

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第17号 (通巻25号)

平成14年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 2002 —

国立精神・神経センター  
神 経 研 究 所 年 報

第17号 (通巻25号)

平成14年度



国立精神・神経センター神経研究所 平成15年3月18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14年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 平成14年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	12
5. 平成14年度神経研究所研究発表会（第24回）（表4）	14

## II 研究業績

1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	30
3. 疾病研究第三部	40
4. 疾病研究第四部	44
5. 疾病研究第五部	51
6. 疾病研究第六部	56
7. 疾病研究第七部	59
8. 診断研究部	66
9. 微細構造研究部	69
10. 代謝研究部	74
11. 免疫研究部	79
12. 遺伝子工学研究部	89
13. 遺伝子疾患治療研究部	93
14. モデル動物開発部	100
15. 実験動物管理室	103
16. ラジオアイソトープ管理室	104

III 委員会	107
---------	-----

## 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14年度精神・神経疾患研究委託費課題	139

---

# 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24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）に昇格した。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16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賜である。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、平成12年度には約1500平米の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、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、平成16年度には精神保健研究所との統合をひかえており、そのために本年度から新しい第3号館の建築がはじまった。統合後は世界に類をみない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12～14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35室及び実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室から構成されている。従って1部当りの研究職の定員は平均約3名である。この2～3年の間に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、平成12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。昨年度には、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された。

また、本年度には、モデル動物開発部長として京大霊長研から中村克樹氏を迎えることを決定した。本研究所にはなかったヒトを含めた霊長類の高次脳機能研究分野が加わることに期待したい。

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、科学技術特別研究員、さきがけ研究員、中核的研究拠点（COE）研究員、ミレニアムプロジェクト研究員、脳科学研究リサーチレジデントなど、外国の postdoctoral fellow に相当する研究者が合計49名、その他、研究生、併任研究員、客員研究員など146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111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。なお、近い将来本研究所は早稲田大学の連携大学院となることが決定している。

このような研究者達は非常に流動的であり、postdoctoral fellow の多くは3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、外国からの研究員も多く、中国、韓国、ドイツ、インド、チュニジア、インドネシア、ガーナなど16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、100篇程度の英文で書かれた原著と、いくつかの英文総説、それに数多くの日本語の総説などがある。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 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(108)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 J. Neurosci. 22 (24) 10751-60, 2002 (疾病研究第四部), J. Cell Biol. 158 (6) 1097-107, 2002 (遺伝子疾患治療研究部) が選ばれた。また、年度末に研究成果の発表会を毎年行うが、本年度の最優秀研究発表には「蛋白質の高次構造をほどく新しいシャペロン分子（アンフォルジン）」(疾病研究第七部), 「ラット顔面神経切断により発現上昇する4回膜貫通型蛋白質の解析」(代謝研究部), 優秀研究発表には「G 蛋白質共役型受容体を利用した新し

い神経幹細胞の増殖・分化制御系の開発を目指した研究」(疾病研究第四部),「骨格筋再生過程において  $\alpha$  1-Syn-trophin が果たす役割についての解析」(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3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8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こころの健康科学6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2年前から開始され、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ている。これらの大型研究ファンドを与えられたことは神経研究所の業績が高く評価されていることを示しており、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しておくことも必要である。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15年3月

国立精神・神経センター神経研究所 所長 金澤 一郎



## 2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



平成14年度の計

定員	指定職	所長	1
	研究員	部長	12
		管理室長	2
		室長	31
		研究員	1
計			47
併任研究員		部長	2
		研究員	20
流動研究員			45
賃金			11
合計			125

### 3. 平成14年度神経研究所構成員 (表2)

(平成14年4月1日～平成15年3月31日)

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 *セクター研究助手	研究員 △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	研究員
疾病研究第一部	西野 一三	林 由起子 塚原 俊文 (14.4.1 ～15.1.31)	伏見 和郎 (～15.3.31) Adel Ben Ali Driss (～15.3.31) 川邊 清一 (～14.5.31) 石川 晴美 (～15.1.31) 金 大成 (14.4.1 ～15.3.31) 蔡 宗璋 (15.2.1～)			○セクター研究員 *セクター研究助手 ○後藤加奈子 ○桶田 利加 *米山 祥平 (～15.3.31)	山中 岳 永野 敦 田川 一彦 (～15.3.31) 松本 浩 竹光 正和 (～15.3.31) 大橋 裕子 石河 朝子 曾根 翠 作田 亮一 (～15.3.31) 小林 治 神 裕子 山本 彩香 (～15.3.31) 杉江 和馬 牧野 道子 村山 恵子 村上 信行 原 元彦 松江真理子 (～15.3.31) 朝川 直行 (～15.3.31) 川邊 清一 (14.7.1 ～15.3.31) 石川 晴美 (15.2.1～) 吉河 歩 (15.1.6 ～15.3.31) 三橋 弘明 (15.1.6 ～15.3.31)		○セクター研究員 *セクター研究助手 ○後藤加奈子 ○桶田 利加 *米山 祥平 (～15.3.31)	齋藤深美子 松村 剛 (～15.3.31) 川井 充 南 成祐 水野 裕司 (14.10.15～) 塚原 俊文 (15.2.1 ～15.3.31)	野口 悟 ※小川 恵 ※藤田 雅子 ※黒川 留美 ※松野 聖子 (～15.3.31) ※計良 陽子 ※村山久美子	浅田 知栄 平澤 恵理	光村 征子 越部勝江 薫 館澤 植松富美枝 吉岡 干陽 (14.11.18 ～15.3.31)	

部名	部	部長	室長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究見習生	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	研究員上
疾病研究第二部	後藤 雄一	久保田健夫 (~15.3.31) 伊藤 雅之 (14.4.1~)	元永 耕三 (~14.5.31) 小牧 宏文 (~14.12.31) 野村 扶 (~15.2.28) 福田 哲也 (14.5.1~)				○加藤万由子 * 田辺 光子 * 大科 京子 * 松村 雅世 (14.4.1 ~14.10.31)	花房由季子 (~15.3.31) 三牧 正和 白石 一浩 (14.4.16 ~14.5.31) 赤沼 順 (~15.3.31) 長島千香子 (14.4.1~) 小林奈麻子 古村 聖美 (14.5.7 ~15.3.31) 服部 恵子 (14.8.12~) 横銭 拓 (14.10.1~) 小穴 信吾 (14.12.10~)	加我 牧子 稲垣 真澄 小牧 宏文 (15.1.1~)	※木之下 徹 ※山田 祐子 ※新井 治 ※近藤 美幸 ※服部 恵子 (~14.8.7) ※湯浅 宗光 ※山下 典生 ※腰越 圭津 ※児玉 千稲 ※田中 紀子		熊谷 昭六	
疾病研究第三部	西川 徹 (~14.4.30(併任)) 功刀 浩 (14.5.1~(併任))	山本 直樹 (~14.6.30) 北條 浩彦 (14.9.1~)	嶋津 奈 (~14.5.31) 秘井新一郎 (~14.5.31) 伊藤 卓 (~14.4.30) 河野 梨香 (~14.9.30) 岡田 武也 (14.7.1 ~14.9.30) 吉田満吏子 (14.12.1 ~15.3.31)				○海野 麻未 (~14.5.31) ○田村 美子 (14.8.16~) * 栗田 雅子 (~14.5.31) * 八百里理佳 (14.6.1 ~15.3.31)	谷口 豪 (~14.5.31) 小見 和也 (14.12.1 ~15.3.31) 左合 典子 (14.12.1 ~15.3.31)	渋谷 治男 小宮山徳太郎 石井 澄和 (14.4.1 ~14.4.30)	※浅川 路子 (~14.5.31) 岡田 武也 (14.10.1~) 田所 和幸 (14.10.1 ~15.3.31)		海野 梓 (14.4.1 ~14.6.30) 藤重満吏子 (14.10.16 ~14.11.30)	
疾病研究第四部	和田 圭司	関口 正幸 前野 浩巳	孫 英傑 (~15.3.31) 李 航 (~14.5.31) 原 洋子 (14.4.1 ~14.5.31)				* 志鎌 昌子 * 岡本由紀子 * 内田 麻由美 * 白澤佐季子 (~14.10.4) * 佐藤 栄一 (14.4.1~)	上地 さり 竹尾 仁良 竹田 礼子 大澤由記子 (~15.3.31) 深澤 伸名 深津 幸恵 (~15.3.31)	重本 隆一 (14.7.1~)	小坂 仁 和田恵津子 王 玉来 櫻井省花子 西川 香里 鮎川 幸一 (15.1.1~)	吉田 瑞子 (14.4.1~)	横山えり子 (~15.3.31)	

部名	部	部長	室長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *センター研究助手	研究員 △研究見習生	併任研究員	外來研究員 ※外來研究補助員	客員研究員	研究員	研究員	研究員
					鮎川 幸一 (14.4.1 ~14.6.30)			川村 亮一 (~15.9.30) △安田 理人 (~15.3.31) 天野 大樹 (14.7.22~) 馬杉美和子 (14.7.1~) 嶋田 亜希 (14.9.1 ~15.3.31) 徳元 康人 (14.10.1 ~15.3.31) 真子 好正 (14.10.7~) △西本 美香 権 仲基 (15.2.24~) 後藤 章子 (15.3.1~)		佐藤 野衣 (~15.3.31) 青木 俊介 劉 万兆 (14.9.1~) ※青木公三子 ※節家理恵子 ※菊地 寿枝 原 洋子 (14.6.1~) ※坂本 光伸 (~15.3.31)				
疾病研究第五部	功刀	隆 精一	桃井 辻野	神保 敦 (14.4.1 ~14.11.30) 大杉 圭子 (14.6.1~)			*島崎由美子 *立野由起子 (~14.5.24) *尾関 里美 (15.2.1~)	城間 直秀 金澤 直美 宮本 健 (~15.3.31) 相川 句美 (14.5.1 ~15.2.28) 江添 隆範 (14.6.1~) 岩崎 聡 (14.8.1~) 千葉 有 (14.10.22~) △矢島 寛之 (14.10.22~)		藤田恵理子 高鹿 依子 五十嵐智女 (~14.8.15)		犹籍 和子 尾関 里美 (14.8.1 ~15.1.31)		
疾病研究第六部	山村	隆	高橋 慶吉 荒木 亘 原 英夫	池野谷真美 (14.4.1 ~14.8.2) 下地 公子 (14.4.1 ~15.3.31)	*棚橋 浩 (14.8.1 ~15.3.31)		*澤田 正義	武田 和也 崔 得華 (~15.3.31)	大西 隆 田平 武	棚橋 浩 (~14.7.31) M.K.Laksmana (~14.7.5) 高橋 典子 (~15.3.31)		真野登美子 (~14.10.31) 加固貴美子 (~14.6.30)		

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 *セクター研究助手	研究見習生 △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	研究員上
疾病研究第七部	金子 清俊	笹岡 俊邦 田中 眞彦			矢崎 晃隆 (14.9.1 ～14.10.15) 逆瀬川裕二 前野 倫香 (14.4.1 ～15.3.31) 斉藤 直子 (14.4.1～)	*渡邊 光太 (15.3.1 ～15.3.31)	*定塚昌子 (～14.5.31) *南里エバアグネス (14.8.1～) *太田 千秋 (14.11.1～)	岸田 日帯 石田 和之 竹内 好男 (14.4.1 ～15.3.31) 佐野 健一 (14.4.1 ～15.3.31) 相田 友紀 (14.4.1 ～15.3.31) 戸田 宏幸 大久保卓哉 (15.1.6～) 渡邊 光太 (14.4.1 ～15.2.28)		桜井 総子 (～14.7.31) 松田由喜子 (～14.4.30) 逆瀬川如美 ※鎌田 礼子 (～14.12.31)	桜川 宣男 (14.4.1 ～15.3.31)	東谷 市子 (～15.3.31) 立迫実千緒 青砥久美子 (～14.11.30) 菊池 令子 (14.4.1 ～14.10.31) 定塚 昌子 (14.9.1～) 山浦 優子 (14.10.22～) 川端真紀子 (15.1.6～) 石橋真代子
診断研究部	中村 俊	荻野 孝史 井上 高良 (15.1.1～)			青木 香織 (～14.6.30) 馬 凱文 (14.4.1 ～14.5.17) 大平 耕司 (～15.3.31) 刑部 仁美 (14.7.1～) 中田 博子 (14.11.1～)		○河野 朋子 ○伊丹 千晶 *高山 明美	小柴満美子 小牟田 緑 千葉 幸恵 川上 典子 (14.10.1～) 井上由紀子 (15.2.7～)		飯田 直幸 (14.4.1 ～14.6.24) 星野 光伸 大崎加奈枝 佐原 資謹 船津 宣雄 熊ノ郷晴子 (14.10.1～) 青木香織 (14.7.1～) ※浅見 淳子 ※福本 典子 ※刑部 仁美 (～14.6.30)	高橋 征三 服部 成介 (14.4.1 ～15.3.31)	
微細構造研究部	湯浅 茂樹 (14.4.1～)	加茂 功 (～15.3.31) 菊池 愛子 (14.4.1～)		先崎 浩次 (14.9.1～)	甲斐 信行 (14.4.1～) 藤井 秀太 (14.10.1 ～15.3.31)		*平田 純子 (～15.3.31) *松本千佳子 (14.5.8～)	友安 浩 (～15.3.31) 岩上 登 (～15.3.31) 諸根 信弘 (14.9.1～)	荻中 征哉 中田 和人 (14.4.1 ～15.3.31) 梅見 明弘 (14.9.1～)	小塚 芳道 (14.5.1～) ※鎌形雄美子 (15.1.6～)	蓮見 悠子 (14.4.1 ～15.3.31)	

部名	部	部長	研究室	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 *セクター研究助手	研究生 △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
代議研究部	高坂 新一	今井 嘉紀 赤澤 智宏	星 雅人 本間 豊 小川 順子 (14.4.1 ~15.3.31) 本田 静世 (14.4.1 ~14.4.30)	平田 理恵 (14.8.1 ~15.3.31) 佐々木 洋 (15.1.1 ~15.3.31)	○大澤 圭子 ○神鳥 和代	△市村 康典 (14.9.17 ~14.10.11) △小倉 浩史 (14.9.17 ~14.10.11) △佐藤 健登 (14.9.17 ~14.10.11) 相澤 秀紀 (14.12.25 ~15.3.31) 齋藤 陽子 (14.4.1~)	井上 和秀 谷 高子	佐々木 洋 (~14.12.31) 内野 茂夫 平澤 孝枝 (~15.3.31) ※中村 泰子 ※恩藤由美子 ※馬場 公恵 (14.4.1~) 本間 豊 (15.1.1~)	高松 研 中嶋 一行			
免疫研究部	山村 隆 (併任)	三宅 幸子 佐藤 準一 (14.4.1~)	長山 成美 (~14.10.31) 荒木 学 Sammy Bedoui (~14.12.31) 高橋 和也 (14.4.1 ~14.11.30) 宮本 勝一 (14.4.1 ~14.5.31) 大木 伸司 (14.5.1 ~14.6.30)	*大木 伸司 (14.7.1 ~15.3.31)	○任海 千春 (14.4.1~) *古澤 雅子	飯森 洋史 大橋 高志 (~15.3.31) 千葉 麻子 酒見 正太郎 古池 史子 (14.4.1 ~14.7.31) 三枝 隆博 (14.5.20 ~14.10.31) 中西 恵美 (14.4.15~)	川村 則行 (14.4.1~) 遠藤 真澄 (14.4.1~)	宮崎 隆徳 ※水野 美歩		金森 直美 榎原 智子 木甲斐由紀 相馬 千鶴 長谷川明弘 (~15.3.31) 石塚 龍夫 (~15.3.31) 加固貴美子 (14.7.1~)		

部名	部長	研究室長	研究員	流動研究員	科学技術振興調整費(*COE研究員)	○センター研究員 *セクター研究助手	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	研究員上
遣伝子工学研究部	木村 英雄	石井 功 榎戸 靖		林 幼偉 (14.7.1~) 三枝 隆博 (14.11.1~)		*柳瀬 雅子 (~15.3.31) *岩沢 和	林 幼偉 (14.4.1 ~14.6.30) 慎 泰廣 (15.2.10~) 大木 伸司 (14.4.9 ~14.4.30) 噲 小念 津金麻美子 (14.9.1~)		江頭 恒 (~14.9.15) 山下 宣之 (~15.3.31) 永井 康雄 木村 由佳 (14.4.1~) ※奥山 康子 ※佐々木博世 (~15.3.31)			約賀 亮子 小笠原美樹 (14.4.1 ~15.3.31) 赤星 軌征 (15.1.1 ~15.3.31)
遣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 (~15.3.31) 鈴木 友子		伊藤 由佳 上住 聡芳 高橋 丈二 (14.6.1~)	坂本 美喜 (15.3.1 ~15.3.31)	○深瀬 明子 *渡辺 恭江 (14.5.1 ~15.2.28) *斎藤 和江 (~14.4.30)	横田 俊文 (~15.3.31) 篠田 雄一 石井亜紀子 西山 章代 吉岡 弘樹 (~15.3.31) 平田 彰 吉村まどか 佐藤克二郎 Ampong Beryl Nyamekye 中川 雅裕 (~15.3.31) 坂本 美喜 (~15.2.28) 佐々木正史 (~15.3.31) 望月 靖史 高橋 丈二 (14.5.1 ~14.5.31)		湯浅 勝敏 尾嶋 孝一 池本	池本 隆昭 (14.4.1~) 若尾 義人 (14.7.1~) 畑田 成吾 (14.11.1~)		増田 智 原野 千加 (14.4.8 ~15.3.31) 中川 良子 (14.6.1 ~15.3.31) 渡辺 恭江 (15.3.1~)

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	研究見習生 △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	研究員
								大川 聡 (14.6.1 ~14.9.30) 弓削田直子 (14.7.1~) 藤井洋子 (14.7.1~)					
	モデル動物開発部	金澤 一郎 (事務取扱)	田口 文広 萩原 康子		三浦 秀佳 (~15.3.31)		*赤間 和子 *北原 正子 *根本チズル (14.8.1 ~15.3.31) *建石幸子 (14.8.1~)	中垣 慶子 (14.10.22~)		松山 州徳 (~14.9.30)	渡辺 里仁 (14.4.1~)	根本チズル (~14.7.31) 建石 幸子 (14.4.10 ~14.7.31) 平野 弘美 (14.10.1 ~15.3.31)	
	実験動物管理室		高橋 明男		吉田 悦子 浦澤 延幸		*宮崎 志歩	佐藤 晶子 (~15.3.31) △下屋 真弓 (~15.3.31) △安蔵 友美 (~15.3.31)					
	ラジオアイン トープ管理室		今澤 正興 (~15.3.31)		小林 悦子		*西村 桂子 *山下りえ子						

秘書室							*藤田 晶子 (14.4.1 ~15.3.31)					堤 悦子 (14.4.1 ~15.3.31) 石崎 律子 (14.8.19 ~15.3.31)	
-----	--	--	--	--	--	--	--------------------------------	--	--	--	--	--	--



#### 4. 平成14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14年 5.15	梶橋 敏夫 ノースウェスタン大学 医学部教授	Modulation of neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: Alzheimer's drug and alcohol	疾病研究第四部
5.24	遠藤 玉夫 東京都老人総合研究所 糖蛋白質研究グループ	Muscle-eye-brain(MEB)病における糖転移酵素変異	遺伝子疾患治療研究部
6.10	園田 康平 九州大学医学部眼科学 教室助手	NKT細胞と眼炎症抑制	免疫研究部
7.16	高橋 良輔 理化学研究所脳科学総合研究センター運動系 神経変性研究チーム	家族性パーキンソン病と小胞体関連分解異常	免疫研究部
7.25	Sebastian Joyce Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology Vanderbilt University School of Medicine Nashville, Tennessee USA	CD1d and V $\alpha$ 14J $\alpha$ 18 Natural T Lymphocytes: how their properties jump-start the immune system	免疫研究部
8.14	Roland Liblau Professor of Clinical Immunology, Immunology Laboratory, Rangueli University Hospital and INSERM U563 Toulouse 31000, France	Study of CNS autoimmunity using transgenic mice	免疫研究部
10.2	西川 元也 京都大学大学院薬学研 求科病態情報薬学分野	ジストロフィン遺伝子導入によるDuchenne型筋ジストロフィー治療	遺伝子疾患治療研究部
10.9	横山 信彦 イリノイ大学医学部薬 学科 小笹研究室	ノックアウトマウスを用いた Eph-ephrin 両方向性シグナリングの解析(Genetic Dissection of Eph-ephrin Bi-directional Signaling)	診断研究部
10.22	宮川 剛 マサチューセッツ工科大 学	Behavioral phenotyping of mutant mice: Strength of standardized and well-organized test battery	疾病研究第三部
11.11	鏡味 裕 信州大学農学部動物発 生遺伝学研究室	生命工学の鳥類生殖細胞操作への応用	診断研究部

年月日	講師・所属	演 題	担 当
11. 21	小崎 健次郎 慶応義塾大学医学部小児科	先天異常と臨床遺伝学	疾病研究第二部
平成15年 1. 7	玉田 篤史 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 行動制御部門	神経回路形成における軸索誘導のメカニズム	微細構造研究部
1. 9	畠中 由美子 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 行動制御部門	大脳皮質錐体細胞の移動様式と層形成	微細構造研究部
1. 10	瀧口一林 恵子 (株)三菱化学生命科学研究所 トランスレ ーションナル研究部	大脳皮質における領野特異化機構の分子基盤の解明	微細構造研究部
1. 16	妹尾 春樹 秋田大学医学部解剖学 教室	レチノイドと内分泌攪乱物質の複合作用	疾病研究第五部
2. 28	鈴木 義之 国際医療福祉大学 臨症医学研究センター	ライソゾーム病に対する新しい治療法の開発： ケミカルシャペロン療法	疾病研究第五部
3. 3	Ulrike Mayer Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, School of Biological Sciences, University of Manchester, Manchester, UK	GENETIC ANALYSIS OF $\alpha 7 \beta 1$ INTEGRIN FUNCTION IN SKELETAL MUSCLE	疾病研究第一部
3. 12 ~13	COE 国際シンポジウム 神経変性疾患研究の最 前線：病態解析から治 療へ	於：長崎市ブリックホール	免疫研究部

- 国際セミナー 6
- 神経研究所セミナー 11  
(講師：神経研究所外)
- 国際シンポジウム 1

## 5. 平成14年度 神経研究所研究発表会（第24回）（表4）

平成15年3月17日（月）～18日（火）  
神経研究所セミナー室

平成15年3月17日（月）

12：50～13：00 開会の辞

金澤 一郎 所長

13：00～13：45 モデル動物開発部

マウスのMHV抵抗性メカニズムに関する研究：MHV抵抗性マウスの樹立に向けて

○田口 文広, 大塚 信久, 池田 敏男（理研脳科学総合研究センター）, 三浦 秀佳,  
谷口 理恵

新たに見出した運動異常マウス

○萩原 康子, 伊藤 雅之（疾病研究第二部）, 高橋 明男（実験動物管理室）, 笹岡 俊邦  
（疾病研究第七部）, 菊池 建機, 金澤 一郎

13：45～14：30 疾病研究第一部

自己貧食空胞性ミオパチーの筋病理学的研究

○杉江 和馬, 埜中 征哉（武蔵病院）, 西野 一三

選択的スプライシングとスプライシング制御因子, NSSR

○伏見 和郎, 松野 聖子, 西野 一三, 塚原 俊文（北陸先端科学技術大学院大学ナノマテ  
リアルテクノロジーセンター）

14：30～15：15 疾病研究第二部

ミトコンドリアDNA3243変異率が変動する患者由来細胞の分子遺伝学的検討

○三牧 正和, 小牧 宏文, 後藤 雄一

X染色体の不活化異常と精神遅滞

○久保田健夫, 涌井 敬子（信州大学医学部）

15：15～16：00 疾病研究第三部

機能性精神病の病態における神経栄養因子の役割

○功刀 浩

哺乳動物神経細胞における長期RNAi効果

小見 和也, 徳永 勝士（東京大学）, ○北條 浩彦

16：00～16：45 疾病研究第四部

G蛋白質共役型受容体を利用した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

原 洋子, 西本 美香, ○鮎川 幸一, 青木 俊介, 和田 圭司

小脳プルキニエ細胞特異的な新規 Trio スプライシング産物の同定ならびに機能解析

○孫 英傑, 青木 俊介, 和田 圭司

16:45~17:30 疾病研究第五部

遺伝性白質変性症の遺伝子解析と病態解明を目指した研究: Alexander 病及び van der knaap 病

○大杉 圭子, 城間 直秀, 金澤 直美, 辻野 精一

変性疾患にみられる ER ストレスとオートファジー形成

○高鹿 依子, 藤田恵理子, 桃井 隆

平成15年3月18日(火)

