

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第16号（通巻24号）

平成13年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

— 2001 —

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第16号（通巻24号）

平成13年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成14年3月26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13年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 平成13年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	14
5. 平成13年度神経研究所研究発表会（第23回）（表4）	17
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	21
2. 疾病研究第二部	29
3. 疾病研究第三部	40
4. 疾病研究第四部	45
5. 疾病研究第五部	50
6. 疾病研究第六部	55
7. 疾病研究第七部	61
8. 診断研究部	67
9. 微細構造研究部	70
10. 代謝研究部	78
11. 免疫研究部	83
12. 遺伝子工学研究部	91
13. 遺伝子疾患治療研究部	93
14. モデル動物開発部	99
15. 実験動物管理室	102
16. ラジオアイソトープ管理室	104
17. 所長室	105
III. 委員会	109
IV. 別項	
1. 国立精神・神経センター神経研究所流動研究員運営要領	125
2-A. 国立精神・神経センター神経研究所併任研究員運営要領	127
2-B. 国立精神・神経センター神経研究所客員研究員に関する内規	128
2-C. 国立精神・神経センター神経研究所外来研究員に関する内規	129
2-D. 国立精神・神経センター神経研究所研究生・研究見習生内規	130
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	132
4. 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	133
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	137
6. 精神・神経疾患研究委託費評価部会委員	138
7. 平成13年度精神・神経疾患研究委託費研究課題	139
8. 平成14年度精神・神経疾患研究委託費研究課題	140

I 神経研究所の概要

1. 概要

1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は、昭和53年4月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を旨として8部16室の構成で開所された。以後23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精神衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器病センターに続く第3の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センター(National Center of Neurology and Psychiatry : NCNP)として昇格した。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15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、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とこころの科学研究が立ち上げられている。精神とこころは脳神経の機能を反映しており、分子レベルでとらえられる日も近いであろう。本研究所でも、ヒトの精神・神経難病の克服を目指している。

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12,13年度にはミレニアムプロジェクトの研究費で整備された。平成13年度には、電子顕微鏡が更新されたが、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33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。一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り、昨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。本年度には、疾病研究第六部の田平武部長が長寿医療研究センター長として栄転する一方、疾病研究第一部長として西野一三氏を迎え、筋疾患研究が継続される。

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45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、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41名、その他、研究生、兼任研究員、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。さらに、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39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、フィリピン、インド、ハンガリー、ドイツ、チュニジア、エジプト、ガーナなど13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、例年より増加して150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163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 Nature 413 : 531-534, 2001 (免疫研究部), J Clin Invest 107 : 23-29, 2001 (免疫研究部), Hum Mol Genet 11 : 1129-1139, 2001 (疾病研究第一部) 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、本年度の最優秀研究発表には「ユビキチンC末端水解酵素1型の機能解析」(疾病研究第四部), 「NKT細胞による自己免疫疾患の特異的制御法の開発」(免疫研究部), 優秀研究発表には「ドミナントネガティブ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開発の検討」(疾病研究第七部), 「アデノ随伴ウイルスベクターによる Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の開発」(遺伝子疾患治療研究部) 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5個以上提出された。特許取得には医薬品機構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。

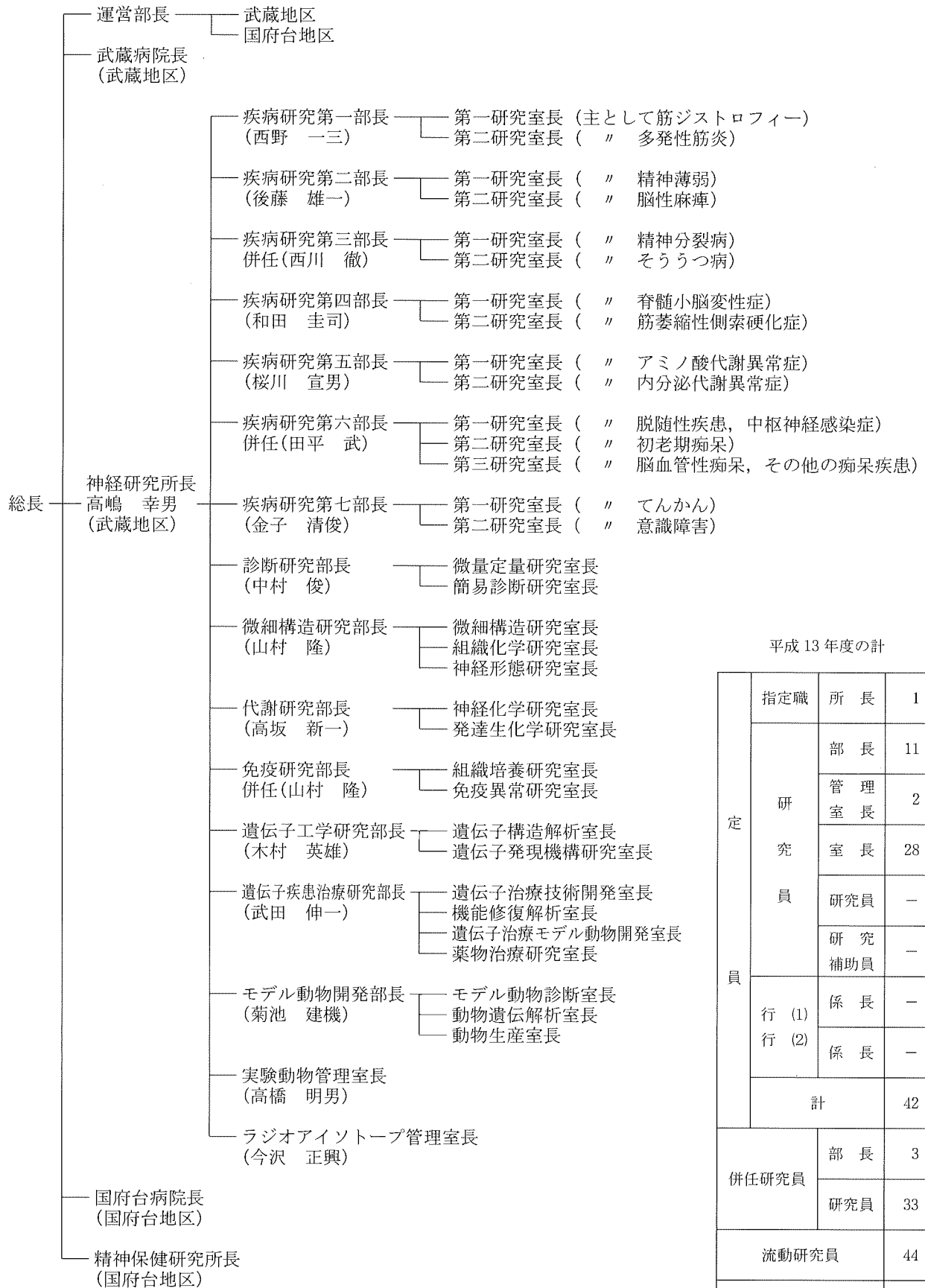
本年度は研究振興調整費による中核的拠点（COE）育成計画7年目に当たるし、平成9年度から開始された厚生科学研究費については本研究所からは脳科学研究で7件をはじめとして、ヒトゲノム・再生医療、長寿科学総合、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究等、多くのプロジェクトが支援されている。その他にも戦略的基礎研究や医薬品開発等のプロジェクトも進んでいる。ミレニアムプロジェクトとして、痴呆疾患研究と再生医療研究も昨年度から開始され、メディカルフロンティアとして、アルツハイマー病の病態解析が長寿医療研究センターと共同で始まった。これらの大型研究ファンドを与えられたことは神経研究所の業績が高く評価されていること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。研究者はハングリーに耐える不屈の精神力と信念をやしなっておくことも必要であろう。神経研究所も「脳とこころの世紀」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14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13年度の計			
定員	指定職	所長	1
	研究員	部長	11
		管理室長	2
		室長	28
		研究員	-
		研究補助員	-
	行(1) 行(2)	係長	-
		係長	-
	計		42
	併任研究員	部長	3
研究員		33	
流動研究員		44	
賃金		3	
合計		125	

3. 平成13年度 神経研究所構成員 (表2)

(平成13年4月1日～平成14年3月31日)													
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	研究員 △研究見習生	兼任研究員	外来研究員 *外来研究補助員	各員研究員	研究員 上
疾病研究第一部	高嶋 幸男 (事務取扱) (～13.7.31) 西野 一三 (13.8.1～)	林 由紀子	塚原 俊文	伏見 和郎 Adel Ben Ali Driss 川邊 清一 計良 陽子 (～13.12.31) 田川 一彦 (13.4.1～ 13.9.30)	*松江 真理子 (13.12.17～)	○センター研究員 *センター研究助手 ○後藤 加奈子 *米山 祥平 (13.4.1～)	古城 徹 山中 岳 永野 教 松江 真理子 (13.9.1～) 田川 一彦 (13.10.1～) 松本 浩 (13.10.1～)	斎藤 深美子 松村 剛	野口 悟 *小川 恵 *藤田 雅子 *黒川 留美 *松野 聖子 *計良 陽子 (14.1.1～) *村山久美子	浅田 知栄 (13.4.1～) 平沢 恵理 (13.12.1～)	光村 征子 越阪部 勝江 館澤 薫 植松 雷美枝		
疾病研究第二部	後藤 雄一	久保田 健夫	伊藤 雅之	元永 耕三 小牧 宏之 (13.4.1～) 野村 扶 (13.4.1～) 松村 雅世 (13.12.1～)	*田辺 光子 *村瀬 洋子 (～13.9.12) *大科 京子 *松村 雅世 (13.9.1～ 13.11.30) *加藤 万由子 (13.4.1～)	花房 由季子 佐藤 史 古河 歩 三枚 正和 一戸 明子 中居 淑子 (13.4.1～) 白石 一浩 (13.4.1～) 赤沼 順 (13.11.1～) 山口 明 (14.1.1～)	石川 俊男 加我 牧子 稲垣 真澄 福水 道郎	○赤沼 順 (～13.10.31) *木之下 徹 *関野 淳子 (～13.9.15) *新井 治 *岡本 典子 *加藤 万由子 *近藤 美幸 *山田 祐子 *星野 恭子 *服部 恵子 *藤浅 宗光 (13.5.14～) *山下 典夫 (13.9.1～) *腰越 圭津 (13.12.1～) *児玉 千稲 (14.1.1～)	武井 章人 水口 雅 (13.8.1～)	熊谷 昭六			

部 名	部 長	室 長	研 究 員 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 見 習 生 △研究員	併 任 研 究 員	外 来 研 究 員 *外来研究補助員	客 員 研 究 員	研 究 雇 上
疾病研究第三部	西川 徹 (兼任)	山本 直樹	梶井 靖 (~13.6.30)	嶋津 奈 (13.6.1~) 桜井 新一郎 (13.6.1~) 伊藤 卓 (14.2.1~) 14.3.31) 河野 梨香 (13.11.16~)	*山田 一之 (13.9.1~ 13.12.31)	○梅野 麻未 *栗田 雅子	平田 秀一 土田 秀人 桜井 新一郎 (~13.5.31) 谷口 豪 (14.1.1~)	渋谷 治男 松田 博史 車地 暁生 石井 澄和 黒田 安計 小宮山徳太郎 岩間 久行 柏 淳	村岡 新一郎 *浅川 路子	林 藏治 梶井 靖 (13.7.1~)	海野 梓 中井 姜香 (13.7.2~)	
疾病研究第四部	和田 圭司	関口 正幸 前野 浩巳		山田 一之 (13.4.1~ 13.8.31) 李 航 (13.4.1~) 青木 俊介 (13.4.1~ 13.12.31) 孫 英陳 (13.4.1~) 佐藤 栄一 (13.12.1~)	*山田 一之 (13.9.1~ 13.12.31)	○櫻井 省花子 (13.4.1~ 13.11.30) *佐藤 栄一 (13.5.1~ 13.11.30) *志鎌 昌子 *木内 美子 *岡本 由紀子 *内田 麻由美 (13.4.1~) *白澤 佐季子 (14.3.1~ 14.3.31)	上地 さり 滝沢 修一 竹尾 仁良 原 洋子 竹田 礼子 大澤 由起子 吉田 瑞子 (13.4.1~) 川村 亮一 (13.8.20~) 山田 一之 (14.1.1~) △深沢 伸名 (13.4.1~)		小坂 仁 和田 恵津子 王 玉来 湯田 和洋 西川 香里 鮎川 幸一 (13.4.1~) 佐藤 野衣 (13.4.1~) 櫻井 省花子 (13.12.1~) 青木 俊介 (14.1.1~) *青木 公三子 *節家 理恵子 (13.10.10~)	梁津 幸恵 (14.3.1~ 14.3.31)		

部 名	部	長	室 長	研 究 員	流 動 研 究 員	科 学 技 術 振 興 調 整 費 用 (*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研 究 見 習 生 △研究員	併 任 研 究 員	外 来 研 究 員 *外来研究補助員	客 員 研 究 員	研 究 履 上
疾病研究第五部	桜川 宣男	桃井 隆 辻野 精一		兒矢野 聡 荒井 康裕 (~13.6.30) Mobamed A. Elwam (~13.10.16) 原 嘉信 (13.1.1~) 大杉 圭子 (13.11.16~)	浦瀬 香子 (14.1.1~)	○島崎 由美子 ○大杉 圭子 (~13.11.15) ○小林 真樹子 (~13.5.31) ○浦瀬 香子 (13.4.1~ 13.12.31) ○田中 紀子 ○平井 直也 (13.12.1~) ○神谷 貞浩 (14.1.1~ 14.2.28) ○立野 由起子 (14.3.1~ 14.3.31) *小島 木綿子 *蓮見 悠子 (13.6.1~)	堀越 嗣博 五十嵐 康一 金澤 直美 垣下 浩二 内田 彩子 荒井 幸男 大川 英徳 宮本 健 江添 隆範 山田 一登 仲間 秀幸 松浦 恵子 荻野 郁子 神保 敦 城間 直秀 (13.6.1~) 小林 奈麻子 (13.8.1~) 柿沼 健一 (13.12.1~) △大川 美佳 △相田 友紀 △小俣 理 (13.4.1~) △久保田はるか (13.5.1~) △安井 舞 (13.5.1~) △岩崎 聡 (13.7.16~13.12.31) △田村 梓 (13.7.9~) △小川 幸恵 (13.4.1~)	大槻 泰介 堀 純子 蜂谷 紀之 佐々木 征行 絵野沢 伸 奥山 虎之 仲間 秀幸 (14.1.1~) 佐藤 充	藤田 恵理子 横山 安伸 松本 暁子 高鹿 依子	牧 裕 青木 継稔 桜庭 均 新井 一 屋田 修	松延 康 小今井 恵子 犹館 和子 川西 桂子 蓮見 悠子 (13.4.1~ 13.5.30) 小林 真樹子 (13.6.1~) 立野 由起子 (13.7.1~ 14.2.28) 平井 直也 (13.10.1~ 13.11.30) 成田 純子 (13.4.1~)	

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 *外来研究補助員	客員研究員	研究 上
疾病研究第六部	田平 武 (13.4.1~併任)	高橋 慶吉 荒木 亘 原 英夫	Xu Wen 三田 洋 (~13.1.31) G.Fazekas (13.4.1~ 13.12.21) 崔 得華 (13.4.1~ 13.5.31)	○清水 透子 (13.5.1~ 13.12.14) *田利 あゆみ (13.4.1~ 13.4.30) *澤田 正義 (14.1.1~)	清水 透子 (13.4.1~ 13.4.30) 崔 得華 (13.6.1~)	遠藤 真澄 大西 隆	Endre Dobo 棚橋 浩 渡辺 哲史 M.K.Lakshmana 武田 和也 *下地 公子		田平 洋子 真野 澄美子 舘野 千津子 加固 貴美子 相馬 千鶴 立迫 実千緒 金 英蘭 東谷 市子 (13.8.1~) 澤田 正義 (~13.12.31)		
疾病研究第七部	金子 清俊	笹岡 俊邦 田中 寅彦	伊藤 卓 (~14.1.31) 高井 恵理子 (~13.9.30) 古田 大 (13.4.1~ 14.3.31) 逆瀬川 裕二 (13.12.1~)	*前野 愉香 (14.1.1~) *渡邊 光太 (14.1.1~ 14.3.31)	*菊池 令子 (~14.1.31) *岡田 恵 (~14.7.31) *進 町子 (13.8.1~) *定塚 昌子 (14.3.1~ 14.3.31)	石田 和之 岸田 日帯 戸田 宏幸 久保田 一石 小坂 俊幸 逆瀬川 裕二 (13.10.1~ 13.11.30) 佐野 健一 (14.3.1~ 14.3.31) 竹内 好男 (14.3.1~ 14.3.31)	江口 陸史 (~14.1.14) 桜井 総子 松田 由喜子 逆瀬川 如美 (13.10.1~) *鎌田 礼子 *高越奈緒美 *伊藤 亜樹 (13.9.1~)		青砥 久美子 進 町子 (13.4.1~ 13.7.31) 渡辺 直子 (13.4.16~) 伊藤 亜樹 (13.8.6~ 13.8.31) 定塚 昌子 (13.8.20~ 13.2.28) 渡邊 光太 (13.8.20~ 13.12.31) 石橋 貴代子 (14.1.7~) 菊池 令子 (14.2.1~ 14.3.31)		

部	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	研究員 △研究員 △研究員 △研究員 △研究員	兼任研究員	外来研究員 *外来研究補助員	客員研究員	研究員
診断研究部	中村 俊	服部 成介 荻野 孝史			大崎 加奈枝 (~13.8.31) 大平 耕司 (13.4.1~) 青木 香織 (14.2.1~ 14.3.31)	*大崎 加奈枝 (13.9.1~ 13.12.31)	○河野 朋子 ○伊丹 千晶 *高山 明美	長瀬 敬 小柴 満美子 (13.4.1~) △小牟田 緑 (13.6.11~)	佐原 資謹 (13.9.17~ 13.12.31)	柊原 明 星野 光伸 片桐 拓也 飯田 直幸 船津 宣雄 (13.4.1~) 大崎 加奈枝 (14.1.1~) 佐原 資謹 (14.1.1~) *浅見 淳子 *荊部 仁美 *福本 典子	高橋 征三	
微細構造研究部	山村 隆	加茂 功 西野 一三 (~13.7.31)		菊池 愛子	石川 晴美 杉江 和馬 (13.4.1~ 13.12.31)		○桶田 利加 *平田 純子	井元 千佳子 村上 信行 村山 恵子 鈴木 貴士 鈴木 ゆめ 菅根 翠 石河 朝子 竹光 正和 小林 治 原 元彦	川井 充 南 成祐 渡辺 慶一郎 埜中 征哉 中田 和人	*村山 久美子		植松 富美枝 小塚 芳道 館澤 薫 土生 克枝

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	研究員 △研究見習生	兼任研究員	外来研究員 *外来研究補助員	客員研究員	研究員
代謝研究部	高坂 新一	今井 嘉紀 赤澤 智宏			金 奉胤 (~13.3.31) 神鳥 和代 (13.4.1~ 13.5.31) 星 雅人 (13.8.1~)	平田 理恵 (13.7.1~ 13.3.31) 小川 順子 (14.1.1~) (矢嶋)浅見誓子 (13.2.1~ 14.3.20) 馬場 公恵 (14.3.1~ 14.3.31)	○大澤 圭子 ○本田 静世 (~14.3.31) ○神鳥 和代 (13.6.1~)	伊東 大介 生駒 悦子 大澤 郁朗 大森 将司 △城光寺 邦信 (13.4.1~) 上田 睦明	井上 和秀 谷藤 高子	金澤 裕子 内野 茂夫 佐々木 洋 平澤 孝枝 *中村 泰子 *恩藤由美子 *矢嶋 誓子 (~14.1.31)	高松 研一 中嶋 一行	

部	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	研究員 △研究見習生	兼任研究員	外来研究員 *外来研究補助員	客員研究員	研究員	研究員	研究員
免疫研究部	山村 隆 (兼任)	近藤 誉之 三宅 幸子	高橋 和也 (13.9.30) 長山 成美 古池 史子 荒木 学 (13.4.1~) Sammy Bedoui (13.10.1~) 林 幻偉 (13.9.1~)	*高橋 和也 (13.10.1~)	○河野 直子 (13.12.31) *古澤 雅子	飯森 洋史 大橋 高志 千葉 麻子 酒見 正太郎 (13.4.1~) 林 幻偉 (13.4.1~)	川村 則行	朴 商会 宮本 勝一 (13.4.1~) 宮崎 隆穂 (14.2.1~) *水野 美歩 (13.10.10~)				金森 直見 西川 康子 神原 智子 木甲斐 由紀 松尾 真由美 一ノ瀬 多恵 石橋 奈緒子 (14.4.1~) 水野 美歩 (13.5.16~13.10.9) 相馬 千鶴 (13.6.1~) 長谷川 明弘 (14.1.22~) 石塚 龍夫 (14.1.22~) 仁海 千春 (13.11.26~)			
遺伝子工学研究部	木村 英雄	石井 功 (13.9.1~) 榎戸 靖 (13.3.1~)	木村 由佳 (13.12.31) 行方 和彦 (13.4.1~) 小笠原 美樹 (13.4.1~)	*木村 由佳 (13.1.1~)	*柳瀬 雅子 *岩沢 和 (13.5.1~)						梅村 賢 江頭 恒 山下 宣之 永井 康雄 (13.4.1~) *奥山 康子		釣賀 亮子 (14.2.1~ 14.3.31)		

部名	部	長	重長	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 *センター研究員	研究員 △研究員 △研究員 △研究員	共生 研究員 △研究員	兼任研究員	外来研究員 *外来研究員 *研究員	客員研究員	研究員
遺伝子疾患治療 研究部	武田 伸一	吉田 幹晴 今村 道博 友廣 雅之 鈴木 友子	藤盛 圭太 坂本 美喜 伊藤 由佳 (13.4.1~) 深瀬 明子 (13.10.1~)	○センター研究員 *センター研究員 *斎藤 和江	横田 俊文 篠田 雄一 石井 重紀子 甲斐 和子 (13.4.1~) 吉岡 弘機 (13.4.1~) 平田 彰 (13.4.1~) 吉村 まどか (13.4.1~) 鈴木 有正 (13.4.1~) 西山 章代 (13.4.1~) 佐藤 克二郎 (13.7.1~) Ampong Beryl Nyamekye (13.10.1~) △下田 玲子 (13.4.1~) △甲斐 和子 (13.4.1~)	湯浅 勝敏 (13.4.1~) 屋島 孝一 (13.4.1~)	三上 博輝 安藤 洋介 松山 州徳 (13.10.1~)	松島 芳文 水谷 誠 渡辺 里仁 橋 正芳 高木 昭輝 (13.4.1~)	渡辺 恭江 増田 智 深瀬 明子 (13.4.1~)				
モデル動物開発 部	菊池 建機	田口 文広 萩原 康子	節家 理恵子 (13.10.9~) 康 熙雄 (~13.7.31) 谷口 理恵	○菊池 寿枝 ○松山 州徳 (13.4.1~ 13.9.30) *志鎌 昌子 *赤間 和子 *北原 正子	市原 信恒 (13.4.1~) 山田 大輔 (13.4.1~)		養老 栄樹 万年 英之	根本 チズル					

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 生 △研究見習生	併 任 研 究 員	外 来 研 究 員 *外来研究補助員	客 員 研 究 員	研 究 雇 上
実験動物管理室		高橋 明男		吉田 悦子 (13.4.1～)		*林 里美 (～14.3.31)	佐藤 昌子 (13.12.1～) △下屋 真弓 (13.12.1～) △安藤 友美 (13.12.1～)				
ラジオアイソ トープ管理室		今沢 正興		小林 悦子		*西村 桂子 *山下 りえ子					

事 務 室	櫻井 真理子 田代 里美										
秘 書 室	*腰越 圭津 (13.6.1～ 13.11.30) *堤 悦子 (13.12.1～ 14.3.31)										
R I 室	堤 悦子 (13.4.2～ 13.11.30) 佐々木 博世 仲間 百合子										
電 頭 室	山下 りえ子										

4. 平成13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13年 4.10	Yanyan Wang Assistant Professor, Department of Pharmacology University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA	Dopamine D2L knockout mouse as a model system for developing anti-psychotic and anti-parkinsonian drugs	疾病研究第七部
5.23	成松 久 産業技術総合研究所分子工学研究部門遺伝子機能解析グループ長	ポストゲノム世代さらにはポストプロテオミクス世代の研究としての糖鎖修飾機構の分子論的解析	微細構造研究部 疾病研究第一部
7.10	大隈良典 国立基礎生物学研究所細胞内エネルギー変換機構研究部門	細胞内リサイクルシステムーオートファジーの分子機構	微細構造研究部
8.27	Jeffery A. Medin Associate Professor Department of Medical Biophysics Faculty of Medicine University of Toront	Retrovirus-mediated gene therapy for Fabry disease	疾病研究第五部
8.29	河上 裕 慶応義塾大学医学部附属先端医科学研究所細胞情報研究部門 教授	がん細胞, 自己細胞に対する免疫応答: 標的抗原とその臨床応用	免疫研究部
9.4	澤田 元 横浜市立大学医学部第一解剖教授	骨髄間質の幹細胞の多能性とその分化誘導	遺伝子疾患治療研究部
9.13(1)	Camén Navarro スペイン・メホエロ病院神経病理部長	(1) The role of election microscopy in the study of neuromuscular disorders	遺伝子疾患治療研究部
9.20(2)	"	(2) Neuropathology of Creutzfeldt Jakob disease	
9.18	重本隆一 岡崎国立共同研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究系脳形態解析研究部門教授	グルタミン酸受容体の局在と機能	疾病研究第七部
9.25	Edward J. Goetzl Professor of Medicine and Microbiology-Immunology University of California, San Francisco	Neuroimmune alterations in vasoactive intestinal peptide(VIP) receptor transgenic and Knock-out mice	免疫研究部
10.1	Helmut Kettenmann Cellular Neurosciences, Max-Delbrück Center for Molecular Medicine	Mechanisms of neuron-glia interaction	代謝研究部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
10. 3	若松延昭 愛知県心身障害者コロ ニー発達障害研究所遺 伝学部部長	多様な脳・神経堤発達障害を呈する ZFHX1B欠損症	疾病研究第七部
10.12	Butler-Browne GS パリ大学医学部	Human Satellite Cells in Health and Disease	遺伝子疾患治療研 究部
10.15	近藤 滋 徳島大学総合科学部	発生における自発的パターン形成の原理につ いて	診断研究部
11. 1	藤井秀太 英国王立癌研究基金研 究員	The p57 ^{kip2} CDK inhibitor and neural differentiation in the developing chicken retina	診断研究部
11.19	武内恒成 名古屋大学大学院・理 学研究科・生命理学	大脳皮質回路網形成における免疫グロブリン スーパーファミリー接着分子群	疾病研究第五部 (桃井研究室)
11.22	Volker ter Meulen Dean of Faculty of Medicine, Professor of the Institute of Virology and Immunobiology University of Weurzburg, Germany	Measles virus infection in central nervous system and SSPE	モデル動物開発部
12.17	岩松明彦 キリンビール(株)基盤 技術研究所	ポストゲノム時代の蛋白質分析のあり方につ いて	診断研究部
平成14年 1.15	John McC Howell 西オーストラリア州マー ドック大学	The GRMD (Golden Retriever Muscular Dystrophy) dog-pathology, clinical sings and management	遺伝子疾患治療研 究部
2. 4	市川淳二 ヴァインダービルト大 学医学部精神医学講座・ 薬理学講座助教授	抗精神病薬の作用機序：分裂病は治せるか？	疾病研究第二部 所長室
2.14	工藤伸一 北海道衛生研究所疫学 部ウイルス部門	レット症候群におけるMeCP2蛋白異常	疾病研究第二部
2.19	Lewis L. Lanier Professor, Department of Microbiology and Immunology University of California San Francisco	NK cell receptors and immune surveillance	免疫研究部
2.26	清水栄司 千葉大学大学院医学研 究院精神医学講座	NMDA受容体遺伝子改変マウスを用いた記 憶・学習の分子メカニズムの解明	疾病研究第四部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
3.8	佐原資謹 東京医科歯科大学歯学部口腔生理学	シナプス伝達においてグルタミン酸受容体はsaturationをおこしているか？	診断研究部
3.13	三浦正幸 理化学研究所脳科学総合研究センター細胞修復機構	神経変性の分子遺伝学的解析	免疫研究部
3.28	Jingwu Zhang Professor, Department of Neurology and Department of Immunology, Baylor College of Medicine Scientific Director, Baylor/Methodist Multiple Sclerosis Center	Autoimmune T cell responses and T cell vaccination: Basic mechanism and clinical experience	免疫研究部

国際シンポジウム

平成13年 12.14	NK/NKT細胞と自己免疫ー多発性硬化症と免疫寛容の理解に向けてー	於：神経研究所本館セミナー室	免疫研究部
平成14年 1.24	ウシ海綿状脳症(BSE)とヒト変異型CJD(vCJD)	於：椿山荘	疾病研究第七部
平成14年 3.5-6	COE国際シンポジウム 神経変性疾患研究の新局面	於：都市センターホテル	疾病研究第四部

- 国際セミナー 11
- 神経研究所セミナー 15
(講師：神経研究所外)
- 国際シンポジウム 3

5. 平成13年度神経研究所研究発表会（第23回）（表4）

平成14年3月25日（月）～26日（火）
神経研究所セミナー室

平成14年3月25日（月）

12：50～13：00 開会の辞

高嶋 幸男 所長

13：00～13：45 微細構造研究部

Ullrich 病における collagen VI欠損

○石川晴美, 杉江和馬, 南成 祐, 埜中征哉 (武蔵病院), 西野一三 (疾病研究第一部)
自己免疫病重症筋無力症発症に關与する胸腺サイトカインフィールドに關する研究

○加茂 功, 友安 浩, 菊池愛子

13：45～14：30 遺伝子工学研究部

Hydrogen sulfide is produced in response to neuronal excitation.

○Ko Eto, Miki Ogasawara, Ken Umemura, Yasuo Nagai, and Hideo Kimura

Presenilin binding protein forms aggresomes in neurons

○Kazuhiko Namekata, Noriyuki Nishimura, and Hideo Kimura

14：30～15：15 遺伝子疾患治療研究部

アデノ随伴ウイルスベクターによる Duchenne 型筋ジストロフィーに對する
遺伝子治療の開発

○湯浅勝敏, 坂本美喜, 吉村まどか, 横田俊文, 増田 智, 鈴木友子, 武田伸一
幹細胞移植治療に對するの基礎的研究—骨格筋系譜幹細胞と筋再生—

○尾嶋孝一, 鈴木友子, 平田 彰, 増田 智, 深瀬明子, 武田伸一

15：15～16：00 免疫研究部

NKT 細胞による自己免疫疾患の特異的制御法の開発

○三宅幸子, 宮本勝一, 千葉麻子, 水野美歩, 山村 隆

多発性硬化症に對する DN NKT 細胞の減少と Th2偏倚 CD4⁺ NKT 細胞の相対的優位の意義

○荒木 学, 近藤誉之, 山村 隆

16：00～16：45 代謝研究部

シタキシン7 と結合する哺乳類 Class C Vps 分子複合体の分子生物学的解析

○金奉胤, 高坂新一, 赤澤智宏

アデノウイルスを用いたソニックヘッジホッグ強制発現による損傷顔面神経核神経細胞の生存調節

○赤澤智宏, 中村泰子, 高坂新一, 大崎加奈子 (診断研究部), 中村俊 (診断研究部)

16：45～17：30 診断研究部

Pax6変異ラットに對する頭部神経堤細胞の遊走障害と HNK-1糖鎖の關与

○長瀬敬, 中村俊, 波利井清紀 (東京大学), 大隅典子 (東北大学)

Chick 腦の視床 - 皮質投射路に對する解剖学的な左右非対称性は光刺激により逆轉する

○小柴満美子（東京農工大）、菊池建機、養王田正文（東京農工大）、中村 俊

平成14年 3月26日（火）

9：05～9：25 ラジオアイソトープ管理室

ペプチド中のアミノ酸残基ラセミ化のキャピラリー電気泳動による検討

○今澤正興，小林悦子

神経研究所R I施設における最近のラジオアイソトープ使用の特徴

小林悦子，○今澤正興

9：25～9：45 実験動物管理室

実験動物管理室の業務概要と現状について

○高橋明男

超急速ガラス化法によるマウス胚凍結保存の実績とその応用

○吉田悦子，笹岡俊邦（疾病研究第七部），萩原康子（モデル動物開発部），田口文広

（モデル動物開発部），尾嶋孝一（遺伝子疾患治療研究部），高橋明男

筋ジストロフィー病態モデル犬の病態解析における行動学的検討

○高橋明男，安蔵友美（麻布大学行動管理学研究室），下屋真弓（麻布大学行動管理学研究室），

佐藤晶子（麻布大学行動管理学研究室），植松勝治（麻布大学行動管理学研究室），田中智夫

（麻布大学行動管理学研究室），武田伸一（遺伝子疾患治療研究部）

9：45～10：30 モデル動物開発部

マウス肝炎ウイルス（MHV）レセプターによるMHVスパイク蛋白の構造変化

○松山州徳，田口文広

乳児型軸索ジストロフィーマウスの病態解析

○菊池建機，橘正 芳（埼玉がんセンター），市原伸恒（麻布大），菊地寿江，松島芳文

（埼玉がんセンター）

10：30～11：15 疾病研究第一部

先天性筋ジストロフィーと α -ジストログリカン

○林由起子，小川恵，松本浩，後藤加奈子，Adel DRISS，野口悟，西野一三

cDNA マイクロアレイによる筋ジストロフィーの分子病態解明への道

○野口悟（CREST, JST），塚原俊文，黒川留美（CREST, JST），藤田雅子（CREST, JST），

松野聖子，林由起子，西野一三

11：15～12：00 疾病研究第二部

発達障害疾患におけるEpigenetics

Rett 症候群の重症度にX染色体不活化パターンが及ぼす影響

○久保田健夫，野村芳子（瀬川小児神経学クリニック），瀬川昌也（瀬川小児神経学クリニック），

大科京子，天野賢治（理研脳科学研究センター），山川和弘（理研脳科学研究センター），

後藤雄一

インプリンティング遺伝子の発現制御機構の解明

○野村 扶, 久保田健夫, 工藤伸一 (北海道立衛生研究所), 後藤雄一
12:00~ 写真撮影

13:30~14:15 疾病研究第三部

D-セリンによって大脳皮質で発現誘導される新規遺伝子の関する研究

○山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 鳴津奈, 桜井新一郎, 谷口豪, 西川徹
脳において不安惹起物質により発達依存的発現調節を受ける遺伝子の探索

○車地暁生, 山本直樹, 村岡新一郎, 黒田安計, 海野麻未, 西川徹

14:15~15:00 疾病研究第四部

新しい神経幹細胞の増殖・分化制御系の開発を目指した研究

ー GPCR からのアプローチ

○青木俊介, 広川貴次 (産業技術研究所・生命情報研究センター), 鮎川幸一, 和田圭司
ユビキチン C 末端水解酵素1型の機能解析

○小坂仁, 王玉来, 滝澤修一, 櫻井省花子, 佐藤野衣, 李 航, 西川香里, 孫英傑, 原洋子,
青木俊介, 高田耕司 (慈恵医大), 野田百美 (九州大), 和田圭司

15:00~15:45 疾病研究第五部

Acid maltase 欠損症の治療法の開発に関する研究

○辻野精一

ポリグルタミン凝集による ER ストレス誘導とカスパーゼ12活性化

○藤田恵理子, 高鹿依子, 神保 敦, 桃井 隆

15:45~16:30 疾病研究第六部

APP の代謝に関わる beta-secretase BACE, APP 結合蛋白 Fe65L2 の解析

○棚橋 浩, 田平 武

プレセニン1 変異特異的に発現変化する新規遺伝子

○荒木 亘, 武田和也, 高橋慶吉, 田平 武

16:30~17:15 疾病研究第七部

コンディショナルノックイン法による受容体機能変換マウスの作成

松田由喜子, 江隅英作 (三宿病院), ○笹岡俊邦, 鍋島曜子 (京都大学), 真鍋俊也 (神戸大学),
野口 茂, 宮崎純一, 金子清俊, 三品昌美 (東京大学), 鍋島陽一 (京都大学)

ドミナントネガティブ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開発の検討

○岸田日帯, 戸田宏幸, 黒岩義之 (横浜市立大学), 山河芳夫 (横浜市立大学), 萩原健一
(横浜市立大学), 大内史子 (横浜市立大学), 西島正弘 (国立感染症研究所細胞化学部),
八谷如美, 金子清俊

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、各種神経・筋疾患の病因・病態の解明を行い、治療法の開発を行うことを目指している。特に筋ジストロフィーを初めとする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のことが多い。我々は、臨床医学、病理学、分子生物学、細胞生物学という様々な角度から、病因・病態の解明ならびに、一日も早い治療法の開発を目指している。

2) 研究者の構成

(部長) 西野一三 (8.1~)

(室長) 林 由起子

(研究員) 塚原俊文

(併任研究員) 斎藤深美子, 松村 剛, 浅田知栄

(流動研究員) 田川一彦, Adel DRISS, 伏見和郎, 川辺清一, 計良陽子

(センター研究員) 後藤加奈子

(研究生) 古城 徹, 永野 敦, 山中 岳, 松江真理子, 松本 浩

(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, 黒川留美, 松野聖子

(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

1) DNA チップによる遺伝性筋疾患の分子病態解明

筋ジストロフィーは、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、たとえばデュシェンヌ型筋ジストロフィーや一部の肢帯型筋ジストロフィーにおける、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, PABP2)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。当部では、骨格筋における遺伝子発現を網羅的に解析する事によって、筋ジストロフィーの分子病態の解明を目指している。これまでに、公開データベース上ヒト骨格筋で発現していることが示されているトランスクリプトのほとんど全てを網羅するcDNA マイクロアレイ型DNAチップを独自に開発した。このマイクロアレイ型DNAチップは、一枚のチップ上に5,760クローンを載せている。我々のチップは、高い再現性と定量性を有することを確認している。従来の解析方法では、大量の検体を必要とするため、生検筋1検体での解析が不可能であったが、我々のDNAチップにより、世界で初めて、生検筋1検体での網羅的遺伝子発現解析が可能になった。現在までに、検体間の差をしっかりと捉え、しかも筋病理所見と矛盾のない結果が得られることを確認しており、「新しい分子病理学」とも言うべき世界が開ける可能性が見え始めている。

