，2000

- 13) 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：新生仔脳障害モデルにおける低体温から復温時の脳酸素モニター 第7回NIROワークショップ，東京，6.7，2000
- 14) 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の急性期と慢性期における nitric oxide synthase (NOS) 阻害剤の神経保護作用 第45回日本未熟児新生児学会，新潟，11.3，2000
- 15) 福水道郎，伊藤雅之，高嶋幸男：全前脳胞症脳幹の形成異常に関する研究－上皮細胞の免疫組織化学的検討－ 第42回日本小児神経学会総会，大阪，6.9，2000
- 16) 神山潤，福水道郎，下平雅之，岩川善英，長谷川毅：泣き入りひきつけを呈した児の睡眠－1死亡例を含めた検討－ 第42回日本小児神経学会総会，大阪，6.9，2000
- 17) 須藤章，福水道郎，宮本健，富士川善直，長澤哲郎，花岡繁，佐々木征行，須貝研司，玉川公子：小児の睡眠時閉塞性無呼吸－睡眠ポリグラフと手術適応－ 第42回日本小児神経学会総会，大阪，6.8，2000
- 18) 山田謙一，福水道郎，佐久間啓，長澤哲郎，平山康浩，花岡繁，佐々木征行，須貝研司，神山潤：Septo-optic dysplasia における睡眠と内分泌機能 第42回日本小児神経学会総会，大阪，6.8，2000
- 19) 福水道郎，長澤哲郎，四俣一幸，佐々木征行，須貝研司，花岡繁，加我牧子，新井幸男：Eye closure sensitivity を呈する2例－脳波，視覚誘発電位による検討－ 第34回日本てんかん学会，東京，9.22，2000

#### (4) その他

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症の病因と病態 第24回筋疾患のつどい，名古屋，6.23，2000
- 2) 久保田健夫：食道がんにおける遺伝子のメチル化 金沢大学がん研究所セミナー，金沢，3.1，2001

### 3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一，久保田健夫：発達期脳機能障害をきたす疾患の遺伝子診断に関する研究 厚生労働省精神・神経疾患委託費「発達期における高次脳障害の病態解明研究」班会議，東京，11.30，2000
- 2) 後藤雄一，中田和人：ミトコンドリア脳筋症の遺伝子治療に関する基盤研究 厚生労働省精神・神経疾患委託費「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」班会議，東京，12.5，2000
- 3) 後藤雄一：リサーチ・リソース・ネットワークに関わるインフォームドコンセントのための承諾書及びそのガイドラインの作成 厚生科学研究費脳科学研究事業「Research Resource Network 研究」班会議，東京，1.12，2001
- 4) 後藤雄一：ミトコンドリア病患者のための生活ガイドラインの作成 厚生労働省厚生科学研究費子ども家庭総合研究事業「小児運動性疾患の介護等に関する研究」班会議，東京，1.20，2001
- 5) 後藤雄一，中田和人：ミトコンドリア脳筋症の遺伝子治療に関する基盤研究 筋ジストロフィー総合班会議，東京，1.19，2001
- 6) 稲垣真澄，昆かおり，堀本れい子，加我牧子，伊藤雅之：遺伝性難聴マウスの病態進展に関する研究 厚生省労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明研究」班会議，東京，11.29，2000
- 7) 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可塑性に関する免疫組織化学的検討 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明研究」班会議，東京，11.29，2000

### 3. 疾病研究第三部

#### I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、精神分裂病（分裂病）、躁うつ病などの機能性精神病の原因と病態を分子レベルで解明し、新しい治療・予防法を開発することを目的としている。本年度は、次のような構成で研究を進めた：部長（併任）西川 徹；室長 山本直樹；研究員 梶井 靖；流動研究員 村岡新一郎（4～8月）・土田英人（4～9月）；センター研究員 海野麻未；センター研究補助員 金田小幸・川口直恵・栗田雅子；外来研究員 村岡新一郎（9月より）・浅川路子；併任研究員 石井澄和・岩間久行・柏 淳・車地暁生・黒田安計・渋谷治男・林 しん治・三ツ汐洋；研究生 平岡秀一・土田英人（10月より）・櫻井新一郎；研究見習生 伊藤篤志・田浪将和。人事異動として、7月にセンター研究補助員の金田さんと川口さんが退職し、10月より流動研究員の土田君が京都府立医大精神医学教室に帰学して当部の研究生となった。一方、新たに、10月から東京医科歯科大学大学院の柏助手が併任研究員として、2月より同大学院の櫻井君が研究生として当部のプロジェクトに参加した。

#### II. 研究活動及び研究紹介

機能性精神病の分子病態を解明するため精神障害やそのモデルとなる動物の行動異常が発達に依存した発症あるいは変化を示すことに着目し基礎的発現あるいは精神異常発現薬・ストレス等に対する反応性が発達に伴って変化する脳内分子を探索している。また当研究部では NMDA 受容体型グルタミン酸受容体の 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ている。そこで内在性 D-セリンの代謝および機能の分子機構や機能性精神病の病態と関係および難治性症状の治療法開発への応用等について研究を進めている。

##### 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。現在までに、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 4 種の遺伝子をクローニングした。このうちの prt1 (PCP responsive transcript 1) は、抗精神病薬反応性の分裂病様症状を引き起こす覚醒剤やコカインでは誘導されないことから、抗精神病薬抵抗性の分裂病症状の発現に関与する可能性がある。そこで、本年度はさらに、ヒトゲノムにおける prt1 遺伝子の構造を明らかにし、分裂病患者における変化の解析を開始した。

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

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) MAP に応答する *mrt 1* のサブライスヴァリエントは、一つずつの PDZ および PX ドメインを備え、シナプスに存在する蛋白質をコードしていること、2) *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した条件では、Mrt 1 蛋白質の基礎的発現量が低下し MAP に対する反応性も消失すること等がわかり、Mrt 1 蛋白質の誘導がシナプス機能の変化をもたらすことにより逆耐性の形成に関与する可能性が示唆された。また、ヒトゲノムにおける *mrt 1* 遺伝子の構造を明らかにし、分裂病患者における変化の解析を開始した。

### 3) 脳において発達依存的な基礎的発現の変化を示す遺伝子と機能性精神病との関連に関する研究

RAP-PCR法を用いて、ラット大脳新皮質で発達に伴って基礎的発現が変化する遺伝子をスクリーニングし、成熟期に高い発現量を示すが幼若期にはほとんど発現しない CDCrel-1 septin 遺伝子の新規 mRNA を見出した。septin は GTPase モチーフを持つ分子の一群であり、細胞質分裂時に分裂溝に集積する中間系フィラメントとして同定された。しかし、CDCrel-1は成熟した脳において強い発現を示し、最近 v-SNARE である syntaxin への結合を介してシナプスにおける分泌制御に関与することが明らかになった。こうした特徴から、神経伝達制御に機能する可能性が高く、現在分裂病との関連を検討中である。

### 4) 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

内在性 D-セリンの代謝や機能に関連する分子群を明らかにする目的で、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に変化する遺伝子の探索を進めた。5種類クローニングしたうち、dsr1 (D-serine responsive transcript-1) 遺伝子についての詳細な解析が進み、2.1kb の mRNA が少なくとも細胞膜を1回貫通する蛋白をコードしており、脳の前脳部や精巣、肺、脾臓等に分布することがわかった。

## Ⅲ. 社会的活動

### 1) 厚生省精神・神経疾患研究委託費

西川は、平成12年度からスタートした、厚生省精神・神経疾患研究委託費の公募研究課題「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に関する研究」の主任研究者として、19名の分担研究者から構成される研究班の運営を行った。また、ヒューマンサイエンス財団の「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業」においても、内因性精神疾患の原因解明と治療法開発に関する研究班の主任研究者として加わって運営にあたり、5名の分担研究者とともに研究を進めた。

### 2) 神経・精神疾患専門指導医養成講習会

平成13年3月に開催された、医療研修推進財団の主催による神経・精神疾患専門指導医養成講習会に西川が講師として協力し、研修生を対象に精神分裂病に関する講義を行った。

### 3) 大学・大学院講義

自治医科大学の精神医学系統講義、神戸大学医学部の大学院特別講義に西川が非常勤講師として協力し、それぞれ6月と9月に精神分裂病に関する講義を行った。

(部長 西川 徹)

## Ⅳ. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Murata M, Kashiwa A, Oshima A, Umino A, Kurachi M, Nishikawa T: Nomifensine-induced c-fos mRNA expression in the discrete brain areas of the developing rat. *Neurosci Lett* 303: 99-102, 2001
- 2) Tsuchida H, Yamamoto N, Kajii Y, Umino A, Nishikawa T: Cloning of a d-serine-regulated transcript dsr-1 from the rat cerebral cortex. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 1189-1196, 2000
- 3) Toda S, Kajii Y, Sato M, Nishikawa T: Reciprocal expression of infant- and adult-Preferring transcripts of CDCrel-1 septin gene in the rat neocortex. *Biochem Biophys Res Commun* 273: 723-726, 2000

## (2) 著 書

- 1) Kajii Y, Toda S, Umino A, Nishikawa T: A molecular approach to identify essential factors for establishment of psychostimulant-induced behavioral sensitization. In Contemporary Neuropsychiatry (Proceedings of the 3rd International Congress of Neuropsychiatry), pp341-346, Springer-Verlag, 2001
- 2) 村岡新一郎, 西川 徹: VII. モデル動物のゲノム解析によるアプローチ. 臨床精神医学講座 S11 巻 精神疾患と遺伝, pp77-89, 中山書店, 東京, 2000

## (3) 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) 西川 徹, 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 川口直恵: 哺乳類脳における内在性 D-セリン. 日本神経精神薬理学雑誌 20: 33-39, 2000
- 4) 村岡新一郎, 西川 徹: 薬理学的精神分裂病モデル動物の分子病態. 特集「精神分裂病へのアプローチ～次世代への展望～」. 分子精神医学1: 19-26, 2000
- 5) 西川 徹: 精神分裂病の分子メカニズムを探る 脳 213: 171-176, 2000
- 6) 柏 淳, 西川 徹: グルタミン酸と精神疾患 Brain Medical 12: 181-186, 2000

## (4) その他

- 1) 平岡秀一, 梶井 靖, 海野麻未, 金井小幸, 村岡新一郎, 黒田安計, 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 32: 17-22, 2000

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 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, 2001
- 2) 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12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, 2001
- 3) Kajii Y, Hiraoka S, Fujiyama K, Muraoka S, Toda S, Nishikawa T: Psychostimulant-Induced Behavioral Sensitization and A Novel Rst Gene MRT1. The 3rd International Congress of Neuropsychiatry. 4.11, 京都, 2000
- 4) Nishikawa T, Tsuchida H, Umino A, Kawaguchi N, Yamamoto N: NMDA Receptors and Endogenous D-Serine. Implications for a Novel Pharmacotherapy for Schizophrenia. The 3rd International Congress of Neuropsychiatry. 4.13, 京都, 2000
- 5) Nishikawa T: A pharmacological approach to the molecular mechanisms of schizophrenia. 理化学研究所脳科学総合研究センター BSI Forum, 5.8, 2000
- 6) Nishikawa T: A molecular pharmacological approach to the pathophysiology of schizophrenia. Annual Meeting: Society of Biological Psychiatry, Chicago USA 5.13, 2000
- 7) 西川 徹: 精神分裂病の神経伝達異常と新しい治療法の開発, 第3回多摩精神科臨床研究会, 5.24,

2000

- 8) 西川 徹：精神分裂病. 自治医科大学特別講義, 栃木, 6.13, 2000
- 9) 西川 徹：精神分裂病症状の発現機序の分子薬理学的解析. 第276回精神研セミナー, 東京, 6.26, 2000
- 10) 西川 徹：精神分裂症. ヒューマンサイエンス振興財団 将来動向調査ワーキンググループ勉強会, 7.21, 2000
- 11) 西川 徹：神経化学からみた精神分裂病について. 神戸大学医学部 特別講義, 神戸, 9.27, 2000
- 12) 梶井 靖, 村岡新一郎, 藤山 航, 平岡秀一, 橋本隆紀, 金田小幸, 海野麻未, 西川 徹：逆耐性現象における神経回路機能変化に関する分子生物学的解析. 第30回日本神経精神薬理学会年会, 仙台, 10.27, 2000
- 13) Nishikawa T, Umino A, Kajii Y, Hashimoto T, Hiraoka S, Fujiyama K, Muraoka S, Kuroda Y: Molecular basis of behavioral sensitization: Implication for stimulant-induced psychosis and schizophrenia. International Conference on the Stimulant-Induced Psychosis, Sendai, 3.30, 2001
- 14) Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T: Cloning and expression of methamphetamine-responsive transcript 1: A novel candidate gene involved in behavioral sensitization. International Conference on the Stimulant-Induced Psychosis, Sendai, 3.31, 2001
- 15) Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S, Sato M, Nishikawa T: Effects of psychostimulants on expression of *mrt1*, *arc* and *homer la* in the cerebral cortex of the behaviorally sensitized rats. International Conference on the Stimulant-Induced Psychosis, Sendai, 3.31, 2001

(2) 国際学会

- 1) Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Kaneda K, Nishikawa T: A novel rat gene *mrt1* expressed in neurons are responsive to psychostimulants in a dopamine D1 receptor-dependent manner. 30th Annual Meeting: Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 10.5, 2000
- 2) Yasuda S, Yasukochi Y, Takashima S, Nishikawa T: Sox11 mRNA is transported from nuclei dendrites and translated in dendrites of cultured neurons. 30th Annual Meeting: Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 10.6, 2000

(3) 一般学会

- 1) 村岡新一郎, 梶井 靖, 西川 徹：メタンフェタミンに対する *mrt 1* の応答は D-1 受容体に依存する. 第22回日本生物学的精神医学会, 東京, 4.1, 2000
- 2) 平岡秀一, 梶井 靖, 西川 徹：Phencyclidine および各種向精神病薬投与時における 97kDa Synapse-Associated 遺伝子の発現. 第22回日本生物学的精神医学会, 東京, 4.1, 2000
- 3) 山本直樹, 富田 麗, 海野麻未, 金田小幸, 川口直恵, 岩間久行, 土田英人, 西川 徹：大脳皮質シナプトソーム分画における [3H] D-セリンの取り組みと放出の解析. 第43回日本神経化学会, 金沢, 10.18, 2000
- 4) 梶井 靖, 村岡新一郎, 藤山 航, 平岡秀一, 海野麻未, 西川 徹：PDZ タンパク質をコードする新規ラット遺伝子 *mrt 1* の同定：メタンフェタミン逆耐性への関与. 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.14, 2000

### 3. 班会議発表

- 1) 村岡新一郎, 梶井 靖, 平岡秀一, 藤山 航, 海野麻未, 西川 徹: 精神分裂病の発症および再燃に関する遺伝子の検索. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「新しい診断・治療法の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」班, 平成12年度研究報告会, 東京, 12.19, 2000
- 2) 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 海野麻未, 黒田安計, 柏 淳: 乱用薬物による脳機能障害の分子機構の解明. 厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)「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12年度研究報告会, 東京, 2.1, 2001

### 4. その他

- 1) 西川 徹, 平岡秀一, 梶井 靖, 海野麻未, 村岡新一郎, 黒田安計: Phencyclidine に発達依存的応答を示す遺伝子の抗精神病薬反応性. 第33回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.15, 2000

## 4. 疾病研究第四部

### I. 研究部の概要

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。人事面に関しては今年度新たに竹田さん、湯田君、西川さん、櫻井さん、滝澤君が参加した。また、外来研究員の鈴木君が10月に任期を終えて帰社し、流動研究員の西郷君は9月にユタ大学に留学した。研究生（北海道大学大学院生）の原田さんは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。西郷君は長寿科学振興財団の第1回若手研究者奨励賞を、原田君、原田さんはそれぞれ HFSP 長期フェローシップ、上原記念生命科学財団の上原フェローシップを受賞した。

平成13年3月現在の研究者の構成は以下の通りである。

部長 和田圭司；室長 関口正幸，前野浩巳；流動研究員 櫻井省花子；COE 研究員 山田一之，李 航；員研究員 吉田瑞子；外来研究員 和田恵津子，王 玉来，小坂 仁，青木俊介，湯田和洋，西川香里；STA フェロー 孫 英傑；外来研究補助員 青木公三子；研究生 竹田礼子，大澤由記子，竹尾仁良，原田高幸，原田知加子，上地さり，滝澤修一，原 洋子；センター研究助手 木内美子，志鎌昌子，岡本由紀子。

### II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患委託費のほか厚生科学研究費補助金，文部省科学研究費補助金，科学技術振興調整費など競争の原理に基づく外部研究資金を複数導入し，研究を展開した。また，今年度から和田は小澤名誉所長のあとを継ぎ中核的研究拠点（COE）育成プロジェクトの責任者として COE に携わる部全体の研究を総括し中間評価を受け，COE 育成委員会から高い評価を受けた。

疾病研究第四部における個々の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 hydrolase 1 (UCH-L1) の遺伝子の欠失であることを突き止めた昨年度の成果にもとづき神経変性におけるユビキチンシステムの重要性を追求する研究を展開した。ユビキチンシステムと神経変性の関連性を直接的に示したわれわれの研究は内外の研究者から高く評価されている。これまでの分子生物学にくわえ生化学・細胞生物学を取り入れ，今年度は総合的な研究の展開をめざした。ユビキチンシステムから見た神経変性機序を今後2，3年の間に明らかにしていきたいと考えている。本プロジェクトには王君，小坂君，青木俊君，西郷君を中心に李君，櫻井さん，西川さん，湯田君，青木公さん，竹田さん，大澤さん，滝澤君，原さん他多数が参加し，モデル動物開発部とも一部共同研究を行った。なお，今年度発足したミレニアムプロジェクトについてはこの UCH-L1 遺伝子を中心に SNP 解析を行った。gad マウスの有用性は国内外の認めるところであり，多数の内外研究機関との共同研究も進行した。

2) 脳・神経系の再生医学的研究：原田高君，原田知さんが中心となり光変性網膜をモデルにして，ミクログリア・アストログリア・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昨年度に続き進行した。成果の一部は Neuron 誌に報告された。また青木俊君，李君，原さんは旭川医科大学山木教授（現，大阪市立大学）との共同研究で新規神経再生関連遺伝子を見出しアポトーシスの新しい機序を発見しただけでなく，そのノックアウトマウスの開発や細胞生物学的機能解析を行った。

3) 神経疾患の新規治療薬の開発：関口室長，竹尾君，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，の解析が昨年度に引き続き進行し脳血管障害後の記憶障害改善作用



を動物レベルで見いだした。

4) 神経ペプチド受容体研究：前野室長，山田君，和田恵さん，孫さん，青木公さん，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ノックアウト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情動行動の異常を見いだすなど精神・神経疾患の新しいモデルとしての確立がめざされた。また，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動物を用いた筋ジストロフィーの治療研究を推進した。

人材的には理系に限らず文系出身の研究者も登用し，また方法論的に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いる。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。内外の多数の人々によって疾病研究第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，志鎌，岡本各研究助手にお礼を申し上げる。

### Ⅲ. 社会的活動

市民社会に対しては，21世紀夢の技術展（7月21日から8月6日，於 東京ビッグサイト）に出展したり，また世界脳週間行事に参加するなどの活動を行い国立精神・神経センターの紹介に努めた。専門教育面，研修に関しては，シンポジウム等の招待講演（Ⅳ. 参照）を行うとともに派遣大学院生の教育を行った。保健医療行政，政策に関する研究に関しては，和田が厚生科学研究費補助金脳科学研究事業「神経変性疾患におけるユビキチンシステムの分子病態解明と治療法開発への応用に関する研究」および精神・神経疾患委託費研究課題「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」の主任研究者，厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業および長寿科学総合研究事業の分担研究者を勤めた。関口，前野両室長はそれぞれ精神・神経疾患委託費研究課題の分担研究者を勤めた。和田はまた科学技術振興調整費中核的研究拠点育成プロジェクト「神経難病の分子機構の解明とその克服に向けた予防・治療法の開発」の総括責任者，同目標達成型脳科学研究の分担研究者ならびに科学技術振興事業団重点研究支援課題「神経の再生と可塑性の分子基盤の解明に関する研究」の総括責任者，日本神経学会などの評議員を勤めた。

(部長 和田 圭司)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Kiryu-Seo S, Sasaki M, Yokohama H, Nakagomi S, Hirayama T, Aoki S, Wada K, Kiyama H: Damage induced neuronal endopeptidase (DINE) is a novel metallopeptidase expressed in response to neuronal damage and promotes superoxide scavengers expressions. Proc Natl Acad Sci USA 97: 4345-4350, 2000
- 2) Harada T, Harada C, Nakayama N, Okuyama S, Yoshida K, Kohsaka S, Matsuda H, Wada K: Modification of glial-neuronal interactions prevents photoreceptor apoptosis during light-induced retinal degeneration. Neuron 26: 533-541, 2000
- 3) Ohinata K, Inui A, Asakawa A, Wada K, Wada E, Yoshikaw M: Proadrenomedullin N-terminal 20 peptides (PAMP) elevates blood glucose levels via bombesin receptor in mice. FEBS Lett 473: 207-211, 2000

- 4) Yamada K, Wada E, Wada K: Male mice lacking the gastrin-releasing peptide receptor (GRP-R) display elevated preference for conspecific odors and increased social investigatory behaviors. *Brain Res* 870: 20-26, 2000
- 5) Wang YL, Saigoh K, Osaka H, Yamanishi T, Suh JG, Kiyosawa H, Sakai Y, Wakana S, Wada K: A YAC / BAC-based physical and transcript mapping around the gracile axonal dystrophy (gad) locus identifies *Uchl1*, *Pmx2b*, *Atp3a2*, and *Hip2* genes. *Genomics* 66: 333-336, 2000
- 6) Inage YW, Itoh M, Wada K, Hoshika A, Takashima S: Glutamate transporters in neonatal cerebellar subarachnoid hemorrhage. *Pediatr Neurol* 23: 42-48, 2000
- 7) Harada C, Harada T, Slusher BS, Yoshida K, Matsuda H, Wada K: N-acetylated-alpha-linked-acidic dipeptidase inhibitor has a neuroprotective effect on mouse retinal ganglion cells after pressure-induced ischemia. *Neurosci Lett* 292: 134-136, 2000
- 8) Persson K, Gingerich RL, Nayak S, Wada K, Wada E, Ahren B: Reduced GLP-1 and insulin responses and glucose intolerance after gastric glucose in GRP receptor-deleted mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E956-E962, 2000
- 9) Yamada K, Wada E, Wada K: Bombesin like peptides: studies on food intake and social behaviour with receptor knock-out mice. *Ann Med* 32: 519-529, 2000
- 10) Takezawa T, Inoue M, Aoki S, Sekiguchi M, Wada K, Anazawa H, Hanai N: Concept for organ engineering: A reconstruction method of rat liver for in vitro culture. *Tissue Eng* 6: 641-650, 2000
- 11) Yamada K, Wada E, Wada K: Female gastrin-releasing peptide receptor (GRP-R) deficient mice exhibit altered social preference for male conspecifics: implications for GRP / GRP-R modulation of GABAergic function. *Brain Res* 894: 281-287, 2001

### (3) 総説

- 1) 原田高幸, 原田知加子, 和田圭司: 網膜変性とニューロトロフィン. *神経研究の進歩* 44: 394-401, 2000
- 2) 小坂 仁, 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素と神経異常マウス “gad”. *実験医学* 18: 1491-1495, 2000
- 3) 和田恵津子, 和田圭司: ボンベシン受容体と肥満. *Frontiers in Gastroenterology* 5: 324-330, 2000
- 4) 小坂 仁, 和田圭司: ポストゲノム医療の展望: 神経変性疾患. *日本臨床* 59: 119-125, 2001
- 5) 小坂 仁, 和田圭司: ポストゲノムシーケンス研究の展望. *脳研究の新展開: ゲノムと脳機能, 脳疾患*. *最新医学* 56: 72-78, 2001

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 和田圭司: ボンベシン受容体欠損マウス: 肥満および合併症のモデル. 第47回日本実験動物学会総会シンポジウム「ヒト肥満研究における動物モデルの果たす役割: 21世紀への展望」, 徳島, 5.21, 2000
- 2) 和田圭司: ユビキチンシステムと神経変性. 文部省特定領域研究「神経細胞死制御」夏のワークショップ, 軽井沢, 6.28, 2000
- 3) 和田圭司: グリア・ニューロン相互作用を利用した神経変性の新しい治療法の開発. 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」班平成12年度公開シンポジウム, 東京, 8.25, 2000
- 4) Kurihara LJ, Kikuchi T, Wada K, Tilghman S: The role of *Uch-L1* and *Uch-L3* in neurodegeneration.

Cold Spring Harbor meeting on Mouse Molecular Genetics, New York, USA, 8.30, 2000

- 5) Wada K, Wang YL, Saigoh K, Aoki S, Osawa Y, Li H, Takizawa S, Sakurai M, Hara Y, Osaka H, Kikuchi T: THE gad MOUSE: A USEFUL MODEL FOR INVESTIGATING NEURO-DEGENERATION AND REGENERATION. 第4回日独共同ワークショップ, 箱根, 9.27, 2000
- 6) 菊池建機, 市原伸恒, 西郷和真, 呉江, 徐俊教, 王玉来, 和田圭司: 軸索変性マウス(gad)の病態とその責任遺伝子(UCH-L1). 第130回日本獣医学会大会ワークショップ, 大阪, 10.7, 2000
- 7) 和田圭司, 山田一之, 和田恵津子: ボンベシン受容体と摂食. 第43回日本神経化学学会大会シンポジウム「食欲調節の分子制御」, 金沢, 10.20, 2000

## (2) 国際学会

- 1) Sun Y-J, Maeno H, Wada K: Cloning and comparison of mouse neurotensin receptors gene. 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 11.5, 2000

## (3) 一般学会

- 1) 西郷和真, 山西敏之, 高橋光雄, 王玉来, 和田圭司: UCH-L1遺伝子欠失マウス(gad)の分子遺伝学的検討. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 2) 吉田瑞子, 和田圭司: mdx マウスの日齢による血液中の $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ と $Na^+$ 濃度変化とCK値. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
- 3) 山田一之, 和田恵津子, 和田圭司: マウスの社会行動におけるガストリン放出ペプチドの調節機能. 第60回日本動物心理学会大会, 東京, 6.3, 2000
- 4) 竹澤俊明, 井上美保, 青木俊介, 関口正幸, 和田圭司, 穴澤秀治, 花井陳雄: 器官工学の概念: ラット肝臓のインビトロ培養系における再構築方法. 第3回日本組織工学会, 広島, 6.30, 2000
- 5) 前野浩巳, 小倉博雄, 山野真利子, 和田圭司: ニューロテンシン1型受容体遺伝子欠損マウスの作製と解析. 第23回日本神経科学大会, 横浜, 9.5, 2000
- 6) 藍田礼子, 守屋孝洋, 秋山正志, 和田恵津子, 和田圭司, 柴田重信: GRP受容体遺伝子欠損マウスの体内時計の光同調低下. 第23回日本神経科学大会, 横浜, 9.6, 2000
- 7) 山田一之, 和田恵津子, 和田圭司: ボンベシン様ペプチド受容体欠損マウスにおける危険評価行動の分析. 第64回日本心理学会大会, 京都, 11.6, 2000
- 8) 萩野由紀子, 関口正幸, 和田圭司, 野田百美: 新規AMPA型グルタミン酸受容体増強薬(PEPA)のラット・ミクログリアに及ぼす作用. 第74回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2001

## (4) その他

- 1) 関口正幸, 山田一之: グルタミン酸受容体増強薬と記憶障害改善作用. 精神神経・血液 医薬研究振興財団研究報告会, 大阪, 12.15, 2000

## 3. 班会議発表

- 1) 和田圭司, 青木俊介, 李航, 原洋子, 木山博資: 新規神経再生関連遺伝子の機能解析. 厚生省精神・神経疾患委託費「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」班平成12年度班会議, 東京, 11.29, 2000
- 2) 小坂仁, 王玉来, 滝澤修一, 湯田和洋, 櫻井省花子, 青木俊介, 大澤由記子, 高田耕司, 和田圭司: 感覚性失調マウスの原因遺伝子(ユビキチンC末端水解酵素)の機能解析. 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12年度班会議，東京，12.14，2000
- 3) 前野浩巳，小倉博雄，山野眞利子，孫 英傑，木山博資，和田圭司：NT1R 遺伝子欠損マウスの解析．厚生省精神・神経疾患委託費「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」班平成12年度班会議，東京，12.19，2000
  - 4) 原田高幸，原田知加子，和田圭司：変性網膜におけるグリア・ニューロン関連の解析（続報）．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12年度班会議，東京，1.12，2001
  - 5) 青木俊介，王 玉来，小坂 仁，堀江秀典，木山博資，和田圭司：神経変性・再生モデル系を用いたシナプス・軸索構造の維持・修復機構の研究．厚生省科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」班平成12年度班会議，東京，2.9，2001
  - 6) 山田一之，前野浩巳，山田祐子，孫 英傑，和田恵津子，和田圭司：ストレス性精神障害モデルマウスの開発．科学技術振興調整費目標達成型脳科学研究「ストレス性脳機能障害とその修復過程の分子機構解明および治療法の開発」班平成12年度班会議，東京，2.12，2001
  - 7) 関口正幸：遺伝子多様性を利用した治療薬・治療法の基盤開発．厚生省精神・神経疾患委託費「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」班平成12年度班会議，東京，12.5，2000

## 5. 疾病研究第五部

### I. 研究部の概要

研究部の研究目的：

疾病研究第5部は、中枢神経症状を伴う先天代謝異常症の病態解明と治療法の開発研究を目的として、研究を行なっている。

研究者の構成：

- (部長) 桜川宣男
- (室長) 辻野精一, 桃井 隆
- (流動研究員) 児矢野聡, 長縄康範, Mohamed Elwan
- (併任研究員) 絵野沢伸, 大槻泰介, 奥山虎之, 佐々木征行, 佐藤 充, 蜂谷紀之, 堀 純子
- (客員研究員) 青木継稔, 新井 一, 屋田 修, 桜庭 均, 牧 裕
- (外来研究員) 浦瀬香子, 高鹿依子, 藤田恵理子, 松本暁子, 横山安伸
- (研究生・見習生) 相田友紀, 新井幸男, 有本 潔, 五十嵐康一, 内田彩子, 江頭 潤, 江添隆範, 大川英徳, 大川美佳, 萩野郁子, 垣下浩二, 金澤直美, 齋藤義朗, 神保 敦, 仲間秀幸, 成田純子, 中村大典, 堀越嗣博, 間瀬春奈, 松浦恵子, 宮本 健, 山田一登
- (センター研究員) 大杉圭子, 島崎由美子
- (センター研究助手) 小林真樹子, 小島木綿子
- (研究雇用者) 狹館和子, 川西桂子, 小今井恵子, 松延 康

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) 羊膜上皮細胞の細胞生物学的研究：

羊膜上皮細胞は中胚葉誘導因子のアクチビン A および神経誘導因子であるノギンを合成, 分泌していることを発見した. そしてアクチビン A 含有の培養上清を用いてアニマルキャップアッセイを行ったところ, 本細胞の培養上清には中胚葉を誘導する作用が存在していることが証明した. さらに羊膜細胞にアクチビンを添加したところ, 下流の初期応答遺伝子 Noggin が誘導された. 羊膜上皮細胞からの分泌蛋白が初期神経発生に関与していることが示唆された.