9:05~9:50 疾病研究第六部

Nicastrin と新規因子 Adoplin の  $\beta$  アミロイド生成に関わるセクターゼ活性に与える影響

○高橋 典子, 荒木 亘

IDENTIFICATION OF A NOVEL  $\alpha$ -SYNUCLEIN BINDING PROTEIN

○Wataru Araki (National Institute of Neuroscience, NCNP), Kazuya Takeda

(National Institute for Longevity Sciences), Haruhiko Akiyama (Tokyo Institute of Psychiatry)

9:50~10:35 疾病研究第七部

蛋白質の高次構造をほどく新しいシャペロン分子「アルフォルジン」

○八谷 如美, 定塚 昌子, 逆瀬川裕二, 金子 清俊

プリオン蛋白質の高次構造変換に関わる因子の探索および正常プリオン蛋白質の細胞内挙動の可視化について

○逆瀬川裕二, 渡邊 光太, 川端真紀子, 岸田 日帯, 八谷 如美, 金子 清俊

10:35~11:20 遺伝子工学研究部

硫化水素によるアストロサイトのカルシウムウェーブ

○永井 康雄, 榎戸 靖, 岩沢 和, 木村 英雄

硫化水素の酸化的グルタミン酸毒性抑制作用

○木村由佳, Richard Dargusch (The Salk Institute for Biological studies), David Schubert (The Salk Institute for Biological studies), 木村 英雄

11:20~11:40 ラジオアイソトープ管理室

シンチレーター有機廃液からの水溶性放射性化合物除去について

小林 悦子, ○今澤 正興

11:40~12:00 実験動物管理室

筋ジストロフィー犬における心筋障害の形態学的特徴

○浦澤 延幸, 友廣 雅之 (遺伝子疾患治療研究部), 武田 伸一 (遺伝子疾患治療研究部), 高橋 明男

12:00~ 写真撮影

13:30~14:15 微細構造研究部

マウス扁桃体の発生と神経回路形成

○湯浅 茂樹, 相澤 秀紀, 平田たつみ (国立遺伝学研究所)

マウス蝸牛神経背側核の小脳様構造の発生と分化

○湯浅 茂樹

14:15~15:00 遺伝子疾患治療研究部

骨格筋再生過程において $\alpha 1$ -Syntrophin が果たす役割についての解析

○横田 俊文, 保坂 幸男, 鈴木 友子, 湯浅 勝敏, 亀谷 修平, 武田 伸一

幹細胞移植治療に向けての基礎的研究. 骨髄 SP 細胞と骨格筋 SP 細胞

○尾嶋 孝一, 上住 聡芳, 平田 彰, 増田 智, 深瀬 明子, 鈴木 友子, 武田 伸一

15:00~15:45 免疫研究部

新規糖脂質リガンド OHC による多発性硬化症治療の可能性: ヒト NKT 細胞クローンによる解析

○荒木 学, 三宅 幸子, 山村 隆

SJL マウスに脳炎惹起性を有するペプチド間のヒエラルキーに関する研究

○林 幼偉, 三宅 幸子, 山村 隆

社会的支援の介入による NK 活性の増進に関する研究

○川村 則行, 山村 隆

15:45~16:30 代謝研究部

ラット顔面神経切断により発現上昇する 4 回膜貫通型蛋白質の解析

○佐々木 洋, 星 雅人, 中村 泰子, 都築 早見, 赤澤 智宏, 高坂 新一

神経幹細胞分化・成熟における NMDA 受容体の機能解析

○平澤 孝枝, 内野 茂夫, 高坂 新一

16:30~17:15 診断研究部

胎生期マウス大脳皮質内で領域的に発現する遺伝子の解析

○船津 宣雄, 井上 高良, 中村 俊

ドーパミンによる大脳皮質抑制性ニューロンの分化と移動の制御

○大平 耕司, 中村 俊

神経特異的 Ras 類似低分子量 GTP 結合タンパク質 Rin の細胞内機能

○星野 光伸, 中村 俊

18:00~ 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

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と、一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーを中心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ものが多い。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のアプローチを駆使して、病因・病態の解明から、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  |
| (室長)        | 林 由起子, 塚原俊文 (15. 2. 1付 北陸先端科学技術大学院大学の教授として出向)   |
| (併任研究員)     | 斎藤深美子, 松村 剛, 川井 充, 南 成祐, 水野裕司   |
| (客員研究員)     | 浅田知栄, 平澤恵理  |
| (流動研究員)     | 伏見和郎, 川邊清一, 石川晴美, 金 大成, Adel DRISS, 蔡 宗璋  |
| (センター研究員)   | 後藤加奈子, 桶田利加   |
| (センター研究補助員) | 米山祥平  |
| (研究生)       | 朝川直行, 石河朝子, 大橋裕子, 小林 治, 作田亮一, 杉江和馬, 神 裕子, 曾根 翠, 田川一彦, 竹光正和, 永野 敦, 原 元彦, 山中 岳, 山本彩香, 牧野道子, 松江真理子, 松本 浩, 村山恵子, 村上信行, 吉川 歩, 三橋弘明 |
| (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, 計良陽子, 村山久美子   |
| (研究費雇上)     | 植松富美枝, 館澤 薫, 光村征子, 越阪部勝江, 吉岡千陽  |

## 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このような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、一枚のチップ上に骨格筋発現遺伝子の大半をカバーすると考えられる5760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しているのみならず

らず、世界で初めて、生検筋1検体での網羅的遺伝子発現解析を可能にした。その結果、分子レベルでの遺伝子発現プロファイルと組織変化との1対1の対応が可能となり、「新しい分子病理学」ともいべき世界が開ける可能性が見え始めている。現在、このDNAチップを用いて、各種筋疾患の解析を進めているが、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関する論文がHuman Molecular Genetics誌2003年3月15日号の表紙に採用されるなど、国際的に高い評価を受けている。

## 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く予定である。

## 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、治療法の開発を目指している。

## 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。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。さらに、武蔵病院との協力により、毎年夏に筋病理セミナーを開催し、若手神経内科医・小児神経科医への教育活動を行っている。

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な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、アジアを中心とする諸外国からの留学生の受け入れも積極的に行っている。

(部長 西野 一三)



#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Hirasawa AE, Le AH, Nishino I, Nonaka I, Ho NC, Francomano CA, Govindraj P, Hassell JR, Devaney JM, Spranger J, Stevenson RE, Iannaccone S, Dalakas MC, Yamada Y: Structural and functional mutations of the perlecan gene cause schwartzjampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. *Am J Hum Genet* 70: 1368-1375, 2002
- 2) Nishino I, Noguchi S, Murayama K, Driss A, Sugie K, Oya Y, Nagata T, Chida K, Takahashi T, Takusa Y, Ohi T, Nishimiya J, Sunohara N, Ciafaloni E, Kawai M, Aoki M, Nonaka I: Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 59: 1689-1693, 2002
- 3) Kano H, Kobayashi K, Herrmann R, Tachikawa M, Manya H, Nishino I, Nonaka I, Straub V, Talim B, Voit T, Topaloglu H, Endo T, Yoshikawa H, Toda T: Deficiency of  $\alpha$ -dystroglycan in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Commun* 291: 1283-1286, 2002
- 4) Yamasoba T, Goto Y, Oka Y, Nishino I, Tsukuda K, Nonaka I: Atypical muscle pathology and a survey of cis-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromuscul Disord* 12: 506-512, 2002
- 5) Aerbajinai W, Ishihara T, Arahata K, Tsukahara T: Increased expression level of the splicing variant of SIPI in motor neuron diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 34: 699-707, 2002
- 6) Suzuki T, Nakagawa M, Yoshikawa A, Sasagawa N, Yoshimori T, Ohsumi Y, Nishino I, Ishiura S, Nonaka I: The first molecular evidence that autophagy relates rimmed vacuole formation in chloroquine myopathy. *J Biochem* 131: 647-651, 2002
- 7) Tsukahara T, Tsujino S, Arahata K: cDNA microarray analysis of gene expression in fibroblasts of patients with X-linked Emery-dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 25: 898-901, 2002
- 8) Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, Mora M, Riggs JE, Colomer J, Iturriaga C, Meloni A, Lamperti C, Saitoh S, Byrne E, DiMauro S, Nonaka I, Hirano M, Nishino I: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 58: 1773-1778, 2002
- 9) Michele DE, Barresl R, Kanagawa M, Saito F, Cohn RD, Satz JS, Dollar J, Nishino I, Kelley RI, Somer H, Straub V, Mathews KD, Moore SA, Campbell KP: Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature* 418: 417-422, 2002
- 10) Takahashi M, Yamamoto A, Takano K, Sudo A, Wada T, Goto Y, Nishino I, Saitoh S: Germline mosaicism of a novel mutation in lysosome-associated membrane protein-2 deficiency (Danon disease). *Ann Neurol* 52: 122-125, 2002
- 11) Matsumura T, Goto K, Yamanaka G, Lee JH, Zhang C, Hayashi YK, Arahata K: Chromosome 4q; 10q translocations; Comparison with different ethnic populations and

- FSHD patients. BMC Neurology 2: 7, 2002
- 12) Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Ito M, Minami N, Nishino I, Nonaka I: Ullrich disease: Collagen VI deficiency: EM suggests a new basis for muscular weakness. Neurology 59: 920-923, 2002
  - 13) Campanaro S, Romualdi C, Fanin M, Celegato B, Pacchioni B, Trevisan S, Laveder P, Pitta CD, Pegoraro E, Hayashi YK, Valle G, Angelini C, Lanfranchi G: Gene expression profiling in dysferlinopathies using a dedicated muscle microarray. Hum Mol Genet 11: 3283-3298, 2002
  - 14) Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohnuma A, Hayashi YK, Manya H, Jin DK, Lee M, Parano E, Falsaperla R, Pavone P, Coster RV, Talim B, Steinbrecher A, Straub V, Nihino I, Topaloglu H, Voit T, Endo T, Toda T: Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. Hum Mol Genet 12: 527-534, 2003
  - 15) Noguchi S, Tsukahara T, Fujita M, Kurokawa R, Toda T, Tsujimoto A, Arahata K, Nishino I: cDNA microarray analysis of individual Duchenne muscular dystrophy patients. Hum Mol Genet 12: 595-600, 2003
  - 16) 山中 岳, 後藤加奈子, 林 由起子, 宮島 祐, 星加明德, 荒畑喜一: 早期発症の顔面肩甲状腕型筋ジストロフィー (early-onset FSHD) の臨床的および分子遺伝学的検討 脳と発達 34: 318-324, 2002
  - 17) 大西 康, 樋口じゅん, 小川達次, 滑川明男, 林 英守, 小田倉弘典, 後藤加奈子, 林 由起子: ラミン A/C 遺伝子に新たな変異をみとめた常染色体優性 Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの本邦第 1 例 臨床神経学 42: 140-143, 2002
  - 18) 松村 剛, 衛藤昌樹, 後藤加奈子, 斉藤利雄, 野崎園子, 藤村晴俊, 神野 進: Eco RI/Bln I 二重消化後に 2 つの短断片をみとめ診断が困難であった顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの 1 家系 臨床神経学 42: 313-316, 2002
  - 19) 張 尚美, 石川達也, 埜中征哉, 塚本東子, 斎藤万里子, 坂 京子, 和田郁雄, 杉江和馬, 西野一三: 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 — Ullrich 病との関連を含めて — 脳と発達 35: 159-164, 2003

## (2) 著 書

- 1) 林 由起子: 筋疾患. 看護のための最新医学講座 第 1 巻 脳・神経系疾患 日野原重明, 井村裕夫 監修 中山書店, 東京, pp. 349-357, 2002
- 2) 林 由起子, 荒畑喜一: 筋疾患 新臨床内科学第 8 版 監修 高久史麿, 黒川 清, 矢崎義雄 医学書院, 東京, pp. 642-1644, 2002
- 3) 林 由起子, 荒畑喜一: 筋ジストロフィー 新臨床内科学第 8 版 監修 高久史麿, 黒川 清, 矢崎 義雄 医学書院, 東京, pp. 1644-1652, 2002
- 4) 林 由起子, 荒畑喜一: 多発性筋炎 新臨床内科学第 8 版 監修 高久史麿, 黒川 清, 矢崎義雄 医学書院, 東京, pp. 1663-1664, 2002.
- 5) 林 由起子: 筋疾患 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第 3 版 編集 水野美邦 医学書院, 東京, pp. 940-969, 2002
- 6) 林 由起子, 荒畑喜一: 筋ジストロフィー症 今日の処方改訂第 3 版 監修 高久史麿, 水島 裕 南江堂, 東京, pp. 475-176, 2002

### (3) 総 説

- 1) Nishino I, Ozawa E: Muscular dystrophies. Curr Opin Neurol 15: 539-544, 2002
- 2) Nishino I: Autophagic vacuolar myopathies. Current Neurology and Neuroscience Reports 3: 64-69, 2003
- 3) 西野一三, 平野道雄: MNGIE — チミジンホスホリラーゼ欠損症 日本臨牀 60: 349-352, 2002
- 4) 松本 浩, 西野一三: 複合体V欠損症 日本臨牀 60: 495-498, 2002
- 5) 杉江和馬, 西野一三: 複合体VI (チトクローム c酸化酵素) 日本臨牀 60: 490-493, 2002
- 6) 西野一三: 筋生検 — 適応, 方法, 組織化学 臨床検査 46: 503-508, 2002
- 7) 西野一三, 石川晴美: コラーゲン異常による先天性筋ジストロフィー — Ullrich 型先天性筋ジストロフィー — 医学のあゆみ 204: 201-203, 2003
- 8) 林 由起子: 筋生検 — 免疫組織化学 臨床検査 46: 515-522, 2002
- 9) 林 由起子: 筋ジストロフィー Year Note Selected Articles 2003, 1621-1630, 2002
- 10) 林 由起子: 基底膜蛋白異常による先天性筋ジストロフィー — メロシン (ラミニン $\alpha$ 2鎖) 欠損型 医学のあゆみ 204: 210-211, 2003
- 11) 林 由起子: 神経・筋疾患 誰でもわかる遺伝子検査 検査と技術 増刊号 30: 1107-1111, 2002
- 12) 伏見和郎, 塚原俊文: 脳・神経系の選択的スプライシングと神経特異的スプライシング制御タンパク質 生体の科学 53: 96-102, 2002
- 13) 村山久美子: 分子遺伝学的検査 (DNA 検査) 日本臨牀 60: 261-265, 2002
- 14) 村山久美子: 血球を用いた分子遺伝学的検査 日本臨牀 60: 266-269, 2002

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 西野一三: DNA チップによる遺伝性筋疾患の分子病態解明 — デュシェンヌ型筋ジストロフィーをモデルとして 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4. 25, 2002
- 2) 塚原俊文, 野口 悟, 黒川留美, 藤田雅子, 立川雅司, 戸田達史, 加藤あずさ, 辻本敦美, 西野一三: 筋疾患の分子病理解析に有効なヒト筋 cDNA マイクロアレイの開発 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4. 25, 2002
- 3) 藤田雅子, 野口 悟, 塚原俊文, 黒川留美, 西野一三: 筋ジストロフィー生検筋試料を用いた遺伝子発現解析への cDNA マイクロアレイの適用 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4. 25, 2002
- 4) 黒川留美, 野口 悟, 塚原俊文, 藤田雅子, 西野一三: cDNA マイクロアレイを用いた筋ジストロフィー培養骨格筋細胞での遺伝子発現の解析 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4. 25, 2002
- 5) 計良陽子, 野口 悟, 南 成祐, 林 由起子, 西野一三: 骨格筋型カルパインの筋線維内局在の解析と LGMD 2 A 患者筋での変化 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4. 25, 2002
- 6) 西野一三, 野口 悟, 計良陽子, 村山久美子, 小川 恵, 青木正志, 埜中征哉: DMRV における GNE 遺伝子変異と変異型タンパク質の生化学的解析 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1. 24, 2003
- 7) 塚原俊文, 新井 理, 黒田康弘: 遺伝子データベース作成方法, 遺伝子データベース作成装置, 遺伝子データベース作成プログラム, および遺伝子データベース作成プログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京,

1. 24, 2003

- 8) 黒川留美, 野口 悟, 藤田雅子, 塚原俊文, 辻本敦美, 西野一三: GDF-8による骨格筋培養細胞の分化阻害とcDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1. 24, 2003
- 9) 藤田雅子, 野口 悟, 黒川留美, 塚原俊文, 辻本敦美, 西野一三: cDNA マイクロアレイを用いた骨格筋培養細胞のIGF シグナル系に関連した遺伝子発現解析 戦略的創造研究推進事業「脳を守る」シンポジウム, 東京, 1. 24, 2003

## (2) 国際学会

- 1) Fushimi K, Matsuno SH, Tsukahara T: Interaction of NSSR with SR proteins, SAF-B and U1-70 k. Seventh Annual Meeting of the RNA Society, Wisconsin, USA, 5. 29, 2002
- 2) Amouri R, Murayama K, Kef M, Driss A, Nishino I, Hentati F: Hereditary inclusion body myopathy related to GNE gene. Sixth Congress of the Mediterranean Society of Myology, Corfu, Greece, 5. 23, 2002
- 3) Hayashi YK, Tagawa K, Ogawa M, Keira Y, Goto K, Kawabe K, Nishino I: Dysferlinopathy in Japan. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 9, 2002
- 4) Nishino I: Distal myopathy with rimmed vacuoles is associated with GNE gene mutations. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 11, 2002
- 5) Kawabe K, Goto K, Yoneyama S, Nishino I, Hayashi YK: The dysferlin gene (DYSF) mutation analysis in Italy. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 9, 2002
- 6) Yamanaka G, Goto K, Hayashi YK, Kawabe K, Nishino I: Clinical and genetic study of the patients whom suspected as facioscapulohumeral muscular dystrophy, but could not detect the small deletion at chromosome 4 q 35. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 9, 2002
- 7) Driss A, Noguchi S, Amouri R, Hentati F, Nishino I: FKR (Fukutin related protein) gene mutated in limb girdle muscular dystrophy 21. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 9, 2002
- 8) Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Ito M, Minami N, Nishino I, Nonaka I: Ullrich disease with collagen VI deficiency suggesting a new mechanism of muscular dystrophy. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 8, 2002
- 9) Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Nonaka I, Oh SJ, Takahashi M, Saitoh S, Mora M, Riggs JE, Colomer J, Iturriaga C, Meloni A, Byrne E, Lamperti C, DiMauro S, Hirano M, Nishino I: Clinicopathological features of genetically-confirmed Danon disease. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 11, 2002
- 10) Ohashi Y, Nonaka I, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Nishino I: A new diagnostic test for very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using immunohistochemistry. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7. 10, 2002
- 11) Nishino I: Recent advances in limb-girdle muscular dystrophy. 5<sup>th</sup> National Conference

- on Neuromuscular Diseases, Beijing, China, 9.17, 2002
- 12) Nonaka I, Hayashi YK, Ishikawa H, Sugie K, Igarashi F, Nishino I: Congenital muscular dystrophies: clinical and molecular pathologic studies. 5<sup>th</sup> National Conference on Neuromuscular Diseases, Beijing, China, 9.17, 2002
  - 13) Shen D, Nishino I, Nonaka I: A first Chinese case of merocin-deficient congenital muscular dystrophy. 5<sup>th</sup> National Conference on Neuromuscular Diseases, Beijing, China, 9.16, 2002
  - 14) Shen D, Yuan Y, Nishino I, Nonaka I: Nemaline myopathy in China. 5<sup>th</sup> National Conference on Neuromuscular Diseases, Beijing, China, 9.16, 2002
  - 15) Nishino I: Hereditary inclusion body myopathy: Genetic aspects. 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of Asian & Oceanian Myology Center, Beijing, China, 9.19, 2002
  - 16) Hayashi YK, Noguchi S, Fujita M, Kurokawa R, Goto K, Tsukahara T, Nishino I: Microarray analysis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Baltimore, Maryland, USA 10.17, 2002
  - 17) Tsukahara T, Noguchi S, Fujita M, Kurokawa R, Tsujimoto A, Nishino I: Development of a high-sensitive and low-background human muscle cDNA microarray to study muscular dystrophy. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Baltimore, Maryland, USA 10.17, 2002
  - 18) Noguchi S, Tsukahara T, Kurokawa R, Fujita M, Hayashi YK, Goto Y, Nonaka I, Nishino I: cDNA microarray analysis of single patient with Duchenne muscular dystrophy. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Baltimore, Maryland, USA, 10.17, 2002
  - 19) Goto K, Hayashi YK, Nishino I: Southern blot analysis on the parents of 86 FSHD probands. FSHD International Consortium workshop 2002, Baltimore, Maryland, USA, 10.15, 2002
  - 20) Nishino I: Distal myopathy with rimmed vacuoles is associated with loss-of-function mutations in the GNE gene. 4<sup>th</sup> Hugo pacific meeting and 5<sup>th</sup> Asia-pacific conference on human genetics, Pattaya, Thailand, 10.28, 2002
  - 21) Nishino I: Recent advances on limb-girdle muscular dystrophy. 8<sup>th</sup> Symposium of Rehabilitation Institute of Muscular Disease, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, 2.13, 2003

### (3) 一般学会

- 1) 西野一三, 村山久美子, 野口 悟, 埜中征哉: 縁取り空腔を伴う遠位型ミオパチーの遺伝子解析 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 2002
- 2) 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: ジスフェルリノパチー 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 2002
- 3) 川邊清一, 後藤加奈子, 米山祥平, 山中 岳, 林 由起子, 西野一三, Angelini C: イタリア人家系における dysferlin 遺伝子解析 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 2002
- 4) 杉江和馬, 山本彩香, 埜中征哉, 西野一三: 遺伝学的に Danon 病と確定した 38 例の臨床病理学的検討 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 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: 肢帯型筋ジスト

- ロフィー 2 A 型のマルチプレックススウェスタンブロット解析 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 2002
- 6) 関口すみれ子, 青木正志, 堅山真規, 志賀裕正, 林 由起子, 荒畑喜一, 西野一三, 桒中征哉, 糸山泰人: 特異な筋萎縮分布を呈し caveolin-3 の異常が認められた distal myopathy. 第43回日本神経学会総会 札幌, 5.30, 2002
  - 7) 高橋俊明, 青木正志, 水野資子, 近藤恵美, 佐藤仁美, 伊藤真理子, 中井博史, 鴻巣 武, 今野秀彦, 桒中征哉, 荒畑喜一, 斎藤 博, 糸山泰人: 日本人 dysferlinopathy における遺伝子変異と臨床型 第43回日本神経学会総会 札幌, 5.30, 2002
  - 8) 久保寺隆行, 三浦裕之, 島村秀樹, 西野一三, 桒中征哉, 石川欽也, 水澤英洋, 松岡 健: PABP 2 遺伝子に GCA (GCG)<sub>3</sub>挿入変異を認めた眼咽頭筋ジストロフィーの1家系 第43回日本神経学会総会 札幌, 5.30, 2002
  - 9) 永野 敦, 後藤加奈子, 林 由起子, 西野一三: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) の臨床遺伝学的検討 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.31, 2002
  - 10) 山中 岳, 後藤加奈子, 川邊清一, 林 由起子, 西野一三: FSHD が疑われ染色体 4q 35 に欠失の認められない症例群 (FSHD?) の検討 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.31, 2002
  - 11) 山本彩香, 桒中征哉, 西野一三, 茅野文利, 床並房雄, 高橋正明: Danon 病母子例の剖検組織所見 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.31, 2002
  - 12) 石川晴美, 村山恵子, 伊藤昌弘, 杉江和馬, 南 成祐, 水谷智彦, 西野一三, 桒中征哉: Ullrich 病における collagen VI欠損 第43回日本神経学会総会 札幌, 5.31, 2002
  - 13) 平澤恵理, Le A, Dalakas M, 西野一三, 桒中征哉, 水野美邦, Yamada Y: Schwartz-Jampel 症候群におけるパールカンの部分機能欠損 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.31, 2002
  - 14) 佐橋 功, 衣斐 達, 中尾直樹, 後藤加奈子, 林 由起子: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の臨床・分子遺伝的検討 — 特に孤発例について — 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.31, 2002
  - 15) 杉江和馬, 山本彩香, 桒中征哉, 西野一三: Danon 病の女性患者の臨床的特徴 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.29, 2002
  - 16) 大橋裕子, 西野一三, 桒中征哉: 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の免疫組織化学染色による新しい診断法 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.29, 2002
  - 17) 和泉美奈, 須貝研司, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 桒中征哉, 西野一三, 後藤雄一, 宮島 祐, 水上 晋, 大塚宜一: 臨床病理的に良性乳児型チトクローム C 酸化酵素欠損症が疑われる 9 例の検討 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.29, 2002
  - 18) 川谷正男, 福水道雄, 須貝研司, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 西野一三, 桒中征哉: ミオグロビン尿症の臨床的, 筋病理学的検討 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.27, 2002
  - 19) Tsukahara T, Noguchi S, Fujita M, Kurokawa R, Tsujimoto A, Nishino I: Development of a human muscle cDNA microarray and molecular pathological analysis of Duchenne muscular dystrophy. 5<sup>th</sup> Microarray Gene Expression Data Society Meeting, 東京, 9.25, 2002
  - 20) 塚原俊文, 野口 悟, 黒川留美, 藤田雅子, 辻本敦美, 西野一三: ヒト筋 cDNA マイクロアレイの開発と筋疾患の分子病理学的解析 第3回 CBI 学会大会, 東京, 9.20, 2002
  - 21) 野口 悟, 藤田雅子, 黒川留美, 塚原俊文, 辻本敦美, 西野一三: cDNA マイクロアレイを用いた骨格筋培養細胞の IGF シグナル系に関連した遺伝子発現に解析 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.14, 2002