2) ライソゾーム性筋疾患の病態解明と治療法開発に関する研究

ライソゾーム性筋疾患は、Danon病を初めとする自己貪食空胞性ミオパチーと縁取り空胞を伴う遠位

型ミオパチー (DMRV) を代表とする縁取り空胞性ミオパチーに大別できる。ともに、その病態の詳細は不明である。我々は、これらの疾患の病因と病態の解明から、治療法の開発を目指している。本年度は、従来原因不明であった DMRV が遺伝性封入体ミオパチーと同じ GNE 遺伝子の変異により起こることを突き止めた。また、この遺伝子のコードしている酵素活性を初めて患者で測定し、患者においては酵素活性が有意に低下していることを見出した。この酵素は、シアル酸生合成経路の律速段階を触媒しているが、今後は、酵素活性の低下が実際にどのようにして疾患発現を来すのかを明らかにしていきたい。

3) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

当部では、上記の疾患以外にも、各種先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、核膜蛋白質異常による筋ジストロフィー、コラーゲン異常による筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、代謝性ミオパチーなど幅広い神経・筋疾患を対象として、様々な角度から、病因・病態研究を進めている。

4) 神経・筋疾患の診断サービス

疾病研究第一部では、武蔵病院 DNA 診断・治療室との協力で、神経・筋疾患の各種診断サービスを行っている。当部では、特に筋病理診断、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの DNA 診断、福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断などを担当している。現在、筋病理診断件数は、年間およそ500検体に達している。また、昨今の様々な社会的要請に応じて、随時承諾書の改訂を行い、倫理的問題に配慮している。本年度も改訂を行い、新しい承諾書は2001年7月に倫理委員会で承諾を得た。また、このようなサービスを通じて集められた検体は、再検査の可能性を踏まえて大切に保管されている。その内、患者の自由意志により研究使用を認められた検体については、その一部を、一日も早い治療法の開発を目指した神経・筋疾患の研究に用いている。

III. 社会的活動

国内においては、厚生労働省「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において積極的な役割を果たしている。また、DNA 診断・治療室との協力により神経・筋疾患の診断サービスを提供することにより、臨床医学を後方より支援している。諸外国との学術交流も活発に行っており、世界筋肉病学会 (WMS)、ヨーロッパ神経筋センター (ENMC)、米国筋ジストロフィー協会 (MDA)、日仏国際シンポジウム等においても積極的役割を果たしている。さらに、2001年、アジア・オセアニア地域での神経・筋疾患研究推進を目的として設立された Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の中心的メンバーも務めている。

(部長 西野 一三)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ozawa E, Nishino I, Nonaka I: Sarcolemmopathy: muscular dystrophies with cell membrane defects. *Brain Pathol* 11: 218-230, 2001
- 2) Ikemoto-Tsuchiya K, Nishino I, Kawai M, Morimatsu M, Nonaka I: A new form of muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities. *Muscle Nerve* 24: 1710-1711, 2001
- 3) Nonaka I, Minami N, Chae J, Murayama K, Igarashi F, Hayashi YK, Nishino I, Arahata K: Limb-girdle muscular dystrophy research in Japan. *Acta Myologica* 20: 83-86, 2001
- 4) Nishino I, Yamamoto A, Sugie K, Hirano M, Nonaka I: Danon disease and related disorders. *Acta Myologica* 20: 120-124, 2001

- 5) Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes A, Murakami N, Hirano M, Nonaka I, Nishino I: Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease. *Neurology* 57: 903-905, 2001
- 6) Hirano M, Marti R, Ferreiro-Barros C, Vila MR, Tadesse S, Nishigaki Y, Nishino I, Vu TH: Defects of intergenomic communication: autosomal disorders that cause multiple deletions and depletion of mitochondrial DNA. *Cell Develop Biol* 12: 417-427, 2001
- 7) Tateyama M, Aoki M, Nishino I, Hayashi YK, Sekiguchi S, Shiga Y, Takahashi T, Onodera Y, Haginoya K, Kobayashi K, Iinuma K, Nonaka I, Arahata K, Itoyama Y: Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy. *Neurology* 58: 323-325, 2002
- 8) Spinazzola A, Marti R, Nishino I, Andreu AL, Naini A, Tadesse S, Pela I, Zammarchi E, Donati MA, Olive JA Jr: Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 277: 4128-4132, 2002
- 9) Kano H, Kobayashi K, Herrmann R, Tashikawa M, Many H, Nishino I, Nonaka I, Straub V, Talim B, Voit T, Topaloglu H, Endo T, Yshikawa H, Toda T: Deficiency of α -dystroglycan in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Commun* 291: 1283-1286, 2002
- 10) 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 stimulates muscle-specific gene expression. *Hum Mol Genet* 11: 1129-1139, 2001
- 11) Hayashi YK, Tezak Z, Momoi T, Nonaka I, Garcia CA, Hoffman EP, Arahata K: Massive muscle cell degeneration in the early stage of merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 11: 350-359, 2001
- 12) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Noguchi S, Ishihara T, Nonaka I, Arahata K: Selective deficiency of α -dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology* 57: 115-121, 2001
- 13) Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, Aoki M, Murayama K, Nishino I, Nonaka I, Arahata K, Brown RH Jr: The sarcolemmal proteins dysferlin and caveolin-3 interact in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 10: 1761-1766, 2001
- 14) Yamanaka G, Goto K, Matumura T, Funakoshi M, Komori T, Hayashi YK, Arahata K: Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 57: 733-735, 2001
- 15) Hayashi YK, Ogawa M, Arahata K: Altered expression of α -dystroglycan in congenital muscular dystrophies. *Acta Myologica* 20: 87-91, 2001

(2) 著 書

- 1) Nishino I, Hirano M, DiMauro S: LAMP-2 deficiency. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases*: pp142-144, 2002
- 2) Hirano M, Nishino I, DiMauro S: Mitochondrial Myopathies. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*, (Katiirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL and Shapiro BE), Butterworth Heinemann, Boston, pp1151-1168, 2002
- 3) Noguchi S, Hayashi YK: Animal models of muscular dystrophies. In *Muscular Dystrophies*. AH Emery (ed), Oxford University Press, London, pp 297-309. 2001

(3) 総 説

- 1) 西野一三: 消化器症状を主徴とするミトコンドリア病—MNGIE 医学のあゆみ 199: 268-271, 2001

- 2) 西野一三：過剰自己食を伴うX連鎖性ミオパチー。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 36: 230-232, 2001
- 3) 西野一三：Danon 病。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 36: 225-229, 2001
- 4) 西野一三：MNGIE。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 36: 160-163, 2001
- 5) 石川晴美, 西野一三：慢性外眼筋麻痺症候群, Kearns-Sayre 症候群。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 36: 153-156, 2001
- 6) 石川晴美, 西野一三：還元小体ミオパチー。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ35: 424-426, 2001
- 7) 山本彩香, 西野一三：指紋体ミオパチー。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 423, 2001
- 8) 山本彩香, 西野一三：先天性筋繊維タイプ不均等症。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 421-422, 2001
- 9) 西野一三：X連鎖性ミオチューブラーミオパチー。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 418-420, 2001
- 10) 西野一三：中心核ミオパチー。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 414-417, 2001
- 11) 西野一三：還元小体ミオパチー。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt: 255-256, 2001
- 12) 西野一三：性腺機能低下症を伴う眼筋ミオパチー。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 253-254, 2001
- 13) 山本彩香, 西野一三：ネマリンミオパチー。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 251-252, 2001
- 14) 西野一三：ミオチューブラーミオパチー。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 249-250, 2001
- 15) 西野一三：乳酸アシドーシスを伴う遺伝性ミオパチー。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 247-248, 2001
- 16) 山本彩香, 西野一三：Congenital fiber type disproportion. 先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 246, 2001
- 17) 西野一三：セントラルコア病。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 244-245, 2001
- 18) 石川晴美, 西野一三：悪性高熱。先天異常症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 34 Pt 2: 129, 2001
- 19) 西野一三：心筋症とミオパチー。日本小児科学会雑誌 105: 671-680, 2001
- 20) 西野一三：精神遅滞を伴う筋変性疾患ダノン病の解明 Vita 19: 42-45, 2002
- 21) 林 由起子：筋ジストロフィー。ミクロスコピア18(3): 18-25, 2001
- 22) 林 由起子：X連鎖性 Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー(X-EDMD)。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 31-34, 2001
- 23) 林 由起子：常染色体優性型 Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー(AD-EDMD)。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 35-37, 2001
- 24) 林 由起子：常染色体劣性型 Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー(AR-EDMD)。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 38, 2001
- 25) 林 由起子：メロシン欠損症。骨格筋症候群。日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 103-106, 2001

- 26) 林 由起子 : Walker-Warburg 症候群 (WWS). 骨格筋症候群. 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 107-108, 2001
- 27) 林 由起子 : Santavuori 病 (muscle-eye-brain disease). 骨格筋症候群. 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 109-110, 2001
- 28) 林 由起子 : その他の非福山型先天性筋ジストロフィー. 骨格筋症候群. 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ 35: 111-113, 2001
- 29) 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
- 30) 川邊清一, 林 由起子 : ジストロフィン異常症. 遺伝子検査早わかり辞典 p78. 中外医学社
- 31) 野口 悟, 田川一彦, 荒畑喜一 : 進行性筋ジストロフィーの膜源説. 脳の科学 23: 419-423, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒畑喜一, 塚原俊文 : DNA チップによる遺伝性筋疾患の分子病態解明. 科学技術事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を知る」「脳を守る」合同シンポジウム, 京都, 4.27, 2001
- 2) 林 由起子, 小川 恵, 田川一彦, 石原傳幸, 埜中征哉, 塚原俊文, 荒畑喜一 : 福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) における α ジストログリカン (α -DG) の選択的欠損. 科学技術事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を知る」「脳を守る」合同シンポジウム, 京都, 4.27, 2001
- 3) 野口 悟, 若林 高井恵理子, 笹岡俊邦, 荒畑喜一, 小澤鏝二郎 : 肢帯型筋ジストロフィー原因遺伝子サルコグリカンの発現調節の解析. 科学技術事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を知る」「脳を守る」合同シンポジウム, 京都, 4.27, 2001
- 4) Nishino I: Post-Dystrophin Muscular Dystrophy Research. 1th Bi-Monthly Scientific Meeting, The Philippine Neurological Association, Manila, Philippines, 1.29, 2002
- 5) Nishino I: Mitochondrial Encephalomyopathy Due to Nuclear Mutations-With a Special Reference to MNGIE. AOMC 2001 Interim Meeting "Mitochondrial Myopathy and other Muscle Disorders" Chiang Mai, Thailand, 11.9, 2001

(2) 国際学会

- 1) Nishino I, Yamamoto A, Tokonami F, Takahashi M, Chino F, Nonaka I: Two autopsy cases of Danon disease. 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, U.S.A., 9.7, 2001
- 2) Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes A, Hirano M, Nonaka I, Nishino I: Infantile autophagic vacuolar myopathy is genetically distinct from Danon disease (X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy). 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City U.S.A., 9.7, 2001
- 3) Ishikawa H, Nishino I, Mizuno Y, Imanura M, Nonaka I: Negative results in a search for human alpha-dystrobrevin deficiency. 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, U.S.A., 9.7, 2001
- 4) Nishino I: Pathological and molecular genetic analysis of Ullrich disease. 100th ENMC international Workshop Amsterdam, The Netherlands, 11.24, 2001
- 5) Nishino I: Genetic analysis on distal myopathy with rimmed vacuoles. 104th ENMC International Workshop: Distal myopathies, Naarden, The Netherlands, 3.9, 2002

- 6) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Ishihara T, Nonaka I, Arahata K: α -Dystroglycan in congenital muscular dystrophy. 4th French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophy. "Progress towards therapy for muscular dystrophies" Paris, French, 6.16, 2001
- 7) Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, Aoki A, Murayama K, Nishino I, Nonaka I, Arahata K, Brown RH Jr: The sarcolemmal proteins dysferlin and caveolin-3 interact in skeletal muscle. 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, U.S.A., 9.6, 2001
- 8) Hayashi YK, Goto K, Matsumura T, Yamanaka G, Arahata K: Frequency of 4q35; 10q26 subtelomeric interchromosomal exchanges-comparison with different ethnic healthy populations and Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy patients. 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, U.S.A., 9.6, 2001
- 9) Tsukahara T, Nagasawa H, Arahata K: Development of a cDNA microarray to study muscular dystrophy. The American Society of Human Genetics 51th Annual Meeting, San Diego, U.S.A., 10.15, 2001

(3) 一般学会

- 1) 榊中征哉, 南 成佑, 林 由起子, 荒畑喜一: 肢帯型筋ジストロフィー研究の進歩 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 2) 高橋俊明, 青木正志, 水野資子, 堅山真規, 近藤恵美, 中井博史, 鴻巣 武, 斎藤 博, Brown Jr. Robert H, 榊中征哉, 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おける dysferlin 遺伝子変異とその臨床的特徴 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 3) 林 由起子, 小川 恵, 田川一彦, 石原傳幸, 榊中征哉, 荒畑喜一: 福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) における α -ジストログリカン (α -DG) の選択的欠損 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 4) 田川一彦, 小川 恵, 山中 岳, 松村 剛, 後藤加奈子, 林 由起子, 荒畑喜一: 肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) におけるミニマルプレックスウエスタンブロット (MMW) 法解析 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 5) 斉藤明子, 平田圭子, 樋口逸郎, 中川正法, 納 光弘, 末原雅人, 荒畑喜一: 臨床的に三好型遠位型筋ジストロフィーと診断された症例の生検筋 dysferlin 染色性と臨床像の多様性に関する検討 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2001
- 6) 千葉陽一, 新出明代, 中野 智, 幸原伸夫, 秋口一郎, 柴崎 浩, 荒畑喜一: 常染色体劣性遠位型筋ジストロフィー (三好型) に対するダントロレン投与の試み 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2001
- 7) 山中 岳, 後藤加奈子, 松村 剛, 船越政範, 荒畑喜一: 日本人顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 231例の分子遺伝学的検討 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2001
- 8) 松村 剛, 後藤加奈子, 山中 岳, 荒畑喜一: 東アジアでの4q;10q 染色体間組換えの検討と顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2001
- 9) 田川一彦, 石浦章一, 反町洋之, 鈴木紘一, 林 由起子: 骨格筋特異的カルパイン (p94) の基質の解析 第74回 生化学学会, 京都, 10.25, 2001
- 10) 吉河 歩, 塚原俊文, 笹川 昇, 石浦章一: 脱神経におけるカルパインファミリーの発現変化 第74回 生化学学会, 京都, 10.25, 2001
- 11) 塚原俊文, 黒川留美, 藤田雅子, 本間聖子, 松江真理子, 西野一三, 荒畑喜一: 低バックグラウンドのヒト筋 cDNA microarray の開発 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2001

(4) その他

- 1) 塚原俊文：遺伝子発現解析のためにはどのような cDNA microarray が必要か？
東京農工大学遺伝子実験施設第11回定期公開セミナー，東京，9.13，2001

3. 班会議発表

- 1) 辻野精一，水上弘明，小澤敬也，前田 寧，木村 円，内野 誠，塚原俊文，荒畑喜一：代謝性および核膜蛋白欠損性筋疾患に対する遺伝子治療の研究 ―経過と方針― 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班 班会議，東京，12.5，2001
- 2) 塚原俊文，野口 悟，西野一三：ヒト筋 cDNA マイクロアレイを利用した遺伝子発現解析 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班 班会議，東京，12.5，2001
- 3) 南 成祐，館澤 薫，田川一彦，小川 恵：カルパイン3異常症のマルチプレックスウェスタンブロット解析 ―診断活用および genotype との関連性について― 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 4) 佐橋 功，衣斐 達，青木正志，高橋俊明，南 成祐，荒畑喜一：Calpainopathy, dysferlinopathy の臨床病態 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 5) 林 由起子，田川一彦，小川 恵，計良陽子，川邊清一，後藤加奈子，西野一三，荒畑喜一：Dysferlinopathy 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 6) 林 由起子，松田知栄，小川 恵，青木正志，村山久美子，西野一三，Robert H. Brown Jr.，荒畑喜一：骨格筋における dysferlin と caveolin-3 の関連 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 7) 南 成祐，石川晴美，村山恵子，館澤 薫，西野一三，埜中征哉：Ullrich 病の臨床病理学的検討 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 8) 西野一三，杉江和馬，山本彩香，埜中征哉：Danon 病の臨床病理学的特徴 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 9) 杉江秀夫，伊藤政孝，福田冬季子，杉江陽子，西野一三，斎藤加代子，清水輝夫：筋型糖原病の臨床病態および遺伝子解析 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 10) 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：Dysferlinopathy (三好型遠位型および肢帯型筋ジストロフィー2B型)における遺伝子変異と臨床型 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.7，2001
- 11) 鈴木 厚，山路 聡，小井手裕一，林 由起子，杉山由樹：新規 ILK 結合タンパク質，affixin の骨格筋形成における役割 厚生労働省精神・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 班会議，東京，12.8，2001

- 12) 大日方 昂, 毛利藏人, 中島紀代子, 佐藤成樹, 花岡和紀, 西野一三, 埜中征哉: 筋におけるコフィリンの機能および筋型コフィリン欠損による筋の異常 厚生労働省精神・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 班会議, 東京, 12.8, 2001
- 13) Hayashi YK: Clinical and protein analysis of dysferlinopathy. 厚生労働省精神・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 Dysferlinopathy に関する small group workshop, 東京, 12.14, 2001
- 14) 埜中征哉, 石川晴美, 杉江和馬, 南 成祐, 西野一三: 生検バンクの使用状況とその成果ーウールリッヒ病に関する研究をめぐってー 厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班班会議, 東京, 1.11, 2002
- 15) 南 成祐, 館澤 薫, 田川一彦, 小川 恵, 林 由起子, 西野一三, 埜中征哉: マルチプレックスウエスタンブロット解析による calpain 3蛋白異常の検出 厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班 班会議, 東京, 1.11, 2002
- 16) 林 由起子: LGMD の診断の進め方ー 2A, 2B を中心に 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.18, 2002
- 17) 野口 悟, アデルドリス: FKRP gene mutations in limb-girdle muscular dystrophy 2 I .日本 DNA アカデミー 平成13年度研究討論会「ヒトゲノム解読の新たな挑戦」神奈川, 1.28, 2002
- 18) 杉江和馬, 山本彩香, 埜中征哉, 西野一三: 遺伝学的に診断が確定した Danon 病患者の臨床病理学的検討 厚生科学研究費補助金「特定疾患対策研究事業」ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究班班会議, 東京, 3.18, 2002
- 19) 塚原俊文: 神経特異的 SR タンパク質, NSSR1および2の単離と機能解析 科学研究費特定領域研究(A)「脳研究の総合的推進に関する研究」班 平成13年度 第1回 公募班班会議, 岡崎, 6.20, 2001

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の研究を、主として神経学的及び生物学的方法を用いて行っている。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）と連携し、当センターの4つの柱の一つである脳発達障害研究を担っている。

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、伊藤雅之室長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を進めている。また、平成12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

1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

担当者：後藤雄一、赤沼 順、小牧宏文、三牧正和、佐藤 史

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中樞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 脳症患者に存在した新しい点変異 C11777A の発見、ミトコンドリア DNA 多重欠失を示した大家系に認められた ANT1 変異の同定、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と新たな変異の同定、欠失ミトコンドリア DNA をもつマウスモデルを用いたミトコンドリア内代償機構の研究（筑波大学林純一教授との共同研究）等を行った。

2) レット症候群の研究

担当者：久保田健夫、伊藤雅之、野村 扶

メチル化 DNA 結合蛋白 (MeCP2) の異常で発症することが判明したレット症候群に対し、分子生物学的方法で MeCP2 の下流で働く遺伝子の同定と遺伝子工学的方法で遺伝子発現を調節できるモデルマウスの作製を行っている。両者とも、レット症候群の病態理解に寄与することが期待できる。

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、松村雅世

久保田は、ターナー症候群において環状 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。その研究をさらに進展させるために、RNA-FISH の方法を確立すべく研究を行っている。

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（前神経研究所長）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. 社会的活動に関する評価

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」が主催した勉強会（平成13年6月23日，国立小児病院，東京と平成13年10月27日，アミティ舞洲，大阪）で，ミトコンドリア病の解説と質疑応答を行った。

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13年9月14日～16日にホテル光陽（仙台）で行われた第11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，パラメディカルに参加があり，盛況であった。また，東北地区の小児科医，小児神経科医が集まる「東日本小児科学会」（平成13年10月20日）ミトコンドリア病についての特別講演を行った。

また，ミトコンドリアに関係する基礎研究者と臨床研究者が一堂に会して討論を行うために，「日本ミトコンドリア研究会」を設立し，事務局を当研究部内に置いた。初代会長は，埜中征哉武蔵病院長である。第1回学術集会が，平成14年1月31日，2月1日に，日本医科大学老人病研究所で開催され，200名以上の参加者を得た。

3) 神経研究所の研修の主催

武蔵病院の埜中院長が当研究所微細構造研究部，疾病研究第一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，武蔵病院小児神経科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いる。また，平成13年4月から遺伝カウンセリング外来を本格的に稼働し，後藤と久保田（武蔵病院臨床検査部併任）が臨床遺伝学専門医（日本人類遺伝学会認定）として，平成13年度中に全15例の遺伝カウンセリングを行った。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，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。平成13年7月に，「診断と検体の研究使用に関する承諾書」が，倫理委員会の承認を得た。

（部長 後藤 雄一）

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Adachi N, Arima K, Asada T, Kato M, Minami N, Goto Y, Onuma T, Ikeuchi T, Tsuji S, Hayashi M, Fukutani Y: Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) presenting with

- psychosis. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 13: 258-260, 2001
- 2) Nagashima T, Kato H, Maguchi S, Chuma T, Mano Y, Goto Y, Nonaka I, Nagashima K: A mitochondrial encephalo-myo-neuropathy with a nucleotide position 3271 (T-C) point mutation in the mitochondrial DNA. *Neuromusc Disord* 11: 470-476, 2001
 - 3) Motonaga K, Itoh M, Hirayama A, Hirano S, Becker LE, Goto Y, Takashima S: Up-regulation of E2F-1 in Down's syndrome brain exhibiting neuropathological features of Alzheimer-type dementia. *Brain Res* 905: 250-253, 2001
 - 4) Nakada K, Inoue K, Ono T, Isobe K, Ogura A, Goto Y, Nonaka I, Hayashi J-I: Inter-mitochondrial complementation: Mitochondria-specific system preventing mice from expression of disease phenotypes by mutant mtDNA. *Nat Med* 7: 934-940, 2001
 - 5) 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. *Neuromusc Disord* 11: 300-304, 2001
 - 6) Nakada K, Inoue K, Chen C-S, Nonaka I, Goto Y, Ogura A, Hayashi J-I: Correlation of functional and ultrastructural abnormalities of mitochondria in mouse heart carrying a pathogenic mutant mtDNA with a 4696-bp deletion. *Biochem Biophys Res Commun* 288: 901-907, 2001
 - 7) Akagi M, Inui K, Tsukamoto H, Sakai N, Muramatsu T, Yamada M, Matsuzaki K, Goto Y, Nonaka I, Okada S: A point mutation of mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome. *Neuromusc Disord* 12: 53-55, 2002
 - 8) Seki H, Kubota T, Ikegawa S, Haga N, Fujioka F, Ohzeki S, Wakui K, Yoshikawa H, Takaoka K, Fukushima Y: Mutation frequencies of *EXT1* and *EXT2* in 43 Japanese families with hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 99: 59-62, 2001
 - 9) Kondoh T, Yoshinaga M, Matsumoto T, Takayanagi T, Uetani M, Kubota T, Nishimura G, Moriuchi H: Severe cervical kyphosis in osteopathia striata with cranial sclerosis: case report. *Pediatr Radiol* 31: 659-662, 2001
 - 10) Sakashita K, Koike K, Kinoshita T, Shiohara M, Kamiyo T, Taniguchi S, Kubota T: Dynamic DNA methylation change in the CpG island region of p15 during human myeloid development. *J Clin Invest* 108: 1195-1204, 2001
 - 11) Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukaura H, Kubota T, Tsukada S, Miyawaki T: Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assay combined with genetic analysis. *J Allerg Clin Immunol* 108: 1012-1020, 2001
 - 12) Inoue K, Kanai M, Tanabe Y, Kubota T, Kashork CD, Wakui K, Fukushima Y, Lupski JR, Shaffer LG: Prenatal interphase FISH diagnosis of *PLP1* duplication associated with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Prenat Diagn* 21:1133-1136, 2001
 - 13) Akahoshi K, Fukai K, Kato A, Kimiya S, Kubota T, Spritz RA: Hyperpigmentation is related to excess copy of P genes a patient with duplication of 15q11.2-q14. *Am J Med Genet* 104: 299-302, 2001
 - 14) Motonaga K, Itoh M, Hachiya Y, Endo A, Kato K, Ishikura H, Saito Y, Mori S, Takashima S, Goto Y: Age related expression of Werner's syndrome protein in selected tissues and coexpression of transcription factors. *J Clin Pathol.* 55: 195-199, 2002
 - 15) Kosaki K, Suzuki T, Kosaki R, Yoshihashi H, Itoh M, Goto Y, Matsuo N: Human homolog

- of the mouse imprinted gene Impact resides at the pericentric region of chromosome 18 within the critical region for bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 6: 87-91, 2001
- 16) Hachiya Y, Motonaga K, Itoh M, Masuko T, Enomoto T, Sonobe H, Takashima S: Immunohistochemical expression and pathogenesis of BLM in the human brain and visceral organs. *Neuropathol* 21: 123-128, 2001
 - 17) Hirayama A, Okoshi Y, Hachiya Y, Ozawa Y, Itoh M, Kida Y, Imai Y, Kohsaka S, Takashima S: Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leukomalacia. *Clin Neuropathol* 20: 87-91, 2001
 - 18) Arai Y, Ijuin T, Itoh M, Takenawa T, Takashima S, Becker LE: Developmental changes of synaptotagmin expression in the human cerebrum and cerebellum. *Brain Res Dev Brain Res* 129: 1-9, 2001
 - 19) Kurachi Y, Oka A, Itoh M, Mizuguchi M, Hayashi M, Takashima S: Distribution and development of CLN2 protein, the late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis gene product. *Acta Neuropathol (Berl)* 102: 20-26, 2001
 - 20) Okoshi Y, Itoh M, Takashima S: Characteristic neuropathology and plasticity in periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 25: 221-226, 2001
 - 21) Itoh M, Matsuda J, Suzuki O, Ogura A, Oshima A, Tai T, Suzuki Y, Takashima S: Development of lysosomal storage in mice with targeted disruption of the beta-galactosidase gene: a model of human GM1-gangliosidosis. *Brain Dev* 23: 379-384, 2001
 - 22) Itoh M, Hanaoka S, Sasaki M, Takashima S: Neuropathology of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression bursts; comparison with those of early myoclonic encephalopathy and West syndrome. *Brain Dev* 23: 721-726, 2001
 - 23) Nakano K, Zhang Z, Shimozawa N, Kondo N, Ishii N, Funatsuka M, Shirakawa S, Itoh M, Takashima S, Une M, Kana-Aki RR, Mukai K, Osawa M, Suzuki Y: D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes. *J Pediatr* 139: 865-867, 2001
 - 24) Saito Y, Itoh M, Ozawa Y, Matsuishi T, Hamano K, Takashima S: Reduced expression of neuropeptides can be related to respiratory disturbances in Rett syndrome. *Brain Dev* 23: 122-126, 2001
 - 25) Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: Cerebral malformation in a child with profound psychomotor retardation and infantile spasms. *Neuropathol* 21: 333-335, 2001
 - 26) Komaki H, Sugai K, Maehara T, Shimizu H: Surgical treatment of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal cortical dysplasia. *Brain Dev* 23: 727-731, 2001
 - 27) Kianoush S, Kaga K, Kaga M: An isolated and sporadic auditory neuropath (auditory nerve disease): report of five patients. *J Laryngology Otolaryngology* 115: 530-534, 2001
 - 28) Shiroma N, Kanazawa N, Izumi M, Sugai K, Fukumizu M, Sasaki M, Hanaoka S, Kaga M, Tsujino S: Diagnosis of Alexander disease in a Japanese patient by molecular genetic analysis. *J Hum Genet* 46: 579-582, 2001
 - 29) Sasaki M, Sugai K, Fukumizu M, Hanaoka S, Kaga M: Mechanical ventilation case in severe childhood neurological disorder. *Brain Dev* 23: 798-800, 2001
 - 30) 加我牧子: 特異的発達障害に対する神経生理学的アプローチ *臨床神経生理学* 29: 299-305, 2001

- 31) 加我牧子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 白根聖子, 金子真人, 宇野 彰: 特異的発達障害と高次脳機能. 臨床脳波 43: 695-700, 2001
- 32) 加我牧子: 小児神経疾患と中枢性聴覚障害 医学のあゆみ 200: 181-185, 2002
- 33) 須藤 章, 須貝研司, 宮本 健, 佐々木匡子, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 高嶋幸男: カルバマゼピン服用者の低ナトリウム血症について 日本小児科学会雑誌 105: 755-762, 2001
- 34) 春原則子, 宇野 彰, 平野 悟, 加我牧子, 金子真人, 松田博史: 「すぐ忘れてしまう」ことを主訴とした小児の1例—認知神経心理学のおよび能血流による検討— 脳と発達 38: 357-362, 2001
- 35) 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: 難治てんかんと最重度の精神運動発達遅滞を示した Costello 症候群の3例 脳と発達 33: 430-435, 2001

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症 先端医療シリーズ14 神経・筋疾患「神経・筋疾患の最新医療」 pp.252-258, 先端医療技術研究所, 東京, 2001
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病の病態特性と臨床診断 新ミトコンドリア学 pp.326-331, 共立出版, 東京, 2001
- 3) 埜中征哉, 井手口博, 後藤雄一: ミトコンドリア電子伝達系の分子異常 新ミトコンドリア学 pp.339-348, 共立出版, 東京, 2001
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病の治療 新ミトコンドリア学 pp.376-380, 共立出版, 東京, 2001
- 5) 久保田健夫, 福嶋義光: 遺伝病の原因遺伝子はどこまで明らかになったのか Q&A 運動と遺伝 (大野秀樹他編) pp.52-53, 大修館書店, 東京, 2001
- 6) 久保田健夫: II. Prader-Willi 症候群の病因 2. 診断技法 Prader-Willi のすべて - 臨床からケアまで (藤枝憲二編) pp.15-20, 診断と治療社, 東京, 2002
- 7) 赤沼 順: ミトコンドリア DNA 欠乏症候群, ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床60巻増刊号4, pp.398-401, 日本臨床社, 大阪, 2002
- 8) 赤沼 順: ミトコンドリア DNA の全塩基配列シーケンス, ミトコンドリアとミトコンドリア病 日本臨床60巻増刊号4, pp.683-687, 日本臨床社, 大阪, 2002
- 9) 加我牧子: 小児の高次脳機能障害の診断 日本小児神経学会教育委員会編「小児神経学の進歩」診断と治療社, 2001
- 10) 加我牧子: 5 言語発達障害 財団法人医療研究推進財団監修「第2版 言語聴覚士 指定講習会テキスト」医歯薬出版株式会社, 2001

(3) 総 説

- 1) Goto Y: Clinical and molecular studies of mitochondrial disease J Inherit Metab Dis 24: 181-188, 2001
- 2) 後藤雄一: 電子伝達系複合体・欠損症488-490, 電子伝達系複合体・欠損症, 491-493, 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.19, 先天代謝異常症候群(下), 2001
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア機能異常と脳形成異常 脳と神経, 421-426, 2001
- 4) 後藤雄一: 小児神経学—最近の展望 (先天異常, 遺伝) 小児神経学の進歩第30集, 157-158, 2001
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア病 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.29, 神経症候群(IV), 496-502, 2001
- 6) 後藤雄一: Necrotizing encephalopathy 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.33, 先天異常症候群(上), 629-630, 2001

- 7) 後藤雄一 : Mitochondrial encephalopathy 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.34, 先天異常症候群(下), 203-206, 2001
- 8) 後藤雄一 : ミトコンドリア病の臨床的表現型による分類 144-145, MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) 146-149, MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) 150-152, MELAS + KSS 157-158, MERRF / MELAS overlap syndrome 159, NARP (neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa) 164-165, Luft 病 166-167, Ekblom 症候群 168-169, ARCO (autosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia) 170-171, SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoplegia) 172 ミトコンドリア DNA 欠乏症候群 217-221, 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.36, 骨格筋症候群(下), 2001
- 9) Goto Y, Nonaka I, Hayashi J-I: Mitochondrial DNA deletion and duplication in human disease and mouse model Acta Myologica 20: 110-114, 2001
- 10) 後藤雄一 : ミトコンドリア病研究の進歩 医学のあゆみ 245-248, 2001
- 11) 後藤雄一 : Kearns-Sayre 症候群 小児科診療増刊号 小児の症候群 104, 2001
- 12) 後藤雄一 : ミトコンドリア脳筋症 本邦臨床統計集 2 615-621, 2001
- 13) Kubota T : A new assay for the analysis of X-chromosome inactivation in carriers with an X-linked disease. Brain Dev 23 Suppl 1: S177-S181, 2001
- 14) 久保田健夫 : Cornelia de Lange 症候群 「小児の症候群」小児科診療 64(増刊号):16, 2001
- 15) 久保田健夫 : インプリンティング遺伝子異常と脳形成異常 「特集／先天性代謝異常と脳形成異常」脳と神経 53: 437-443, 2001
- 16) 久保田健夫 : Borjeson-Forssman-Lehman 症候群 「先天奇形症候群辞典」別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.33, 284-285, 2001
- 17) 久保田健夫 : ゲノムインプリンティングー遺伝子発現制御機構の解明から予防医学へー 「予防医学のミレニアム／ミレニアム医学の方策」医学のあゆみ 197: 1025-1028, 2001
- 18) 久保田健夫 : 奇形症候群と遺伝子診断 小児科臨床 55: 143-147, 2002
- 19) 松村雅世, 日高恵以子, 久保田健夫 : FISH 法による染色体検査法ー特に24 color FISH 法を中心ー月刊 Medical Technology 30: 325-329, 2002
- 20) 久保田健夫 : 肥厚性皮膚骨膜腫症候群 458, 先天性肥厚性爪・多発性毛嚢腫症 459-460, パックマン異形成 461-462, 口蓋咽頭不全 463, Pallister-W 症候群 466, 偽性アミノプテリン症候群 542-543, 偽性13トリソミー症候群 544, 網膜芽細胞腫 579-580, Roberts 症候群 589-590, Simpson-Golabi-Behmel 症候群 638-639, Sjogren-Larsson 症候群 646-647, 14番染色体片親性ダイソミー 778-779, 16番染色体片親性ダイソミー 780-781 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No.34, 先天奇形症候群(下), 2001
- 21) 小牧宏文, 後藤雄一 : ミトコンドリア病の遺伝子診断 小児科診療 64: 1533-1538, 2001
- 22) 小牧宏文, 後藤雄一 : 複合体 I 欠損症 医学のあゆみ 199: 275-276, 2001
- 23) 高嶋幸男, 伊藤雅之 : 脳室上衣下胚層の意義 周産期医学 31: 443-447, 2001
- 24) 加我牧子, 堀口寿広 : 注意欠陥多動障害 (ADHD) をめぐって 医学のあゆみ 197: 556-558, 2001
- 25) 加我牧子 : 自閉症をめぐってー特集にあたってー精神保健研究 47: 3, 2001
- 26) 昆かおり, 加我牧子, 岩崎裕治 : 精神神経科 小児看護 24: 1149-1155, 2001
- 27) 堀口寿広, 加我牧子 : 母親による乳児の表情認知についてー日本版 I FEEL Pictures テストの活用チャイルドヘルス 4: 74-77, 2001

(4) その他

- 1) 久保田健夫, 伊藤雅之, 後藤雄一: 平成13年度 厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業) ゲノム不活化機構の異常に基づく脳発達障害の病態解明と治療法開発の研究 研究成果報告書

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Goto Y, Komaki H, Akanuma J, Murayama K, Hayashi J-I, Nonaka I: Mitochondrial DNA deletion and duplication in human disease and mouse model. The 4th Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies, Paris France, 6.15, 2001
- 2) Goto Y: Mitochondrial DNA deletions. Symposium "Mitochondrial myopathy", AOMC 2001 Interim Meeting, Chiang Mai Thailand, 11.9, 2001
- 3) Nonaka I, Goto Y, Nishino I: Muscle pathology in mitochondrial disorders, Symposium "Mitochondrial myopathy", AOMC 2001 Interim Meeting, Chiang Mai Thailand, 11.9, 2001
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症研究の最近の進歩 東日本小児科学会特別講演, 盛岡, 10.20, 2001
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症 第37回脳のシンポジウム, 松本, 3.17, 2002
- 6) 久保田健夫: DNA メチレーションと疾患 第63回 小児血液腫瘍懇話会, 東京, 1.16, 2002
- 7) 久保田健夫: DNA のメチル化と遺伝病 慶應大学医学部小児科カンファレンス, 東京, 1.30, 2002
- 8) 久保田健夫, 野村 扶, 伊藤雅之, 後藤雄一: DNA メチレーションと神経疾患 第1回メチレーションと小児神経学研究会 (シンポジウム), 東京, 2.13, 2002
- 9) 伊藤雅之: レット症候群 臨床徴候と遺伝子異常の相関: 神経病理, 神経組織化学からみた病態 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.8, 2001
- 10) 加我牧子: 学習障害の医学 第9回南九州小児神経遺伝研究会, 鹿児島, 11.2, 2001

(2) 国際学会

- 1) Kubota T, Nomura Y, Amano K, Oshina K, Yamakawa K, Segawa M, Goto Y: Influence of X-chromosome inactivation on Rett syndrome patients. The American Society of Human Genetics 51th Annual Meeting, San Diego, 10.14, 2001
- 2) Okajima K, Hasegawa T, Kubota T, Seki H, Sugimoto Y, Fukushima Y, Yamaguchi N, Butler MG, LeHeup BP, Membre H, Smith VV, Darby AJ, Stallmach t, Schinzel AA, Malcolm S, Reardon WR, Winter RM: Further delineation of Antler Bixler syndrome. The American Society of Human Genetics 51th Annual Meeting, San Diego, 10.13, 2001
- 3) Wakui K, Toyoda A, Hattori M, Kubota T, Hidaka E, Ishikawa M, Katsuyama T, Sakaki Y, Fukushima Y: A familial 14Mb interstitial deletion of 21q11-q21.3 confirmed by FISH using subregional-specific DNA clones. The American Society of Human Genetics 51th Annual Meeting, San Diego, 10.15, 2001
- 4) Shirane S, Kaga M, Inagaki M, Sata Y: Visual perception in children-deficit / hyperactivity disorder (ADHA): A single sweep analysis of visual P300. Iowa International Clinical Neuropathology Conference, USA 8.9, 2001