#### 2) 羊膜細胞の移植医療への応用研究：

羊膜上皮細胞は多種類の細胞や臓器のマーカー遺伝子が発現し, また神経伝達物質, 神経栄養因子, アルブミンなどを分泌する機能を保有している細胞である. 本細胞の移植する方法, カプセル化して移植する方法及び欠損遺伝子を導入して移植する方法などの研究を動物モデルを用いて行った. 動物モデルはムコ多糖症Ⅶ型, 家族性高脂血症うさぎ, パーキンソンモデルラットを使用し, 治療効果を認めた.

3) Acid maltase 欠損症, HHH 症候群などの先天代謝異常症における分子遺伝学的病態の解析を行った. Acid maltase 欠損症の遺伝子治療を目指しウイルスベクターを用いた遺伝子導入の効果を培養線維芽細胞やノックアウトマウスを用いて行った.

#### 4) 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解析：

作成した活性化カスパーゼ 9, 3 の特異抗体を用いて, Bcl-x 欠損マウス胚での神経細胞死にカスパーゼ 9, 3 の活性化が関与していることを明らかにした. また, 新たに活性化カスパーゼ 8 の特異抗体を作成し, ハンチントン舞踏病などの神経変性疾患の原因であるポリグルタミンの核内凝集でカスパーゼ 8 が活性化し, 活性化カスパーゼ 8 が共凝集していることを明らかにした.

### Ⅲ. 社会的活動

全国の大学や病院からライソゾーム酵素活性の測定依頼を受けて、酵素診断を行っている（無料）。担当の主治医より依頼状（インフォームドコンセント施行）が添付されて、材料（白血球、培養皮膚線維芽細胞および培養絨毛膜細胞）が送付される。当部門で行っているライソゾーム酵素測定は17種類である。過去5年間（平成8～12年度）の依頼検査数は以下のごとくである。皮膚線維芽細胞31検体、白血球152検体、リンパ球2検体、羊水・絨毛細胞2検体（合計188検体）である。

（部長 桜川 宣男）

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Kakishita K, Elwan MA, Nakao N, Itakura T, Sakuragawa N: Human amniotic epithelial cells produce dopamine and survive after implantation into the striatum of a rat model of Parkinson's disease: A potential source of donor for transplantation therapy. *Exp Neurol* 165: 27-34, 2000
- 2) Uchida S, Inanga Y, Kobayashi M, Furukawa S, Araie M, Sakuragawa N: Neurotrophic function of conditioned medium from human amniotic epithelial cells. *J Neurosci Res* 62: 585-590, 2000
- 3) Kosuga M, Takahashi S, Sasaki K, Enosawa S, Li Xi-K, Okuyama S, Fujino M, Suzuki S, Yamada M, Matsuo N, Sakuragawa N, Okuyama T: Phenotype correction in murine mucopolysaccharidosis Type VII by transplantation of human amniotic epithelial cells after adenovirus-mediated gene transfer. *Cell Transplant* 9: 687-692, 2000
- 4) Terada S, Matsuura K, Enosawa S, Miki M, Hoshika A, Suzuki S, Sakuragawa N: Inducing proliferation of human amniotic epithelial (HAE) cells for cell therapy. *Cell Transplant* 9: 701-704, 2000
- 5) Sakuragawa N, Elwan MA, Uchida S, Fujii T, Kawashima K: Non-neuronal neurotransmitters and neurotrophic factors in amniotic epithelial cells: Expression and function in humans and monkey. *Jpn J Pharmacol* 85: 20-23, 2000
- 6) Kosuga M, Sasaki K, Li X-K, Ohkawa H, Ogino I, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Kamata Y, Azuma N, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T: Engraftment of genetically-engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage multiple areas of the brain in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Mol Therapy* 3: 139-148, 2001
- 7) Tsujino S, Huie M, Kanazawa N, Sugie H, Goto Y, Kawai M, Nonaka I, Hirschhorn R, Sakuragawa N: Frequent mutations in Japanese patients with acid maltase deficiency. *Neuromusc Disord* 10: 599-603, 2000
- 8) Tsujino S, Kanazawa N, Ohashi T, Eto Y, Saito S, Kira J, Yamada T: Three novel mutations (G27E, insAAC, R179X) in the ORNT1 gene of Japanese patients with HHH syndrome. *Ann Neurol* 47: 625-631, 2000
- 9) Fujita E, Urase K, Egashira J, Miho Y, Isahara K, Uchiyama Y, Isoai A, Kumagai H, Kuida K, Motoyama N, Momoi T: Detection of caspase-9 activation in the cell death of the Bcl-x-deficient mouse embryo nervous system by cleavage sites-directed antisera. *Brain Res Dev Brain Res* 122: 135-147, 2000
- 10) Kouroku Y, Fujita E, Jimbo A, Mukasa T, Tsuru T, Momoi MY, Momoi T: Localization of active form of caspase-8 in mouse L929 cells induced by TNF treatment and polyglutamine

aggregates. Biochem Biophys Res Commun 270: 972-977, 2000

### (3) 総説

- 1) 桜川宣男：神経幹細胞による再生. Clinical Neuroscience 181: 1301-1305, 2000
- 2) 佐々木征行, 桜川宣男：小児交互性片麻痺とその治療法. 小児科 44: 1612-1618, 2000
- 3) 辻野精一：筋糖原病（遺伝性糖代謝異常性ミオパチー）神経研究の進歩, ミオパチー研究最前線, 44: 252-263, 2000
- 4) 桃井 隆：ニューロン分化モデルとアポトーシス 生体の科学 51(4) 2000

## 2. 学会発表

### (1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 佐々木征行, 桜川宣男, 大澤真木子：再申請を要する薬剤；塩酸フルナリジンの小児交互性片麻痺に対する効果. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- 2) 辻野精一：遺伝子治療：acid maltase 欠損症と Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーにおける研究を中心にして 第14回日本小児神経学会東海地方会, 名古屋, 1.27, 2001

### (2) 国際学会

- 1) Kosuga M, Okuyama T, Ogino I, Arai H, Matsuo N, Sakuragawa N: Long-term morphological normalization in the whole brain of the mice with mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) by local intra-cerebral engraftment of gene-transduced amniotic epithelial cells. VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, UK, 9.13, 2000
- 2) Ogawa A, Terada S, Miki M, Matsuura K, Hoshiika A, Sakuragawa N: Human amniotic epithelial (HAE) cells produce erythropoietin. JAACT 2000 meeting. Fukuoka, 11.17, 2000
- 3) Miyamoto T, Kanazawa N, Ohashi T, Eto Y, Saito T, Kira J, Yamada T, Tsujino S: Three novel mutations in the ORNT1 gene of Japanese patients with HHH syndrome. VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Cambridge, UK, 9.15, 2000
- 4) Tsujino S, Miyamoto T, Kanazawa N: Exon-intron structure of the ORNT1 gene and nonsense-mediated exon skipping in a Japanese patient with HHH syndrome. VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Cambridge, UK, 9.15, 2000
- 5) Tsukahara T, Tsujino S, Ogawa M, Nishiyama A, Fujita M, Kurokawa R, Hayashi YK, Arahata K: Differential gene expression analysis in Emery-Dreifuss muscular dystrophy using cDNA microarrays. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Philadelphia, USA, 10.5, 2000

### (3) 一般学会

- 1) 須貝研二, 富士川喜直, 荒木克仁, 吉川秀人, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 高嶋幸男, 桜川宣男：日内変動を伴う筋緊張低下, 筋力低下, 疲労を呈し, L-dopa が著効した3例 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- 2) 児矢野 聡, 小林真樹子, 桜川宣男, 伊藤雅之：羊膜上皮細胞における肝細胞および胆管細胞特異的マーカーの発現. 第45回日本人類遺伝学会, 10.25, 2000
- 3) 仲間秀幸, 大槻泰介, 稲永由紀子, 古川昭栄, 伊達 勲, 桜川宣男：不死化ヒト羊膜細胞の細胞生物学的検討. 第15回神経組織の成長・再生・移植研究会, 岡山, 6.10, 2000

- 4) 大川英徳, 屋田 修, 新井 一, 佐藤 潔, 桜川宣男: 培養ラット羊膜細胞の特性と脳内移植の長期観察. 第15回神経組織の成長・再生・移植研究会, 岡山, 6.10, 2000
- 5) 内田彩子, 長縄康範, 古川昭栄, 桜川宣男: 羊膜細胞における神経栄養因子, 成長因子の遺伝子発現と合成, 分泌能について. 第8回細胞療法研究会, 京都, 4.27, 2000
- 6) 内田彩子, 堀 純子, 桜川宣男: 培養ヒト羊膜上皮細胞の抗炎症物質産生能の検討. 第5回角膜カンファレンス, 第17回日本角膜移植学会, 大阪, 2.10, 2001
- 7) 小須賀基道, 荻野郁子, 大川英徳, 屋田 修, 新井 一, 桜川宣男, 奥山虎之: 遺伝子導入羊膜細胞を用いたムコ多糖症Ⅷ型モデルマウスに対する脳内移植治療の検討. 第8回細胞療法研究会, 京都, 4.27, 2000
- 8) 中島達也, 絵野沢 伸, 三谷 匡, 李 小康, 鈴木盛一, 雨宮 浩, 小祝 修, 桜川宣男: ラット羊膜上皮細胞の細胞生物学的検討—遺伝子治療のキャリア細胞としての可能性—第8回細胞療法研究会, 4.27, 2000
- 9) 金澤直美, 山田 猛, 衛藤義勝, 斉藤豊和, 辻野精一: 高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症 (HHH) 症候群の遺伝子解析 第41回日本神経学会総会, 松本 5.26, 2000
- 10) 辻野精一: Nina Raben: Acid maltase ノックアウトマウスへの組換えアデノウイルスによる遺伝子導入の全身的効果の検討 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
- 11) 金澤直美, 宮本 健, 大橋十也, 衛藤義勝, 山田 猛, 吉良潤一, 斉藤豊和, 辻野精一: Mitochondrial ornithine transporter 遺伝子 ORNT1 のエキソンイントロン構造と HHH 症候群の遺伝子解析 第43回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 10.20, 2000
- 12) 神保 敦, 高鹿依子, 藤田恵理子, 江頭 潤, 桃井 隆: ポリグルタミン凝集による細胞死とカスパーゼの活性化の解析 第23回日本神経科学大会, 横浜, 9.5, 2000
- 13) 藤田恵理子, 祖山晃子, 神保 敦, 浦瀬香子, 桃井 隆: 神経細胞におけるカスパーゼ12の活性化と ER ストレス 第23回日本神経科学大会, 横浜, 9.5, 2000
- 14) 浦瀬香子, 藤田恵理子, 高鹿依子, 江頭 潤, 桃井 隆: マウス胚初期脳形成過程にみられるカスパーゼ依存性および非依存性プログラム細胞死 第23回日本神経科学大会, 横浜, 9.5, 2000
- 15) 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59回日本癌学会総会, 横浜, 10.5, 2000
- 16) 高鹿依子, 祖山晃子, 桃井 隆: Src 結合蛋白 RA70, SKAPSS と Hck, Nef との相互作用 第59回日本癌学会総会, 横浜, 10.5, 2000
- 17) 高鹿依子, 藤田恵理子, 浦瀬香子, 桃井 隆: ポリグルタミン蓄積によるカスパーゼの共凝集および活性化の解析 第73回日本生化学会, 横浜, 10.12, 2000
- 18) 江頭 潤, 高鹿依子, 浦瀬香子, 辻 勉, 桃井 隆: ICAD 切断部位を特異的に認識する抗体を用いてのカスパーゼ3非依存性細胞死の解析第73回日本生化学会, 横浜, 10.12, 2000
- 19) 桃井 隆, 並木三枝, 北澤美穂, 糸長伸能, 山形崇倫, 桃井真里子: 脳および平滑筋に発現するジスフェリンスフライング産物 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 20) 神保 敦, 藤田恵理子, 桃井 隆, 大西純一: 神経細胞におけるカスパーゼ12の活性化と ER ストレス 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.15, 2000
- 21) 浦瀬香子, 田中紀子, 高鹿依子, 桃井 隆: マウス胚初期脳形成過程にみられるカスパーゼ依存性および非依存性プログラム細胞死と Otx 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.15, 2000
- 22) 江頭 潤, 神保 敦, 高鹿依子, 藤田恵理子, 浦瀬香子, 辻 勉, 桃井 隆: L929 細胞における TNF 誘導細胞死の分子メカニズムの解析 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.14, 2000
- 23) 藤田恵理子, 神保 敦, 桃井 隆: P19EC 細胞におけるレチノイン酸によるカスパーゼ8の



(4) その他

- 1) Pipo JR, Yamamoto T, Nanba E, Ohno K, Sakuragawa N, Oka A, Takeshita K:  $\alpha$ -Glucosidase gene mutation in Japanese patients with glycogen storage disease type II. 第6回日本リポドーム研究会, 東京, 11.16, 2000
- 2) 桜川宣男: 障害の種類と概念について, 練馬区障害児保育研修, 東京, 9.10, 2000

3. 班会議発表

- 1) 桜川宣男: 羊膜細胞の増殖因子および羊膜スフェロイドの研究 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」長野, 8.24, 2000
- 2) 桜川宣男: ヒト羊膜細胞スフェロイドの形成と性質検討 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」名古屋, 3.9, 2001
- 3) 桜川宣男: 不死化羊膜細胞のカプセル化によるムコ多糖症VII型モデルマウスの治療研究. 厚生省「特異的遺伝性難聴の病態解明と直接治療法開発に関する研究」班会議 千葉, 12.20, 2000
- 4) 辻野精一, Nina Raben: AAVを用いたノックアウトマウスへの acid maltase 遺伝子導入の検討 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, 12.15, 2000
- 5) 辻野精一: ウイルスベクターを用いた acid maltase 欠損症の遺伝子治療 平成12年度厚生省精神・神経疾患研究委託費: 「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.19, 2001
- 6) 桜井 隆, 神保 敦, 江頭 潤, 高鹿依子, 林由紀子, 荒畑喜一, 糸長伸能, 山形崇倫, 桃井真里子: 脳型ジスフェリンと細胞死 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開発に関する研究」班会議, 東京, 12.2, 2000
- 7) 桃井 隆: 神経変性疾患における神経細胞死の分子機構の解析 創薬等ヒューマンサイエンス振興財団総合研究事業研究成果発表会, 東京, 3.9, 2000
- 8) 桃井 隆: 上皮がん発生と抑制の分子機構の解析 創薬等ヒューマンサイエンス振興財団総合研究事業研究成果発表会, 東京, 3.9, 2000

## 6. 疾病研究第六部

### I. 研究部の概要

疾病研究第6部は3室から成り、アルツハイマー病、多発性硬化症を中心に研究を行っている。平成12年度の部員は下記により構成された。

(部長) 田平 武 (室長) 高橋慶吉, 荒木 亘, 原 英夫 (センター研究助手) 田利あゆみ (外来研究員) 棚橋 浩, Georgy Fazekas, Endre Dobo, Madipali Lakshmana, 武田和也, 渡辺哲史 (併任研究員) 朝田 隆, 遠藤真澄, 大西 隆 (流動研究員) Xu Wen, 崔 得華, 三田 洋, Anna Kowalska, 清水透子 (派遣研究助手) 下地公子 (研究助手) 下佐洋子, 真野登美子, 舘野千津子, 加固貴美子, 立迫実千緒, 野原由美子, 長橋由香, 久保恭子, 相馬千鶴

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) アルツハイマー病その他の若年性痴呆の研究

COE 研究は実質的に終了し、成果の発信が中心に行われた。新しくミレニアムプロジェクトがスタートし、1つは文部科学省の先端脳に、もう1つは医薬品機構のヒトゲノムに分担研究者として参加した。前者では脳の老化促進因子の探索、後者ではアルツハイマー病と相関する SNPs の発見を中心に研究をすすめた。また脳科学は1期3年を終了し、2期目に入った。ここでは神経細胞内 A $\beta$  42蓄積と神経細胞死促進機構を中心に研究が始まった。実際、アルツハイマー病脳でも細胞内 A $\beta$  42の蓄積を示し、アポトーシス示す神経細胞が有意に高頻度であることを見出した。PS2合タンパクとして新規物質 DRAL を見出し遺伝子をクローニングした。アデノウイルスベクターに PS2を組み込み一次培養神経細胞に感染させるとアポトーシスが促進され、Bcl2の特異的減少を見出した。PS1を強制的安定的に発現する細胞株を樹し変異株と野生株の間でディファレンシャルディスプレイを行い、変異特異的に変動する新規遺伝子を発見した。最近アルツハイマー病のワクチン療法の可能性が指摘され注目されているので、当研究部でもその研究を開始した。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の作製を行った。前頭側頭痴呆の家系でタウ遺伝子変異を有し、精神発達遅滞を有する家系を見出した。

#### 2) 多発性硬化症の研究

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。我が国では比較的稀な疾患であるが、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。本疾患はしばしば感染症を機に発症ないし再発する。その機序として CG 配列を有する DNA が T 細胞の Th1系を促進することを明らかにした。実際 CG 配列をするオリゴヌクレオチドとともに動物を感作するとアジュバントなしで自己免疫性脳脊髄炎を発症させることができた。しかし一部の B 細胞では Th2系サイトカイン産生が増強することを見出し、両者のバランスが重要であることが分かった。

また、多発性硬化症は再発・緩解をくり返すが、自然緩解する機序はまだ明らかでない。その機序として脳に浸潤する T 細胞のアポトーシスが考えられている。そこで、実験的自己免疫性脳脊髄炎をモデルにアストロサイト由来 T 細胞アポトーシス誘導因子を検索した。その結果、新規物質を2つ見出したので、在遺伝子をクローニングして解析中である。

### III. 社会的活動

田平は第19回日本痴呆学会の会長をつとめ、かずさアカデミアパークで学術集会を開いた。また、COE

国際シンポジウムを組織し、同じ場所で痴呆学会に続いて開催した。いずれの会も内外から多数の研究者が参加し、最先端の研究成果が発表され、大変好評であった。市民社会への貢献では、サンデー毎日、日本テレビをはじめ多数の新聞雑誌、テレビあるいは講演会において痴呆研究の成果を一般市民を対象に発信し、痴呆の予防法を中心に講演した。さらに、北海道大学、山形大学、九州大学医学部の非常勤講師をつとめ、専門教育にも貢献した。

(部長 田平 武)

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Kotorii S, Takahashi K, Kamimura K, Nishio T, Arima K, Yamada H, Uyama E, Uchino M, Suenaga A, Matsumoto M, Rouleau G, Tabira T: Mutations of the Notch3 gene in non-Caucasian patients with suspected CADASIL syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12: 185-193, 2001
- 2) Illés Z, Kondo T, Newcombe J, Oka N, Tabira T, Yamamura T: Differential expression of natural killer T cell V $\alpha$  24 J $\alpha$  Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Immunol* 164: 4375-4381, 2000
- 3) 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: 1568-74, 2000
- 4) Arima K, Kowalska A, Hasegawa M, Mukoyama M, Watanabe R, Kawai M, Takahashi K, Goedert M, Iwatsubo T, Tabira T, Sunohara N: Two brothers of frontotemporal dementia and parkinsonism with an N279K mutation of the tau gene. *Neurology* 54: 1787-1795, 2000
- 5) Kawamura K, Yamamura T, Yokoyama K, Chui DH, Fukui Y, Sasazuki T, Inoko H, David CS, Tabira T: Induction of autoimmune encephalitis by proteolipid protein 95-116-specific T cells from HLA-DR2 (DRB1\*1502) transgenic mice. *J Clin Invest* 105: 977-984, 2000
- 6) Kodama K, Okada S, Iseki E, Kowalska A, Tabira T, Hosoi N, Yamanouchi N, Noda S, Komatsu N, Nakazato M, Kumakiri C, Yazaki M, Sato T: A family with frontotemporal dementia in Japan. *J Neurol Sci* 176: 57-64, 2000
- 7) Sawamura N, Morishima-Kawashima M, Waki H, Kobayashi K, Kuramochi T, P. Frosch M, Ding K, Ito M, Tae-Wan Kim T-W, Tanzi R, E, Oyama F, Tabira T, Ando S, Ihara Y: Mutant presenilin 2 transgenic mice. *J Biol Chem* 275: 27901-27908, 2000
- 8) Tanahashi H, Tabira T: Alzheimer's disease-associated presenilin 2 interacts with DRAL, an LIM-domain protein. *Hum Mol Genet* 9: 2281-2289, 2000
- 9) Uyama E, Tokunaga M, Suenaga A, Kotorii S, Kamimura K, Takahashi K, Tabira T, Uchino M: Arg133Cys mutation of Notch3 in two unrelated Japanese families with CADASIL. *Internal Medicine* 39: 732-737, 2000
- 10) Pál E, Tabira T, Kawano T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T: Costimulation-dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of V $\alpha$  14 NK T Cells. *J Immunol* 166: 662-666, 2001
- 11) Fazekas G, Hara H, Tabira T: Characteristics of CpG-oligonucleotide stimulation on lymphocyte subpopulations and on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroimmunology* 9: 62-63, 2001

- 12) Xu W, Fazekas G, Hara H, Tabira T: Regulatory role of natural killer (NK) cells in experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL / J mice. *Neuroimmunology* 9: 64-65, 2001
- 13) DH Chui, E Dobo, Makifuchi T, Akiyama H, Kawakatsu S, Petit A, Checler F, Araki W, Takahashi K, Tabira T: Apoptotic neurons in Alzheimer's disease frequently show intracellular A $\beta$  42 labeling. *Journal Alzheimer's Disease* 3: 1-9, 2001
- 14) Pál A, 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. *Neuroimmunology (神経免疫学)* 8: 52-53, 2000
- 15) Kogure T, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiri T, Nakano S, Takasaki M: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41: 1155-1162, 2000
- 16) Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K: Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: Association with APOE genotyping. *Sleep* 23: 629-634, 2000
- 17) Asada T, Kinoshita T, Kakuma T: Analysis of behavioral disturbances among community-dwelling elderly with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dis Assoc Disord* 14: 160-167, 2000
- 18) Asada T, Motonaga T, Kinoshita T: Predictors of severity of behavioral disturbances among community-dwelling elderly individuals with Alzheimer's disease: A 6-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 673-677, 2000
- 19) Asada T, Matsuda H, Morooka T, Nakano S, Kimura M, Uno M: Quantitative SPECT analysis for the diagnosis of transient global amnesia: Adaptation of statistical parametric mapping. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 691-694, 2000
- 20) 平井茂夫, 朝田 隆, 高山 豊, 宇野正威: 大脳の急性片側性病変に基づいて, 言語性記憶と視覚性記憶に乖離を呈した2症例 老年精神医学雑誌 11: 913-918, 2000

## (2) 著 書

- 1) Takahashi K, Kotorii S, Chui DH, Shirotani K, Tabira T: Notch3 gene in CADASIL syndrome: mutation frequencies in Japanese and its expression and processing. *Neuroscientific Basis of Dementia*, (ed by C Tanaka, PL McGeer, Y Ihara,) pp209-216, Birkhuser Verlag, Basel, 2001
- 2) Asada T: The development of cognitive neurorehabilitation for Alzheimer's disease. *WPA series evidence and experience in psychiatry. Volume 3: Dementia*, pp308-310, John Wiley & Sons, Chichester, 2000
- 3) 田平 武: 多発性硬化症. 難病の最新情報, 16. 免疫性神経疾患 (大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, 黒川 清, 齊藤英彦総編集) pp191-194, 南山堂, 東京, 2000
- 4) 朝田 隆, 三沢 剛, 折山もと子, 水永祐子, 坂井輝男, 宇野正威, 小池京子, 武田雅俊: 「痴呆患者」の診断・治療・介護と社会の対応. 老年精神科病棟および外来での臨床活動の紹介. pp65-73, 真興交易医書出版部, 東京, 2000
- 5) 朝田 隆, 前沢政次, 小松 真: 主治医意見書の書き方: 痴呆の場合. 介護保険活用マニュアル. pp86-94, 南江堂, 東京, 2001