- 22) 計良陽子, 野口 悟, 南 成祐, 林 由起子, 西野一三: 骨格筋型カルパイン calpain 3 の筋線維内局性の解析と LGMD 2 A 筋での変化 第25回日本分子生物学会年会, 横浜 12.13, 2002
- 23) 黒川留美, 野口 悟, 塚原俊文, 藤田雅子, 辻本敦美, 西野一三: 筋細胞分化に依存した遺伝子発現の網羅的解析と筋分化抑制機構 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2002
- 24) 藤田雅子, 野口 悟, 塚原俊文, 黒川留美, 辻本敦美, 西野一三: 筋ジストロフィー患者筋一検体からの cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2002
- 25) 西野一三: 先天性筋ジストロフィー研究の進歩 第16回埼玉小児神経懇話会, 埼玉, 3.1, 2003
- 26) 高橋実穂, 堀米仁志, 岩崎信明, 塩野淳子, 渡辺重行, 宮内 卓, 西野一三, 松井 陽: 乳幼児期から心筋肥大の進行を観察し得た Danon 病の 1 例 第11回関東小児心筋疾患研究会, 東京, 11.9, 2002

#### (4) その他

- 1) 林 由起子: 筋疾患と心筋症 東京医科歯科大学難治研セミナー, 東京, 4.4, 2002
- 2) 西野一三, 石川晴美, 杉江和馬, 埜中征哉: Ullrich 型先天性筋ジストロフィーと Collagen VI 第19回 小児神経疾患懇話会, 東京, 8.24, 2002
- 3) 大橋裕子, 長谷川有紀, 山口清次, 埜中征哉, 西野一三: 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の免疫組織化学染色による新しい診断法 第19回小児神経疾患懇話会, 東京, 8.24, 2002
- 4) 杉江和馬, 山本彩香, 埜中征哉, 西野一三: 遺伝学的に確定した Danon 病の臨床病理学的特徴 第19回 小児神経疾患懇話会, 東京, 8.24, 2002

### 3. 班会議発表

- 1) 西野一三: GNE gene analysis in NCNP 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」スモールグループワークショップ, 東京, 11.16, 2002
- 2) 杉江和馬, 村山久美子, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三: 筋病理学的検討 — Tau, Amyloid 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」スモールグループワークショップ, 東京, 11.16, 2002
- 3) 野口 悟: GNE の酵素化学的解析と DMRV 細胞でのシアル酸の解析 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」スモールグループワークショップ, 東京, 11.16, 2002
- 4) 塚原俊文, 野口 悟, 西野一三: ヒト筋 cDNA マイクロアレイの開発とそれを用いた筋疾患の分子病態の解明 — 筋分子病態解明に向けた戦略 — 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, 12.4, 2002
- 5) 高橋明男, 浦澤延幸, 吉村まどか, 湯浅勝敏, 友廣雅之, 武田伸一, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉, 今井千恵子, 弓削田直子, 藤井洋子, 若尾義人: 若齢筋ジストロフィー犬における心筋障害の形態学的特徴 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, 2002
- 6) 西野一三, 計良陽子, 野口 悟, 南 成祐, 林 由起子: Calpain 3 の筋線維内局在 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班会議, 東京, 12.6, 2002
- 7) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 松田知栄, 林 由起子, 依藤 宏: カベオリナー 3 とジスト

- ロフィンの二重遺伝子変異筋ジストロフィーマウス 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班会議，東京，12.6，2002
- 8) 南 成祐，金 大成，杉江和馬，村山久美子，西野一三：サルコグリカン異常症：日本人における原因サブユニット，遺伝子変異，及び免疫組織化学染色パターンの再検討 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」班会議，東京，12.6，2002
- 9) 戸田達史，谷口妃代美，小林千浩，斎藤加代子，山内秀雄，大沼 晃，鹿野博亀，林 由起子，西野一三，萬谷 博，遠藤玉夫，Dong Kyu Jin，Enrico Parano，Rudy van Coster，Haluk Topaloglu，Thomas Voit：Muscle-eye-brain 病患者の世界各地における分布とその広い臨床スペクトラム：Genotype-phenotype correlation 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班会議，東京，12.6，2002
- 10) 南 成祐，大橋裕子，長谷川有紀，山口清次，埜中征哉，西野一三：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の免疫組織化学染色によるスクリーニング 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班会議，東京，12.6，2002
- 11) 西野一三，杉江和馬，埜中征哉：Danon 病における自己貧食空胞の病理学的特徴 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」班会議，東京，12.6，2002
- 12) 杉江秀夫，福田冬季子，伊藤政孝，杉江陽子，大関武彦，西野一三，斎藤加代子，清水輝夫：筋型糖原病の病態に基づく治療と診断 (1) McArdle 病に対するビタミン B6 及びコーンスターチ療法臨床試験プロトコールについて (2) 筋型糖原病の新たな診断方法に関する検討 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」班会議，東京，12.6，2002
- 13) 青木正志，高橋俊明，小野寺好明，日沼雄二，堅山真規，近藤恵美，伊藤真理子，佐藤仁美，今野秀彦，斎藤 博，林 由起子，西野一三，埜中征哉，糸山泰人：肢帯型筋ジストロフィーの表現型を示す dysferlinopathy の検討 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」班会議，東京，12.6，2002
- 14) 若山吉弘，井上昌彦，小嶋宏子，渋谷誠二，鬼木弘明，西野一三，埜中征哉：Myoferlin の骨格筋における超微局在と dysferlin 欠損骨格筋における myoferlin の発現解析 (第1報) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班会議，東京，12.6，2002
- 15) 桃井 隆，藤田恵理子，高鹿依子，林 由起子，荒畑喜一：ジスフェルリン蛋白の局在と機能— ER ストレスについて— 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」班会議，東京，12.6，2002
- 16) 古谷博和，池添浩二，吉良潤一，西野一三，埜中征哉：Tubular aggregates における dysferlin の発現：小胞体ストレスとの関連 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」班会議，東京，12.6，2002
- 17) 埜中征哉，野口 悟，杉江和馬，西野一三：縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) の GNE 遺伝子解析 厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)「精神・神経・筋疾患の実験用研究資源に関する研究」班会議，東京，1.10，2003



- 18) 渋谷統寿, 福留隆泰, 松尾秀徳, 西野一三, 桒中征哉: 特異な臨床像を呈するミオパチー同胞例  
厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)「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, 1.10, 2003
- 19) 南 成祐, 金 大成, 杉江和馬, 村山久美子, 西野一三: 日本人におけるサルコグリカン異常症の原因サブユニット 厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)「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, 1.10, 2003
- 20) 西野一三, 杉江和馬, 桒中征哉: Danon 病における自己貧食空胞の筋病理学的検討 厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)「ライソゾーム病の病態解明と治療法の開発に関する研究班」班会議, 東京, 1.28, 2003

## 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。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。

#### 研究者の構成

- (部 長) 後藤雄一
- (室 長) 久保田健夫（～15.3.31）、伊藤雅之
- (流動研究員) 元永耕三（～14.5.31）、小牧宏文（～14.12.31）、野村 扶（～15.2.28）、福田哲也
- (研 究 生) 三牧正和、長島千香子、小林奈麻子、赤沼 順（～15.3.31）、花房由季子（～15.3.31）、白石一浩（14.4.16～14.5.31）、古村聖美（14.5.7～15.3.31）、服部恵子（14.8.12～）、横銭 拓（14.10.1～）、小穴信吾（14.12.10～）
- (センター研究員) 加藤万由子
- (センター研究助手) 大科京子、田辺光子、松村雅世（～14.10.31）
- (外来研究補助員) 新井 治、木之下 徹、腰越圭津、児玉千稲、近藤美幸、田中紀子、山下典生、山田祐子、湯浅宗光、服部恵子（～14.8.7）
- (併任研究員) 加我牧子、稲垣真澄、小牧宏文（15.1.1～）
- (研究雇上) 熊谷昭六

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

担当者：後藤雄一、小牧宏文、三牧正和

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。後藤は、武蔵病院臨床検査部 DNA 診断・治療室と共同して、その病因としてのミトコンドリア DNA 異常、核 DNA 変異を精力的に研究してきた。本年度の成果として、Leber 病と心筋症を合併した症例の検討から個々の多型が症状と関わりをもつ可能性を示し、3243変異の変動に関するミトコンドリア DNA 内のシス変異の関わりについて、新たな知見を得た。

## 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 (MeCP 2) 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 MeCP 2 の下流で働く遺伝子の同定と遺伝子工学的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 の方法をほぼ完成させた．

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

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

他施設との共同研究で，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，自閉症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，「軟骨無形成症の会（つくしんぼの会）」が主催した遺伝勉強会（平成14年4月21日，長居障害者スポーツセンター，大阪），「ミトコンドリア病患者家族の会」主催の勉強会（平成14年6月22日，日本医科大学老人病研究所講堂，川崎）で講演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14年9月5日～8日に大阪パレスホテル（大阪）で行われた第12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250名の医師，パラメディカルの参加があり，盛況であった．また，北海道北部地区の小児科医，小児神経科医が集まる「道北小児科懇話会」（平成14年12月15日）にて，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」（当研究部内に事務局を設置）の第2回学術集会在，平成14年12月19日～21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（後藤），「神経病理学入門」の講義（伊藤），「出生前診断，発症前診断」の実習（久保田）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

後藤は，「医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者（疑い含む）に対する医療行為に

についてのガイドライン策定に関する研究」(厚生労働科学研究費補助金特別研究事業：主任研究者金子清俊)において倫理問題を担当し、「感染予防ガイドライン」を発行した。また後藤は、平成14年度から成育医療センター倫理委員会委員となり、月1回の委員会に出席している。

#### 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定期的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させ、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14年度中に全21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) Komaki H, Fukazawa T, Houzen H, Yoshida K, Nonaka I, Goto Y: A novel D104 G mutation in the adenine nucleotide translocator 1 gene in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia patients with mitochondrial DNA with multiple deletions. *Ann Neurol* 51: 645-648, 2002
- 2) Motonaga K, Itoh M, Becker LE, Goto Y, Takashima S: Elevated expression of beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 2 in brains of patients with Down syndrome. *Neurosci Lett* 326: 64-66, 2002
- 3) Ikezoe K, Nakagawa M, Yan C, Kira J, Goto Y, Nonaka I: Apoptosis is suspended in muscle of mitochondrial encephalomyopathies. *Acta Neuropathol* 103: 531-540, 2002
- 4) Yamasoba T, Goto Y, Oka Y, Nishino I, Tsukada K, Nonaka I: Atypical muscle pathology and a survey of cis-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromusc Disord* 12: 506-512, 2002
- 5) Takahashi M, Yamamoto A, Takano K, Sudo A, Wada T, Goto Y, Nishino I, Saitoh S: Germline mosaicism of a novel mutation in lysosome-associated membrane protein-2 deficiency (Danon disease). *Ann Neurol* 52: 122-125, 2002
- 6) Sakuta R, Honzawa S, Murakami N, Goto Y, Nagai T: Atypical MELAS associated with mitochondrial tRNA (Lys) gene A8296G mutation. *Pediatr Neurol* 27: 397-400, 2002
- 7) Fujitake J, Mizuta H, Fujii H, Ishikawa Y, Sasamoto K, Goto Y, Nonaka I,

- Tatsuoka Y: Leber's hereditary optic neuropathy with intracranial arteriovenous malformation: a case report. *Acta Neurol Belg* 102: 82-86, 2002
- 8) Mimaki M, Ikota A, Sato A, Komaki H, Akanuma J, Nonaka I, Goto Y: A double mutation (G11778A and G12192A) in mitochondrial DNA associated with Leber's hereditary optic neuropathy and cardiomyopathy. *J Hum Genet* 48: 47-50, 2003
  - 9) Shirohzu H, Kubota T, Kumazawa A, Sado T, Chijiwa T, Inagaki K, Suetake I, Tajima S, Wakui K, Miki Y, Hayashi M, Fukushima Y, Sasaki H: Three novel DNMT3B mutations in Japanese patients with ICF syndrome. *Am J Med Genet* 112: 31-37, 2002
  - 10) Wakui K, Toyoda A, Kubota T, Hidaka E, Ishikawa I, Katsuyama T, Sakaki Y, Hattori M, Fukushima Y: Familial 14-Mb interstitial deletion at 21q11. 2-q21.3 and variable phenotypic expression. *J Hum Genet* 47: 511-516, 2002
  - 11) Nagai H, Kim YS, Konishi N, Baba M, Kubota T, Yoshimura A, Emi M: Combined hypermethylation and chromosome loss associated with inactivation of SSI-1/SOCS-1/JAB gene in human hepatocellular carcinomas. *Cancer Lett* 186: 59-65, 2002
  - 12) Matsumura M, Kubota T, Hidaka E, Wakui K, Kadowaki S, Ueta I, Shimizu T, Ueno I, Yamauchi K, Herzing LB, Nurmi E, Sutcliffe JS, Fukushima Y, Katsuyama T: Severe Prader-Willi syndrome with a large deletion of chromosome 15 due to an unbalanced t(15;22)(q14;11.2) translocation. *Clinical Genet* 63: 79-81, 2003
  - 13) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Becker LE, Itoh M, Takashima S: Doublecortin immunoreactivity in giant cells of tuberous sclerosis and focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol.* 104: 418-424, 2002
  - 14) Nishigaki R, Shinohara T, Toda T, Omori A, Ichinose S, Itoh M, Shirayoshi Y, Kurimasa A, Oshimura M: An extra human chromosome 21 reduces mlc-2a expression in chimeric mice and Down syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 295: 112-118, 2002
  - 15) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, Kuwashima M, Yoshida K, Nakai Y, Itoh M, Takashima S: Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 44: 489-493, 2002
  - 16) Sawaguchi T, Takashima S, Itoh M, Sawaguchi A: Molecular biology in cerebral cortex of sudden infant death syndrome. *Forensic Science International* 130 S: 60-62, 2002
  - 17) 大越優美, 伊藤雅之, 沖本由理, 堀江 弘, 高嶋幸男: FK 506 の関与が考えられた白質脳症の 1 例 脳と神経 54: 51-55, 2002
  - 18) 小沢 浩, 児玉浩子, 野間清司, 平山 文, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 秦 順一: 膀胱出血により死亡した Menkes 病の 1 例 脳と発達 34: 431-435, 2002
  - 19) Kaga M, Kon K, Uno A, Horiguchi T, Yoneyama H, Inagaki M: Auditory perception in auditory neuropathy: Clinical similarity with auditory verbal agnosia. *Brain Dev* 24: 197-202, 2002
  - 20) Horimoto R, Inagaki M, Yano T, Sata Y, Kaga M: Mismatch negativity of the color modality during a selective attention task to auditory stimuli in children with mental retardation. *Brain Dev* 24: 703-709, 2002
  - 21) Horiguchi T, Ohta K, Kaga M, Nishikawa T: An MEG study of P300 during a color

- discrimination task. *Seishin Hoken Kenkyu* 48: 53-58, 2002
- 22) Horiguchi T, Kaga M, Inagaki M, Uno A, R Lasky, K Hecox: An assessment of the mental health of physicians specializing in the field of child neurology. *J Pediatr Nurs* 18: 70-74, 2003
  - 23) Shiroma N, Kanazawa N, Kato Z, Shimozawa N, Imamura A, Itoh M, Ohtani K, Oka A, Wakabayashi K, Iai M, Sugai K, Sasaki M, Kaga M, Ohta T, Tsujino S: Molecular genetic study in Japanese patients with Alexander disease: a novel mutation, R79L. *Brain Dev* 25: 116-121, 2003
  - 24) 加我牧子, 堀口寿広, 稲垣真澄: 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 — 第1報 精神遅滞の診断に用いられる検査と連携先についての現状調査 — 脳と発達 34: 235-242, 2002
  - 25) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価 — 第1報 刺激別視覚性事象関連電位 P 300 の発達変化 — 脳と発達 34: 300-306, 2002
  - 26) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価 — 第2報 精神遅滞児における視覚性事象関連電位 P300 — 脳と発達 34: 491-497, 2002
  - 27) 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子: 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位 N400 の異常について 脳と発達 35: 167-170, 2003
  - 28) 富士川善直, 須貝研司, 花岡 繁, 福水道郎, 佐々木征行, 加我牧子: Non-convulsive status epilepticus により最重度の重症心身障害の状態にあった3例 脳と発達 35: 43-48, 2003
  - 29) 和泉美奈, 平山康浩, 須貝研司, 福水道郎, 花岡 繁, 佐々木征行, 加我牧子, 村山恵子: ジクロロ酢酸ナトリウム療法の投与量により活動性低下, 肝腫大の副作用がみられたミトコンドリア病の1女児例 脳と発達 35: 54-58, 2003
  - 30) 金子真人, 宇野 彰, 春原則子, 加我牧子, 佐々木征行: 仮名読み書き障害を呈する学習障害児の音読過程における眼球運動の軌跡 音声言語医学 43: 295-301, 2002
  - 31) 宇野 彰, 新貝尚子, 狐塚順子, 坂本和哉, 春原則子, 金子真人, 加我牧子: 大脳可塑性と側性化の時期 — 小児失語症からの検討 — 音声言語医学 43: 207-212, 2002
  - 32) 堀口寿広, 加我牧子, 稲垣真澄: 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 — 第2報 発達障害の診断に用いられる遺伝子検査の現状調査 — 脳と発達 34: 313-317, 2002
  - 33) 春原則子, 宇野 彰, 金子真人, 加我牧子, 松田博史: 特異的に言語性意味理解力障害を呈する発達障害児 失語症研究 22: 122-129, 2002
  - 34) 春原則子, 宇野 彰, 金子真人, 加我牧子: 言語性記憶障害と視覚的認知障害を認めた小児の1例における英単語の書字訓練 音声言語医学 43: 290-294, 2002
  - 35) 秋山千枝子, 堀口寿広, 加我牧子: 9, 10か月乳幼児健康診査で模倣する子, しない子 外来小児科 5: 143-147, 2002

## (2) 著 書

### 1) 後藤雄一:

序文 — 臨床医学から pp. 4-6, ミトコンドリア病 (広義) の概念と分類 pp. 213-217, ミトコンドリア病 (狭義) の概念と分類に関する問題点 pp. 221-223, Pearson 症候群 pp. 270-272, MELAS pp. 287-291, MERRF pp. 292-295 MERRF/MELAS 重複 pp. 296-297, 視神経萎縮・運動失調 (複合体II欠損症 — コハク酸脱水素酵素の Fp サブユニット遺伝子変異) pp. 376-377, ミトコンドリア病 (狭義) の臨床的表現型による分類 pp. 499-500, 遺伝形式からミトコンドリア病の分類と遺伝相談 pp. 693-697 日本臨牀増刊号 ミトコンドリアとミトコンドリア病,

日本臨牀社, 東京, 2002

- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病 領域別症候群シリーズ神経症候群 — てんかん症候群 — VI pp.181-184, 日本臨牀社, 東京, 2002
- 3) Takashima S, Hirayama A, Okoshi Y, Itoh M: Vascular, axonal and glial pathogenesis of periventricular leukomalacia in fetuses and neonates. *Neuroembryology* 1: 72-77, 2002
- 4) 伊藤雅之, 高嶋幸男: レット症候群 神経病理・神経組織化学からみた病態 脳と発達 34: 211-216, 2002
- 5) 加我牧子: II軽度の発達障害; 概論 LD pp.16-21, III気になる問題点とアドバイス いうことを聞かない, 指示が入りにくい pp.50-53, III気になる問題点とアドバイス こだわりが強い pp.54-57, IV症例から学ぶ保健指導のエッセンス 1 幼児編 LD pp.95-103, ADHD, LD, HFPDD 軽度 MR 児保健指導マニュアル — ちょっと気になる子どもたちへの贈りもの (小枝達也編著) 診断と治療社, 東京, 2002
- 6) 佐々木匡子, 加我牧子: ことばの遅れ — 難聴のないもの — 耳鼻咽喉科診療プラクティス 9 小児の耳鼻咽喉科診療 (川城信子編集) pp.72-76, 文光堂, 東京, 2002

### (3) 総 説

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症 神経研究の進歩 46: 841-848, 2002
- 2) 後藤雄一: 筋ジストロフィー検査の進め方 小児科 44: 10-16, 2003
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリアミオパチー 医学の歩み 204: 193-197, 2003
- 4) 加我牧子, 堀本れい子, 羽鳥誉之: 神経症候群 — てんかん症候群 — VI 精神遅滞を伴う進行性 てんかん 日本臨牀 領域別症候群シリーズ 37: 310-314, 2002

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 加我牧子: 医学的立場から見た知的障害 定義, 原因, 医学的問題, てんかんと知的障害 2002 INAS-FID 国際シンポジウム, 横浜, 8.11, 2002
- 2) 加我牧子, 堀本れい子, 稲垣真澄, 白根聖子, 羽鳥誉之: 読み書きの障害を呈する学習障害児の視聴覚性 P300 ミニシンポジウム 4: 学習障害と神経生理学. 第32回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 11.15, 2002
- 3) 稲垣真澄: 知的障害の定義と判定 診断と脳機能評価法の紹介 2002 INAS-FID 国際シンポジウム, 横浜, 8.11, 2002
- 4) 稲垣真澄, 白根聖子: ADHD 児の高次脳機能評価: P 300および N 400の検討 シンポジウム 20: ADHD への臨床神経生理学的アプローチ. 第32回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 11.15, 2002
- 5) 後藤雄一, 三牧正和, 小牧宏文, 川上康彦: ミトコンドリア DNA3243 変異率が変動する患者由来線維芽細胞の分子遺伝学的検討 第25回日本分子生物学会年会ワークショップ「ミトコンドリアゲノムの均一性維持とその普遍的分子機構」, 横浜, 12.13, 2002

### (2) 国際学会

- 1) Goto Y: Mitochondrial DNA mutations and clinical phenotypes. UMDF Mito-Dallas, Dallas, USA, 6.6, 2002

- 2) Kubota T, Nomura T, Mathumura M, Goto Y: Target genomic regions of MeCP2 protein associated with Rett syndrome. American Society of Human Genetics 52<sup>th</sup> Annual Meeting. Baltimore, USA, 10.17, 2002
- 3) Noguchi S, Tsukahara T, Kurokawa R, Fujita M, Hayashi YK, Goto Y, Nonaka I, Tsujimoto A, Nishino I: cDNA microarray analysis of single patient with Duchenne muscular dystrophy. American Society of Human Genetics 52<sup>th</sup> Annual Meeting. Baltimore, USA, 10.16, 2002
- 4) Goto Y, Mimaki M, Komaki H, Ananuma J: Intramitochondrial DNA polymorphisms associated with the proportion of A3243G mutation in skeletal muscle and culture cells. 1st Meeting of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine. Seoul, Korea, 2.5, 2003
- 5) Itoh M, Takashima S: Neuropathology and immunohistochemistry of brains with Rett syndrome. The 127<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Neurological Association. New York, USA, 10.15, 2002
- 6) Kaga K, Kaga M, Tamai F, Shindo M: Auditory agnosia of children after herpes encephalitis. Collegium of ORLS, Noordwijk, The Netherlands, 8.28, 2002