(3) 一般学会

- 1) 高橋真紀, 高野亨子, 白石秀明, 和田敬仁, 久保田健夫, 後藤雄一, 山本彩香, 西野一三, 斉藤伸治: Danon 病 1 家系における臨床的, 筋病的, 分子遺伝学的検討 第43回日本小児神経学会総会,

- 岡山, 6.8, 2001
- 2) 須藤 章, 三牧正和, 小牧宏文, 後藤雄一: Leigh 脳症におけるミトコンドリア DNA13513G → A 変異の研究 第43回日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 3) 倉地由季子, 岡 明, 水口 雅, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高嶋幸男: Classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) の遺伝子解析 第43回日本小児神経学会総会, 岡山, 6.9, 2001
 - 4) 冨塚江利子, 後藤雄一, 北 潔: ヒト複合体・(コハク酸-ユビキチン酸化還元酵素) フラボプロテインサブユニット (Fp) の多様性 第24回分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2001
 - 5) 柚木克之, 佐藤 滋, 岩田那由太, 後藤雄一, 林 純一, 富田 勝: mtDNA3271/8344変異下におけるミトコンドリア代謝系の挙動シミュレーション 第24回分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2001
 - 6) 福嶋義光, 久保田健夫, 川目 裕, 玉井真理子: 医学部における遺伝カウンセリング教育 第25回日本遺伝カウンセリング学会, 東京, 5.26, 2001
 - 7) 久保田健夫, 野村芳子, 瀬川昌也, 後藤雄一: Rett 症候群の臨床像に X 染色体不活化が及ぼす影響 第43回日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 8) 加藤光広, 金井雅代, 相馬 収, 田草雄一, 熊田聡子, 木村敏之, 沼倉周彦, 久保田健夫, 早坂清: 皮膚形成障害における DCX 遺伝子の解析 第43回日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 9) 赤星恵子, 深井和吉, 加藤 敦, 永井敏郎, 木実谷哲史, 久保田健夫, Richard A. Spritz: 色素増強を伴った dup(15)(q11.2q14) の症例 第10回 Medical Genetics 研究会, 東京, 6.28, 2001
 - 10) 高橋真紀, 高野亨子, 白石秀明, 和田敬仁, 齊藤伸治, 久保田健夫, 後藤雄一, 山本彩香, 西野一三: Danon 病 1 家系における臨床的, 筋病理学的, 分子遺伝学的検討 第18回 小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.25, 2001
 - 11) 久保田健夫, 野村 扶, 後藤雄一, 野村芳子, 瀬川昌也, 山川和弘, 天野賢治: Rett 症候群における X 染色体不活化パターンと臨床像の関係 日本人類遺伝学会 第46回大会, 大宮, 10.5, 2001
 - 12) 井田知子, 三春範夫, 佐村 修, 原田直樹, 阿部京子, 林谷道子, 久保田健夫, 石井 隆, 新川詔夫: PLP1遺伝子重複にもかかわらず Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の表現型を呈さなかった X 染色体 q22-q23機能的ダイソミー女児の 1 例 日本人類遺伝学会第46回大会, 大宮, 10.3, 2001
 - 13) 竹内さつき, 山田慎二, 水野歴史, 竹内浩一, 塩原正明, 小宮山淳, 坂爪 悟, 福嶋義光, 久保田健夫, 中村尚子, 菅谷紘子, 寺内昭子: 活性型環状 X 染色体を有したターナー症候群の 1 例 第100回日本小児科学会甲信地方会, 甲府, 10.28, 2001
 - 14) 松本 浩, 島津光伸, 石古博昭, 久保田健夫, 山田 修: CpG メチル化検出におけるメチル化特異的 PCR 法の有用性 平成13年度臨床検査普及月間大会, 東京, 11.22, 2001
 - 15) 野村 扶, 工藤伸一, 後藤雄一, 久保田健夫: インプリンティング遺伝子プロモーターに対するメチル化 CpG 結合タンパクの結合 第24回分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 001
 - 16) 一戸明子, 中居淑子, 平山 文, 蜂矢百合子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男: GABA 作動性神経の発達と周産期特異的海馬病変における異常発現 第104回日本小児科学会, 仙台, 4.26, 2001
 - 17) 中居淑子, 武井章人, 伊藤雅之, 大谷恭一, 小林庸次, 成田道彦, 小沢 浩, 水口 雅, 富樫武弘, 高嶋幸男: インフルエンザ脳炎・脳症におけるグリアの反応と DNA 損傷 第104回日本小児科学会, 仙台, 4.26, 2001
 - 18) 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: 新生仔過換気負荷における脳組織酸素代謝率の変化と低体温の影響 第104回日本小児科学会, 仙台, 4.26, 2001
 - 19) 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 bv の病態進展に関する検討 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.8, 2001
 - 20) 岡 明, 倉地由季子, 伊藤雅之, 山本俊至, 難波栄二, 高嶋幸男, 竹下研三: Neuronal ceroid

- lipofuscinosis の病態の解析と診断 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.8, 2001
- 21) 倉地由季子, 岡 明, 水口 雅, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高嶋幸男: Classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) の遺伝子解析 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.8, 2001
 - 22) 今高城治, 山内秀雄, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 江口光興: ヒト海馬における NMDA 型グルタミン酸受容体 NMDAR1サブユニット遺伝子発現の発達の研究 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.8, 2001
 - 23) 小牧宏文, 岩田秀樹, 高橋孝雄, 埜中征哉, 後藤雄一: 新しいミトコンドリア DNA 変異: Leigh 脳症 2例における C11777A 変異の同定 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.9, 2001
 - 24) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: 漢字, 図形課題に対する視覚性事象関連電位 P300の発達の变化 日本小児科学会, 仙台, 5.18, 2001
 - 25) 稲垣真澄, 佐田佳美, 白根聖子, 加我牧子: 精神遅滞児における視覚認知機能障害: 漢字, 図形課題に対する P300の比較検討 日本小児科学会, 仙台, 5.18, 2001
 - 26) 金子真人, 宇野 彰, 春原則子, 加我牧子: 仮名読み書き障害を呈する学習障害児の音読における眼球運動の軌跡—文字—音韻対応に関する検討— 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.9, 2001
 - 27) 佐田佳美, 稲垣真澄, 堀本れい子, 白根聖子, 佐々木匡子, 加我牧子: カテゴリー一致判断課題施行時における N1の発達の变化: 等電位マップおよび双極子追跡法による検討 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 28) 福水道郎, 宮本 健, 佐久間啓, 長澤哲郎, 須貝研司, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 神山潤: 橋梗塞1例の終夜睡眠ポリグラフィ— 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 29) 佐々木匡子, 昆かおり, 稲垣真澄, 加我牧子: 自閉性障害児における耳音響放射の特殊 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.9, 2001
 - 30) 白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 加我牧子: 注意欠陥多動障害児における視覚認知機能: 漢字及び図形課題に対する単一波形 P300の検討 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.9, 2001
 - 31) 花岡 繁, 須貝研司, 和泉美奈, 宮本 健, 福水道郎, 佐々木征行, 加我牧子: 小児神経疾患の flash 刺激による MEG を用いた視機能の評価 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 32) 富士川義直, 須貝研司, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 四宮範明: Benign myoclonus of early infancy の3例 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.9, 2001
 - 33) 高橋純哉, 佐々木征行, 花岡 繁, 福水道郎, 須貝研司, 加我牧子: DPRLA 姉弟例の循環器系自律神経機能評価の試み 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 34) 加我牧子: 小児の高次脳機能検査 日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
 - 35) 花岡 繁, 福水道郎, 佐々木征行, 須貝研司, 加我牧子: 重症児(者)の経管栄養による接種エネルギー量 日本重症心身障害学会, 東京, 9.13, 2001
 - 36) 宇野 彰, 金子真人, 春原則子, 新貝尚子, 狐塚順子, 加我牧子: 流暢型小児失語症例における病巣と発話特徴 第25回 本神経心理学会総会, 神戸, 9.13, 2001
 - 37) 高橋純哉, 須貝研司, 富士川喜直, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 小林悟子: migrating partial seizures in infancy の1例 第35回てんかん学会, 東京, 9.28, 2001
 - 38) 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 須貝研司, 加我牧子: クロバザム追加により高アンモニア血症をきたした1例—バルプロ酸とフェニトイン併用時における追加の危険性 第35回てんかん学会, 東京, 9.27, 2001
 - 39) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 羽鳥誉之, 佐々木匡子, 加我牧子: 意味カテゴリー一致判断課題における事象関連電位の発達の变化 第一報: N100等電位分布図の検討 第31回日本臨床神経生理学学会学術大会, 東京, 11.7, 2001
 - 40) 羽鳥誉之, 稲垣真澄, 佐田佳美, 白根聖子, 堀本れい子, 加我牧子: 意味カテゴリー一致判断課題

における事象関連電位の発達変化 第二報：聴覚性 N400等電位分布図の検討 第31回日本臨床神経生理学会学術大会，東京，11.7，2001

- 41) 白根聖子，稲垣真澄，佐田佳美，羽鳥誉之，佐々木匡子，加我牧子：意味カテゴリー一致判断課題における事象関連電位の発達の变化 第三報：視覚的 N400等電位分布図の検討 第31回日本臨床神経生理学会学術大会，東京，11.7，2001
- 42) 稲垣真澄，白根聖子，羽鳥誉之，佐田佳美，堀本れい子，佐々木匡子，加我牧子：意味カテゴリー一致判断課題における事象関連電位の発達の变化 第四報：後期要請成分等電位分布図の検討 第31回日本臨床神経生理学会学術大会，東京，11.7，2001
- 43) 金子真人，宇野 彰，春原則子，加我牧子：視覚失認を呈した小児2症例の仮名読みの音読過程における眼球運動の軌跡 第25回日本失語症学会総会，12.6，2001

(4) その他

- 1) 小牧宏文，岩田秀樹，高橋孝雄，真島行彦，桒中征哉，後藤雄一：ミトコンドリア DNA の C11777 A 変異は Leigh 脳症の病因であり，Leber 病の病因である G11778A 変異と同じアミノ酸を置換する 第1回日本ミトコンドリア研究会年会，川崎，1.31，2002
- 2) 小牧宏文，深澤俊行，吉田一人，桒中征哉，後藤雄一：Adenine nucleotide translocator-1 (ANT1) 遺伝子変異による常染色体優性遺伝を示す進行性外眼筋麻痺症候群の一家系 第1回日本ミトコンドリア研究会年会，川崎，1.31，2002
- 3) 中田和人，小野朋子，井上貴美子，小倉淳郎，後藤雄一，桒中征哉，林 純一：Mito-mice におけるミトコンドリア間相互作用と病態発現 第1回日本ミトコンドリア研究会年会，川崎，1.31，2002
- 4) 北 潔，富塚江利子，後藤雄一：ヒト複合体・(コハク酸-ユビキチン還元酵素) の多様性 第1回日本ミトコンドリア研究会年会，川崎，2.1，2002
- 5) 小牧宏文，岩田秀樹，高橋孝雄，真島行彦，桒中征哉，後藤雄一：ミトコンドリア DNA の C11777 A 変異は Leigh 脳症の病因であり，Leber 病の病因である G11778A 変異と同じアミノ酸を置換する 第1回日本ミトコンドリア研究会年会，川崎，1.31，2002
- 6) 小牧宏文，深澤俊行，吉田一人，桒中征哉，後藤雄一：Adenine nucleotide translocator-1 (ANT1) 遺伝子変異による常染色体優性遺伝を示す進行性外眼筋麻痺症候群の一家系 第1回日本ミトコンドリア研究会年会，川崎，1.31，2002

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・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳障害の病態解明研究」班会議，東京，11.28，2001
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症の分子治療に関する基盤研究 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議，東京，12.5，2001
- 3) 後藤雄一：脳組織 RRN の研究倫理に関する研究 国立病院・療養所共同臨床研究政策医療分野「脳組織リサーチ・リソース・ネットワーク (脳組織 RRN) を用いた神経・筋疾患の発生機序と治療に関する研究」班会議，東京，1.10，2002
- 4) 後藤雄一：国立精神・神経センター生検 RRN における筋芽細胞の保存状況と今後の課題 厚生労働科学研究費補助金 (脳科学研究)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班会議，東京，1.11，2002
- 5) 後藤雄一，久保田健夫：発達障害疾患の遺伝子診断マニュアルの作成 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，東京，11.28，2001

- 6) 白石一浩, 伊藤雅之, 加我牧子: Proteolipid protein (PLP) 遺伝子が白質形成に及ぼす影響 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, 11.28, 2001
- 7) 稲垣真澄, 昆かおり, 白根聖子, 小林奈麻子, 太田玲子, 加我牧子, 伊藤雅之: 遺伝性難聴マウスにみられた行動異常 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, 11.28, 2001
- 8) 加藤俊一, 柳町徳春, 矢部晋正, 矢部みはる, 松本正栄, 服部欽哉, 清水崇史, 安田由喜治, 井上裕靖, 尾中啓枝, 加我牧子: 造血幹細胞移植を行った副腎白質ジストロフィーの3症例における臨床経過とMRIの変化 厚生労働省「副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究」班会議, 東京, 1.17, 2002
- 9) 小野寺理, 加藤俊一, 加藤剛二, 鈴木泰之, 藤田直人, 宗形光敏, 大橋十也, 衛藤義勝, 小田 慈, 柳町徳春, 加我牧子, 岡本浩一郎, 辻 省次: Serial MRI findings of childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) 厚生労働省特定疾患対策研究事業「副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究」班会議, 東京, 1.17, 2002
- 10) Kaga M, Shirane S, Sasaki K, Horiguchi T, Inagaki M, Hatori T, Nakamura M: Neuropsychological approach to patients with childhood adrenoleukodystrophy. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究」班会議, 東京, 1.17, 2002
- 11) 加我牧子: 発達期における高次脳機能障害の病態解明研究 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費中間・事後評価部会, 東京, 1.25, 2002

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：統合失調症）、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（6月まで）；流動研究員 嶋津 奈（6月より）・櫻井新一郎（6月より）・伊東 卓（2月より）・河野梨香（11月より）；センター研究員 海野麻未；センター研究補助員 栗田雅子；外来研究員 村岡新一郎・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 纈治・三ツ汐洋；客員研究員 梶井 靖（7月より）；研究生 平岡秀一・土田英人・櫻井新一郎（4月まで）。人事異動として、梶井研究員が7月よりウェルファイド創薬研究所（現・三菱ウェルファーマ創薬研究所）に転出し、当部の客員研究員となった。また、嶋津君と伊東君が流動研究員として当部のプロジェクトに参加し、研究生であった櫻井君が6月から流動研究員として採用された。

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た。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。昨年度までに、RNA arbitrarily primed PCR（RAP-PCR）法を用いて、ラット大脳新皮質から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（prt1~3（PCP responsive transcript 1~3）。本年度は、さらにDNAアレイ法により、マウス大脳新皮質からprt4を検出した。prt5はprt1と同様に、薬理的反応の特徴から、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示唆された。また、精神疾患患者におけるprt1ヒト相同遺伝子の変化の解析を継続した。

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mrt1, mrt2, mrt3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、mrt3の解析が進み、1) mRNAの全長に対応するcDNAの構造、2) MAPと同様に逆耐性現象を引き起こすコカインやノミフェンシンによっても発現誘導が生ずること、3) MAPによる大脳新皮質の発現誘導はD1型ドーパミン受容体遮断薬によって抑制されること等が明らかになり、mrt1に続いて逆耐性の形成に関与することが示唆された。一方、昨年度までに明らかにしたmrt1ヒト相同遺伝子のゲノム構造に

ついて、精神疾患患者における変化の解析を継続した。

3) ストレス応答システムの分子機構解明に関する研究

強度のストレスは、PTSD や自殺をはじめ、さまざまな精神障害の発症や再発の誘因あるいは原因となるが、これらの中には治療困難な例が多く、医学的にも社会的にもストレス応答システムの分子機構解明と、精神障害の新しい治療・予防法の開発への応用が急がれている。そこで、ストレス反応性が年齢によって変化すること、自殺率が年齢に比例して増加すること等の現象に注目し、ストレスに応答する脳内のシステムに関する発達神経科学的研究を進めている。すなわち、心理的ストレスと同等と考えられている不安惹起薬で GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン部位の逆アゴニスト FG-7142 (N-methyl-beta-carboline-3-carboxamide) を、種々の年齢のラットあるいはマウスに投与し、発達や加齢にともなって、応答が変化する脳部位やそこで発現する遺伝子を検索している。これまでに、c-fos 遺伝子の発現を指標として、大脳新皮質では不安惹起薬の影響が発達依存的に著しく変化することを明らかにした。さらに、RAP-PCR 法または DNA アレイ法を用い、不安惹起薬投与動物の大脳新皮質において、幼若期、早期成熟期、老年期のいずれかに選択的な発現変化を示す遺伝子を検出し解析中である。

4) 内在性D-セリンの脳における代謝・機能の分子機構解明と精神神経疾患の治療への応用に関する研究

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が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、dsr-2 (D-serine responsive transcript-2) 遺伝子についての解析を行い、mRNA の発現は脳に選択的であり、脳内においてはD-セリンと類似した分布を示すことがわかった。一方、武蔵病院神経内科川井部長のグループと共同で、D-サイクロセリンの小脳失調症治療への応用に関する研究を行った。

Ⅲ. 社会的活動

1) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

西川は前年度に引き続いて、平成12年度からスタートした、厚生労働省精神・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。

2) 脳週間における講演

平成13年4月に武蔵キャンパスレクレーションセンターで開催された、当センターの主催による「第2回世界脳週間参画記念行事」の講演会において西川が講師として協力し、「脳とこころ」との演題で高校生、一般市民等を対象とした講演を行った。

3) 大学・大学院講義

自治医科大学の精神医学系統講義に西川が非常勤講師として協力し、6月に精神分裂病に関する講義を行った。

4) 学術雑誌への投稿論文の査読

西川は、神経科学および精神医学に関係する研究論文を掲載する2種の国際誌(英文誌)においてそれぞれ1編の投稿論文の査読を担当した。

(部長 西川 徹)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yamamoto N, Tomita U, Umino A, Nishikawa T: Uptake of D-serine by synaptosomal P2 fraction isolated from rat brain. *Synapse*, 42: 84-86, 2001
- 2) Yamamoto N, Li QL, Mita S, Morisawa S, Inoue A: Inhibition of thyroid hormone binding to the nuclear receptor by mobilization of free fatty acids. *Horm Metab Res* 33: 131-137, 2001

(3) 総 説

- 1) 車地暁生, 西川 徹: 精神分裂病の神経発達障害仮説から見た新薬開発の可能性. *臨床精神薬理学*, 4: 189-196, 2001
- 2) 山本直樹, 西川 徹: 新たな抗精神病薬開発の未来 特集「抗精神病薬50年のあゆみ」. *Schizophrenia Frontier* 2: 99-106, 2001
- 3) 西川 徹: D 体のアミノ酸が脳ではたらく. *科学* 71: 984-988, 2001
- 4) 西川 徹: 覚醒剤精神病の分子生物学. *Current Insights in Neurological Science* 9: 2-4, 2001
- 5) 柏 淳, 西川 徹: メタアンフェタミン, コカイン 特集1「薬物依存の分子機構」. *脳* 21 4: 30-34, 2001
- 6) 黒田安計, 西川 徹: 覚せい剤による遺伝子発現. *分子精神医学* 2: 31-37, 2002

(4) その他

- 1) 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 海野麻未, 黒田安計, 柏 淳: 逆耐性モデルを用いた覚醒剤精神病における脳障害の分子病態の解明. 厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)「規制薬物の依存及び神経毒性の発現に係わる仕組みの分子生物学的解明に関する研究」平成13年度研究報告書(佐藤光源 編), pp. 26-31, 2002
- 2) 村岡新一郎, 梶井 靖, 平岡秀一, 藤山 航, 海野麻未, 西川 徹: Methamphetamine に発達依存的応答を示す遺伝子の検索と逆耐性現象への関与. *精神薬療基金年報* 34: 34-38, 2001
- 3) 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 梶井 靖, 岩間久行, 村岡新一郎, 桜井新一郎, 嶋津 奈, 西川 徹: 内在性 D-セリンの代謝機構の解明と難治性分裂病症状の治療への応用. *精神薬療基金年報* 34: 185-192, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishikawa T, Kajii Y, Hiraoka S, Umino A, Hashimoto T, Muraoka S, Kuroda Y: Psychotomimetics and the molecular basis of schizophrenia, Session S23 Catecholamine and Neuropsychiatric Disorders. The 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto, 4.4, 2001
- 2) Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T: Possible involvement of neocortical expression of a novel rat gene for a synaptic PDZ molecule, Mrt1B, in stimulant-induced behavioral sensitization, Session S15 Stimulant-Induced Psychosis. The 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto, 4.3, 2001
- 3) 西川 徹: 精神分裂病の分子病態 (2) 「教育講演」第97回日本精神神経学会総会, 大阪, 5.18, 2001
- 4) 西川 徹: 分裂病で発現する遺伝子の研究. 「ゲノムサイエンスと精神医学」第97回日本精神神経学会総会, 大阪, 5.19, 2001

- 5) Nishikawa T: Molecular Neurobiology of Schizophrenia. RIKEN BSI Summer Program, Wako, 7.6, 2001
- 6) 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 藤山 航, 海野麻未, 黒田安計: 覚せい剤による逆耐性現象と mrt 1 遺伝子. 「ここまで進んだ覚醒剤精神病の発症機序—よりよき治療を目指して」ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 東京, 7.14, 2001
- 7) 西川 徹: 精神機能疾患の現在: 分子から画像まで 動物モデル. 新潟神経学夏期セミナー, 新潟, 7.27, 2001
- 8) Nishikawa T: Metabolism and functions of endogenous D-serine. Sanofi-Synthélabo Seminar, Bagneux, 8.7, 2001
- 9) 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 藤山 航, 海野麻未, 黒田安計: 中脳ドーパミンニューロンと精神機能「中脳ドーパミンニューロン: 21世紀における新展開」. 第24回日本神経科学学会・第44回日本神経化学会合同大会 Neuro2001, 京都, 9.27, 2001
- 10) 西川 徹: 精神分裂病モデルにおける遺伝子発現と治療薬の開発. 第11回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 10.30, 2001
- 11) 西川 徹: 分裂病症状の分子機構への発達神経科学的アプローチ. 東京都神経科学総合研究所セミナー, 11.20, 2001
- 12) Nishikawa T: Gene expression in animal models of schizophrenia, Annual Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, 3.22, 2002

(2) 国際学会

- 1) Iwama H, Umino A, Hashimoto A, Takahashi K, Yamamoto N, Nishikawa T: Origin and regulation of extracellular D-serine in the rat brain: an in vivo microdialysis study. 7th International Congress on Amino Acid and Proteins, Vienna, 8.10, 2001
- 2) Yamamoto N, Tsuchida H, Umino A, Tomita U, Takahashi K, Hayashi F, Nishikawa T: Uptake and release of D-serine in rat brain synaptosomes. 7th International Congress on Amino Acid and Proteins, Vienna, 8.10, 2001

(3) 一般学会

- 1) 土田英人, 山本直樹, 梶井 靖, 海野麻未, 福井顕二, 西川 徹: D-セリンによって大脳皮質において誘導される遺伝子 dsr-1 の解析. 第23回日本生物学的精神医学会, 長崎, 4.11, 2001
- 2) 梶井 靖, 戸田重誠, 西川 徹: 成熟ラット海馬における CDCrel-1 septin アイソフォーム (CDCrel-1F / CDCrel-1A) の発現, 第24回日本神経科学学会・第44回日本神経化学会合同大会 Neuro2001, 京都, 9.27, 2001
- 3) 山本直樹, 土田英人, 梶井 靖, 海野麻未, 西川 徹: ラット大脳皮質において D-セリンによって誘導される遺伝子 dsr-1 の解析. 第24回日本神経科学学会・第44回日本神経化学会合同大会 Neuro 2001, 京都, 9.27, 2001

(4) その他

- 1) 西川 徹: 脳とこころ, 第2回世界脳週間参画記念行事, 東京, 4.14, 2001
- 2) 西川 徹: 精神分裂病への分子薬理的アプローチ—病態解明と新しい治療法開発を目指して—, ライフサイエンス技術部会メディカル分科会講演会, 東京, 4.17, 2001
- 3) 西川 徹: 「精神分裂病の分子病態を探る」—病因解明と新しい治療薬開発を目指して—, 和風会

講演会，大阪，8.31，2001

- 4) 西川 徹：分裂病の分子メカニズムを探る．東京精神神経科診療所協会例会，東京，9.8，2001
- 5) 西川 徹：精神神経薬理についての最新情報－NMDA 受容体と内在性 D－セリンからみた分裂病の病態と治療法開発－．2001年抗精神病薬研究会，東京，9.29，2001
- 6) 村岡新一郎，梶井 靖，平岡秀一，藤山 航，海野麻未，西川 徹：Methamphetamine に発達依存的応答を示す遺伝子の検索と逆耐性現象への関与，精神薬療基金平成13年度研究報告会，大阪，12.7，2001
- 7) 山本直樹，土田英人，海野麻未，梶井 靖，岩間久行，村岡新一郎，桜井新一郎，嶋津 奈，西川 徹：内在性 D－セリンの代謝機構の解明と難治性分裂病症状の治療への応用．精神薬療基金平成13年度研究報告会，大阪，12.7，2001

3. 班会議発表

- 1) 村岡新一郎，梶井 靖，黒田安計，平岡秀一，柏 淳，海野麻未，西川 徹：大脳皮質における発達依存的遺伝子発現と精神分裂病の病態．厚生労働省精神・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」平成13年度研究報告会，東京，12.10，2001
- 2) 車地暁生，山本直樹，海野麻未，西川 徹：ストレスへの応答が発達依存的に変化する遺伝子の検索．科学技術振興調整費「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」平成13年度研究報告会，東京，2.8，2002
- 3) 西川 徹，梶井 靖，村岡新一郎，海野麻未，黒田安計，柏 淳：逆耐性モデルを用いた覚醒剤精神病における脳障害の分子病態の解明．厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）「規制薬物の依存及び神経毒性の発現に係わる仕組みの分子生物学的解明に関する研究」平成13年度研究報告会，東京，2.9，2002

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佐藤栄君、鮎川君、節家さん、川村君、佐藤野さん、内田さん、深澤さんが参加した。小坂君の提案した課題が科学技術振興事業団さきがけ研究21に採択され、青木君は科学技術特別研究員に採用された。山田君は理化学研究所脳科学総合研究センターに栄転した。湯田君は任期を終えて帰社し、研究生（旭川医科大学大学院生）の滝澤君は当部において行ったユビキチンシステムに関する研究が認められ母校より学位を授与された。

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；さきがけ研究員 小坂 仁；科学技術特別研究員 青木俊介；流動研究員 李 航，孫 英傑，佐藤栄一；客員研究員 吉田瑞子；外来研究員 和田恵津子，王 玉来，鮎川幸一，西川香里，櫻井省花子，佐藤野衣；外来研究補助員 青木公三子，節家理恵子；研究生 竹田礼子，大澤由記子，竹尾仁良，川村亮一，上地さり，滝澤修一，原洋子；研究見習い生 深澤伸名；センター研究助手 岡本由紀子，志鎌昌子，内田麻由美。

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的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。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) 神経変性疾患の病態解明と治療法開発に関する研究：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引き続き展開した。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。分子生物学，生化学，細胞生物学などの先端科学技術を取り入れ，今年度も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，小坂君を中心に李君，櫻井さん，佐藤野さん，節家さん，西川さん，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た。また，ミレニアムプロジェクトについてこの UCH-L1 遺伝子を中心に SNP 解析を行い，今年度新たに発足したメディカルフロンティアプロジェクトについてはユビキチンシステムを活用した予防・治療法の開発研究を開始した。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：青木俊君を中心に鮎川君，李君，原さん，深澤さんなどが参加した。大阪市立大学木山教授との共同研究で新規神経再生関連遺伝子の細胞・個体レベルでの機能解析の研究を展開したほか，興奮性・抑制性ニューロンの分化メカニズムの解析，神経幹細胞の分化・増殖を制御する薬剤の開発をめざした基盤技術の構築に関する研究などが進行した。
- 3) 神経疾患の新規治療薬の開発・病態生理学的解析：関口室長を中心に竹尾君，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た。また AMPA 受容体機能の低下したトランスジェニックマウスの開発・解析を行った。さらに，関口室長は神経生理学的研究手法を用いてシナプス可塑性の研究を開始し，ジストロフィンの高次脳機能における役割の解明をめざした研究などを行った。また，川村君はセレンに関する研究を展開した。
- 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，佐藤栄君が主に

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，病態機序に係る遺伝子群の抽出と意義付けを目指した研究も進行した。

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岡本，志鎌，内田各研究助手にお礼を申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

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，医薬品機構「タンパク質科学研究による痴呆対策・創薬等推進事業」の研究代表者，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。小坂君は科学技術振興事業団さきがけ研究21「情報と細胞機能」領域の研究者を勤めた。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，九州大学非常勤講師，京都大学非常勤講師，日本神経学会，日本神経化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) Kurihara LJ, Kikuchi T, Wada K, Tilghman SM: Loss of *Uch-L1* and *Uch-L3* leads to neurodegeneration, posterior paralysis and dysphagia. *Hum Mol Genet* 10: 1963-1970, 2001
- 2) Osawa Y, Wang YL, Osaka H, Aoki S, Wada K: Cloning, expression, and mapping of a mouse gene, *Uchl4*, highly homologous to human and *Uchl3*. *Biochem Biophys Res Comm* 283: 627-633, 2001
- 3) Sekiguchi M, Yamada K, Jin J, Hachitanda M, Murata Y, Namura S, Kamichi S, Kimura I, Wada K: The AMPA receptor allosteric potentiator PEPA ameliorates post-ischaemic memory impairment. *Neuroreport* 12: 2947-2950, 2001
- 4) Santo-Yamada Y, Yamada K, Wada K: Posttraining administration of gastrin-releasing peptide improves memory loss in scopolamine- and hypoxia-induced amnesic mice. *Physiol Behav* 74: 139-143, 2001

- 5) Ohinata K, Inui A, Asakawa A, Wada K, Wada E, Yoshikawa M: Proadrenomedullin N-terminal 20 peptides (PAMP) inhibits food intake and gastric emptying in mice. *Peptide* 22: 589-595, 2001
- 6) Aida R, Moriya T, Araki M, Akiyama M, Wada K, Wada E, Shibata S: Gastrin-releasing peptide (GRP) mediates photic entrainable signals to the dorsal subsets of suprachiasmatic nucleus via induction of *period* gene in mice. *Mol Pharmacol* 61: 26-34, 2002
- 7) Yamada K, Santo-Yamada Y, Wada E, Wada K: NMB-R-deficient mouse in the elevated plus maze. *Mol Psychiat* 7: 6, 2002
- 8) Yamada K, Santo-Yamada Y, Wada E, Wada K: Role of bombesin (BN)-like peptides / receptors in emotional behaviour by comparison of three strains of BN-like peptide receptor knockout mice. *Mol Psychiat* 7: 113-117, 2002
- 9) Sun YJ, Maeno H, Aoki S, Wada K: Mouse neurotensin receptor 2 gene (*Ntsr2*): genomic organization, transcriptional regulation and genetic mapping on chromosome 12. *Mol Brain Res* 95: 167-171, 2001
- 10) Ohinata K, Inui A, Asakawa A, Wada K, Wada E, Yoshikawa M: Albutensin A and complement C3a decrease food intake in mice. *Peptide* 27: 127-133, 2002
- 11) Aoki K, Sun YJ, Aoki S, Wada K, Wada E: Cloning, expression and mapping of a gene that is upregulated in adipose tissue of mice deficient in bombesin receptor subtype-3. *Biochem Biophys Res Comm* 290: 1282-1288, 2002

(3) 総説

- 1) 小坂 仁, 和田圭司: ユビキチン・プロテオソーム系と神経細胞死. *医学のあゆみ* 198: 339-343, 2001
- 2) 小坂 仁, 和田圭司: ユビキチンシステムの破綻と神経変性疾患. *Vita* 76: 37-41, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 和田圭司, 小坂 仁, 青木俊介, 王 玉来: ubiquitin-proteasome 系と神経変性, 第42回日本神経学会総会シンポジウム「神経変性疾患の細胞死をめぐって」, 5.12, 2001
- 2) Kanahori Y, Shimada A, Aoki S, Wada K, Noda M: Regulation of P2X receptor by ubiquitin C-terminal hydrolase L1, 第2回九州脳研究シンポジウム, 福岡, 1.25, 2002
- 3) Hagino Y, Sekiguchi M, Harada T, Aoki S, Wada K, Noda M: Heterogeneity of AMPA type of glutamate receptor in rat microglia 第2回九州脳研究シンポジウム, 福岡, 1.25, 2002
- 4) Osaka H, Wang YL, Takada K, Takizawa S, Li H, Sato Y, Nishikawa K, Sun YJ, Sakurai M, Harada T, Hara Y, Kimura I, Noda M, Namikawa K, Kiyama H, Aoki S, Wada K. Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1 mediates ubiquitin stability and function in neurons. The COE International Symposium on Recent Advances in Research for Neurodegeneration Tokyo, 3.6, 2002
- 5) 山田一之: ノックアウトマウスの行動解析—その利点と難点—第65回日本心理学会大会ワークショップ (WS40)「遺伝子と行動」, 筑波, 11.7, 2001
- 6) 山田一之: 分子神経科学の視点から (指定討論) 第13回日本発達心理学会大会ラウンドテーブル (R29)『縦断研究法』の体系化に向けて: 縦断研究の特徴を活かす具体的技術の探求, 東京, 3.27, 2002

(2) 国際学会

- 1) Wada K, Wang YL, Aoki S, Osawa Y, Li H, Takizawa S, Sakurai M, Yuda K, Hara Y, Osaka H: THE *gad* MOUSE: A USEFUL MODEL FOR INVESTIGATING NEURO-DEGENERATION, XIV International Congress on Parkinson's Disease, Helsinki, 7.30, 2001
- 2) Maeno H, Sun YJ, Kiyama H, Wada K: Analysis and characterization of the NTR1 KO mice. Society for Neuroscience, 31st Annual Meeting, San Diego, USA, 11.11, 2001
- 3) Osaka H, Wang YL, Takizawa S, Aoki S, Sakurai M, Li H, Hara Y, Takada K, Noda M, Wada K: Ubiquitin C-terminal hydrolase as a regulator of ubiquitin level. Society for Neuroscience, 31st Annual Meeting, San Diego, USA, 11.11, 2001
- 4) Takizawa S, Wang YL, Osaka H, Yuda K, Sakurai M, Aoki S, Nishikawa K, Sato Y, Wada E, Harada T, Harada C, Takada K, Takeda A, Wada K: Novel function of ubiquitin C-terminal hydrolase and therapeutic trial. Society for Neuroscience, 31st Annual Meeting, San Diego, USA, 11.11, 2001
- 5) Noda M, Hagino Y, Sekiguchi M, Harada T, Wada K: Potentiating effect of PEPA (4-[2-(phenylsulfonyl-amino)ethylthio]-2,6-difluoro-phenoxy-acetamide) on AMPA type of glutamate receptor in rat microglia. Society for Neuroscience, 31st Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13, 2001

(3) 一般学会

- 1) 小川雅文, 川井 充, 重藤寛史, 大矢 寧, 山本敏之, 大石健一, 西川 徹, 和田圭司: サイクロセリンの脊髄小脳変性症への臨床応用. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 2) 山田祐子, 山田一之, 和田圭司, 後藤雄一: 遺伝カウンセリングにおける心理臨床の役割 第43回日本教育心理学会大会, 名古屋, 9.7, 2001
- 3) 山田祐子, 山田一之, 和田恵津子, 和田圭司: ガストリン放出ペプチド (GRP) の記憶改善効果—記憶障害モデルマウスを用いた研究. 第20回日本基礎心理学会大会, 神戸, 9.23, 2001
- 4) 山田一之, 山田祐子, 小坂 仁, 王 玉来, 和田圭司: 2薄束核—軸索変性 (*gad*) マウスの行動解析. 第61回日本動物心理学会大会, 神戸, 9.23, 2001
- 5) 野田百美, 萩野由紀子, 仮浦幸弘, 渋谷佳子, 中西 博, 青木俊介, 和田圭司: ラット・ミクログリアに発現するブラジキニン受容体, 第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会, 京都, 9.28, 2001
- 6) 小坂 仁, 王 玉来, 滝沢修一, 櫻井省花子, 青木俊介, 李 航, 原 洋子, 佐藤野衣, 西川香理, 竹田礼子, 木村一郎, 高田耕司, 野田百美, 和田圭司: Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1の機能と神経変性, 第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会, 京都, 9.28, 2001
- 7) 山田一之, 山田祐子, 和田圭司: ニューロメジンB受容体 (NMB-R) 欠損マウスにおけるストレス性行動変化. 第65回日本心理学会大会, 筑波, 11.7, 2001
- 8) 滝沢修一, 小坂 仁, 王 玉来, 高田耕司, 櫻井省花子, 千葉 茂, 野田百美, 和田圭司: ユビキチンC末端水分解酵素1型の機能解析 I: 基質・相互作用蛋白の同定, 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2001
- 9) 王 玉来, 小坂 仁, 高田耕司, 佐藤野衣, 孫 英傑, 李 航, 青木俊介, 櫻井省花子, 原 洋子, 木村一郎, 西川香理, 竹田礼子, 野田百美, 濤川一彦, 木山博資, 和田圭司: ユビキチンC末端水分解酵素1型の機能解析 II: 神経系におけるユビキチン量の制御, 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2001