## (3) 総 説

- 1) 田平 武:  $\beta$ アミロイドペプチドによるアルツハイマー病のワクチン療法. *分子細胞治療* 1:90-91, 2000

- 3) Makifuchi T, Tabira T: Image analysis of concentric sclerosis myelin disorders. XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham, 9.3, 2000
- 4) Tabira T, Chui DH, Checler F: Intraneuronal A $\beta$  and apoptosis in Alzheimer's disease. Keystone Symposia Neuronal and Vascular Stress: A New Window on Alzheimer's Disease. Sheraton Tamarron Resort, Durango, Colorado 1.17, 2001
- (3) 一般学会
- 1) 荒木 亘, 武田伸一, 高橋慶吉, 田平 武: プレセニリン2過剰発現の初代培養神経細胞に対する影響. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
  - 2) 川村和之, 崔 得華, 田平 武, 山村 隆: 多発性硬化症のヒト化動物モデルとしての HLA-DR2 I-A<sup>\*</sup>マウス. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
  - 3) Endre Pal, 田平 武, 三宅幸子, 山村 隆: 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳炎 (EAE) の抑制. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
  - 4) Chui DH, Dobo E, Makifuchi T, Akiyama H, Kawakatsu S, Araki W, Takahashi K, Checler F, Tabira T: Intracellular A $\beta$  42 deposits and neurodegeneration in Alzheimer's disease. 第41回日本神経病理学会総会学術研究会, 米子, 6.1, 2000
  - 5) 飯島正明, 田平 武, 稲垣卓司, 妹尾晴夫, 三浦星治, 糸賀 基, 堀口 淳: FTDP-17(S305N) における synaptophysin の免疫組織化学的検討. 第41回日本神経病理学会総会学術研究会, 米子, 6.1, 2000
  - 6) Dobo E, Chui DH, Tabira T: Elimination of the specific background in mouse brain sections caused by endogeneous IgG for immunohistochemistry using mouse monoclonal antibodies. 第41回日本神経病理学会総会学術研究会, 米子, 6.2, 2000
  - 7) 武田和也, 荒木 亘, 田平 武: 細胞内に存在するアミロイド $\beta$ タンパク質の定量分析. 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 8) 崔 得華, Dobo E, 卷淵隆夫, 秋山治彦, 川勝 忍, 荒木 亘, 高橋慶吉, Checler F, 田平 武: 老人性痴呆の脳神経細胞内に蓄積している A $\beta$  42の病的意義について. 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 9) 三田 洋, 高橋慶吉, 原 斉, 栄 信孝, 小鳥居聡, 田平 武: 白質脳症を伴った家族性痴呆患者における Notch3 伝子変異の解析. 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 10) Kowalska A, Asada T, Arima K, Kumakiri C, Takahashi K, Tabira T: Prevalence of tau gene mutations in Japanese patients with frontotemporal dementia. 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 11) 飯島正明, 田平 武, 糸賀 基, 三浦星治, 稲垣卓治, 妹尾晴夫, 堀口 淳: FTDP-17 (S305N) における synaptophysin の免疫組織化学的検討 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 12) 渡辺哲史, 荒木 亘, 田平 武: ヒト脳に存在する A $\beta$  結合性ヘパラン硫酸プロテオグリカンの同定. 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 13) 溝口和臣, 譲原光利, 石毛 淳, 佐々木博, 崔 得華, 田平 武: 慢性ストレスは前頭前野のドーパミン神経の機能低下に基づいた作業記憶障害を惹起する. 第19回日本痴呆学会, 木更津, 9.28, 2000
  - 14) Tabira T, Kawamura K: HLA-DR2-restricted murine T cells to proteolipid protein 95-116 peptide induce autoimmune encephalomyelitis in transgenic mice. 第13回内藤カンファレンス「難病の分子生物学II」, 湘南国際村. 11.11, 2000

- 15) Fazekas G, Hara H, Tabira T: The effect of immnostimulatory DNA sequence on lymphocyte activation and EAE induction. 第30回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台, 11.16, 2000
- 16) 原 英夫, ファゼカス・ジョージ, 川村和之, 田平 武: アストロサイト由来の自己反応性 T 細胞抑制因子の解明と遺伝子クローニング. 第30回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台, 11.16, 2000
- 17) Illés Z, Tabira T, Yamamura T: Increased frequency and expansion of activated cytolytic CD 56<sup>+</sup> T-cells in the peripheral blood of multiple sclerosis patients. 第30回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台, 11.16, 2000

(4) その他

- 1) Tabira T: Intraneuronal A  $\beta$  in Alzheimer's disease. Mayo Clinic Jacksonville Seminar, Jacksonville, 4.5, 2000
- 2) 田平 武: アルツハイマー病の予防. 日本テレビ放送「おもいきりテレビ」, 東京, 5.11, 2000
- 3) 田平 武: 神経細胞内 A  $\beta$  とアルツハイマー病, 神経-免疫-内分泌ネットワーク. 山形大学医学部大学院 セミナー, 山形, 5.18, 2000
- 4) Tabira T: Intraneuronal A  $\beta$  42 accumulation in PS1 transgenic mice and Alzheimer's disease patients. Columbia University Taub Institute Seminar, New York, 11.29, 2000
- 5) 田平 武: アルツハイマー病の最新情報-予防の秘訣を知ろう!- 神奈川県三崎保健事務所主催 痴呆予防講演会, 神奈川, 3.6, 2001
- 6) 田平 武, 内木 充, 譲原光利, 高 昌星: 免疫・内分泌系による神経系の障害機構の解明とその制御. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 (第 I 期) 研究成果発表会, 東京, 3.9, 2001

### 3. 班会議発表

- 1) 棚橋 浩, 田平 武: 脳老化因子の同定とアルツハイマー病発症機序の解明. 文部省特定領域研究 C「先端脳」公開シンポジウム・班会議, 東京, 12.22, 2000
- 2) 武藤多津郎, 得田 彰, 濱野忠則, 田平 武, 栗山 勝: 神経細胞の老化死に於ける細胞膜 Raft と UPR の果たす役割の解明-アルツハイマー病 (Alz) 病態形成に果たす細胞膜 Raft の役割の解明 文部省特定領域研究 C「先端脳」公開シンポジウム・班会議, 東京, 12.22, 2000
- 3) 田平 武: ウイルスの持続感染と神経障害に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業) 平成12年度班会議, 鹿児島, 1.11, 2001
- 4) 田平 武, 原 英夫, Georgy Fazekas: アストロサイト由来の自己反応性 T 細胞抑制因子の解明と遺伝子クローニング. 免疫性神経疾患調査研究班平成12年度班会議, 東京, 1.30, 2001
- 5) 崔 得華, Dobo E, 中山 宏, 黒田重利, 卷淵隆夫, 田平 武: Cotton Wool Plaques を伴う Alzheimer's disease の神経細胞内に蓄積 されている A  $\beta$  の病的意義について. 脳科学研究推進事業平成12年度研究班会議, 東京, 2.16, 2001
- 6) Chui DH, Mizoguchi K, Ishige A, Tabira T: Effects of stress on the neuronal death in brain of transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations. 創薬ヒューマンサイエンス総合研究事業平成12年度研究班会議, 東京, 3.8, 2001

## 7. 疾病研究第七部

### I. 研究部の概要

#### 研究部および研究室の研究目的

平成12年度は、新体制下での疾病研究第七部における研究活動2年目に当る年であった。まず4月1日より第一研究室に笹岡俊邦室長、7月1日より第二研究室に田中寅彦室長を迎えた。その他の研究室の陣容は下記の通りである。新生七部の2年目ということでメンバーも業績もまだまだ決して多いとは言えなかった年であったが、生命現象の本体に迫る基礎研究と臨床応用に直結した研究の両者をバランスよく行うという目標に向かって、今後の発展に期待したい。

第一研究室は、てんかんの発症機序解明、及び更に有効な治療法の開発を研究目的に、主に神経伝達物質とその受容体に関する細胞及び動物個体レベルでの研究を展開している。標的分子としては特に抑制性の神経伝達物質である GABA とその受容体に注目している。今年度は、(1) 動物個体レベルでの新しいモデル系の開発、(2) GABA 受容体の機能解析を行った。

第二研究室は、高次機能障害をきたす疾患としての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を研究目的としている。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状から、その重要性・緊急性は論を待たない。現在、(1) プリオン蛋白分解酵素、(2) 異常感染型プリオン生成に関与する分子シャペロン様の補助因子に焦点を絞った研究を進めた。また、これらの因子が存在する“lipid rafts”そのものの解析も行った。既に同定した 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に対する治療法の臨床応用に向けての試みも進行中である。

新しいプロテオーム解析手法の開発を目標として、二次元電気泳動上に展開された蛋白質のスポットに対する特異抗体直接同定法、ミクロンオーダーの構造物に対する抗体を組織切片上から直接同定する方法を確立した。

また、平成12年度からはミレニアムプロジェクトが開始され、痴呆関連遺伝子の SNP を同定すべく神経栄養因子の受容体を中心とした解析を行っている。

#### 研究者の構成

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) 笹岡俊邦 (H12.4.1から)、田中寅彦 (H12.7.1から)

(流動研究員) 伊藤 卓 (H12.4.1から)、古田 大 (H12.4.1から)、高井恵理子 (H12.4.1から)

(客員研究員) 三辺義雄 (H13.3.31まで)

(外来研究員) 田中寅彦 (H12.6.30まで)、桜井総子 (H12.4.1から)、松田由喜子 (H12.4.1から)  
江口睦志 (H12.4.1から)

(外来研究助手) 鎌田礼子、犬上京子 (H12.12.31まで)、高越奈緒美 (H12.4.1から)

(研 究 生) 石倉菜子 (H13.3.31まで)、石田和之 (H12.4.1から)、岸田日帯 (H12.10.1から)、  
戸田宏幸 (H12.10.1から)、久保田一石 (H13.1.1から)、小坂俊幸 (H13.1.1から)

(研 究 助 手) 菊池令子、岡田 恵 (H12.7.1から)、宮村操子 (H12.6.30まで)

(研究助手) 錦織大祐 (H12.6.26から H13.3.31まで), 青砥久美子 (H13.1.15から)

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) 新しいモデル動物系を用いた神経伝達物質受容体に関する研究

(笹岡俊邦, 松田由喜子, 高越奈緒美)

主に神経伝達物質とその受容体に関する動物個体レベルでの研究を展開している。現在, 神経伝達物質受容体を標的とした新しいモデル動物系の開発を行っている。

### 2) 抑制性神経伝達物質受容体 (GABA 受容体) に関する研究

(松田由喜子, 笹岡俊邦, 高越奈緒美)

新しいてんかん治療薬の開発を視野に入れ, 特に抑制性の神経伝達物質受容体である GABA 受容体に注目した研究を展開している。

### 3) プリオン蛋白分解酵素の研究

(桜井総子, 高井恵理子, 鎌田礼子)

正常細胞型プリオン分解酵素の同定を試みている。これは, 異常感染型プリオン蛋白質の  $\beta$ -sheet 構造を形成する領域を切断するため, プリオン病治療法への応用も期待される。

### 4) 異常感染型プリオン蛋白生成に関与する新しい因子の研究

(伊藤 卓, 高井恵理子, 古田 大)

異常感染型プリオン蛋白の生成に関与する分子シャペロン様の補助因子の同定に関する研究を, “lipid rafts” 画分を中心に展開している。

### 5) 変異型プリオン蛋白の dominant negative 効果によるプリオン病治療法開発への応用

(岸田日帯, 戸田宏幸)

UCSF との共同研究で既に同定した 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治療法を試みている。

### 6) 二次元電気泳動上蛋白質スポットの抗体を直接同定する方法 (2D-phage panning 法) の開発

(古田 大, 伊藤 卓, 江口睦志)

新しいプロテオーム解析手法の開発として, 二次元電気泳動上に展開された蛋白質のスポットに対する特異抗体を直接同定する方法 (2D-phage panning 法) を開発した。

### 7) 組織切片上から直接抗体を同定する方法 (in situ phage screening 法) の開発

(田中寅彦, 鎌田礼子, 犬上京子)

ミクロンオーダーの構造物に対する抗体を組織切片上から直接同定する方法 (in situ phage screening 法) を開発した。

### 8) 痴呆患者における神経栄養因子受容体の SNP 解析

(桜井総子, 錦織大祐, 青砥久美子)

ミレニアムプロジェクトの一環として, 痴呆関連遺伝子候補として神経栄養因子受容体である TrkA に的を絞る, 領域内に存在する SNP を同定すべく解析を行っている。



### Ⅲ. 社会的活動

#### 1) 専門教育面における貢献

医師会活動の一環、第4回静岡痴呆シンポジウム(静岡 11.20, 1999)、第7回東海ニューロサイエンス(名古屋 4.15, 2000)、第5回中越老年医学懇話会(長岡 11.15, 2000)にて講演を行った。また、大学教育活動の一環として、新潟シンポジウム(新潟 11.13, 1999)、長崎大学医学部大学院セミナー(長崎 9.27, 2000)にてセミナーを行った。

#### 2) 保険医療行政・政策に関連する研究・調査、委員会等への貢献

平成12年度には、薬事・食品衛生審議会専門委員として、新規申請薬剤の薬効等につき審議会に参加し検討を行った。

#### 3) センター内における臨床的活動

基礎的研究のみならず、臨床面でもプリオン病に対する対応は重要である。本年度は、まずプリオン病感染予防に関するWHO勧告書の邦訳を行った。さらにこれを踏まえ、厚生省関連の病院関係者に対する研修の一環としての神経・筋疾患研修会にて、また病院内関係者に対する研修として臨床検査部セミナーにて、プリオン病感染予防・対処法について解説した。

#### 4) その他

以下のように、2点の特許を出願した。

1. 金子清俊：「高効率抗体スクリーニング法」科学技術振興事業団(50%)国立精神・神経センター(50%)  
日本国特許庁(第2000-358539号) 6.23, 2000
2. 金子清俊：「組織ファージスクリーニング法と組織チップ作成への応用」科学技術振興事業団(50%)  
国立精神・神経センター(50%) 日本国特許庁(第2000-373259号) 1.27, 2000

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Perrier V, Wallace A, Kaneko K, Safar J, Prusiner SB, Cohen FE: Mimicking dominant negative inhibition of prion replication through structure-based drug design, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 97: 6073-6078, 2000
- 2) Korth C, Kaneko K, Prusiner SB: Expression of unglycosylated mutant prion protein facilitates PrPSc formation in neuroblastoma infected with different prion strains, *Journal of General Virology*, 81: 2555-2563, 2000
- 3) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi, T: Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice, *Human Molecular Genetics* 9: 3047-3054, 2000
- 4) Wang Y, Xu R, Sasaoka T, Tonegawa S, Kung M-P, Sankoorikal E-B: Dopamine D2 long receptor deficient mice display alterations in striatum-dependent function, *Journal of Neuroscience*, Vol. 20, 8305-8314, 2000
- 5) Wakabayashi-Takai E, Noguchi S, Ozawa E: Identification of myogenesis-dependent transcriptional enhancers in promoter region of mouse gamma sarcoglycan gene, *European Journal of Biochem* 268(4): 948- 957, 2001

- 6) Shirakawa Y, Hashimoto K, Iyo M, Watanbe K, Higuchi T, Minabe Y: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine(MDMA,ecstasy)-induced egr-1 mRNA in rat brain: pharmacological manipulation, European Journal of Pharmacology 402: 215-222, 2000

(2) 著 書

- 1) 金子清俊 : Protein X -異常プリオン増殖に関与する新しいプレイヤー-, 脳の科学22: pp743-749, 2000

(3) 総 説

- 1) 金子清俊 : -コンフォメーション病.「プリオン病」. 神経難病の分子機構. タンパク質のコンホメーション異常による疾患 p138-145, シュプリンガー・フェアラーク東京, 2000
- 2) 笹岡俊邦 : 筋: ジストロフィン結合タンパク, 「生体の科学」ノックアウトマウスリスト Vol.51, No.5, 395-397, 2000

(4) その他

- 1) 金子清俊 : 人間も脅かす狂牛病 読売新聞夕刊 1.29, 2001

## 2. 学会発表

(1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 金子清俊 : プリオン病-異常感染型プリオンの増殖機構と治療法開発に向けて- 第7回東海ニューロサイエンス 名古屋 4.15, 2000
- 2) 金子清俊 : プリオン蛋白 (PrP) 代謝・複製に関与する新しい分子群の同定 長崎大学医学部 大学院セミナー 長崎 9.27, 2000
- 3) 金子清俊 : プリオン病について 第5回中越老年医学懇話会 長岡 11.15, 2000

(2) 国際学会

- 1) Korth C, Kaneko K, Heye N, Scott M, Prusiner S B: Transgenic mouse models for Creutzfeldt-Jakob disease. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, U.S.A., 11.4, 2000
- 2) Sasaoka T, Yoshimoto-Matsuda Y, Esumi E, Nabeshima Y, Kaneko K, Mishina M, Nabeshima Y: Conditional Knock-In mice Harboring An Amino Acid Substitution of NMDA Receptor. 40th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Francisco, U.S.A., 12.12, 2000
- 3) Arahara K, Hayashi YK, Kikuchi T, Sasaoka T, Nonaka I, Ozawa E: The benefits of animal models of muscular diseases. World muscle Society, 5th Congress, White River, South Africa, 6.28, 2000
- 4) Dressman D, O'Day T, Watchko J, Liu L, Engvall E, Araishi K, Imamura M, Sasaoka T, Ozawa E, Hoffman EP: Functional recovery and differential cellular immune response following AAV gene delivery to alpha- and beta-sarcoglycan deficient muscle. The American Society of Human Genetics, 50th Annual Meeting. Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A., 10.7, 2000

(3) 一般学会

- 1) 笹岡俊邦, 松田由喜子, 江隅英作, 鍋島曜子, 真鍋俊也, 野口 茂, 宮崎純一, 金子清俊, 三品昌

- 美, 鍋島陽一: 新しい変異導入法の開発による NMDA 受容体アミノ酸置換マウスの作成, 第23回日本分子生物学会年会 ワークショップ W2D 「シナプス可塑性の分子機構」神戸 12.14, 2000
- 2) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊地建機: カベオリンー3欠損マウスの作成と解析 第53回日本細胞生物学会大会, 10.31, 2000
- 3) 野口 悟, 若林一高井恵理子, 笹岡俊邦, 小沢鏝二郎: Tg マウスを用いた gamma- サルコグリカンの発現期における発現の解析 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 4) 古田 大, 伊藤 卓, 江口睦志, 高井恵理子, 田中寅彦, 金子清俊: フェージライブラリを用いた二次元分離タンパク質群に対する特異抗体の取得 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.15, 2000

#### (4) その他

- 1) 笹岡俊邦, 江隅英作, 松田由喜子, 鍋島曜子, 三品昌美, 鍋島陽一: 新しい発現工学技術の開発によるアミノ酸変異導入マウスの作成. 平成12年度生理学研究所研究会「シナプス可塑性の分子機構」岡崎, 6.16, 2000

### 3. 班会議発表

- 1) 古田 大, 伊藤 卓, 高井恵理子, 江口睦志, 田中寅彦, 金子清俊: 2次元電気泳動で分離した CLDs 構成タンパク質に対する抗体の同定法. 「脳を守る」ワークショップ—プリオン複製に関する新しい因子の同定とプリオン病治療法開発への応用—, 東京 9.20, 2000
- 2) 伊藤 卓, 古田 大, 高井恵理子, 江口睦志, 田中寅彦, 金子清俊: 正常プリオン (PrP) 高発現トランスジェニックマウスを用いた PrP 関連因子の検索. 「脳を守る」ワークショップ—プリオン複製に関する新しい因子の同定とプリオン病治療法開発への応用—, 東京, 9.20, 2000
- 3) 田中寅彦, 鎌田礼子, 犬上京子, 金子清俊: 病理組織切片上における微量抗原の同定—プリオン病を含む神経変性疾患の分子病理学的解析への応用. 「脳を守る」ワークショップ—プリオン複製に関する新しい因子の同定とプリオン病治療法開発への応用—, 東京, 9.20, 2000
- 4) 桜井総子, 高井恵理子, 吉田幹晴, 金子清俊: PrPase-PrPC Protease —の検索. 「脳を守る」ワークショップ—プリオン複製に関する新しい因子の同定とプリオン病治療法開発への応用—, 東京, 9.20, 2000
- 5) 笹岡俊邦: 遺伝子操作マウスを用いた筋ジストロフィーの病態解明の研究—サルコグリカンマウスの解析, および新しい変異導入技術の開発によるモデルマウスの作成—平成12年度厚生省精神・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, 12.5, 2000
- 6) 田中寅彦, 犬上京子, 鎌田礼子, 金子清俊: 孤発性多系統変性における oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs) 構成蛋白質の同定—平成12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, 班会議, 東京, 12.8, 2000
- 7) 桜井総子, 金子清俊: 正常型プリオン蛋白質 (PrPc) を分解するプロテアーゼの検索と, プリオン病の病態解明に向けた基礎研究—平成12年度厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染調査研究」班, 班会議, 東京, 1.29, 2001

## 8. 診断研究部

### I. 研究部の概要

診断研究部は発達障害、高次脳機能障害、さらに発達期の脆弱性を背景にもつ精神障害などの神経学的基盤を解明するために神経発生とシナプス可塑性の分子機構を明らかにする目的で研究を行っている。この研究はまた、シナプス機能の老化とその異常として痴呆など神経変性疾患の発症過程を理解するためにも重要である。このため、動物モデルを用いて、脳のシステム性を解析する生理学的研究をはじめ、その基盤となっている神経回路ネットワークの発生と可塑性に関し、実験発生学的、細胞生物学的方法を用いて総合的な解析を進めている。

### II. 研究活動及び研究紹介

- 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、Gap1mをクローニングし個体レベルでの機能解析をすすめている。また、海馬初代培養ニューロンを用いてニューロトロフィンおよびカルシウムシグナルの情報伝達機構を解析している（服部成介室長、飯田直幸重点支援研究員、星野光伸文部科学省特別研究員）。さらに新規のシグナル伝達分子Chatの機能解析（榊原明科技庁特別研究員）、非受容体型チロシンキナーゼPyk2の機能解析（片桐拓也科技庁特別流動研究員）が進行中である。
- b. 神経回路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（井上高良流動研究員、科学技術庁特別研究員、本年度1月からヒューマンサイエンスのサポートでStowers Institute for Medical Research, Kansas Cityに留学）。また顔面形成に関わる神経冠細胞の移動と分化に関して大隅典子東北大学医学部教授との共同研究が行われている（長瀬敬東大医院）。
- c. 終脳は発生初期に区域化を受けることが明らかになったが、それ以後、機能領野がどのように形成されるかは不明である。そこで胎生中期以後のマウスで、皮質の特定の領域に特異的に発現している遺伝子をDNA chipを用いてスクリーニングしている（船津宣雄、流動研究員、文部科学省特別研究員）。とくに体性感覚野に特異的な遺伝子に注目して解析を行っている。また、脳半球の側性化は人の言語野のように脳機能の領域性の最たるものであり、その発達過程の解明は興味ある課題である。このためニワトリをモデル系としてその側性化の発生学的基盤を解析する研究が進行している（小柴満美子、東京農工大大学院前期、高山明美、センター研究助手）。
- d. 我々はさらにマウスに対して子宮内遺伝子操作を行うことにより大脳皮質の機能地図の形成過程を解析することを試みている。すなわち、齧歯類では頬髭の体性感覚受容野がよく発達しているが、そのsomatotopyがどのように形成されるかは不明である。そこで頬髭の形成に必須であることが知られているShhをアデノウイルスベクターを用いて胎児に感染させることにより頬髭の植毛パターンを乱すことを試み、それに成功した。ついで最終的に大脳皮質にもその異常なパターンが表現されることを明らかにした（大崎加奈枝流動研究員）。
- e. 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は中枢神経細胞ではむしろシナプス機能のモジュレーターとしての働きが重要であることが明らかにされているが、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）。これまでに幼弱型のシナプスが機能的なシナプスに変換される過程には脳由来神経栄養因子，BDNF が必須であることを明らかにしている。

f. 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）。

### Ⅲ. 社会的活動

今年度よりミレニアムプロジェクトとして遺伝子解析による痴呆(アルツハイマー病等)神経疾患対策・創薬推進事業が開始された。このプロジェクトは多型解析を通じて創薬の基盤的情報を得、そのことにより診断，治療法の開発を行うことを目的としている。我々は，これまでに明らかにされた遺伝性アルツハイマー型痴呆症の責任遺伝子に関する細胞内情報伝達機構の研究から推定される危険因子の候補を絞りそれに対して多型解析を進めている（刑部仁美，浅見淳子，福本典子外来研究補助員）。また，厚生科学研究費の支援を受けたヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」（主任研究者 高坂新一）が開始され，その分担研究者として班研究をおこなっている。これらの研究は神経科学研究が十分な成熟度に達した分野で，創薬など治療法の開発を具体的な成果として目指すという点で新しく，そのための研究組織および運営については独自の目的意識的な取り組みが必要とされている。

（部長 中村 俊）

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Katagiri T, Takahashi T, Sasaki T, Nakamura S, Hattori S: Protein-tyrosine kinase Pyk2 is involved in interleukin-2 production by Jurkat T cells via its tyrosine 402. J Biol Chem 275: 19645-19652,2000
- 2) Sugimoto T, Kuroda H, Horii Y, Moritake H, Tanaka T, Hattori S: Signal Transduction Pathways through TRK-A and TRK-B Receptors in Human Neuroblastoma Cells. J Cancer Res 92: 152-160,2001
- 3) Ohba Y, Mochizuki N, Yamashita S, Chan AM, Schrader JW, Hattori S, Nagashima K, Matsuda M: Regulatory proteins of R-Ras, TC21/ R-Ras2, and M-Ras / R-Ras3. J Biol Chem 275: 20020-20026,2000
- 4) Sakakibara A, Hattori S: Chat, a Cas / HEF1-associated adaptor protein, that integrates multiple signaling pathways. J. Biol. Chem, 275: 6404-6410,2000
- 5) Tomioka N, Osumi N, Sato Y, Inoue T, Nakamura S, Fujisawa H, Hirata T: Neocortical origin and tangential migration of guidepost neurons in the lateral olfactory tract. J Neurosci 20: 5802-5812,2000
- 6) Nagase T, Shimoda Y, Sanai Y, Nakamura S, Harii K, Osumi N: Differential expression of two glucuronyltransferases synthesizing HNK-1 carbohydrate epitope in the sublineages of the rat myogenic progenitors. Mech Dev 98: 145-149,2000

- 7) Inoue T, Tanaka T, Takeichi M, Chisaka O, Nakamura S, Osumi N: Role of cadherins in maintaining the compartment boundary between the cortex and striatum during development. Development 128: 561-569, 2001

(3) 総説

- 1) 長瀬 敬, 大隅典子: 頭部形態形成におけるレチノイン酸の作用機序. 現代医療, 32: 1939-1948, 2000

## 2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Seo Y, Takamata A, Ogino T, Morita H, Murakami M: Secretion Rate of Cerebrospinal Fluid of Rat Brain Monitored by Gd-DTPA Enhanced T1-Weighted MRI. European MRI / MRS Users' Meeting, Karlsruhe, Germany, 10.17, 2000
- 2) 中村 俊: ニューロトロフィンによる中枢性シナプスダイナミクスの制御機構 第22回日本生物学的精神学会, 東京, 4.1, 2000
- 3) 中村 俊, 伊丹千晶, 木村文隆, 津本忠治: 体性感覚野バレル形成とその可塑性における神経栄養因子の役割 第78回日本生理学会, 京都, 3.29, 2001

(2) 国際学会

- 1) Seo Y, Takamata A, Morita H, Murakami M, Ogino T: Effects of pCO<sub>2</sub> on CSF exchange rate of rat brain monitored by Gd-DTPA enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging. XIX International Conference on Magnetic Resonance in Biological System: Satellite Meeting on Diagnostic NMR, Florence, Italy, 8.16, 2000
- 2) Itami C, Kimura Y, Tsumoto F, Nakamura S: Involvement of BDNF in activating the silent synapses during neonatal development of mouse barrel cortex: Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, U.S.A., 11.4, 2000

(3) 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—脳組織の重水交換速度. 第28回日本磁気共鳴医学会大会, 京都, 10.2, 2000
- 2) 吉川宏起, 井上優介, 吉岡直紀, 松田豪, 高橋征三, 荻野孝史: <sup>1</sup>H-CSIにおける組織分画の検討. 第28回日本磁気共鳴医学会大会, 京都, 10.3, 2000
- 3) 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. 第39回 NMR 討論会 東京 11.8, 2000
- 4) 長瀬 敬, 井上高良, 佐内 豊, 中村 俊, 波利井清紀, 大隅典子: ラット胚神経堤細胞の遊走に対する HNK-1糖鎖の関与. 第33回日本発生生物学会, 高知, 5.25, 2000
- 5) 井上高良, 中村 俊, 大隅典子: マウス神経板前脳領域の予定運命地図作成. 第33回日本発生生物学会, 高知, 5.27, 2000
- 6) 高嶋記子, 中村 俊, 大隅典子: ラット胚菱脳における介在神経細胞サブタイプの分化に対する Notch リガンドの役割. 第33回日本発生生物学会, 高知, 5.27, 2000
- 7) 長瀬 敬, 波利井清紀, 井上高良, 中村 俊, 大隅典子: 電気穿孔法によるラット胎児への遺伝子導入の試み. 第9回日本形成外科学会基礎学術集会, 名古屋, 10.6, 2000

- 8) 中村 俊, 河野朋子, 松岡勝人, 市川真澄: 非対称シナプスの発達における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の役割. 第23回日本神経科学大会, 第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 4.6, 2000
- 9) 飯田直幸, 濤川一彦, 木山博資, 中村 俊, 服部成介: 海馬神経細胞内シグナル伝達における Ras / MAP キナーゼ系の機能. 第23回日本神経科学大会, 第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 4.7, 2000
- 10) 伊丹千晶, 木村文隆, 津本忠治, 中村 俊: 発達期マウスバレル皮質に存在するサイレントシナプスの活性化における BDNF の作用機構. 第23回日本神経科学大会, 第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 4.8, 2000
- 11) 榊原 明, 服部成介, 中村 俊, 片桐拓也: T細胞における HEF1/ Cas-L 結合蛋白質 Chat-H の機能. 第30回 日本免疫学会, 仙台, 11.14, 2000