### (3) 一般学会

- 1) 元永耕三, 伊藤雅之, 大浜栄作, Becker LE, 後藤雄一, 高嶋幸男: ダウン症候群脳における BACE 2 発現の発達・加齢変化 第43回日本神経病理学会総会学術研究会, 岡山, 5.16, 2002
- 2) 長嶋淑子, 山口康一, 村上浩則, 篠原敏也, 中馬孝容, 真野行生, 後藤雄一, 南 成祐, 埜中征哉, 河合祥雄, 澤 洋文, 長嶋和郎: 関節拘縮・硬直脊椎・CK 著高を伴う dysferlin 欠損肢体型筋ジストロフィー (LGMD2B) の 1 例 第43回日本神経病理学会総会学術研究会, 岡山, 5.16, 2002
- 3) 田辺雄三, 久保田博昭, 後藤雄一: ジストニアと難聴を呈しミトコンドリア DNA9176T→C 変異を認めた一家系 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6.27, 2002
- 4) 中川栄二, 萩原ゆり, 山内秀雄, 江口光興, 伊藤雅之, 後藤雄一: 消化器症状が著明であった Leigh 脳症の消化管病理所見 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6.27, 2002
- 5) 久保田健夫, 後藤雄一: Rett 症候群の病態解明: MeCP2 蛋白のターゲット遺伝子の探索 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6.28, 2002
- 6) 白石一浩, 伊藤雅之, 久保田健夫, 平林伸一, 福嶋義光, 高嶋幸男, 後藤雄一: PLP 遺伝子重複を持つ胎齡21週男児の Pelezaeus-Merzbacher 病の神経病理 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6.29, 2002
- 7) 久保田健夫, 山田祐子, 服部恵子, 三牧正和, 藤井幸晴, 有馬邦正, 埜中征哉, 後藤雄一: 国立精神・神経センター武蔵病院遺伝カウンセリング外来の現状 日本人類遺伝学会第47回大会, 名古屋, 11.13, 2002
- 8) 元永耕三, 伊藤雅之, 後藤雄一, 高嶋幸男: ダウン症候群におけるアルツハイマー型痴呆の発生機序: APP と BACE 2 のトリソミー効果 小児遺伝学会, 名古屋, 11.16, 2002
- 9) 中島尚美, 石橋佳明, 向井有理, 麻生定光, 後藤雄一, 太田成男: 核遺伝子産物 MIDAS によるミトコンドリアの増殖と分布形態の変化 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2002
- 10) 久保田健夫, 白水久男, 熊澤あずみ, 佐渡 敬, 千々岩崇仁, 稲垣興一, 末武 勲, 田嶋正二, 涌井敬子, 三木裕子, 林 正俊, 福嶋義光, 佐々木裕之: ICF 症候群患者で同定された 3 つの新



しい DNMT 3 B 遺伝子変異 第12回 Medical Genetics 研究会, 東京, 6. 20, 2002

- 11) 星野恭子, 内野じゅん, 木村一恵, 八森 啓, 野村芳子, 久保田健夫, 山川和弘, 瀬川昌也: Rett 症候群 (RTT) における genotype-phenotype correlation の検討 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 6. 28, 2002
- 12) 赤星恵子, 森脇真一, 木実谷哲史, 久保田健夫, 福嶋義光: DNA 修復障害を伴った 6 p モノソミーの 1 例 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 6. 29, 2002
- 13) 赤星恵子, スプリッツリチャード, 深井和吉, 永井敏郎, 福嶋義光, 三井規雅, 松嶋一成, 久保田健夫, 大橋博文: P-遺伝子を含む 15 q11. 2-q14 領域の重複と色素増強 日本人類遺伝学会第47回大会, 名古屋, 11. 13, 2002
- 14) 白石一浩, 平山 文, 伊藤雅之, 須貝研司, 高嶋幸男: 広範な脳形成障害を呈した Wolf-Hirshhorn 症候群の 1 例 第43回日本神経病理学会, 東京, 5. 16, 2002
- 15) 元永耕三, 伊藤雅之, 大浜栄作, Becker LE, 後藤雄一, 高嶋幸男: ダウン症候群における BACE 2 発現の発達・加齢変化 第43回日本神経病理学会 東京, 5. 16, 2002
- 16) 大澤麻記, 小沢 浩, 野間清司, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 秦 順一: 手足口病による脳炎で両側線状体壊死をきたした 1 例 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 27, 2002
- 17) 城間直秀, 須貝研司, 佐々木征行, 加我牧子, 伊藤雅之, 大谷恭一, 岡 明, 中山治美, 西條晴美, 加藤善一郎, 今村 淳, 下沢伸行, 若林和代, 井合瑞江, 辻野精一: 白質疾患の遺伝子診断: Alexander 病と va der Knaap 病 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 28, 2002
- 18) 稲垣真澄, 昆かおり, 白根聖子, 加我牧子, 伊藤雅之: 常染色体劣性遺伝難聴マウス bronx waltzer (bv) にみられる hyperactivity disorder 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 27, 2002
- 19) 堀本れい子, 加我牧子, 白根聖子, 羽鳥誉之, 稲垣真澄: 読み書き障害児の事象関連電位の特徴 第13回小児誘発脳波談話会, 福島, 11. 13, 2002
- 20) 白根聖子, 稲垣真澄, 昆かおり, 伊藤雅之, 加我牧子: 常染色体劣性遺伝性難聴マウス bronx waltzer (bv) の難聴病態の特徴 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 27, 2002
- 21) 白根聖子, 稲垣真澄, 羽鳥誉之, 加我牧子, 堀本れい子, 佐々木匡子: 発達障害児における意味カテゴリ—一致判断課題の N400 等電位分布図: MR, PDD, AD/HD の比較検討 第32回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 11. 13, 2002
- 22) 堀口寿広, 加我牧子, 稲垣真澄: 精神遅滞の診断に用いられる検査の利用状況について 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 28, 2002
- 23) 羽鳥誉之, 稲垣真澄, 佐々木匡子, 白根聖子, 加我牧子: 副腎白質ジストロフィー症 (ALD) における視覚性 P300 の評価 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 27, 2002
- 24) 羽鳥誉之, 白根聖子, 稲垣真澄, 堀本れい子, 佐々木匡子, 加我牧子: 聴覚性 P300 の刺激音別発達変化 第32回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 11. 14, 2002
- 25) 羽鳥誉之, 白根聖子, 稲垣真澄, 堀本れい子, 佐々木匡子, 加我牧子: 意味カテゴリ—一致判断課題時の N400 に対するキー押しの影響 第32回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 11. 14, 2002
- 26) 佐々木匡子, 昆かおり, 稲垣真澄, 加我牧子: 自発耳音響放射 spontaneous otoacoustic emissions (SOAEs) の年齢的变化 第105回日本小児科学会, 名古屋, 4. 20, 2002
- 27) 佐々木匡子, 堀口寿広, 稲垣真澄, 白根聖子, 羽鳥誉之, 加我牧子: 副腎白質ジストロフィー症 (ALD) 児への神経心理学的診断アプローチ 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 28, 2002
- 28) 田中恭子, 堀口寿広, 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子, 杉江秀夫: 知的障害児の診断検査と療育・教育連携の実態 第44回日本小児神経学会, 仙台, 6. 28, 2002

- 29) 小林奈麻子, 稲垣真澄, 船田正彦, 太田玲子, 大杉圭子: bronx waltzer mouse の多動性行動異常の病態: 行動的・生化学的検討 第32回日本神経精神薬理学会年会, 群馬, 10.18, 2002

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 遺伝子解析研究の倫理 成育医療センターセミナー 東京, 7.16, 2002
- 2) 後藤雄一: 遺伝学的検査解釈とその基礎 遺伝医学セミナー 大阪, 9.6, 2002
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病の病因と病態 第23回道北小児科懇話会特別講演, 旭川, 12.14, 2002
- 4) 後藤雄一, 村山久美子, 加藤万由子, 埜中征哉: 欠失 mtDNA を有する患者骨格筋における重複 mtDNA の研究 第2回日本ミトコンドリア研究会年会, 東京, 12.19, 2002
- 5) 後藤雄一: 臨床セミナー企画の理由 第2回日本ミトコンドリア研究会年会, 東京, 12.20, 2002
- 6) 加我牧子: 発達障害児の高次脳機能評価: そのアプローチ法の選択と工夫 鳥取大学医学部脳神経小児科平成14年度同門会, 米子, 6.8, 2002
- 7) 加我牧子: 医療との連携のあり方2. 学習障害児等指導者養成研修 独立行政法人国立特殊教育総合研究所, 神奈川, 7.17, 2002
- 8) 加我牧子: 認知発達とその障害への臨床神経生理学的アプローチ 平成14年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費発達障害関係研究班公開合同シンポジウム, 東京, 11.28, 2002
- 9) 加我牧子: 発達障害の理解とその援助 平成14年度母子保健専門指導員研修会, 東京, 2.18, 2003
- 10) 加我牧子: 自閉症の認知機能～神経生理学的アプローチを中心に～ ころの健康科学研究成果発表会, 名古屋, 2.28, 2003

3. 班会議発表

- 1) 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, 11.27, 2002
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア DNA 全周シーケンスによる病因検索 厚生労働科学研究費補助金「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する L-アルギニンおよびジクロロ酢酸療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究」班会議, 東京, 11.30, 2002
- 3) 後藤雄一, 三牧正和, 小牧宏文: ミトコンドリア脳筋症の分子治療に関する基盤研究 — 自然軽快症例を用いた病態解析 — 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, 12.4, 2002
- 4) 後藤雄一, 伊藤雅之, 白石一浩, 久保田健夫: Pelizeus-Merzbacher 病の髄鞘形成に関する研究 国立病院・療養所神経・筋疾患共同臨床研究「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, 1.9, 2003
- 5) 後藤雄一, 久保田健夫, 山田祐子, 服部恵子: 武蔵病院遺伝カウンセリング外来の現況と今後の課題 厚生労働科学研究費補助金「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, 1.10, 2003
- 6) 稲垣真澄, 小林奈麻子, 太田玲子, 白根聖子, 加我牧子: 遺伝性難聴マウス bv/bv の回転性行動異常の病態と治療に関する検討 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明研究」班会議, 東京, 11.27, 2002
- 7) 羽鳥誉之, 白根聖子, 稲垣真澄, 加我牧子: 認知機能発達障害に関する病態解明研究: 意味カテゴリー—一致判断課題施行時の発達障害児における N400等電位分布図: MR, PDD, ADHD の比

較検討 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明研究」  
班会議，東京，11.27，2002

- 8) 加我牧子，稲垣真澄，白根聖子，堀口寿広，羽鳥誉之，小穴信吾，中村雅子：小児副腎白質ジストロフィー症への神経心理・生理学的アプローチ 厚生労働省特定疾患対策研究事業「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究」班会議，東京，1.17，2003
- 9) 小野寺理，加藤俊一，加藤剛二，鈴木康之，藤田直人，宗形光敏，大橋十也，衛藤義勝，小田 滋，柳町徳春，加我牧子，岡本浩一郎，辻省次：Loes score の inter-rater validation について 本邦に於ける小児大脳型 ALD 例での造血幹細胞移植後の MRI により検討 厚生労働省特定疾患対策研究事業「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究」班会議，東京，1.17，2003
- 10) 加我牧子：厚生労働省の研究成果から～発達に遅れのある子どもたちへの医学的検査の実施状況とその意義について～ 厚生労働科学研究発表会「静岡県西部地域における医療・教育連携の実践について」浜松，2.8，2003

### 3. 疾病研究第三部

#### I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患を中心に主として生物学的研究を行い、診断・治療法の開発を目指している。本年度5月から功刀が部長として着任し、西川徹前部長下の研究員は6月までに全員異動した。その後は以下のような構成で研究室の整備、立ち上げと共に研究活動を行った。

- (部長) 功刀 浩 (5.1～)
- (室長) 北條浩彦 (10.1～)
- (外来研究員) 岡田武也 (10.1～), 田所和幸 (10.1～3.31)
- (流動研究員) 岡田武也 (7.1～9.30), 吉田満吏子 (12.1～3.31)
- (併任研究員) 渋谷治男, 小宮山徳太郎
- (センター研究員) 田村美子 (8.16～)
- (センター研究助手) 八百野理佳 (6.1～3.31)
- (研究費雇上) 吉田満吏子 (10.16～11.30)
- (研究生) 小見和也 (12.1～), 佐合典子 (12.1～)

#### II. 研究活動及び研究紹介

本年5月より新体制となり、平成13年度まで行われていた西川前部長の研究プロジェクトとは異なる研究活動がスタートした。本年度は研究人員の獲得や研究機器の購入などの準備が中心とならざるを得なかったが、研究室の環境も徐々に整い、以下のような研究活動を開始した。

##### 1) 精神疾患の遺伝子解析研究

機能性精神疾患の病因は不明であるが、集団遺伝学的研究の知見から遺伝的要因が重要であることは明らかである。当研究部では、神経栄養因子などの神経の発達や可塑性において重要な働きをする遺伝子を候補遺伝子として精神疾患との関連解析を行い、遺伝子多型に関する遺伝子機能解析を行っている。候補遺伝子研究のほか、染色体異常をもつ精神病症例からのポジショナル・クローニングもを行っている(担当:功刀, 北條, 岡田, 田所, 田村, 吉田)。

##### 2) エピジェネティックなゲノム変化と統合失調症との関連研究

従来のDNA多型マーカーを使ったゲノム関連研究では解析できなかったゲノムDNA上のメチル化(特に遺伝子プロモーター領域について)と統合失調症との関連について死後脳サンプルを用いた研究を行っている。新規の解析方法を開発し、複雑な多因子疾患である統合失調症とゲノムメチル化との関連の可能性について検証している(担当:北條, 田村, 功刀)。

##### 3) 精神疾患の生物学的マーカーの臨床研究

統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、もっぱら面接によって行われており、生物学的・客観的指標がないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的マーカーを確立することを目的として、武蔵病院との共同研究を開始した。

気分障害の視床下部—下垂体—副腎皮質系(HPA axis)の異常を検出する新しい検査(デキサメサゾン/CRH負荷テスト)に関する検討を行っている(担当:功刀)。

#### 4) 哺乳動物神経細胞を用いた RNAi 研究

RNAi は配列特異的な転写後抑制機構であり、近年、簡便な遺伝子ノックダウン法として様々な分野で応用されている。われわれは、RNAi を神経細胞さらには脳組織内で誘導するための基礎的な研究を行っている。今年度の成果としては、神経細胞内に RNAi を誘導した場合、その効果が長期にわたって持続することを見出した (担当: 北條, 小見, 左合)。

### III. 社会的活動

1) 厚生科学研究: こころの健康科学事業, 「自殺を惹起する精神疾患の感受性遺伝子の解明」主任研究者 (功刀)

2) 学会活動: 日本生物学的精神医学会評議員, WPA 世界精神医学会横浜大会事務局幹事 (功刀)

3) 講演: 北里大学理学部において教員・大学院生を対象としたセミナー (11月, 北條), 第8回東葛北部精神医学フォーラム「統合失調症の神経発達障害仮説」(2月, 功刀)

4) 学術雑誌編集活動: Molecular Psychiatry 誌 editorial board, 「脳と精神の医学」 advisory editor (功刀)

5) 論文審査など: Molecular Psychiatry, American Journal of Medical Genetics, Synapse, Psychiatry and Clinical Neurosciences への投稿論文査読16件 (功刀), Research Grants Council, Hong Kong の海外評価員として Research Grants 審査 (北條)

(部長 功刀 浩)

### IV. 研究業績

#### 1. 論文

##### (1) 原著

- 1) Kunugi H, Kato T, Fukuda R, Tatsumi M, Sakai T, Nanko S: Association study of C 825 T polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit gene with schizophrenia and mood disorders. J Neural Transm 109: 213-218, 2002
- 2) Hata T, Kunugi H, Fukuda R, Kaminaga T, Nanko S: Possible effect of the APOE  $\epsilon 4$  allele on the hippocampal volume and asymmetry in schizophrenia. Am J Med Genet 114: 641-642, 2002
- 3) Kato T, Iwamoto K, Washizuka S, Mori K, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Kato N: No association of mutations and mRNA expression of WFS1/wolframin with bipolar disorder in humans. Neurosci Lett 338: 21-24, 2003
- 4) Hohjoh H: RNA interference (RNAi) induction with various types of synthetic oligonucleotide duplexes in cultured human cells. FEBS Lett 521: 195-199, 2002

##### (2) 著書

- 1) 功刀 浩, 南光進一郎: 精神現象の生物学的基礎 — 遺伝と環境 — 「TEXT精神医学」第2版 (松下正明, 広瀬徹也編), pp.19-28, 南山堂, 東京, 2002
- 2) 北沢康久, 功刀 浩, 成田薫, 広瀬徹也: フルボキサミン300mg 投与によって改善した重症強

迫性障害の一例 「第3回ムードディスオーダー・カンファランス」(上島国利編), pp.35-39, 星和書店, 東京, 2002

- 3) 功刀 浩: 表現促進現象 「KEY WORD 精神」第3版(樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡等編), pp.136-137, 先端医学社, 東京, 2003

(3) その他

- 1) 中野祐子, 赤羽晃寿, 田中裕志, 功刀 浩, 南光進一郎: 精神神経疾患における神経栄養因子遺伝子変異の病因的役割 精神薬療研究年報 第35集: 294-297, 2003

## 2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Kunugi H, Hata T, Ichiki M, Nanko S: Role of obstetric complications in the neurodevelopmental impairments in schizophrenia. (Symposium on "Brain morphology and neurodevelopment in schizophrenia") XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 8.26, 2002
- 2) Nanko S, Hata T, Fukuda R, Kaminaga T, Kunugi H: Hippocampal volume and genetics of schizophrenia. (Symposium on "Endophenotypic markers and genetics of schizophrenia") XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 8.27, 2002
- 3) Nanko S, Hata T, Fukuda R, Kaminaga T, Kunugi H: Possible effect of the APOE4 allele on the hippocampal volume and asymmetry in schizophrenia. (Symposium on "The Genetics of assymetry, language and schizophrenia") XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 8.25, 2002
- 4) 功刀 浩: 臨床薬理学に役立つ遺伝医学 第12回日本臨床精神神経薬理学会ランチョンセミナー, 新潟, 10.3, 2002

(2) 国際学会

- 1) Kunugi H, Nanko S: Possible role of the BDNF gene in schizophrenia. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 8.26, 2002
- 2) Nakanishi S, Kunugi H, Nojima S, Takahashi T: Efficacy of milnacipran for depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 8.27, 2002
- 3) Urushibara T, Kunugi H: DEX-CRH test in Japanese patients with depression. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, 8.25, 2002
- 4) Kunugi H, Urushibara T: DEX/CRH test in Japanese patients with depression. Japanese-German Forum on CRH Studies in Psychiatry, Yokohama, 8.27, 2002
- 5) Kunugi H, Nanko S: Polymorphism screening of the neurotrophin receptor p75 gene and association analysis with schizophrenia. 10<sup>th</sup> World Congress on Psychiatric Genetics, Brussels, Belgium, 10.9-13, 2002
- 6) Hohjoh H, Ohashi J, Takasu M, Ishida T, Tokunaga K: Haplotype analysis of the HLA-DR subregion belonging to the DR53 group. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Baltimore, USA, 10.18, 2002
- 7) Kawashima M, Ikuta T, Tamiya G, Hohjoh H, Tokunaga K, Juji T, Inoko H: Genome

-wide association study of narcolepsy: initial screening on chromosome 6. XIII International Histocompatibility Workshop and Congress, Seattle, USA, 5.19, 2002

(3) 一般学会

- 1) 漆原貴子, 功刀 浩: うつ病におけるHPA系機能異常と通電療法前後における変化 — DEX/CRH テストを用いて 第15回日本総合病院精神医学会総会, 東京, 11.29, 2002
- 2) 漆原貴子, 功刀 浩: 気分障害におけるHPA系機能異常と通電療法前後における変化 第2回精神科CRH研究会学術集会, 東京, 6.7, 2002
- 3) 北條浩彦: RNA interference (RNAi) induction with various types of synthetic oligonucleotide duplexes in cultured human cells. 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2002
- 4) 高須美和, 北條浩彦, 大橋順, 西岡朋生, 石田貴文, 徳永勝士: Haplotype analysis of the HLA-DR subregion belonging to the DR 53 group. 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2002
- 5) 川嶋実苗, 生田智樹, 田宮 元, 北條浩彦, 本多裕, 十字猛夫, 徳永勝士, 猪子英俊: 6番染色体上のマイクロサテライトマーカーを用いた pooled DNA によるナルコレプシー感受性領域の探索 第11回日本組織適合性学会, 川越, 9.24, 2002
- 6) 川嶋実苗, 生田智樹, 田宮元, 北條浩彦, 本多裕, 徳永勝士, 十字猛夫, 猪子英俊: ゲノムワイド関連分析によるナルコレプシー感受性領域探索; 6番染色体上のマイクロサテライトマーカーを用いた初期スクリーニング 第47回日本人類遺伝学会, 名古屋, 11.13, 2002

(4) その他

- 1) 中野祐子, 赤羽晃寿, 功刀 浩, 南光進一郎: 精神神経疾患における神経栄養因子遺伝子変異の病因的役割 第35回精神神経系薬物治療研究報告会, 12.6, 2002

3. 班会議発表

- 1) 田中裕志, 功刀 浩, 南光進一郎: NO合成酵素と統合失調症(精神分裂病)の関連研究 厚生労働省「新しい診断・治療法の開発に向けた精神疾患の分子メカニズム解明に関する研究」班会議, 東京, 2.16, 2002
- 2) 北條浩彦: RNAiを用いたプリオン遺伝子ノックダウンについて 厚生労働省「硬膜移植後プリオン病の対する進行阻止法の開発に関する基礎研究」班会議, 東京, 2.5, 2003

## 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劉君、菊地さん、権君（東京大学大学院生）、坂本君、天野君（九州大学大学院生）、真子君（同）、安田君（東京薬科大学学生）、西本さん（同）、後藤さん、白澤さんが研究を行った。鮎川君は1月から日本学術振興会特別研究員に採用され、孫さんは年度末をもって山形大学医学部に栄転し助手に採用された。小坂君は同じく年度末をもって神奈川県立こども医療センターに栄転した。李君は5月にカナダに留学し、川村君は任期を終えて9月に帰社した。また国立生理学研究所から重本教授が併任研究員として、馬杉さんが研究生として参加した。

平成15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；併任研究員 重本隆一；さきがけ研究員 小坂 仁；日本学術振興会科学技術特別研究員 青木俊介；日本学術振興会特別研究員 鮎川幸一；流動研究員 孫 英傑；客員研究員 吉田瑞子；外来研究員 和田恵津子、王 玉来、劉 万兆、西川香里、櫻井省花子、佐藤野衣；外来研究補助員 菊地寿枝、青木公三子、節家理恵子、坂本光伸；研究生 竹田礼子、徳元康人、大澤由記子、竹尾仁良、権 仲基、上地さり、後藤章子、原 洋子、深澤伸名、天野大樹、真子好正、馬杉美和子；研究見習い生 安田理人、西本美香；センター研究助手 佐藤栄一、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・神経疾患研究委託費のほか厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金・科学技術振興調整費など競争の原理に基づく外部研究資金を複数導入し、研究を展開した。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。本プロジェクトには王君、小坂君、青木俊君、櫻井さん、節家さん、西川さん、佐藤野さん、安田君、竹田さん、菊地さん他多数が参加した。ミレニアムプロジェクトでもこの UCH-L1 遺伝子を中心に SNP 解析を行い、メディカルフロンティアプロジェクトで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推進した。今年度発足したナノメディスンプロジェクトではユビキチンシステムに関してのこれまでの成果をもとに診断用ツールなどの開発に努めた。また、金澤所長（現、総長）、劉君とともにハンチントン病原因遺伝子の発現制御に関する研究を行った。さらに、孫さんが小脳変性症モデルマウス（pcd マウス）からプルキニエ細胞特異的遺伝子産物を見出しその機能解析を行った。

#### 2) 脳・神経系の再生医学的研究：

青木俊君、鮎川君、原さん、深澤さん、西本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を行った。さらに神経幹細胞の分化・増殖を制御する薬剤の開発をめざしてその基盤技術の構築の第一歩として G 蛋白質共役型受容体の網羅的解析法を開発した。本法は幹細胞に限らずあらゆる細胞種、組織に応用可能な技術である。その他、天野君はドーパミントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーターに関する研究を行い、川村君はセレンと軸索 varicosity に関する研究を展開した。

### 3) 疾患モデルの病態生理学的解析：

関口室長、坂本君が電気生理学的研究手法を用いてシナプス可塑性の研究を gad マウス、*mdx* マウスで行い、UCH-L1 ならびに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。AMPA 型グルタミン酸受容体特異的な新規リガンド、PEPA の解析も昨年度に引き続き進行した。また、前野室長、和田恵さん、山田さん、櫻井さん、青木公さん、佐藤栄君、上地さんは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を題材に行動科学的・動物心理学的解析、分子生物学的解析を継続して行い、新規記憶形成やストレス反応性、情動における両ペプチドの重要性を示すとともに神経免疫相関に関する新たな研究を展開した。

### 4) 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。

gad マウス、PEPA など疾病研究第四部が有する研究用ツール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が今年度も進行した。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。研究面ではこれまで個々に進行していた変性研究、再生研究、個体を用いた研究が治療をキーワードに有機的に集約するようになってきており来年度以降の展開が楽しみな状況となっている。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。受け入れた大学生、大学院生は東京薬科大学、九州大学大学院薬学研究院、早稲田大学人間科学部、東京大学大学院農学生命科学研究科などから短期滞在者も含めて計 8 名であった。保健医療行政、政策に関する研究に関しては、和田が厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「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・神経疾患研究委託費研究課題「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、厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等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・神経疾患研究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、日本神経学会、日本神経化学会、日本疾患

モデル学会, 日本病態生理学会などの評議員を勤めた。前野室長は理化学研究所脳科学総合研究センター非常勤研究員を委嘱された。

(部長 和田 圭司)

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida S, Ohno S, Mamada H, Tanaka K, Parada LF, Wada K: Microglia-Müller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 22: 9228-9236, 2002
- 2) Aoki S, Li H, Su Q, Nishikawa K, Ayukawa K, Hara Y, Namikawa K, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Wada K: Identification of a novel axotomy-induced protein, AIGP 1, possibly involved in cellular apoptosis triggered by endoplasmic reticulum-Golgi stress. *J Neurosci* 22: 10751-10760, 2002
- 3) Sekiguchi M, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: A desensitization-selective potentiator of AMPA-type glutamate receptors. *Br J Pharmacol* 136: 1033-1041, 2002
- 4) Yamada K, Santo-Yamada Y, Wada K: Restraint stress impaired maternal behavior in female mice lacking the neuromedin B receptor (NMB-R) gene *Neurosci Lett* 330: 163-166, 2002
- 5) Yamada K, Wada E, Santo-Yamada Y, Wada K: Bombesin and its family of peptides: prospects for the treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 440: 281-290, 2002
- 6) Yamada K, Wada E, Yamano M, Sun YJ, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Wada K: Decreased marble burying behavior in female mice lacking neuromedin-B receptor (NMB-R) implies the involvement of NMB/NMB-R in 5-HT neuron function. *Brain Res* 942: 71-78, 2002
- 7) Namura S, Maeno H, Takami S, Jiang XF, Kamichi S, Wada K, Nagata I: Inhibition of glial glutamate transporter GLT-1 augments brain edema after transient focal cerebral ischemia in mice. *Neurosci Lett* 324: 117-120, 2002
- 8) Harada C, Harada T, Mitamura Y, Akazawa C, Ohtuka K, Ohno S, Takeuchi S, Wada K: Neurotrophic factor receptors in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 25: 1060-1065, 2002
- 9) Yamada K, Santo-Yamada Y, Wada K: Stress-induced impairment of inhibitory avoidance learning in female neuromedin B receptor-deficient mice. *Physiol Behav* 78: 303-309, 2003
- 10) Noda M, Yasuda S, Okada M, Higashida H, Shimada A, Iwata N, Ozaki N, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: Recombinant human 5-HT<sub>5A</sub> receptors stably expressed in C6 glioma cells couple to multiple signal transduction pathways. *J Neurochem* 84: 222-232, 2003
- 11) Noda M, Kariura Y, Amano T, Manago Y, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: Expression and function of bradykinin receptors in microglia. *Life Sci* 72: 1573-1581, 2003
- 12) Matsumoto K, Yamada K, Wada E, Shiomura T, Hasegawa T, Usui Y, Iijima I, Umedu K, Wada K: Bombesin receptor subtype-3 modulates plasma insulin concentration.