- 10) 小坂 仁, 王 玉来, 滝沢修一, 高田耕司, 佐藤野衣, 原田高幸, 原田知加子, 千葉 茂, 野田百美, 和田圭司: ユビキチン C 末端水解酵素 1 型の機能解析Ⅲ: ユビキチン化・ユビキチン依存性蛋白分解への影響, 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2001
- 11) 佐藤野衣, 湯田和洋, 小坂 仁, 王 玉来, 滝沢修一, 大澤由記子, 千葉 茂, 野田百美, 和田圭司: ユビキチン C 末端水解酵素 1 型の蛋白導入治療, 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2001
- 12) 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
- 13) 野田百美, 和田圭司: パーキンおよび脱ユビキチン化酵素の過剰発現による ATP 受容体の修飾, 第12回日本病態生理学会, 松山, 1.26, 2002
- 14) 和田圭司, 野田百美: 脱ユビキチン化酵素によるユビキチンの安定化と神経変性・神経伝達, 第12回日本病態生理学会, 松山, 1.26, 2002
- 15) 山田一之: ボンベシン様ペプチド受容体欠損マウスにおける社会行動と攻撃行動 第2回「動物行動の遺伝学」研究会, 三島, 3.7, 2002

(4) その他

- 1) 山田一之: ボンベシン様ペプチド受容体欠損マウスの行動解析 —行動解析の意義と可能性— 理化学研究所脳科学総合センター先端技術開発センター講演会, 和光, 7.6, 2001

3. 班会議発表

- 1) 王 玉来, 小坂 仁, 佐藤野衣, 和田圭司: ユビキチンシステムの補正による神経軸索の再生. 厚生労働省精神・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13年度班会議, 東京, 11.28, 2001
- 2) 関口正幸, 山田一之, 吉田瑞子, 王 玉来, 小坂 仁, 和田圭司: 神経・筋疾患モデルマウスの記憶障害 -mdx マウスと gad マウスを用いた研究 - 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班平成13年度班会議, 東京, 12.5, 2001
- 3) 前野浩巳, 孫 英傑, 山田一之, 和田圭司: 高親和性 Neurotensin 受容体遺伝子欠損マウスにおけるストレス感受性について. 厚生労働省精神・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13年度班会議, 東京, 12.10, 2001
- 4) 青木俊介, 李 航, 原 洋子, 木山博資, 和田圭司: 新規神経再生関連遺伝子の機能解析. 厚生労働省精神・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13年度班会議, 東京, 12.14, 2001
- 5) 青木俊介, 広川貴次, 鮎川幸一, 和田圭司: 新しい神経幹細胞の増殖・分化制御系の開発をめざした研究. 厚生労働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13年度班会議, 東京, 1.25, 2002
- 6) 山田一之, 山田祐子, 前野浩巳, 孫 英傑, 和田恵津子, 滝沢修一, 和田圭司: ストレス性精神障害モデルマウスの開発 文部科学省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13年度班会議, 東京, 2.8, 2002
- 7) 和田圭司: 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の紹介. 厚生労働省精神・神経疾患委託費神経疾患合同研究班平成13年度班会議, 東京, 2.16, 2002
- 8) 節家理恵子, 小坂 仁, 和田圭司: 「コンフォメーション病」: 原因蛋白質に対する特異的分子シャペロンの検出と治療への戦略. 医薬品機構「タンパク質科学研究による痴呆対策・創薬等推進事業」平成13年度研究発表会, 大府, 3.20, 2002

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, Mohamed A Elwan (6/1~9/30), 荒井康裕
(~6/30), 大杉圭子(11/1~), 原 嘉信(1/1~)

(併任研究員) 大槻泰介, 奥山虎之, 絵野沢伸, 佐々木征行, 仲間秀幸(11/1~), 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) 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, 五十嵐康一, 岩崎 聡, 内田彩子, 江添隆範, 大川英徳, 小川幸恵, 荻野郁子, 小俣 理, 垣下浩二, 柿沼健一(12/1~), 金澤直美, 久保田はるか, 小林奈麻子(8/1~), 城間直秀, 神保 敦, 仲間秀幸(~10/31), 堀越嗣博, 松浦恵子, 宮本健, 安井 舞, 山田一登

(センター研究員) 浦瀬香子, 大杉圭子(~10/31), 神谷貞浩(1/1~), 島崎由美子, 平井直也(12/1~), 立野由起子

(センター研究助手) 小島木綿子, 蓮見悠子(6/1~)

(研究雇用者) 犹館和子, 小今井恵子, 小林真樹子(6/1~), 成田純子, 蓮見悠子(~5/31), 平井直也(10/1~)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 羊膜細胞移植の再生医療への応用研究：

過去10年間の羊膜細胞に関する研究により、羊膜細胞は多機能および多分化能を保持していることを証明してきた。動物モデルを用いた羊膜細胞の移植実験により、種々のモデル動物において移植細胞の治療効果が判明した。さらに最近、羊膜細胞に幹細胞が存在することを証明し、細胞移植による再生医療の研究を進めている。

2) 遺伝性代謝異常症の病態の解明と治療法の開発：

Acid maltase 欠損症, HHH 症候群, Alexander 病, van der Knaap 病などの遺伝性代謝異常症における分子遺伝学的病態の解析を行った。また Acid maltase 欠損症の遺伝子治療を目指し、ノックアウトマウスへの遺伝子導入を各種 serotype の AAV ベクターを用い行い、それらの効率を比較した。またアミノグリコシド系抗生物質のナンセンス変異読み飛ばし効果を本疾患の治療に応用することを考え培養線維芽細胞を用い検討した。

3) 神経・筋疾患における細胞死の分子機構の解析：

変性タンパクおよび異常タンパクの蓄積は IRE, ATF6, PERK などのストレスセンサーを介して、Bip などのシャペロンを up-regulation し、JNK の活性化を引き起こす。しかし正常の折り畳み構造や、ユビキチン/プロテアゾーム分解系である ERAD により変異蛋白が処理できない場合、過剰の ER ストレスを引き起こし、細胞死を誘導する。この ER ストレスによる細胞死におけるカスパーゼカスケード活性化の機構は不明であった。ER ストレスによりマウスカスパーゼ12が活性化すること

から、活性化に必要と考えられる切断部位 D318および D341の切断点に特異的に反応する抗体12D318,12 D341抗体を作成し、ER ストレスによる細胞死におけるカスパーゼ12の活性化機構を解析した。マウスカスパーゼ12の過剰発現によるオートプロセッシングでは D318で切断されたのに対し、糖鎖修飾阻害剤（ツニカマイシン）を用いた ER ストレスでは D318部位と D341の部位でプロセッシングされていることが明らかとなった。また、神経変性疾患の原因となるポリグルタミン凝集が細胞質や核内でおこると、ER ストレスが誘導され、ER に局在するシャペロンである Bip や細胞死に関連する CHOP の発現が増大し、JNK の活性化がおこり、カスパーゼ12が活性化されることが明らかとなった。ポリグルタミン凝集ではカスパーゼ 8 が共凝集とともに活性化することが神経細胞死の原因と考えられていたが、カスパーゼ 8 の活性化は必ずしも細胞死と一致しないことから、別の細胞死の経路の存在が示唆されていた。カスパーゼ12の活性化はカスパーゼ 8 と異なり、ポリグルタミン凝集の外で活性化されることから、カスパーゼ 8 とは明らかに異なった経路で活性化されていると考えられる。ポリグルタミン凝集による ER ストレスの誘導とそれともなうカスパーゼ12の活性化がポリグルタミン凝集により神経細胞死に関連している可能性が考えられた。

(部長 桜川 宣男)

Ⅲ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Takahashi S, Ohsugi K, Naganawa Y, Yamamoto T, Shiomi M, Sakuragawa N: A novel approach to ex vivo gene therapy for familial hypercholesterolemia using human amniotic epithelial cells as a transgene carrier. *Tohoku J Exp Med* 193: 279-292, 2001
- 2) Matsuura K, Terada S, Koyano S, Miyajima T, Hoshika A, Sakuragawa N: Synthesis and release of erythropoietin by human amniotic epithelial cells. *J of Tokyo medical University* 59:38-44, 2001
- 3) Kosuga M, Takahashi S, Tanabe A, Fujino M, Li X-K, Suzuki S, Yamada M, Kakishita K, Ono F, Sakuragawa N, Okuyama T: Widespread distribution of adenovirus-transduced monkey amniotic epithelial cells after local intra-cerebral injection: Implication for cell-mediated therapy for lysosome storage disorders. *Cell Transplant*.10: 435-9, 2001
- 4) Nakajima T, Enosawa S, Mitani T, Li X-K, Suzuki S, Amemiya H, Koiwai O, Sakuragawa N: Cytological examination of rat amniotic epithelial cells and cell transplantation to the liver. *Cell Transpl* 10: 423-427, 2001
- 5) Ohkawa H, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Sato K: Amniotic epithelial cells transform into neuron-like cells in the ischemic brain. *Neuroreport* 21: 4003-4007, 2001
- 6) Elwan MA, Sakuragawa N: Uptake of dopamine by cultured monkey amniotic epithelial cells. *Eur J Pharmacol*. 25: 205-208, 2002
- 7) Koyano S, Fukui A, Uchida S, Yamada K, Asashima M, Sakuragawa N: Synthesis and release of activin and noggin by cultured human amniotic epithelial cells. *Development, Growth and Differentiation*. 44: 103-112, 2002
- 8) Miyamoto T, Kanazawa N, Kato S, Kawakami M, Inoue Y, Kuhara T, Inoue T, Takeshita K, Tsujino S: Diagnosis of Japanese patients with HHH syndrome by molecular genetic analysis: a common mutation, R179X, *J Hum Genet* 46: 260-262, 2001
- 9) Shiroma N, Kanazawa N, Izumi M, Sugai K, Fukumizu M, Sasaki M, Hanaoka S, Kaga M,

- Tsujino S: Diagnosis of Alexander disease in a Japanese patient by molecular genetic analysis, J Hum Genet 46: 579-582, 2001
- 10) Miyamoto T, Kanazawa N, Hayakawa C, Tsujino S: A novel mutation, P126R, in a Japanese patient with HHH syndrome, Pediatr Neurol 26: 65-67, 2002
- 11) 大矢 寧, 森田浩之, 小川雅文, 桒中征哉, 辻野精一, 川井 充: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー類似の筋罹患分布を示した成人型酸性マルターゼ欠損症の1例. 臨床神経学 41:390-396, 2001
- 12) Urase K, Soyama A, Fujita E, Momoi T: Expression of RA175 mRNA, a new member of the immunoglobulin superfamily, in developing mouse brain. Neuroreport 12: 3217-3221, 2001
- 13) Fujita E, Egashira J, Urase K, Kuida K, Momoi T: Caspase-9 processing by caspase-3 via a feedback amplification loop in vivo. Cell Death Differ 8: 335-344, 2001
- 14) Takahashi K, Kamiya K, Urase K, Suga M, Takizawa T, Mori H, Yoshikawa Y, Ichimura K, Kuida K, Momoi T: Caspase-3 deficiency induces hyperplasia of supporting cells and degeneration of sensory cells resulting in the hearing loss. Brain Res 894: 359-367, 2001

(2) 著 書

- 1) 桜川宣男: 小児神経診察法. ダイナミック神経診断学 柴崎 浩他編. 西村書店, pp,21-27, 2001

(3) 総 説

- 1) 辻野精一: 先天性糖代謝異常性ミオパチー (筋糖原病): 概論 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 5-7, 2001
- 2) 辻野精一: 筋ホスホリラーゼ欠損症 (McArdle 病) 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 14-19, 2001
- 3) 辻野精一: ホスホリラーゼキナーゼ欠損症 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 17-19, 2001
- 4) 辻野精一: グリコーゲン脱分枝酵素欠損症 (Forbes-Cori 病) 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 20-22, 2001
- 5) 辻野精一: グリコーゲン分枝酵素欠損症 (Andersen 病) 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 23-24, 2001
- 6) 辻野精一: アルドラーゼ A 欠損症 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 35-36, 2001
- 7) 辻野精一: 筋ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 41-42, 2001
- 8) 宮本 健, 辻野精一: 酸性マルターゼ欠損症 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 8-13, 2001
- 9) 小林恵子, 辻野精一: Canavan 病 (aspartoacylase 欠損症) 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 骨格筋症候群, 118-121, 2001
- 10) 辻野精一, 宮本 健, 金澤直美: ミトコンドリアオルニチントランスポーター欠損症 (HHH 症候群) の分子遺伝学に関する研究 日本臨床 59: 2278-2284, 2001
- 11) 藤田恵理子, 桃井 隆: ビタミン A と細胞死 細胞, 34: 16-19, 2000

2. 学会発表

(2) 国際学会

- 1) Tsujino S, Miyamoto T, Kanazawa N: Aminoglycoside antibiotics ameliorate exon skipping associated with a nonsense mutation. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, U.S.A., 10.14, 2001
- 2) Miyamoto T, Kanazawa N, Kato S, Kawakami M, Inoue T, Takeshita K, Yoshida I, Hayakawa C, Tsujino S: A common mutation and a novel mutation in the ORNT1 gene of Japanese patients with mitochondrial ornithine transporter deficiency (HHH syndrome). Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, U.S.A., 10.14, 2001
- 3) Shiroma N, Kanazawa N, Izumi M, Sugai K, Fukumizu M, Sasaki M, Hanaoka S, Kaga M, Tsujino S: Antemortem diagnosis of Alexander disease in a Japanese patient by molecular genetic analysis. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, San Diego, U.S.A., 10.14, 2001

(3) 一般学会

- 1) 桜川宣男, 大杉圭子, 内田彩子: ヒト羊膜間葉細胞における nestin 陽性細胞の同定と神経幹細胞の検討 第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会, 京都, 9.26-28, 2001
- 2) 児矢野聡, 福井彰雅, 内田彩子, 山田一登, 浅島 誠, 桜川宣男: ヒト羊膜上皮細胞 (HAEC) の actovin と noggin の合成・分泌能について 第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会, 京都, 9.26-28, 2001
- 3) M. Elwan, 桜川宣男: サル羊膜細胞のドーパミン取込み 第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会, 京都 9.26-28, 2001
- 4) 堀越嗣博, 小林真樹子, 桜川宣男, Douglas C Hixon: ラット羊膜における Cell-CAM 105の発現 第46回日本人類遺伝学会, 大宮, 10.3-5, 2001
- 5) 児矢野聡, 大杉圭子, 桜川宣男: ヒト羊膜の上皮細胞および間葉系細胞の免疫原性について 第46回日本人類遺伝学会, 大宮, 10.3-5, 2001
- 6) 小須賀基道, 田辺亜希子, 山田政夫, 奥山虎之, 垣下浩二, 小野文子, 高橋 悟, 桜川宣男: リソゾーム蓄積症の治療を目的とした遺伝子導入サル羊膜細胞の脳内移植法の検討 第46回日本人類遺伝学会, 大宮, 10.3-5, 2001
- 7) 大杉圭子, 相田友紀, 仲間秀幸, 長縄康範, 桜庭 均, 伊達 勲, 奥山虎之, 桜川宣男: 遺伝子導入カプセル化細胞によるライソゾーム病への治療研究 第44回日本先天代謝異常学会, 福岡, 11.8-10, 2001
- 8) 辻野精一, 宮本 健, 水上浩明, 小澤敬也, Nina Raben: AAV ベクターを用いた acid maltase 遺伝子導入の検討 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 9) 宮本 健, 金澤直美, 辻野精一, 井上岳彦, 竹下研三, 加藤繁夫, 川上正人: HHH 症候群の遺伝子解析 (第2報): 高頻度変異 R179X 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2001
- 10) 金澤直美, 宮本 健, 斉藤豊和, 辻野精一: Mitochondrial ornithine transporter 遺伝子 ORNT1 のホモログである無イントロン遺伝子 ORNT2の同定と発現 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2001
- 11) 宮本 健, 早川知恵美, 井上岳彦, 竹下研三, 辻野精一: 日本人ミトコンドリアオルニチントランスポーター欠損症 (HHH 症候群) の新規および高頻度遺伝子変異 第43回日本小児神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
- 12) 金澤直美, 井原健二, 斉藤豊和, 辻野精一: Acid maltase 遺伝子新規ナンセンス変異とアミノグリコシド系抗生物質の読み飛ばし効果の検討 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 11.8, 2001

- 13) 城間直秀, 金澤直美, 和泉美奈, 須貝研司, 福水道郎, 佐々木征行, 花岡 繁, 加我牧子, 辻野精一: 日本人 Alexander 病の遺伝子解析による診断 第44回日本先天代謝異常学会, 久留米, 11.8, 2001
- 14) 桃井 隆, 浦瀬香子, 藤田恵理子, 祖山晃子: 新規免疫イムグロブリンスーパーファミリーに属する RA175/ TSLC1の脳での発現と機能 第24回日本神経科学学会・第44回日本神経化学学会合同大会, 京都, 9.26, 2001
- 15) 藤田恵理子, 高鹿依子, 杭田慶介, 米原 伸, 桃井 隆: ポリグルタミン凝集とカスパーゼ12活性化 第24回日本神経科学学会・第44回日本神経化学学会合同大会, 京都, 9.27, 2001
- 16) 浦瀬香子, 藤田恵理子, 祖山晃子, 桃井 隆: 新規免疫イムグロブリンスーパーファミリーに属する RA175/ TSLC1の上皮組織形成における発現と局在 第13回日本レチノイド研究会学術集会, 東京, 11.9, 2001
- 17) 神保 敦, 藤田恵理子, 大西純一, 桃井 隆: レチノイン酸による P19EC 細胞分化過程におけるオリゴ糖転移酵素サブユニット b の発現促進と ER ストレスによる細胞死 第13回日本レチノイド研究会学術集会, 東京, 11.9, 2001
- 18) 浦瀬香子, 藤田恵理子, 祖山晃子, 桃井 隆: 免疫イムグロブリンスーパーファミリーに属する RA175/ TSLC1の上皮組織形成における発現と局在 第24回日本分子生物学会, 横浜, 12.9, 2001
- 19) 藤田恵理子, 田村 梓, 辻 弓子, 浦瀬香子, 日比野利彦, 桃井 隆: 表皮最終分化(角化)におけるカスパーゼ-14活性化と細胞死 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2001
- 20) 高鹿依子, 藤田恵理子, 神保 敦, 杭田慶介, 米原 伸, 桃井 隆: Polyglutamine aggregates stimulates activation of caspase-12 apoptotic pathway via stress signal. 第24回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2001
- 21) 神保 敦, 藤田恵理子, 大西純一, 桃井 隆: ER ストレスによるカスパーゼ12活性化の分子機構 第24回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2001

3. 班会議発表

- 1) 辻野精一: acid maltase 欠損症の分子遺伝学的病態の解明と遺伝子治療を目指した研究 厚生労働省特定疾患対策研究事業: ライソゾーム病研究班班会議, 東京, 9.23, 2001
- 2) 辻野精一, 水上浩明, 小澤敬也, 前田 寧, 木村 円, 内野 誠, 塚原俊文, 荒畑喜一: 代謝性および核膜蛋白欠損性筋疾患に対する遺伝子治療の研究 厚生労働省精神・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, 2001
- 3) 桃井 隆: 厚生労働省精神・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, 12.7, 2001
- 4) Momoi T: Brain isoform of dysferlin and apoptosis. 厚生労働省精神・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」Small Group Workshop “A Small Group Workshop on Dysferlinopathy”, 東京, 12.14, 2001

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

疾病研究第6部はアルツハイマー病を中心に研究を行っている。平成13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,
- (流動研究員) Gyorgy Fazekas, Endre Dobo, 清水透子, 三田 洋, Xu Wen
- (外来研究員) 棚橋 浩, 武田和也, Madepalli Lakshmana, 渡辺哲史
- (併任研究員) 朝田 隆, 遠藤真澄, 大西 隆
- (研究生) 崔 得華
- (派遣研究助手) 下地公子
- (研究助手) 下佐洋子, 真野登美子, 澤田正義, 加固貴美子, 立迫実千緒, 東谷市子

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

文部科学省の先端脳において、脳の老化促進因子の探索を中心に研究を進めた。特に、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種であるグリピカン-1がA β との結合性を有し、ヒト脳のDIGと呼ばれる膜分画に存在しており、アルツハイマー病の病態に重要な因子である事を見出した。また、ミレニアムプロジェクト(ヒトゲノム)において孤発性アルツハイマー病患者と対象者の間で候補遺伝子のSNPs解析を行い、Fe65L2の多型と早発性ADの相関を見出した。厚生労働省脳科学研究では細胞内A β の定量分析法の確立、細胞内A β 結合因子の検索、APP(アミロイド前駆体タンパク)のカスパーゼによる切断のA β 生成に及ぼす影響などの研究を行った。厚生労働省メディカルフロンティアプロジェクトが今年度よりスタートした。プレセニン1(PS1)変異特異的に発現低下する新規遺伝子に関して、その遺伝子産物の機能、アルツハイマー病態への関与について検討した。また、家族性脳血管痴呆の一つCADASILの原因遺伝子Notch3の変異が疾患を引き起こすメカニズムをin vitro, in vivoで解析した。さらに、アルツハイマー病の新しい治療法としてアデノウイルスベクターを用いるワクチン療法の開発研究を行った。

2) その他

多発性硬化症の原因解明、予防法開発を目的としてモデル動物を用いた研究を行い、特にNK細胞がSJL/Jマウスの自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の発病、経過を調節する作用がある事を示した。また、オリゴヌクレオチドがEAEの発症に及ぼす影響のメカニズムについて検討し、興味ある結果を得た。

III. 社会的活動

田平は平成13年4月より国立療養所中部病院長寿医療研究センター長となり、当部を兼任する事となった。国際学会の招待講演などにおいて研究成果を発信するとともに、一般市民を対象とした特別講演・テレビ出演において痴呆の予防法などの解説を行い、好評であった。さらに北海道・山形・九州大学医学部の非常勤講師として専門教育にも貢献した。

(部長 田平 武)

IV. 研究業績

1. 論文

(1) 原著

- 1) Kowalska A, Asada T, Arima K, Kumakiri C, Kozubski W, Takahashi K, Tabira T: Genetic analysis in patients with familial and sporadic frontotemporal dementia: Two tau mutations in only familial cases and no association with apolipoprotein e4. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 12: 387-392, 2001
- 2) Tanahashi H, Tabira T: Three novel alternatively spliced isoforms of the human beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE) and their effect on amyloid beta-peptide production. *Neurosci Lett* 307: 9-12, 2001
- 3) Chui DH, Dobo E, 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 β 42 labeling. *J Alzheimer's Disease* 3: 231-239, 2001
- 4) Araki W, Yuasa K, Takeda S, Takeda K, Shirotani K, Takahashi K, Tabira T: Pro-apoptotic effect of presenilin2 (PS) overexpression is associated with downregulation of Bcl-2 in cultured neurons. *J Neurochem* 79: 1161-1168, 2001
- 5) Miyamoto K, Kowalska K, Hasegawa M, Tabira T, Takahashi K, Araki W, Akiguchi I, Ikemoto A: Familial frontotemporal dementia and parkinsonism with a novel mutation at an intron 10 + 11-splice site in the tau gene. *Ann Neurol* 50: 117-120, 2001
- 6) Tabira T: Clonidine's return: cautions from Japan. (letter to the editor) *Science* 292: 2251, 2001
- 7) Nakagaki K, Nakagaki K, Takahashi K, Schols D, De Clercq E, Tabira T: CXCR4 is the primary receptor for feline immunodeficiency virus in astrocytes. *J Neurovirol* 7: 487-492, 2001
- 8) Koirala TR, Nakagaki K, Ishida T, Nonaka S, Morikawa S, Tabira T: Decreased expression of MAP-2 and GAD in the brain of cats infected with feline immunodeficiency virus. *Tohoku J Exp Med* 195: 141-151, 2001
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Kogure D, Kunihiro T, Uema T, Nishikawa M, Kitayama N, Asada T, Uno M: Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *Am J Neuroradiol* 22: 1680-1685, 2001
- 12) Mann DMA, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, Iwatsubo T, Familial Alzheimer's Disease Study Group (Arango J, Bird T, Van C Broeckhoven, Brooks W, Brown R, Cairns N, Cras P, Ellison D, Haltia M, Li K, Jorgensen A, Krill J, Lantos P, Lippa C, Martins R, Nochlin D, Pollen D, Rosenberg C, Mrossor M, Tabira T): Amyloid angiopathy and variability in amyloid beta deposition is determined by mutation position in presenilin-1-linked Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 158: 2165-2175, 2001
- 13) Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Tabira T: Effect of chronic stress on cholinergic transmission in rat hippocampus. *Brain Res* 915: 108-11, 2001
- 14) Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, Payami H, Sadovnick A, Nochlin D, Tabira T, Trojanowski

JQ, Borson S, Galasko D, Reich S, Quinn B, Schellenberg G, Bird TD: Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. Arch. Neurol. 58: 383-387, 2001

- 15) Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Tabira T: Chronic stress impairs rotarod performance in rats: Implications for depressive state. Pharmacology Biochemistry & Behavior 71: 79-84, 2002

(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 Birkhauser Verlag, pp209-216, 2001
- 2) 田平 武: アルツハイマー病の発症機序 杉田秀夫他監修 神経・筋疾患の最新医療 先端医療技術研究所 pp92-97, 2001
- 3) 田平 武: 家族性血管性痴呆の原因 - CADASIL - 東儀英夫編集 別冊医学のあゆみ 脳血管障害医歯薬出版株式会社 pp50-53, 2001
- 4) 田平 武: 第17染色体連鎖パーキンソニズムを伴う前頭側頭型痴呆 中井利昭他編集 遺伝子検索早わかり事典 中外医学社 pp68, 2001

(3) 総 説

- 1) 田平 武, 崔 得華: 細胞の外と中のA β Dementia Japan 15: 1-7, 2001
- 2) 田平 武: 家族性アルツハイマー病 最新医学 56: 1571-1578, 2001
- 3) 田平 武: アルツハイマー病研究の進歩 日本老年医学会雑誌 38: 723-734, 2001
- 4) 田平 武: 老人斑アミロイド 朝長正徳, 齋藤洋編, 老人性痴呆症と治療薬(普及版) シーエムシー 57-63, 2001
- 5) 田平 武: 第17染色体にリンクする frontotemporal dementia 神経内科 55: 111-115, 2001
- 6) 田平 武: 自律神経と免疫 田中雅美, 湯浅龍彦編集 別冊医学のあゆみ 21世紀の神経免疫学 (医歯薬出版株式会社) 13: 2001
- 7) 田平 武: アルミニウムと健康「アルミニウムと健康」連絡協議会 NEWS LETTER 8: 2001
- 8) 田平 武: 開発進むアルツハイマー病の根治療法 バランスよい食事と運動でできる予防 老健 12: 2001
- 9) 荒木 亘: アルツハイマー病 Vita 19: 32-36, 2002
- 10) 田平 武: 家族性痴呆症 -最近の知見- 老年期痴呆研究会誌 12: 33-36, 2001
- 11) 渡辺哲史, 田平 武: アルツハイマー病の動物モデルの開発とその現状 脳と神経 53: 809-820, 2001
- 12) 渡邊 淳, 田平 武: 神経変性疾患研究の最前線 分子病態と治療に向けて Molecula Medicine 38: 1228-1234, 2001
- 13) 山田治来, 保田 雄, 小島居聡, 高橋慶吉, 田平 武, 砂田芳秀: Notch 3 遺伝子に新たなミスセンス変異をみとめた CADASIL の1例-禿頭と腰椎椎間板ヘルニアの合併について-. 臨床神経学 41: 144-146, 2001
- 14) 田平 武: 手が届くところまできたアルツハイマー病の完治薬 治療 84: 143-145, 2002

2. 学会発表

- (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 田平 武：痴呆ということ 一人の往く道— 第42回日本神経学会総会公開市民講座，東京，5.13, 2001
- 2) 田平 武：アルツハイマー病の基礎から臨床へ 第12回日本老年医学会東海地方会 特別講演，名古屋，9.22, 2001
- 3) 田平 武：痴呆研究の最前線 第2回脳神経核医学研究会シンポジウム，金沢，10.19, 2001
- 4) 田平 武：多発性硬化症の治療の現況と最近のトピックス 多発性硬化症学術講演会，宇部，10.20, 2001
- 5) 田平 武：ぼけ予防と医療・介護費用の抑制効果「ぼけ予防と介護保険」(財)ぼけ予防協会／毎日新聞社，埼玉，10.29, 2001

(2) 国際学会

- 1) Tabira T, Chui DH, Araki W, Dobo E : Presenilin mutations and pathogenesis of Alzheimer's disease (Symposium). 5th International Congress on Progress In Alzheimer's and Parkinson's disease. Kyoto, 4.1, 2001
- 2) Takeda K, Araki W, Tabira T : The effect of caspase cleavage of amyloid precursor protein on the production of amyloid beta-protein. Ivid Kyoto, 4.4, 2001
- 3) Watanabe N, Araki W, Tabira T : Identification of A β binding heparan sulfate proteoglycan(s) in human brain. Ivid Kyoto, 4.4, 2001
- 4) Araki W, Yuasa K, Takeda S, Takeda K, Shirovani K, Takahashi K, Tabira T : Involvement of presenilin 2 in neuronal cell death. Ivid Kyoto, 4.5, 2001
- 5) Tabira T, Hara H, Fazekas G: Identification of astrocyte-derived genes that induce apoptosis of autoreactive T cells. 6th International Congress on Neuroimmunol. Edinburgh, 9.6, 2001
- 6) Tabira T: Balo's Concentric Sclerosis. The 1st Krea-Japan MS Symposium. Seoul Korea, 12.15, 2001
- 7) Tabira T: CADASIL in Japan and processing of Notch3 in transfected cells. Second International Congress on Vascular Dementia. Salzburg, 1.26, 2002
- 8) Tabira T: Molecular genetics of Aging and Dementia. The Ninth International Conference: Peace through Mind / Brain Science. Hamamatsu, 1.31, 2002

(3) 一般学会

- 1) 原 英夫, 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42回日本神経学会総会，東京，5.12, 2001
- 2) 荒木 亘, 武田和也, 田平 武： β アミロイド前駆体蛋白のカスパーゼ切断と β 蛋白生成の関連性 第42回日本神経学会総会，東京，5.13, 2001
- 3) 荒木 亘, 武田和也, 渡辺哲史, 田平 武：プレセニン1複合体の生化学的分析 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会，京都，9.27, 2001
- 4) 鷺見幸彦, 中村昭範, 山田孝子, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 田平 武：顔認知関連誘発脳磁界に対する反復刺激の影響 第20回日本痴呆学会，三重，10.5, 2001
- 5) 飯島正明, 田平 武, 稲垣卓司, 堀口 淳：FTDP-17(S305N)におけるアポトーシスの免疫組織化学検討 第20回日本痴呆学会，三重，10.5, 2001
- 6) 田平 武：CADASIL. シンポジウム 脳血管障害の分子生物学 第33回日本動脈硬化症学会，東京，6, 2001

- 7) 田平 武 : CADASIL の臨床と病理 アルツハイマー病の血管因子に関する研究会 京都 9.1, 2001
- 8) 崔 得華, 田平 武, 中山 宏, 黒田重利, 卷淵隆夫, 有馬邦正, 川勝 忍, 高島明彦 : Cotton Wool Plaques 型 Alzheimer 病脳組織における A β 陽性神経細胞の分布について 第20回日本痴呆学会, 三重, 10.4, 2001
- 9) 渡辺哲史, 荒木 亘, 崔 得華, 田平 武 : ヒト脳に存在する A β 結合性ヘパラン硫酸プロテオグリカンの同定 第20回日本痴呆学会, 三重, 10.4, 2001
- 10) 清水透子, 原 英夫, 松石豊次郎, 二瓶健二, 高須俊明, 三木健司, 吉岡博, 目方英輔, 田平 武 : 亜急性硬化性全脳炎における髄液中抗 CD9抗体の病的意義 第14回日本神経免疫学会, 東京, 2.7, 2002

(4) その他

- 1) 田平 武 : 脳の不思議 Q&A, 脳の病気 原因と症状&予防法 : 脳を若々しくするっておき60の方法 主婦と生活社 生活シリーズ, 26: pp86-87, 2001
- 2) 田平 武 : 免疫応答に及ぼす微生物 DNA CG モチーフの影響 山形大学医学部セミナー, 山形, 5.17, 2001
- 3) 田平 武 : PresenilinA β , Alzheimer 病 第23回慶應ニューロサイエンス研究会特別講演 神経変性の謎に挑む, 5.19, 2001
- 4) 田平 武 : アルツハイマー病の予防・治療戦略 青森痴呆懇話会, 青森, 10.12, 2001
- 5) 田平 武 : 痴呆研究の最前線 第2回脳神経核医学研究会 シンポジウム, 金沢, 10.19, 2001
- 6) 田平 武 : 多発性硬化症の治療の現況と最近のトピックス 多発性硬化症学術講演会, 宇部, 10.20, 2001
- 7) 田平 武 : ここまできた老年期痴呆研究 第14回東北老年期痴呆研究会, 仙台, 11.10, 2001
- 8) 田平 武 : TBS テレビ出演 報道特集 11.11, 2001
- 9) 田平 武 : ぼけ予防と医療・介護費用の抑制効果 毎日新聞企画特集 ぼけ予防シンポジウム 毎日新聞朝刊, 12.16, 2001
- 10) 田平 武, 杉山博孝 : 対談 進化する痴呆性高齢者ケア みんなで育てる介護保険 Vol. 9 (財) 長寿社会開発センター発行, 12.27, 2001
- 11) 田平 武 : 多発性硬化症の自己免疫機序 第2回神奈川免疫性脳・神経疾患研究会 横浜, 2.1, 2002
- 12) 田平 武 : アルツハイマー病の発症機序と予防・治療法 第57回岡山臨床神経懇話会, 岡山, 3.1, 2002
- 13) 田平 武 : 特別講演「遺伝性脳血管痴呆症」第1回脳外科・神経内科懇話会, 松本, 3.9, 2002
- 14) 田平 武 : アルツハイマー型痴呆の発症を遅らせる家事・食事・運動 おもいきりテレビ日テレムック版 No.18: 2002
- 15) 田平 武 : 病を知る アルツハイマー病と遺伝子 日本経済新聞, 3.26, 2002

3. 班会議発表

- 1) 田平 武, 荒木 亘, 武田和也, 渡辺哲史 : よりヒトに近いアルツハイマー病の動物モデルの作製 : プレセニリン遺伝子変異による細胞内 A β の解析 厚生労働省 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」班会議, 東京, 12.7, 2001
- 2) 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 : APP の代謝に関わる beta-secretase BACE, APP 結合蛋白 Fe65L2の解析 文部科学省特定領域研究 C「先端脳」公開シンポジウム・班会議, 東京, 12.19, 2001

- 3) 清水透子, 原 英夫, 田平 武 : 中枢神経系の感染症における抗 CD9抗体の病的意義の検討 厚生科学研究補助金「HIV等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究」鹿児島, 1.11, 2002
- 4) 原 英夫, Gyorgy Fazekas, 田平 武 : アストロサイト由来の免疫抑制因子による EAE の治療 免疫性神経疾患に関する調査研究班 班会議, 東京, 2.5, 2002

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13年度の研究室の陣容は下記の通りである。平成13年9月、我国で欧州地域以外では初の牛海綿状脳症（BSE）が発見された。我が研究部の主要な研究課題であるプリオン病の研究に対する注目と期待が一気に高まった年でもあった。以下、主要研究課題別に概観する。

高次機能障害（プリオン病）：

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主要な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我国における BSE の発生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、(3)抗プリオン抗体に焦点を絞った研究を進めた。また、既に同定した dominant negative 効果を有する変異型プリオン蛋白や抗プリオン抗体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。同時に、質量分析法並びにフェージド抗体を用いた、新しい蛋白質解析法（プロテオーム解析）、組織切片解析法（分子病理学）の開発も行っている。

発作性機能性疾患（てんかん）：

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。

その他、ミレニアムプロジェクト、メディカルフロンティアプロジェクトに参加し、研究を進めている。

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った。

（部 長）金子清俊

（室 長）笹岡俊邦、田中寅彦

（流動研究員）伊藤 卓（H14.1.31まで）、古田 大（H14.3.31まで）、高井恵理子（H13.9.30まで）、逆瀬川裕二（H13.10.1から）、

（外来研究員）桜井総子、松田由喜子、江口睦志（H14.1.14まで）、逆瀬川如美（H13.10.1から）、前野愉香（H14.1.4から）

（外来研究助手）鎌田礼子、高越奈緒美（H13.7.31まで）

（研 究 生）石田和之、岸田日帯、戸田宏幸、久保田一石、小坂俊幸、佐野健一（H14.3.1から）、竹内好男（H14.3.1から）

（研 究 助 手）青砥久美子、進 町子（H13.4.1から）、渡辺直子（H13.4.15からH13.9.30まで）、伊藤亜樹（H13.8.6から）、渡邊光太（H13.8.20から）、定塚昌子（H13.8.20から）、菊池令子、岡田 恵（H13.7.31まで）

II. 研究活動及び研究紹介

1) プリオン蛋白分解酵素の研究

正常細胞型プリオン分解酵素の同定を行っている。これは、異常感染型プリオン蛋白質の β -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。

2) 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

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展開している。

3) 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

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や、抗プリオン抗体を用いたプリオン病の治療法を開発している。

4) 新しい蛋白質解析法（プロテオーム解析）・組織切片解析法（分子病理学）の開発

質量分析法並びにファージミド抗体を用いた、新しいプロテオーム解析手法・分子病理解析法の開発を行っている。

5) 神経伝達物質受容体に関する研究

主に神経伝達物質とその受容体に関する新しいモデル動物系を用いた動物個体レベルでの研究を展開している。また、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た。

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献

専門家のみならず、BSE やプリオン病に対する一般国民の関心の高まりに応えるべく、以下のような講演活動等を行った。

8.22, 読売新聞社会欄 厚生労働省, ヤコブ病治療に研究班設置へ, 8.16, 日本経済新聞社会欄 狂牛病の抗体作りに成功…日米の研究者, 8.16, 読売新聞社会欄 ヤコブ病治療の抗体発見…日米共同チーム, 8.16, 朝日新聞社会欄, ヤコブ病の治療につながる抗体作製・日米の研究者ら, 9.10, 日経新聞電話取材, 9.11, テレビ東京「TXN ニュースアイ」出演, 9.11, NHK HK ワールドTV 出演, 9.27, 日経産業新聞「21世紀の気鋭」欄, 9.18, サンデー毎日取材, 9.19, 週刊東洋経済取材, 9.19, 朝日新聞取材, 9.20, 日経新聞取材, 9.25, TBS テレビ「エクスプレス」出演, 9.30, NHKBS1「Japan This Week」, 10.2, TBS テレビ「はなまるマーケット」, 10.1, フジテレビ「スーパーニュース」, 10.6, 講談社 週刊現代, 10.2, 文化放送「カジワラチャレンジ放送局」電話出演, 10.2, 週刊ポスト電話取材, 10.4, テレビ朝日「ニュースステーション」取材, 10.5, 選択出版取材, 10.7, 日刊工業新聞 トリガー取材, 10.7, フジテレビ「EZTV」出演, 10.11, 週刊新潮電話取材掲載, 10.11, いきいき編集部取材, 10.15, 日経メディカル編集部取材, 10.15, 日本テレビ出演, 10.15, 共同通信取材, 10.17, テレビ朝日出演, 10.17, TBS テレビ取材出演, 10.18, 赤旗取材しんぶん赤旗日曜版掲載, 10.18, 読売新聞取材, 10.18, 日経 BP 編集部取材, 10.18, NHKBS「News Watch」取材, 10.18, TBS テレビ取材, 10.19, フジテレビ「とくダネ」出演, 10.20, フジテレビ「EZTV」出演, 10.19, 日本テレビ「レッツ」出演, 10.20, 東海テレビ「報道原人」出演, 10.27, 読売新聞掲載, 10.22, テレビ朝日「スーパーモーニング」出演, 10.22, 日刊現代取材, 10.23, 主婦と生活社取材, 10.25, ホイチョイプロ取材 講談社「FRAU」11月13日発売掲載, 10.25, ビービーラボラトリーズ取材 プラセンタ化粧品パンフレット掲載, 10.31, 朝日小学生新聞取材「朝日小学生新聞」11月3日号掲載, 11.1, スタッフオン取材 講談社「Domani」1月号掲載, 11.6, アエラ取材「アエラ」11月12日発売掲載, 11.7, ビーエスコミュニケーション「メディカルダイジェスト」放送, 11.9, リバービート取材「さわやか元気」12月1日号掲載, 11.12, 東北放送取材, 11.17, 日本テレビ取材特命リサーチ「200X」出演,

11.23, フジテレビ「情報プロジェクト」出演, 11.24, フジテレビ「EZTV」出演, 11.23, 和光鶴川小取材, 11.27, 文化放送出演, 12.1, 東京スポーツ取材, 12.15, 日本テレビ「報道特捜プロジェクト」出演, 12.15, NHK「今日の医学」NHK ラジオ第二放送2002年1月6日及び13日放送, 12.15, 中央公論社「婦人公論」取材2002年2月7日掲載, 12.15, 日経 BP 社「飲食店版 BSE 対策マニュアル」取材2002年1月17日掲載, 1.15, 山崎編集事務所取材「プリオン病の最新事情」毎日新聞社 JAMA 日本語版2002年2月15日掲載, 1.16, 太陽企画取材日本食肉協会「正しい牛肉の知識」2月以降全国小中学校にて使用, 1.16, 日経 BP 社「日経バイオビジネス」取材2月15日掲載, 1.22, フリーライター宮崎文雄(産経新聞社委託)取材「プリオン病の現状, 成果等」夕刊フジ1/29, 2/5掲載, 2.5, 読売新聞科学部取材「プリオン病について」2月26日掲載, 3.7, 日本ケーブルテレビジョン取材テレビ朝日「BSE 特別番組」出演, 金子清俊: 新・時事英語へのニューアプローチ2002/2003, 三修社, 2002年2月発行分取材.