### 3. 班会議発表

- 1) 中村 俊: 体性感覚野の機能発達に関する研究: 文部省特定領域研究C「先端脳」班会議, 東京, 12.22, 2000
- 2) 中村 俊: 神経幹細胞を用いた神経再生・修復のための基盤技術の開発, 厚生科学研究, ヒトゲノム・再生医療等研究事業 班会議, 東京, 2.9, 2001

## 9. 微細構造研究部

### I. 研究部の概要

本研究部では、神経・筋疾患の病因・病態の解明と治療法の開発を目的とした研究を、主に病理学的な観点から行っている。全国の多くの施設から、生検筋、皮膚、血球細胞などを用いた病理学的、生化学的、分子遺伝学的診断の依頼を受けており、その件数は年々増加している。診断サービスは、武蔵病院 DNA 診断・治療室との共同で行っている。しっかりとしたインフォームド・コンセントを得て蓄積された検体は、個人情報厳重に管理しつつ研究資源として活用し、一日も早い神経・筋疾患の解決を目指している。人事面では、4月より、西野一三が室長として、山本彩香が研究生として着任した。郭雲鼎流動研究員、池添浩二流動研究員、神裕子研究生が6月末に離任し、7月より石川晴美が流動研究員として着任した。また、中川雅裕研究生が3月末に離任した。武蔵病院医師をはじめ多くの研究生の参加で、研究室は活気を呈している。

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) リソソーム性筋疾患に関する研究

リソソーム性筋疾患は autophagic vacuolar myopathy (AVM) と rimmed vacuolar myopathy (RVM) に分類される。AVM はこれまで糖原病 II 型（酸性マルターゼ欠損症）と酸性マルターゼが正常な非典型的糖原病とに分類され、糖原病の疾患概念で包括されていた。今年度、我々のグループは、代表的な AVM の 1 つ Danon 病がリソソーム膜タンパクである lysosome associated membrane protein-2 (LAMP2) の欠損によることを初めて明らかにした。すなわち、Danon 病は糖原病ではなく一次的なリソソーム性筋疾患であり、AVM 自体も、糖原病と捉えるよりもリソソーム病の観点から捉えるべきであると考えられた。さらには、従来 Danon 病と考えられてきた例で LAMP-2 が欠損していない例が相次いで見いだされており、AVM には、従来考えられていたよりも多くの病型が存在することが判明した。特に、これまで乳児型の Danon 病とされていた例は Danon 病ではなく、同じ AVM に属する X-linked myopathy with excessive autophagy と呼ばれる疾患に近いことを明らかにし、現在報告中である。今後は、プロテオーム解析や細胞生物学的解析を加えて、リソソーム性筋疾患の病態の全容を明らかにしていきたい。

#### 2) 新規造血因子に関する研究

胸腺筋様細胞の生理機能の解明に端を発し、80 kDa、100 kDa の新規造血系細胞分化増殖因子を見出し、両因子とも重症筋無力症、特に過形成胸腺では過剰産生が認められ、重症筋無力症発症と密接に関係する事を見出した。さらに正常脳内でも神経細胞やアストロサイトから両因子が分泌されることを見出した。特に100 kDa 因子の脳内での分布とミクログリアの分化増殖活性を明らかにできた。当因子はさらに神経細胞の生存維持にも重要な作用があることが指摘されているのでその作用の詳細な検討をしている。また、100 kDa 因子には造血系細胞に対する増殖活性を有しない分子種が存在することから、活性型と非活性型が存在する。それが何に起因するのか、その相異について遺伝子レベル並びに生化学的レベルでの検討をすすめている。

#### 3) 筋疾患の病理学的解析と生検筋レポジトリシステムの維持・管理

全国の多くの施設から病理学的、生化学的、分子遺伝学的診断の依頼があり、生検筋、皮膚、血球細胞などを用いた診断サービスを、武蔵病院 DNA 診断・治療室との共同で提供している。診断後の検体、主に生検筋、DNA は、将来の遺伝相談や再診断のために、 $-80^{\circ}\text{C}$ の超低温冷凍庫に保存している。診断に際しては、国立精神・神経センター倫理委員会で承認された所定の承諾書を用いてインフォームド・コンセントを得ている。研究使用の承諾を得た検体については、患者個人情報の管理に最大限の注意を払いつつ、神経・筋疾患の病因・病態解明と治療法開発を目指した研究に限って研究使用している。



### Ⅲ. 社会的活動

#### 1) 夏の筋病理セミナー

第22回(平成12年7月31日～8月4日), 第23回(平成12年8月21日～25日)筋病理セミナーを開催した。主に若手の神経内科医・小児科医を対象とし, 筋病理学の基礎的知識について講義を行うとともに実習も行い, 好評を博した。

#### 2) 班会議

- ・国立病院・療養所共同臨床研究「神経・筋疾患の診断システム及び遺伝カウンセリングシステムの確立」班:主任研究者(埜中), 分担研究者(西野, 南)
- ・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:分担研究者(西野, 南)

(部長 山村 隆)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, Mora M, Riggs JE, Oh SJ, Koga Y, Sue CM, Yamamoto A, Murakami N, Shanske S, Byrne E, Bonilla E, Nonaka I, DiMauro S, Hirano M: Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 406: 906-910, 2000
- 2) Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, Connolly AM, Verloes A, Guimaraes J, Maillard I, Hamano H, Donati MA, Semrad CE, Russell JA, Andreu AL, Hadjigeorgiou GM, Vu TH, Tadesse S, Nygaard TG, Nonaka I, Hirano I, Bonilla E, Rowland LP, DiMauro S, Hirano M: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 47: 792-800, 2000
- 3) Kikuchi A, Tomoyasu H, Kido I, Takahashi K, Tanaka A, Nonaka I, Iwakami N, Kamo I: Haemopoietic biglycan produced by brain cells stimulates growth of microglial cells. *J Neuroimmunol* 106: 78-86, 2000
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Yan C, Ikezoe K, Nonaka I: Apoptotic muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol* 101: 9-16, 2001
- 8) Inoue K, Nakada K, Ogura A, Isobe K, Goto Y, Nonaka I, Hayashi JI: Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nat Genet* 26: 176-181, 2000
- 9) Tsujino S, Huie M, Kanazawa N, Sugie H, Goto Y, Kawai M, Nonaka I, Hirschhorn R, Sakuragawa N: Frequent mutations in Japanese patients with acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 10: 599-603, 2000

- 10) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice. *Hum Mol Genet* 9: 3047-3054, 2000
- 11) Akanuma J, Muraki K, Komaki H, Nonaka I, Goto Y: Two pathogenic point mutations exist in the authentic mitochondrial genome, not in the nuclear pseudogene. *J Hum Genet* 45: 337-341, 2000
- 12) Tagawa K, Taya C, Hayashi Y, Nakagawa M, Ono Y, Fukuda R, Karasuyama H, Toyama-Sorimachi N, Katsui Y, Hata S, Ishiura S, Nonaka I, Seyama Y, Arahata K, Yonekawa H, Sorimachi H, Suzuki K: Myopathy phenotype of transgenic mice expressing active site-mutated inactive p94skeletal muscle-specific calpain, the gene product responsible for limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Hum Mol Genet* 9: 1393-1402, 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) Ohira Y, Yoshinaga T, Nonaka I, Ohara M, Yoshioka T, Yamashita-Goto K, Izumi R, Yasukawa K, Sekiguchi C, Shenkman BS, Kozzlovskaya IB: Histochemical responses of human soleus muscle fibers to long-term bedrest with or without countermeasures. *Jpn J Physiol* 50: 41-47, 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) Asano Y, Minagawa K, Okuda A, Matsui T, Ando K, Kondo-Iida E, Kobayashi O, Toda T, Nonaka I, Tanizawa T: A case of Walker-Warburg syndrome. *Brain Dev* 22: 454-457, 2000
- 17) Iwata H, Ozawa H, Kamei A, Sasaki M, Hanaoka S, Sugai K, Hashimoto T, Nonaka I: Siblings of Schwartz-Jampel syndrome with abnormal muscle computed tomographic findings. *Brain Dev* 22: 494-497, 2000
- 18) Tojo M, Ozawa M, Nonaka I: Central core disease and congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fibers in one family. *Brain Dev* 22: 262-264, 2000
- 19) Sugimoto J, Shimohira M, Osawa Y, Matsubara M, Yamamoto H, Goto Y, Nonaka I: A patient with mitochondrial myopathy associated with isolated succinate dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 22: 158-162, 2000
- 20) Chadani Y, Kondoh T, Kamimura N, Matsumoto T, Matsuzaka T, Kobayashi O, Kondo-Iida E, Kobayashi K, Nonaka I, Toda T: Walker-Warburg syndrome is genetically distinct from Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 177: 150-153, 2000
- 21) Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y: Psychosis and progressing dementia: presenting features of a mitochondriopathy. *Neurology* 55: 600-601, 2000
- 22) Ohara S, Tsuyuzaki J, Hayashi R, Iwahashi T, Nakajima T, Maruyama T, Tokuda T, Nonaka I: Motor neuron loss in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: chance co-occurrence or causally related? *J Neurol* 247: 386-388, 2000
- 23) Toyono M, Nakano K, Kiuchi M, Imai K, Suzuki H, Shishikura K, Osawa M, Shiratori K, Goto Y, Nonaka I, Sugie H: A case of MERRF associated with chronic pancreatitis. *Neuromuscul*

Disord 11:300-304,2001

- 24) 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
- 25) 市原靖子, 佐々木順司, 菊地博達, 小澤真津子, 後藤雄一, 埜中征哉: 日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子例. 麻酔, 49: 404-406, 2000
- 26) 河村英博, 下條貞友, 埜中征哉, 阿部光文, 田所衛: 明らかな心筋症状, 知能発達遅滞をみない Iysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase (Danon) の一例. 臨床神経学, 40: 259-262, 2000
- 27) 大石健一, 重藤寛史, 丸山健二, 大矢 寧, 小川雅文, 埜中征哉, 川井 充: 頸部伸展筋群の負荷増大は isolated neck extensor myopathy (Katz) の首下がり をさらに進行させる. 臨床神経学, 40: 933-936, 2000
- 28) 溝淵雅広, 田中千春, 佐光一也, 村上宣人, 仁平敦子, 阿部剛典, 館農幸恵, 高橋 徹, 埜中征哉: Stormorken 症候群における筋病変. 臨床神経学, 40: 915-920, 2000
- 29) 大矢 寧, 瀬川昌巳, 小川雅文, 後藤雄一, 埜中征哉, 川井 充: ミトコンドリア異常をともなつた先天性ネマリンミオパチーの 1 成人例. 臨床神経学, 40: 452-458, 2000
- 30) 衣斐 達, 井 玲, 中尾直樹, 南 成祐, 佐橋功: 生検筋の Western blot および免疫染色にてカルパイン 3 欠損を確認した肢帯型筋ジストロフィー 2A 型の 1 例. 臨床神経学, 40:1023-1027, 2000
- 31) 東條 恵, 郡司哲己, 山口清次, 清水信雄, 古賀靖敏, 埜中征哉: 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
- 32) 栗原まな, 熊谷公明, 中江陽一郎, 西野一三, 埜中征哉: 低セレン血症を伴った非福山型先天性筋ジストロフィーの姉・弟例ー経口的セレン投与の治療効果ー. 脳と発達, 2: 346-351, 2000
- 33) 長澤哲郎, 佐久間啓, 荒木 聡, 渡辺章充, 牧野道子, 埜中征哉: Respiratory syncytium ウイルス感染を契機に発症した多発性筋炎の 1 乳児例. 脳と発達, 32: 543-546, 2000

## (2) 著 書

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

## (3) 総 説

- 1) Ozawa E, Nishino I, Nonaka I: Sarcolemmopathy: muscular dystrophies with cell membrane defects. Brain Pathol 11: 218-230, 2001
- 2) Nishino I, Spinazzola A, Hirano M: MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. Neuromuscul Disord 11: 7-10, 2001
- 3) Sorimachi H, Minami N, Ono Y, Suzuki K, Nonaka I: Limb-Girdle muscular dystrophy with calpain 3(p94) gene mutations (Calpainopathy). NeuroSci News 3: 20-27, 2000
- 4) Toda T, Koayashi K, Nonaka I: Congenital muscular dystrophies with special reference to the Fukuyama type. NeuroSci News 3: 39-45, 2000
- 5) 埜中征哉, 神 裕子: 筋肉の再生と修復機構. 実験医学, 18: 444-448, 2000
- 6) 埜中征哉: 筋細胞は再生するか. CLINICAL NEUROSCIENCE 18: 114, 2000
- 7) 埜中征哉: 筋ジストロフィー: 最近の進歩. 日本内科学会雑誌, 89: 141-148, 2000
- 8) 埜中征哉: ミオパチー研究最前線. 神経研究の進歩, 44: 171-177, 2000
- 9) 埜中征哉: 三好型遠位型筋ジストロフィー (三好型ミオパチー) と筋変性. 神経内科, 52: 275-282,

2000

- 10) 埜中征哉, 神 裕子: 筋再生と筋衛星細胞. 最新医学, 247-256, 2000
- 11) 西野一三, 埜中征哉: ミトコンドリア脳筋症, ふたたび. 実験医学, 19: 412-416, 2001
- 12) 西野一三, 山本彩香: LAMP が消えた! - Danon 病の謎. 実験医学 18: 2687-2690, 2000
- 13) 小沢 浩, 野間清司, 埜中征哉: インフルエンザ筋炎・横紋筋融解症. 日本臨床 58: 108-113, 2000

#### (4) 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12年度研究報告書, 3.31, 2001

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nonaka I: Distal myopathies. Third Egyptian-Japanese International Meeting; Muscle & Nerve 2001, Cairo, Egypt, 2.23, 2001
- 2) Nishino I: A puzzling lysosomal disease - Danon disease; LAMP is out. Third Egyptian-Japanese International Meeting; Muscle & Nerve 2001, Cairo, Egypt, 2.23, 2001

### (2) 国際学会

- 1) Nishino I, Spinazzola A, Hirano M: Clinical features of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. 52nd Annual Meeting of American Academy of Neurology, San Diego, CA, USA, 5.3, 2000
- 2) Nishino I, Fu J, Tanji K, Sue CM, Shanske S, Bonilla E, Nonaka I, DiMauro S, Hirano M: Primary LAMP-2 deficiency causes vacuolar cardiomyopathy, myopathy, and mental retardation (Danon's disease). 5th International Congress of World Muscle Society, Greenway Woods, South Africa, 6.29, 2000
- 3) Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamamoto A, Shanske S, Bonilla E, Nonaka I, DiMauro S, Hirano M: Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). 50th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Philadelphia, PA, USA, 10.7, 2000
- 4) Kamo I, Tomoyasu H, Kikuchi A: Thymic myoid cells induce myasthenia and hyperplasia. International Congress on Differentiation & Cell Biology, Gold Coast, Australia, 9.24, 2000
- 5) Kikuchi A, Tomoyasu H, Kamo I: Study on physiological roles of two novel haemopoietic factors. International Congress on Differentiation & Cell Biology, Gold Coast, Australia, 9.24, 2000
- 6) Ikezoe K, Nakagawa M, Miyagoe Y, Nonaka I, Takeda S: Apoptotic cell death in regenerating process follows massive necrotic change in early postnatal period of dy3k / dy3k (null mutant for laminin  $\alpha$ 2 chain) skeletal muscle. The Molecular Biology of Muscle Development and Disease, Monterey Peninsula, USA, 5.24, 2000

### (3) 一般学会

- 1) 西野一三, Spinazzola A, 平野道雄: MNGIE の原因遺伝子. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000

- 2) 南 成祐, 蔡 宗希, 神 裕子, 村山久美子, 桒中征哉: 肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) におけるカルpain 3 異常症の分子遺伝学的検索. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 3) 池添浩二, 中川雅裕, 後藤雄一, 桒中征哉: ミトコンドリア脳筋症の生検筋におけるアポトーシスの関与. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 4) 齋藤陽子, 桒中征哉: 尾部懸垂ラットにおける後肢筋の  $\alpha$  B-crystallin と desmin の発現パターン. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 5) 作田亮一, 村上信行, 神 裕子, 桒中征哉: mdx マウスにおける筋線維の壊死と膜障害複合体 (MAC) および vitronectin の発現. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
- 6) 赤沼 順, 桒中征哉, 後藤雄一: 細胞内 mtDNA 量の新しい測定法とその応用. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 7) 林由起子, 松村 剛, 南 成祐, 桒中征哉, 荒畑喜一: 肢帯型筋ジストロフィーにおける dysferlin の免疫組織化学的検討. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 8) 織茂智之, 後藤加奈子, 林由起子, 小沢英輔, 桒中征哉, 荒畑喜一: 4q35- 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) における骨格筋障害の病態機序の検討. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 9) 飛田宗重, 岩崎祐三, 堅山真規, 武田篤, 糸山泰人, 桒中征哉: 眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) における DNA Single-strand Breaks の検出. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 10) Chae J, Minami N, Nonaka I: Calpain 3 gene mutations in limb-girdle muscular dystrophy patients. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- 11) Makino M, Nakada Y, Kitazawa S, Ito M, Watanabe A, Nonaka I, Laing NG: ACTA1 mutations in patients with nemaline myopathy. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- 12) 村上信行, 作田亮一, 永井敏郎, 桒中征哉: 実験的筋再生系における TGF- $\beta$  2 および TGF- $\beta$  receptor の発現について. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.8, 2000
- 13) 宮本 健, 佐々木征行, 福水道郎, 花岡 繁, 須貝研司, 高嶋幸男, 桒中征哉: 先天性ミオパチーの骨格筋 CT. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- 14) 古賀靖敏, 秋田幸大, 赤木禎治, 加藤裕久, 草場 健, 古賀義則, 川井 充, 桒中征哉: 骨格筋生検により確定診断できた遺伝性心筋症の 2 症例. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.9, 2000
- 15) 青木正志, 高橋俊明, 中井博史, 星野恭子, 斉藤加代子, 大澤真木子, 荒畑喜一, 桒中征哉, 糸山泰人: 骨格筋生検により確定診断できた遺伝性心筋症の 2 症例. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.8, 2000
- 16) 瀬川昌巳, 諸岡啓一, 星野恭子, 秋草由香里, 青木正志, 高橋俊明, 桒中征哉: 高 CK 血症にて発見された dysferlinopathy の 1 例. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.8, 2000
- 17) 山内秀雄, 坪井龍生, 今高城治, 萩原ゆり, 作田亮一, 近藤恵理, 戸田達史, 桒中征哉, 江口光興: Muscle-eye-brain disease か軽症 Walker-Warburg syndrome の鑑別困難な 1 例. 第42回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.8, 2000
- 18) 加茂 功, 友安 浩, 菊池愛子: 胸腺筋様細胞からみた重症筋無力症 (MG) と胸腺過形成. 第59回日本癌学会総会, 横浜, 10.4, 2000
- 19) 菊池愛子, 加茂 功: 新規 80 kDa, 100 kDa 造血因子の研究. 第73回日本生化学会大会, 横浜, 10.4, 2000
- 20) 友安 浩, 谷村繁雄, 河野匡, 加茂 功, 菊池愛子: 重症筋無力症発症における胸腺筋様細胞由来造血因子の研究. 第53回日本胸部外科学会総会, 大分, 10.27, 2000
- 21) 鈴木貴士, 中川雅裕, 山本彩香, 西野一三, 石浦章一, 吉森保, 大隅良典, 桒中征哉: Apg8 ホモロ

### 3. 班会議発表

- 1) 西野一三, 山本彩香, 埜中征哉, DiMauro S, Hirano M: Danon 病は原発性 LAMP-2 欠損症である. 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, 東京, 12.1, 2000
- 2) 南 成祐, 蔡 宗希, 神 裕子, 植松富美枝, 埜中征哉: カルパイン3 異常症の臨床病理学的分子遺伝学的検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態解明と治療法開発に関する研究」班会議, 東京, 12.1, 2000
- 3) 西野一三: 国立精神・神経センターにおける神経・筋疾患診断サービスの現状. 国立病院・療養所共同臨床研究「神経・筋疾患の診断システム及び遺伝カウンセリングシステムの確立」班会議, 東京, 1.31, 2001
- 4) 南 成祐: 国立精神・神経センターにおける DNA 診断サービスの現状と問題点. 国立病院・療養所共同臨床研究「神経・筋疾患の診断システム及び遺伝カウンセリングシステムの確立」班会議, 東京, 1.31, 2001

## 10. 代謝研究部

### I. 研究部の概要

#### 1. 研究目的

代謝研究部では、正常発達過程および成熟脳における神経細胞やグリア細胞の機能を支える分子基盤を解明し、神経変性疾患など各種疾患の病態解明ならびに治療法の開発に貢献することを目的としている。さらに本年度からは神経再生や神経幹細胞の分化に関する分子生物学的な解析を開始した。

#### 2. 研究者の構成

〔部長〕	高坂新一
〔室長〕	今井嘉紀, 赤澤智宏
〔流動研究員〕	金 奉胤, 平澤孝枝 (12.4.1~12.9.30)
〔センター研究員〕	大澤圭子, 高村千鶴子 (~13.3.30), 本田静世
〔外来研究員〕	大澤郁朗 (~12.12.31, 科学技術特別流動研究員) 金澤裕子 (医薬品機構派遣研究員) 神鳥和代 (~13.3.31, ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員) 佐々木洋 (科学技術特別研究員) 内野茂夫 (重点研究支援協力員) 平澤孝枝 (12.10.1~, ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント) 中村泰子 (12.4.1~, 医薬品機構派遣研究助手) 恩藤由美子 (12.4.1~, 医薬品機構派遣研究助手) 矢嶋誓子 (医薬品機構派遣研究助手)
〔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, 上田睦明, 富田一彦 (~13.3.31), 大森将司 (12.10.23~) 大澤郁朗 (13.1.1~)

### II. 研究活動及び研究紹介

平成12年度においては、以下の研究成果が得られた。

#### 1. ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白 (Iba1) の研究

我々は、当研究室において同定したミクログリア特異的カルシウム結合蛋白 (Iba1) の機能解析を進めているが、これまでに Iba1 は単量体 G 蛋白である Rac の活性化調節を介し、細胞のラフリング運動や食食作用を調節することを明らかにしてきた。本年度はこの機能をさらに解析するため、Iba1 と細胞骨格系のアクチン蛋白との結合につき検討を加えた。その結果、Iba1 はアクチン結合能およびアクチン繊維の束化能を有することが明らかとなった。さらに、Iba1 とアクチンの結合には Iba1 の C 末領域が重要なドメインであることも示された。一方、本年度から開始されたミレニアムゲノムプロジェクトでは Iba1 ゲノムにおける SNP の解析を行っており、現時点でアミノ酸置換を伴う SNP を含め、6 個の新規 SNPs を同定した。

#### 2. ATP によるミクログリアの機能調節の解明

我々は、神経細胞の機能調節や損傷修復に重要な役割を担っていると考えられるミクログリアを活性化させる因子につき検討を加えている。これまでに ATP がミクログリアのプラスミノーゲン分泌を促進したり、ラフリング運動および走化性を亢進することを見出した。前者の作用はイオンチャンネル型 ATP

受容体 (P2X<sub>7</sub>) を介したものであり、後者の作用は Gi/o 共役型 P2Y 受容体を介したものであることを明らかにした。本年度は後者の Gi/o 共役型 P2Y 受容体につきさらに検討を加えた結果、血小板でその存在が報告された新規の P2Y 受容体である P2Y<sub>12</sub> を介した作用であることが強く示唆された。この P2Y<sub>12</sub> 受容体は脳内においても発現しており、現在ミクログリアに加えいかなる細胞で機能しているかを検討中である。

### 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いる。HGF は神経細胞に対し生存維持や突起伸展活性を示すと同時に、アストロサイトに対しては細胞運動の亢進を惹起する。アストロサイトにおけるシグナル伝達の解析をより詳細に行った結果、Met のリン酸化の下流で 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。さらに 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 が関与することも示した。この SHP-1 の酵素活性を欠除させたミュータント SHP-1 をアストロサイトに発現させたところ、興味深いことに PI3 キナーゼと共に PLC  $\gamma$  も活性化され、正常アストロサイトでは見られない分裂能の亢進が観察された。

### 4. アミロイド前駆体蛋白の脳内生理機能の研究

アルツハイマー病の病因との関わりで注目を集めているアミロイド前駆体蛋白 (APP) の脳内における生理機能に関して研究を進めてきた。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。さらに、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、9 回の 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。本年度は fibulin-1 につきさらに解析を進めた結果、脳内における主な産生細胞は神経細胞であること、また APP が有する神経芽細胞の分裂促進活性を *in vitro* で修飾する活性を有することを明らかにした。

### 5. レセプター型チロシンキナーゼ様分子 (RYK) の機能解析

我々は、中枢神経系に広く分布するレセプター型チロシンキナーゼ様分子 RYK の機能につき検討を加えている。In situ hybridization, および免疫染色法により RYK の発生過程のラット脳における発現パターンを解析した結果、RYK は主に神経幹細胞および成熟神経細胞、また少数であるがその周辺のグリア様細胞で発現していることが示された。さらに胎児ラットの前脳より樹立された株化神経幹細胞 MNS-70 を用い検討した結果、RYK は同様に主に神経幹細胞および神経細胞で発現していること、またオリゴデンドロサイトの前駆細胞においても発現していることが明らかになった。

## Ⅲ. 社会的活動

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

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構基礎研究推進事業

「神経変性疾患の予防と治療に向けたミクログリア活性化機構の解明」研究代表者

厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業

「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」主任研究者

文部省科学研究費補助金特定領域研究 (A)

「神経細胞死とその防御の分子制御」研究企画委員長

(部長 高坂 新一)



#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Liu Y, Honda S, Kohsaka S, Nakajima K: Plasminogen enhances the secretion of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) from cultured rat astrocytes. *Neurosci Lett* 282: 137-140, 2000
- 2) Fernando L-Redondo, Nakajima K, Honda S, Kohsaka S: Glutamate transporter GLT-1 is highly expressed in activated microglia following facial nerve axotomy. *Mol Brain Res* 76: 429-435, 2000
- 3) Harada T, Harada C, Nakayama N, Okuyama S, Yosha K, Kohsaka S, Matsuda H, Wada K: Modification of glial-neuronal cell interactions prevents photoreceptor apoptosis during light-induced retinal degeneration. *Neuron* 26: 533-541, 2000
- 4) Tanaka F, Ozawa Y, Inage Y, Deguchi K, Itoh M, Imai Y, Kohsaka S, Takashima S: Association of osteopontin with ischemic axonal death in periventricular leukomalacia. *Acta Neuropathol* 100: 69-74, 2000
- 5) Hide I, Tanaka M, Inoue A, Inoue K, Ohsawa K, Kohsaka S, Nakata Y: Extracellular ATP triggers TNF- $\alpha$  release from rat microglia. *J Neurochem* 75: 965-972, 2000
- 6) Ohsawa K, Imai Y, Kanazawa H, Sasaki Y, Kohsaka S: Involvement of Iba1 in membrane ruffling and phagocytosis of macrophages / microglia. *J Cell Sci* 113: 3073-3084, 2000
- 7) Machide M, Kamitori K, Kohsaka S: Hepatocyte growth factor-induced differential activation of phospholipase C $\gamma$  1 and phosphatidylinositol 3-kinase is regulated by tyrosine phosphatase, SHP-1 in astrocytes. *J Biol Chem* 275: 31392-31398, 2000
- 8) Mori I, Imai Y, Kohsaka S: Upregulated expression of Iba1 molecules in the central nervous system of mice in response to neurovirulent influenza A virus infection. *Microbiol Immunol* 4: 729-735, 2000
- 9) Nakajima K, Honda S, Tohyama Y, Kurihara T, Kohsaka S: Ceramide-enhanced urokinase-type plasminogen activator (uPA) release is mediated by protein kinase C in cultured microglia. *Glia* 32: 226-233, 2000
- 10) Uchino S, Nakamura T, Nakamura K, Nakajima-Iijima S, Mishina M, Kohsaka S, Kudo Y: Real-time two dimensional visualization of ischemia-induced glutamate release from hippocampal slices. *Eur J Neurosci* 13: 670-678, 2001
- 11) Honda S, Sasaki Y, Ohsawa K, Imai Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S: Extracellular ATP or ADP induces chemotaxis of cultured microglia through Gi/o-coupled P2Y receptors. *J Neurosci* 21: 1975-1982, 2001
- 12) Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S: Fibulin-1 binds the amino-terminal head of  $\beta$ -amyloid precursor protein and modulates its physiological function. *J Neurochem* 76: 1411-1420, 2001