(2) 著 書

- 1) 野田百美, 安田さつき, 東田陽博, 和田圭司: セロトニン5A受容体とグリア細胞: その機能と病態について 「脳機能の解明」, ガイア出版会, pp.179-184, 2002
- 2) 野田百美, 前野浩巳, 和田圭司: グルタミン酸トランスポーター. 感覚器官と脳内情報伝達処理 (御子柴克彦, 清水孝雄 編) 日本生化学会編集, 共立出版, pp.100-107, 2003

(3) 総 説

- 1) 小坂 仁, 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素と神経変性モデルマウス Medical Front Line 38: 82-87, 2002
- 2) 原田高幸, 原田知加子, 和田圭司: 網膜変性におけるミューラー細胞の役割 神経研究の進歩「グリアの生物学」46: 544-550, 2002
- 3) 山田一之, 山田祐子, 和田圭司: 遺伝子改変動物によるストレス研究 分子精神医学 2: 211-218, 2002
- 4) 山田一之, 和田圭司: ボンベシン関連ペプチドによる社会行動の調節 アニテックス14: 254-258, 2002

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Noda M, Yasuda S, Higashida H, Wada K: Cellular function of serotonin 5-HT<sub>5A</sub> receptor in glial cells. The Third International Symposium on the Study of Brain Function, Fukuoka, 5.10, 2002
- 2) Wada K, Osaka H, Wang YL, Harada T, Takada K, Noda M: Role of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in ubiquitin stability and neural cell function. FASEB Summer Conference 2002 "Amyloids and Other Abnormal Protein Folding Processes", Snowmass, Colorado, USA, 6.18, 2002
- 3) 和田圭司, 山田祐子, 和田恵津子, 前野浩巳, 山田一之: 遺伝子改変動物は精神疾患研究にどのように役立つか, 第45回日本神経化学会大会市民公開シンポジウム「心と行動を分子で読む」, 札幌, 7.17, 2002
- 4) 和田圭司, 原田高幸, 原田知加子, 王 玉来, 野田百美, 小坂 仁: グリア・ニューロン相互作用を利用した神経変性疾患の治療法の開発 第45回日本神経化学会大会シンポジウム「グリア細胞の機能と病態, 神経疾患の治療に向けて」, 札幌, 7.18, 2002
- 5) 和田圭司: 神経変性とユビキチンシステム 第7回金沢神経科学シンポジウム, 金沢, 10.13, 2002
- 6) Wada K: Role of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in ubiquitin stability and neural cell function. Nagoya University COE Symposium on Molecular Pathogenesis and Therapeutic Strategies for Neurodegenerative Disease and Malignant Tumor. Nagoya, 11.28, 2002
- 7) 山田一之, 和田恵津子, 山田祐子, 和田圭司: ニューロメジンB受容体欠損マウス: 防御行動とストレス反応性の変化第25回日本分子生物学会年会ワークショップ「遺伝子変異動物を用いた行動制御遺伝子の解析, 遺伝子 変異と行動異常」, 横浜, 12.12, 2002

- 8) 和田圭司, 野田百美: 神経変性・神経伝達におけるユビキチンシステムの関与と神経再生に向けた神経幹細胞の機能解析 第13回日本病態生理学会大会シンポジウム「精神神経疾患研究の新局面, 分子から画像まで」, 千葉, 1.25, 2003

## (2) 国際学会

- 1) Kariura Y, Nishikawa K, Aoki S, Wada K, Noda M: Expression and function of bradykinin receptor in microglia. The Third International Symposium on the Study of Brain Function. Fukuoka, 5.9, 2002
- 2) Shimada S, Kanahori Y, Wada K, Noda M: Regulation of ATP receptor by de-ubiquitinating isozyme. The Third International Symposium on the Study of Brain. Fukuoka, 5.9, 2002
- 3) Takada K, Ohkawa K, Wada K, Ohtaki H, Shioda S: Direct identification of ubiquitin-protein conjugates accumulated in post-ischemic reperfused brains. FASEB Summer Research Conference: Amyloids and Other Abnormal Protein Folding Processes. Snowmass, Colorado, USA, 6.17, 2002
- 4) Yoshida M, Yonetani A, Shirasaki T and Wada K: Inhibitory effect of NaCl on degeneration in *mdx* mouse muscle. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Disease, Vancouver, Canada, 7.10, 2002
- 5) Noda M, Kanahori Y, Shimada A, Nishikawa K, Aoki S, Osaka H, Wada K: Regulation of ATP receptor by a de-ubiquitinating isozyme. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, FL, USA, 11.5, 2002
- 6) Osaka H, Wang YL, Sato Y, Setsuie R, Sakurai M, Takada K, Noda M, Wada K: Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase mediates ubiquitin stability and function in neurons. Society for Neuroscience. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, FL, USA, 11.5, 2002
- 7) Mi W, Beirowski B, Wagner-Stippich D, Glass JD, Addicks K, Osaka H, Wada K, Coleman MP: The Wlds mutation: inheritance and the effect on garcile axonal dystrophy. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, FL, USA, 11.5, 2002
- 8) Fukazawa N, Aoki S, Ayukawa K, Maeno H, Kudo Y, Kiyama H, Wada K: AIGP 3, a novel oligodendrocyte membrane protein. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, FL, USA, 11.7, 2002
- 9) Harada T, Harada C, Kohsaka S, Tanaka K, Parada LF, Wada K: Microglia-Muller glia cell interaction controls neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, FL, USA, 11.7, 2002
- 10) Noda M, Kariura Y, Amano T, Manago Y, Nishikawa K, Aoki S, Wada K: Expression and function of bradykinin receptors in microglia. Gordon Research Conference, Ventura, CA, USA, 2.25, 2003
- 11) Kinkead B, Cassell T, Maeno H, Nemeroff CB: Prepulse inhibition of the acoustic startle response in neurotensin 1 receptor knockout mice. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, Orlando, FL, USA, 11.3, 2002

### (3) 一般学会

- 1) 滝沢修一, 小坂 仁, 王 玉来, 佐藤野衣, 櫻井省花子, 原 洋子, 孫 英傑, 李 航, 青木俊介, 和田圭司: ユビキチンC末端水解酵素の機能解析 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 2002
- 2) 吉田瑞子, 米谷 明, 白崎俊浩, 和田圭司: *mdx* マウス雌の血中のCK値は雄の約半分, その原因を求めて 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5.30, 2002
- 3) 小坂 仁, 王 玉来, 佐藤野衣, 節家理恵子, 李 航, 西川香里, 青木俊介, 高田耕司, 野田百美, 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素によるユビキチン代謝制御と神経変性 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.8, 2002
- 4) 野田百美, 金堀佳子, 嵐田亜希, 青木俊介, 王 玉来, 小坂 仁, 和田圭司: Regulation of P2X receptor by ubiquitin C-terminal hydrolase 1. 第45回日本神経化学学会大会, 札幌, 7.17, 2002
- 5) 真子好正, 嵐田亜希, 青木俊介, 西川香里, 和田圭司, 野田百美: パーキンソン病遺伝子産物による受容体チャネルの制御 第2回神経科学合同セミナー, 福岡, 9.9, 2002
- 6) 山田一之, 山田祐子, 和田恵津子, 和田圭司: 遺伝性肥満マウス(BRS-3欠損マウス)における摂食行動と体重変化の分析 第66回日本心理学会大会, 広島, 9.25, 2002
- 7) 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, 家族性精神疾患の事例 第44回日本教育心理学会総会, 熊本, 10.12, 2002
- 8) 深澤伸名, 李 航, 青木俊介, 鮎川幸一, 工藤佳久, 木山博資, 和田圭司: 新規オリゴデンドロサイト膜蛋白質 AIGP3の生理機能解析 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.15, 2002
- 9) 小坂 仁, 王 玉来, 佐藤野衣, 節家理恵子, 安田理人, 工藤佳久, 高田耕司, 野田百美, 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素による新たなユビキチン代謝制御 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.16, 2002
- 10) 高田耕司, 青木勝彦, 高橋紗夜子, 大滝博和, 塩田清二, 和田圭司, 大川 清: 脳内ユビキチン化蛋白質の網羅的解析—虚血再還流はなにをもたらすのか 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.17, 2002
- 11) 深澤伸名, 李 航, 青木俊介, 鮎川幸一, 工藤佳久, 木山博資, 和田圭司: 新規オリゴデンドロサイト膜蛋白質 AIGP3の生理機能解析 第7回グリア研究会, 東京, 11.30, 2002
- 12) 前野浩巳, 山田一之, 佐藤栄一, 山田祐子, Kinkiead B, Nemeroff CB, 和田圭司: ストレス感受性変異マウスを用いたストレス性精神疾患病態解明と治療法の開発 第35回精神神経薬物治療研究報告会, 大阪, 12.6, 2002
- 13) 山田祐子: ストーカー被害者の事例研究 第44回日本教育心理学会総会, 熊本, 10.12, 2002

### 3. 班会議発表

- 1) 和田圭司, 前野浩巳, 山田一之, 孫 英傑, 和田恵津子, 山田祐子, 佐藤栄一, 滝沢修一: 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14年度第1回班会議, 東京, 9.6, 2002
- 2) 和田圭司, 鮎川幸一, 原 洋子, 青木俊介: 神経再生時のマーカー分子の開発と再生制御技術の構築に向けた遺伝子クラスター解析 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的研究」班 平成14年度班会議, 東京, 12.10, 2002
- 3) 関口正幸, 坂本光伸, 吉田瑞子, 山田一之, 山田祐子, 滝沢修一, 櫻井省花子, 王 玉来,

- 小坂 仁, 和田圭司: 遺伝性筋・神経疾患モデルマウスにおける高次脳機能障害についての研究 — gad マウス海馬 LTP 障害における成体ニューロン新生の関与及び *mdx* マウス海馬のシナプス可塑性 — 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14年度班会議, 東京, 12. 5, 2002
- 4) 和田圭司, 節家理恵子, 西川香里, 小坂 仁, 王 玉来, 青木俊介: 脱ユビキチン化酵素 UCH-L1 の機能解析 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」班 平成14年度班会議, 東京, 12. 6, 2002
- 5) 鮎川幸一, 深澤伸名, 青木俊介, 工藤佳久, 木山博資, 和田圭司: 新規 Myelin-Raft 構成分子 AIGP 3 の機能解析 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及び治療に関する研究」班 平成14年度班会議, 東京, 12. 12, 2002
- 6) 前野浩巳, 山田一之, 佐藤栄一, 山田祐子, Nemeroff CB, 和田圭司: ニューロテンシン受容体遺伝子欠損マウスの解析 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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14年度班会議, 東京, 12. 16, 2002
- 7) 孫 英傑, 青木俊介, 和田圭司, 金澤一郎: 小脳プルキニエ細胞特異的な新規分子の同定ならびに機能解析 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究」班 平成14年度班会議, 東京, 1. 16, 2003
- 8) 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, 3年間の研究成果のまとめと今後の展望 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費神経疾患合同研究班 平成14年度班会議, 東京, 2. 1, 2003
- 9) 原 洋子, 西本美香, 鮎川幸一, 青木俊介, 和田圭司: G 蛋白質共役型受容体を利用した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14年度班会議, 東京, 2. 7, 2003
- 10) 和田圭司, 前野浩巳, 山田一之, 山田祐子: 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14年度第2回班会議, 東京, 2. 15. 2003
- 11) 和田圭司: 痴呆疾患治療のための創薬, ユビキチンシステムと神経ペプチド 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14年度研究発表会, 大府, 2. 19, 2003

## 5. 疾病研究第五部

### I. 研究部の概要

研究部の研究目的：

疾病研究第五部は、中枢神経症状を伴う先天代謝異常症の病態解明と治療法の開発研究を目的として、研究を行なっている。

研究者の構成：

- (部長) 功刀 浩 (疾病研究第3部部長併任)
- (室長) 辻野精一, 桃井 隆
- (流動研究員) 大杉圭子, 神保 敦
- (外来研究員) 高鹿依子, 藤田恵理子
- (研究生・見習生) 江添隆範, 金澤直美, 宮本 健, 城間直秀, 千葉 有, 矢島寛之, 岩崎 聡, 相川句美
- (センター研究員) 島崎由美子, 立野由起子
- (センター研究助手) 尾関里美
- (研究雇用者) 猶館和子

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) 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性神経および筋疾患における分子遺伝学的病態の解析を行っている。

Acid maltase 欠損症の新しい治療法の開発を目指し, AAV ベクターなどを用いたノックアウトマウスへの遺伝子導入および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培養線維芽細胞を用い検討している。

Alexander 病の分子病態を解析するために変異 GFAP を培養細胞内, 実験動物脳内に発現し, 凝集, 蓄積などを観察する実験を行っている。

#### 2) 小胞体ストレス細胞死の機構の解析：

小胞体は蛋白品質管理機構であり, IRE 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, 折り畳み不全, 糖鎖修飾不全の蛋白の修復をおこなう。一方, 排出機構を介して, 不要な異常蛋白を細胞質へと排出し, ユビキチン/プロテアゾームからなる ERAD により分解処理する。しかし, 修復, 分解処理ができない場合, 蛋白が ER 内で凝集し, ER ストレス細胞死の経路を活性化し, 細胞はアポトーシスを起こす。ER ストレス細胞死の経路としてはカスパーゼ12の活性化経路が知られている。こうした ER ストレス細胞死はポリグルタミン凝集など, さまざまな神経変性疾患の原因蛋白である変異蛋白の凝集により引き起こされる。しかし, カスパーゼ12はヒトでは SNP による変異でその多くは活性をもたない蛋白として発現していることが最近の研究で明らかになってきた。また, カスパーゼ12の活性化に必要な D318 および D341 の切断のうち, D318 は自己切断部位であるが, D341 は他のカスパーゼによる切断部位であった。カスパーゼ12以外に活性化されるカスパーゼの経路を調べたところ, カスパーゼ12の経路と独立してカスパーゼ8, 9, 3の経路が活性化されることが明かとなった。ER には ER ストレスにより, カスパーゼ8をリクルートし, 活性化する膜蛋白の存在が推定された。また, ヒトではカスパーゼ12のかわりにカスパーゼ12と非常

に類似の配列をもち、マウスに存在しないカスパーゼ4がERストレス細胞死の過程で活性化していた。このように、ERストレスはヒトではカスパーゼ4と8がマウスではカスパーゼ12と8が活性化される。

(部長 功刀 浩)

### Ⅲ. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Tsukahara T, Tsujino S, Arahata K: cDNA microarray analysis of gene expression in fibroblasts of patients with X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 25: 898-901, 2002
- 2) Shiroma N, Kanazawa N, Kato Z, Shimozawa N, Imamura A, Ito M, Ohtani K, Oka K, Wakabayashi K, Iai M, Sugai K, Sasaki S, Kaga K, Ohta T, Tsujino S: Molecular genetic study in Japanese patients with Alexander disease: a novel mutation, R79L. *Brain Dev* 25: 116-121, 2003
- 3) Momoi T, Fujita E, Urase K: Region-specific caspase-3-dependent programmed cell death in the developing forebrain. *Neuroreport* 14: 111-115, 2003
- 4) Jimbo A, Fujita E, Kouroku Y, Ohnishi J, Inohara N, Kuida K, Sakamaki K, Yonehara S, Momoi T: ER stress induces caspase-8 activation stimulating the cytochrome c release and caspase-9 activation. *Exp Cell Res* 283: 156-166, 2003
- 5) Nakamoto Y, Kaneko S, Fan H, Momoi T, Tsutsui H, Nakanishi K, Kobayashi K, Suda T: Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-Fas Ligand antibody therapy. *J Exp Med* 196: 1105-1111, 2002
- 6) Fukami T, Satoh H, Fujita E, Maruyama T, Fukuhara H, Kuramochi M, Takamoto S, Momoi T, Murakami Y: Identification of the *Tslc1* gene, a mouse orthologue of the human tumor suppressor *TSLC1* gene. *Gene* 295: 7-12, 2002
- 7) Fujita E, Kouroku Y, Jimbo A, Maruyama K, Momoi T: Caspase-12 processing and fragment translocation into nuclei of tunicamycin-treated cells. *Cell Death Differ* 9: 1108-1114, 2002
- 8) Kouroku Y, Fujita E, Jimbo A, Kikuchi T, Yamagata T, Momoi MY, Kominami E, Kuida K, Sakamaki K, Yonehara S, Momoi T: Polyglutamine aggregates stimulate ER stress signals and caspase-12 activation. *Human Mol Genet* 11: 1505-1515, 2002
- 9) Kitanaka C, Kato K, Ijiri R, Sakurada K, Tomiyama A, Noguchi K, Nagashima Y, Nakagawara A, Momoi T, Toyoda Y, Kigasawa H, Nishi T, Shirouzu M, Yokoyama S, Tanaka Y, Kuchino Y: Increased ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. *J Natl Cancer Inst* 94: 358-368, 2002
- 10) Dare E, Tofighi R, Momoi T, Mutti A, Ceccatelli S: Styrene 7, 8-oxide induces caspase activation and regular DNA fragmentation in neuronal cells. *Brain Res* 933: 12-22, 2002



## (2) 総 説

- 1) 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 日本臨床増刊号 ミトコンドリアとミトコンドリア病 pp. 779-782, 2002
- 2) 城間直秀, 辻野精一: 糖質代謝異常 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 神経症候群—てんかん症候群— pp. 152-155, 2002

## 2. 学会発表

### (1) 国際学会

- 1) Tsujino S, Mizukami H, Muramatsu S, Ozawa K, Plotz P, Raben N: Efficiency of different serotypes of adeno-associated virus vector for delivering the acid maltase (AM) gene into AM knockout mice. X<sup>th</sup>International Congress of Neuromuscular Disease, Vancouver, Canada, 7.10, 2002
- 2) Korman SH, Kanazawa N, Abu-Libdeh BY, Gutman A, Tsujino S: Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) with evidence of mitochondrial dysfunction due to a novel ORNT1 mutation in a Palestinian family. 40<sup>th</sup>Annual Symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Dublin, Ireland, 9.4, 2002
- 3) Mancuso M, Filosto M, Shanske S, Tsujino S, DiMauro S: Combined myophosphorylase deficiency and hepatic mtDNA depletion ("double trouble") in an infant with a multisystemic familial disorder. 55<sup>th</sup>Annual Meeting of American Academy of Neurology, Hawaii, USA, 3.29, 2003
- 4) Momoi T, Fujita E, Momoi MY: RA175/TSLC1, a tumor suppressor gene in lung cancer, is adhesion molecule driving synapse assembly and fasciculation of nerve fibers. Keystone Symposium, Keystone, USA, 5.20, 2003
- 5) Momoi T, Fujita E, Urase K: Strain-specific caspase-3-dependent programmed cell death in the early developing mouse forebrain. Keystone Symposium, Banff, Canada, 2.10, 2003
- 6) Jimbo A, Fujita E, Kouroku Y, Momoi T: ER stress induces caspase-8 and caspase-9 activation as alternative apoptotic pathways. Apoptosis in cancer and infection. Capri, Italy, 10.8, 2002
- 7) Kouroku Y, Fujita E, Jimbo A, Momoi MY, Kuida K, Yonehara S, Kanazawa I, Momoi T: Polyglutamine aggregates stimulate ER stress signals and caspase-12 activation. HD foundation. Annual Meeting for Huntington's Disease Researchers, Massachusetts, USA, 8.10, 2002

### (2) 一般学会

- 1) 辻野精一, 水上浩明, 小澤敬也, 村松慎一, Nina Raben: 異なる serotype の AAV ベクターによる acid maltase 遺伝子導入の比較検討 第43回日本神経学会総会 札幌 5.31, 2002
- 2) 城間直秀, 金澤直美, 須貝研二, 中山治美, 西条晴美, 伊藤雅之, 大谷恭一, 岡 明, 辻野精一: 日本人 Alexander 病および van der Knaap 病の遺伝子解析 第43回日本神経学会総会 札幌 5.31, 2002
- 3) 城間直秀, 須貝研司, 佐々木征行, 加我牧子, 伊藤雅之, 大谷恭一, 岡 明, 中山治美, 西条晴美, 加藤善一郎, 今村 淳, 下澤伸行, 若林和代, 井合瑞江, 辻野精一: 白質疾患の遺伝

- 子診断: Alexander 病と van der Knaap 病 第44回日本小児神経学会総会 仙台 6.28, 2002
- 4) 西條晴美, 江添隆範, 荒木克仁, 曾根翠, 浜口弘, 鈴木文晴, 中山治美, 城間直秀, 辻野精一, 平山義人, 有馬正高: MLC 1 遺伝子に変異を認めた Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (van der Knaap 病) の 1 例 第44回日本小児神経学会総会 仙台 6.27, 2002
  - 5) 若林和代, 井合瑞江, 増子香織, 山下純正, 山田美智子, 岩本弘子, 相田典子, 城間直秀, 金澤直美, 辻野精一: 遺伝子解析において診断を得た長期生存の Alexander 病の一例 第44回日本小児神経学会総会 仙台 6.28, 2002
  - 6) 金澤直美, 宮本 健, 山田穰, 酒井規夫, 乾幸治, 萩原綱一, 川本未知, 幸原伸夫, 杉江秀夫, 坂井文彦, 辻野精一: 日本人若年型 acid maltase 欠損症の高頻度遺伝子変異 S 619 R 及び新規遺伝子変異 Q 776 X, M 439 K 第45回日本先天代謝異常学会 神戸 11.8, 2002
  - 7) 日比野利彦, 辻 弓子, 桃井 隆: TGF $\beta$ によるカスパーゼの活性化経路について: microarray および real time-PCR を用いた解析 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.12, 2002
  - 8) Momoi T, Urase K, Aikawa K, Fujita E: The regionally specific caspase-3-dependent programmed cell death in the developing forebrain. 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.12, 2002
  - 9) Jimbo A, Iwasaki S, Fujita E, Kouroku Y, Momoi T: ER stress induces caspase-8 and caspase-9 activation as alternative apoptotic pathways. 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.13, 2002
  - 10) Fujita E, Kouroku Y, Momoi T: Intracellular localization of Dysferlin and ER stress-mediated cell death. 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.13, 2002
  - 11) 高鹿依子, 藤田恵理子, 神保 敦, 桃井 隆: ポリグルタミン凝集による ER ストレス 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.16, 2002
  - 12) 神保 敦, 藤田恵理子, 高鹿依子, 大西純一, 猪原直弘, 桃井 隆: カスパーゼ8を介した小胞体ストレスによるチトクロム c 流出機構 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.17, 2002
  - 13) 桃井 隆: 神経変性疾患と ER ストレス (シンポジウム) 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.8, 2002
  - 14) 神保 敦, 藤田恵理子, 高鹿依子, 大西純一, 猪原直弘, 桃井 隆: 小胞体ストレスによるチトクロム c 流出機構. 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
  - 15) 藤田恵理子, 高鹿依子, 桃井 隆: ジスフェリンの局在と ER ストレス細胞死: 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
  - 16) 桃井 隆, 浦瀬香子, 五十嵐智女: 初期脳形成における細胞死 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
  - 17) 高鹿依子, 藤田恵理子, 杭田慶介, 酒巻和弘, 米原伸, 桃井 隆: 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の活性化 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.9, 2002