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13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.

(部長 金子 清俊)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著論文

- 1) Zulianello L, Kaneko K, Scott M, Erpel S, Han D, Cohen F, Brusiner SB: Dominant-negative Inhibition of prion formation diminished by deletion mutagenesis of the prion protein. J Virology, 74: 4351-4360, 2000
- 2) Peretz D, Williamson, RA, Kaneko K, Vergara, J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, Mehlhom IR, Legname G, Womald MR, Rudd PM, Dwek A, Burton DR, Prusiner SB: Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity, Nature 412: 739-743, 2001
- 3) Laws DD, Bitter HM, Liu K, Ball HL, Kaneko K, Wille H, Cohen FE, Prusiner SB, Pines A, Wemmer DE: Solid-state NMR studies of the secondary structure of a mutant prion protein fragment of 55 residues that induces neurodegeneration, Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., 98: 11686-11690, 2001
- 4) Noguchi S, Wakabayashi-Takai E, Sasaoka T, Ozawa E: Analysis of the spatial, temporal and tissue-specific transcription of gamma-sarcoglycan gene using a transgenic mouse, FEBS Letter 495: 77-81, 2001

(2) 著 書

(3) 総 説

- 1) 金子清俊: ヤコブ病 医学最前線132 健康な子ども 352: 38-39, 2002
- 2) 逆瀬川裕二: この言葉, 知ってますか? 「プリオン病」 Clinical Engineering 13(3): 234, 2002
- 3) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病 医学の歩み 200(13): 1241-1242, 2002
- 4) 桜井総子, 伊藤 卓, 金子清俊: 神経変性疾患の発症メカニズムと治療への展望 アルツハイマー・パーキンソン病からプリオン病まで プリオン病 プリオンの代謝経路の解明と治療への応用 細胞工学 20: 1485-1488, 2001

- 5) 桜井総子, 戸田宏幸, 岸田日帯, 八谷如美, 黒岩義之, 金子清俊: プリオン プリオン蛋白の代謝と二次構造変換 ウイルス 51(2): 159-162, 2001
- 6) 戸田宏幸, 金子清俊: 認知機能障害を呈する疾患—プリオン病— Medicina 38(8): 1370-1371, 2001
- 7) 戸田宏幸, 岸田日帯, 金子清俊: プリオン病の感染対策 医療 55(12): 592-596, 2001
- 8) 戸田宏幸, 岸田日帯, 金子清俊: 神経・筋疾患の最新医療第6章感染症と脱髄疾患プリオン病 先端医療シリーズ 14: 143-148, 2001
- 9) 岸田日帯, 戸田宏幸, 金子清俊: 遺伝子改変動物からみたプリオン病研究の進歩 脳と神経 53: 821-827, 2001
- 10) 岸田日帯, 戸田宏幸, 金子清俊: 神経変性疾患の最前線—分子病態と治療に向けて—4. プリオン病分子と治療に向けて Molecular Medicine 38(11): 1254-1260, 2001
- 11) 岸田日帯, 戸田宏幸, 黒岩義之, 八谷如美, 金子清俊: プリオン病の治療に向けて—プリオンに特異的な抗体による感染の制御を中心に 臨床免疫 37(3): 340-346, 2002

(4) その他

- 1) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病を感染症の立場から考える 病態から考える感染症 up to date 1: 1-6, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 金子清俊: フェージミド抗体ライブラリーを用いた新しいプロテオーム解析手法開発の試み 所長招聘セミナー 岡崎国立共同研究機構生理学研究所, 名古屋, 7.18, 2001
- 2) 金子清俊: 人への感染と治療法 東京都獣医師会 牛海綿脳症シンポジウム, 東京, 12.1, 2001
- 3) 金子清俊: 牛海綿脳症と炭疽—人への感染の危険性と治療法 日本食品衛生学会日本食品微生物学会緊急公開シンポジウム, 12.19, 2001
- 4) 金子清俊: 狂牛病とプリオン病のかかわり 日本臨床化学甲信越支部新潟分科会, 新潟, 2.16, 2002
- 5) 金子清俊: プリオンとヒト変異型クロイツフェルトヤコブ病について 日本食肉研究会シンポジウム, 東京, 3.16, 2002
- 6) 金子清俊: プリオン病に関する情報提供及び指導, 助言 新潟大学脳研究所 新潟ニューロサイエンスセミナー, 新潟, 3.19, 2002

(2) 国際学会

- 1) Kaneko K: Attempts to identifying new players in prion propagation and its therapeutic applications, 10th Annual Symposium on Japanese-American Frontiers of Science, Tokyo Japan, 10.12, 2001
- 2) Kaneko K: Therapeutic approaches to the prion disease, 国立精神・神経センター 国際セミナー, 東京, 1.24, 2002
- 3) Peretz D, Vergara J, Mehlhorn I, Williamson RA, Burton RD, Kaneko K, Prusiner SB: Specific antibody fragments (Fabs) inhibit the formation of pathological prion protein, Poster "Therapeutic Opportunities in Neurodegenerative Diseases" first annual meeting 2000 Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 11.30-12.3, 2001
- 4) Kaneko K: Recent progress in prion research, 8th CGGH Symposium, The Japanese Biochemical Society and CGGH Forum, Sapporo, 8.6-9, 2001
- 5) Sasaoka T, Yoshimoto-Matsuda Y, Esumi E, Nabeshima Y, Manabe T, Noguchi S, Miyazaki

- J, Kaneko K, Mishina M, Nabeshima Y: Development of a new method for an amino acid substitution in mice, The 9th International Catecholamine Symposium, ICS Session S21 Dopamine receptors-Niznik Memorial Session, Kyoto, 4.4, 2001
- 6) Wang Y, Xu R, Sasaoka T, Tonegawa S, Kung MP, Sankoorikal EB: Dissecting the functions of two isoforms of dopamine D2 receptor using genetically altered mice, The 9th International Catecholamine Symposium, ICS Session S21 Dopamine receptors-Niznik Memorial Session, Kyoto, 4.4, 2001
- 7) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency leads to muscle degeneration in mice, 6th International Congress of World Muscle Society Snowbird, Utah, USA, September 7.7, 2001
- 8) Dressman D, Liu L, Engvall E, Araishi K, Imamura M, Sasaoka T, Ozawa E, Hoffman E: alpha- and beta-sarcoglycan delivery by AAV: efficient rescue of muscle, but differential persistence of gene expression, The American Society of Human Genetics, 51st Annual Meeting San Diego, California, USA, 10.16, 2001
- 9) Fetsko LA, Xu R, Sasaoka T, Tonegawa S, Kung MP, Sankoorikal EB, Wang Y: Analysis of dopamine D2 long receptor-deficient mice, Society for Neuroscience The 31st Annual Meeting, San Diego, USA, 11.14, 2001
- (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: コンディショナルノックイン法の開発による NMDA 受容体アミノ酸置換マウスの作成 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9-12, 2001
- 2) 古田 大, 江口睦志, 伊藤 卓, 高井恵理子, 田中寅彦, 金子清俊: 二次元分離タンパク質群に対する特異フェージ抗体の取得 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9-12, 2001
- (4) その他
- 1) 金子清俊: 牛海綿状脳症について 柏崎市議会研修会, 柏崎 新潟, 11.10, 2001
- 2) 金子清俊: 牛海綿状脳症の正しい知識 全国農業共同組合連合会宮城県本部, 仙台 宮城, 11.25, 2001
- 3) 金子清俊: プリオン病について 小平市医師会研修会, 小平 東京, 11.30, 2001
- 4) 金子清俊: 牛海綿状脳症の正しい知識 グリーンコープ生活共同組合グリーンコープみやざきBSE 組合員学習会, 宮崎 鹿児島, 11.30-12.1, 2001
- 5) 金子清俊: 狂牛病, 異型ヤコブ病の診断・治療法の開発と今後の動向 技術情報協会講習会, 東京, 12.14, 2001
- 6) 金子清俊: 脳の難病への挑戦 埼玉市立高等看護学院, さいたま 埼玉, 2.13, 2002
- 7) 金子清俊: 食に起因するプリオン蛋白由来感染症について 千葉保健福祉局研修会, 千葉, 2.19, 2002
- 8) 金子清俊: 牛肉を食べてもだいじょうぶ? 武蔵病院の医療を考える会, 小平 東京, 3.2, 2002
- 9) 金子清俊: プリオン病について 日本産業皮膚衛生協会, 京都, 3.14, 2002
- 10) 金子清俊: BSE のヒトへの感染の危険性と治療法 日本乳業協会食と健康を考える会, 東京, 3.18, 2002
- 11) 金子清俊: プリオン病に関する情報提供及び指導, 助言 新潟大学脳研究所新潟ニューロサイエンス

セミナー，新潟，3.19，2002

- 12) 金子清俊：異常プリオンについて(社)電子情報通信学会安全性研究専門委員会，東京，3.20，2002
- 13) 金子清俊：もう一度，牛肉の安全性を考える (株)NHK ソフトウェア映像事業部・パネルディスカッション，大阪，3.28，2002

3. 班会議発表

- 1) 金子清俊：プリオン病修飾因子の同定－治療・予防法の確立へ向けて－ CREST「脳を守る」シンポジウム，京都，4.27－28，2001
- 2) 金子清俊，桜井総子，鎌田礼子，古田 大，八谷如美：正常型プリオンタンパク質分解活性の検索と，プリオン病の病態解明に向けた基礎研究 平成13年度厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)「遅発性ウイルス感染調査研究」班 班会議，東京，1.21，2002
- 3) 笹岡俊邦：遺伝子改変マウスを用いた筋ジストロフィー関連分子の研究 平成13年度 厚生省精神・神経研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班 班会議，東京，12.5-6，2001
- 4) 戸田宏幸，岸田日帯，有馬邦正，黒岩義之，金子清俊：神経変性疾患にみられる細胞内封入体の同定 laser microdissection を用いた 新しい試み 平成13年度 厚生省精神・神経研究委託費「神経疾患の分子生物学的病態解明研究」班 班会議，東京，12.7，2001
- 5) 古田 大，江口睦志，伊藤 卓，高井恵理子，田中寅彦，金子清俊：プリオン病関連微量因子同定へ向けての抗体工学的戦略 CREST「脳を守る」シンポジウム，京都，4.27－28，2001
- 6) 伊藤 卓，古田 大，高井恵理子，江口睦志，田中寅彦，金子清俊：プリオン蛋白(PrPc)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 CREST「脳を守る」シンポジウム，京都，4.27－28，2001
- 7) 桜井総子，高井恵理子，鎌田礼子，吉田幹晴，金子清俊：正常型プリオンタンパク質(PrPC)を分解するプロテアーゼの検索と分解活性の調節機構－プリオン病の病態解明に向けた基礎研究並びに治療予防法開発への応用－ CREST「脳を守る」シンポジウム，京都，4.27－28，2001
- 8) 岸田日帯，戸田宏幸，山河芳夫，萩原健一，大内史子，西島正弘，鈴木友子，武田伸一，黒岩義之，金子清俊：ドミナントネガティブ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開発の検討 平成13年度厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)「硬膜移植後プリオン病に対する進行阻止方の開発に関する基礎研究」班 班会議，東京，1.30，2002

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。

平成2年4月以来、細胞内情報伝達機構の解析で、優れた業績をあげてきた服部成介室長が本年度いっぱい退職し、東大医科学研究所細胞ゲノム動態解析（ビー・エム・エル）寄付研究部門客員教授に就任された。診断研究部はもとより、この研究所の研究の質の向上に功績が高い。研究発表会における顕彰制度、杉田杯ソフトボールの観戦記を開始したことは、同博士の知られざる功績である。

I. 研究活動及び研究紹介

(1) Ras は GTP を結合する分子量21kD のタンパク質でがん遺伝子産物であるが、神経分化を促進するニューロトロフィンのシグナルを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、13年9月より University of Virginia Health System に留学。）、非受容体型チロシンキナーゼ Pyk2の機能解析（片桐拓也科技庁特別流動研究員）が進行中である。

(2) 神経回路形成は遺伝子プログラムと個体の経験によって彫琢される。我々は中枢神経系の回路形成の遺伝子プログラムを明らかにする目的で、ラット・マウスの全胚培養系とそれへの遺伝子導入法を確立した。この実験系をもちいて、細胞接着因子のひとつであるカドヘリンが初期発生の終脳の区域化の安定化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。終脳に細胞移動を制限するコンパートメントが存在することはこれまで知られておらず、またこの境界は神経回路形成に先立ちパイオニアアクソンが走行する部位としても重要なものである（井上高良流動研究員、科学技術庁特別研究員、12年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、本年度博士号を取得）。

(3) 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、学術振興会特別研究員）。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、本年度修士卒、高山明美、センター研究補助員）。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，科学技術庁特別研究員）。

(4) 高次脳機能の基礎となっている神経回路の形成とその可塑性を理解するために、神経活動に依存したシナプス形成過程におけるニューロトロフィンの機能を解析している。ニューロトロフィンではむしろシナプス機能のモジュレーターとしての働きが重要であることが明らかにされているが、我々は中枢性グルタミン酸作動性シナプスの発達におけるその役割をパッチクランプ，膜電位依存性色素を用いた光学的計測法を導入して解析している（伊丹千晶，河野朋子センター研究員）。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が必須であることを明らかにしている。

(5) 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）。

II. 社会的活動

前年度に引き続き，先端脳の計画班員をつとめている（津本忠治班長）。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。これに加えて，本年度よりメディカルフロンティアプロジェクトが開始され，痴呆モデルマウスを用いたプロテオーム解析を行っている（主任研究者 和田圭司）。

（部長 中村 俊）

III. 研究業績

1. 論文

(1) 原著

- 1) Itami C, Samejima K, Nakamura S: Improved data processing for optical imaging of developing neuronal connectivity in the neonatal mouse barrel cortex. *Brain Res Protocols* 7: 103-114, 2001
- 2) Iida N, Namikawa K, Kiyama H, Ueno H, Nakamura S, Hattori S: Requirement of Ras for the activation of mitogen-activated protein kinase by calcium influx, cAMP, and neurotrophin in hippocampal neurons *J Neurosci* 21: 6459-6466, 2001
- 3) Nagase T, Nakamura S, Harii K, Osumi N: Ectopically localized HNK-1 epitope perturbs migration of the midbrain neural crest cells in Pax6 mutant rat *Develop Growth Differ* 43: 683-692, 2001
- 4) Shimoda Y, Tajima Y, Osanai T, Katsume A, Kohara M, Kudo T, Narimatsu H, Takashima N, Ishii Y, Nakamura S, Osumi N, Sanai Y: Pax6 controls the expression of Lewis x epitope in the

embryonic forebrain by regulating α 1,3-fucosyltransferase IX expression. J Biol Chem 277: 2033-2039, 2002.

- 5) Koshiba M, Kikuchi T, Yohda M, Nakamura S: Inversion of the anatomical lateralization of chick thalamofugal visual pathway by light experience. Neurosci Lett 318: 113-116, 2002

(2) 総説

- 1) Nakamura S: Regulation of synaptic plasticity by brain-derived neurotrophic factor, Research Signpost, Recent Res. Devel Neurochem 4: 117-135, 2001
- 2) Inoue T, Nakamura S, Osumi N: Current topics in comparative developmental biology of vertebrate brains. Neurosci Res 39: 371-376, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 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回生理学会, 京都, 3.29, 2002
- 2) 北村明彦, 木下秀一郎, 伊丹千晶, 中村 俊, 津本忠治: 脳由来神経栄養因子ノックアウトマウス視覚野におけるシナプス長期抑圧 第78回生理学会, 京都, 3.30, 2002
- 3) 中村 俊, 木村文隆, 津本忠治, 伊丹千晶: サイレントシナプスの活性化における脳由来神経栄養因子, BDNF の役割 第44回神経化学会・第24回神経科学合同年会, 京都, 9.27, 2001

(2) 国際学会

(3) 一般学会

- 1) 飯田直幸, 川村名子, 波川一彦, 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 と Rap1 の機能 第44回神経化学会・第24回神経科学合同年会, 京都, 9.29, 2001
- 2) 小柴満美子, 養王田正文, 菊池建機, 中村 俊: Chick 脳の視床 - 皮質投射路における左右非対称性は光刺激により誘導的に決定される 第44回神経化学会・第24回神経科学合同年会, 京都, 9.29, 2001
- 3) 船津宣雄, 井上高良, 中村 俊: 胎生期のマウス大脳皮質において領域性をもって発現する遺伝子の解析 第24回分子生物学会, 横浜, 12.9, 2001
- 4) 小柴満美子, 養王田正文, 菊池建機, 中村 俊: ニコチン性アセチルコリン受容体を高発現している chick 視床領域の視覚皮質投射路は光刺激によって左右の非対称性が逆転する 第24回分子生物学会, 横浜, 12.11, 2001

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, 12.19, 2001
- 2) 大平耕治, 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, 1.25, 2002
- 3) 中村 俊: タンパク質科学的アプローチによる痴呆疾患の病態機序解明と早期診断 治療法の開発, 疾病対策・創薬等推進事業 班会議, 名古屋, 3.20, 2002

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

本研究部では、過去20年に亘り、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きた。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きた。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、個人情報と厳重に管理しつつ研究資源として活用されている。これらの診断サービスと検体管理は、平成14年度以降、疾病研究第一部にて行われる。人事面では、8月より、西野一三室長が疾病研究第一部部長に転出した。平成14年度より、石川晴美、杉江和馬、村山久美子、館澤薫、植松富美枝が疾病研究第一部に、土生克枝が DNA 診断・治療室に異動する。

II. 研究活動および研究紹介

1) コラーゲン異常による筋疾患に関する研究

従来原因が不明であった Ullrich 型先天性筋ジストロフィーは、Collagen VI の欠損によることが明らかとなった。我々は、Collagen VI の完全欠損だけでなく、基底膜部分のみの欠損によっても全く同様の臨床症状を呈することを見出した。このことは、Collagen VI が基底膜と間質を繋ぐ働きをしており、この機能喪失が Ullrich 型先天性筋ジストロフィー発症を引き起こすことを示唆している。今後の検索は、疾病研究第一部にて継続して行う予定である。

2) 新規造血因子の重症筋無力症発症に及ぼす作用と脳内生理機構の研究

重症筋無力症 (MG) は骨格筋 AChR に対する自己抗体が筋力低下を起こす自己免疫疾患で、胸腺摘出で寛解に至る特徴があることから、発症病理機構を胸腺に限局して追求してきた。我々は MG 過形成胸腺内に多数の幼若型筋様細胞と少数の筋様細胞とが混在し、両者とも新規80-kDa, 100-kDa 造血因子を産生していることを見いだした。さらに本胸腺には、末梢にはない多数の IL-2(+)/ IFN- γ (-)/ IL-4(-)T 細胞, IL-2R (+) B 細胞, 抗 AChR 抗体産生 B 細胞が報告されている。これらの細胞の出現に筋様細胞の AChR とサイトカインが密接に関与していること、さらに IL-2 と筋様細胞造血因子が相乗的に作用し B 細胞を増加させることをみいだした。以上、筋様細胞の異常増殖は重症筋無力症と胸腺過形成による B 細胞増加を同時に起こすと考えられる結果を得た。さらに、両因子は脳ミクログリアばかりでなく、神経細胞にも作用することが判明し、両因子の広範な生理機能が明になりつつある。

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きた。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°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。これらの活動は、日本筋ジストロフィー協会を初めとする患者サイドからの要望も強く、平成14年度以降、疾病研究第一部にて継続される。

Ⅲ. 社会的活動

1) 桢中征哉：最近の筋ジストロフィーの動き。第38回日本筋ジストロフィー協会全国大会，東京，5. 20. 2001

2) 夏の筋病理セミナー

第24回（平成13年8月6日～8月10日），第25回（平成13年8月27日～31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。

3) 班会議出席

- ・厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班，平成14年1月11日，分担研究者（桢中，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，平成13年12月6～7日，分担研究者（南）

（部長 山村 隆）

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Minami N, Ikezoe K, Kuroda H, Nakabayashi H, Satoyoshi E, Nonaka I: Oculopharyngodistal myopathy is genetically heterogeneous and most cases are distinct from oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 11: 699-702, 2001
- 2) Nakada K, Inoue K, Ono T, Isobe K, Ogura A, Goto Y, Nonaka I, Hayashi JI: Inter-mitochondrial complementation: Mitochondria-specific system preventing mice from expression of disease phenotypes by mutant mtDNA. *Nat Med* 7: 934-940, 2001
- 3) Nakada K, Inoue K, Chen CS, Nonaka I, Goto Y, Ogura A, Hayashi J: Correlation of Functional and Ultrastructural Abnormalities of Mitochondria in Mouse Heart Carrying a Pathogenic Mutant mtDNA with a 4696-bp Deletion. *Biochem Biophys Res Commun* 288: 901-907, 2001
- 4) Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes A, Murakami N, Hirano M, Nonaka I, Nishino I: Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease. *Neurology* 57: 903-905, 2001
- 5) Chae J, Minami N, Jin Y, Nakagawa M, Murayama K, Igarashi F, Nonaka I: Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 11: 547-555, 2001
- 6) Imoto C, Nonaka I: The significance of type 1 fiber atrophy (hypotrophy) in childhood neuromuscular disorders. *Brain Dev* 23: 298-302, 2001
- 7) Nakagawa M, Miyagoe-S Y, Ikezoe K, Miyata Y, Nonaka I, Harii K, Takeda S: Schwann cell myelination occurred without basal lamina formation in laminin $\alpha 2$ chain-null mutant (dy^{3K}/dy^{3K}) mice. *Glia* 35:101-110, 2001
- 8) Nakagawa M, Ikezoe K, Miyagoe-S Y, Nonaka I, Takeda S: Increased membrane permeability in early postnatal period of laminin $\alpha 2$ chain-null mice, dy^{3K}/dy^{3K} . *Acta Myologica* 20: 167-173, 2001
- 9) Sugie K, Futamura N, Suzumura A, Tate G, Umehara F: Hereditary motor and sensory neuropathy with minifascicle formation in a patient with 46XY pure gonadal dysgenesis: A new clinical entity. *Ann Neurol* 51 (3): 385-388, 2002.

- 10) Hayashi YK, Tezak Z, Momoi T, Nonaka I, Garcia CA, Hoffman EP, Arahata K: Massive muscle cell degeneration in the early stage of merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 11: 350-359, 2001
- 11) Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Noguchi S, Ishihara T, Nonaka I, Arahata K: Selective deficiency of alpha-dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology* 57: 115-121, 2001
- 12) Ikemoto M, Nikawa T, Takeda S, Watanabe C, Kitano T, Baldwin KM, Izumi R, Nonaka I, Towatari T, Teshima S, Rokutan K, Kishi K: Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J* 15: 1279-1281, 2001
- 13) Nagashima T, Kato H, Maguchi S, Chuma T, Mano Y, Goto Y, Nonaka I, Nagashima K: A mitochondrial encephalo-myo-neuropathy with a nucleotide position 3271 (T-C) point mutation in the mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord* 11: 470-476, 2001
- 14) Yamashita-G K, Okuyama R, Honda M, Kawasaki K, Fujita K, Yamada T, Nonaka I, Ohira Y, Yoshioka T: Maximal and submaximal forces of slow fibers in human soleus after bed rest. *J Appl Physiol* 91: 417-424, 2001
- 15) Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, Aoki M, Murayama K, Nishino I, Nonaka I, Arahata K, Jr RH: The sarcolemmal proteins dysferlin and caveolin-3 interact in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 10: 1761-1766, 2001
- 16) Shibuya S, Wakayama Y, Murahashi M, Kojima H, Oniki H, Matsuzaki T, Nonaka I: Muscle plasma membrane changes in dystrophin gene exon 52 knockout mouse. *Pathol Res Pract* 197: 441-447, 2001
- 17) Ikemoto-Tsuchiya K, Nishino I, Kawai M, Morimatsu M, Nonaka I: A new form of muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities. *Muscle Nerve* 24: 1710-1711, 2001
- 18) Akagi M, Inui K, Tsukamoto H, Sakai N, Muramatsu T, Yamada M, Matsuzaki K, Goto Y, Nonaka I, Okada S: A point mutation of mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome. *Neuromuscul Disord* 12: 53-55, 2002
- 19) Ohira Y, Tanaka T, Yoshinaga T, Kawano F, Nomura T, Nonaka I, Allen DL, Roy RR, Edgerton VR: Ontogenetic, gravity-dependent development of rat soleus muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: C1008-1016, 2001
- 20) Tateyama M, Aoki M, Nishino I, Hayashi YK, Sekiguchi S, Shiga Y, Takahashi T, Onodera Y, Haginoya K, Kobayashi K, Iinuma K, Nonaka I, Arahata K, Itoyama Y, Itoyama Y: Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy. *Neurology* 58: 323-325, 2002
- 21) Sugie H, Fukuda T, Ito M, Sugie Y, Kojoh T, Nonaka I: Novel exon 11 skipping mutation in a patient with glycogen storage disease type III_d. *J Inher Metab Dis* 24: 535-545, 2001
- 22) Adachi N, Arima K, Asada T, Kato M, Minami N, Goto Yi, Onuma T, Ikeuchi T, Tsuji S, Hayashi M, Fukutani Y: Dentatorubral-pallidolucyian atrophy (DRPLA) presenting with psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 258-60, 2001
- 23) 杉江和馬, 村田颯也, 市川昌平, 錫村明生: 妊娠を契機に発症した重症筋無力症の1症例. *神経内科* 54(4): 363-366, 2001
- 24) 大矢 寧, 當山潤, 小川雅文, 埜中征哉, 川井 充: 顔面・肩甲・上腕に強い筋罹患を示し, 致死的な心筋障害をともなった皮膚筋炎・強皮症の合併例. *臨床神経*, 41: 289-295, 2001

- 25) 大矢 寧, 森田浩之, 小川雅文, 埜中征哉, 辻野精一, 川井 充: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー類似の筋罹患分布を示した成人型酸性マルターゼ欠損症の1例. 臨床神経 41: 390-396, 2001
- 26) 多賀俊明, 鈴木清高, 渡辺みづほ, 内田 靖, 坂井敦子, 中川栄二, 田中和彦, 南 成祐, 小林 治: γ -サルコグリカノパチーの1女兒例: .日本小児科学会雑誌 105: 1115-1118, 2001
- 27) 上杉秀二, 南 成祐, 清水弘之, 川合謙介, 水谷俊雄, 中山 宏, 新井信隆: 側頭葉てんかんの成因としての人ヘルペス6脳炎(軽症)について. てんかん治療研究振興財団研究年報 13: 73-79, 2001

(2) 著 書

- 1) Hirano M, Nishino I, DiMauro S: Mitochondrial Myopathies. Neuromuscular diseases: expert clinicians's views (Rahman P ed) Butterwoth-Heinemann, Woburn, pp411-437, 2001
- 2) 南 成祐, 埜中征哉: 福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD). In: 遺伝子検査早わかり事典 中外医学社, 東京, pp80, 2001
- 3) 南 成祐, 埜中征哉: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD). In: 遺伝子検査早わかり事典 中外医学社, 東京, pp81, 2001
- 4) 南 成祐, 埜中征哉: 眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD). In: 遺伝子検査早わかり事典 中外医学社, 東京, pp82, 2001

(3) 総 説

- 1) Nonaka I: Clinical and pathologic aspects of congenital myopathies. Neurol J Southeast Asia 6: 99-106, 2001
- 2) Nonaka I, Minami N, Chae J, Murayama K, Igarashi F, Hayashi YK, Nishino I, Arahata K: Limb-girdle muscular dystrophy research in Japan. Acta Myologica 20: 83-86, 2001
- 3) Nishino I, Yamamoto A, Sugie K, Hirano M, Nonaka I: Danon disease and related disorders. Acta Myologica 2: 120-124, 2001
- 4) Goto Y, Nonaka I, Hayashi J-I: Mitochondrial DNA deletion and duplication in human disease and mouse model. Acta Myologica 20: 110-114, 2001
- 5) 埜中征哉: ミトコンドリアと Leigh 脳症. 医学のあゆみ 199: 259-262, 2001
- 6) 埜中征哉: 複合体 I (NADH- ユビキノン酸化還元酵素) 欠損症. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 129-131, 2001
- 7) 埜中征哉: 複合体 II (コハク酸- ユビキノン還元酵素) 欠損症. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 132-134, 2001
- 8) 埜中征哉: 複合体 III (ユビキノン- チトクローム c 還元酵素) 欠損症. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 135-136, 2001
- 9) 埜中征哉: 複合体 IV (チトクローム c 酸化酵素) 欠損症. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 137-141, 2001
- 10) 埜中征哉: 複合体 V (ATP 合成酵素) 欠損症. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 142-143, 2001
- 11) 埜中征哉: 筋ジストロフィーモデル. ヒト疾患モデル. 病理と臨床 19: 893-898, 2001
- 12) 埜中征哉: 肢帯型筋ジストロフィー. 神経・筋. 内科 87: 1493-1498, 2001
- 13) 西野一三: Danon 病. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 225-229, 2001
- 14) 西野一三: 過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチー. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 230-232, 2001

- 15) 西野一三：心筋症とミオパチー. 日本小児科学会雑誌 105: 671-680, 2001
- 16) 西野一三：セントラルコア病. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ34: 244-245, 2001
- 17) 西野一三：乳酸アシドーシスを伴う遺伝性ミオパチー. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 247-248, 2001
- 18) 西野一三：ミオチューブラーミオパチー. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 249-250, 2001
- 19) 西野一三：性腺機能低下を伴う眼筋ミオパチー. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 253-254, 2001
- 20) 西野一三：還元小体ミオパチー. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 255-256, 2001
- 21) 西野一三：中心核ミオパチー. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 35: 414-417, 2001
- 22) 西野一三：X連鎖性ミオチューブラーミオパチー. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 35: 418-420, 2001
- 23) 西野一三：MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy). 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 160-163, 2001
- 24) 南 成祐：遺伝子検査. 臨床検査 46: 530-536, 2002
- 25) 石川晴美, 西野一三：性進行性外眼筋麻痺 (CPEO), Kearns-Sayre 症候群 (KSS). 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 36: 153-156, 2001
- 26) 石川晴美, 西野一三：悪性高熱. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 129-130, 2001
- 27) 石川晴美, 西野一三：還元小体ミオパチー. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 35: 424-426, 2001
- 28) 山本彩香, 西野一三：先天性筋線維型不均等症. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 35: 421-422, 2001
- 29) 山本彩香, 西野一三：指紋体ミオパチー. 骨格筋症候群. 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 35: 423, 2001
- 30) 山本彩香, 西野一三：先天性筋線維型不均等症. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 246, 2001
- 31) 山本彩香, 西野一三：ネマリンミオパチー. 先天異常症候群辞典(下巻). 日本臨牀 別刷 領域別症候群シリーズ 34: 251-252, 2001

(4) その他

- 1) 埜中征哉：生検バンクを利用したウールリッヒ病の病因に関する研究. 厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」, 平成13年度総括研究報告書 pp15-16, 2002
- 2) 南 成祐：マルチプレックスウエスタンブロット解析による calpain3蛋白異常の検出. 厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」, 平成13年度総括研究報告書 pp45-46, 2002
- 3) 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検討. 平成12年度厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集, pp407, 2002

- 4) 南 成祐, 館澤 薫, 田川一彦, 小川 恵, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉: 肢帯型筋ジストロフィー A 型の分子医学的診断法の確立と病態解明. 厚生労働省精神・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 (荒畑班/清水班)」, 平成11~13年度研究報告書, pp19-21, 2002
- 5) 南 成祐, 石川晴美, 村山恵子, 館澤 薫, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉: Ullrich 病の臨床病理学的検討. 厚生労働省精神・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 (荒畑班/清水班)」, 平成11~13年度研究報告書, pp70-71, 2002
- 6) 西野一三, 山本彩香, 杉江和馬, 石川晴美, 大橋裕子, 南 成祐, 村山久美子, 植松富美枝, 埜中征哉: リソソーム異常を伴う筋疾患の病態解明. 厚生労働省精神・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 (荒畑班/清水班)」, 平成11~13年度研究報告書, pp79-80, 2002
- 7) 荒畑喜一 (林由起子), 塚原俊文, 後藤加奈子, 小川 恵, 田川一彦, 松田知栄, 川辺清一, 松村 剛, 山中 岳, 野口 悟, 計良陽子, 平瀬正樹, 辻本敦美, 森下真一, 瀬々 潤, 青木正志, Robert H. Brown, Jr., 石原傳幸, 村山久美子, 南 成祐, 西野一三, 埜中征哉: 筋ジストロフィーの表現型・遺伝型の分子医学的研究. 厚生労働省精神・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 (荒畑班/清水班)」, 平成11~13年度研究報告書, pp22-24, 2002
- 8) 佐橋 功, 衣斐 達, 田中雅嗣, 青木正志, 高橋俊明, 南 成祐, 荒畑喜一, 丸山和佳子, 直井 信, 加藤陽二, Georgine Faulkner: 筋ジストロフィーおよび関連疾患の臨床病態の解析. 厚生労働省精神・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 (荒畑班/清水班)」, 平成11~13年度研究報告書, pp30-31, 2002

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I, Yamamoto A, Hirano M, Nonaka I: Danon disease and its related disorders - Are they glycogen storage diseases? 4th French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Paris, 6.15, 2001

(2) 国際学会

- 1) Nonaka I: Clinical and pathologic aspects of Ullrich's disease. 100th ENMC International Workshop, Amsterdam, The Netherlands, 11.24, 2001
- 2) Nonaka I: Genetics in muscular disorders. The 23rd International Congress of Pediatrics, Beijing, China, 9.10, 2001
- 3) Nonaka I: Clinical and pathologic aspects of Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV). 104th ENMC International Workshop, Amsterdam, The Netherlands, 3.9, 2002
- 4) Kamo I, Tomoyasu H, Kikuchi A: Analysis of B-cell proliferation mechanism in MG thymus hyperplasia. 6th International Society of Neuroimmunology, Edinburgh, UK, 9.4, 2001
- 5) Nishino I, Yamamoto A, Tokonami F, Takahashi M, Chino F, Nonaka I: Two autopsy cases of Danon disease. 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, 9.7, 2001
- 6) Kikuchi A, Tomoyasu H, Kamo I: Potential roles of 80kDa haemopoietic factor in brain physiology. 6th International Society of Neuroimmunology, Edinburgh, UK, 9.4, 2001

- 7) Ishikawa H, Nishino I, Mizuno Y, Imamura M, Nonaka I: Negative results in a search for human alpha-dystrobrevin deficiency. 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, 9.6, 2001
- 8) Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes A, Hirano M, Nonaka I, Nishino I: Infantile autophagic vacuolar myopathy is genetically distinct from Danon disease (X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy). 6th International Congress of the World Muscle Society, Salt Lake City, 9.7, 2001
- 9) Tomoyasu H, Kikuchi A, Kamo I: Immunohistochemical study of cytokines in the MG thymus hyperplasia. 6th International Society of Neuroimmunology, Edinburgh, 9.4, 2001