###### (2) 著 書

- 1) 大澤圭子, 高坂新一: グリア細胞 基礎生化学実験法第2巻生体試料 (日本生化学会編) pp.40-45, (株)東京化学同人, 東京, 2000

###### (3) 総 説

- 1) 町出 充, 高坂新一: HGF の多様な神経栄養因子活性と細胞種特異的シグナル伝達 神経研究の進歩 44: 423-433, 2000

2) 中嶋一行, 高坂新一: ミクログリアと細胞死 現代医療 32: 59-64, 2000

(4) その他

1) 高坂新一: 特集1 再生医療の実現に向けてー神経分野ー ACCESS 15: 8-9, 2000

## 2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

1) Akazawa C, Nakamura Y, Kohsaka S: Upregulation of sonic hedgehog in motor neuron after facial nerve axotomy. The 4th German-Japanese Joint Workshop, Hakone, 9.26, 2000

2) Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S: Fibulin-1 binds the amino-terminal head of  $\beta$ -amyloid precursor protein and modulates its physiological function. COE International Symposium on Presenilin-updates Latest Findings in Alzheimer Research, Kisarazu, 9.3, 2000

3) 本田静世, 佐々木洋, 金澤裕子, 大澤圭子, 今井嘉紀, 高坂新一: ミクログリアにおける ATP 誘発性ラフリング形成とケモタキシス 第43回日本神経化学会シンポジウム「ATP 受容体の脳内生理機能」, 金沢, 10.18, 2000

4) Kohsaka S: Molecular basis of microglial activation in the CNS. The 3rd Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Science, Seoul, 12.2, 2000

5) 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蛋白 Iba-1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12年度公開シンポジウム, 東京, 12.4, 2000

6) 高坂新一, 本田静世, 佐々木洋, 金澤裕子, 大澤圭子, 今井嘉紀, 井上和秀: ATPによるミクログリア遊走性の亢進 第74回日本薬理学会年会シンポジウム「ATPとグリア」, 横浜, 3.23, 2001

7) 井上和秀, 重本由香里, 小泉修一, 津田 誠, 大澤圭子, 高坂新一: ミクログリアでのATP誘発IL-6放出 第74回日本薬理学会年会シンポジウム「ATPとグリア」, 横浜, 3.23, 2001

(2) 国際学会

1) Ohsawa I, Takamura C, Kohsaka S: Fibulin-1 binds the amino-terminal head of  $\beta$ -amyloid precursor protein and modulates its physiological function. 7th International Conference on Alzheimer's Disease & Related Disorders, Washington D.C., 7.10, 2000

2) Shigemoto Y, Koizumi S, Tsuda M, Ohsawa K, Kohsaka S, Inoue K: Intracellular signaling pathways mediated by P2 receptors in microglial cell line, MG-5. 1st International Workshop on Nucleotides and their Receptors in the Immune System, Ferrara, 9.8, 2000

3) Honda S, Imai Y, Ohsawa K, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S: ATP enhances cell motility in rat primary cultured microglia through P2Y receptors. 1st International Workshop on Nucleotides and their Receptors in the Immune System, Ferrara, 9.9, 2000

4) Honda S, Sasaki Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S: ATP induces chemotaxis of microglial through Gi/o-coupled P2Y receptors. Australian Neuroscience Society 21st Annual Meeting, Brisbane, 1.30, 2001

(3) 一般学会

1) Fernando López-Redondo, 中嶋一行, 赤澤智宏, 高坂新一: 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 第15回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会, 6.10,

2000

- 2) 伊藤公一, 内野茂夫, 平澤孝枝, 高坂新一, 工藤佳久: NMDA 受容体のキスカル酸に対する応答  
第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9.5, 2000
- 3) 中嶋一行, 遠山陽子, 本田静世, 栗原 正, 高坂新一: 培養アストロサイトによるグルタミン酸除去機能  
第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9.5, 2000
- 4) 大森信彦, 水口裕之, 秋田朗子, 星川 裕, 下重美紀, 早川堯夫, 高坂新一, 芝崎 太: ファイバー  
ミュータントアデノウイルスベクターを用いた, ミクログリアへの遺伝子導入  
第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9.5, 2000
- 5) 神鳥和代, 町出 充, 富田一彦, 中福雅人, 高坂新一: レセプター型チロシンキナーゼ RYK の細  
胞種特異的発現  
第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会合同大会, 横浜, 9.5, 2000
- 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蛋白質  
Iba1のアクチン束化能の解析  
第73回日本生化学会大会, 横浜, 10.12, 2000
- 7) 川原浩一, 後藤知己, 親泊政一, 國安明彦, 大澤圭子, 今井嘉紀, 高坂新一, 森 正敬, 中山 仁:  
活性化ミクログリアにおけるシトルリン-NO サイクルおよび塩基性アミノ酸輸送体-2 (CAT-2) の  
発現  
第73回日本生化学会大会, 横浜, 10.14, 2000
- 8) 中嶋一行, 本田静世, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: 培養ミクログリアにおけるニューロトロフィン  
の分泌性  
第73回日本生化学会大会, 横浜, 10.14, 2000
- 9) 金澤裕子, 今井嘉紀, 大澤圭子, 佐々木洋, 上田睦明, 高坂新一: ミクログリアの膜ラフリング  
形成におけるシグナル伝達と Iba1の機能解析  
第43回日本神経化学学会, 金沢, 10.18, 2000
- 10) 中嶋一行, 本田静世, 遠山陽子, 栗原 正, 高坂新一: ラット顔面神経核由来ミクログリアのグルタ  
ミン酸トランスポーターについて  
第43回日本神経化学学会, 金沢, 10.18, 2000
- 11) 金澤裕子, 今井嘉紀, 大澤圭子, 佐々木洋, 上田睦明, 高坂新一: マクロファージ/ミクログリア  
の膜ラフリングにおける PLC- $\gamma$  と Iba1の解析  
第30回日本免疫学会, 仙台, 11.14, 2000
- 12) 重本由香里, 小泉修一, 津田 誠, 大澤圭子, 高坂新一, 井上和秀: ATP 受容体刺激によるミク  
ログリアからの IL-6 放出メカニズム  
第74回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2001

### 3. 班会議発表

- 1) 高坂新一, 中嶋一行: PIPAAm-dish により調整した顔面神経核由来活性化ミクログリアのグルタ  
ミン酸除去機能  
日本学術振興会未来開拓推進事業再生医工学「組織構築のためのバイオマテリア  
ル」第3回プロジェクト班会議, 東京, 5.8, 2000
- 2) 高坂新一, 赤澤智宏: 顔面神経切断によって発現変化する遺伝子群の解析  
厚生省精神・神経疾患  
研究委託費「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」班平成12年度班会議,  
東京, 11.29, 2000
- 3) 高坂新一, 本田静世, 佐々木洋, 金澤裕子, 中村泰子: ATP によるミクログリア遊走能の亢進  
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」第6回平成12  
年度班会議, 東京, 1.12, 2001
- 4) 赤澤智宏, 大森将司, 半田 宏, 高坂新一: ゼブラフィッシュ Foggy の哺乳類ホモログの発現・  
機能解析  
厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性  
疾患の治療に関する研究」平成12年度班会議, 東京, 2.9, 2001
- 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: 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12年度班会議, 東京, 2.16, 2001

# 11. 免疫研究部

## I. 研究部の概要

当研究部では平成11年12月より現在の研究体制（部長，二室長）が確立した．各研究室はそれぞれ動物モデル（マウス），臨床材料（ヒト）を扱い，免疫学的機構の関与する神経疾患の病態解明と治療法開発をめざした基盤研究を展開している．新体制発足以来，1) 多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）およびその動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の研究，2) 遺伝性神経変性疾患における免疫病態の解析，3) 免疫学的方法による痴呆疾患の征圧，の三課題について研究を進めている．多発性硬化症は免疫性神経疾患の代表で，本疾患の克服に向けた日本における中心拠点として機能することが当部の第一の目標である．現在動物モデル研究グループは，遺伝子改変マウスを内外から収集し，ユニークな実験系が組めるように準備を進めている．既に自己抗原ノックアウト・マウスを使った研究やNKT細胞の研究などで成果が上がっており今後の発展が楽しみである．一方，ヒトの材料を使った免疫学的研究は多くの困難を伴う．しかし，基礎研究を臨床に還元することが求められている今日，その重要性は増す一方である．幸い武蔵病院神経内科，放射線科，関係病院などのご協力により，臨床材料を使ってクオリティーの高い研究が行える体制が整ってきた．本年度はMSのNK細胞の変調を突き止め，研究論文をThe Journal of Clinical Investigation誌に発表することができた．新しいメンバーになって1年半足らずで，しかも病気の研究で成果が出せたのは喜ばしい．ただこれに満足することなく，さらに高いレベルの成果を出し続けたいと願っている．神経科学，精神・神経医療における免疫研究の重要性がまだ十分に認識されていないために，部の運営は決して容易ではない．全国から集まってくれた優秀な人材がさらに能力を発揮できるように，この状況の改善に向けて今後とも関係各位のご理解，ご支援を賜りたい．神経と免疫の境界領域には未開の荒野が広がっている．なお，疾病研究第六部以来，足かけ4年以上にわたってMS研究に大きく貢献したZsolt Illés君が，ハーバード大学Kuchroo博士の研究室に転出した．今後彼を核にした日米国際共同研究の発展が期待される．

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) 実験的自己免疫性脳炎（EAE）の免疫調節に関する研究：

NKT細胞の糖脂質リガンドによるEAE治療研究を継続した．代表的なリガンドであるアルファ・ガラクトシルセラミド（ $\alpha$ -GC）はEAEの治療薬としては効果がないことを確認したが，その理由は $\alpha$ -GCがNKT細胞に病気を抑制するIL-4と共に，病気を悪化させるインターフェロン・ガンマの産生を促すからであることがわかった．NKT細胞にIL-4を選択的に産生させる条件を探る過程でNKT細胞を標的とする新しい治療法を開発した（J. Immunol. 166: 662-668, 2001）．

### 2) MSにおけるNK細胞，NKT細胞異常に関する研究：

MSは再発と寛解で特徴づけられるが，その寛解維持のメカニズムはこれまでほとんど明らかになっていなかった．本年度我々は，NK細胞がIL-5を産生しFas（CD95）分子を発現するNK2タイプに偏倚することによって，Th1タイプの脳炎惹起性T細胞の活性化，ひいてはMSの再発を抑止している可能性を示すことができた．NK細胞のNK1/NK2分類は，最近試験管内実験の結果提唱された概念であるが，MS患者体内でNK2細胞に相当する細胞が存在することを世界ではじめて証明した成果である．一連の研究で山村は三菱財団学術研究助成を受けた．

### 3) P0<sup>+/-</sup>マウスの自己免疫性神経炎に対する感受性亢進に関する研究：

遺伝子疾患における免疫系の関与という問題を解析する材料としてP0<sup>+/-</sup>マウスを導入した．P0は末梢神経の構成蛋白であるが，ヘテロノックアウトマウスは生後1年間は症状を示さない．本年度我々は，P0<sup>+/-</sup>マウスではP0ペプチド感作により誘導される実験的自己免疫性神経炎（EAN）に対する感受性が亢進

していることを発見した。P0 蛋白は胸腺に発現しているが、P0<sup>+/-</sup>マウスではP0 の胸腺発現が低下している。そのために、P0 反応性T細胞の negative selection が低下し、EAN 感受性が亢進しているようである（論文準備中）。

#### 4) 国際共同研究

脳科学外国人招聘事業の一環として、イスラエルワイズマン研究所の Irun R. Cohen 教授、ハーバード大学神経疾患研究センターの准教授 Vijay K. Kuchroo 博士を招聘し、国立精神・神経センターで情報交換、共同研究打ち合わせなどを行った。

### Ⅲ. 社会的活動

#### 1) 医療への貢献：

わが国における MS の医療レベルを向上させるため、執筆、講演、ラジオ放送、インターネット医療相談 (MS キャビン) などを通じて啓蒙活動を行った。山村は日本多発性硬化症協会、世界多発性硬化症協会連合 (IFMSS) 医学顧問の任も果たした。

#### 2) 厚生行政、学術に関連する貢献：

山村は厚生省厚生科学脳科学研究推進事業（多発性硬化症の発症機構解明と治療法の開発）の主任研究者、特定疾患対策研究事業（免疫の関与する難病の病因解明のための基盤技術の開発に関する研究）（山本班）の分担研究者、免疫性神経疾患に関する調査研究班（納班）の分担研究者、精神・神経疾患研究遺伝性ニューロパチー成因・治療班（祖父江班）の研究協力者などを務め、それぞれの研究費を受けて課題研究に当たった。三宅は脳科学研究推進事業の分担研究者、厚生科学特別研究事業（多発性硬化症における病原性 T 細胞特異的抑制方法の検討）の主任研究者、文部省科学研究費補助金基盤研究 C2（自己抗原に対する免疫寛容誘導に重要な遺伝子の同定）の代表研究者として、各研究課題に関連した研究を行った。近藤は日本多発性硬化症協会医学助成を受けた。

#### 3) 学会活動：

山村は日本神経学会、日本免疫学会、日本神経免疫学会の評議員を務め、日本免疫学会総会ワークショップ、難病医学研究財団の免疫学国際セミナー、日本神経免疫学会シンポジウムでは座長、免疫学国際セミナーでは組織委員の任を果たした。また The Journal of Immunology, Neuropathology, FEBS Letters など国際学術誌の論文審査にも当たった。

(部長併任 山村 隆)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Nam K-H, Zs Illés, K Terao, Y Yoshikawa, T Yamamura: Characterization of expanded T cell clones in healthy macaques: ontogeny, distribution and stability. Dev Comp Immunol 24: 703-715, 2000
- 2) Pál E, T Tabira, T Kawano, M Taniguchi, S Miyake, T Yamamura: Costimulation-dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of Vα14 natural killer(NK) T cells. J Immunol 166: 662-668, 2001
- 3) Takahashi K, S Miyake, T Kondo, K Terao, M Hatakenaka, S Hashimoto, T Yamamura: Natural killer type 2(NK2) bias in remission of multiple sclerosis. J Clin Invest 107: R23-R29, 2001
- 4) Wenner M, N Kawamura, T Ishikawa, Y Matsuda: Reward linked to increased natural killer cell activity in rats. Neuroimmunomodulation 7: 1-5, 2000

- 5) Kawamura K, T Yamamura, K Yokoyama, D-H Chui, Y Fukui, T Sasazuki, H Inoko, CS David, T Tabira: HLA-DR2 restricted responses to proteolipid protein 95-116 peptide cause autoimmune encephalitis in transgenic mice. J Clin Invest 105: 977-984, 2000
- 6) Bielekova B, B Goodwin, N Richert, I Cortese, T Kondo, G Afshar, B Gran, J Eaton, J Antel, JAFrank, HF McFarland, R Martin: Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: Results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat Med 6: 1167-1175, 2000
- 7) Kawamura N, Y Kim, N Asukai: Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 158: 484-486, 2001
- 8) 三宅幸子, 山村 隆: Cbl ファミリーによる免疫調節機構の解析. 神経免疫学 9: 16-17, 2001
- 9) 荒木 学, 近藤誉之, 山村 隆: 多発性硬化症 NKT 細胞の糖脂質に対する反応性 (low responder と high responder の存在). 神経免疫学 9: 40-41, 2001
- 10) 那須 薫, 三宅幸子, 高橋和也, 山村 隆: IL-2活性化 NK 細胞 (LAK 細胞) による EAE 抑制. 神経免疫学 9: 66-67, 2001
- 11) 宮本勝一, 三宅幸子, Melitta Schachner, 山村 隆: P0<sup>+</sup>マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 神経免疫学 9: 130-131, 2001

## (2) 著 書

- 1) 山村 隆: 神経疾患各論. 脱髄疾患. 神経内科学 (江藤文夫・飯島 節編), pp.183-190, 南江堂, 東京, 2000
- 2) 近藤誉之, 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. Annual Review 神経2001 (柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本明編), pp.230-237, 中外医学社, 東京, 2001
- 3) Kondo T, R Marti: Lymphocytes T helpers. Encyclopedia of Life Science (Publishing Director: Gina Fullerlove), Macmillan Reference Ltd., London, 2000
- 4) 川村則行: 自己治癒能と心身医学. 最新心身医学 (河野友信, 山岡昌之, 石川俊男, 一條智康編), pp.94-100, 三輪書店, 東京, 2000
- 5) 川村則行: ストレスと免疫—そのメカニズムに関する考察—. 臨床精神医学講座 S6 外傷性ストレス障害 (PTSD), pp.110-120, 中山書店, 東京, 2000

## (3) 総 説

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症の発症機序. Current Insights in Neurological Science. 8: 10-11, 2000
- 2) 山村 隆, 三宅幸子, 高橋和也: NK と NKT による自己免疫性脳脊髄炎の制御. 免疫・Immunology Frontier. 10: 304-307, 2000
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. Bio Clinica. 15: 937-941, 2000
- 4) 山村 隆: 特集 多発性硬化症治療の最新情報. その病態と治療. 難病と在宅ケア 6: 7-10, 2001
- 5) 高橋和也, 近藤誉之: インターフェロンベータ1b (遺伝子組替え). 臨床と薬物治療 20: 421-422, 2001

## (4) その他

- 1) 山村 隆, 竹内 勤, 宮坂信幸: Interface (座談会) 自己免疫疾患と創薬. Human Science Vol 11, No. 5: 4-15, 2000

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 山村 隆: 臓器特異的自己免疫疾患とその制御. 第50回日本アレルギー学会総会シンポジウム 10 自己免疫疾患の病態と治療をめぐる最近の進歩, 横浜, 11.30, 2000
- 2) 三宅幸子: Cbl によるチロシンキナーゼの抑制機構. 第一回リウマチ膠原病セミナー, 東京, 9.2, 2000
- 3) 三宅幸子: シンポジウム1. 自己免疫病と免疫調節の分子機構. ー細胞内シグナル伝達とその異常を中心にー Cbl ファミリーによる免疫調節機構の解析. 第13回日本神経免疫学会, 東京, 2. 1, 2001
- 4) Kawamura N, Y Kim, N Asukai: Incidence of posttraumatic stress disorder in Japan. Symposium, International Society for Traumatic stress studies 16th Annual meeting, San Antonio, Texas, USA, 11. 17, 2000
- 5) 川村則行: 宿題報告「自己治癒能と心身医学」. 第41回日本心身医学会総会, 東京, 6. 23, 2000
- 6) 川村則行: 心理社会的要因と免疫機能. 第11回サイコネフロロジー研究会シンポジウム, 横浜, 6. 4, 2000

### (2) 国際学会

- 1) Yamamura T, E Pál: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by ligand activation of natural killer (NK) T cells. Immunology 2000 (The American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society Joint Annual Meeting), Seattle, 5.16, 2000
- 2) Miyamoto K, S Miyake, M Schachner, T Yamamura: Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis (EAN): Lower P0 expression in the thymus may be a cause. the 13th Naito Conference on Molecular, Biological Approaches for Intractable Diseases, Kanagawa, 11.10, 2000
- 3) Kawamura N, Y Kim, N Asukai: Suppression of cellular immunity in subjects with a past history of posttraumatic stress disorder. 第9回国際心身医学会アジア部会, 東京, 9.29, 2000

### (3) 一般学会

- 1) 高橋和也, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) 患者寛解期末梢血 Natural Killer (NK) 細胞における IL-5 産生能亢進. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.25, 2000
- 2) E Pál, 田平 武, 三宅幸子, 山村 隆: 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳炎 (EAE) の抑制. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
- 3) 川村和之, 崔 得華, 田平 武, 山村 隆: 多発性硬化症のヒト化動物モデルとしての HLA-DR2 I-A<sup>-/+</sup>マウス. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.26, 2000
- 4) 宮本勝一, 三宅幸子, 那須 薫, M Schachner, 山村 隆: P0<sup>+/-</sup>マウスにおける胸腺内 P0発現低下と実験的神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 第30回日本免疫学会総会, 仙台, 11.16, 2000
- 5) 那須 薫, 三宅幸子, 高橋和也, 山村 隆: IL-2活性化NK 細胞による EAE の抑制. 第30回日本免疫学会総会, 仙台, 11.16, 2000
- 6) 高橋和也, 近藤誉之, 三宅幸子, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) 寛解期に末梢血 NK 細胞は NK2 に偏倚し TH1 T 細胞を抑制する. 第30回日本免疫学会総会, 仙台, 11.16, 2000
- 7) Illés Z, T Tabira, T Yamamura: Increased frequency and expansion of activated cytolytic CD 56<sup>+</sup> T-cells in the peripheral blood of multiple sclerosis patients. 第30回日本免疫学会総会,

仙台, 11.16, 2000

- 8) 荒木 学, 近藤誉之, 山村 隆: 多発性硬化症 NKT 細胞の糖脂質に対する反応性 (low responder と high responder の存在). 第13回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.1, 2001
- 9) 那須 薫, 三宅幸子, 高橋和也, 山村 隆: IL-2活性化 NK 細胞 (LAK 細胞) による EAE 抑制. 第13回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.2, 2001
- 10) 宮本勝一, 三宅幸子, M Schachner, 山村 隆: P0<sup>+/+</sup>マウスにおける胸腺内 P0発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 第13回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.2, 2001

(4) その他

- 1) Yamamura T: Myelin reactive T cells in MS: Application of SSCP technique. Seminar, Abteilung Neuroimmunologie, Max-Planck Institut für Neurobiologie, Martinsried, Germany, 10.24, 2000
- 2) Yamamura T: The role of NK and NKT cells in the regulation of autoimmune encephalomyelitis. Seminar, Abteilung Neuroimmunologie, Max-Planck Institut für Neurobiologie, Martinsried, Germany, 10.25, 2000
- 3) Yamamura T: The role of NK and NKT cells in autoimmune encephalomyelitis. Seminar, Department of Microbiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA, 3.27, 2001
- 4) Yamamura T: The regulation of autoimmunity by NK and NKT cells. Seminar, Department of Microbiology & Immunology, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, New York, USA, 3.29, 2001
- 5) 山村 隆: 医療講演. 全国 MS 友の会総会, 東京, 6.10, 2000
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の免疫異常. ラジオ短波 医学の焦点, 東京, 7.17, 2000
- 7) 山村 隆: 医療講演・MS の病態と症状. 第 2 回 MS デザート・アドベンチャー in 東京, 東京, 8.26, 2000
- 8) 山村 隆: 多発性硬化症の基礎と病態. ベタフェロン学術講演会, 東京, 2.24, 2000
- 9) Kawamura N: Stress and Immunity. KOSHA (韓国産業ストレス健康研究所) seminar, Seoul, Korea, 4.2, 2000
- 10) Kawamura N: Stress and Immunity. Seminar, Hannover Medical University, Hannover, Germany, 11.23, 2000
- 11) 川村則行: 脳による免疫の制御と心身医学. 名城大学薬学部卒後研修講演会, 名古屋, 5.21, 2000
- 12) 川村則行: 心と体, メンタルヘルスを高める. 静岡県庁, 静岡, 6.6, 2000

### 3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 宮本勝一, 三宅幸子: P0<sup>+/+</sup>マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 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」平成12年度班会議, 東京, 12.14, 2000
- 2) 山村 隆, 高橋和也, 三宅幸子, 近藤誉之: 多発性硬化症における NK 細胞の機能的偏倚に関する研究. 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」平成12年度班会議, 東京, 1.12, 2001
- 3) 高橋和也, 三宅幸子, 近藤誉之, 山村 隆: 多発性硬化症の寛解維持には type 2 cytokine 産生 NK 細胞 (NK2) が関与する「免疫性神経疾患に関する調査研究」平成12年度班会議, 東京, 1.30, 2001



## 12. 遺伝子工学研究部

### I. 研究部の概要

遺伝子工学研究部は遺伝子構造解析室、遺伝子発現機構研究室、遺伝子治療開発研究室からなっていたが、まず、遺伝子治療開発研究室の武田伸一室長が平成12年に新しく設置された遺伝子疾患治療研究部長に就任し、続いて、遺伝子発現機構研究室の浜千尋室長が平成13年4月から神戸に新設された理化学研究所チームリーダーに就任、遺伝子構造解析室の西村範行室長が徳島大医学部生化学教室の助教授に就任した。また、外来研究員の織原美奈子さんと斎藤麻衣さんが、平成13年4月1日から神戸の理化学研究所に移る。当研究部の新規研究員としては、平成12年4月1日から、梅村賢さん、行方和彦さん、江頭恒さんが外来研究員として、木村由佳さんが流動研究員として、また、奥山康子さんが外来研究補助員として加わり、平成13年1月4日から山下宣之さんが外来研究員として加わった。

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) ミレニアムプロジェクト

2000年から始まった5省庁共同で行うミレニアムプロジェクトで国立精神・神経センターは「遺伝子解析による痴呆（アルツハイマー病等）神経疾患対策・創薬推進事業」を分担するが、遺伝子工学研究部はその代表研究者としてとりまとめをさせていただいている。すでに50症例のアルツハイマー病患者剖検脳と800症例の孤発例患者 DNA 及び550例の非アルツハイマー病患者 DNA が保存されている。これらの背景のもと、ジーンチップ等の新しい技術を駆使して、アルツハイマー病脳5例と健常人脳5例の発現解析を行い、患者脳で特異的に発現している遺伝子を見つけ、その完全長の遺伝子をクローニングし、アルツハイマー病新規原因遺伝子の発見を行う。また、既知疾病関連遺伝子の SNPs 解析を既存及び新たに収集するアルツハイマー病孤発例患者 DNA 1000例と健常人 DNA 1000例について行い、既知疾病関連遺伝子 SNPs の発見を目指す。この5年間の計画を通して、アルツハイマー病関連新規遺伝子を発見し、また、疾患関連遺伝子 SNPs を解析することによってアルツハイマー病の病因の解明と診断法、治療法、予防法の開発、創薬に寄与できることを目指している。本プロジェクトは医薬品機構の出資による。

#### 2) 新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

硫化水素は火山の火口や汚泥から自然に発生し、低濃度では卵の腐敗臭を発生し、濃度が上昇すると嗅覚を麻痺し、頭痛や、めまいを起こす。さらに高濃度では、意識を失い、ついには死に至る強力な毒ガスである。この毒ガスを研究していた1グループが硫化水素を与えた場合にどの程度が脳に移行するかを調べていた時、何も投与していない場合でも脳内に内在的に硫化水素が存在していることを見つけ、脳内で何か生理機能を持っているであろうと予想した。我々は脳内で硫化水素を生産している酵素を同定し、生理的濃度の硫化水素は NMDA 受容体を活性化し、記憶のモデルとして知られている LTP の誘導を促進する。これらのことから、硫化水素が脳内での内在性神経伝達物質の有力な候補であることを1996年に提案した。また、平滑筋においても、硫化水素生産酵素が存在し、NO との相互作用によって平滑筋を強く弛緩することを見つけ、平滑筋弛緩因子としての可能性を提案している。最近、他のガス性神経伝達物質候補 NO や CO が cGMP をセカンドメッセンジャーとしているのに対して、硫化水素は cAMP を介していることを見つけている。

#### 3) プレセニリン結合タンパク (PBP) のアルツハイマー病への関与

発症も進行も早い家族性アルツハイマー病で、染色体14番にリンクしているものから、プレセニリン1が、また、染色体1番からプレセニリン2が同定された。互いに約70%のホモロジーを持ち、小胞体膜を9回貫通する膜タンパクである。アミロイドβタンパクはβ-セクレターズとγ-セクレターズによって、前駆体タンパクから切断されてできているが、最近、プレセニリンがγ-セクレターゼそのものあるいは

$\gamma$ -セクレターゼ複合体の一部であることが提案された。プレセニリンは、250kD-1000kDの複合体を形成しており、その中に、カテニンなどが含まれ、Bcl-2やGSK3- $\beta$ との相互作用も報告されている。我々は、このプレセニリン複合体について明らかにする目的で、イーストツーハイブリッドによってプレセニリン結合タンパク(PBP)を同定した。PBPは233kDで、Dock180という、Crk結合タンパクと40%の同一性60%の相同性を持っている。Crkはrasファミリーのタンパクにチロシン酸化シグナルを伝達するアダプタータンパクである。PBPはPS1とPS2との両者に結合し、中枢神経系に特異的に発現している。PBPは、健常人脳ではTBS可溶性画分に存在しないが、孤発性アルツハイマー病患者脳ではTBS不溶性画分にしか存在しない。これらの結果から、PBPがアルツハイマー病に関わっている可能性が高いと考えられ、このタンパクについて研究することでアルツハイマー病の病因を明らかにしていきたいと考えている。