### 3. 班会議発表

- 1) 辻野精一, 金澤直美, 水上浩明, 小澤敬也, Nina Raben: 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 — acid maltase 欠損症に対する分子治療の研究 — 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」班会議 東京, 12.4, 2002
- 2) 辻野精一, 水上浩明, 小澤敬也, Nina Raben: AAV ベクターを用いた acid maltase ノックアウトマウスへの acid maltase 遺伝子導入の検討 厚生労働省特定疾患対策研究事業「ライソゾ

ーム病の解明及び治療法の開発に関する研究」班会議 東京, 12. 5, 2002

- 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. 6, 2002
- 4) 桃井 隆: 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の分子機構の解明と治療法開発に関する研究」班会議, 東京, 12. 6, 2002

## 6. 疾病研究第六部

### I. 研究部の概要

疾病研究第六部ではアルツハイマー病などの脳器質疾患の病因解明、予防・治療法開発を目指した研究を行っている。平成14年度の部員は下記により構成された。

- (部長) 山村 隆
- (室長) 高橋慶吉, 荒木 亘, 原 英夫
- (流動研究員) 下地公子, 池野谷真美, 矢崎晃隆
- (外来研究員) 棚橋 浩, 高橋典子, Madipali Lakshmana
- (併任研究員) 田平 武, 大西 隆
- (センター研究助手) 澤田正義
- (研究生) 武田和也, 崔 得華
- (研究雇上) 真野登美子, 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) アルツハイマー病の研究

ミレニアムプロジェクトにおいて孤発性アルツハイマー病の遺伝的危険因子を明らかにするため、いくつかの候補遺伝子について遺伝子多型解析を継続した。本年度はアミロイド前駆体蛋白の結合因子である FE 65 L 2 の多型のうちの 1 種が早期発症のアルツハイマー病と相関することを発表し、その知見に関連する特許出願を行った。メディカルフロンティアプロジェクトでは、アルツハイマー病の発病機序解明を目的とする神経化学的研究を行った。特に、アルツハイマー病遺伝子プレセニン 1 の変異に関連して発現が低下する新規遺伝子及び相同な 2 種の遺伝子を同定し、それらの遺伝子産物がプレセニン 1 と相互作用する膜蛋白であることを明らかにできたことは重要な成果である。現在、この新規蛋白のアルツハイマー病態への関与について検証を進めている。また、RNA 干渉技術を利用し、プレセニン 1- $\gamma$ セクレターゼ複合体によるアミロイド  $\beta$  蛋白生成機構の解析などを実施した。さらに、21世紀型医療開拓推進研究事業において、アルツハイマー病の新しい治療法開発研究を行った。アデノ随伴ウイルスベクターを用いる経口ワクチン療法をアルツハイマー病モデルマウスに試行し、アミロイド斑形成を抑制する効果を確認することができた。

#### 2) その他の痴呆性疾患の研究

非アルツハイマー変性痴呆疾患であるレビー小体型痴呆の病態解明のため、レビー小体に蓄積する  $\alpha$ -シヌクレインと結合する蛋白を酵母 two-hybrid 法により検索し、新規結合蛋白を同定することに成功した。遺伝性脳血管性痴呆 CADASIL の疾患発症メカニズムを明らかにするため、原因遺伝子 Notch 3 の変異が Notch 3 蛋白のプロセッシングに及ぼす影響などについて検討した。

(部長 山村 隆)

### III. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Tanahashi H, Tabira T: Characterization of an amyloid precursor protein (APP)-binding protein Fe 65 L 2 and its two novel isoforms lacking phosphotyrosine interaction domains. *Biochem J* 367: 687-695, 2002

- 2) Tanahashi H, Asada T, Tabira T: c 954 C→T polymorphism in Fe 65 L 2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 52: 691-693, 2002
- 3) Kowalska K, Hasegawa M, Miyamoto K, Ikemoto A, Akiguchi I, Takahashi K, Araki W, Tabira T: Familial frontotemporal dementia and parkinsonism with a novel mutation at an intron 10+11 splice site in the tau gene. *J Appl Genet* 43: 535-543, 2002
- 4) Kowalska A, Takahashi K, Kozubski W, Tabira T: Microtubule associated protein (tau) gene variability in patients with frontotemporal dementia. *Folia Neuropathol* 40: 1-5, 2002

## (2) 著 書

- 1) Santa Y, Uyama E, Chui D-H, Arima M, Koto S, Takahashi K, Tabira T: Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscles cell degeneration for the pathogenesis. *Proceeding of the second International Congress on Vascular Dementia* (Korczan AD, ed), Monduzzi Editore, pp.45-57, 2002

## (3) 総 説

- 1) 高橋慶吉: 脳血管痴呆と Notch 3 遺伝子 生体の科学, 53: 473-477, 2002
- 2) 棚橋 浩: 小胞体/小胞体 — ゴルジ体中間コンパートメントで生産される細胞内 Aβ42 は、プレセニリンとは異なったガンマセクレターゼによって生産される *Cognition and Dementia* 2: 50-51, 2003

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 高橋慶吉, 三田 洋, 田平 武: 脳血管痴呆症と Notch 3 第25回基礎老化学会 シンポジウム「痴呆研究と創薬の展望」, 筑波, 5.17, 2002
- 2) Hara H: Astrocyte-derived immune suppressor factor, AdIF COE 国際シンポジウム, 長崎, 3.13, 2003

### (2) 国際学会

- 1) Takeda K, Araki W, Tabira T: The production of N-terminally truncated Aβ is increased by casapase-mediated cleavage of amyloid precursor protein. *The 8<sup>th</sup>International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*, Stockholm, Sweden, 7.22, 2002
- 2) Araki W, Takeda K, Tabira T: Presenilin mutations enhance the generation of intracellular Aβ42. *The 8<sup>th</sup>International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*, Stockholm, Sweden, 7.22, 2002
- 3) Araki W, Takeda K, Tabira T, Ueda K, Akiyama H: Identification of a novel α-synuclein binding protein. *Cold Spring Harbor Meeting: Therapeutic Opportunities in Neurodegenerative Disease*, Cold Spring Harbor, USA, 12.7, 2002

### (3) 一般学会

- 1) 原 英夫, 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 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5. 29, 2002
- 2) 原 英夫, 齊藤峰輝, 延原康幸, 納 光弘, 出雲周二, 宇宿功市郎, 高瀬貞夫, 田平 武: Suspension Array Technology を用いた髄液中サイトカインの多因子解析 — 多発性硬化症, HAM/TSP を中心に — 第15回日本神経免疫学会, 長崎, 3. 14, 2003
- 3) 渋谷 誠, 立川 浩, 柳下三郎, 田平 武, 棚橋 浩, 小川恵弘, 篠原幸人: 痙性四肢麻痺と cotton wool plaque を呈した presenilin 1 遺伝子変異 (P 284 L) を伴う atypical Alzheimer 病の 1 剖検例 第43回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5. 16, 2002
- 4) 荒木 亘, 武田和也, 田平 武: プレセニリン遺伝子変異による細胞内 A $\beta$  の変化の解析 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5. 30, 2002
- 5) 荒木 亘, 武田和也, 田平 武, 上田健二, 秋山治彦:  $\alpha$ -シヌクレインに結合する新規タンパクの同定 第21回日本痴呆学会, 大阪, 10. 4, 2002

### 3. 班会議発表

- 1) 原 英夫: アストロサイト由来の免疫抑制因子 (astrocyte-derived immune suppressor factor, AdIF) のリコンビナント蛋白精製とその作用 厚生労働省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」班会議, 東京, 1. 28, 2003
- 2) 原 英夫: アルツハイマー病に対するアデノウイルスベクターを用いた新しい治療法の開発 厚生科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 (痴呆分野)」研究成果発表会, 東京, 3. 3, 2003

## 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14年度の研究室の陣容は下記の通りである。以下、主要研究課題別に概観する。

#### 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、引き続き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 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) 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、(2) 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、(3) 正常型プリオン蛋白質の代謝及び生理機能の研究が進行中である。同時に、ファージミド抗体、Aptamer (SELEX 法) 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 (ナノ組織学) の開発も行っている。

#### 発作性機能性疾患：

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神経伝達物質受容体に注目している。今年度は、動物個体レベルでの新しいモデル系の開発を中心に行った。

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、ナノメディシンプロジェクトに関わる研究を進めている。

#### 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)   | 逆瀬川裕二, 斎藤直子, 前野愉香   |
| (客員研究員)   | 桜川宣男  |
| (外来研究員)   | 逆瀬川如美, 松田由喜子 (H14. 5. 30まで)   |
| (外来研究助手)  | 石橋貴代子 (H14. 1. 7から), 定塚昌子 (H14. 9. 1から), 山浦優子 (H14. 10. 21から), 川端真紀子 (H15. 1. 6から), 菊池令子 (H14. 10. 31まで), 青砥久美子 (H14. 11. 30まで), 鎌田礼子 (H14. 12. 31まで) |
| (研 究 生)   | 岸田日帯, 戸田宏幸, 渡邊光太, 石田和之, 相田友紀, 久保田一石, 小坂俊幸, 大久保卓哉 (H15. 1. 6から), 佐野健一 (H14. 12. 31まで), 竹内好男 (H14. 12. 31まで)  |
| (研 究 助 手) | 南里・エバ・アグネス (H14. 8. 1から), 太田千秋 (H14. 11. 1から)   |

## II. 研究活動及び研究紹介

### 1) 感染型プリオン蛋白質生成に関与する新しい分子シャペロン因子の研究：

感染型プリオン蛋白質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。特に、「Unfoldin」と命名された酵母由来の新しいクラスの分子シャペロンを中心とした研究を行っている。この分子は、in vitro では非常に幅広い specificity を有しており、beta-sheet 型の組み換えプリオン蛋白質をも unfold する活性を有する。ごく最近、この分子の in vivo での機能が判明し、現在、電子顕微鏡によるオリゴマー解析、X線による結晶構造解析、NMR による動態解析が進行中である。また、本アッセイ法により、同様活性を有する哺乳動物細胞由来の分子を複数同定した。これらの分子群は、従来の概念とは異なる新概念に属する機能分子群と考えられ、現在その詳細を解析中である。

### 2) プリオン病治療法の開発：

UCSF との共同研究で同定したドミナント・ネガティブ効果を有する防御型プリオン蛋白質 (218 K) や、抗プリオン抗体ファージミド D18 (Dr. Stanley B. Prusiner より供与) を用いたプリオン病の治療法を基盤とし、それらを用いた複合療法の有効性に関する検討を行っている。また、新しいプリオン複製阻害薬を同定し、その詳細を検討している。さらに、人間の健康を守る「食の安全」と言う観点から、農林水産省、畜産技術協会と共同で、ウシ型トランスジェニックマウスの開発や牛の遺伝子スクリーニングといった BSE 抵抗性牛に関する研究に参加している。

### 3) 正常型プリオン蛋白質の生理機能解明：

主に高分解能蛍光イメージングや一分子リアルタイムイメージング等による正常型プリオン蛋白質の細胞内代謝の検討を通じ、プリオン蛋白質の生理機能を研究している。また、新しい SNP 発見及び痴呆性疾患との関連を検索するため、1000例規模の PrP シークエンス解析を行った。

### 4) 新しい蛋白質解析法・組織解析法 (ナノ組織学) の開発：

抗体チップ等の開発に向けたファージミド抗体 (Dr. Greg Winter, CAT より使用許諾) の高効率スクリーニング法の開発を行った (「高効率抗体スクリーニング法」日本国特許庁 (第 3375941 号))。また、ファージミド抗体による組織解析法の開発を試みた (in situ phage screening 法)。さらに、in situ ウェスタンブロット法を新たに開発した。

### 5) 神経伝達物質受容体関連の研究 (笹岡)：

NMDA 受容体に着目して遺伝子操作マウスを用いたモデル動物実験系による機能解析研究を展開している。特に、新しい遺伝子操作マウス作成法の開発を進めており、独自の方法で「マウス個体の特定組織・特定時期において標的分子にアミノ酸変異による機能変換を導入する変異導入法 (コンディショナル変異導入法)」の開発をおこない、NMDA 受容体にアミノ酸置換による異常活性化を導入したマウスを作成し、神経細胞障害の機構の解析を行っている。

### 6) 人工抗体 (single chain Fv ならびにその誘導体) を用いた難治性疾患の新しい治療法の開発 (田中)：

人工抗体の技術を用いて、これまで治療の困難であった神経変性疾患や筋ジストロフィー、ウイルス疾患などに対する、画期的な治療法 (共同研究) や疾患の分子病態を解明するための新しい方法論、診断法を開発することを試みている。



### 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。

取材 読売新聞 4.22, 2002 掲載, 取材 日本経済新聞 4.27, 2002 掲載, 取材 朝日新聞  
4.27, 2002 掲載, 取材 読売新聞 4.27, 2002 掲載, 金子清俊:「BSE・CJD への取り組みは」  
スコープ 信濃毎日新聞 5.6, 2002, 取材 日経ビジネス 東京 5.27, 2002 掲載, 取材 武蔵  
病院ニュース 第5号 掲載 6.1, 2002, 取材 日経バイオビジネス 東京 6.15, 2002 7月号掲  
載, 金子清俊:「神経疾患の診断・治療法開発は」スコープ 信濃毎日新聞 6.17, 2002, 金子清俊:  
「世界の長野を国際会議拠点に」スコープ 信濃毎日新聞 8.5, 2002, 取材 毎日新聞 東京 8.19,  
2002 掲載, 金子清俊:「医学, 医療と社会の関わり — 重大犯罪を犯した精神障害者の処遇のあり方  
について —」スコープ 信濃毎日新聞 10.7, 2002, 金子清俊:「BSE 抵抗性牛と遺伝子組み換え」  
スコープ 信濃毎日新聞 11.25, 2002, 金子清俊:「蛋白質とシャペロン」スコープ 信濃毎日新聞  
1.13, 2003, 金子清俊:「花粉症について」スコープ 信濃毎日新聞 3.3, 2003, 金子清俊:「痴呆  
の早期診断と予防」スコープ 信濃毎日新聞 5.5, 2003

#### 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14年度には、厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員, 厚生労働省厚生科学審議会委員, 厚  
生労働省伝達性海綿状脳症対策調査会調査員, 厚生労働省霊長類共同施設運営委員, 農林水産省牛海  
綿状脳症に関する技術検討委員会委員, 農林水産省牛海綿状脳症対策検討委員としての、諸活動を行っ  
た。

また、関係各位の多大なるご尽力によりクロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドラインをまと  
めた。併せて、WHO 伝播性海綿状脳症感染コントロールガイドラインの邦訳及びその概略版作成、  
英国 CJD 事例委員会) による医療処置を通じた CJD への暴露の可能性についての取り扱いの邦訳、  
欧州消化管内視鏡学会ガイドライン: 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と消化管内視鏡の邦訳、並  
びにスコットランドにおける歯科器材の汚染除去に関する作業部会の報告の邦訳も施行した。

(部長 金子 清俊)

### Ⅳ. 研究業績

#### 1. 論文

##### (1) 原 著

- 1) Furuta M, Ito T, Eguchi C, Tanaka T, Wakabayashi-Takai E, Kaneko K: Two  
-Dimensional Electrophoresis/Phage Panning (2 D-PP): A Novel Technology for Direct  
Antibody Selection on 2-D Blots. J Biochem (Tokyo) 132: 245-251, 2002
- 2) Tanaka T, Ito T, Furuta M, Eguchi C, Toda H, Wakabayashi-Takai E, Kaneko K:  
In Situ Phage Screening. A method for identification of subnanogram tissue components  
in situ. J Biol Chem 277: 30382-30387, 2002
- 3) Perrier V, Kaneko K, Safar J, Vergara J, Tremblay P, DeArmond SJ, Cohen FE,  
Prusiner SB, Wallace AC: Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic  
mice. Proc Natl Acad Sci USA 99: 13079-13084, 2002
- 4) Dressman D, Araishi K, Imamura M, Sasaoka T, Liu LA, Engvall E, Hoffman EP:  
Delivery of alpha- and beta-sarcoglycan by recombinant adeno-associated virus: efficient

rescue of muscle, but differential toxicity. Human Gene Therapy 13: 1631-46, 2002

## (2) 著 書

- 1) 金子清俊: Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD), 変異型 CJD (variant CJD; vCJD) — BSE 関連を含めて — 新世紀の感染症学 (下) 日本臨床 (増刊号 3) 61: pp. 9-16, 2003

## (3) 総 説

- 1) 八谷如美, 金子清俊: プリオン病 医学のあゆみ 200: 1241-1242, 2002
- 2) 金子清俊: ヤコブ病 医学最前線 132 健康な子ども 352: 38-39, 2002
- 3) 逆瀬川裕二, 金子清俊: 分子レベルの最新疾患研究①プリオン病の分子病態と抗体を用いた治療法 実験医学 2: 1344-1348, 2002
- 4) 桜井総子, 金子清俊: プリオン蛋白質異常化の分子メカニズムと治療への応用 ファルマシア 38: 645-648, 2002
- 5) 金子清俊: プリオン病研究の現状と変異型 CJD 脳と精神の医学 13: 171-174, 2002
- 6) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) いわゆる狂牛病とは, どんな病気か? 武田薬報 430: 23-26, 2002
- 7) 金子清俊: BSE による人への感染の危険性と治療法 食品衛生学雑誌 43: 221-227, 2002
- 8) 逆瀬川裕二, 金子清俊: プリオン病とプリオン特異抗体を用いた治療法 Cognition and Dementia 1: 33-38, 2002
- 9) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 月刊保団連 767: 49-53, 2002
- 10) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 東京保険医新聞 1206: 3-4, 2002
- 11) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 東京内科医会誌 18: 21-24, 2002
- 12) 金子清俊: プリオン病の分子生物学 臨床検査 46: 1501-1508, 2002
- 13) 金子清俊: Prion 病発症のメカニズム 神経内科 57: 377-383, 2002
- 14) 金子清俊: プリオン蛋白関連疾患 医学の歩み 203: 855-857, 2002
- 15) 逆瀬川 (八谷) 如美, 金子清俊: プロテイン X — 異常プリオン増殖に関するプレイヤー 医学の歩み 203: 877-880, 2002
- 16) 金子清俊: プリオン病の分子生物学 臨床検査 46: 1501-1508, 2002
- 17) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 運動障害 12: 113-118, 2002

## (4) その他

- 1) 金子清俊: 狂牛病を神経内科医の目で見る その一 プルシナー教授との思い出 ミクロスコピア 18: 1-6, 2001
- 2) 金子清俊: 狂牛病を神経内科医の目で見る その二 死の病原体の実態を求めて ミクロスコピア 19: 24-29, 2002
- 3) 金子清俊: 狂牛病を神経内科医の目で見る その三 プリオン病の現状と近未来への夢 ミクロスコピア 19: 22-25, 2002

## 2. 学会発表

### (1) 特別講義, シンポジウム

- 1) 金子清俊: プリオン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, 4.13, 2002
- 2) 岸田日帯, 戸田宏幸, 黒岩義之, 鈴木友子, 武田伸一, 山河芳夫, 萩原健一, 大内史子, 西島正弘, 金子清俊: 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 CREST「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4.25, 2002
- 3) 逆瀬川裕二, 青砥久美子, 金子清俊: プリオン蛋白質局在画分としての脂質ラフトの解析 CREST「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4.25, 2002
- 4) 桜井総子, 鎌田礼子, 古田 大, 八谷如美, 金子清俊: 正常型プリオンタンパク質の代謝機構における分解活性の検討 CREST「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4.25, 2002
- 5) 八谷如美, 渡邊光太, 鎌田礼子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: プリオン蛋白質の細胞内局在の解析 CREST「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4.25, 2002
- 6) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) に関する国際シンポジウム・パネリスト 畜産技術協会, 東京, 7.4, 2002
- 7) 金子清俊: プリオン病の治療の治療に向けて 第7回動物細胞工学シンポジウム, 東京, 7.2, 2002
- 8) 金子清俊: 牛海綿状脳症について 第32回安全工学シンポジウム, 東京, 7.11, 2002
- 9) 金子清俊: 防御型プリオンと抗体療法 第121回日本医学会シンポジウム, 箱根, 9.1, 2002
- 10) 金子清俊: プリオン蛋白質解析 — 何ができて, 何ができないのか? 理研シンポジウム, 埼玉, 9.13, 2002
- 11) 金子清俊: プリオン蛋白質の代謝と高次構造変換 第7回金沢神経科学シンポジウム, 金沢, 10.13, 2002
- 12) 金子清俊: プリオン病の治療法開発 第75回日本生化学大会シンポジウム, 京都, 10.17, 2002
- 13) 金子清俊: プリオン病 — 現状と行政の対応 — フォーラム2002: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 日本薬学会 広島, 10.25, 2002
- 14) 金子清俊: ウシ海綿状脳症 (BSE) とヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) について 第11回日本口腔感染症学会, 神戸, 11.16, 2002
- 15) 金子清俊: Replication mechanism of PrPSc and therapeutic approaches for prion disease. 牛海綿状脳症 (BSE) 制圧に向けたナショナルプロジェクト, 東京, 12.2, 2002
- 16) 金子清俊: ウシ海綿状脳症 (BSE) とヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) KIKUCHI バイオセミナー, 熊本, 2.14, 2003
- 17) 金子清俊: 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 「病原体プリオンの現状, そして高分子とのかかわり」, 東京, 2.18, 2003
- 18) Kaneko K: Protein unfolding assay and its application to identifying prion protein conformation changing factor. 蛋白質ダイナミクスとプリオン機構研究会, 岡崎, 3.10, 2003
- 19) Kaneko K: Therapeutic approaches for prion disease. COE International Symposium on Recent Advances in Basic and Clinical Neuroimmunology, Nagasaki, 3.12, 2003

### (2) 国際学会

- 1) Kishida H, Sakasegawa Y, Yamakawa Y, Kuroiwa Y, Hachiya NS and Kaneko K: Protective prion-protein inhibited the scrapie formation. The 15<sup>th</sup> Naito Conference on

- Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases [Ⅲ], Shonan, 10.4, 2002
- 2) Kaneko K: Therapeutic Approaches in Prion Disease. The 15<sup>th</sup> Naito Conference on Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases [Ⅲ], Shonan, 10.4, 2002
  - 3) Sakasegawa Y, Aoto K, Kamata R, Hachiya NS and Kaneko K: Membrane fractions from mouse neuroblastoma cells contained peptides derived from the cellular prion. The 15<sup>th</sup> Naito Conference on Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases [Ⅲ], Shonan, 10.4, 2002
  - 4) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Tsukita S and Kaneko K: A Novel protein unfolding chaperon "Unfoldin" unfolds proteins with broad specificity in vitro. The 15<sup>th</sup> Naito Conference on Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases [Ⅲ], Shonan, 10.4, 2002
  - 5) Kamata R, Sakasegawa Y, Hachiya NS and Kaneko K: The real time analysis of prion protein-localization using living cells. The 15<sup>th</sup> Naito Conference on Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases [Ⅲ], Shonan, 10.4, 2002
  - 6) Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Sato K, Takano K, Sakasegawa Y and Kaneko K: Regulation of Cellular Prion Protein (PrPc) mRNA Expression by TSH in Human Thyroid Follicles. The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association. Los Angeles, USA, 10.13, 2002
  - 7) Kaneko K: Therapeutic Approaches for Prion Disease. CJD Symposium, Tokyo, 11.25, 2002
  - 8) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Jozuka A, Sasaki H, Tsukita S, Kaneko K: A novel ATP-dependent protein chaperone, Unfoldin. The 42<sup>th</sup> American Society for Cell Biology Annual Meeting. San Francisco, USA, 12.18, 2002
  - 9) Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Burton DR and Prusiner SB: Antibodies inhibit prion formation and abolish prion infectivity. New perspectives for Prion therapeutics. Paris, France, 12.2, 2002
  - 10) Tanaka T, Ito T, Furuta M, Eguchi C, Toda H, Wakabayashi-Takai E, Kaneko K: In situ phage screening; screening a scFv library on nanogram-sized tissue samples. Understanding Phage Display 2003, Vancouver, Canada, 1.18, 2003