(3) 一般学会

- 1) 加茂 功, 友安 浩, 菊池愛子: 重症筋無力症胸腺内抗体産生に關与する筋様細胞について. 第60回日本癌学会総会, 横浜, 9.26, 2001
- 2) 西野一三, 山本彩香, 桒中征哉, Hirano M, DiMauro S: Danon 病は原發性 LAMP-2欠損症である. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2001
- 3) 菊池愛子, 友安 浩, 加茂 功: 新規80-kDa 造血因子の多様性・共同作用に關する研究. 第74回日本生化学会, 京都, 10.28, 2001
- 4) 石川晴美, 西野一三, 今村道博, 水谷智彦, 桒中征哉: α -dystrobrevin 欠損による筋ジストロフィーはあるか? 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 5) 山本彩香, 西野一三, 森澤 豊, Verloes A, 桒中征哉: 乳兒型の「酸性マルターゼが正常なリソソーム性糖原病」は Danon 病ではない. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 6) 齋藤陽子, 西野一三, 桒中征哉: Spheroid body myopathy は desmin-related myopathy なのか?. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 7) 山本彩香, 西野一三, 森澤 豊, Verloes A, 桒中征哉: 乳兒型の「酸性マルターゼが正常なリソソーム性糖原病」の筋病理学的検討. 第43回日本小兒神経学会総会, 岡山, 6.9, 2001
- 8) 友安 浩, 河野 匡, 谷村繁雄, 菊池愛子, 加茂 功: 重症筋無力症胸腺内抗アセチルコリンレセプター抗体産生機構に關する研究. 第54回日本胸部外科学会総会, 大分, 10.27, 2001
- 9) 村上信行, 作田亮一, 永井敏郎, 桒中征哉: 神経筋疾患における GDNF および Ret の発現について. 第43回日本小兒神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
- 10) 張 尚美, 石川達也, 塚本東子, 齋藤万里子, 和田郁雄, 桒中征哉: 早期より整形外科的問題を呈した, メロシン陽性型先天性筋ジストロフィーの2例. 第43回日本小兒神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
- 11) 青木正志, 堅山真規, 糸山泰人, 萩野谷和裕, 飯沼一字, 林由起子, 荒畑喜一, 西野一三, 桒中征哉: 小兒期に高 CK 血症で発見され, その後特異な筋萎縮分布を呈したカベオリン3異常による distal myopathy. 第43回日本小兒神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
- 12) 長谷川毅, 大日向純子, 神山潤, 沼倉周彦, 早坂 清, 桒中征哉: Dital hereditary motor neuropathy と思われる1例. 第43回日本小兒神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001
- 13) 高橋真紀, 高野享子, 白石秀明, 和田敬仁, 久保田健夫, 後藤雄一, 山本彩香, 西野一三, 齊藤伸治: Danon 病1家系における臨床的, 筋病理学的, 分子遺伝学的検討. 第43回日本小兒神経学会総会, 岡山, 6.8, 2001

3. 班会議発表

- 1) 埜中征哉, 石川晴美, 杉江和馬, 南 成祐, 西野一三: 生検バンクの使用状況とその成果ーウールリッヒ病に関する研究をめぐってー. 厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班会議, 東京, 1.11, 2002
- 2) 西野一三, 山本彩香, 埜中征哉: 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 病ではない. 厚生労働省精神・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, 12.7, 2001
- 3) 西野一三, 杉江和馬, 山本彩香, 埜中征哉: Danon 病の臨床病理学的特徴. 厚生労働省精神・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, 12.7, 2001
- 4) 南 成祐, 館澤 薫, 田川一彦, 小川 恵, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉: マルチプレックスウエスタンブロット解析による calpain3 蛋白異常の検出. 厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班会議, 東京, 1.11, 2002
- 5) 南 成祐, 館澤 薫, 田川一彦, 小川 恵, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉: カルパイン 3 異常症のマルチプレックスウエスタンブロット解析. 厚生労働省精神・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, 12.7, 2001
- 6) 南 成祐, 石川晴美, 村山恵子, 館澤 薫, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉: Ullrich 病の臨床病理学的検討. 厚生労働省精神・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, 12.7, 2001
- 7) 杉江和馬, 山本彩香, 埜中征哉, 西野一三: 遺伝学的に診断が確定した Danon 病患者の臨床病理学的検討. 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)「ライソソーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」班会議, 東京, 3.18, 2002
- 8) 佐橋 功, 衣斐 達, 青木正志, 高橋俊明, 南 成祐, 荒畑喜一: Calpainopathy, dysferlinopathy の臨床病態. 厚生労働省精神・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, 12.7, 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。さらに一昨年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も行っている。

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 (～14.3.26), 神鳥和代 (13.4.1～13.5.31), 星 雅人 (13.8.1～)
〔センター研究員〕	大澤圭子, 本田静世 (～14.3.31), 神鳥和代 (13.6.1～)
〔外来研究員〕	金澤裕子 (～14.3.31, 医薬品機構派遣研究員) 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 (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 (医薬品機構派遣研究助手) 恩藤由美子 (医薬品機構派遣研究助手) 矢嶋誓子 (～14.1.31, 医薬品機構派遣研究助手)
〔科学技術振興調整費研究員〕	小川順子 (14.1.1～14.3.31)
〔科学技術振興調整費研究事務員〕	平田理恵 (13.7.1～14.3.31), 矢嶋誓子 (14.2.1～14.3.20), 馬場公恵 (14.3.1～14.3.31)
〔併任研究員〕	井上和秀 (国立医薬品食品衛生研究所) 谷藤高子 (東京大学理学部)
〔客員研究員〕	高松 研 (東邦大学医学部) 中嶋一行 (創価大学生命科学研究所)
〔研究生〕	伊東大介 (～14.3.31), 生駒悦子, 上田睦明 (～14.3.31), 大森将司 (～14.3.31), 大澤郁朗 (～14.3.31), 城光寺邦信 (～14.3.31)

II. 研究活動及び研究紹介

平成13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貪食作用を調節すること、また Iba1 にはアクチン結合能およびアクチン束化能を有することを明らかにしてきた。本年度は mCSF あるいは PDGF 刺激下における細胞内シグナル伝達について検討を加えた。Iba1 非存在下では PI3K を介し Rac の活性化が引き起こされるのに対し、Iba1 存在下では PLC γ を介した Rac の活性化という新たなシグナル経路が付加されることが明らかとなった。さらに Iba1 の生体内における機能を検討するため、Iba1 ノックアウトマウスを作成し現在解析中である。

2. 神経再生時に変動する遺伝子群の探索的研究

神経線維の再生に重要な機能を担っている分子を同定するため、成熟ラット顔面神経線維の片側切断を行い顔面神経核内で発現上昇する遺伝子をサブトラクション法により検討した。その結果、運動神経の発生の過程で重要な役割を演じているソニックヘッジホッグ (Shh) が顔面運動ニューロンで発現上昇していることが明らかとなった。さらにその受容体である Smoothen や Patched も同様に発現上昇していることも示された。一方、興味深いことに神経切断後運動ニューロンが死滅する幼若ラットにおいては上記の変化は認められなかった。このことは成熟ラットにおいては顔面神経線維を切断した後も運動ニューロンが生存することに Shh の発現上昇が関与することを考えさせる。これを検証するため幼若ラットの顔面神経線維を切断後、アデノウィルスベクターを用い運動ニューロン内で Shh を強制的に発現上昇させたところ、運動ニューロンの死滅が軽減されることが明らかとなった。このことは発生の段階で重要な機能を担っている Shh が、生後においては運動ニューロンの生存維持という形で働いていることを示唆するものである。

3. 神経幹細胞の分化増殖における NMDA 受容体の役割に関する研究

NMDA 受容体は、中枢神経系における主要な興奮性情報伝達を担うグルタミン酸をリガンドとする、イオンチャネル型受容体であり、電位依存性の活性調節と高いカルシウム透過能を有している。近年、NMDA 受容体がシナプスの可塑性発現に深く関与することが判明しつつある。一方、NMDA 受容体の発現は、脳の発生過程のかなり早い時期から既に観察されるものの、その機能については未だ解明されていない。そこで、本研究では、神経幹細胞の分化・成熟期における NMDA 受容体の機能解明を試みた。ラット E17 の大脳皮質より調製した初代培養細胞において、NMDA 受容体のアンタゴニストである D-APV (100 μ M) を添加し、無添加のコントロールと分化の違いを検討したところ、D-APV 存在下での培養の方が nestin および GLAST 陽性細胞数が多く観察された。さらに、BrdU 取り込み実験においても、D-APV 存在下の方が陽性細胞が多く見られた。一方、TuJ-1 および GFAP 陽性細胞数には変化がなかった。これらのことは、神経幹細胞の増殖分化過程に直接あるいは間接的に NMDA 受容体が関与している可能性を示唆している。この可能性を検証するため、前述の初代培養細胞において、カルシウムイメージング法を用いて機能的な NMDA 受容体の発現を検討したところ、NMDA に対する反応性は nestin 陽性細胞では見られず、MAP-2 陽性細胞のみに見られた。現在、さらなる検討を進めている。

4. 神経系の細胞における Class C Vps 蛋白の機能に関する研究

神経伝達物質の放出機構や伝達物質受容体の発現調節を明らかにする目的で、神経細胞が細胞内で合成した蛋白や、細胞外から取り込んだ蛋白の細胞内小胞輸送に関わる分子の解析を行っている。酵母 Class C Vps 蛋白と相同性の高い分子 (hVPS11, hVPS18, hVPS16, hVPS33) をヒト脳 cDNA ライブラリーよりクローニングした。これらの分子は神経系、特に神経細胞に高い発現を認め、その細胞内局在は酵母と同様に、主として後期エンドソーム、リソソーム膜の細胞質側に存在することがわかった。hVPS11, hVPS18 の C 末端側の RING-H2 ドメインを欠失するとこれらの細胞内局在が喪失された。このことは、(1) 細胞内小胞輸送に関与する分子機構は、酵母からヒト神経系まで生物に広く共通で普遍的であること、(2) 近年注目を集めている RING-H2 ドメインが細胞内小胞輸送における新しい機能的な単位であること、の二点において注目される結果である。

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

(部長 高坂 新一)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hirayama A, Okoshi Y, Hachiya Y, Ozawa Y, Ito M, Kida Y, Imai I, Kohsaka S, Takashima S: Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leukomalacia. *Clin Neurophathol* 20: 87-91, 2001
- 2) Nakajima K, Honda S, Nakamura Y, Lopez-Redondo F, Yamato M, Kikuchi A, Okano T, Kohsaka S: Intact microglia are cultured and non-invasively harvested without pathological activation using a novel cultured cell recovery method. *Biomaterials* 22: 1213-1223, 2001
- 3) Kawahara K, Gotoh T, Oyadomari S, Kajizono M, Kuniyasu A, Ohsawa K, Imai Y, Kohsaka S, Nakayama H, Mori M: Co-induction of arginino succinate synthetase, cationic amino acid transporter-2, and nitric oxide synthase in activated murine microglial cells. *Mol Brain Res* 190: 165-173, 2001
- 4) Kalla R, Liu Z, Xu S, Koppius A, Imai Y, Kloss CU, Kohsaka S, Gschwendtner A, Moller JC, Werner A, Raivich G: Microglial and the early phase of immune surveillance in the axotomized facial motor nucleus: Impaired microglial activation and lymphocyte recruitment but no effect on neuronal survival or axonal regeneration in macrophage-colony stimulating factor-deficient mice. *J Comp Neurol* 436: 182-201, 2001
- 5) Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T: Ability of rat microglial to uptake extracellular glutamate. *Neurosci Lett.* 307: 171-174, 2001
- 6) Kim B. Y., Krmer H, Yamamoto A, Kominami E, Kohsaka S, Akazawa C: Molecular characterization of mammalian homologues of Class C Vps proteins that interact with syntaxin-7. *J Biol Chem* 276: 29393-29402, 2001
- 7) Nakajima K, Honda S, Tohyama Y, Imai Y, Kohsaka S, Kurihara T: Neurotrophin secretion from cultured microglia. *J Neurosci Res* 65: 322-331, 2001
- 8) Sasaki Y, Ohsawa K, Kanazawa H, Kohsaka S, Imai Y: Ibal is an actin cross-linking protein in macrophages / microglia. *BBRC* 286: 292-297, 2001
- 9) Mori I, Hossain M.J, Takeda K, Okamura H, Imai Y, Kohsaka S, Kimura Y: Impaired microglial activation in the brain of IL-18-gene-disrupted mice after neurovirulent influenza A virus infection. *Virology* 287: 163-170, 2001
- 10) Uchino S, Watanabe W, Nakamura T, Shuto S, Kazuta Y, Matsuda A, Nakajima-Iijima S, Kudo Y, Kohsaka S, Mishina M: Establishment of CHO cell lines expressing four N-methyl-D-aspartate receptor subtypes and characterization of a novel antagonist PPDC. *FEBS Lett.* 506: 117-122, 2001
- 11) Shigemoto Y, Koizumi S, Tsuda M, Ohsawa K, Kohsaka S, Inoue K: Mechanisms underlying extracellular ATP-evoked IL-6 release in mouse microglial cell line, MG-5. *J Neurochem* 78: 1339-1349, 2001
- 12) Kawahara K, Oyadomari S, Gotoh T, Kohsaka S, Nakayama H, Mori M: Induction of CHOP

- and apoptosis by nitric oxide in p53-deficient microglial cells. FEBS Lett. 506: 135-139, 2001
- 13) Kawahara K, Gotoh T, Oyadomari S, Kuniyasu A, Kohsaka S, Mori M, Namayama H: Nitric oxide inhibits microglial proliferation by a mechanism involving p21 but independent of p53 and cyclic guanosine monophosphate. Neurosci Lett 310: 89-92, 2001
 - 14) Kawahara K, Oyadomari S, Gotoh T, Kohsaka S, Nakayama H, Mori M: Induction of CHOP and apoptosis by nitric oxide in p53-deficient microglial cells. FEBS Lett 506: 135-139, 2001
 - 15) Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T: Ceramide activates microglia to enhance the production / secretion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) without induction of deleterious factors in vitro. J Neurochem 80: 697-705, 2002
 - 16) Wakabatashi M, Hirano A, Sugawara M, Uchino S, Iijima S: A single-channel method for evaluation of very magnitudes of Ca²⁺ ion fluxes through $\epsilon 4/\zeta 1$ N-methyl-D-aspartate receptor channels in bilayer lipid membranes. J Pharm Biomed Anal 24: 453-460, 2001
 - 17) Yamamoto M, Hioki T, Ishii T, Uchino S: DAP-kinase activity is critical for C2-ceramide-induced apoptosis in PC12 cells. Eur J Biochem 269: 139-147, 2002

(2) 著 書

- 1) Nakajima K, Kohsaka S: Neuroprotective roles of microglia in the central nervous system. In: Microglia (Streit W.J. ed), pp. 188-208, Springer, New York, 2001

(3) 総 説

- 1) Nakajima K, Kohsaka S: Microglia: Activation and their significance in the central nervous system. J Biochem 130: 169-175, 2001
- 2) Nakajima K, Kurihara T, Kohsaka S: Microglia as neurotrophic cells. Current Topics in Biochemical Research 3: 101-109, 2001
- 3) 神鳥和代, 高坂新一: 神経幹細胞を用いた神経再生医療 Medicina Vol.39 No.3 : 506-508, 2002

(4) その他

- 1) 高坂新一: 神経栄養因子の臨床応用: 序文 神経培養工学 27(13),2-3,2001

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kohsaka S: Intracellular signaling underlying the pleiotropic function of hepatocyte growth factor in the brain. The 9th International Catecholamine Symposium on Neurotrophins, Kyoto, 4.3, 2001
- 2) 本田静世, 高坂新一: ATP によるミクログリアの機能調節 第31回脳の医学・生物学会, 名古屋, 6.30, 2001
- 3) Kohsaka S: Molecular basis of microglial activation. Wissenschaftstreffen 2001 der DFG, Berlin, 9.13, 2001
- 4) Kohsaka S, Honda S, Sasaki Y, Akazawa C, Nakamura Y, Inoue K: ATP induces chemotaxis of microglia through G_{i/o}-coupled P2Y receptors 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会シンポジウム「脳機能発生におけるグリア細胞のダイナミックな役割」, 京都, 9.26, 2001
- 5) 高坂新一: 再生医療による神経変性疾患の治療の試み 平成13年度厚生科学研究ヒトゲノム・再生

医療等研究成果発表会「あなたにもわかるヒトゲノム・再生医療等の現状」, 東京, 11.2, 2001

- 6) 赤澤智宏: エンドソーム/リソソーム系のトラフィックとクラス C VPS 文部科学省科学研究費補助金・特定研究Bシンポジウム「蛋白質分解の最前線」, 京都, 12.20, 2001

(2) 国際学会

- 1) Hirabayashi T, Kishimoto K, Ogasawara H, Izumi T, Kohsaka S, Shimizu T: Cysteinyl leukotrienes activate microglia through the CYSLT1 receptor. Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, 11.10-15, 2001
- 2) Kim BY, Yamamoto A, Nakayama K, Nakamura Y, Kohsaka S, Akazawa C: Mammalian Class C Vps proteins interact with neuron specific SNARE: syntaxin1. The American Society for Cell Biology 41th Annual Meeting, Washington D.C., 12.9, 2001

(3) 一般学会

- 1) 神鳥和代, 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様分子 RYK の神経幹細胞における発現および機能解析 神経組織の成長・再生・移植研究会第16回学術集会, 大阪, 6.9, 2001
- 2) 神鳥和代, 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様分子 RYK の発現および機能解析 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 京都, 9.26, 2001
- 3) 上田睦明, 今井嘉紀, 大澤圭子, 金澤裕子, 佐々木洋, 高坂新一: カルシウム結合タンパク質 Iba2 の神経幹細胞における発現 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 京都, 9.26, 2001
- 4) 青山峰芳, 浅井清文, 宍倉朋胤, 大平美紀, 犬塚博之, 諸橋愛子, 赤澤智宏, 高坂新一, 加藤泰治, 中川原章: シナプス形成関連遺伝子 nbla0761/ RIM1の神経芽細胞腫における発現とその解析 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 京都, 9.26, 2001
- 5) 赤澤智宏, 中村泰子, 三五一憲, 門屋利彦, 堀江秀典, 高坂新一: galectin-1の脳内発現分布と顔面神経切断による発現制御 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 京都, 9.28, 2001
- 6) 金 奉胤, 山本章嗣, 木南英紀, 高坂新一, 赤澤智宏: 後期小胞輸送に関与する哺乳類 VPS (Vacuolar protein sorting) 分子複合体の同定と解析 第74回日本生化学会大会, 京都, 10.25, 2001
- 7) 川原浩一, 後藤知己, 親泊政一, 國安明彦, 高坂新一, 森 正敬, 中山 仁: NOによるミクログリアの増殖抑制機構 第74回日本生化学会大会, 京都, 10.28, 2001
- 8) 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: ミクログリア由来プラスミノージェンアクチベーターのセラミドによる分泌促進作用 第74回日本生化学会大会, 京都, 10.28, 2001

3. 班会議発表

- 1) 赤澤智宏, 高坂新一: 顔面神経切断によって発現変化するソニック・ヘッジホッグの機能解析 厚生労働省精神・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研究」・平成13年度班会議, 東京, 11.28, 2001
- 2) 内野茂夫, 平澤孝枝, 高坂新一: 神経幹細胞分化学の NMDA 受容体の発現・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13年度班会議, 東京, 1.25, 2002
- 3) 今井嘉紀, 金澤裕子, 大澤圭子, 高坂新一: 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13年度班会議, 東京, 2.15, 2002

11. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に代表される免疫性神経疾患, 自己免疫疾患の診断, 予防, 治療を目的とした基盤研究を展開している. MS は未だ決定的な治療法のない神経難病で, 本疾患の治療法の開発は医学・生命科学のフロンティアの一つである. 従来わが国の患者数は少ないと言われてきたが, 最近の調査では10万人に対し最低8~10人は存在することが示され, 決して稀な疾患とは言えない. 当部では, 神経内科, 免疫学, 膠原病内科, 生化学などの基盤を持つ研究者が協力し, 動物モデル, 分子・細胞レベルの基礎研究と, ヒトの血液や生検材料を使った臨床免疫学の研究を平行して進めている. 新体制が発足してから3年足らずで MS の糖脂質療法や NKT 細胞の研究で画期的な成果をあげ, 本年は Nature などの一流雑誌に論文を発表した.

II. 研究活動及び研究紹介

1) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の免疫調節に関する研究:

NKT 細胞の IL-4産生を促進する新しい合成糖脂質 OCH を開発し, この糖脂質が EAE を抑制する活性を持ち自己免疫疾患の治療薬として有望であることを証明した. Nature に発表された論文は, 新聞, ラジオ, インターネットなどで紹介され, 内外に大きな反響を呼んだ.

2) MS と 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, 寛解維持の機構は謎に包まれていた. 昨年度は IL-5を産生する NK 細胞が寛解維持に貢献する可能性を示したが, 本年度は CD4⁺ NKT 細胞が IL-4の産生を介して寛解維持に関与することを証明した. NKT 細胞が MS 治療薬の格好の標的であることを支持する結果が得られたと言えよう.

3) MS におけるベータ・インターフェロン (β -IFN) の作用発現機構に関する研究:

β -IFN は現在わが国で唯一利用可能な MS の治療薬である. 欧米や日本における臨床研究によってその有用性は証明されているが, 治療効果の出ない症例 (ノン・レスポンド) の存在することが問題である. 治療開始前, あるいは治療開始後早期にノン・レスポンドが同定できれば, MS 医療がよりきめ細かいものになる. そこで, 本年度より厚生労働省特定疾患対策研究事業「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班 (主任: 山村)」が新たに組織された. DNA マイクロアレイを導入して, MS 個別化医療の先鞭をつけようという意欲的な研究班である. 当部はその中心として材料の収集や総合解析に当たっている.

4) P0^{+/-}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自己免疫応答の関与を解析する手段として, 炎症性末梢神経炎を自然発症する P0^{+/-}マウスを導入した. 本年度は, 胸腺移植などの方法により, 胸腺に発現する P0蛋白の減少が自己反応性 T細胞の胸腺内除去を妨げ, その結果として神経炎を発症しやすくなることを証明した. 炎症病変を伴う神経疾患 (遺伝性ポリニューロパチーなど) の病態機構に関連した新しい発見である (論文投稿中).

5) 那須-Hakola 病の原因遺伝子に関する研究:

本疾患は早期発症の痴呆と多発骨折で特徴づけられる稀少疾患で, 主に日本とフィンランドで報告されている. 最近フィンランド症例で, NK 細胞のシグナル伝達に関与する DAP12遺伝子欠失が報告された. 多施設共同研究により日本の那須-Hakola 病6例について DAP12の遺伝子変異を解析した. うち5例については, DAP12の点突然変異や一塩基欠失が確認されたが, DAP12正常症例の存

在することもわかった (Neurology 印刷中). 免疫系を巻き込む痴呆疾患として, 今後の研究の発展が期待される.

6) 国際共同研究:

脳科学外国人招聘事業の一環として UCSF の Lewis L. Lanier 教授, COE 研究費により Baylor 医科大学の Jingwu Zhang 教授を招聘し, 国立精神・神経センターで情報交換や共同研究打ち合わせなどを行った. また自己免疫疾患に対する糖脂質療法の国際共同研究を, 米国, オーストラリアなどの複数の研究室と進めている.

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, 医療相談, セミナー (MS キャンペーン) 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, 世界多発性硬化症協会連合 (IFMSS) 医学顧問を務めた.

2) 厚生労働行政に関する貢献:

- * 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開発」主任研究者 (山村), 分担研究者 (三宅)
- * 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業国際研究 Grant 研究事業「NKT 細胞解析に有用な CD1d /糖脂質テトラマーの開発」主任研究者 (山村), 分担研究者 (三宅)
- * 特定疾患対策研究事業「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班」主任研究者 (山村), 分担研究者 (三宅)
- * 特定疾患対策研究事業「免疫学的手法の開発に関する研究班」分担研究者 (山村)
- * 特定疾患対策研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」分担研究者 (山村)
- * 特定疾患対策研究事業「自己抗原ノックアウトマウスを用いた自己免疫モデルの開発研究班」分担研究者 (山村)
- * 精神・神経疾患研究委託費「遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立および治療に関する研究班」分担研究者 (山村)

3) 学会活動など:

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た. また米国臨床免疫学会連合 (FOCIS) 年次総会の Faculty member, International symposium on NK / NKT cells and autoimmunity (日本 MS 協会支援) の世話人, 日本免疫学会ワークショップ座長などを務めた. The Journal of Immunology, Vaccine, Microbiology and Immunology, The Journal of Neuroimmunology, Glia, Neuroscience Letters などの論文審査を委嘱された.

(部長 山村 隆)

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Miyamoto K*, Miyake S*, Yamamura T: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. Nature 413: 531-534, 2001 (*These authors contributed equally to this work.)
- 2) Maeda M, Lohwasser S, Yamamura T, Takei F: Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of

- primary NKT cells and generation of NKT cell line. *J Immunol* 167: 4180-4186, 2001
- 3) Miyamoto K, Oka N, Kawasaki T, Miyake S, Yamamura T, Akiguchi I : New cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis. *Muscle Nerve* 25 : 280-282, 2002
 - 4) Gumperz JE, Miyake S, Yamamura T, Brenner MB: Functionally distinct subsets of CD1d-restricted natural killer T cells revealed by CD1d tetramer staining. *J Exp Med* 195: 625-636, 2002
 - 5) Tsuboi H, Miyazawa H, Wenner M, Iimori H, Kawamura N : Lesions in lateral hypothalamic areas increase splenocyte apoptosis. *Neuroimmunomodulation* 9 : 1-5, 2001
 - 6) Rao N, Miyake S, Reddi AL, Douillard P, Ghosh AK, Dodge IL, Zhou P, Fernandes ND, Band H: Negative regulation of Lck by Cbl ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 3794-3799, 2002
 - 7) Kondo T, Cortese I, Markovic-Plese S, Wandinger KP, Carter C, Brown M, Leitman S, Martin R: Dendritic cells signal T cells in the absence of exogenous antigen. *Nat Immunol* 2: 932-938, 2001
 - 8) Satoh J, Kuroda Y : Alpha-synuclein expression is up-regulated in Ntera2 cells during neuronal differentiation but unaffected by exposure to cytokines and neurotrophic factors. *Parkinsonism Related Disord* 8: 7-17, 2001
 - 9) Satoh J, Kuroda Y : Nicastrin, a key regulator of presenilin function, is expressed constitutively in human neural cell lines. *Neuropathology* 21: 115-122, 2001
 - 10) Satoh J, Kuroda Y : Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (PGP9.5) expression in human neural cell lines following induction of neuronal differentiation and exposure to cytokines, neurotrophic factors or heat stress. *Neuropathol. Appl Neurobiol* 27: 95-104, 2001
 - 11) Satoh J, Kuroda Y : A polymorphic variation of serine to tyrosine at codon 18 in the ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 gene is associated with a reduced risk of sporadic Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neurol Sci* 189: 113-117, 2001
 - 12) Satoh J, Kuroda Y : Differing effects of IFN-beta vs IFN-gamma in MS. Gene expression in cultured astrocytes. *Neurology* 57: 681-685, 2001
 - 13) Satoh J, Kuroda Y : A putative polymorphic Val44Ala variation in the synphilin-1 gene is undetectable in Japanese sporadic Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 9: 15-18, 2002
 - 14) Satoh J, Kuroda Y : Cytokines and neurotrophic factors fail to affect Nogo-A mRNA expression in differentiated human neurons: Implications for inflammation-related axonal regeneration in the CNS. *Neuropathol. Appl Neurobiol* 28: 1-17, 2002
 - 15) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆 : P0^{+/+}マウスにおける実験的自己免疫性神経炎 (EAN) の増悪 : 胸腺移植の効果と意義. *末梢神経* 12:197-202, 2002
 - 16) 長山成美, 三宅幸子, 山村 隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における NK 細胞/ NK-LAK 細胞の体内動態および疾患抑制性の検討. *神経免疫学* 10:104-105, 2002
 - 17) 宮本勝一, 三宅幸子, 水野美歩, 岡伸幸, 山村 隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の治療における選択的 COX-2阻害剤の効果. *神経免疫学* 10:106-107, 2002
 - 18) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆 : CD4⁺ CD25⁺ T 細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の調節. *神経免疫学* 10: 108-109, 2002

(2) 著 書

- 1) 山村 隆 : 多発性硬化症. 先端医療シリーズ14「神経・筋疾患の最新医療」(杉田秀夫, 福内靖男,

柴崎浩監修), 先端医療技術研究所 (東京) pp153-157, 2001

- 2) 宮本勝一, 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脊髄炎 (EAE) の治療. 別冊・医学のあゆみ. 21世紀の神経免疫学, 医歯薬出版 (東京) pp63-66, 2001
- 3) 山村 隆: 臓器特異的自己免疫病の NK / NKT 細胞による調節. 別冊・医学のあゆみ, 免疫疾患-state of arts. Ver. 2. (今西二郎, 淀井淳司, 湊長博, 山本一彦編), 医歯薬出版 (東京) pp443-446, 2002
- 4) 三宅幸子: NKT 細胞. 別冊・医学のあゆみ, 免疫疾患-state of arts. Ver. 2.(今西二郎, 淀井淳司, 湊長博, 山本一彦編), 医歯薬出版 (東京) pp33-38, 2002
- 5) 川村則行: PTSD の薬物治療. 心的トラウマの理解とケア, じほう (東京) pp221-226, 2001
- 6) 川村則行: 本当に強い人, 強そうで弱い人. 飛鳥新社 (東京), 2001

(3) 総説

- 1) 山村 隆, 高橋和也: 多発性硬化症と NK 細胞-NK2細胞による寛解維持機構. 医学のあゆみ 198: 394-397, 2001
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症の治療. 最近の動向. 脳と神経 53: 703-794, 2001
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症の動物モデル. -実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE). Current Insights in Neurological Science 10: 10-11, 2002
- 4) 三宅幸子, 河野直子, 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: 189-196, 2001
- 5) 三宅幸子, 宮本勝一, 山村 隆: NKT 細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制. 細胞工学 20: 1666-1667, 2001
- 6) 三宅幸子, 宮本勝一, 山村 隆: NKT 細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制. 実験医学 20: 76-78, 2001
- 7) 三宅幸子, 山村 隆: NKT 細胞と実験的自己免疫性脳脊髄炎. 免疫病研究の最先端. 分子制御というアプローチ. Mebio 19: 61-67, 2002
- 8) 三宅幸子: Cbl による免疫調節機構. 免疫 Immunology Frontier 11: 73-79, 2001
- 9) 三宅幸子: Cbl と自己免疫疾患. 炎症と免疫 9: 463-470, 2001
- 10) 三宅幸子: Cbl と自己免疫疾患. リウマチ科 26: 260-267, 2001
- 11) 川村則行: サイコオンコロジーから学ぶ 2. ストレス・心理社会的要因と免疫機能. 第11回日本サイコネフロロジー研究会特別講演, ニホンメディカルセンター, 臨床透析 17: 623-626, 2001
- 12) 佐藤準一: 14-3-3蛋白質. 臨床神経科学 32: 894-897, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Yamamura T: Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. Major Symposia. Immunomodulation/Innate Immunity. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 1st Annual Meeting, Boston, USA, 5. 7, 2001
- 2) Yamamura T: Regulation of autoimmune encephalomyelitis by NK and NKT cells. The 7th International workshop on autoantibodies and autoimmunity. Awaji-Island, Japan, 9. 27, 2001
- 3) Yamamura T, Takahashi K: Regulation of multiple sclerosis by NK cells: Is type 2 bias of NK cells playing a role? International Symposium on NK / NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira,

12.14, 2001

- 4) 山村 隆 : NK / NKT による EAE の制御. 第 8 回東京免疫フォーラム. 東京, 4.10, 2001
- 5) 山村 隆 : 多発性硬化症に対する新しい免疫療法. NK / NKT 細胞をめぐって. 第42回神経学会総会. シンポジウム S9 神経・筋難病の新しい治療戦略. 東京, 5.13, 2001
- 6) 山村 隆 : シンポジウム「疾患モデルと治療法の開発」自己免疫性脳脊髄炎に対する NKT 細胞糖脂質リガンド療法, 第14回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2.8, 2001
- 7) Araki M, Kondo T, Yamamura T : An unexpected alteration of NKT cells in multiple sclerosis: A remarkable polarization of CD4⁺ NKT cells towards secreting IL-4. International Symposium on NK / NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, 12.14, 2001
- 8) Fazekas G, Yamamura T, Hara H, Tabira T : Effects of immunostimulatory oligonucleotides on the activation of lymphocyte populations and on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. International Symposium on NK / NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, 12.14, 2001
- 9) Miyake S, Miyamoto K, Yamamura T : A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. International Symposium on NK / NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, 12.14, 2001
- 10) Miyake S : Regulatory cells in autoimmune diseases. 第 8 回移植免疫制御 21, 10.20, 2001
- 11) Miyake S : Regulatory cells in autoimmune diseases: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells, International symposium on NK / NKT cells and autoimmunity, Tokyo, 12.14, 2001
- 12) 三宅幸子 : Cbl ファミリーによる免疫調節機構, 第45回日本リウマチ学会, 東京, 5. 14-16, 2001
- 13) 川村 則行 : ソーシャルサポートが免疫系 (Th1/ Th2バランス) に与える影響. 第74回日本産業衛生学会, 研究会合同シンポジウムⅢ「職場ストレスと免疫毒性アレルギー予防の接点」高知, 4.6, 2001
- 14) Satoh J, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Kuroda Y : Nogo-A and Nogo receptor expression in differentiated human neurons: implications for inflammation-related axonal regeneration in the CNS. 第2回九州脳研究シンポジウム「神経可塑, 障害および再生に関する分子へのアプローチ」, 福岡, 1.26, 2002
- 15) Satoh J : Nogo, a myelin-associated inhibitor of neurite outgrowth, and its receptor are expressed in differentiated human neurons. The 1st Ajou-Cheju Joint Neuroscience Conference, Cheju, 2.22, 2002

(2) 国際学会

- 1) Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Terao K, Hatakenaka M, Hashimoto S, Yamamura T : Type 2 cytokine bias of natural killer cells defines remission of multiple sclerosis. Experimental Biology 2001, Orlando, Florida, 4.3, 2001
- 2) Miyamoto K, Miyake S, Schachner M, Yamamura T : Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis (EAN) : Lower P0 expression in the thymus may be a cause. Experimental Biology 2001, Orlando, Florida, 4.4, 2001

- 3) Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Yamamura T: Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 1st Annual Meeting, Boston, USA, 5.7, 2001
- 4) Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Yamamura T: NK type 2 bias in remission of multiple sclerosis: insights into the regulation of pathogenic autoimmune T cells. VIth International Congress of Neuroimmunology. Edinburgh, Scotland, UK, 9.5, 2001
- 5) Araki M, Kondo T, Illés Zs, Yamamura T: Differential changes of CD4⁺ versus CD4⁻ CD8⁻ NKT cells in remission of multiple sclerosis. VIth International Congress of Neuroimmunology. Edinburgh, Scotland, UK, 9.5, 2001
- 6) Miyake S, Miyamoto K, Yamamura T : A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. The 7th International Workshop on antibodies and autoimmunity. Awaji Island, 9.28, 2001
- 7) Kawamura N, Kim Y, Asukai N, Ishikawa T, Komaki G: Suppression of Cellular Immunity Subjects with a History of PTSD. American Psychiatric Association. 2001 Annual Meeting, New Orleans, 5.5-10, 2001
- 8) Kawamura N: Suppression of cellular immunity and ongoing sequels in male workers with a past history of posttraumatic stress disorder. The 16th WORLD CONGRESS On PSYCHOSOMATIC MEDICINE. Goeteborg, Sweden, 8.28, 2001
- 9) Satoh J, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Kuroda Y: Nicastrin mRNA expression in human neural cell lines following exposure to TNF-alpha, IL-1beta or BDNF. The 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease, Kyoto, 4.5, 2001
- 10) Satoh J, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Kuroda Y: Differential induction of interferon regulatory factors (IRF-1 and IRF-7) in cultured human astrocytes following exposure to IFNbeta and IFNgamma. The 6th International Congress of Neuroimmunology, Edinburgh, Scotland, UK, 9.5, 2001

(3) 一般学会

- 1) 宮本勝一, 三宅幸子, Melitta Schachner, 山村 隆 : 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. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.11, 2001
- 2) 近藤蒼之, 高橋和也, 幸原伸夫, 高橋洋一, 山崎峰雄, 山村 隆 : 日本人那須-Hakola 病の遺伝子解析. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.12, 2001
- 3) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆 : 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. 第12回日本末梢神経学会, 大阪, 8.25, 2001
- 4) 高橋和也, 三宅幸子, 山村 隆 : Natural killer (NK) 2細胞による Th1細胞の抑制. 日本臨床免疫学会総会, 大阪, 12.10, 2001
- 5) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における COX-2阻害剤の効果. 日本臨床免疫学会総会, 大阪, 12.10, 2001
- 6) 三宅幸子, 長山成美, 宮本勝一, 千葉麻子, 山村 隆 : NK-LAK 細胞移入による自己免疫疾患の治療効果の検討. 日本臨床免疫学会総会, 大阪, 12.10, 2001
- 7) 長山成美, 三宅幸子, 山村 隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における NK 細胞/ NK-LAK 細胞の体内動態および疾患抑制性の検討. 第14回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.8, 2002
- 8) 宮本勝一, 三宅幸子, 水野美歩, 岡 伸幸, 山村 隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の治療

における選択的 COX-2阻害剤の効果. 第14回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.8, 2002

- 9) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: CD4+ CD25+ T 細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の調節. 第14回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.8, 2002
- 10) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆: 新規糖脂質による自己免疫病モデルの治療. 第99回日本内科学会総会. 名古屋, 3.28-30, 2002
- 11) 朴商会, 川村則行, 小牧元, 富岡光直, 鄭晋郁, 宮崎隆穂: 韓国勤労者における日常の苛立ち事尺度開発. 第42回日本心身医学会総会, 鹿児島, 5.24, 2001
- 12) 佐藤準一, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島洋, 黒田康夫: 培養ヒトアストロサイトにてインターフェロンにより発現誘導される遺伝子群の解析. 第42回日本神経学会総会, 東京, 5.13, 2001
- 13) Satoh J, Yukitake M, Kurohara K, Kuroda Y: Nicastrin mRNA expression in human neural cell lines following exposure to TNF- α , IL-1 α and BDNF. 第42回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5.25, 2001
- 14) 佐藤準一, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島洋, 黒田康夫: 培養ヒト神経細胞におけるサイトカイン・神経栄養因子による myelin-associated neurite outgrowth inhibitor Nogo 発現制御の解析. 第14回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2.2, 2002