#### 4) 神経回路の形成過程、特にシナプス形成を制御する分子機構の解明

浜室長のグループは、神経回路の形成過程で特にシナプス形成を制御する分子機構の解明を目指し、そのために新たな制御因子の同定を可能とするスクリーニングシステムの開発を行った。まず第一にショウジョウバエの成虫脳の少数の神経細胞を分子遺伝学的に可視化することにより中枢の特定の神経繊維の形状を観察することができるようになった。第二に可視化された神経細胞でゲノム上の任意の遺伝子を生体内で強制発現させることにより、神経繊維の形状を変化させる因子の同定を試みた。その結果、神経繊維上に varicosity が誘導される現象が数例観察され、その原因となる遺伝子の候補が現在絞られつつある。今後はさらに分子遺伝学的解析をすすめることにより原因遺伝子を特定し、その機能欠損変異の解析や産物の局在を調べることによりシナプス形成機構の問題にアプローチしていく予定である。科学技術振興事業団、戦略的基礎研究「脳機能の解明、脳を知る」「神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズムの研究」、文部省特定領域研究(A)「微小脳システムの適応的設計」「ショウジョウバエにおけるシナプスの構造的可塑性」、文部省特定領域研究(C)「生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究」「ショウジョウバエ全ゲノムを用いた細胞形態を調節する因子の網羅的解析」、厚生省精神・神経疾患委託費「神経疾患の分子生物学的病態解明研究」「シナプス異常の原因となる新たな遺伝子の探索」によってサポートされている。

### III. 社会的活動

- 1) 木村英雄：ヒトゲノム研究から創薬—とくにアルツハイマー病を中心として—  
平成12年4月22日，千葉大ホール，千葉大薬学部主催
- 2) 木村英雄：「ゲノム研究の現状」  
平成12年9月6日，大阪府薬剤師会館（大阪），  
平成12年9月12日，日本薬学会会長井記念ホール（東京）  
日本薬剤師会主催
- 3) 木村英雄：「新規神経伝達物質としての硫化水素」  
平成13年1月31日，慶応大医学部医化学教室

(部長 木村 英雄)

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Kashiwa A, Yoshida H, Lee S, Paladino T, Liu Y, Chen Q, Dargusch R, Schubert D, Kimura H: Isolation and characterization of a novel presenilin binding protein. J Neurochem 75: 109-116, 2000
- 2) Kimura H: Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. Biochem

Biophys Res Comm 267: 129-133, 2000

- 3) Awasaki T, Saito M, Sone M, Suzuki E, Sakai R, Ito K, Hama C: The Drosophila Trio Plays an Essential Role in Patterning of Axons by Regulating Their Directional Extension. Neuron 26: 119-131, 2000
- 4) Sone M, Suzuki E, Hoshino M, Hou D, Kuromi H, Fukata F, Kuroda S, Kaibuchi K, Nabeshima Y, Hama C: Synaptic development is controlled in the periaxonal zones of Drosophila synapses. Development 127: 4157-4168, 2000

### (3) 総説

- 1) 木村英雄: プレセニリンとその関連蛋白 カレントセラピー 18: 113-116, 2000
- 2) 木村英雄: アルツハイマー病に関するゲノム研究の将来像 ファルマシア 36: 376-380, 2000
- 3) 栗崎 健, 浜 千尋: ショウジョウバエ Trio は神経突起の伸長を制御する GEF である. 実験医学 18巻7月号, 2000
- 4) 栗崎 健, 浜 千尋: 神経回路はどのようにして形成されるか -Rho ファミリー GTPase を活性化するグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) による神経突起の伸長制御. 化学と生物 39巻第2号, 2月号, 2001
- 5) 曾根雅紀, 浜 千尋: ペリアクティブゾーン仮説 -シナプスにおける発生制御領域の存在. 細胞工学 20巻第2号, 2月号, 2001

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Kimura H: Isolation and characterization of a novel presenilin binding protein. COE symposium, Chiba, 9.30, 2000
- 2) Hama C: Roles for activators of Rho family GTPases in brain development The 16th International Symposium in Conjunction with Award of the International Prize for Biology, Tokyo, 11.29, 2000
- 3) 浜 千尋, 曾根雅紀, 栗崎 健, 斎藤麻衣, 酒井良子, 伊藤 啓, 鈴木えみ子: 神経細胞の形態分化を制御する Rho ファミリー GTPase 活性化因子 第33回日本発生生物学会大会シンポジウム「神経発生のメカニズム～神経細胞の分化から回路形成へ～」高知, 5.26, 2000
- 4) 浜 千尋: 神経細胞の形態分化を制御する Rho ファミリー GTPase 活性化因子 第23回日本分子生物学会年会シンポジウム「細胞の接着と運動」神戸, 12.14, 2000

### (2) 国際学会

- 1) 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. Society for Neuroscience, 29th Annual Meeting, Miami Beach, Florida, 10.23, 1999
- 2) Hama C, Awasaki T, Saito M, Sone M, Sakai R, Ito K, and Suzuki E: The Drosophila Trio Plays an Essential Role in Patterning of Axons by Regulating Their Directional Extension The Cold Spring Harbor Meeting on Axon Guidance and Neural Plasticity, Cold Spring Harbor, 9.21, 2000

(3) 一般学会

- 1) 織原美奈子, 齋藤麻衣, 相垣敏郎, 浜 千尋: ショウジョウバエ成虫脳を用いたシナプスの構造的  
可塑性を制御する遺伝子スクリーニングの試み 第23回日本神経科学大会 パシフィコ横浜, 9.5,  
2000
- 2) 栗崎 健, 齋藤麻衣, 曾根雅紀, 鈴木えみ子, 酒井良子, 伊藤 啓, 浜 千尋: Rho ファミリー GTP  
ase 活性化因子であるショウジョウバエ Trio の軸索伸長における役割 第23回日本神経科学大会  
パシフィコ横浜, 9.5, 2000
- 3) 織原美奈子, 齋藤麻衣, 相垣敏郎, 浜 千尋: ショウジョウバエ成虫脳を用いたシナプスの構造的  
可塑性を制御する遺伝子スクリーニングの試み 第23回日本分子生物学会年会 神戸, 12.13, 2000
- 4) 曾根雅紀, 鈴木えみ子, 星野幹雄, 鍋島陽一, 浜 千尋: ペリアクティブゾーンの同定: シナプス  
における構造的発生と生理学的機能の分離した制御領域 第23回日本分子生物学会年会 神戸, 12.13,  
2000

3. 班会議発表

- 1) 浜 千尋: ショウジョウバエにおけるシナプスの構造的可塑性 文部省特定領域研究(A)「微小脳  
システムの適応的設計」東京, 6.18, 2000
- 2) 織原美奈子, 齋藤麻衣, 相垣敏郎, 浜 千尋: ショウジョウバエ全ゲノムを用いた細胞形態を調節  
する因子の網羅的解析 文部省特定領域研究(C)「生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究」  
東京, 7.18, 2000
- 3) 浜 千尋: 神経回路の形成を制御する Rho ファミリー GTPase 活性化因子群 文部省特定領域研  
究(A)「神経回路の機能発達」札幌, 8.24, 2000
- 4) 浜 千尋: シナプス形成を制御する新しい遺伝子の探索 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」東京, 12.8, 2000
- 5) 浜 千尋: ショウジョウバエ全ゲノムを用いた細胞形態を調節する因子の網羅的解析 文部省特定  
領域研究 (C)「生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究」熱海, 12.21, 2000
- 6) 浜 千尋: 神経回路の再編成を制御する分子機構の解析 文部省特定領域研究(C)「先端脳」東京,  
12.23, 2000
- 7) 織原美奈子, 齋藤麻衣, 相垣敏郎, 浜 千尋: ショウジョウバエ成虫脳における神経回路形成を制  
御する遺伝子のスクリーニング 科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業・研究領域「脳を  
知る」東京, 1.23, 2001

## 13. 遺伝子疾患治療研究部

### I. 研究部の概要

遺伝子疾患治療研究部は、原因遺伝子の追究と病態解明が進められている筋ジストロフィーを始めとする遺伝性神経・筋疾患に対して根治的な治療法を確立するために、旧機能研究部と遺伝子工学研究部の機能修復解析研究室を統合した上で、平成12年4月設立された。

新研究部では、旧機能研究部で進めてきたジストロフィン及びジストロフィン結合蛋白質から構成されるジストロフィン複合体の機能解析を基盤として、旧機能修復解析研究室で推進してきた遺伝子治療研究を更に発展させることが求められている。また両研究部で行ってきた筋発生に関する基礎的研究を背景にして骨格筋細胞系譜の幹細胞に関する研究を進め、移植法を確立することも重要である。

こうした新たな治療法に関する研究を、ヒトに応用するためには、モデル動物が重要な位置を占める。近年、重症かつ進行性の経過を辿り、繰り返し生検が可能であるために、治療用の中型モデル動物として注目されている筋ジストロフィー犬を飼育し、実験するための中型実験動物研究施設の建設が進められ、平成13年3月竣工した。今後、筋ジストロフィー犬を用いて研究を進めることにより、臨床プロトコールを提出できる日が待ち望まれる。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。

- (部長) 武田伸一
- (室長) 吉田幹晴, 今村道博, 友廣雅之, 鈴木友子
- (流動研究員) 湯浅勝敏, 保坂幸男, 藤盛圭太, 坂本美喜, 田村哲生
- (センター研究助手) 斎藤和江
- (研究生) 横田俊文, 石井亜紀子
- (研究見習生) 甲斐和子
- (客員研究員) 池本隆昭
- (外来研究員) 篠田雄一
- (研究助手) 月田香代子, 増田 智, 渡辺恭江

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1. 遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

##### (1) 遺伝子治療

これまでの研究で非増殖期の細胞から成る骨格筋に対し、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を確立した。アデノウイルスベクターによる遺伝子導入では、遺伝子導入産物に対する免疫応答によりユートロフィンの発現増強を生じ、筋ジストロフィーの表現型が改善することを見出した。しかも、免疫応答に関わる IL-6 の単独導入により、ユートロフィンの発現増強が再現されたので、その分子機構の追究を行うことにより、全く新たな治療法の開発を目指している。

一方、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子導入では、正常骨格筋では長期間安定した発現が得られるのに対し、ジストロフィン欠損では過剰な免疫応答を生ずることを明らかにした。CMV promoter を骨格筋特異的な MCK プロモーターに置き換える一方で、機能を持つ短縮型ジストロフィン遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の実現を目指している。

##### (2) 筋再生移植治療

骨髄中の幹細胞が、骨格筋へ分化することが示され、筋ジストロフィー治療への応用が期待されている。そこで、骨髄中の幹細胞の骨格筋系譜への分化能について、単一筋線維分離法を用いて、筋衛星細胞の培

養を行うことにより解析を進めている。更に、実験的筋再生過程での、遺伝子発現を cDNA array を用いて把握する一方で、再生に関わる分子 (laminin  $\alpha 2$  chain, syntrophin, osteopontin, nNOS など) の変異マウスを用いて、それらの分子の再生過程へ及ぼす影響を検討している。

## 2. 遺伝性神経・筋疾患の分子病態の解明

### (1) 骨格筋におけるジストロフィン複合体

これまで骨格筋におけるジストロフィン複合体の分子構成を明らかにしてきたが、最近、ジストロフィン結合タンパク質 (DAP) であるジストロブレビンがサルコグリカン複合体と結合していることをつきとめた。今後は DAP に関する研究を続けると共に、筋ジストロフィー関連タンパク質であるジスフェルリンとジストロフィン複合体の関連についても研究を進める予定である。

### (2) 非筋細胞におけるジストロフィン複合体

最近、Duchenne 型筋ジストロフィーの原因遺伝子産物であるジストロフィンとその結合タンパク質群から成るジストロフィン複合体については、類似の複合体が末梢神経系にも存在していることを見出し、ジストロフィン-ジストロフィン結合タンパク質複合体が、より一般的な細胞膜関連構造である可能性を指摘した。細胞種を越えた総合的な解析により本複合体の普遍的な機能の解明を目指している。

## 3. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

国立精神・神経センター創立以来の筋ジストロフィーに関する業績を背景として、厚生労働省に対して、働きかけを行ったところ、筋ジストロフィー犬を中心とした中型実験動物を飼育し、実験するための中型実験動物研究施設が認められ、平成13年3月施設の竣工をみた。今後、筋ジストロフィー犬の飼育を開始することにより、同犬の病態を把握すると共に、一日も早く同犬を用いた治療実験を開始したい。

## Ⅲ. 社会的活動

学会活動とは別に、以下のような社会的啓蒙活動を行った。

### 1. 筋ジストロフィーに対する治療法の進展について、広く社会に公表し、理解を得られるように努めた。

(1) 筋ジストロフィー協会と武田が主任研究者を勤める厚生省精神・神経疾患委託費による「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」班との共催で、公開シンポジウムを開催し、以下の様な基調講演を行った。

武田伸一：遺伝子治療の基礎知識、公開シンポジウム「遺伝子医療における社会的・倫理的問題を考える－Part3」、(社)日本筋ジストロフィー協会 厚生省精神・神経疾患委託費、東京、9.9、2000

(2) 現在、筋ジストロフィー患者の多くは、在宅あるいは国立療養所の専門施設に入所している。そこで、国立療養所の医師、看護婦、理学療法士などのスタッフに対して、現在の治療研究の動向を伝えることは極めて重要であることから、以下のような講演を行った。

武田伸一：特別講演「21世紀の筋ジス医療」－遺伝子治療研究の進歩－、国立病院、療養所第12回全国筋ジス担当者研修会、東京、11.8、2000

(3) 筋ジストロフィーに対する治療に携わることの多い神経内科医から構成される埼玉県神経内科医会で、以下のような講演を行った。

武田伸一：脳科学における遺伝子治療の現状と将来像－Duchenne 型筋ジストロフィーを中心に－、第4回埼玉県神経内科医会総会 特別講演、大宮市、7.6、2000

### 2. 遺伝性疾患としての筋ジストロフィーに理解を求めるための活動

遺伝病学について、理解を深め、臨床遺伝学設定医を目指している人達の遺伝医学セミナーで、以下のような講演を行った。

武田伸一：筋ジストロフィーの分子遺伝学 第10回遺伝医学セミナー、東京、9.10、2000

(部長 武田 伸一)

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Iwao M, Fukada S-I, Tsujikawa K, Yagita H, Miyagoe Y, Takeda S, Yamamoto H: Thymic atrophy in laminin-alpha-2 chain deficient mice is a result of selective death of CD4+8+ immature thymocytes. *Immunology* 99: 481-488, 2000
- 2) Araki W, Yuasa K, Takeda S, Shirotani K, Tabira T: Overexpression of presenilin-2 enhances apoptotic death of cultured cortical neurons. *Ann NY Acad Sci* 920: 241-244, 2000
- 3) 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 as a basis for understanding sarcoglycanopathy. *Hum Mol Genet*: 9: 1033-1040, 2000
- 4) Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Ozawa E: A sarcoglycan-dystroglycan complex anchors Dp116 and utrophin in the peripheral nervous system. *Hum Mol Genet* 9: 3091-3100, 2000
- 5) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice. *Hum Mol Genet* 9: 3047-3054, 2000

#### (3) 総 説

- 1) 武田伸一, 湯浅勝敏: 筋疾患の遺伝子治療－Duchenne型筋ジストロフィーを中心に－ *神経研究の進歩* 44: 305-316, 2000
- 2) 武田伸一, 保坂幸男: 筋ジストロフィーのモデル犬 *医学の歩み* 193(8): 708-709, 2000
- 3) 武田伸一: 骨格筋幹細胞と筋再生 *BIOclinica* 15: 340-344, 2000
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療研究の現状 *Clinical Neuroscience* 18: 728-729, 2000
- 5) 猪部 学, 武田伸一: 上皮増殖因子 (EGF) 蛋白質 核酸 酵素 45: 2116-2122, 2000
- 6) 武田伸一, 横田俊文: 筋: 裏打ちタンパク *生体の科学* 51: 394, 2000
- 7) 武田伸一, 横田俊文: 骨格筋: 発生 *生体の科学* 51(5): 455-456, 2000
- 8) 宮越友子, 武田伸一: 筋衛星 (サテライト) 細胞と遺伝子性筋疾患の遺伝子治療 *神経研究の進歩* 45: 54-62, 2001
- 9) 武田伸一: ポストゲノム医療の展望: 総論 *神経疾患 日本臨床* 59: 19-30, 2001
- 10) 武田伸一, 坂本美喜: 筋ジストロフィーに対する治療研究の進展 *内科* 87: 744-745, 2001
- 11) 吉田幹晴: サルコグリカノパチーその概念成立と最近における研究の進歩－ *神経研究の進歩* 44巻, 178-188, 2000

### 2. 学会発表

#### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 武田伸一: 難知性疾患治療の進歩と展望－筋ジストロフィー 第41回日本神経学会総会 松本, 5.24, 2000
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法の進展 第42回日本小児神経学会総会 大阪, 6.8, 2000
- 3) 武田伸一: 骨格筋細胞の分化制御と筋再生 第15回日本整形外科学会基礎学術集会, 京都, 9.29, 2000
- 4) Takeda S: Current Progress of Myology Research in Japan. 1<sup>st</sup> Asian and Oceanian Myology Center

(AOMC) Workshop, Tokyo, 1.20, 2001

- 5) Takeda S: New Therapeutic Approaches of Muscular Dystrophy a Workshop of Muscular Dystrophy, Perspectives to Studies on Myogenesis and Therapeutics of Muscular Diseases in 21<sup>st</sup> Century. Campas Plaza Kyoto, 3.22, 2001
- 6) Ozawa E, Yoshida M, Noguchi S, Wakabayashi-Takai E, Ishikawa-Sakurai M, Araishi K, Sasaoka T, Imamura M: Dystrophin-DAP complex and muscular dystrophies. Asilomar Conference. Molecular biology of muscle development and disease. Asilomar, 5, 2000

(2) 国際学会

- 1) Suzuki Y, Leinwand L, Takeda S: Myosin heavy chain isoforms are not major determinant of muscle regeneration in laminin alpha 2 chain-null mice. Molecular Biology of Muscle Development and Disease. Asilomar, California, USA, 5.24, 2000
- 2) Ikezoe K, Nakagawa M, Suzuki Y, Nonaka I, Takeda S: Apoptotic cell death in regenerating process follows massive necrotic change in early postnatal period of dy3K / dy3K (null mutant for laminin alpha 2 chain) skeletal muscle. Molecular Biology of Muscle Development and Disease. Asilomar, California, USA, 5.24, 2000
- 3) Takeda S, Fujimori K, Yamamoto K, Yuasa K, Tsukita K, Suzuki Y: Molecular mechanism of utrophin upregulation in skeletal muscle. 3rd Annual meeting of the American Society of Gene Therapy. Denver, Colorado, USA, 6.1, 2000
- 4) Yuasa K, Tanouchi A, Suzuki Y, Juan L, Xiao X, Takeda S: Adeno-associated virus (AAV) vector-mediated gene transfer into *mdx* skeletal muscle. The 6th Annual meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, 7.28, 2000
- 5) Fujimori K, Yamamoto K, Suzuki Y, Tsukita K, Yuasa K, Hosaka Y, Takeda S: Molecular mechanism of utrophin upregulation in skeletal muscle. The 6th Annual meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, 7.27, 2000
- 6) Yuasa K, Sakamoto M, Suzuki Y, Tanouchi A, Li J, Xiao X, Takeda S: Enhanced immune response in adeno-associated virus (AAV) vector-mediated gene transfer into *mdx* skeletal muscle. Keystone Symposia, Snowbird, Utah, USA 1.7, 2001
- 7) Mizuno Y, Thompson TG, Lidov HGW, Brosius M, Imamura M, Ozawa E, Kunkel LM: A novel intermediate filament protein that interacts with alpha-dystrobrevin 1. The 50th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia, USA, 10.7, 2000

(3) 一般学会

- 1) 保坂幸男, 鈴木(宮越)友子, 横田俊文, 武田伸一: 骨格筋形質膜における nNOS 発現の消失は筋再生過程の異常を招く. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 2) 山本寛二, 湯浅勝敏, 鈴木(宮越)友子, 藤盛圭太, 武田伸一: アデノウイルス感染は dystrophin 欠損マウス骨格筋において utrophin を過剰発現させる. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 3) 荒木 亘, 武田伸一, 高橋慶吉, 田平 武: プレセニリン2 過剰発現の初代培養細胞に対する影響 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000
- 4) 澁谷誠二, 若山吉弘, 村橋真, 小嶋宏子, 鬼木弘明, 武田伸一:  $\alpha$ 1-シントロフィンノックアウトマウス生後早期における骨格筋細胞膜 orthogonal array 密度. 第41回日本神経学会総会, 松本, 5.24, 2000



- 5) 横田俊文, 保坂幸男, 鈴木(宮越)友子, 松田良一, 武田伸一:  $\alpha 1$  シントロフィンノックアウトマウス骨格筋の生理学的特性とその分子生物学的背景の解析. 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 6) 湯浅勝敏, 坂本美喜, 鈴木(宮越)友子, 田内亜紀, Xiao Xiao, 武田伸一: *mdx* 骨格筋へのアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子導入. 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 2000
- 7) 坂本 啓, 高木 実, 武田伸一, 勝部憲一: The cell autonomous interaction of Notch receptor and its ligands mediates signal transmission. 第23回日本分子生物学会年会 神戸, 12.16, 2000
- 8) 今村道博, 新石健二, 野口 悟, 小沢鏝二郎: 末梢神経に発現するサルコグリカン複合体. 第53回日本細胞生物学会大会, 福岡, 11.1, 2000
- 9) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊池建機: カベオリン-3欠損マウスの作製と解析. 第53回日本細胞生物学会大会, 福岡, 10.31, 2000
- 10) 今村道博, 新石健二, 野口 悟, 小沢鏝二郎: 末梢神経系に発現するサルコグリカン複合体. 第74回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2001
- 11) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊池建機: カベオリン-3欠損マウスにおける筋変性. 第74回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2001

### 3. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 湯浅勝敏, 坂本美喜, 鈴木友子: AAV ベクターを用いた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12年度班会議, 東京, 12.5, 2000
- 2) 武田伸一, 鈴木友子, 甲斐和子: Single fiber 法を用いた筋衛星細胞の増殖と分化の検討. 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12年度班会議, 東京, 12.5, 2000
- 3) 武田伸一, 藤盛圭太, 山本寛二, 鈴木友子, 湯浅勝敏, 保坂幸男, 月田香代子: 内因性ユートロフィンの発現増強の分子機構. 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12年度班会議, 東京, 12.5, 2000
- 4) 吉田幹晴: ジスフェリン精製の試み. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー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12年度班会議, 東京, 12.1, 2000
- 5) 武田伸一: 筋再生医療の展望. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」平成12年度総合班会議, 東京, 1.19, 2001

## 14. モデル動物開発部

### I. 研究部の概要

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種々のモデル動物の分子遺伝学的研究と病態解析、ウイルス性神経疾患の分子生物学的研究、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。研究部(菊池建機部長)はモデル動物診断室(田口文広室長)と動物遺伝解析室(萩原康子室長)そして現在欠員の動物生産室で構成される。センター研究員1名(菊地寿枝)とセンター職員4名(志鎌昌子, 赤間和子, 北原正子, 根本チズル)が研究業務を補助し、4名の流動研究員(康熙雄, 節家理恵子, 松山州徳, 谷口理恵)がこれらの研究課題に沿って実験を行っている。その他非常勤で客員研究員の4名, 併任研究員の3名, 外来研究員の3名が外部より共同研究に参加した。その他, 大学院生や学部学生等を含む5名の研究生・研究見習生が研修のために来室した。

### II. 研究活動及び研究紹介

研究活動は病態動物の特性解析や、遺伝子・胚操作による疾患モデルマウスの作製が中心である。神経症状を示す病態動物は脳中枢神経系の病理学的解析と平行して遺伝様式の解析を進める。検索の初期から関連する疾病研究部と共同研究を進めることが多い。本年度は糖原病II型(AMD)ウズラ, 軸索ジストロフィーマウス(gad), 小脳変性症CC(cerebellar calcification)ラットに加え, 生後早期に脳中枢神経系全域に軸索ジストロフィーが広がる新たなミュータントマウスに着目した。本ミュータントは常染色体劣性遺伝でその病理像から Infantile neuroaxonal dystrophy に類似する。ウズラの糖代謝酵素 acid  $\alpha$ -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である。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により発症することを明らかにした。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, 急激に変性脱落する。cc 遺伝子の単離はマウスサテライトマーカ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。

遺伝子を人為的に操作して疾患モデルマウスを作製する方法により, カベオリン-3ノックアウトマウスを作製した。このノックアウトマウスはカベオリン-3遺伝子異常肢帯型筋ジストロフィーの発症機序および治療法開発の研究に適している。カベオリン-3は, カベオラの主構成成分であ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。骨格筋線維形質膜のカベオラの分布密度を測定すると, ノックアウトマウスでは激減していた。筋線維の変性・壊死は軽度であるが認められ, その程度は筋の種類で差がみられた。

マウス肝炎ウイルス(MHV)はヒトの脱髄性脳脊髄炎のモデルとして研究されている。この感染の分子基盤的研究として, MHV とその受容体(MHVR)との相互認識機構について解析を行っている。これまでの研究から, MHVR と結合するのは粒子表面のスパイク(S)蛋白であり, そのN末端330個からなる部位が重要である事を明らかにした。また, S蛋白はウイルスの細胞侵入に不可欠な細胞膜との融合活性を持ち, その活性部位についても解析を行った。更に, 可溶性MHVRはウイルス中和活性とウイルス活性化の相反する二つの活性を持つ事も最近明らかになりつつある。これらの結果は, MHV 感染防御を考える上で, 貴重な基礎データとして役立つ。一方, BALB/cマウスを始めとする殆どのマウスの系統はMHV感染に感受性を示すが, SJLマウスは抵抗性であることが知られている。我々はSJLのMHVR(MHVR2)は他のマウスのMHVR(MHVR1)と比べMHV結合性が低い事を見出し, このことがSJLの抵抗性の原因であろうと考えている。この事を検証するために, SJLのMHVR遺伝子を持つBALB/cマウスを,

遺伝子置換法により作製中である。本研究はマウス肝炎の病原性の本質を明らかにするばかりでなく、このような MHV 抵抗性マウスを実験用マウスとして実用化することを目指している。

### Ⅲ. 社会的活動

疾患モデル動物はヒト疾患の発症機序や治療法の研究にとって重要な実験素材である。研究部はこれまで多くのモデル動物を確立しており、所内の研究部にとどまらず、海外を含む他大学や研究機関との共同研究により、責任遺伝子の単離や治療法の開発を行っている。糖原病ウズラに遺伝子組換え合成酵素 (Pompe) を注射する、いわゆる酵素補充療法を実施し良好な結果を得た。現在 Pompe 病患者に臨床試験が行なわれている。マウス肝炎ウイルスはマウス、ラットに感染し、産業界のみならず研究にとっても甚大な被害を与える。国の内外の大学や研究機関でこの感染事故が報告されており、ワクチン開発や抵抗性動物の作出が急務となっている。我々の遺伝子置換法による抵抗性マウスの開発は、これらの問題解決に貢献する。筋ジストロフィーの原因遺伝子が次々と単離され、遺伝子異常と症状との因果関係が明らかになってきており、今後は治療研究が中心になると思われる。最近開発したカベオリン-3ノックアウトマウスは肢帯型筋ジストロフィーの発症機序および治療法開発の研究のために有用な実験素材である。大学院生・学部学生の研修を通して教育研究にも携わっており、当研究部の仕事で博士号を取得した学生はこれまでに10名に達する。我々の関連学会は獣医学、実験動物学、神経病理学、分子生物学、薬理学会等と広範囲で、学会発表、シンポジウム、特別講演等を通して啓蒙活動と情報交換を行っている。

(部長 菊池 建機)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice. *Hum Mol Genet* 9: 3047-3054, 2000
- 2) Matsuyama S, Taguchi F: Impaired entry of soluble receptor-resistant mutants of mouse hepatitis virus into cells expressing MHVR2 receptor. *Virology* 273: 80-89, 2000
- 3) Taguchi F, Shimazaki YK: Functional analysis of an epitope in the S2 subunit of murine coronavirus spike protein: Involvement in fusion activity. *J Gen Virol* 81: 2867-2871, 2000
- 4) Matsuyama S, Henmi S, Ichihara N, Sone S, Kikuchi T, Ariga T, Taguchi F: Protective effect of the murine recombinant interferon- $\beta$  on mouse hepatitis virus infection after intravenous, intramuscular or subcutaneous administration. *Antiviral Res* 47: 131-137, 2000
- 5) Ando Y, Takeshita S, Fujimoto K, Shimizu M, Nagata M, Kikuchi T, Wakasugi N: Genetic mapping of a neurological mutation cerebellar calcification in the rat. *Mamm Genome* 20: 80-82, 2001
- 6) Teranishi M, Shimada Y, Hori T, Nakabayashi O, Kikuchi T, Macleod T, Pym R, Sheldon B, Solovei I, Macgregor H, Mizuno S: Transcripts of the MHM region on the chicken Z chromosome accumulate as non-coding RNA in the nucleus of female cells adjacent to the DMRT1 locus. *Chromosome Res* 9: 147-165, 2001