### (3) 一般学会

- 1) 岸田日帯, 山川芳夫, 黒岩義之, 逆瀬川裕二, 金子清俊: 遺伝子多型を用いたプリオン病の治療開発に向けた培養細胞による検討 第43回日本神経学会, 札幌, 5.31, 2002
- 2) 戸田宏幸, 岸田日帯, 有馬邦正, 黒岩義之, 金子清俊: 神経変性疾患に診られる神経内封入体の構成蛋白質の新しい解析法 第43回日本神経学会, 札幌, 5.31, 2002
- 3) 鎌田礼子, 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: マウス神経芽細胞種由来 N2a 細胞におけるプリオンタンパク質の局在 第45回日本神経化学会, 札幌, 7.18, 2002
- 4) 渡邊光太, 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: プリオン蛋白質の生細胞における局在の解析 第75回日本生化学大会, 京都, 10.16, 2002
- 5) 鎌田礼子, 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊: 生細胞におけるプリオン質の切断後の挙動の解析 第75回日本生化学大会, 京都, 10.16, 2002
- 6) 逆瀬川裕二, 岸田日帯, 鎌田礼子, 青砥久美子, 八谷如美, 金子清俊: プリオン蛋白質局在画分

としての脂質ラフトの解析 第75回日本生化学大会, 京都, 10.16, 2002

- 7) 八谷如美, 鎌田礼子, 逆瀬川裕二, 金子清俊: プリオンタンパク質の代謝に関わる因子について 第75回日本生化学大会, 京都, 10.16, 2002
- 8) 桜井総子, 八谷如美, 逆瀬川裕二, 金子清俊: 酵母を用いた, マウス由来正常型プリオンタンパク質の発現解析 第75回日本生化学大会, 京都, 10.16, 2002
- 9) 岸田日帯, 逆瀬川裕二, 青砥久美子, 鎌田礼子, 山河芳夫, 西島正弘, 黒岩義之, 八谷如美, 金子清俊: 防御型プリオンタンパクを用いたプリオン病の治療開発の培養細胞における検討 第75回日本生化学大会, 京都, 10.16, 2002
- 10) 戸田宏幸, 逆瀬川裕二, 有馬邦正, 黒岩義之, 金子清俊: Pick 小体の蛋白質解析 第75回日本生化学大会, 京都, 10.15, 2002
- 11) 田中寅彦, 伊藤 卓, 古田 大, 江口睦志, 戸田宏幸, 高井 (若林) 恵理子, 金子清俊: In situ phage screening; single chain Fv ファージライブラリーを用いた, 組織切片中の微量抗原同定法 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2002
- 12) 逆瀬川裕二, 鎌田礼子, 青砥久美子, 八谷如美, 金子清俊: 脂質ラフトに局在するプリオン蛋白質に由来するペプチド断片の解析 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2002

#### (4) その他

- 1) 金子清俊: プリオン病の病態と治療戦略 神経筋ネットワーク第2回東海北陸ブロック会議, 静岡, 4.12, 2002
- 2) 金子清俊: プリオン複製に関与する新しい因子の同定とプリオン病治療・予防法開発への応用 CREST「脳を守る」シンポジウム, 東京, 4.25, 2002
- 3) 金子清俊: 謎の病原体 プリオン 東京電力エネルギー館科学ゼミナール, 東京, 5.11, 2002
- 4) 金子清俊: プリオン病 神戸市医師会学術講演会, 神戸, 5.18, 2002
- 5) 金子清俊: プリオン病について 科学技術振興事業団主催サイエンスチャンネル, 東京, 5.22, 2002
- 6) 金子清俊: 狂牛病と私たちの暮らし 2002年度一橋大学婦人部定期講演会, 東京, 5.30, 2002
- 7) 金子清俊: 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 東京内科医学術講演会, 東京, 6.8, 2002
- 8) 金子清俊: プリオン病の治療法 第19回葛南神経学セミナー, 千葉, 6.21, 2002
- 9) 金子清俊: 牛海綿状脳症及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の正しい知識 第13回生体防御学会市民講座, 東京, 7.13, 2002
- 10) 金子清俊: ウシ海綿状脳症とヒト変異型CJD 第32回新潟神経学夏期セミナー, 新潟, 7.25, 2002
- 11) 金子清俊: 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 第24回運動障害研究会, 東京, 7.27, 2002
- 12) 金子清俊: 牛海綿状脳症 (BSE) とヒトへの感染の危険性 2002夏期学校給食学習会, 全国学校給食を考える会, 横浜, 8.6, 2002
- 13) 金子清俊: プリオン病等の神経疾患における磁気共鳴装置を用いた早期診断の可能性 創価大学生命研セミナー, 脳機能疾患への13C-MRS への応用を考える会, 東京, 8.29, 2002
- 14) 金子清俊: 抗 PrP モノクローナル抗体の開発とプリオン病の診断と治療. ウェスタン・ブロット法の基本手法と牛海綿状脳症 (BSE) 検査法への応用 学際企画, 東京, 9.8, 2002
- 15) 金子清俊: プリオン病について 第15回茨城神経内科集談会, 茨城, 9.25, 2002
- 16) 金子清俊: ウシ海綿状脳症 (BSE) とヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 第16回神経内科疾患治療カンファレンス, 宮崎, 3.20, 2003

## 8. 診断研究部

### I. 研究部の概要

高次脳機能の基盤である大脳皮質は遺伝学的に定められた発生プログラムおよび後生的で、経験的な因子により形成される。我々はこの両者の相互作用によって、皮質の神経回路が形成され、出力が調整される仕組みを分子レベルで明らかにすることを目的に研究を行っている。この研究により、発達障害、発達期に何らかの脆弱性をもつことによって生じた脳機能障害、さらには、神経変性疾患などの発症機構の解明と診断・治療法の開発に基盤的な知見がもたらされるものと期待される。

このため、動物モデルを用いて、大脳皮質の機能領野の形成機構、皮質回路の発達とシナプス結合の形成を制御する因子の作用機構について、発生生物学的、分子・細胞生物学的解析方法を用いて研究を行っている。さらに脳のシステムとしての働きを分析するために電気生理学的方法、NMRなども活用している。

本年度の研究は以下の方々によって進められた（あいうえお順、敬称略）。青木香織（外来研究員、重点支援）、浅見淳子（外来研究補助員）、井上高良（室長、2003年1月着任）、井上由紀子（研究生）、伊丹千晶（センター研究員）、大崎加奈枝（科学技術特別研究員）、大平耕司（流動研究員）、荻野孝史（室長）、刑部仁美（外来研究補助員）、熊ノ郷晴子（外来研究員、医療機器センター）、河野朋子（センター研究員）、小柴満美子（研究生、東京農工大博士課程）、小牟田緑（研究生、東京理科大修士課程）、佐原資謹（外来研究員、医薬品機構）、千葉幸恵（研究生、東京農工大修士課程）、高山明美（センター研究助手）、中田博子（流動研究員）、福本典子（外来研究補助員）、船津宣雄（文科省特別研究員）、星野光伸（文科省特別研究員）。

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) 大脳皮質の機能領野の決定機構

胎生期の脳皮質には部位特異的な発現パターンを示す遺伝子が複数明らかにされており、なかでもFGF-8, Pax6, Emx 2などは初期の領域化に重要であることが示されている。しかし、この遺伝子の下流でどのような遺伝子カスケードが働き、最終的な領野が決定されるか、さらに、神経活動などの環境因子はこの過程をどのようにして調節するのかが不明である。我々は、この点を明らかにする目的で、胎生後期の皮質に特異的に発現している遺伝子をDNAチップを用いて網羅的に解析した。定量PCR, in situ hybridization法を併用して最終的に皮質の背側の内側、背側の外側、腹側のそれぞれに特異的に発現している遺伝子を複数単離することに成功した。これらの遺伝子の機能解析が今後の重要な研究課題である。

#### 2) 大脳皮質の機能地図の形成機構

皮質感覚野は末梢の感覚器の空間的配置を位相的に保存した写像となっている。これを機能地図と呼ぶ。この形成機構は不明であるが、皮質に存在する位置情報と末梢からの感覚入力の方が重要であると考えられている。我々はこの問題を解明する目的で、頬ひげの配置を遺伝子発現により変化させることを試みた。すなわち、頬ひげの形成に必須なShhをアデノウイルスベクターを用いて胚に発現させると、多肢化をはじめ奇形が生ずるが、適当な用量を用いると頬ひげのパターンを改変することができる。この時、皮質の地図を解析すると、改変されたパターンと同様なパターンに改変されていた。この結果、皮質の地図は、末梢優位に決定されることが明らかとなった。この決定過程の分子機構を解明することが今後の課題である。

### 3) 大脳皮質回路発達の制御機構

胎生期を通じて形成された神経回路は、生後、神経活動依存的にシナプス構造が発達する。とくに臨界期と呼ばれる時期は、この発達が顕著であり、この時期に選択されたシナプスが基本となってその後の神経回路が発達してゆく。我々は、臨界期における神経活動依存的なシナプス形成機構を解明する目的で、遺伝子改変マウスを用いて、電気生理学的、形態学的解析を行った。その結果、発達期の興奮性シナプスには、グルタミン酸受容体のうち、NMDA 受容体が主に存在するが、神経活動と脳由来神経栄養因子、BDNF に依存して、AMPA 受容体を含むシナプスに変化することが明らかとなった。この過程は、ポストシナプスにおけるイオンチャンネルの輸送機構の制御が重要であることが示唆されており、その詳細な分子機構を解明することが今後の重要な課題である。

### III. 社会活動

特定領域研究、津本班の計画班員として、「体性感覚野の機能発達」を課題として参加した。また、「遺伝子多型性の解析による神経難病の診断・治療法の開発」（神経疾患対策・創薬推進事業）に分担研究員として参加した。さらに、厚生科学研究費の支援をうけた「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」（高坂班）に参加し、ドーパミンニューロンと線条体源基に存在する皮質抑制性ニューロンのトロフィックな相互作用の解析を行った。昨年度に引き続き、タンパク質科学の手法を活用し、アルツハイマー病など変性疾患の早期診断・治療法の開発を目指す、メディカルフロンティアプロジェクト（和田班）に参加し分担研究を行った。今年度より萌芽の先端医療技術推進研究費（厚生科学研究費）がスタートし、当研究所のとりまとめ役を務めている。当研究所の課題は「神経機能分子のイメージング」である。

(部長 中村 俊)

### 1. 論文

#### (1) 原 著

- 1) Sakakibara A, Hattori S, Nakamura S, Katagiri T: A novel adaptor Chat-H upregulates IL-2 production by Jurkat cells. *J Biol Chem* 278: 6012-6017, 2003
- 2) Seo Y, Takamata A, Ogino T, Morita H, Nakamura S, Murakami M: Water permeability of capillaries in the subfornical organ of rats determined by Gd-DTPA (2-) enhanced (1) H magnetic resonance imaging. *J Physiol* 545: 217-228, 2002
- 3) Morita H, Ogino T, Seo Y, Fujiki N, Tanaka K, Takamata A, Nakamura S, Murakami M: Detection of hypothalamic activation by manganese ion contrasted T (1) -weighted magnetic resonance imaging in rats. *Neurosci Lett* 326: 101-104, 2002
- 4) Ohsaki K, Osumi N, Nakamura S: Altered whisker patterns induced by ectopic expression of Shh are topographically represented by barrels. *Dev Brain Res* 137: 159-170, 2002
- 5) Hoshino M, Nakamura S: The Ras-like small GTP-binding protein Rin is activated by growth factor stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 295: 651-656, 2002
- 6) 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
- 7) Koshiba M, Nakamura S, Deng C, Rogers LJ: Light-dependent development of asymmetry in the ipsilateral and contralateral thalamofugal visual projections of the chick. *Neurosci Lett* 336: 81-84, 2003

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 船津宣雄, 井上高良, 中村 俊: 胎生期マウス大脳皮質で領域性をもって発現する遺伝子の解析  
第25回日本分子生物学会ワークショップ, 横浜, 12. 11, 2002

### (2) 国際学会

- 1) Ohsaki K, Shiosaka S, Osumi N, Nakamura S: Altered whisker patterns induced by ectopic expression of SHH are topographically represented by barrel. Society for Neuroscience 257.10, Orando, USA, 11. 4, 2002
- 2) Funatsu N, Inoue T, Nakamura S: Microarray analysis of regional gene expression in embryonic mouse cerebral cortex. Society for Neuroscience 32.6, Orando, USA, 11. 3, 2002

### (3) 一般学会

- 1) Koshihara M, Kikuchi T, Yohda M, Nakamura S: Lateralization of thalamocortical pathway before light exposure in developing chicken visual pathway. 第45回日本神経化学学会, 札幌, 7. 18, 2002



## 9. 微細構造研究部

### I. 研究部の概要

本研究部は、4月1日付けで湯浅茂樹が部長として着任し新たな体制で研究活動を開始した。本研究部の目的は、電子顕微鏡技術を含む機能形態学的手法と発生工学を統合的に駆使して、神経系の形態形成と高次脳機能発現の分子細胞生物学的機構を明らかにし、精神・神経疾患の原因究明、治療法開発の基盤を形成することにある。特に神経発生の基本となるニューロン、グリアの発生・分化と神経回路形成の制御機構を明らかにするとともに、これらを基盤として高次脳機能発現とその障害の分子神経機構を解明する。

4月に湯浅とともに甲斐信行流動研究員が着任し研究室のセットアップを行い、5月からは小規模ながら形態学ならびに分子生物学的研究を開始した。また小塚芳道外来研究員の尽力により中央電顕室の整備を行うとともに、新規に導入された最新型電子顕微鏡 (FEI Tecnai G-2) の稼動も開始した。松本千佳子センター研究助手が新たに採用され研究部事務ならびに実験補助を行った。ついで先崎浩次研究員、藤井秀太流動研究員が着任し研究を開始した。加茂 功、菊池愛子両室長は従来どおりの研究を続け、加茂室長は本年度をもって定年退職した。併任研究員として楠見明弘名古屋大学教授、研究生として諸根信弘 (ERATO 楠見膜組織能プロジェクト) が加わり、FEI Tecnai G-2 電顕を用いた研究を行った。また、鎌形雄美子外来研究補助員が加わり、千葉県地域結集型共同研究事業のプロジェクトも開始した。

### II. 研究活動及び研究紹介

#### 1) 扁桃体 — 視床下部投射の発生 (湯浅)

情動にかかわる感覚情報は扁桃体で統合され視床下部へ伝達されて自律神経反応を引き起こす。この投射回路は分界条 (stria terminalis) と呼ばれ情動表出の主要回路であるが発達様式、ガイダンスの機構は不明であった。マウス胎生中期の扁桃体原基の DiI, DiO 標識や GAP-43 免疫染色によりその発達過程を調べ、胎生15日には既に投射は形成されていることを明らかにした。さらに、国立遺伝学研究所平田たつみ助教授と共同してガイド機構を調べ、lateral olfactory tract の伸長をガイドする lot-1 モノクローン抗体陽性細胞が stria terminalis のガイダンスにも関与することを明らかにした。

#### 2) Fyn 欠損マウスの扁桃体単一神経細胞における遺伝子発現の網羅的解析 (甲斐)

扁桃体は情動行動の表出に重要な役割を果たす。一方、Fyn チロシリン酸化酵素欠損マウスは情動行動に異常があり、このマウスの扁桃体では NMDA 刺激後に c-Fos 陽性神経細胞が対照群に比べて著しく増加する。情動行動異常の分子神経機構を明らかにするために、cDNA アレイ法等により Fyn 欠損マウスの c-Fos 発現細胞に特徴的な遺伝子発現を解析する手法を確立した。マウス脳切片からレーザーマイクロダイセクション法で扁桃体の単一ニューロンを単離し、磁気ビーズ法で精製した mRNA から二本鎖 cDNA を合成した。合成された cDNA の両末端に PCR プライマー配列を含むアダプターリンカーを連結して増幅した。この増幅 cDNA を鋳型にして cRNA プローブを作成し、また増幅 cDNA を組み込んだプラスミドベクターによる cDNA ライブラリーを作成した。

#### 3) Cadherin-related neuronal receptor (CNR) の神経回路形成における機能解析 (先崎)

脳において多様な発現様式を示す CNR 分子群の機能解析を行うことを目的として、CNR 分子多重欠損マウスと各 CNR 分子に対する特異抗体作製を行った。CNR ゲノム構造は各 CNR で異なり

一列に並んで存在する第1エクソンとその下流の共通に用いられる3つのエクソンからなる。この第一エクソン間イントロンの2箇所に loxP 配列を導入し Cre-loxP 系により複数の第一エクソンを欠失させる。現在キメラマウスからホモマウスの作出を行っている。また、各 CNR 分子でアミノ酸配列上相同性の低い EC 2-3 領域を抗原としマウスモノクローナル抗体を作製した。さらに各 CNR 分子において特異的なアミノ酸配列を KLH-ペプチド抗原としラットモノクローナル抗体およびウサギポリクローナル抗体作製を行い、多数の各 CNR 特異認識抗体を得た。異なる動物種での複数の CNR 特異抗体を得たことにより、各 CNR 分子それぞれを分離して解析を行うことおよび多重染色法による各 CNR 分子の局在解析が可能となった。

#### 4) 神経前駆細胞の細胞周期と分化とを結びつける分子機構の解明 (藤井)

発生過程で細胞周期の停止と細胞分化が連鎖している事はよく知られており、形態形成には細胞の増殖と分化を統合するメカニズムが必要と考えられるが、両者を結びつける分子機構は不明である。我々はチキン中枢神経系発生過程を対象として、神経発生に対応した発現パターンを示す細胞周期調節因子を探索した結果、Cip/Kip ファミリーの CDK Inhibitor が神経細胞の誕生時期に一過性に発現されることを発見した。点突然変異の導入により dominant-negative 変異体を作成し、チキン網膜の神経発生過程における機能解析を行なった結果、CDK Inhibitor 自体は特定の細胞運命は規定せず細胞周期の調節を介して神経発生と分化のタイミングを計っていることが示唆された。

#### 5) 細胞膜裏打ち構造の電顕トモグラフィー (諸根, 楠見)

アクチン膜骨格のネットワークは細胞膜の細胞質側表面全面にわたって存在し、膜分子の運動や集合とともに膜分子の取り込みにも深く関与していると考えられる。これまで急速凍結・ディープエッチ・免疫レプリカ電顕法を用いて、細胞膜裏打ち構造をひとつの細胞全体にわたって観察する努力をしてきたが、今年度からは FEI Tecnai G2 電顕を用いたコンピュータートモグラフィー法による三次元再構築を導入し、細胞膜から 7 nm 以内にあって多くの膜貫通型タンパク質の拡散抑制にはたらいていると考えられるアクチン膜骨格の網目像のメッシュサイズや、カベオラ陥入構造の渦巻き状のコートの位置を決定することに成功した。これらの知見は電子線コンピュータートモグラフィー法が膜裏打ち構造の研究に極めて有効であることを示す。

#### 6) 新規 80-kDa・100-kDa 造血因子の多機能性に関する研究 (菊池, 加茂)

新規二因子は胸腺筋様細胞の生理活性物質として見出し、モノサイト分化増殖を指標に分離精製した。同細胞は重症筋無力症の発症と寛解過程の鍵を握るが、二因子を探索子に用いた処、同症胸腺に因子産生筋芽細胞が多数見出され、因子過剰産生と同症の病態との関連が示唆された。更に両因子は IL-2 と相乗的に働いて B-細胞増加を著しく促進する作用が明らかになり、新たな B-細胞活性化機構と考えられる。一方、株化アストログリアから筋様細胞由来因子と同じ物質を単離出来た。

### III. 社会活動

千葉大学医学部非常勤講師 (湯浅: 組織学, 神経解剖学, 発生生物学の講義, 実習)

千葉県地域結集型共同研究事業共同推進委員 (湯浅: ゲノム情報を基本とした次世代先端技術開発)

#### IV. 研究業績

##### 1. 論文

###### (1) 原著

- 1) Yuasa S, Nakajima M, Aizawa H, Sahara N, Koizumi K, Sakai T, Usami M, Kobayashi S, Kuroyanagi H, Mori H, Koseki H, Shirasawa T: Impaired cell cycle control of neuronal precursor cells in the neocortical primordium of presenilin-1-deficient mice. *J Neurosci Res* 70: 501-513, 2002
- 2) Kai N, Niki H: Altered tone-induced Fos expression in the mouse inferior colliculus after early exposure to intense noise. *Neurosci Res* 44: 305-313, 2002
- 3) Kim SH, Mitchell M, Fujii H, Llanos S, Peters G: Absence of p16INK4a and truncation of ARF tumor suppressors in chickens. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 211-216, 2003
- 4) Okazaki N, Kikuno R, Ohara R, Inamoto S, Aizawa H, Yuasa S, Nakajima D, Nagase T, Ohara O and Koga H: Prediction of the coding sequences of mouse homologues of KIAA Gene: II. The complete nucleotide sequences of 400 Mouse KIAA-homologous cDNAs identified by screening of terminal sequences of cDNA clones randomly sampled from size-fractionated libraries. *DNA research* 10: 35-48, 2003
- 5) Li H, Takeda Y, Niki H, Ogawa J, Kobayashi S, Kai N, Akasaka K, Asano M, Sudo K, Iwakura Y, Watanabe K: Aberrant responses to acoustic stimuli in mice deficient for neural recognition molecule NB-2. *Eur J Neurosci* 17: 929-936, 2003
- 6) Sagara M, Takeda E, Nishiyama A, Utsumi S, Toyama Y, Yuasa S, Ninomiya Y, Imai T: Characterization of functional regions for nuclear localization of NPAT. *J Biochem* 132: 875-879, 2002
- 7) Maekawa M, Toyama Y, Yasuda M, Yagi T, Yuasa S: Fyn tyrosine kinase in Sertoli cells is involved in mouse spermatogenesis. *Biology of Reproduction* 66: 211-221, 2002
- 8) Hosoi I, Toyama Y, Maekawa M, Ito H, Yuasa S: Development of the blood-testis barrier in the mouse is delayed by neonatally administered diethylstilbestrol but not by  $\beta$ -estradiol 3-benzoate. *Andrologia* 34: 255-262, 2002
- 9) Noguchi J, Toyama Y, Yuasa S, Kikuchi K, Kaneko H: Hereditary defects in both germ cells and the blood-testis barrier system in as-mutant rats: evidences by spermatogonial transplantation and tracer-permeability analysis. *Biology of Reproduction* 67: 880-888, 2002

###### (2) 総説

- 1) Toyama Y, Maekawa M, Yuasa S: Ectoplasmic specializations in the Sertoli cell: New vistas from genetic defects and testicular toxicology. *Anatomical Science International* 78: 1-16, 2003
- 2) Yagi T, Tada M, Tanaka Y, Senzaki K, Hirayama T, Hamada S, Sugino H: Diversity of cadherin-related neuronal receptor family in the nervous system. *International Congress Series* 1246: 127-136, 2002

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Morone N, Kasai R, Fujiwara T, Ike H, Hirata Y, Yuasa S, Nishizawa Y, Usukura J and Kusumi A: Actin-based membrane skeleton structure as revealed by electron microscopic computed tomography of rapidly-frozen deep-etched plasma membrane. The 30<sup>th</sup> NIPS International Symposium "Frontiers of Biological Electron Microscopy -Proteins to Supramolecules-" Okazaki, 3.12, 2003

### (2) 国際学会

- 1) Kikuchi A, Kikuchi T, Tomoyasu H, Iwakami N, Fukushima T and Kamo I: Potential roles of two new haemopoietic factors in brain Physiology. 10<sup>th</sup> International Congress of Neuromuscular Diseases, Vancouver Canada, 7.11, 2002
- 2) Kamo I, Tomoyasu H and Kikuchi A: Cytokine field of hyperplastic thymus associated with myasthenia gravis. 10<sup>th</sup> International Congress of Neuromuscular Diseases, Vancouver Canada, 7.11, 2002
- 3) Tomoyasu H, Kikuchi A and Kamo I: Analysis of B-cell proliferation mechanism in the myasthenic hyperplastic thymus. 12<sup>th</sup> International Conference of the International Society of Differentiation, Lyon, France, 9.11, 2002

### (3) 一般学会

- 1) 湯浅茂樹: マウス小脳原基神経上皮の動態解析 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
- 2) 池島宏子, 湯浅茂樹: アストログリアサブセットの選別およびその機能解析 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
- 3) 中津 史, 岡田元宏, 神谷温之, 岩佐博人, 原田彰宏, 若林孝一, 笠置泰史, 下山一郎, 真鍋俊也, 兼子 直, 湯浅茂樹, 齋藤 隆, 大野博司: 神経系特異的 AP-3 B 複合体・ $\mu$ 3 B 遺伝子欠損マウスの作成・解析 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
- 4) 先崎浩次: 大脳皮質層構造形成機構と CNR 分子群の多様性 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.11, 2002
- 5) 加茂 功, 友安 浩, 菊池愛子: 重症筋無力症における胸腺内抗体産生機構 第61回日本癌学会総会, 東京, 10.1, 2002
- 6) 菊池愛子, 加茂 功: 新規 80-kDa と 100-kDa 造血因子の脳内に於ける生理作用 第74回日本生化学会大会, 京都, 10.16, 2002
- 7) 友安 浩, 山本 弘, 菊池愛子, 加茂 功: 重症筋無力症過形成胸腺における抗体産生 B 細胞増殖機構について 第55回日本胸部外科学会総会, 福岡, 10.10, 2002