(4) その他

- 1) Yamamura T: Natural killer T(NKT) cells and autoimmune encephalomyelitis. Seminar, Abteilung Neuroimmunologie, Max-Planck Institut für Neurobiologie, Martinsried, Germany, 2.27, 2002
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療, ベタフェロン学術講演会, ベルクラシック甲府, 甲府, 4.27, 2001
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症医療講演. 全国 MS 友の会総会, 東京, 6.9, 2001
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 学術講演会「神経免疫疾患の治療ー最近の動向」, 東京, 1, 2001
- 5) 山村 隆: MS 友の会東京支部 医療講演及び相談会, 東京, 11.4, 2001
- 6) 山村 隆: NK 細胞と NKT 細胞による多発性硬化症の制御. 国立療養所川棚病院特別セミナー, 11.14, 2001
- 7) 山村 隆: NK 細胞と NKT 細胞による自己免疫性脳炎の制御と治療薬の開発. 佐賀医科大学内科学神経筋部門神経免疫学セミナー, 佐賀, 11.16, 2001
- 8) 山村 隆: Natural Killer T cells and autoimmune encephalomyelitis. 理研 BSI Forum 理化学研究所・脳科学総合研究センター, 和光, 1.30, 2002
- 9) 山村 隆: MS 治療の現在～近未来. 第14回日本神経免疫学会学術集会 ランチョンセミナー, 東京, 2.8, 2002
- 10) 山村 隆: 多発性硬化症と NK / NKT 細胞. 新潟大学脳研神経内科セミナー, 新潟, 3.29, 2002
- 11) 川村則行: 小平地区道徳週間講演会 小学生と心身の健康 小平第14小学校, 小平, 2.13, 2002
- 12) 川村則行: ストレスと免疫 東京都立大学都市科学講座, 八王子, 1.21, 2002
- 13) 佐藤準一: Molecular basis of biological effects of interferon-beta in multiple sclerosis. 金承業教授御退官記念講演会, 東京, 12.8, 2001
- 14) 佐藤準一: プリオン病について. 佐賀県獣医師会・牛海綿状脳症(BSE)フォーラム, 佐賀, 2.16, 2002

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆：研究のアウトライン説明. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班. 平成13年度班会議. 東京, 12.3, 2001
- 2) 山本敏之, 村上泰生, 鈴木 潤, 大矢 寧, 小川雅文, 川井充, 山村 隆：過去6年間における多発性硬化症患者の再発時期と花粉症の関係. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班. 平成13年度班会議. 東京, 12.3, 2001
- 3) 古池史子, 山村 隆：研究の現況報告. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班. 平成13年度班会議. 東京, 12.3, 2001
- 4) 渡部和彦, 小川順子, 三五一憲, 沈 勁松, 大橋十也, 衛藤義勝, 道川 誠, 柳澤勝彦, 宮本勝一, 山村 隆, 梅原藤雄, 荒木令江：疾患モデルマウスからのシュワン細胞培養系の確立. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立および治療に関する研究」班, 平成13年度班会議. 東京, 12.14, 2001
- 5) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆：P0^{+/+}マウスにおける実験的自己免疫性神経炎 (EAN) の増悪：胸腺移植の効果と治療的意義. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立および治療に関する研究」班, 平成13年度班会議. 東京, 12.14, 2001
- 6) 山村 隆：多発性硬化症寛解期における CD4⁺ NKT 細胞の Th2 偏倚. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫学的手法の開発に関する研究班. 平成13年度班会議. 東京, 1.18, 2002
- 7) 山村 隆, 宮本勝一, 三宅幸子：NKT 細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの治療. 免疫性神経疾患に関する調査研究班. 平成13年度班会議. 東京, 2.5, 2002
- 8) 山村 隆, 荒木 学, 近藤誉之：多発性硬化症寛解期における Th1 偏倚 CD4⁻ CD8⁻ (DN) NKT 細胞の減少と Th2 偏倚 CD4⁻ NKT 細胞の相対的優位の意義. 免疫性神経疾患に関する調査研究班. 平成13年度班会議. 東京, 2.5, 2002
- 9) 山村 隆：自己抗原の胸腺発現と自己免疫：P0 ノックアウトによる解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 平成13年度自己抗原ノックアウトマウスを用いた自己免疫モデルの開発研究班班会議. 東京, 2.13, 2002
- 10) 三宅幸子, 宮本勝一, 千葉麻子, 水野美歩, 山村 隆：NKT 細胞による自己免疫疾患の特異的制御法の開発. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究班. 平成13年度班会議. 東京, 12.3, 2001
- 11) 三宅幸子, 長山成美, 山村 隆：NK / NKT 細胞による神経保護効果に関する研究. Medical Frontier 研究発表会. 長寿医療研究センター 愛知, 3.20, 2002
- 12) 佐藤準一：培養ヒトアストロサイトで IFN-beta および IFN-gamma により特異的に発現誘導される遺伝子群：cDNA macroarray を用いた解析. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究」平成13年度班会議, 東京, 3.13, 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及び遺伝子発現機構研究室からなっており、両室とも平成13年4月から空席になっていたが、平成13年9月に石井功が遺伝子発現機構研究室長として、また、平成14年3月に榎戸靖が遺伝子構造解析室長として着任した。流動研究員の小笠原美樹が平成14年3月に退職した。

研究体制

- (部長) 木村英雄
- (室長) 石井 功, 榎戸 靖
- (流動研究員) 木村由佳, 行方和彦, 小笠原美樹
- (外来研究員) 江頭 恒, 梅村 賢, 永井康雄, 山下宣之
- (外来補助員) 奥山康子
- (研究助手) 柳瀬雅子, 岩沢 和

II. 研究活動

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もらっている。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。今年度の解析で、アルツハイマー病脳で特異的に高発現している遺伝子約120個と低発現している遺伝子約50個を同定した。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。約30個の候補遺伝子の SNP 解析を行い、911個の SNP を同定しており、アルツハイマー病特異的 SNP も見つかってきている。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グループが脳内に内在的に硫化水素が存在していることを見つけた。これが発端になり、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とを明らかにした。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-セクレターゼとγ-セクレターゼによって、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γ-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-β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リ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。

III. 社会的活動

1. 遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業、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、研究代表者
2. 厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業、痴呆性疾患の危険因子と予防介入、研究分担者

(部長 木村 英雄)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kimura Y, Schmitt A, Fukushima N, Ishii I, Kimura H, Nebreda A.R, and Chun J: Two Novel Xenopus Homologs of Mammalian LP A1/ EDG-2 Function as Lysophosphatidic Acid Receptors in Xenopus Oocytes and Mammalian Cells. J Biol Chem 276: 15208-15215, 2001

(2) 著書

(3) 総説

- 1) 木村英雄: アルツハイマー病発症と関連遺伝子 分子精神医学, 1: 217-223, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 木村英雄: 新規神経伝達物質としての硫化水素 第74回日本生化学会, 京都, 10.25-28, 2001
- 2) 木村英雄: SNP association studies and expression profile of transcripts in Alzheimer's disease 第1回箱根山シンポジウム, 東京, 11.19-20, 2001

(2) 国際学会

- 1) Kimura H: Society for Neuroscience 31st Annual Meeting, San Diego, U.S.A, 11.10-15, 2001
- 2) Ishii I: Society for Neuroscience 31st Annual Meeting, San Diego, U.S.A, 11.10-15, 2001

(3) 一般学会

13. 遺伝子疾患治療研究部

I. 研究部の概要

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、平成12年4月設立された遺伝子疾患治療研究部は、2年目を迎え、各分野で着実な研究の進展が見られた。

遺伝子治療の分野では、98年以来進めてきた機能を残しながら短縮したマイクロ・ジストロフィン遺伝子については、トランスジェニックマウスを作製する実験を通じて有力な候補となる遺伝子が得られた。同時に英米仏のいくつかの研究室と研究競合となっている。

幹細胞を利用した再生移植治療の分野では、骨髄から筋細胞に分化し得る幹細胞を分離し、しかもこれらの幹細胞を試験管内で筋細胞に分化させることに成功した。

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。重症かつ進行性の経過を辿り、治療用のモデル動物として優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が平成13年3月竣工したが、同年11月より筋ジストロフィー犬の飼育と同犬を用いた実験を開始することができた。今後筋ジストロフィー犬を用いた治療実験を進めることにより、筋ジストロフィー患者に対する治療を開始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) 藤盛圭太, 坂本美喜, 伊藤由佳, 深瀬明子

(センター研究助手) 斎藤和江

(研究生) 横田俊文, 篠田雄一, 石井亜紀子, 鈴木有正, 西山章代, 平田 彰, 吉岡弘樹,
佐藤克二郎, Ampong Beryl Nyamekye, 吉村まどか

(研究見習生) 下田玲子

(客員研究員) 池本隆昭

(外来研究員) 尾嶋孝一, 湯浅勝敏

(研究助手) 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

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いると、骨格筋における長期間安定した発現が得られるが、組み込み可能な遺伝子の長さに4.7-4.9 kb という限界があった。98年以来、14 kb に達するジストロフィン遺伝子の機能を保ったまま AAV ベクターに組み込み可能な短縮型遺伝子(マイクロ・ジストロフィン)を得る努力を続けてきたが、今年度トランスジェニックマウスを用いた研究によりロッド・レポートを4個、ヒンジ構造を3個持つマイクロ・ジストロフィン遺伝子 CS1 が有効であることを明らかにすることができた。引き続き、同遺伝子を AAV ベクターに組み込み、遺伝子治療の実現を目指している。

一方、AAV ベクターの導入に伴う免疫応答については、筋特異的プロモーターを使用することにより、免疫応答が軽減し、治療用遺伝子の導入では更に免疫応答が軽微なものとなる可能性が生まれてきた。

(2) 幹細胞再生移植治療

遺伝子治療が当面実現したとしても局所的な治療に留まるのに対し、全身的な治療に応用できる可能性が高いのが、幹細胞再生移植治療である。筑波大の中内らと共同することにより、骨髄から筋細胞に分化する幹細胞を採取することができた。しかも大変興味深いことには、この幹細胞は単独では筋細胞

には分化しないが、筋衛星細胞由来の筋細胞と共培養すると、始めて筋細胞に分化することを示した。幹細胞を用いる方法は、その効率が低い点が問題であるので、今後どの stage にある幹細胞が、どの stage にある筋細胞と相互作用して筋細胞に分化するのか明らかにすることが重要である。

(3) 新たな薬物の開発

アデノウイルスベクターによる遺伝子導入で、導入産物に対する免疫応答によりジストロフィンのホモログであるユートロフィンの発現増強が起こり、筋ジストロフィーの表現型が改善することを見出した。アデノウイルスベクターの導入による免疫応答には IL-6 が関わっており、その単独導入によりユートロフィンの発現増強は再現されたが、その効果は短期間であり、ユートロフィン転写産物の解析から、ユートロフィンのプロモーター A が主として関与していることが明らかになった。一方、アデノウイルスベクターによるユートロフィンの発現増強は長期間に及ぶが、ユートロフィン mRNA の安定性が深く関与していた。今後、さらに研究を進めることにより組織傷害性のないユートロフィン発現増強法を開発したいと考えている。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

筋ジストロフィー犬を飼育し、実験するための中型動物実験研究施設が平成13年3月竣工したが、その後も内部の整備の準備を進め、同年11月から筋ジストロフィー犬の飼育を開始した。筋ジス犬は、比較的早期から心筋障害を認めることが知られているが、近年、筋ジス患者においても、人工呼吸器の普及により呼吸障害による死亡が減少する傾向にあり、心障害が大きな関心を集めている。筋ジス犬は筋ジストロフィーにおける心障害を追究するための格好のモデル動物である。筋ジス犬を用いた遺伝子治療研究についても、オーストラリア・マードック大学の施設と共同することにより、AAV ベクターの導入に関する研究を進めている。

III. 社会的活動

前項で述べた研究活動に加えて、研究領域及び一般社会に対して、以下のような国内的、国際的な活動を行った。

1. 科学専門誌に対する Reviewer としての貢献

これまで筋ジストロフィーを中心とする研究分野において独創性の高い論文を発表してきたことを背景に、数多くの国際一流誌から査読を求められ、その内容も広く認められた。特に Am J Physiol, Physiological Genomics について定期的に査読を勤めた他、Neuromuscular Disorders, Muscle Nerve について、また我が国を代表する英文誌である J Biochem, J Neuroscience Lett などから数多くの依頼を受けた。

2. 筋ジストロフィーに関する貢献

(1) 3年間主任研究者を勤めた「遺伝子性筋疾患の根本治療への基盤研究」班に引き継いで、「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班を組織した。また、同班の研究活動に関連して、平成14年1月、筋ジストロフィーに対する治療に関する国際ワークショップを開催した。

(2) 筋ジストロフィー患者と家族から構成されている筋ジストロフィー協会の年次大会に出席し、研究の概要を報告すると共に出席者と交流の時間を持った。

(3) フランス筋ジストロフィー協会により毎年開催されている「テレトン」に出席し、日本における筋ジストロフィー研究の現況を紹介すると共に、フランスの研究者、東京フランス学校の関係者、フランス大使館の科学関係者と広く交流する場を持つことができた。

(4) 1995年以来、日仏交互に開催している日仏ワークショップ「筋ジストロフィーの分子生物学」について平成14年6月パリでワークショップを開催したが、日本側の開催委員を勤めた。なおワークショップの内容は、イタリア筋関連誌である「Acta Myologica」に収録された。

(部長 武田 伸一)

IV. 研究業績

1. 論文

(1) 原著

- 1) Ikemoto M, Nikawa T, Takeda S, Watanabe C, Kitano T, Baldwin K, Izumi R, Nonaka I, Towatari T, Teshima S, Rokutan K, Kishi K: Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain by stimulating ubiquitin-dependent proteolysis, *FASEB J* 15: 1279-1281, 2001
- 2) Nakagawa M, Miyagoe-Suzuki Y, Ikezoe K, Miyata Y, Nonaka I, Harii K, Takeda S: Schwann cell myelination occurred without basal lamina formation in laminin $\alpha 2$ chain-null mutant (*dy^{3K}/dy^{3K}*) mice, *Glia* 35: 101-110, 2001
- 3) Hoshino S, Ohkoshi N, Ishii A, Kameya S, Takeda S, Shoji S: The expression of dystrophin and $\alpha 1$ -syntrophin during skeletal muscle regeneration, *J Muscle Res Cell Motil* 22: 185-191, 2001
- 4) Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Gene Therapy for Muscular Dystrophies: Current Status and Future Prospects, *BioDrugs* 15: 635-644, 2001
- 5) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Association of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) with $\alpha 1$ -syntrophin at the sarcolemma, *Microscopy Research and Technique* 55: 164-170, 2001
- 6) Nakagawa M, Ikezoe K, Miyagoe-Suzuki Y, Nonaka I, Takeda S: Increased membrane permeability in early postnatal period of laminin $\alpha 2$ chain-null mice, *dy^{3K}/dy^{3K}*, *Acta Myologica* XX: 167-173, 2001
- 7) Arakawa M, Nakayama Y, Hara T, Shiozuka M, Takeda S, Kaga K, Kondo S, Morita S, Kitamura T, Matsuda R: Negamycin can restore dystrophin in *mdx* skeletal muscle, *Acta Myologica* XX: 154-158, 2001
- 8) Araki W, Yuasa K, Takeda S, Takeda K, Shirotani K, Takahashi K, Tabira T: Proapoptotic effect of presenilin2 overexpression is mediated by downregulation of Bcl-2 in cultured neurons, *J Neurochem* 79: 1161-8, 2001
- 9) Sakamoto K, Ohara O, Takagi M, Takeda S, Katsube K: Intracellular cell-autonomous association of Notch and its ligands: a novel mechanism of Notch signal modification, *Dev Biol* 241: 313-26, 2002
- 10) Fujimori K, Itoh Y, Yamamoto K, Miyagoe-Suzuki Y, Yuasa K, Yoshizaki Y, Yamamoto H, Takeda S: Interleukin-6 Induces Over-Expression of the Sarcolemmal Utrophin in Neonatal *mdx* Skeletal Muscle, *Human Gene Therapy* 13: 509-518, 2002
- 11) Fukada S, Miyagoe-Suzuki Y, Tsukihara H, Yuasa K, Higuchi S, Ono S, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H: Muscle regeneration by reconstitution with bone marrow or fetal liver cells from green fluorescent protein-gene transgenic mice, *J Cell Sci* 115: 1285-1293, 2002
- 12) Mizuno Y, Thompson TG, Guyon JR, Lidov HG, Brosius M, Imamura M, Ozawa E, Watkins SC, Kunkel LM: Desmuslin, an intermediate filament protein that interacts with α -dystrobrevin and desmin, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 98: 6156-6161, 2001
- 13) Ito Y, Nabekura T, Takeda M, Nakao M, Terao M, Hori R, Tomohiro M: Nitric oxide participates in cataract development in selenite-treated rats, *Curr Eye Res* 22: 215-220, 2001
- 14) Nabekura T, Takeda M, Hori R, Tomohiro M, Ito Y: Expression of plasma membrane Ca^{2+} -ATPase in lenses from normal and hereditary cataract UPL rats. *Curr Eye Res* 22: 446-450, 2001

(2) 著書

- 1) 尾嶋孝一, 武田伸一: 筋疾患の遺伝子・再生治療 先端医学技術研究所 先端医療シリーズ 14 神経・筋疾患 241-246, 2001

(3) 総説

- 1) 吉田邦広, 武田伸一: ジストロフィノパチーによる X 連鎖性拡張型心筋症 日本臨床 領域別症候群 35: 23-27, 2001
- 2) 中村昭則, 武田伸一: ジストロフィノパチーを伴うグリセロールキナーゼ欠損症 日本臨床 領域別症候群 35:28-30, 2001
- 3) 武田伸一: 遺伝性筋疾患を巡る進歩—原因遺伝子の追究と分子病態の解明から分子治療へ— 最新医学 増刊 臨床遺伝子学 2182-2194, 2001
- 4) 中川雅裕, 武田伸一: その他の筋ジストロフィー 小児内科 増刊 33: 750-1, 2001
- 5) 吉村まどか, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療 神経内科 56: 18-24, 2002
- 6) 吉田幹晴: 骨格筋ジストロフィン複合体の分子構築 生体の科学 52: 301-307, 2001
- 7) 鍋倉智裕, 伊東吉将, 友廣雅之, 猪股光司: 遺伝性白内障 UPL ラット水晶体におけるカルパイン及び細胞膜 Ca^{2+} -ATPase の発現 薬学総合研究所紀要 10: 75-81, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発 第42回日本神経学会総会シンポジウム 神経・筋難病の新しい治療戦略, 東京, 5.13, 2001
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療の展望 第19回日本神経治療学会シンポジウム 神経疾患治療—現状と21世紀の展望, 東京, 6.28, 2001
- 3) 武田伸一: 筋疾患の再生と治療への展望 第18回小児神経筋疾患懇話会講演, 東京, 8.25, 2001

(2) 国際学会

- 1) Takeda S, Fujimori K, Yamamoto K, Miyagoe-Suzuki Y, Yuasa K, Hosaka Y: Interleukin-6 up-regulates utrophin expression in *mdx* skeletal muscle, American Society of Gene Therapy, Seattle, USA, 6.1, 2001
- 2) Takeda S, Fujimori K, Sakamoto M, Yuasa K, Miyagoe-Suzuki Y: New therapeutic approaches of muscular dystrophy, 4^{ème} Colloque Franco-Japonais sur les Dystrophies Musculaire: progrès vers la thérapie, Paris, France, 6.15-16, 2001
- 3) Takeda S: New therapeutic approaches for muscular dystrophy, Development of New Therapy for Muscular Dystrophy Progress in Basic Research, Workshop Tokyo, 1.17, 2002
- 4) Miyagoe-Suzuki Y, Tamura T, Hirata A, Masuda S, Yokota T, Takeda S: Expression Profiles of Cytokines and Chemokines in Regenerating Skeletal Muscle, FASEB summer research conference MUSCLE SATELLITE AND STEM CELL, Tucson, Arizona, USA, 7.14-17, 2001
- 5) Fukada S, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H: Muscle regeneration by the bone marrow or fetal liver cells from GFP-Tg mice, FASEB summer research conference MUSCLE SATELLITE AND STEM CELL. Tucson, Arizona, USA, 7.14-19, 2001
- 6) Ishikawa H, Nishino I, Mizuno Y, Imamura M, Nonaka I: Negative results in a search for human α -dystrobrevin deficiency, The 6th International Congress of World Muscle Society, Salt Lake City, 9.6, 2001

- 7) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, and Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency leads to muscle degeneration in mice. The 6th International Congress of World Muscle Society, Salt Lake City, 9.7, 2001
 - 8) Dressman D, Liu L, Engvall E, Araishi K, Imamura M, Sasaoka T, Ozawa E, and Hoffman E: alpha- and beta-sarcoglycan delivery by AAV: Efficient rescue of muscle, but differential persistence of gene expression, The 51st Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, San Diego, 10.16, 2001
- (3) 一般学会
- 1) 武田伸一他: Administration of interleukin-6 up-regulates the sarcolemmal utrophin in neonatal *mdx* skeletal muscle 第7回日本遺伝子治療学会, 東京, 7.7, 2001
 - 2) 湯浅勝敏他: Enhanced immune response inhibits long-term expression of transferred gene products in adeno-associated virus (AAV) vector-mediated gene transfer into dystrophin-deficient *mdx* skeletal muscle. 第7回日本遺伝子治療学会, 東京, 7.7, 2001
 - 3) 伊藤由佳, 藤盛圭太, 鈴木友子, 吉崎和幸, 山元 弘, 武田伸一: IL-6投与による *mdx* マウス骨格筋におけるユートロフィンの発現増強 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2001
 - 4) 平田 彰, 増田 智, 鈴木友子, 鎌倉恵子, 武田伸一: cDNA array を用いた骨格筋変性再生過程における遺伝子発現変化の検討 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2001
 - 5) 坂本美喜, 湯浅勝敏, 吉村まどか, 横田俊文, 田内亜紀, 鈴木友子, 武田伸一: 短縮型ジストロフィン遺伝子は *mdx* マウスの表現型を改善する 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2001
 - 6) 横田俊文, 保坂幸男, 宮越(鈴木)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は筋再生過程において神経筋接合部の異常及び筋肥大を呈する 第24回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2001
 - 7) 吉田幹晴: α -ジストロブレビン-3はジストロフィン複合体の構成成分 第72回日本生化学会大会, 京都, 10.28, 2001
 - 8) 鈴木友子, 田村哲生, 甲斐和子, 武田伸一: cDNAarray を用いた骨格筋再生におけるサイトカインの発現解析 第22回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.2-3, 2001
 - 9) 今村道博, 野口悟, 小沢錠二郎: サルコグリカン複合体形成における ϵ -サルコグリカンの特性について 第75回日本薬理学会年会, 熊本, 3.15, 2002

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一, 湯浅勝敏, 坂本美喜, 吉村まどか, 鈴木友子, 横田俊文, Xiao Xiao: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究—筋特異的プロモーターによる遺伝子発現とマイクロ・ジストロフィン遺伝子の機能解析— 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.5, 2001
- 2) 武田伸一, 藤盛圭太, 伊藤由佳, 山本寛二, 鈴木友子, 湯浅勝敏: アデノウイルスベクター及びインターロイキン-6投与による内因性ユートロフィンの発現増強の検討 厚生労働省「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.5, 2001
- 3) 武田伸一, 鈴木友子, 平田 彰, 尾嶋孝一, 深瀬明子, 増田 智: 幹細胞の骨格筋細胞系譜への分化能の検討と筋再生過程における増殖・分化誘導因子同定の試み 厚生労働省「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.6, 2001
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療研究の進展と新たなモデル動物—筋ジストロフィー犬 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー」総合班会議, 東京, 1.18, 2002

- 5) 吉田幹晴：ジスフェルリン結合タンパク質を探る 厚生労働省「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，東京，12.7，2001

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利用できる疾患モデル動物の開発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それらの病態解析、ウィルス性神経疾患の分子生物学的研究、モデル動物を用いた筋ジストロフィーの研究等である。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の3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5名（松山州徳、志鎌昌子、赤間和子、北原正子、根元チズル）が研究を補助し、3名の流動研究員（康熙雄、節家理恵子、谷口理恵）が研究を行っている。そのうち康と節家はそれぞれ7月31日と9月30日に辞職し、康は北京天壇医院検査科に節家は疾病第四部に転出した。その他非常勤で客員研究員が5名、併任研究員が2名、外来研究員が2名外部より共同研究に参加した。

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。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、筋ジストロフィーチキンの疾患遺伝子の染色体の特定と、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。本ミュータントの遺伝様式は常染色体劣性で、その病理像は Infantile neuroaxonal dystrophy に類似していた。ウズラの acid α -glucosidase（GAA）遺伝子は2種類あり、主遺伝子である GAA1と、主に発生過程で発現する GAA2遺伝子である。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と機能をもっている。糖原病ウズラの遺伝子異常は GAA1遺伝子のエクソン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。筋ジストロフィーチキンの AM 遺伝子は連鎖解析により常染色体2番に位置することを報告した。現在この遺伝子の単離が進められている。Gad 遺伝子（Uch-11）と Uch-13遺伝子の重複欠損マウスを作製した。神経変性症は憎悪し、嚥下障害により生後早期に衰弱死した。両遺伝子の作用機序と作用部位の違いを明らかにした。

当研究部で作製したヒト肢帯型筋ジストロフィーのモデルであるカベオリン-3ノックアウトマウスとデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルである mdx マウスとの交配によりカベオリン-3とジストロフィンの重複欠損マウスを作製した。この重複欠損マウスを用いて、筋ジストロフィー病態におけるカベオリン-3とジストロフィンの相互作用の解析を行っている。

神経親和性を持つマウス肝炎ウイルス（MHV）を脱随性脳脊髄炎のモデルとして研究している。この感染の分子基盤として、MHV とその受容体（MHVR）との相互認識機構について解析した。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。MHV の細胞への感染機構を解明するため、可溶性 MHV 受容体（soMHVR）を用いて研究を行った。soMHVR に結合した MHV の粒子表面蛋白 S は細胞融合能を獲得し、MHV の受容体をもたない細胞への感染が可能になった。soMHVR を用いた cell-free 系の確立により、MHV の細胞吸着、侵入などの感染初期動態の解明が期待される。

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、所内にとどまらず、国の内外の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に成功している。糖原病ウズラに遺伝子組換え合成酵素を血中投与する、いわゆる酵素補充療法は、この動物実験での良好な結果を踏まえ、現在 Pompe 病患者に臨床試験が行なわれている。カベオリン-3ノックアウトマウスを研究所内および国内国外の大学との共同研究に提供した。マウス肝炎ウイルスは脱髄性脳炎の研究に役立つのみならず、このウイルス感染を防御する研究にも貢献する。我々の受容体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。

大学院生・学部学生の研修を通して教育研究に大きく貢献しており、当研究部との共同研究が博士号取得につながっ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. 論文

(1) 原著

- 1) Kurihara LJ, Kikuchi T, Wada K, Tilghman SM: Loss of Uch-L1 and Uch-L3 leads to neurodegeneration, posterior paralysis and dysphagia. *Hum Mol Genet* 10: 1963-1970, 2001
- 2) Koshihara M, Kikuchi T, Yohda M, Nakamura S: Inversion of the anatomical lateralization of chick thalamofugal visual pathway by light experience. *Neurosci Lett* 318: 113-116, 2002
- 3) Matsushima Y, Kikuchi T, Ichihara N, Kikuchi H, Tachibana M: Neuroaxonal dystrophy mice: a novel spontaneous mutant. *Exp Anim* 50: 229, 2001
- 4) Lee EJ, Yoshizawa K, Mannen H, Kikuchi H, Kikuchi T, Mizutani M, Tsuji S: Localization of the muscular dystrophy AM locus using a chicken linkage map constructed with the Kobe University resource family. *Animal Genetics* 33:42-48, 2002
- 5) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency leads to muscle degeneration in mice. *Neuromuscular Disorders* 11: 651, 2001
- 6) Taguchi F, Matsuyama S: Soluble receptor potentiates receptor-independent infection by murine coronavirus. *J Virol* 76: 950-958, 2002
- 7) Matsuyama S, Watanabe R, Taguchi F: Neurovirulence in mice of soluble receptor-resistant (srr) mutants of mouse hepatitis virus: Intensive apoptosis caused by less virulent srr mutants. *Arch Virol* 146: 1643-1654, 2001
- 8) Taguchi F, Shimazaki YK: Involvement in fusion activity of an epitope in the S2 subunit of murine coronavirus spike protein. *Adv Exp Med Biol* 494: 213-218, 2001
- 9) Matsuyama S, Taguchi F: Inefficient infection of soluble receptor-resistant mutants of murine coronavirus in cells expressing MHVR2 receptor. *Adv Exp Med Biol* 494: 233-236, 2001
- 10) Matsuyama S, Watanabe R, Taguchi F: Neurovirulence for mice of soluble receptor-resistant variants of murine coronavirus JHMV. *Adv Exp Med Biol* 494: 145-148, 2001
- 11) Ohtsuka N, Tsuchiya K, Honda E, Taguchi F: A study on mouse hepatitis virus receptor genotype in the wild mouse. *Adv Exp Med Biol* 494: 237-240, 2001

(2) 総説

- 1) 田口文広：マウス肝炎ウイルス (MHV) と MHV リセプターの相互作用 ウイルス 51: 177-183, 2001
- 2) 萩原康子：骨格筋細胞のカベオリン 生体の科学 52: 314-320, 2001

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Hagiwara Y, Sasaoka T, Araishi K, Imamura M, Yorifuji H, Nonaka I, Ozawa E, Kikuchi T: Caveolin-3 deficiency leads to muscle degeneration in mice. 6th International Congress of World Muscle Society, Salt Lake City, USA, 9.7, 2001

(2) 一般学会

- 1) 松島芳文, 菊池建機, 市原伸恒, 菊地寿枝：新たに発見された自然発症軸索変性マウス 第48回日本実験動物科学技術大会, 横浜, 5.9, 2001
- 2) 松島芳文, 橘正芳, 市原伸恒, 菊地寿枝, 菊池建機：小児型神経軸索ジストロフィーの新規モデル動物 - 軸索ジストロフィーマウスの発見 - 第18回日本疾患モデル学会, 名古屋, 11.10, 2001
- 3) 菊池建機, 和田圭司, 市原伸恒, 菊地寿枝, Kurihara LJ, Tilghman SM：Uch-L1と Uch-L3の重複欠損マウスは後軀麻痺と嚥下障害を示す 第18回日本疾患モデル学会, 名古屋, 11.10, 2001
- 4) 田口文広, 松山州徳：可溶性受容体によるマウス肝炎ウイルス感染の活性化 第49回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11.18, 2001
- 5) 松山州徳, 田口文広：マウス肝炎ウイルス変異株を用いたスパイク蛋白の細胞融合活性に関する部位の解析 第49回日本ウイルス学会総会, 大阪, 11.18, 2001
- 6) 節家理恵子, 菊地寿枝, 市原伸恒, 水谷誠：糖原病 II 型ウズラの発症時期の差異を支配する修飾因子について 第24回日本分子生物学会, 横浜, 12.10, 2001
- 7) 小柴満美子, 菊池建機, 養王田正文, 中村俊：ニコチン性アセチルコリン受容体を高発現している chick 視床領域の視覚皮質 投射路は光刺激によって左右の非対称性が逆転する 第24回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2001
- 8) 李恩俊, 裏辻秀也, 吉澤奏子, 万年英之, 菊池建機, 水谷誠, 辻荘一：AFLP法を用いたニワトリ高密度連鎖地図 日本家禽学会2002年度春季大会, 東京, 3.31, 2002

3. 班会議発表

- 1) 菊池建機, 万年英之, 吉澤奏子, 水谷誠, 辻荘一：遺伝性神経・筋疾患モデル動物の開発とその病態解析 - ニワトリ筋ジストロフィー責任遺伝子の道程に向けたニワトリ機能遺伝子のマッピングとヒトとの比較染色体地図分析 - 厚生労働省「遺伝性筋疾患にたいする分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.6, 2001
- 2) 菊池建機, 市原伸恒, 菊地寿枝, 橘正芳, 松島芳文：遺伝性神経・筋疾患モデル動物の開発とその病態解析 - 新たに見出された自然発症軸索ジストロフィーマウス (その2) - 厚生労働省「遺伝性筋疾患にたいする分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.6, 2001
- 3) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 依藤宏, 菊池建機：カベオリン-3とジストロフィンの二重欠損マウスの作製 厚生労働省「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, 12.7, 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実験動物研究施設で実施される動物実験データの信頼性確保と動物愛護・福祉に配慮した適切な動物の飼育・保管を行うため、小型実験動物研究施設管理委員会（以下、小型動物委員会）で策定される運営方針に基づき、共同利用施設である小型実験動物研究施設（以下、小型施設）および飼育動物の管理業務を行っている。また今年度に本格的な稼働を開始した中型実験動物研究施設（以下、中型施設）についても、新たに設置された中型実験動物管理委員会（以下、中型動物委員会）において運営・利用方針の策定に関与してきた。

人事面では、本年度は流動研究員が吉田悦子へ交代し、実験動物管理室が行う発生工学的手法による研究支援受託を担当している。

現在の人員構成は以下の通り。

管理室長	高橋 明男
流動研究員	吉田 悦子
センター研究助手	林 里美

II. 管理業務および研究活動

本年度は施設における適切な飼育環境維持のため、各飼育室の温度制御の根幹となる冷温水発生装置（CHB-1）のオーバーホール補修が実施された。その他、飼育管理作業における異常報告体制を見直すとともに、各飼育関連作業の標準化とマニュアル化についても継続中である。さらに小型施設における検疫・搬入手順についても引き続き小型動物委員会と共同で検討中であり、また小型施設と中型施設間での相互利用についても小型動物委員会及び中型動物委員会での検討に関与した。

研究支援に関連しては、昨年度より実施に向けて検討を行ってきたマウス胚凍結保存の受託を本年度8月より開始し、本年度末の時点で小型施設利用者からの委託により19系統、計4500個を越えるマウス2細胞期胚の凍結を行った。同様に発生工学的手法に基づく1) 外部他施設からのマウス凍結保存胚での系統導入、2) 緩慢凍結法により作製された凍結胚からの超急速ガラス化法による融解・個体再生および3) 試験管内受精法（IVF）を応用した実験用病態モデルマウスの計画生産・供給についても小型施設利用者の要望に応じられる体制を整備した。さらに急増するこれら受託に応じるため、共同利用設備として胚操作室の新規設置が完了し、本格稼働に向け準備が整いつつある。

研究活動においてはIVFにおける受精障害の原因解明や中型施設における筋ジス犬の健康管理および行動解析研究などに取り組んでいる。

III. 社会的活動

本年度より高橋が厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究）（武田班）の分担研究員を勤め、筋ジス犬の実験動物学的特性解析に関する課題研究に当たった。

（管理室長 高橋 明男）

IV. 研究業績

1. 学会発表

(1) その他

- 1) 吉田悦子, 笹岡俊邦, 萩原康子, 高橋明男: 市販マウス胚凍結保存液/融解液キットを用いたマウス胚凍結保存の成績について 第72回関西実験動物研究会, 京都, 12.14, 2001

2. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 友廣雅之, 植竹勝治, 田中智夫: 遺伝性筋疾患モデル動物の健康管理と病態解析 厚生労働省「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班会議, 東京, 12.6, 2001

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。本年度の人事配置は、昨年度までと変わりはない。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水处理・有機廃液処理・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流動研究員の小林悦子が担当し、委託業者、運営部会計第一課と協力して行っている。一方、センター研究助手の西村桂子と山下りえ子が、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、本年度文部科学省に申請を行っていた本館 RI 施設の変更が平成14年1月に許可され、同年2月より核種として P-33 の使用が新たに可能となった。また、P-32, S-35 等の主要な使用核種の1日最大許可使用量枠が2倍程度に広がった。一方、実際の RI 使用量は、続いていた減少傾向に昨年度歯止めがかかっていたが、本年度は総使用量として逆に約20%の増大に転じた。

研究の面では、生化学的な新しい分析法であるキャピラリー（毛細管）電気泳動を用いて、抗てんかん薬などの薬物、タンパクなどの生体物質を簡便に分離する方法の開発を続けている。本年度は、脳組織内の DL-アミノ酸の高感度分析法に引き続き、ペプチド中のアミノ酸残基のラセミ化の解析法を検討した。その結果を日本薬学会第122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: ペプチド中アミノ酸残基ラセミ化のキャピラリー電気泳動による検討 日本薬学会第122年会, 千葉, 3.27, 2002

(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) Hirayama A, Okoshi Y, Hachiya Y, Ozawa Y, Itoh M, Kida Y, Imai Y, Kohsaka S, Takashima S: Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leukomalacia. Clin Neuropathol 20: 87-91, 2001
- 2) Sawaguchi T, Kato I, Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Kadhim H, Shimizu S, Takashima S, Kobayashi M, Togari H, Nishizawa E, Tedzuka Y, Kurihara R, Ebata R, Okubo E, Miki S, Nishida H, Sawaguchi A, Kahn A: Association between apnea and reactive astrocytes in brainstems of victims of post-neonatal deaths. Acta Crim. Japon 67: 63-70, 2001
- 3) Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N: Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. Pediatrics 107: 690-692, 2001
- 4) Hachiya Y, Motonaga K, Itoh M, Masuko T, Enomoto T, Sonobe H, Takashima S: Immunohistochemical expression and pathogenesis of BLM in the human brain and visceral organs. Neuropathol 21: 123-128, 2001
- 5) Motonaga K, Itoh M, Hirayama A, Hirano S, Becker LE, Goto Y, Takashima S: Up-regulation of E2F-1 in Down's syndrome brain exhibiting neuropathological features of Alzheimer-type dementia. Brain Res 905: 250-253, 2001
- 6) Motonaga K, Itoh M, Hachiya Y, Endo A, Kato K, Ishikura H, Saito Y, Mori S, Goto Y, Takashima S: Age related expression of Werner's syndrome protein in selected tissues and coexpression of transcription factors. J Clin Pathol 55: 195-9, 2002
- 7) Arai Y, Ijuin T, Itoh M, Takenawa T, Takashima S, Becker LE: Developmental changes of synaptotagmin expression in the human cerebrum and cerebellum. Brain Res Dev Brain Res 129:1-9, 2001
- 8) Ozawa H, Kodama H, Murata Y, Takashima S, Noma S: Transient temporal lobe changes and a novel mutation in a patient with Menkes disease. Pediatrics International 43:437-440, 2001
- 9) Kurachi Y, Oka A, Itoh M, Mizuguchi M, Hayashi M, Takashima S: Distribution and development of CLN2 protein, the late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis gene product. Acta Neuropathol 102: 20-26, 2001
- 10) Okoshi Y, Itoh M, Takashima S: Characteristic neuropathology and plasticity in periventricular leukomalacia. Pediatr Neurol 25: 221-226, 2001
- 11) Mizuguchi M, Sugatani j, Maeda T, Momoi T, Arima K, Takashima S, Takeda T, Miwa M: Cerebrovascular damage in young rabbits after intravenous administration of shiga toxin 2. Acta Neuropathol 102: 306-312, 2001
- 12) Itoh M, Matsuda J, Suzuki O, Ogura A, Oshima A, Tai T, Suzuki Y, Takashima S: Development of lysosomal storage in mice with targeted disruption of the β -galactosidase gene: a model of human GM1-gangliosidosis. Brain & Dev 23: 379-384, 2001
- 13) Takei Y, Takashima S, Ohyu J, Matsuura K, Katoh N, Takami T, Miyajima T, Hoshika A:

- Different effects between 7-nitroindazole and L-NAME on cerebral hemodynamics and hippocampal lesions during kainic acid-induced seizures in newborn rabbits. *Brain & Dev* 23: 406-413, 2001
- 14) Mizuguchi M, Takashima S: Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain & Dev* 23: 508-515, 2001
 - 15) Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: Cerebral malformation in a child with profound psychomotor retardation and infantile spasms. *Neuropathol* 21: 333-335, 2001
 - 16) Itoh M, Hanaoka S, Sasaki M, Ohama E, Takashima S: Neuropathology of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts; comparison with those of early myoclonic encephalopathy and West syndrome. *Brain & Dev* 23: 721-726, 2001
 - 17) Saito Y, Itoh M, Ozawa Y, Matsuishi T, Hamano K, Takashima S: Reduced expression of neuropeptides can be related to respiratory disturbances in Rett syndrome. *Brain & Dev* 23: 122-126, 2001
 - 18) Hachiya Y, Takashima S: Development of GABAergic neurons and their transporter in human temporal cortex. *Pediatr Neurol* 25: 390-396, 2001
 - 19) Nakano K, Zhang Z, Shimozawa N, Kondo N, Ishii N, Funatsuka M, Shirakawa S, Itoh M, Takashima S, Une M, Kana-Aki RR, Mukai K, Osawa M, Suzuki Y: D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes. *J Pediatr* 139: 865-867, 2001
 - 20) 武井 章人, 高嶋幸男, 大湯淳功, 高見 剛, 宮島 祐, 星加明德: 新生仔けいれんモデルにおける低体温療法の神経保護作用機序—脳血流と脳酸素化状態からの検討—日本新生児学会雑誌 36: 606-613, 2000
 - 21) 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
 - 22) 須藤 章, 須貝研司, 宮本 健, 佐々木匡子, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 高嶋幸男: カルバマゼピン服用者の低ナトリウム血症について. 日本小児科学会雑誌 105: 755-762, 2001
 - 23) 山内秀雄, 高嶋幸男, 中里洋一, 江口光興: Cortical Dysplasia におけるグルタミン酸 受容体の発現の解析. Gene expression of glutamate receptors in cortical dysplasia てんかん治療研究振興財団研究年報 13: 67-71, 2001

(2) 著 書

- 1) 高嶋幸男: 神経筋・一般的概念
新生児学 第2版 pp433-465, メディカ出版, 大阪, 2000

(3) 総 説

- 1) 高嶋幸男: Down 症候群における早発痴呆 別冊・医学のあゆみ 老化のメカニズムを探る 84-88, 2001
- 2) 高嶋幸男, 伊藤雅之: 脳室上衣下胚層の意義 周産期医学 31: 443-447, 2001
- 3) 高嶋幸男: Miller-Dieker 症候群 小児科診療 小児の症候群 64: 117, 2001
- 4) 中山雅弘, 青木康博, 濱松晶彦, 中山 聡, 高嶋幸男, 山中龍宏, 山南貞夫, 斎藤一之, 新津直樹, 戸蒔 創, 加藤稲子, 竹内康雄, 西 克之, 西村明儒, 的場梁次, 河野朗久, 北島博之, 水戸 敬, 吉永宗義, 岡崎悦夫, 舟山真人, 水田隆三, 横井豊治, 小林庸次, 福永龍繁: 乳幼児突然死症例・診断の手引き 日本 SIDS 学会雑誌 (J Jap SIDS Res Soc) 1: 63-83, 2001
- 5) 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

- 6) 高嶋幸男, 伊藤雅之, 平山 文, 大越優美: 脳室周囲白質軟化症 (PVL) における最近の話題作業療法ジャーナル 35: 933-935, 2001
- 7) 高嶋幸男: 新生児の神経学的発達 周産期医学必修知識 (第5版) 31: 387-389, 2001
- 8) 高嶋幸男, 一戸明子: 新生児仮死の病理-成熟度による脳病変の特徴 週産期医学 31: 557-1561, 2001

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Takashima S: Pathogenesis and prevention of periventricular Leukomalacia and pontosubicular necrosis The 23rd International Congress of Pediatrics, Beijing, China, Sep 12, 2001
- 2) 水口 雅, 高嶋幸男: 小児神経疾患の画像と病理 第42回日本神経病理学会, 東京, 5.26, 2001

(2) 国際学会

- 1) Qin J, Mizuguchi M, Itoh M, Takashima S: Fukuyama congenital muscular dystrophy: neuropathology and immunohistochemistry The 23rd International Congress of Pediatrics, Beijing, China, Sep 11, 2001

(3) 一般学会

- 1) 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: 新生仔過換気負荷における脳組織酸素代謝率の変化と低体温の影響 第104回日本小児科学会, 仙台, 5.20, 2001
- 2) 中居淑子, 武井章人, 伊藤雅, 大谷恭一, 小林庸次, 成田道彦, 小沢 浩, 水口 雅, 富樫武弘, 高嶋幸男: インフルエンザ脳炎・脳症におけるグリアの反応と DNA 損傷 第104回日本小児科学会, 仙台, 5.20, 2001
- 3) 一戸明子, 中居淑子, 平山 文, 蜂矢百合子, 小沢愉理, 伊藤雅之, 高嶋幸男: GABA 作動性神経の発達と周産期特異的海馬病変における異常発現 第104回日本小児科学会, 仙台, 5.20, 2001
- 4) 岡 明, 杉浦千登勢, 高嶋幸男: ATM に関連した DNA 二重連鎖損傷の修復蛋白の発生期脳での発現: 神経細胞の発生における役割 第42回日本神経病理学会, 東京, 5.25, 2001
- 5) 今高城治, 山内秀雄, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 江口光興: ヒト海馬における NMDA 型グルタミン酸受容体 NMDAR1 サブユニット遺伝子発現の発達の研究 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.9, 2001
- 6) 水口 雅, 高嶋幸男: 志賀毒素の静注により惹起される幼若ウサギ脳血管病変 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.9, 2001
- 7) 倉地由季子, 岡 明, 水口 雅, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高嶋幸男: Classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) の遺伝子解析 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.9, 2001
- 8) 岡 明, 倉地由季子, 伊藤雅之, 山本俊至, 難波栄二, 高嶋幸男, 竹下研三: Neuronal ceroid lipofuscinosis の病態の解析と診断 第43回日本小児神経学会, 岡山, 6.9, 2001
- 9) 加藤良美, 岩田欧介, 門脇幸子, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 田村正徳, 小木曾嘉文, 高嶋幸男: 新生児の安全で効果的な脳低温療法を求めて……第7報: 脳機能と病理像に与える影響 第37回日本新生児学会, 横浜, 7.16, 2001

Ⅲ 委 員 会

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。本委員会は小型動物を扱う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。今年度の小型動物を用いた実験計画については研究者より提出された計画書を詳細に審議し、一部で実験責任者に修正を求めたものもあったが、すべて適切として承認した。なお、平成13年10月29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、高嶋神経研究所長（当時）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。本年度の委員は菊池建機、高坂新一、桜川宣男、高橋明男、田口文広、中野 恵と和田であった。

（動物実験倫理問題検討委員会委員長 和田圭司）

中型動物実験倫理問題検討委員会

中型動物実験倫理問題検討委員会は中型実験動物研究施設の竣工を受け平成13年7月に発足した。本委員会はイヌなどの中型動物を扱う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。今年度の中型動物を用いた実験計画については研究者より提出された計画書を詳細に審議し、すべて適切として承認した。なお、平成13年10月29日に実験に供されたすべての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、高嶋神経研究所長（当時）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。本年度の委員は金子清俊、菊池建機（委員長、14年3月まで）、谷岡功邦（外部委員）、友廣雅之、山村 隆、中野 恵と和田であった。

（中型動物実験倫理問題検討委員会委員長 和田圭司）

中型実験動物研究施設管理委員会

当委員会は中型実験動物研究施設の竣工ならびに中型動物実験倫理問題検討委員会の発足を受け、平成13年度に新たにうけられた。施設利用に当たって国立精神・神経センター神経研究所中型実験動物研究施設管理運営規則ならびに中型実験動物研究施設利用細則が同年8月1日より施行され、同年9月に第一回目の委員会が開催された。以後定期的に委員会が開催され、施設の管理、運用や利用に関する議題や既設の実験動物研究施設との相互利用に関する取り決めが論議された。既に筋ジストロフィー犬の導入も行われており、施設の効果的利用が進行している。菊池建機が平成14年3月まで中型実験動物研究施設管理委員会委員長補佐を務め、4月より和田が引き継ぐことになった。

（中型実験動物研究施設管理委員会委員長 和田圭司）

実験動物研究施設管理委員会

当委員会は国立精神・神経センター神経研究所実験動物研究施設管理運営規則（平成元年4月発効）ならびに実験動物研究施設利用細則（平成元年9月発効）に則って施設（小型実験動物研究施設）の円滑な管理運営を審議する委員会である。平成13年度は中型実験動物研究施設の稼働を受け小型・中型実験動物研究施設の相互利用に関する取り決めが審議・承認され、また、他研究機関から円滑に動物を授受するため当該施設で行われている動物の健康および飼育携形態をもとに搬入施設を認定する作業を開始した。施設は開所後15年が経過し、建物の老朽化が進んでいる。懸案の冷温水発生装置については平成14年度早々にオーバーホールが実施されることになった。定期微生物検査では今年度も問題となる陽性所見はえられていない。なお委員会の運営に関して菊池建機が平成14年3月まで委員長補佐を務め、4月より和田が委員長として任に当たることになった。

（実験動物研究施設管理委員会委員長 和田圭司）

RI委員会

登録人数：157人（昨年度：149人）

使用RI量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ20%増大した。その主な理由は³⁵Sの使用量の著しい増大である（別表参照）。

使用可能核種の変更等：本年度、使用核種への³³Pの追加、³²P、³⁵S等の主要使用核種の1日最大使用量の増量等の変更申請を文部科学省に対して行い、平成14年1月に許可を受けることができた。同年2月より、新しい条件のもとで本館RI施設の使用を開始している。

神経研究所 RI年間使用量

(単位 MBq)

核種	本館		2号館		合計	
	平成12年度	平成13年度	平成12年度	平成13年度	平成12年度	平成13年度
³² P	2,399.36	866.25	208.47	126.95	2,607.83	993.20
³ H	1,050.94	1,243.34	52.96	3.59	1,103.90	1,246.93
³⁵ S	903.96	2,664.32	7.70	569.06	911.66	3,233.38
¹⁴ C	3.24	17.65	0.00	0.00	3.24	17.65
⁵¹ Cr	13.73	37.25	0.00	0.00	13.73	37.25
¹²⁵ I	50.27	68.13	0.00	0.00	50.27	68.13
⁴⁵ Ca	0.00	6.66	0.00	0.00	0.00	6.66
³³ P	—	0.00	—	—	—	0.00

放射線業務従事者数（年度末人数）

平成12年度	149人
平成13年度	157人

(RI委員会委員長 高坂新一)

電顕委員会

電顕委員会は、後藤（2部）を委員長として、コアメンバーに小塚（微細）、西野（1部）、金子（7部）、菊池（モデル動物）、赤澤（代謝）、杉江（微細）が、利用研究部メンバーとして佐藤（4部）で、10月24日に委員会を開催した。

神経研究所に設置されている電子顕微鏡は走査型（S-430, S-700）と透過型（H-600, H-700, H-7000）のいずれも日立製であり、最新の機器でも10数年の使用期間を過ぎている。平成13年度においてH-700の更新機として、エフイーアイ社製 Technai G-2 を納入できた。本機は、通常の透過型電子顕微鏡としての機能以外に、元素の二次元マッピング、微細構造の三次元解析、凍結試料の解析などを可能にし、しかも1台のコンピューターですべての操作を行い、出力データがデジタル化されており、次世代の電子顕微鏡としてその有効な研究利用が望まれる。

(電顕委員会委員長 後藤雄一)

感染実験安全委員会

平成13年度感染実験安全委員会は次のメンバーで構成した。田平 武委員長の転出に伴い、金子清俊委員が委員長となり、また武田伸一新委員が加わった。

委員長：金子清俊（疾病研究第7部部長）

委員：菊池建機（モデル動物開発部部長） 武田伸一（遺伝子疾患治療研究部部長）

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）

後述のシンドビスウイルスを除いた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13年7月付けで診断研究部中村部長から Sindbis virus を用いた感染実験が新規に申請された。当研究所において未だ使用経験のないウイルスであったため，外部委員の国立感染症研究所の杉山和良先生にもご審議いただき，その後研究所内各委員の合意の下に申請は許可された。また平成13年7月付けで疾病研究第二部後藤部長から，retrovirus 感染実験の新規申請があり，審査の結果許可された。

平成13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
Adeno virus：	代謝研究部
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 代謝研究部
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

安全運営規則に関する以下の変更が承認された。

1. 病原体等安全管理規定及び感染実験に関する安全運営規則の改正に関して

- (1) 「国立予防衛生研究所」を「国立感染症研究所」に書き換える。
- (2) 「所長を委員長とし」，を「所長ないしは所長が推薦し神経研究所部長会で承認された委員を委員長とし」とする。
- (3) 第13条 6として，「他研究所等における感染実験に本研究所のメンバーが携わる場合，(1)P2レベル以上の実験に従事する場合で，(2)相手方の施設における感染実験申請書等に名前が記載されている場合には，本研究所感染実験安全委員会への届け出をする」（第一回感染実験安全委員会を経て神経研究所部長会で承認済）を追加する。
- (4) 感染実験に関する安全運営規則 V(6)「終了」を「終了」に（誤字訂正）。
- (5) 感染実験申請書を新規のもの（既に承認済み）に差し替える。

2. 危険防止主任者は，田口先生であることが確認された。

また，本年度からの新たな取り組みとして，感染実験に携わる方々には最低一度は教育講義を受けていただくという名目の元に，モデル動物開発研究部の田口文広室長による感染実験安全講習会が，平成13年12月13日に開催された。今後，年一回開催していく予定である。

（感染実験安全委員会委員長 金子清俊）

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。さらに12年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おこなっている。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。13年度はこれらのシステムを引き継いで、順調に運用が行われた。今後の緊急課題としては、15年度中にIM ネットがSinetに移行するため、専用回線の契約変更、移設を行うこと、16年度の精神保健研究所との統合にあわせ、第三研究棟のネットワークを整備すること、同時に、現在のネットワークサーバーの更新を行うことである。また、各種データベースへの要求が増加しているため、データベースに関する検討を開始したい。研究所のホームページをより魅力的なものに改善することも課題となっている。これらの課題を系統的に遂行するために、コンピューター委員会の規約を定め、そのもとに各種の小委員会を組織するなど、運営の整備をすすめる方針である。

(コンピューター委員会委員長 中村 俊)

図書委員会

平成13年度現在、購読している雑誌は和洋含めて276タイトルで、そのうち、145タイトルが電子版でも閲覧可能である。このための図書経費はほぼ4500万円であるが、神経関係の雑誌はかなり充実している。年々の経費増があるが、この水準を維持してゆく方針である。今年度の問題点は、購読手続きが大幅に遅れたことで、1月から3月までの購読に関しては、前年12月までに契約を終え、4月から12月までに関しては、3月中に契約を終了するように会計課の協力を得たいと考えている。電子版は急速に普及しつつあり、出版社の統廃合も変化が激しい。これにともない、複数のタイトルをパッケージで販売する形式や、出版社が代理店を介さないで直接取引をするケースも出てくるなど、出版事情に迅速に対応した購買、契約方式を採用する必要が出てきている。

(図書委員会委員長 中村 俊)

雜 誌 名

1. Abstract Society & Neuroscience 1996~
2. Acta Neuroathologica 1978~
3. Acta Histochemica et Cytochemica
4. Acta Neurologica Scandinavica 1967~1996
5. Acta Physiologica Scandinavica 1988~
6. Advances in Immunology 101971~
7. Advances in Neurology 1973~
8. Advances in Second Messenger & Phorotein Research 1988~1996
9. AIDS 1987~
10. ALZHEIMER' SRESEARCH 1997~1998
11. American J. of Anatomy 1968~1991
12. American J. of Human Genetics 1968~
13. American J. of Medical Genetics 1977~
14. American J. of Pathology 1968~
15. American J. of Pathology Part B
16. American. of Phsiology 1988~
17. Analical Biochemistry 1968~
18. Anatomical Record 1968~1998
19. Anatom & Embryology 1978~1998
20. Annals of Neurology 1978~
21. Annals of New York Academy of Science 1968~1998
22. Annual Review of Biochemistry 1974~
23. Annual Review of Cell Biology 1985~1994
24. Annual Review of Cell Development Biology 1995~
25. Annual Review of Genetics 1974~
26. AnnuaI Review of Immunology 1983~
27. Annual Review of Neuroscience 1978~
28. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1984~
29. Annual Review of Phsiology 1974~
30. Archives of Neurology 1959~
31. Archives of Biochemistry & Biohsics 1968~
32. Archives of Biochemistry & Biohsics (Part B" NITRIC OXIDE) 1997~
33. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1983~
34. Archives of Virology 1986~
35. Bio Research Today Series' 1990~1991
36. Bio Techniques · 1995~
37. Biochemical & Biohsical Research Communication 1960~
38. Biochemical & Biohsical Research Communication Part B
39. Biochemical and Molecular Medicine 1995~1997
40. BiochemicalI Genetics · 1987~

41. Biochemical Journal 1968~
42. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987~1994
43. Biochemical Pharmacology 1958~
44. Biochemical Society Transaction 1978~
45. Biochemistry 1962~
46. Biochemistry & Cell Biology 1987~
47. Biochemistry & Molecular Biology International 1993~1996
48. Biochemistry & Molecular Medicine
49. Biochemistry International 1980~1992
50. Biochimica Biophysica Acta (Bioenergetics) 1968~1998
51. Biochimica Biophysica Acta (Biomembranes) 1968~1998
52. Biochimica Biophysica Acta (gene structure & expression) 1968~1998
53. Biochimica Biophysica Acta (general subjects) 1968~1998
54. Biochimica Biophysica Acta (lipids & lipid metabolism) 1968~1998
55. Biochimica Biophysica Acta (molecular basis of disease) 1968~1998
56. Biochimica Biophysica Acta (molecular cell research) 1968~1998
57. Biochimica Biophysica Acta (protein structure & molecular enzmology) 1968~1998
58. Biochimica Biophysica Acta (reviews on biomembrane) 1988~1998
59. Biochimica Biophysica Acta (reviews on cancer) 1968~1998
60. Bio Essas 1984~
61. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1983~1996
62. Biological Mass Spectrometry 1991~1994
63. Biological Psychiatry 1969~
64. Biology of the Neonate 1987~
65. Biomedical Mass Spectorometry 1974~1990
66. Biomedical Research 1980~
67. Biophysical Journal 1960~
68. Bioscience Reports 1983~
69. Biosis Cas Selects: 1987~1989
70. Blood: Journal of the American Society of Haematology 1987~
71. Brain & Development 1979~1990
72. Brain: Journal of Neurology 1968~
73. Brain Pathology 1993~
74. Brain Research 1989~
75. Brain Research Bulletin 1987~
76. Brain Research Protocols · (Brain Research) 1997~
77. Brain Research Reviews · (Brain Research) 1979~
78. British Journal of Haematology 1987~1993
79. British Journal of Pharmacology 1968~
80. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987~
81. Cancer Research 1968~1998
82. Cell 1974~

83. Cell & Tissue Kinetics 1983~1990
84. Cell & Tissue Research 1978~1998
85. Cell Biochemistry & Function 1987~
86. Cell Biology International 1983~1996
87. Cell Calcium 1985~
88. Cell Differentiation & Development 1983~1990
89. Cell Motility & Cytoskeleton 1983~
90. Cell Proliferation 1991~1994
91. Cell Structure & Function 1975~
92. Cell Transplantation 1993~
93. Cellular and Molecular Life Science 1997~
94. Cellular Signalling 1989~
95. Cellular & Molecular Neurobiology 1983~
96. Cellular Immunology 1970~
97. Cerebral Cortex. 1993~
98. Chemical Reviews 1968~1994
99. Chemical Titles 1968~1992
100. Child's Nervous System 1995~
101. Chromosoma 1986~
102. Chronobiologica 1985~1990
103. Chronobiology International 1988~1995
104. Clinica Chimica Acta 1968~1998
105. Clinical & Experimental Immunology 1987~
106. Clinical Cancer Research 1995~1998
107. Clinical Chemistry 1975~
108. Clinical Genetics 1970~
109. Clinical Immunology 1987~
110. Clinical Neuropathology 1983~
111. Clinical Neuropharmacology 1987~1996
112. Cognitive Brain Research · (Brain Research) 1994~
113. Cold Spring Harbour Symposium 1988~
114. Comparative medicine 2000~
115. Computers & Biomedical Research 1987~1988
116. Cumulated Index Medicus 1968~1998
117. Current Biology 1995~
118. Current Contents 1990~1996
119. Current Opinion in Cell Biology 1995~
120. Current Opinion in Genetics & Development 1993~
121. Current Opinion in Immunology 2000~
122. Current Opinion in Neurobiology 1993~
123. Cytobiology 1969~1979
124. Cytogenetics & Cell Genetics 1983~

125. Dementia 1995~1996
126. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 1997~
127. Development 1987~
128. Development Growth & Differentiation 1972~
129. Development, Genes and Evolution 1998~
130. Developmental Biology 1968~
131. Developmental Brain Research · (Brain Research) 1982~
132. Developmental Dynamics 1992~
133. Differentiation 1973~
134. Early Human Development 1993~
135. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983~1993
136. Electrophoresis 1995~1996. ·2001~
137. EMBO Journal 1983~
138. EMBO reports 2001~
139. Endocrinologica Japonica 1984~1990
140. Endocrinologica Reviews 1986~1990
141. Endocrinology 1968~
142. Epilepsia 1987~1996
143. Epilepsy Research 1987~
144. European Journal of Immunology 1983~
145. European Journal of Biochemistry 1967~
146. European Journal of Cell Biology 1979~
147. European Journal of Medical Chemistry 1987~
148. European Journal of Neuroscience 1989~
149. European Journal of Pharmacology 1967~
150. European Neurology 1987~
151. Experientia 1968~1996
152. Experimental Pathology ~1983~1991
153. Experimental & Toxicologic Pathology 1992~
154. Experimental Biology & Medicine 2001~
155. Experimental Brain Research 1966~
156. Experimental Cell Biology 1983~1989
157. Experimental Cell Research 1988~
158. Experimental Gerontology 1987~1994
159. Experimental Neurology 1959~
160. FASEB Journal 1987~
161. FEBS Letters 1968~
162. Federation Proceedings of the American Societies for Experimental Biology 1968~1987
163. Gene 1986~1998
164. Gene Expression Patterns · (Brain Research) 2001~
165. Gene Therapy ·1994~
166. Gene to Cells 1996~

167. Genes & Development 1987~
168. Genetics 1987~
169. Genome 1987~
170. Genome Research 2002~
171. Genomics 1987~
172. GLIA 1988~
173. Growth Factors. 1988~
174. Handbook of Clinical Neurology
175. Handbook of Neurochemistry
176. Histochemistry 1983~1994
177. Histochemistry and Cell Biology 1995~
178. Human Gene Therapy 1992~
179. Human Genetics 1964~
180. Human Immunology. 1996~
181. Human Molecular Genetics 1992~
182. Human Mutation. 1996~
183. Immunity 1995~
184. Immunochemistry 1964~1974
185. Immunogenetics 1992~
186. Immunological Reviews 1987~
187. Immunology 1968~
188. Immunology Today 1983~1999
189. In Practice 1993~1996
190. In Vitro ·1983~
191. Infection & Immunity 1970~
192. International Immunology. 1995~
193. International Archives of Allergy & Immunology 1987~
194. International Journal of Biochemistry 1983~1994
195. International Journal of Cancer 1987~1996
196. International Journal of Neuroscience 1983~1996
197. International Reviews of Neurobiology ·
198. J. of Affective Disorders 1986~
199. J. of American Chemical Society 1968~
200. J. of Anatomy 1967~
201. J. of Biochemistry 1922~
202. J. of Biological Chemistry (on line) 1968~
203. J. of Cell Biology 1968~
204. J. of Cell Science 1966~
205. J. of Cellular Physiology 1968~1998
206. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981~
207. J. of Chemical Neuroanatomy 1988~
208. J. of Child Neurology 1987~

209. J. of Chromatorahic Science 1987~
210. J. of Chromatorahy (A) 1958~2000
211. J. of Chromatorahy (B) · 1958~2000
212. J. of Clinical Investiation 1984~
213. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980~1990
214. J. of Comparative Physiology (A) 1996~
215. J. of Comparative Physiology 1992~1994
216. J. of Comparative Neurology 1898~
217. J. of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research 1987~
218. J. of Developmental Physiology 1987~1994
219. J. of Electron Microscopy 1978~1999
220. J. of Embryology & Experimental Morphyology 1986
221. J. of Experimental Medicine 1968~
222. J. of Experimental Psychology (General) 1987~1996
223. J. of Experimental Psychology (Human Percetion and Performance) 1987~1996
224. J. of Experimental Psychology (Animal Behavior Process) 1987~1996
225. J. of Experimental Psychology (Learnig, Memory and Cognition) 1987~1996
226. J. of Experimental Zoology 1986~1996
227. J. of General Phsiology 1919~
228. J. of General Virology 1986~
229. J. of Heredity 1986~1993
230. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968~
231. J. of Immunological Methods 1971~
232. J. of Immunology 1968~
233. J. of Inherited Metabolic Disease 1978~
234. J. of Intellectual Disability Research 1992~
235. J. of Lipid Research 1968~
236. J. of Magnetic Resonance A 1969~
237. J. of Magnetic Resonance B 1994~1996
238. J. of Medical Genetics 1987~
239. J. of Membrane Biology 1969~
240. J. of Mental Dificiency Research 1957~1991
241. J. of Molecular Biology 1969~
242. J. of Molecular Dianostics · (American J. of Pathology Part B) 1999~
243. J. of Molecular Neuroscience 1999~
244. J. of Morphology 1983~
245. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983~
246. J. of National Cancer Institute 1987~
247. J. of Neural Transmission 1989~1995
248. J. of Neural Transmission 1968~
249. J. of Neurobiology 1983~
250. J. of Neurochemistry 1968~

251. J. of Neurocytology 1983~
252. J. of Neurogenetics 1983~
253. J. of Neuroimmunology 1981~
254. J. of Neurological Science 1964~
255. J. of Neurology. Neurosurgery & Psychiatry 1926~
256. J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1987~
257. J. of Neurophysiology 1938~
258. J. of Neuroscience 1986~
259. J. of Neuroscience Methods 1979~
260. J. of Neuroscience Research 1983~
261. J. of Neurovirology 1996~
262. J. of Pathology 1983~
263. J. of Pediatrics 1968–1996
264. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967~
265. J. of Pharmacy & Pharmacology 1987–1996
266. J. of Physiology 1968~
267. J. of Structural Biology 1990~
268. J. of Tissue Culture Methods 1983~1994
269. J. of Toxicology: Toxin Reviews 1987~
270. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research 1968~1989
271. J. of Virology 1967~
272. Japanese J. of Pharmacology 1989~
273. Japanese J. of Physiology 1984~1990
274. Laboratory Animal Science 1986~1999
275. Laboratory Animals 1986~
276. Laboratory Investigation 1968~
277. Lancet 1968~
278. Learning & Memory 1996~
279. Life Science 1968~
280. Lipids 1966~
281. Magnetic Resonance Imaging 1992~
282. Mammalian Genome 1993~
283. MATRIX Biology 1990~1996
284. Mechanisms of Development 1991~
285. Membrane Biochemistry 1987~1994
286. Metabolic Brain Disease 1987~
287. Methods in Cell Science 1995~
288. Methods in Enzymology 1955~
289. Methods in Neuroscience 1990~
290. Molecular Cell 1997~
291. Molecular Pharmacology 1965~
292. Molecular & Cellular Biochemistry 1973~

293. Molecular & Cellular Biology 1983~
294. Molecular & Cellular Neuroscience 1990~
295. Molecular & Chemical Neuropathology 1989~1998
296. Molecular Biology of Cell 1996~
297. Molecular Biology Reports 1987~1995
298. Molecular Brain Research · (Brain Research) 1986~
299. Molecular Cell Biology Research Communications (BBRC part2) 1999~
300. Molecular Endocrinology 1995~
301. Molecular Genetics and Metabolism 1998~
302. Molecular Immunology 1979~
303. Molecular Medicine 2000~
304. Molecular Neurobiology 1990~
305. Molecular Psychiatry 1999~
306. Mouse Genome(Mouse News Letter) 1986~1997
307. Muscle & Nerve 1978~
308. Mutation Research 1964~1994
309. Nature 1968~
310. Nature Neuroscience 1998~
311. Nature Biotechnology 1997~
312. Nature Cell Biology 1999~
313. Nature Genetics 1992~
314. Nature Immunology 2000~
315. Nature Medicine 1995~
316. Nature Reviews Genetics 2001~
317. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001~
318. Nature Reviews Neuroscience 2001~
319. Nature Structural Biology 1995~
320. Naunyn-Schmiedeberg's Archivists of Pharmacology 1985~1996
321. Neurobiology of Aging 1987~
322. Neurobiology of Disease (Experimental Neurology Part B) 1997, 1999~
323. Neurochemical Pathology 1987~1988
324. Neurochemical Research 1976~
325. Neurochemistry International 1987~
326. Neurodegeneration 1993~1996
327. Neuroendocrinology 1987~
328. Neurogenetics 1997~
329. Neurological Surgery (脳神経外科) 1996
330. Neurology 1970~
331. Neuromuscular Disorders 1991~
332. Neuron 1988~
333. Neuropathology & Applied Neurobiology 1975~
334. Neuropediatrics 1978~

335. Neuropeptides 1983~
336. Neuropsychopharmacology 1988~1995
337. Neuro Report 1993~
338. Neuroscience 1983~
339. Neuroscience Abstracts 1987~
340. Neuroscience Letters 1975~
341. Neuroscience Research 1984~
342. Neurotoxicology 1987~
343. New England J. of Medicine 1967~
344. Nucleic Acids Research 1974~
345. Oncogene 1991~
346. Pathobiology 1990~1994
347. Pathologie 1983~1993
348. Pediatric Neurology 1987~
349. Pediatric Research 1967~
350. Petides 1983~
351. Pflugers Archive European J. of Physiology 1947~1998
352. Pharmacological Reviews 1968~
353. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1983~
354. Physiological Reviews 1968~
355. Physiology & Behavior 1987~
356. Proceedings of Japan Academy 1944~
357. Proceedings of National Academy of Science 1968~
358. Proceedings of Royal Society of London Ser B: 1982~1992
359. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine 1987~2000
360. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984~
361. Progress in Medical Virology 1965~1982
362. Progress in Neurobiology 1995~
363. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966~
364. Protolasma 1989~1994
365. Psychoneuroendocrinology 1981~1990
366. Psychopharmacology 1959~
367. RAMBIOS 1986~1987
368. Regulatory Peptides 1986~
369. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986~1992
370. Revue Neurologique 1978~
371. Roux's Archives of Developmental Biology 1969~1995
372. Science 1988~
373. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986~
374. Studia Biophysica 1983~1993
375. Subcellular Biochemistry 1987~1991
376. Symposia on Quantitative Biology

377. Synapse 1987～
378. Theriogenology 1986～1994
379. Tissue Antigens 1990～
380. Tissue & Cell 1983～
381. TOHOKU J. of Experimental Medicine 1984～
382. Toxicology Letters 1987～1994
383. Traffic 2001～
384. Transplantation 1987～
385. Trends in Biochemical Sciences 1976～
386. Trends in Cell Biology 101991～
387. Trends in Genetics 1985～
388. Trends in Immunology 2000～
389. Trends in Neurosciences 1983～
390. Trends in Pharmacological Science 1979～
391. Veterinary Record 1986～1996
392. Virchows Archiv 1994～
393. Virchows Archiv B: Cell Pathology 1968～1993
394. Virchows Archiv A: Pathological Anatomy & Histology 1994～1993
395. Virology 1986～
396. Virus Research 1986～1996
397. イアトロス 1989～1991
398. ラボラトリーアニマル 1986～1988
399. 遺伝 1981～
400. 遺伝子医学 1999～
401. 化学 1981～
402. 科学 1981～
403. 学術雑誌総合目録(欧文編) 1979・1988・1994
404. 細胞工学 1985～
405. 治療 1981～
406. 実験医学 1986～
407. 助成研究 1999～
408. 新. 生化学実験講座 1989～
409. 神経研究の進歩 1972～
410. 神経精神薬理 1918～1997
411. 神経内科 1974～
412. 生化学 1978～
413. 生体の科学 1981～
414. 組織培養工学 1981～
415. 総合臨床 1981～
416. 続. 生化学実験講座
417. 代謝 1987～1993
418. 蛋白質. 核酸. 酵素 1981～

419. 日経サイエンス 1987～
420. 日経バイオテク 1996～
421. 日本生理学雑誌 1978～
422. 日本薬理学雑誌 1978～
423. 脳と精神の医学 1991～1993
424. 脳と発達 1981～
425. 脳の科学 1998～
426. 鹿床神経学 1971～
427. 和)Acta Histochemica et Cytochemic 1983～
428. 和)Clinical Neuroscience 1983～
429. 和)Molecular Medicine 1994～

IV 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

1. 目 的

神経研究所の研究体制の方針即ち

ア. 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。

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

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

2. 募集方法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

3. 流動研究員の区分

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

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

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

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

D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

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

4. 選 考

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

5. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究期間毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は6ヶ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに6ヶ月以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

6. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

7. 服 務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

8. 勤務時間

週30時間以内とする。

9. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

10. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

(1) その基準は下記のとおりとする。平成6年4月より

A (教授=研究部長) クラス 時給 2,885円

B (助教授=研究室長) クラス 時給 2,425円

C (講師=主任研究員) クラス 時給 2,375円

D (助手=研究員) クラス 時給 1,965円

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

(3) 食事, 厚生施設等は, 所内施設の利用を認める。

附 則

この要領は, 昭和61年10月1日から適用する。

この要領は, 平成2年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年5月1日に一部改正する。

この要領は, 平成6年4月1日に一部改正する。

2-A. 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員運営要領

1. 目 的

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

- (1) 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。
- (2) 共通の目的をもった全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。
- (3) 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

2. 選 考

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

3. 定数、任命および併任期間

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

4. 責任と義務

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

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

2-B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、昭和61年10月1日より施行する。

2-C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

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

2. 資 格

研究生は，大学卒業生または国立精神・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	
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	
松本義幸	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	厚生労働省健康局疾病対策課長	
滝澤秀次郎	厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長	
谷口隆	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	
堺宣道	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

6. 精神・神経疾患研究委託費評価部会委員

委員名	所属および役職名	
浅井昌弘	日本橋学館大学	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	国立感染症研究所長	
佐柳進	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定職員
松本義幸	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	
麦谷眞里	厚生労働省健康局疾病対策課長	
滝澤秀次郎	厚生労働省健康局国立病院部政策医療課長	
谷口隆	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
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	
堺宣道	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

7. 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 齊	45,000	〃
11指-5	感情障害の薬物治療のガイドライン研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	本橋 伸高	24,000	〃
11指-6	注意欠陥/多動性障害の診断・治療ガイドライン研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	上林 靖子	15,500	〃
11指-7	心身症の診断・治療ガイドライン研究	国立療養所南福岡病院長	西間 三馨	12,000	〃
11指-8	摂食障害の治療状況、予後等に関する調査研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	石川 俊男	12,000	〃
11指-9	二分脊椎症の診断、治療及び予防に関する研究	東京慈恵会医科大学脳神経外科学教授	阿部 俊昭	17,000	〃
11指-10	今後の精神医療のあり方に関する行政的研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	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	場浅 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	23,000	〃
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	遺伝性ニューロパチ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	外傷性ストレス関連障害(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	〃
	合 計			710,000	

8. 平成14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
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	場浅 龍彦	29,000	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	40,000	”
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	20,000	継 続
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で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	23,000	”
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	遺伝性ニューロパチ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	”
14指-1	政策医療ネットワークを基盤にした精神医療のあり方に関する研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	斎藤 治	26,000	新 規
14指-2	睡眠障害の診断・治療ガイドラインを用いた臨床的実証研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	内山 眞	11,000	”
14指-3	感情障害の治療ガイドラインを用いた臨床実証的研究	東京医科歯科大学大学院助教授	本橋 伸高	21,000	”
14指-4	二分脊椎症の診断、治療及び予防システムに関する研究	東京慈恵会医科大学教授	阿部 俊昭	17,000	”
14指-5	筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	川井 充	49,000	”
14指-6	筋ジストロフィーのケアシステムと QOL 向上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	”
14指-7	重症心身障害 (児) 者の病因解明と治療法開発に関する研究	国立療養所三重病院院長	神谷 斎	45,000	”
14指-8	注意欠陥/多動性障害の総合的評価と臨床的実証研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	斎藤万比古	14,500	”
14指-9	心身症の診断・治療ガイドラインを用いた評価法の開発に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	小牧 元	12,000	”
14指-10	摂食障害の新たな診断・治療ガイドライン作成と臨床的実証研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	石川 俊男	12,000	”
14公-1	精神疾患における脳の画像解析学的研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	松田 博史	18,500	”
14公-2	境界性人格障害の新しい治療システムの開発に関する研究	東京慈恵会医科大学精神医学講座教授	牛島 定信	10,000	”
14公-3	神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究	新潟大学脳研究所神経内科教授	辻 省次	21,000	”
14公-4	筋ジストロフィーに関連する疾患の病態解明と治療法の開発に関する研究	帝京大学医学部神経内科教授	清水 輝夫	85,000	”
	合 計			710,000	

国立^{精神}神経センター神経研究所年報

第16号（通巻24号）平成13年度

発行 平成14年8月31日

発行者 高嶋 幸男

編集者 木村 英雄

金子 清俊

印刷 御幸印刷株式会社

国立^{精神}神経センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 042 (341) 2711