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 菊池建機, 市原伸恒, 西郷和真, 呉江, 徐俊教, 王玉来, 和田圭司: 軸索変性マウス (gad)

の病態とその責任遺伝子(UCH-L1). 第130回日本獣医学会学術集会, 大阪, 10.7, 2000

(2) 国際学会

- 1) Arahata K, Hayashi YK, Kikuchi T, Sasaoka T, Nonaka I, Ozawa E: The benefits of animal models of muscular diseases. 5th International Congress of the World Musclic Society, White River, South Africa, 6.28, 2000
- 2) Kurihara LJ, Kikuchi T, Wada K, Tilghman M: The role of Uch-L1 and Uch-L3 in neurodegeneration. Cold Spring Harbor meeting on Mouse Molecular Genetics, New York, USA, 8.30, 2000

c. 一般学会

- 1) 養老栄樹, 山口 明, 高木昭輝, 菊池建機: 筋ジストロフィー鶏に対する運動負荷が細胞外マトリックスに及ぼす影響 - Tenascin に対する免疫組織学的検討 - 第35回日本理学療法学会総会, 鹿児島, 5.20, 2000
- 2) 菊池建機, 市原伸恒, 安藤洋介: 小脳に石灰沈着を示す Cerebellar Calcification (CC) ラット. 第47回日本実験動物学会総会, 徳島, 5.21, 2000
- 3) 安藤洋介, 竹下成人, 藤本和則, 三分一所厚司, 市原伸恒, 菊池建機: ラット cc (Cerebellar Calcification) 遺伝子座近傍と相同なマウスゲノム領域の特定. 第47回日本実験動物学会総会, 徳島, 5.23, 2000
- 4) 西井貴誠, 大西晃生, 山本辰紀, 菊池建機: PMP22 gene 欠損マウス (Tr-Ncpn) の座骨神経有髄線維の定量的解析. 第41回日本神経病理学会総会, 米子, 6.1, 2000
- 5) 大槻貴博, 谷口理恵, 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48回日本ウイルス学会総会, 三重津市, 10.7, 2000
- 6) 大塚信久, 谷口理恵, 本多英一, 田口文広: 野生マウスにおける MHV 抵抗性と MHV リセプター遺伝子型. 第48回日本ウイルス学会総会, 三重津市, 10.7, 2000
- 7) 久和 茂, 松山州徳, 田口文広: IFN-g 欠損マウスに持続感染したマウス肝炎ウイルスの性状. 第48回日本ウイルス学会総会, 三重津市, 10.7, 2000
- 8) 寺西美佳, 島田由紀子, 大谷恵吾, 堀 哲也, 中林 修, 菊池建機, 水野重樹: ニワトリ Z 性染色体上の male hypermethylated (MHM) 領域における雌特異的核局在 non-coding RNA の解析. 第73回日本生化学会大会, 横浜, 10.13, 2000
- 9) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊池建機: カベオリン-3 欠損マウスの作製と解析. 第53回日本細胞生物学会大会, 福岡, 10.31, 2000
- 10) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊池建機: カベオリン-3 欠損マウスの作製. 第17回日本疾患モデル学会総会, 東京, 11.28, 2000
- 11) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊池建機: カベオリン-3 欠損マウスにおける筋変性. 第74回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2001

C. 班会議発表

- 1) 萩原康子, 笹岡俊邦, 新石健二, 今村道博, 依藤 宏, 埜中征哉, 小沢鏝二郎, 菊池建機: カベオリン-3 欠損マウスの作製と解析. 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開発に関する研究」班会議, 東京, 12.1, 2000
- 2) 菊池建機, 万年英之, 李 恩俊, 福澤志のぶ, 吉澤泰子, 深萱恵一, 辻 荘一, 水谷 誠: ニワトリ筋ジストロフィー遺伝子の連鎖解析. 厚生省「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」班会議, 東京, 12.5, 2000

- 3) 菊池建機, 市原伸恒, 菊地寿枝, 橘 正芳, 松島芳文: 新たに見出された自然発症軸索ジストロフィー  
ウス 厚生省「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」班会議, 東京, 12.5, 2000
- 4) 菊池建機: 神経・筋疾患モデル動物の病態解析及び開発のための基礎研究 創薬等ヒューマンサイ  
エンス総合研究事業研究成果発表会, 東京, 3.9, 2001

## 15. 実験動物管理室

### I. 管理室の概要

実験動物管理室は神経研究所で実施される動物実験におけるデータの信頼性の確保および動物愛護・福祉に配慮した適切な動物の飼育・保管を行うことを目的とし、共同利用施設である実験動物研究施設（以下、施設）の維持・管理ならびに飼育動物の飼育管理を主業務としている。

さらに研究支援を目的とした、神経・筋疾患をはじめとするモデル動物や遺伝子改変動物の系統維持および配偶子の凍結保存等による実験動物関連の遺伝子資源保管を行っている。また、管理室の研究活動としては発生工学的手法を基盤とした系統維持および遺伝子資源保存のための技術開発に取り組んでいる。

人員構成は以下の通り。

管理室長	高橋 明男
流動研究員	沈 明浩
センター研究助手	林 里美

### II. 研究活動及び研究紹介

本年度は施設における清浄度維持のために重要な大型高圧蒸気滅菌装置の更新および動物飲水中での病原微生物の増殖を抑制する給水ライン自動薬液投入装置の設置など、ハード面から施設内の清浄度を高度に維持するための整備を実施した。また、これに対応して、飼育管理作業の見直しと各作業の標準化とマニュアル化および実験動物施設管理委員会と共同で外部からの動物導入時における検疫・搬入手順の検討に着手するなど、ソフト面での整備も逐次進行中である。

研究支援に関連する研究活動としては、疾患モデル動物や遺伝子改変動物の遺伝子資源の保管を目的とした従来のマウス受精卵緩慢凍結法に加え、さらに迅速かつ大量処理が可能な超急速凍結法の技術導入を図るとともに、凍結保存用アンブル化凍結・融解キットの評価を実施し、さらに効率的で確実なマウス受精卵の凍結保存体制が整いつつある。また、これら遺伝子資源の保管に当って種々の状況に対応する目的から、マウス精子ならびにマウス未受精卵の凍結保存技術の確立も検討中である。

一方、建設中である中型実験動物研究施設の設立に関しても、施設・設備面での計画に関与し、今後は飼育管理面からの整備を行う。また、同施設で飼育される筋ジストロフィーモデル犬の実験動物としての特性解析についても研究計画を検討中である。

(管理室長 高橋 明男)

## 16. ラジオアイソトープ管理室

### I. 管理室の概要

ラジオアイソトープ管理室は、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。当管理室は、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。本年度の人事の動きとしては、小林悦子が8月1日付けでセンター研究員から流動研究員に職種変更になった。新たに、10月1日付けで山下りえ子がセンター研究助手として採用され、すでに在籍している西村桂子とともに、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あたっている。一方、安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水处理・有機廃液焼却・RI 汚染検査・施設安全管理等の技術的な業務については今澤と小林が担当し、委託業者、運営部会計第一課と協力して行っている。

### II. 管理, 研究活動

安全管理・施設維持活動としては、11月に原子力安全技術センターによる RI 施設の定期検査を受けたが、施設の一部の若干の補修の後、12月に無事合格することができた。大型備品として、ダイオキシン発生抑制を目的とした新基準に適合した、新型の液シン廃液焼却機を購入した。一方、RI 使用量は、最近減少傾向が続いており、昨年までの3年間で半減していたが、本年度は昨年度とほぼ同一であった。

研究の面では、生化学的な新しい分析法であるキャピラリー（毛细管）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。本年度は、脳組織内の DL-アミノ酸の高感度分析法に引き続き、D-アミノ酸を含むペプチドの分析法を検討した。その結果を日本薬学会第121年会において発表した。

### IV. 研究業績

#### 2. 学会発表

##### (3) 一般学会

- 1) 今澤正興, 小林悦子: D-アミノ酸を含むペプチド誘導体のレーザー蛍光検出キャピラリー電気泳動  
日本薬学会第121年会 札幌

(管理室長 今澤 正興)

## 17. 所長室

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原著

- 1) Takashima S, Ohkoshi Y, Hirayama A, Ichinohe A, Itoh M: Neural plasticity in perinatal brain damage. Proceedings The Eleventh Fukuoka International Symposium on Perinatal Medicine, 2000 pp27-30
- 2) Meng SZ, Ohyu J, Itoh M, Takashima S: Dopamine transporter and nitric oxide synthase in hypoxic-ischemic brain. *Pediatr Neurol* 22: 115-121, 2000
- 3) Meng SZ, Itoh M, Obonai T, Takashima S: Roles of glutamate transporter and receptors, poly (ADPribose) polymerase, and transforming growth factor- $\beta$ 1 in pontosubicularneuron necrosis. *J Child Neurol* 15: 362-369, 2000
- 4) Itoh M, Suzuki Y, Akaboshi S, Zhang Z, Miyabara S, Takashima S: Developmental and pathological expression of peroxisomal enzymes:thier relationship of D-bifunctional protein deficiency and Zellweger syndrome. *Brain Res* 858: 40-47, 2000
- 5) Hirabayashi S, Shigematsu H, Iai M, Takashima S: A neurodegenerative disorder with early myoclonic encephalopathy, retinal pigmentary degeneration and nephronophthisis. *Brain Dev* 22: 24-30, 2000
- 6) Mizuguchi M, Takashima S, Yamanouchi H, Nakazato Y, Mitani H, Hino O: Novel cerebral lesions in the Eker rat model of tuberous sclerosis: cortical tuber and anaplastic ganglioglioma, *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 188-196, 2000
- 7) Mizuguchi M, Ikeda K, Takashima S: Simultaneous loss of hamartin and tuberin from the cerebrum Kidney and heart with tuberous sclerosis. *Acta Neuropathol* 99: 503-510, 2000
- 8) Isumi H, Uchida Y, Hayashi T, Furukawa S, Takashima S: Neuron death and glial response in pontosubicular necrosis. The role of the growth inhibitory factor. *Clin Neuropathol* 19: 77-84, 2000
- 9) Inage YW, Itoh M, Takashima S: Correlation between cerebrovascular maturity and periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 22:204-208, 2000
- 10) Inage YW, Itoh M, Wada K, Hoshika A, Takashima S: Glutamte transporters in neuronal cerebellar subarachnoid hemorrhage. *Pediatr Neurol* 23: 42-48, 2000
- 11) Yamada M, Mizuguchi M, Nishimakio K, Takashima S, Ikeda K, ohta S, Takahashi H: Localization of Bcl-x  $\beta$  in the developing and adult rat central nervous system. *J Neurosci Res* 60: 468-477, 2000
- 12) Kurachi Y, Oka A, Mizuguchi M, Ohkoshi Y, Sasaki M, Itoh M, Hayashi M, Goto Y, Takashima S: Rapid immunologic diagnosis of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Neurology* 54: 1676-1680, 2000
- 13) Tanaka F, Ozawa Y, Inage Y, Deguchi K, Itoh M, Imai Y, Kohsaka S, Takashima S: Association of osteopontin with ischemic axonal death in periventricular leukomalacia, *Acta Neuropathol* 100: 69-74, 2000
- 14) Nishina M, Kato T, Itoh M, Takashima S: In vitro high resolution proton magnetic resonance study of human cerebellar development during the period from the fetus to childhood. *Physiol*



Chem Phys Med NMR 31: 103-108, 1999

- 15) Qin J, Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: Immunohistochemical expression of doublecortin in the human cerebrum: comparison of normal development and neuronal migration disorders, *Brain Res* 863: 225-232, 2000
- 16) Qin J, Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: A novel migration-related gene product, doublecortin, in neuronal migration disorder of fetuses and infants with Zellweger syndrome. *Acta Neuropathol* 100: 168-173, 2000
- 17) Yamanouchi H, Mizuguchi M, Oka A, Takashima S, Becker LE, Eguchi M, Nakazato Y: Enhanced GAP-43 gene expression in cortical dysplasia. *NeuroReport* 11: 1815-1819, 2000
- 18) Arai Y, Takashima S, Becker LE: CD44 expression in tuberous sclerosis. *Pathobiology* 68: 87-92, 2000
- 19) Arai Y, Takashima S, Becker LE: Downregulation of glutamate receptor subunit 2(3) in subependymal giant-cell tumor. *Pediatr Neurol* 23: 37-41, 2000
- 20) Saito Y, Mizuguchi M, Oka A, Takashima S: Fukutin protein is expressed in neurons of the normal developing human brain but is reduced in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy brain. *Ann Neurol* 47: 756-764, 2000
- 21) Saito Y, Oka A, Mizuguchi M, Motonaga K, Mori Y, Becker LE, Arima K, Miyauchi J, Takashima S: The developmental and aging changes of Down's syndrome cell adhesion molecule expression in normal and Down's syndrome brains. *Acta Neuropathol* 100: 654-664, 2000
- 22) Saito Y, Takashima S: Neurotransmitter changes in the pathophysiology of Lesch-Nyhan syndrome, *Brain Dev* 22: S122-S131, 2000
- 23) Ohyu J, Endo A, Itoh M, Takashima S: Hypocapnia under hypotension induces apoptotic neuronal cell death in the hippocampus of newborn rabbits. *Pediatr Res* 48: 24-29, 2000
- 24) Endo A, Motonaga K, Arahata K, Harada K, Yamada T, Takashima S: Developmental expression of myotonic dystrophy protein kinase in brain and its relevance to clinical phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)* 100: 513-520, 2000
- 25) Arai N, Mizuguchi M, Mori K, Takashima S: Ectopic expression of telencephalin in brains with holoprosencephaly. *Acta Neuropathol (Berl)* 100: 506-512, 2000
- 26) Sasaki J, Ishikawa K, Kobayashi K, Kondo-Iida E, Fukayama M, Mizusawa H, Takashima S, Sakakihara Y, Nakamura Y, Toda T: Neuronal expression of the fukutin gene, *Hum Mol Genet* 9: 3083-3090, 2000
- 27) Kato T, Funahashi M, Matsui A, Takashima S, Suzuki Y: MRI of disseminated developmental dysmyelination in Fukuyama type of CMD. *Pediatr Neurol* 23: 385-388, 2000
- 28) Sasaki K, Ohsawa Y, Sasaki M, Kaga M, Takashima S, Matsuda H: Cerebral cortical dysplasia: assessment by MRI and SPECT. *Pediatr Neurol* 23: 410-415, 2000
- 29) Sugiura C, Miyata H, Oka A, Takashima S, Ohama E, Takeshita K: A Japanese girl with leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Brain Dev* 23: 58-61, 2001
- 30) Marumo G, Kozuma S, Ohyu J, Hamai Y, Machida Y, Kobayashi K, Ryo E, Unno N, Fujii T, Baba K, Okai T, Takashima S, Taketani Y: Generation of periventricular leukomalacia by repeated umbilical cord occlusion in near-term fetal sheep and its possible pathogenetical mechanisms. *Biol Neonate* 79: 39-45, 2001
- 31) 原中美矢子, 遠藤晃彦, 小平隆太郎, 藤田之彦, 高田昌亮, 大久保修, 原田研介, 加藤俊徳, 高嶋

- 幸男：先天性筋緊張性ジストロフィー乳幼児例の中樞神経障害. 脳と発達 32: 268-273, 2000
- 32) 平山義人, 曾根 翠, 浜口 弘, 鈴木暁子, 福山幸夫, 大澤真木子, 高嶋幸男：30年間にわたり経過観察しえた毛細血管拡張性運動失調の1例, 東京女子医科大学雑誌 70: E91-E96, 2000
- 33) 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 Brain hypoxia 14: 9-13, 2000
- 34) 別所俊夫, 山田悦郎, 米山国義, 河田 興, 高嶋幸男：妊娠14週の胸結合体の1例. 産科と婦人科 67: 1328-1332, 2000

## (2) 著 書

- 1) 高嶋幸男：中枢神経系のなりたちと障害 子どもの障害と医療 pp24-30, 全国障害者問題研究会出版部, 東京, 2000
- 2) 高嶋幸男：生後発達期の脳障害. 子どもの障害と医療 pp31-35, 全国障害者問題研究会出版部, 東京, 2000
- 3) 高嶋幸男：こどもの突然死 ベットサイドの小児の診かた pp856-860, 南山堂書店 東京, 2001

## (3) 総 説

- 1) 高嶋幸男：小児神経疾患における早発老化 あゆみ 2000 久留米大学小児科同門会会報 28: 71-77, 2000
- 2) 高嶋幸男, 小沢 浩：小児神経疾患の病理と画像. 小児科 41: 87-95, 2000
- 3) 高嶋幸男, 元永耕三, 斎藤義朗, 荒井康裕：ダウン症候群の早発痴呆. 脳の科学 13: 299-304, 2000
- 4) 高嶋幸男, 平山 文, 平野 悟：老化の基礎(16)ーダウン症候群と脳の変化ー. 老年消化器病 12: 107-110, 2000
- 5) 澤口聡子, 澤口彰子, 加藤稲子, 戸刈 創, 高嶋幸男：欧米における SIDS. 小児科診療 63: 416-418, 2000
- 6) 小沢愉理, 高嶋幸男, 小保内俊雅：脳幹の呼吸循環調節と SIDS. 小児科診療 63: 357-360, 2000
- 7) 小沢愉理, 高嶋幸男：乳幼児突然死症候群の病理. 保健の科学 43: 274-277, 2001

## (4) その他

- 1) 澤口聡子, 高嶋幸男, 戸刈 創(加藤稲子, Kahn A, Kadhim H, Franco P, Sottiaux M, Groswasser J, 小林槇雄, 清水 悟)：乳幼児突然死症候群(SIDS)の生理学的および病理学的研究ー Glial fibrillary acidic protein (GFAP) の免疫組織化学により推定される低酸素性負荷及び無呼吸及び SIDS の関係 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 平成11年度分担研究報告書 p433-435, 2000
- 2) 高嶋幸男, (小沢愉理, 小保内俊雅, 伊藤雅之, 中村俊彦)：乳幼児突然死症候群の脳幹における呼吸循環調節異常に関する研究 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 平成11年度分担研究報告書 p443-444, 2000
- 3) 澤口聡子, 高嶋幸男, 戸刈 創(加藤稲子, Kahn A, Kadhim H, Franco P, Sottiaux M, Groswasser J, 小林槇雄, 清水 悟)：乳幼児突然死症候群(SIDS)の生理学的および病理学的研究ー Glial fibrillary acidic protein (GFAP) の免疫組織化学により推定される低酸素性負荷及び無呼吸及び睡眠時体位の関係 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 平成11年度分担研究報告書 p450-453, 2000
- 4) 澤口聡子, 高嶋幸男, 伊藤雅之, 北村明子, 澤口彰子：乳幼児突然死症候群(SIDS)の脳幹の分子生物学一責任遺伝子の検索 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 平成11年度分担研究報告書 p454-459, 2000

- 5) 仁志田博司, 高嶋幸男: 乳幼児突然死症候群事例の脳内微量元素その定量 厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 平成11年度分担研究報告書 p460-462, 2000

## 2. 学会発表

### (2) 特別講演, シンポジウム

- 1) Takashima S, Itoh M, Ohkoshi Y, Hirayama A, Ichinohe A: Neural plasticity in perinatal brain damage. The Eleventh Fukuoka International Symposium on Perinatal Medicine, Fukuoka, 9.16, 2000
- 2) Takashima S, Ozawa Y: Developmental neurotransmitter pathology in SIDS brainstem, XXIII International Congress of The International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Nagoya, 10.16, 2000
- 3) Takashima S, Hirayama A, Ohkoshi Y, Itoh M: Pathophysiology of PVL in premature babies. The 2nd Japan-Germany Neuropediatric Symposium, Yonago, 10.27, 2000
- 4) Takei Y, Takashima S, Itoh M, Gotoh Y, Takami T: The mechanisms of neuroprotective effects of hypothermia on brain damage in neonatal seizure models. Developmental Cerebral Blood Flow and Metabolism Symposium, Pennsylvania, USA, 6.10, 2000
- 5) Hirayama A, Okoshi Y, Hachiya Y, Ozawa Y, Itoh M, Takashima S: Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature barins with periventricular leukomalacia, XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham, UK, 9.6, 2000
- 6) Okoshi Y, Hirayama A, Hachiya Y, Ozawa Y, Itoh M, Takashima S: Characteristic expression of alpha-synuclein and nestin in the brains with periventricular leukomalacia, XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham, UK, 9.6, 2000
- 7) Itoh M, Hanaoka S, Ohama E, Takashima S: Brainstem pathology and neurotransmitters in early infantile epileptic encephalopathy in comparison to those in the West Syndrome. International Symposium on the West Syndrome & Other Infantile Epileptic Encephalopathies, Tokyo, Japan, 2.10, 2001
- 8) 高嶋幸男: 進行性の知的及び運動の退行を呈した28歳女性例. 41回日本神経病理学会, 米子, 6.1, 2000
- 9) 高嶋幸男: ウイルス感染症と神経組織障害 第48回日本ウイルス学会, 三重, 10.13, 2000
- 10) 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: 新生仔脳障害モデルにおける低体温から復温時の脳酸素モニター 第7回 NIRO ワークショップ, 東京, 6.17, 2000

### (2) 国際学会

- 1) Mizuguchi M, Takashima S, Nozaki Y, Yamanouchi H, Nakazato Y: Cerebral lesions of the Eker rat model of tuberous sclerosis, XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham, UK, 9.4, 2000
- 2) Saito Y, Mizuguchi M, Oka A, Takashima S: Fukutin expression in developing human brain, XIVth International Congress of Neuropathology. Birmingham, UK, 9.6, 2000
- 3) Hachiya Y, Motonaga K, Itoh M, Ohkoshi Y, Hirayama A, Masuko T, Enomoto T, Takashima S: The immunohistochemical expression of BLM in developing human brain and isceral organs. XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham, UK, 9.6, 2000
- 4) Ozawa Y, Okado N, Takashima S: Immunohistochemical alteration of serotonergic receptors

in the brainstem of sudden infant death syndrome victims, XIVth International Congress of Neuropathology, Birmingham, UK, 9.6, 2000

- 5) Saito Y, Itoh M, Ozawa Y, Matsuishi T, Hamano K, Nagata M, Eatanabe T, Osawa M, Takashima S: Changes of neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern disorders, World Congress on Rett Syndrome 2000, Karuizawa, Nagano, 7.27, 2000

(3) 一般学会

- 1) 水口 雅, 高嶋幸男, 山内秀雄, 中里洋一: 結節性硬化症のモデル動物 Eker ラットの脳病変. 第41回日本神経病理学会, 米子, 6.2, 2000
- 2) 蜂矢百合子, 元永耕三, 伊藤雅之, 大越優美, 平山 文, 高嶋幸男: ヒト発達脳および臓器における BLM の発現. 第41回日本神経病理学会, 米子, 6.2, 2000
- 3) 平山 文, 田中 文, 岡 明, 伊藤雅之, 大越優美, 蜂矢百合子, 高嶋幸男: 新生児白質軟化における myelin transcription factor 1 の免疫組織化学的検討. 第41回日本神経病理学会, 米子, 6.2, 2000
- 4) 伊藤雅之, Becker LE: 周産期脳循環障害におけるアポトーシス発現に関する研究. 第41回日本神経病理学会, 米子, 6.2, 2000
- 5) 三牧正和, 花岡 繁, 福水道郎, 佐々木征行, 須貝研司, 加我牧子, 高嶋幸男: 重症心身障害児・者における嚥下機能評価: 眼輪筋反射とビデオ嚥下透視検査の併用の有用性. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.8, 2000
- 6) 平山康浩, 須貝研司, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 高嶋幸男: Pseudoseizure (非てんかん性発作) と診断された15例の検討. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.8, 2000
- 7) 星 詳子, 高嶋幸男: 光断層イメージングシステムを用いた脳機能計測. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.8, 2000
- 8) 花岡 繁, 高嶋幸男: 小児欠神てんかん発現機序に関する NIRS を用いた考察. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.8, 2000
- 9) 須貝研司, 富士川喜直, 荒木克仁, 吉川秀人, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 高嶋幸男, 桜川宣男: 日内変動を伴う筋緊張低下, 筋力低下, 疲労を示し, L-dopa が著効した3例. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 10) 下条由紀, 大澤由記子, 高橋和俊, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 須貝研司, 加我牧子, 高嶋幸男: 重症乳児型 DRPLA の臨床像. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 11) 伊藤雅之, 加我牧子, 高嶋幸男: 脳室周囲白質軟化におけるヒト視覚野のシナプス形成過程. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 12) 大越優美, 平山 文, 蜂矢百合子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男: 脳室周囲白質軟化症 (PVL) における修復と可塑性に関する研究 -  $\alpha$ -synuclein による検討 -. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 13) 富士川喜直, 須貝研司, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 高嶋幸男: 難治てんかんを示した Costello 症候群の3例. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 14) 成田奈緒子, 成田正明, 高嶋幸男, 中山雅弘, 永井敏郎, 岡戸信男: SIDS 発症の新しい危険因子としてのセロトニントランスポーター遺伝子多型. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 15) 保田貴美子, 石井光子, 有井潤子, 栗原亜紀, 荏原実千代, 田辺雄三, 小沢愉理, 高嶋幸男: 突然死をきたした Pallister-Killian syndrome の1剖検例. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 16) 水口 雅, 野崎靖之, 山内秀雄, 高嶋幸男: 結節性硬化症のモデル動物 EKer ラットに見られた皮

質結節. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000

- 17) 岡 明, 高嶋幸男, 竹下研三: Ataxia-telangiectasia 原因蛋白の中枢神経系での発現一病変分布との比較. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 18) 佐々木淳子, 石川欽也, 小林千浩, 近藤恵里, 高嶋幸男, 榊原洋一, 戸田達史: フクチン遺伝子の脳における発現の検討. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 19) 宮本 健, 佐々木征行, 福水道郎, 花岡 繁, 須貝研司, 高嶋幸男, 埜中征哉: 先天性ミオパチーの骨格筋. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 20) 蜂矢百合子, 小沢愉理, 大越優美, 平山 文, 伊藤雅之, 高嶋幸男: ヒト側頭葉における GABA 作動性神経細胞およびトランスポーターの発達の变化. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 21) 福水道郎, 伊藤雅之, 高嶋幸男: 全前脳胞症脳幹の形成異常に関する研究—上衣細胞の免疫組織化学的検討. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 22) 山中康成, 花岡 繁, 伊藤雅之, 小沢 浩, 石田修一, 佐藤弘之, 橋本和広, 高嶋幸男: 橋小脳低形成4家系の臨床・病理学的検討. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 23) 平山 文, 大越優美, 蜂矢百合子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男: Down 症候群における  $\beta$ -アミロイド蛋白 ( $A\beta 40$ ,  $A\beta 42$ ,  $A\beta 43$ ,) の特異的早期発現. 第42回日本小児神経学会, 大阪, 6.9, 2000
- 24) 元永耕三, 伊藤雅之, 牧 広利, 大野耕策, 小野寺一清, 後藤雄一, 高嶋幸男: ダウン症候群の脳発達異常に関する分子生物学的研究. 第40回日本先天異常学会 (ITS) 学会, 松江, 7.13, 2000
- 25) 小沢愉理, 岡戸信夫, 多田 裕, 高嶋幸男: 新生児期の乳幼児突然死症候群 (SIDS) の脳幹におけるセロトニンレセプターに関する検討. 第36回日本新生児学会, 東京, 7.17, 2000
- 26) 伊藤雅之, 小保内俊雅, 後藤雄一, 高嶋幸男: 周産期脳循環障害におけるアポトーシスの関与: 橋鉤状回壊死の臨床病理学的研究. 第36回日本新生児学会, 東京, 7.17, 2000
- 27) 門脇幸子, 岩田欧介, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳, 小木曾喜文, 高嶋幸男: 安全で効果的な脳低温療法を求めて. 第4報: 新生豚全身酸素負荷モデルの作成. 第36回日本新生児学会, 東京, 7.17, 2000
- 28) 岩田欧介, 門脇幸子, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳, 小木曾喜文, 高嶋幸男: 安全で効果的な脳低温療法を求めて. 第5報: 選択的脳低温療法が新生豚全身酸素負荷モデルに与える影響について. 第36回日本新生児学会, 東京, 7.17, 2000
- 29) 佐々木征行, 橋本俊顕, 福水道郎, 花岡 繁, 須貝研司, 高嶋幸男: 自閉症の L-ドーパ少量治療前後での  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT 所見. 第103回日本小児科学会, 和歌山, 4.14, 2000
- 30) 武井章人, 高嶋幸男, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明徳: 低体温療法における復温時の脳循環と一酸化窒素動態~新生仔けいれんモデルによる検討~. 第103回日本小児科学会, 和歌山, 4.15, 2000
- 31) 須貝研司, 木佐俊郎, 松本 浩, 田草雄一, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 高嶋幸男: West 症候群に対するビタミン B6 経口投与の効果の迅速予測: 脳波モニター下静注試験 第103回日本小児科学会, 和歌山, 4.15, 2000
- 32) 樋口和郎, 神谷 斎, 埜中征哉, 高嶋幸男, 加我牧子, 須貝研司, 佐々木征行, 南 良二, 斎藤 博, 大村 清, 西牟田敏之, 倉澤卓也, 宮野前 健, 中井 勲, 河原仁志, 小倉 英郎, 黒川 徹: 「重症心身障害」政策医療ネットワーク: 全国の国立療養所をイントラネットでつなぐデータベース・システム (SMID) 第26回日本重症心身障害学会, 青森, 9.8, 2000
- 33) 山田謙一, 須貝研司, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 高嶋幸男, 埜中征哉, 後藤雄一, 野津寛大, 三好麻里: 重症筋無力症 (MG) とミトコンドリア異常症の合併が疑われ, ジクロロ酢酸

- (DCA)が有効であった1例. 第33回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 9.30, 2000
- 34) 鈴木朋佳, 平谷俊樹, 高橋秀弘, 大植慎也, 河田 興, 池上博彦, 西田 朗, 高嶋幸男: FLAIR 法 MRI 画像による早期髄鞘化と PVL の監察. 第45回日本未熟児新生児学会, 新潟, 11.2, 2000
- 35) 大越優美, 平山 文, 伊藤雅之, 高嶋幸男: 脳室周囲白室軟化症 (PVL) における修復と可塑性に関する研究 - GAP43による検討 -. 第45回日本未熟児新生児学会, 新潟, 11.2, 2000
- 36) 中居淑子, 一戸明子, 平山 文, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男: ヒト正常脳におけるグルコーストランスporter 1 の発達の発現と周産期脳障害における変化. 第45回日本未熟児新生児学会, 新潟, 11.2, 2000
- 37) 平山 文, 田中 文, 岡 明, 大越優美, 伊藤雅之, 高嶋幸男: 脳室周囲白室軟化における Myelin transcription factor 1 陽性グリアと髄鞘形成に関する研究. 第45回日本未熟児新生児学会, 新潟, 11.2, 2000
- 38) 一戸明子, 中居淑子, 平山 文, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男: 未熟児新生児仮死における海馬病変の特異性と発生機序. 第45回日本未熟児新生児学会, 新潟, 11.2, 2000
- 39) 武井章人, 高嶋幸男, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明徳: 新生仔けいれんモデルの急性期と慢性期における nitric oxide synthase (NOS) 阻害剤の神経保護作用. 第45回日本未熟児新生児学会, 新潟, 11.3, 2000

---

# Ⅲ 委 員 会

---

## 実験動物施設管理委員会

施設は平成13年3月末で開所後満14年を経過した。建物の老朽化が進み、空調機やオートクレーブ等の基幹機器に故障が目立ってきている。昨年度申請した2階洗浄室のオートクレーブの更新が認められ、7月に工事を完了した。昨年度検出された緑膿菌の感染防御対策として、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ことになった。4月に設置工事が始まり、7月上旬に完了した。10月の定期微生物検査では本装置による強酸性水の効果が認められ、全館陰性であった。カリニ肺炎(Pneumocystis carinii)はここ1年以上検査成績が陰性であるので、これまでの特別措置(ケージフィルターキャップの使用や動線規制等)を10月以降解除した。11月に入り、3階の310号室でマウス盲腸焼虫が検出された。管理室はこれまでの封じ込め対策を実施し、汚染領域の3室(308, 309, 310)のマウスをセロハンテープ法で検査した。委員会は、この検査結果から広範囲で重篤な感染に至っていないと判断し、310号室のマウスに駆虫薬による駆除を実施した。平成13年1月20日には再検査の結果、全検体が陰性となり、通常飼育に復帰した。委員会は外部から動物を搬入する際の検疫体制をもう一度見直すことにし、管理室より提出された感染症防御対策(案)の検討を始めた。年度末の3月に入り、各委員の意見を総合した結果、1) 今後も施設内の動物はSPF基準を維持する。2) カリニ肺炎菌はバリアシステム区域を設定することにして、他の一般区域では本菌を指定病原体から除外する。ただし、定期的微生物検査でモニターは継続する、という方針を承認した。本年度、遺伝子疾患治療研究部に採用された友廣雅之室長は中型実験動物研究施設の運営に関し今後委員会との連携を深めることになり、できるだけ委員会に参加してもらうことになった。

(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：149人(昨年度：142人)

使用RI量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度とほぼ同様であった(平成11年度は平成10年度の70%に減少した)。(別表参照)

大型機器等：ダイオキシン発生抑制を考慮した科学技術庁放射線安全課長通知(平成11年6月)に適合した、新型の有機シンチレーター廃液焼却機(SOXAXII, 桑和貿易)を購入した。

施設・設備等：平成12年10月に2号館RI施設排水設備の大規模な補修を行った。平成12年11月9日には、原子力安全技術センターによるRI施設の定期検査が実施された。壁の亀裂等の一部の不備の是正・補修を行った後、12月15日付で無事検査に合格することができた。

神経研究所RI年間使用量(単位 MBq)

核種	本館		2号館		合計	
	平成11年度	平成12年度	平成11年度	平成12年度	平成11年度	平成12年度
<sup>32</sup> P	1,948.30	2,399.36	742.08	208.47	2,690.38	2,607.83
<sup>3</sup> H	931.06	1,050.94	7.40	52.96	938.46	1,103.90
<sup>35</sup> S	540.69	903.96	66.60	7.70	607.29	911.66
<sup>14</sup> C	4.47	3.24	0.00	0.00	4.47	3.24
<sup>51</sup> Cr	25.90	13.73	0.00	0.00	25.90	13.73
<sup>125</sup> I	63.49	50.27	0.00	0.00	63.49	50.27
<sup>45</sup> Ca	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

放射線業務従事者数(年度末人数)

平成11年度	142人
平成12年度	149人

(RI委員会委員長 高坂 新一)



## 電顕委員会

設置されている電子顕微鏡は透過型H7000, H700, H600と走査型S700, S430である。しかし、最も新しいH7000も10年を経過し、いずれも故障が目立ち始めている。特に平成10年度においてH600とS700に大規模な修理が必要となり、当初予算をかなりオーバーした。

また、走査型電顕の使用頻度が低く、S430は電源OFFの状態とした。

電子顕微鏡やマイクロームのメンテナンスは、外来研究員の小塚芳道博士が行っており、また、各研究者に対する使用法の教育や各研究部との共同研究を積極的に行っている。

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

(電顕委員会委員長 荒畑 喜一：H12. 12月まで  
後藤 雄一：H13. 1月から)

## 組換え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、すべての部が組換えDNA実験に取り組むようになった。

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、金子清俊、亀井美登里(1/5まで)、中野 恵(1/6より)と和田であった。

(組換え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。

今年度は基本的な記載漏れ等を解消するべく申請書の手直しを行った。その結果審査が一層円滑に行われるようになった。研究者より提出された動物実験計画は詳細に審議し、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。なお、平成12年10月4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、高島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。本年度の委員は高橋明男、桜川宣男、田平 武、高坂新一、菊池建機、田口文広、亀井美登里(1/5まで)、中野 恵(1/6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12年度感染実験安全委員会は次のメンバーで構成した。

委員長：田平 武(疾病研究第6部部长)

委員：金子清俊(疾病研究第7部部长) 菊池建機(モデル動物開発部部长)

高橋明男(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)

外部委員：杉山和良(国立感染症研究所、バイオセーフティ管理室室長)

新規及び継続実験の申請のあった病原体は、危険度レベル1および2に属する病原体で、全て本研究所

では既に実験に用いることが承認されており、委員会では全ての感染実験が承認された。

平成12年度申請病原体と申請研究部：

病原体	申請研究部
Adeno-associated virus	: 遺伝子疾患治療研究部
Baculovirus	: モデル動物開発部
Borna disease virus	: モデル動物開発部
EB virus	: 免疫研究部, 疾病研究第5部, 微細構造研究部
Human adenovirus, Ad5 dlX	: 疾病研究第5部, 疾病研究第6部, 診断研究部 遺伝子疾患治療研究部
Mouse hepatitis virus	: モデル動物開発部
Murine leukemia virus	: 微細構造研究部
Vaccinia virus	: 遺伝子工学研究部, モデル動物開発部
Vesicular stomatitis virus(VSV)	: モデル動物開発部

平成12年4月26日感染研の杉山博士による“安全な感染実験のための教育講演-バイオセイフテイの考え方とその実際-”と題した講演があり、また平成12年5月1日付けで診断研究部服部室長からアデノウイルス感染実験の継続申請があった。これは、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。

田平 武 (感染実験安全委員会委員長)

#### 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実現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。今年度12月にいたり、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・創薬推進事業が本格的に開始され、研究所、病院が一体となった取り組みを行っている。このため研究所のネットワークを病院内の複数のサイトへ拡張し、さらにミレニアムプロジェクト用に整備されたゲノム解析研究棟の機能をサポートする体制を整えた。

また、遺伝子の多型解析ならびにデータベース化のための措置がミレニアムプロジェクトにより整備されるつつあるが、これは同時に研究所における遺伝子解析環境の整備としても進行している。画像出力に対する要請もより高度化している。今後は研究所の統合をみすえた現行システムの更新ならびにその管理のための組織要求を検討してゆきたいと考えている。

(コンピューター委員会委員長 中村 俊)

#### 図書委員会

図書委員会は各部、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当たった。オンライン購読の希望があったため無料のもの及び重要かつ低価格のものを選び平成13年度から購入する手続きを行った。そのためにJ Biological Chromatographyなどの高価な雑誌の購読を中止せざるを得なかった。また、J Biological Chemistryはオンライン購読のみとすることになった。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 1996~2+
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 19831+
27. Annual Review of Neuroscienc 1978~1+
28. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1984~24+
29. Annual Review of Physiology 1974~6+
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 Immunology 2000~12+
111. Current Opinion in Neurobiology 1993~4+
112. Cytobiology 1969-1979 1-18.
113. Cytogenetics & Cell Genetics 1983~35+
114. Dementia 1995-1996 6-7.
115. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 1997~8+
116. Development 1987~99+
117. Development ,Genes and Evolution 1996~206+
118. Developmental Biology 1968~17+
119. Developmental Brain Research 1982~5+
120. Development Growth & Differentiation 1972-1994 14-36(1-6).
121. Developmental Dynamics 1992~193+
122. Differentiation 1973~1+
123. Early Human Development. 1993~33+
124. Electrophoresis 1995-1996 16-17.

125. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983-1993 23-33.
126. The EMBO Journal 1983~2+
127. Endocrinologica Japonica 1984-1990 31-40.
128. Endocrinologica Reviews 1986-1990 7-11.
129. Endocrinology 1968~82+
130. Epilepsia 1987-1996 28-37.
131. Epilepsy Research 1987~1+
132. European Journal of Biochemistry 1967~1+
133. European Journal of Cell Biology 1979~19+
134. European Journal of Immunology 1983~13+
135. European Journal of Medical Chemistry 1987~22+
136. European Journal of Neuroscience 1989~1+
137. European Journal of Pharmacology 1967~1+
138. European Neurology 1987~26+
139. Experientia 1968-1996 24-52.
140. Experimental & Toxicologic Pathology 1992~44+
141. Experimental Brain Research 1966~1+
142. Experimental Cell Biology 1983-1989 51-57.
143. Experimental Cell Research 1968~49+
144. Experimental Gerontology 1987-1994 22-29.
145. Experimental Neurology 1959~1+
146. Experimental Pathology 1983-1991 23-43.
147. FASEB Journal 1987~1+
148. Federation Proceedings of the American Societies for Experiment 1968-1987 27-46.
149. FEBS Letters 1968~1+
150. Gene 1986-1998 41-220.
151. Gene to Cells 1996~1+
152. Genes & Development 1987~1+
153. Gene Therapy 1994~1+
154. Genetical Research 1987~49+
155. Genetics 1987~115+
156. Genome 1987~29+
157. Genomics 1987~1+
158. GLIA 1988~1+
159. Growth Factors 1988~1+
160. Handbook of Neurochemistry 1-8.
161. Histochemistry 1983-1994 77-102.
162. Histochemistry and Cell Biology 1995~103+
163. Human Gene Therapy 1992~3+
164. Human Genetics 1964~1+
165. Human Immunology 1996~45+
166. Human Mutation 1996~7+

167. Human Molecular Genetics 1992~1+
168. Immunity 1995~1+
169. Immunochemistry 1964- 19741-17.
170. Immunogenetics 1992~35+
171. Immunological Reviews 1987~95+
172. Immunology 1968~14+
173. Immunology Today (Trends in Immunology) 1983~4+
174. In Practice 1993-1996 15-18.
175. Infection & Immunity 1970~1+
176. International Archives of Allergy & Immunology 1987~82+
177. International Immunology 1995~1+
178. International Journal of Biochemistry 1983-1994 15-26.
179. International Journal of Cancer 1987-1996 39-69.
180. International Journal of Neuroscience 1983-1996 18-92.
181. In Vitro 1983~19+
182. Japanese J. of Physiology 1984-1990 34-40.
183. Japanese J. of Pharmacology 1989~49+
184. J. of Affective Disorders 1986~10+
185. J. of American Chemical Society 1968~90+
186. J. of Anatomy 1967~102+
187. J. of Biochemistry 1922~1+
188. J. of Biological Chemistry 1968~243+
189. J. of Cell Biology 1968~36+
190. J. of Cell Science 1966~1+
191. J. of Cellular Physiology 1968-1998 71-177
192. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981~1+
193. J. of Chemical Neuroanatomy 1988~1+
194. J. of Child Neurology 1987~2+
195. J. of Chromatographic Science 1987~25+
196. J. of Chromatography 1958-2000 1-901.749.
197. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980-1990 50-71.
198. J. of Clinical Investigation 1984~73+
199. J. of Comparative Psychology 1992-1994 106-108.
200. J. of Comparative Neurology 1898~1+
201. J. of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research 1987~12+
202. J. of Developmental Physiology 1987-1994 9-19.
203. J. of Electron Microscopy 1978~27+
204. J. of Embryology & Experimental Morphology 1986 91-98.
205. J. of Experimental Medicine 1968~127 +
206. J. of Experimental Psychology 1987-1996 13-22.
207. J. of Experimental Zoology 1986-1996 237-276.
208. J. of General Physiology 1919~1+

209. J. of General Virology 1986~67+
210. J. of Heredity 1986-1993 77-84.
211. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968~16+
212. J. of Immunological Methods 1971~1+
213. J. of Immunology 1968~100+
214. J. of Intellectual Disability Research 1992~36+
215. J. of Inherited Metabolic Disease 1978~1+
216. J. of Lipid Research 1968~9+
217. J. of Magnetic Resonance 1969~1+
218. J. of Medical Genetics 1987~24+
219. J. of Membrane Biology 1969~1+
220. J. of Mental Deficiency Research 1957-1991 1-35.
221. J. of Molecular Biology 1969~39+
222. J. of Morphology 1983~175+
223. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983~4+
224. J. of National Cancer Institute 1987~78+
225. J. of Neural Transmission 1989-1995 1-10.
226. J. of Neural Transmission 1968~31+
227. J. of Neurobiology 1983~14+
228. J. of Neurochemistry 1968~15+
229. J. of Neurocytology 1983~12+
230. J. of Neurogenetics 1983~1+
231. J. of Neuroimmunology 1981~1+
232. J. of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry 1926~1+
233. J. of Neurological Science 1964~1+
234. J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1987~46+
235. J. of Neurophysiology 1938~1+
236. J. of Neuroscience 1986~6+
237. J. of Neuroscience Methods 1979~1+
238. J. of Neurovirology 1996~2+
239. J. of Neuroscience Research 1983~9+
240. J. of Pathology 1983~139+
241. J. of Pediatrics 1968-1996 72-129.
242. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967~156+
243. J. of Pharmacy & Pharmacology 1987-1996.39-48.
244. J. of Physiology 1968~194+
245. J. of Tissue Culture Methods 1983-1994 8-16.
246. J. of Toxicology : Toxin Reviews 1987~6+
247. J. of Structural Biology 1990~103+
248. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research 1968-1990 22-102.
249. J. of Virology 1967~1+
250. Laboratory Animals 1986~20+



251. Laboratory Animal Science 1986~36+
252. Laboratory Investigation 1968~18+
253. Lancet 1968~
254. Learning & Memory 1996~3+
255. Life Science 1968~7+
256. Lipids 1966~1+
257. Magnetic Resonance Imaging 1992~11+
258. Mammalian Genome 1994~5+
259. MATRIX Biology 1990-1996 10-15.
260. Mechanisms of Development 1991~33+
261. Membrane Biochemistry 1987-1994 7-11.
262. Metabolic Brain Disease 1987~2+
263. Methods in Cell Science 1995~17+
264. Methods in Enzymology 1955~1+
265. Methods in Neuroscience 1990~1+
266. Molecular & Cellular Biochemistry 1973~1+
267. Molecular & Cellular Biology 1983~3+
268. Molecular & Cellular Neuroscience 1990~1+
269. Molecular & Chemical Neuropathology 1989~10+
270. Molecular Biology of Cell 1996~7+
271. Molecular Biology Reports 1987-1995 12-20.
272. Molecular Brain Research 1986~1+
273. Molecular Cell 1997~1+
274. Molecular Endocrinology 1995~9+
275. Molecular Genetics and Metabolism 1998~63+
276. Molecular Immunology 1979~16+
277. Molecular Medicine 2000~6+
278. Molecular Neurobiology 1990~4+
279. Molecular Pharmacology 1965~1+
280. Molecular Psychiatry 1999~4+
281. Muscle & Nerve 1978~1+
282. Mutation Research 1964-1994 1-325.
283. Nature 1968~217+
284. Nature Biotechnology 1997~15+
285. Nature Cell Biology 1999~1+
286. Nature Genetics 1992~1+
287. Nature Immunology 2000~1+
288. Nature Structural Biology 1995 2+
289. Nature Medicine 1995~1+
290. Nature Neuroscience 1998~1+
291. Naunyn-Schmiedeberg's Archivists of Pharmacology 1985-1996 331-354.
292. Neurobiology of Aging 1987~8+

293. Neurobiology of Disease 1997~4+
294. Neurochemical Pathology 1987-1988 6-9.
295. Neurochemical Research 1976~1+
296. Neurochemistry International 1987~10+
297. Neurodegeneration 1993-1996 2-5.
298. Neuroendocrinology 1987~45+
299. Neurogenetics 1997~1+
300. Neurology 1970~20+
301. Neuromuscular Disorders 1991~1+
302. Neuron 1988~1+
303. Neuropathology & Applied Neurobiology 1975~1+
304. Neuropediatrics 1978~9+
305. Neuropeptides 1983~4+
306. Neuropsychopharmacology 1988-1995 1-11.
307. Neuroreport 1993~4+
308. Neuroscience 1983~8+
309. Neuroscience Abstracts 1987~5+
310. Neuroscience Letters 1975~1+
311. Neuroscience Research 1984~1+
312. Neurotoxicology 1987~8+
313. New England J. of Medicine 1967~276+
314. Nucleic Acids Research 1974~1+
315. Oncogene 1991~6+
316. Pathologie 1983-1993 4-14.
317. Pathobiology 1990-1994 58-62.
318. Pediatric Research 1967~1+
319. Peptides 1983~4+
320. Pediatric Neurology 1987~3+
321. Pflugers Archive European J. of Physiology 1947-1998 249-436
322. Pharmacological Reviews 1966~18+
323. Pharmacological Biochemistry & Behavior 1983~18+
324. Physiological Reviews 1968~48+
325. Physiology & Behavior 1987~39+
326. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984~25+
327. Proceedings of Japan Academy 1944~20+
328. Proceedings of National Academy of Science 1968~59+
329. Proceedings of Royal Society of London Ser B: 1982-1992 217-250.
330. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine 1987~184+
331. Progress in Neurobiology 1995- 45+
332. Progress in Medical Virology 1965-1982 7-28.
333. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966~1+
334. Protoplasma 1989-1994 148-183.

335. Psychoneuroendocrinology 1981-1990 6-15.
336. Psychopharmacology 1959~1+
337. RAMBIOS 1986-1987 3-4.
338. Regulatory Peptides 1986~14+
339. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986-1991 1-10.
340. Revue Neurologique 1978~134+
341. Roux's Archives of Developmental Biology 1969-1995 162-204.
342. Science 1968~159+
343. Second Messengers & Phosphoproteins 1988~12+
344. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986~12+
345. Studia Biophysica 1983-1993 93-138.
346. Subcellular Biochemistry 1987-1991 12-16.
347. Synapse 1987~1+
348. Theriogenology 1986-1994 25-42.
349. Tissue Antigens 1990~35+
350. Tissue & Cell 1983~15+
351. TOHOKU J. of Experimental Medicine 1984~142+
352. Toxicology Letters 1987-1994 35-70.
353. Transplantation 1987~43+
354. Trends in Biochemical Sciences 1976~1+
355. Trends in Cell Biology 1991~1+
356. Trends in Genetics 1985~1+
357. Trends in Neurosciences 1983~6+
358. Trends in Pharmacological Science 1979~1+
359. Veterinary Record 1986-1996 118-139.
360. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy & Histology 1947-1993 314-423.
361. Virchows Archiv B : Cell Pathology 1968-1993 1-64.
362. Virchows Archiv 1994~424+
363. Virology 1986~148+
364. Virus Research 1986-1996 4-45.
365. イアトロス 1989-1990 6-8.
366. 遺伝 1981~35+
367. 遺伝子医学 1999~3+
368. 化学 1981~36+
369. 科学 1981~51+
370. 学術雑誌総合目録 (欧文編) 79.88.94
371. 細胞工学 1985~4+
372. 治療 1981~63+
373. 実験医学 1986~4+
374. 助成研究 1999~3+
375. 新. 生化学実験講座 1989~
376. 神経研究の進歩 1972~16+

377. 神経精神薬理 1981-1997 3-19.
378. 神経内科 1974～1+
379. 生化学 1978～50+
380. 生体の科学 1981～32+
381. 組織培養工学 1981～7+
382. 総合臨床 1981～30+
383. 続. 生化学実験講座
384. 代謝 1987-1993 24-29.
385. 蛋白質, 核酸. 酵素 1981～24+
386. 日経サイエンス 1987～17+
387. 日経バイオテク 1996～342+
388. 日本生理学雑誌 1978～40+
389. 日本薬理学雑誌 1978～74+
390. 脳と精神の医学 1991-1993 2-4.
391. 脳と発達 1981～13+
392. 脳の科学 1998～20+
393. ラボラトリーアニマル 1986-1988 3-4.
394. 臨床神経学 1971～3-4.
395. (和) Clinical Neuroscience 1987～5+
396. (和) Molecular Medicine 1993～30+

---

# IV 別 項

---

# 1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

## 1. 目 的

神経研究所の研究体制の方針即ち

ア. 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。

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

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

## 2. 募集方法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

## 3. 流動研究員の区分

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

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

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

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

### 附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

## 2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

### 1. 目 的

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

### 2. 資 格

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

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

### 3. 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。

(2) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は，神経研究所研究生・研究見習生申請書を，指導を受けようとする部長（以下「指導部長」という。）を経て神経研究所部長会議に提出する。

### 4. 定数，承認および承認期間

(1) 研究生および研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，最選考することは妨げない。

### 5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

### 6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

### 7. 責任と義務

(1) 研究生および研究見習生の服務規律および特許権については，神経研究所に準ずるものとする。

(2) 研究生および研究見習生は，指導部長の指示または許可を得て，研究・研修および研究業績の発表を行うものとする。

### 8. 辞 退

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

### 9. 承認の取消

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

## 10. 弁 済

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

## 附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

### 3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

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

## 4. 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	
浅井昌弘	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教授	学識経験者
糸山泰人	東北大学医学部神経内科教授	
岩崎祐三	国立療養所宮城病院長	
岩下宏	国立療養所筑後病院長	
大澤真木子	東京女子医科大学小児科学教授	
小澤滯司	群馬大学医学部生理学教授	
金澤一郎	東京大学医学部神経内科教授	
佐藤光源	東北大学医学部精神医学教授	
末松弘行	川村学園女子大学教育学部教授	
仙波恒雄	日本精神病院協会会長	
前川喜平	日本小児保健協会会長	
松下正明	東京都精神医学総合研究所長	
御子柴克彦	東京大学医科学研究所化学研究部教授	
吉本高志	東北大学医学部脳神経外科学教授	
堺宣道*1	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
松本義幸	厚生省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課長 (H13.1.6より厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神保健福祉課長)	
麦谷眞理	厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長 (H13.1.6より厚生労働省健康局疾病対策課長)	
小田清一	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長 (H13.1.6より厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長)	
藤崎清道	厚生省児童家庭局母子保健課長 (H13.1.6より厚生労働省雇用均等・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	
樋口輝彦	国立精神・神経センター国府台病院長	
高嶋幸男	国立精神・神経センター神経研究所長	
吉川武彦*2	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

\*1H13.1.6より国立精神・神経センター精神保健研究所長

\*2H13.1.5まで

## 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	
浅井昌弘	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教授	学識経験者
糸山泰人	東北大学医学部神経内科教授	
岩崎祐三	国立療養所宮城病院長	
大澤真木子	東京女子医科大学小児科学教授	
小澤漣司	群馬大学医学部生理学教授	
金澤一郎	東京大学医学部神経内科教授	
島田司巳	滋賀医科大学小児科学名誉教授	
末松弘行	川村学園女子大学教育学部教授	
融道男	医療法人社団東京愛成会メンタルクリニックおぎくぼ院長	
永嶋和郎	北海道大学医学部分子細胞病理教授	
前川喜平	日本小児保健協会会長	
松下正明	東京都精神医学総合研究所長	
吉倉廣	国立国際医療センター研究所長	
佐柳進	厚生省大臣官房厚生科学課長 (H13.1.6より厚生労働省大臣官房厚生科学課長)	
松本義幸	厚生省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課長 (H13.1.6より厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神保健福祉課長)	
麦谷真里	厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長 (H13.1.6より厚生労働省健康局疾病対策課長)	
小田清一	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長 (H13.1.6より厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長)	
藤崎清道	厚生省児童家庭局母子保健課長 (H13.1.6より厚生労働省雇用均等・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	
樋口輝彦	国立精神・神経センター国府台病院長	
高嶋幸男	国立精神・神経センター神経研究所長	
吉川武彦*1	国立精神・神経センター精神保健研究所長	
堺宣道*2	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

\*1H13.1.5まで \*2H13.1.6より

## 7. 平成12年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費 千円	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	国立療養所犀潟病院院長	大沼 梯一	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副院長	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部長	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	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	亀井美登里	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教授	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	

## 8. 平成13年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費 千円	備考
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・治療ガイドライン作成とその実証的研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	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作成とその実証的研究	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・治療ガイドライン作成とその実証的研究	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・治療ガイドライン作成とその実証的研究	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部長	斎藤 治	22,000	〃
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	帝京大学医学部神経内科教授	清水 輝夫	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	継続
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教授	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	〃
13指-1	てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究	国立療養所静岡東病院副院長	藤原 建樹	20,500	新規
13指-2	精神分裂病の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究	国立精神・神経センター武蔵病院副院長	浦田重治郎	21,000	〃
13指-3	アルコール・薬物関連障害の病態と治療に関する総合的研究	国立療養所久里浜病院長	白倉 克之	20,000	〃
13公-1	遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	武田 伸一	63,000	〃
13公-2	中枢性神経疾患のリハビリテーション機器の臨床応用に関する研究	国立精神・神経センター武蔵病院医長	山口 明	10,000	〃
13公-3	遺伝性ニューロパシーの診断システムの確立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	〃
13公-4	外傷ストレス関連障害(PTSD)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	〃
				710,000	

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所年報

第15号（通巻23号）平成12年度

発行 平成13年3月31日

発行者 高嶋 幸男

編集者 山村 隆

木村 英雄

印刷 御幸印刷株式会社

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 042 (341) 2711

---