## 3. 班会議発表

- 1) 湯浅茂樹, 甲斐信行, 池田和隆: レチノイン酸受容体遺伝子欠損マウスを用いた線条体発達障害と高次脳機能異常の病態解明 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に関する研究」班会議, 東京, 11.28, 2002
- 2) 湯浅茂樹: 内分泌攪乱化学物質による精子形成障害の分子細胞生物学的メカニズムの解明 環境省「内分泌攪乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究」班会議, 東京, 6.21, 2002
- 3) 湯浅茂樹: 抗マウス KIAA 抗体免疫組織化学による脳内発現の網羅的解析 千葉県地域結集型

共同研究事業「ゲノム情報を基本とした次世代先端技術開発」研究成果発表会報告会，木更津，  
1.30, 2003

- 4) 先崎浩次: 脳構造形成機構に関わる CNR 分子群の機能と系統進化におけるゲノム解析 文部科学省「生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究」班会議，神戸，8.22, 2002
- 5) 先崎浩次: 脳構造形成機構に関わる CNR 分子群の機能と系統進化の解析 文部科学省「発生システムのダイナミクス」班会議，岡崎，10.3, 2002

## 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。さらに最近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) 星 雅人, 本田静世 (14. 4. 1~14. 4. 30), 小川順子 (14. 4. 1~15. 3. 31)  
本間 豊 (14. 4. 1~14. 12. 31)  
(センター研究員) 大澤圭子, 神鳥和代  
(外来研究員) 佐々木 洋 (~14. 12. 31, 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 (~15. 3. 31, ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント)  
本間 豊 (15. 1. 1~, 日本学術振興事業団特別研究員)  
恩藤由美子 (医薬品機構派遣研究助手)  
中村泰子 (医薬品機構派遣研究助手)  
馬場公恵 (14. 4. 1~, 医薬品機構派遣研究事務補佐)  
(科学技術振興調整費研究員) 佐々木 洋 (15. 1. 1~15. 3. 31)  
(科学技術振興調整費研究事務員) 平田理恵 (14. 7. 1~15. 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) 金澤裕子 (14. 4. 1~14. 10. 31), 生駒悦子, 和田英則 (14. 4. 1~),  
田仲真弓 (14. 4. 1~), 柳内茂樹 (14. 4. 1~15. 3. 31), 都築早美 (14. 4. 1~)

### II. 研究活動及び研究紹介

平成14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タンパク質 (Iba 1) の研究

我々は、ミクログリアにおける Iba 1 の機能解析を進めているが、これまでに、Iba 1 が細胞移動能や食食能を調節する分子であり、単量体 G タンパク質の一つである Rac の活性化調節に関与することと、F-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、Iba 1 結合タンパク質を Iba 1 C 末端ペプチドをベイトとした Yeast two-hybrid 法で探索し、F-アクチン束化タンパク質 fimbrin を同定した。fimbrin は膜ラッフル部位に Iba 1 と共に集積し、Iba 1 の結合が fimbrin のアクチン束化活性を促進することから、Iba 1 は fimbrin と複合体を形成してアクチン構造再編成の調節に作用することが強く示唆された。

## 2. レセプター型チロシンキナーゼ様分子 RYK の神経系における機能解析

我々はこれまでに、レセプター型チロシンキナーゼ様分子 RYK は発生過程のラット中枢神経系において、主に神経幹細胞および神経細胞で強く発現していること、また O-2A 前駆細胞およびオリゴデンドロサイトにおいても発現していることを明らかにしてきた。最近の RYK ノックアウトマウスについての報告をもとに COS7 細胞を用いた解析を行い、ラット RYK は Eph レセプターと結合し、それによりチロシンリン酸化されることが明らかになった。また、株化神経幹細胞 MNS 70 における解析により、RYK は分化過程の神経細胞において、接着および細胞移動に関与していることを示唆する結果が得られた。

## 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

興奮性シナプスの可塑性発現に深く関与する NMDA 受容体は、脳の発生過程のかなり早い時期から発現しているものの、その機能については未だ十分解明されていない。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行っている。ラット E17 の大脳皮質より調製した培養スライスにおいて、NMDA 受容体のアンタゴニストである D-APV (100  $\mu$ 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。BrdU のパルスラベル法を用いて cell migration を検討した結果、D-APV を添加した培養スライスでは幼弱ニューロンの migration の遅延が観察された。さらに NMDA 受容体サブタイプの発現を薬理的に検討した結果、NR2A/NR2B 比が低下していることから、ニューロンの成熟の遅れも示された。一方、培養3日後の BrdU のパルスラベルおよび抗体染色実験では、ventricular zone において、コントロール培養では見られない BrdU/nestin 陽性細胞が観察されたことから、NMDA 受容体が神経幹細胞の分化増殖を調節している可能性が示唆された。現在、その分子メカニズムを解析中である。

## 4. 軸索切断に伴い発現上昇する 4 回膜貫通型蛋白質の解析

我々はラット顔面神経切断モデルを用い、軸索切断後に発現上昇する遺伝子のライブラリーを作成し、新規の 4 回膜貫通型蛋白質 (クローン48) を同定した。クローン48は中枢および末梢の神経細胞に発現し、軸索切断後の運動ニューロンで一過性に発現上昇していた。さらにクローン48は糖鎖修飾を受けて細胞膜に存在することから、シュワン細胞や細胞外マトリックスなどとの相互作用を通して神経再生に関わる可能性が示唆された。

## III. 社会的活動

科学技術振興調整費目標達成型脳研究

「機能的神経回路構築の分子基盤」研究管理統括

厚生労働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. 論文

#### (1) 原著

- 1) Omori N, Mizuguchi H, Ohsawa K, Kohsaka S, Hayakawa T, Abe K and Shibasaki F: Modification of a fiber protein in an adenovirus vector improves in vitro gene transfer efficiency to the mouse microglial cell line. *Neurosci Lett* 324: 145-148, 2002

- 2) Kanazawa H, Ohsawa K, Sasaki Y, Kohsaka S, Imai Y: Macrophage/microglia-specific protein Iba 1 enhances membrane ruffling and rac Activation via phospholipase C- $\gamma$ -dependent pathway. *J Biol Chem* 277: 20026-20036, 2002
- 3) Kazuta Y, Tsujita R, Uchino S, Kamiyama N, Mochizuki D, Yamashita K, Ohmori Y, Yamashita A, Yamamoto T, Kohsaka S, Matsuda A, Shuto S: Synthesis of (1S, 2R)-1-phenyl-2-[(S)-1-aminoalkyl]-N, N-diethylcyclopropanecarboxamides as novel NMDA receptor antagonists having a unique NMDA receptor subtype selectivity. *J Chem Soc Perkin Trans 1*: 1199-1212, 2002
- 4) Kamitori K, Machide M, Tomita K, Nakafuku M, Kohsaka S: Cell-type-specific expression of protein tyrosine kinase-related receptor RYK in the central nervous system of the rat. *Mol Brain Res* 104: 255-266, 2002
- 5) Kazuta Y, Tsujita R, Yamashita K, Uchino S, Kohsaka S, Matsuda A, Shuto S: Synthesis of Derivatives of (1S, 2R)-1-phenyl-2-[(S)-1-aminoalkyl]-N, N-diethylcyclopropanecarboxamide (PPDC) Modified at the 1-Aromatic Moiety as novel NMDA Receptor Antagonist-s: The Aromatic Group is Essential for the Activity. *Bioorganic & Medicinal Chem* 10: 3829-3848, 2002
- 6) Mori I, Goshima F, Imai Y, Kohsaka S, Sugiyama T, Yoshida T, Yokochi T, Nishiyama Y, Kimura Y: Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neuro-virulent influenza A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis. *J Gen Virol* 83: 2109-2116, 2002
- 7) Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, Ohno S, Mamada H, Tanaka K, Parada LF, Wada K: Microglia-Muller glia cell interactions control neurotrophic factor production during lightinduced retinal degeneration. *J Neurosci* 22: 9228-9236, 2002
- 8) Koizumi S, Saito Y, Nakazawa K, Nakajima K, Sawada JI, Kohsaka S, Illes P, Inoue K: Spatial and temporal aspects of Ca<sup>2+</sup> signaling mediated by P<sub>2</sub>Y receptors in cultured rat hippocampal astrocytes. *Life Sci* 20: 431-442, 2002
- 9) Miyakawa N, Uchino S, Yamashita T, Okada H, Nakamura T, Kaminogawa S, Miyamoto Y, Hisatsune T: A glycine receptor antagonist, struchnine, blocked NMDA receptor activation in the neonatal mouse neocortex. *Neuro Report* 13: 1667-1673, 2002
- 10) Honma Y, Araki T, Gianino S, Bruce A, Heuckeroth RO, Johnson EM Jr, Milbrandt J: Artemin is a vascular-derived neurotrophic factor for developing sympathetic neurons. *Neuron* 35: 267-282, 2002

## (2) 著 書

- 1) 今井嘉紀, 高坂新一: グリア細胞の神経生化学 脳の発生・分化・可塑性 (御子柴克彦, 清水孝雄 / 日本生化学会編集) pp.105-111 共立出版 (株), 東京, 2002
- 2) 中嶋一行, 高坂新一: 神経の修復・再生に関わるグリア細胞由来因子 神経の再生 (「脳の科学」編集), pp.129-133 星和書店, 東京, 2003



### (3) 総 説

- 1) Imai Y, Kohsaka S: Intracellular signaling in M-CSF-induced microglia activation: Role of Iba 1. *Glia* 40: 164-174, 2002
- 2) Hanisch UK, Kohsaka S, Moller T: Editorial. *Glia* 40:131-132, 2002
- 3) 高坂新一: 歴史から学ぶ神経再生医療の問題点と今後の進歩 老年精神医学雑誌 13: 1335-1339, 2002
- 4) 中嶋一行, 高坂新一: 神経の修復・再生に関わるグリア細胞由来因子 神経の再生 (「脳の科学」編集), pp.129-133 星和書店, 東京, 2003
- 5) 中嶋一行, 高坂新一: ニューロンの生存・機能とミクログリア 細胞工学 22: 402-405 (株)秀潤社, 東京, 2003

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 高坂新一: 神経再生の分子細胞生物学的基盤 第23回広島神経医科学研究会特別講演, 広島, 6.14, 2002
- 2) 赤澤智宏, 中村泰子, 高坂新一, 大崎加奈枝, 中村 俊, 荒川 義: アデノウィ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整 第25回日本神経科学大会シンポジウム「神経再生の分子基盤」, 東京, 7.7, 2002
- 3) 高坂新一: グリア細胞と ATP ATP 研究会 2002 特別講演, 岡崎, 8.29, 2002
- 4) 赤澤智宏, 高坂新一: 哺乳動物の CLASS C VPS によるタンパク分解系のクロストーク 第75回日本生化学会大会シンポジウム「リソース・ネットワーク」, 京都, 10.17, 2002
- 5) 高坂新一: 機能的神経回路構築の分子基盤 文部科学省シンポジウム2002「明日をめざす科学技術」, 東京, 10.22, 2002
- 6) 高坂新一: 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14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「よくわかるヒトゲノム・再生医療等の現状と今後」, 東京, 1.24, 2003
- 7) 高坂新一: 神経幹細胞を用いた再生医療の現状と展望 平成14年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費一般公開講座「神経難病を支える医療の進歩」, 東京, 2.1, 2003

### (2) 国際学会

- 1) Sasaki Y, Hoshi M, Nakamura Y, Akazawa C, Kohsaka S: Molecular Characterization of a Novel Tetraspan Membrane Protein Up-regulated in Neurons of Axotomized Facial Nuclei. The American Society for Cell Biology 42<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.14, 2002

### (3) 一般学会

- 1) 中村泰子, 内野茂夫, 本田静世, 高坂新一: 神経幹細胞分化時における NMDA 受容体の機能解析 第17回神経組織の成長・再生・移植研究会, 東京, 6.22, 2002
- 2) 平澤孝枝, 内野茂夫, 本田静世, 高坂新一: 脳発達期の NMDA 受容体の機能解析 第25回日本神経科学大会, 東京, 7.7, 2002
- 3) 大澤圭子, 今井嘉紀, 佐々木洋, 金澤裕子, 高坂新一: ミクログリア特異的 Iba 1 結合タンパク質としてのフィンブリンの同定と相互作用の解析 第45回日本神経化学会大会, 札幌, 7.18, 2002

- 4) 佐々木洋, 本田静世, 赤澤智宏, 城光寺邦信, 中村泰子, 井上和秀, 高坂新一: Expression of P2Y12 receptors in the brain. 第45回日本神経化学会大会, 札幌, 7.18, 2002
- 5) 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: Association of protein kinase C alpha and of p38 mitogen-activated protein kinase with the induction of tumor necrosis factor alpha in lipopolysaccharide-stimulated microglia. 第45回日本神経化学会大会, 札幌, 7.18, 2002
- 6) 井上和秀, 津田 誠, 溝腰朗人, 重本 一 最上由香里, 小泉修一, 高坂新一: Involvement of microglia activation and p38 phosphorylation in rat neuropathic pain. 第45回日本神経化学会大会, 札幌, 7.18, 2002
- 7) 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一, 栗原 正: ミクログリアの活性化とプロテインキナーゼC活性 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.15, 2002
- 8) 川原浩一, 親泊政一, 後藤知己, 高坂新一, 中山 仁, 森 正敬: NO刺激したp53欠損ミクログリアにおけるCHOPとアポトーシスの誘導 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.17, 2002
- 9) 大澤圭子, 今井嘉紀, 佐々木洋, 金澤裕子, 高坂新一: Iba1結合タンパク質としてのフィンブリンの同定と相互作用の解析 第25回日本分子生物学会, 横浜, 12.13, 2002
- 10) 佐々木洋, 星 雅人, 中村泰子, 赤澤智宏, 井上和秀, 高坂新一: P2Y12受容体の脳内における発現解析 第7回グリア研究会, 東京, 11.30, 2002
- 11) 大澤圭子, 今井嘉紀, 佐々木洋, 金澤裕子, 高坂新一: Iba1結合タンパク質としてのFimbrinの同定と相互作用の解析 第7回グリア研究会, 東京, 11.30, 2002

### 3. 班会議発表

- 1) 佐々木洋, 星 雅人, 中村泰子, 赤澤智宏, 高坂新一: ラット顔面神経切断により発現上昇する4回膜貫通型蛋白質の解析 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的研究」平成14年度班会議, 東京, 12.10, 2002
- 2) 高坂新一: バイオセンサーとしての活性化ミクログリア 厚生労働科学研究費補助金萌芽的先端医療技術研究事業「ナノレベルイメージングによる分子の機能および構造解析」平成14年度班会議, 東京, 2.4, 2003
- 3) 内野茂夫, 中村泰子, 高坂新一: 神経幹細胞の分化・成熟におけるNMDA受容体の機能解析 厚生労働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14年度班会議, 東京, 2.7, 2003

# 11. 免疫研究部

## I. 研究部の概要

当研究部では平成11年度より、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）に代表される免疫性神経疾患や自己免疫疾患の基盤研究に焦点を絞って研究を進めてきた。MSの新規治療物質（糖脂質 OCH）の発見（Nature 413：531, 2001）などの成果が徐々に認められ、平成14年度は良い一年であった。中でも、OCHに関連して、「医薬品機構保健医療分野における基礎研究推進事業 自己免疫疾患に対する NKT 細胞糖脂質リガンド療法の開発」（主任研究者山村）が新たに採択されたこと、三宅室長が長寿科学財団の若手研究者表彰・奨励賞の財団会長賞を受賞したことなどは、新体制発足4年目としては大変喜ばしい出来ごとであった。内外からの OCH に関する共同研究の申し込みに応じた結果、30件におよぶ共同研究プロジェクトを進めることになった。これが来年度以降どのような成果を産むか楽しみである。人事面では、近藤誉之室長が福井赤十字病院の神経内科部長として転出し、佐賀医大内科講師の佐藤準一博士が新室長として赴任した。OCHの発見で貢献のあった宮本勝一博士はハーバード大学 Kuchroo 博士の研究室へ留学を果たした。また、新体制の立ち上げに大きく貢献した高橋和也君と荒木 学君は、多発性硬化症の研究で京都大学医学部から学位を授与された。また高橋君はドイツの欧州神経科学研究所 Neumann 博士の研究室に留学し、DAP12 と神経変成の研究を開始した。ドイツハノーバー医科大学の Sammy Bedoui 君が15か月流動研究員として滞在し、NPYによる免疫調節の論文を二編まとめた。なお、本年度の COE 国際シンポジウムは免疫研究部が担当し、「免疫性神経疾患研究の最前線—病態解析から治療へ—」のテーマで、内外から20数名の著名な研究者を招聘した。長崎で開催された日本神経免疫学会とのジョイント形式で開催したが、講演内容のレベルが高く好評であった。

当研究部は研究者以外の多くの方々の献身的な努力によって支えられている。また外部からのご支援についても個別に紹介しきれないほどであることを、深い感謝の気持ちを持って申し添える。

## II. 研究活動および研究紹介

### 1) 神経ペプチドによる免疫調節に関する研究：

免疫系と神経系のクロストークは今後大きな発展の見込める分野である。本年度は神経ペプチドによる自己免疫病制御の研究を開始した。ハノーバー医科大学との共同で、ニューロペプチド Y (NPY) が実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を抑制する活性を持つこと、この作用は T 細胞の発現する NPY Y1 受容体を介するものであることなどを明らかにした (Bedoui ら, J. Immunol. 印刷中)。また併任研究員の川村則之博士による「ストレスによる免疫系の変化に関する研究」に協力し共同研究を進めている。

### 2) apolipoprotein E による免疫調節に関する研究：

アポ E4 はアルツハイマー病の危険因子であるが、多発性硬化症の重症度との関連も報告されている。佐藤室長はアポ E ノックアウトマウスを導入し、EAE が同ノックアウトマウスで増悪することを発見した。アポ E が免疫応答の制御にかかわる重要な分子である可能性が示され、現在精力的に研究を進めている。

### 3) NKT 細胞糖脂質リガンドによる自己免疫病態修飾に関する研究：

医薬品機構基礎研究推進事業の新規プロジェクトに関連して、三宅室長は NKT 細胞の糖脂質リガンド OCH が、EAE だけでなく、コラーゲン関節炎や自己免疫性糖尿病も抑制することを確認した。OCH の類似化合物を10数種類合成し、その NKT 細胞の細胞増殖やサイトカイン産生に対する効果

を検討した。また、ヒト末梢血から NKT 細胞クローンを樹立し、CD4 陽性のクローンは OCH に反応して Th2 に偏倚することを明らかにした。以上の結果は、OCH が MS などの自己免疫疾患の治療薬として有望であることを確認するものである。

4) 糖脂質リガンド刺激による NKT 細胞内シグナル伝達に関する研究：

三宅室長は大木研究員とともに、 $\alpha$ -galactosylceramide と OCH に対する NKT 細胞の反応性の違いを DNA マイクロアレイによって検討した。その結果、両糖脂質リガンドで活性化されるシグナル分子の違いが明らかになってきた。

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

$\beta$ -IFN は現在 MS の治療薬として世界中で利用されているが、その治療効果の発現機序については意外なほど明らかにされていない。当研究部では、厚生労働省特定疾患研究班の研究事業「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」を、武蔵病院、北大、東京医科歯科大学などと進めているが、本年度は  $\beta$ -IFN 治療開始後 3 か月目と 6 か月目に末梢血で発現が上昇する遺伝子を DNA マイクロアレイで網羅的に検討した。一般には  $\beta$ -IFN は Th2 偏倚を誘導する薬剤であると言われているが、本研究では確認できなかった。むしろ IFN-responsive elements を持つ IFN 反応性遺伝子の発現上昇が顕著であり、その中には  $\beta$ -IFN の治療効果発現機序に関連する新しい遺伝子が複数同定された。 $\beta$ -IFN の治療効果発現機構に新しい知見を加えるものであり、新しい治療法の開発にもつながる成果と考えている。

6) 寛解期 MS における NK 細胞の役割に関する研究：

NK 細胞が MS の寛解維持に関与することをこれまで報告してきた。本年度は、高橋が新たな ex vivo アッセイを開発し、MS の一部の患者で NK 細胞が自己反応性 T 細胞の病原性発現を抑止することを突き止めた（高橋ら論文投稿中）。

7) その他：

三宅室長は「多発性硬化症の発症機構解明と治療法の開発」で、長寿科学財団の若手研究者表彰・奨励賞の財団会長賞を受賞した。厚労省の長寿科学総合研究、こころの健康科学研究、感覚器障害研究など 5 つの研究事業に関わった数多くの若手研究者の中から一名のみ選ばれたものである。

三宅室長はかなえ医薬振興財団、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団から研究助成を受け研究を進めた。また佐藤室長は、京都府茶業会議所、日本多発性硬化症協会、金原一郎記念医学医療振興財団から研究助成を受けた。

### Ⅲ. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

順天堂大学医学部と金沢医科大学から大学院生を預かり、その教育、学位論文の指導などに当たった。またドイツハノーバー医科大学から学生を 15 か月預かり、基礎医学研究の指導を行った。山村は京都大学医学部神経内科、東京医科歯科大学難治疾患研究所の非常勤講師をつとめた。三宅は順天堂大学膠原病内科の非常勤講師、また佐藤は東京医科歯科大学医学部の非常勤講師に任じられた。

2) 医療及び社会への貢献：

山村と佐藤は、わが国における MS の医療レベルを向上させるために、執筆、講演、医療相談、

MS キャビンのセミナーなどを通じて啓蒙活動を行った。読売新聞朝刊の連載記事医療ルネサンスが「多発性硬化症」を取り上げ（平成15年1月28日－2月1日）、山村はコメンテーターとして貢献した。また、共同通信の「多発性硬化症の診断と治療」に関する取材に協力し、記事は全国各紙に掲載された。佐藤は「第5回宇治茶健康フォーラム・市民公開講演会」で、緑茶の成分であるEGCGにアルツハイマー病の予防効果のある可能性を報告し、概要が京都新聞で紹介された。関東地区のMSに関する情報交換の場として、新たに東京MS研究会を組織し、その設立に参画した。2002世界脳週間（脳と心の世紀）では、「脳の病気と免疫」に関する一般向けの講演を行った。山村は日本多発性硬化症協会の医学顧問、世界多発性硬化症協会連合の医学顧問を務めた。

### 3) 臨床面での貢献：

山村は武蔵病院神経内科併任医師として毎週月曜に外来診療を担当し、約60名のMS患者の診療に当たっている。佐藤も武蔵病院神経内科併任医師として、不定期に診療を行った。

### 4) 厚生労働行政に関する貢献：

厚生科学こころの科学研究推進事業「多発性硬化症の発症機構解明と治療法開発」において、山村は主任研究者、三宅は分担研究者を務めた。また、ハーバード大学 Brenner 教授との共同プロジェクトである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グラント研究事業「NKT細胞解析に有用なCD1d/糖脂質テトラマーの開発」において、山村は主任研究者、三宅は分担研究者を務めた。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」において、山村は主任研究者、佐藤と三宅は分担研究者を務めた。その他、山村は以下の研究事業において分担研究者を務めた：免疫学的手法の開発に関する研究班（住田班）、免疫性神経疾患に関する調査研究班（吉良班）、疾病モデルの開発に関する研究班（天谷班）（以上、特定疾患対策研究事業）、先端的新規治療班（山本班）（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）、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（祖父江班）（精神・神経疾患研究委託費）。

### 5) 学会・学術活動など：

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。佐藤は日本神経学会、日本神経病理学会、日本神経免疫学会の評議員を務めた。山村は国立精神・神経センター COE 国際シンポジウム「免疫性神経疾患研究の最前線 - 病態解析から治療へ -」（平成15年3月12日－14日、長崎）の企画・運営に当たった。またハーバード大学との共催で「雲仙自己免疫ワークショップ」を開催し、内外20名の研究者を招聘した（平成15年3月14日－16日、雲仙）。日本免疫学会では「ワークショップ臓器特異的自己免疫疾患」のオーガナイザー、座長を務めた。

### 6) その他：

山村は雑誌「炎症と免疫」2002年9月号で「特集 I. 神経免疫疾患の分子病態」を企画した。山村は The Journal of Immunology の論文査読を、佐藤は Neuroscience Research の審査を委嘱された。また佐藤はシンガポール Biomedical Research Council (BMRC) からグラント申請の審査を委嘱された。

#### IV. 研究業績

##### 1. 論文

###### (1) 原著

- 1) Kondo T, Takahashi K, Kohara N, Takahashi Y, Hayashi S, Takahashi H, Matsuo H, Yamazaki M, Inoue K, Miyamoto K and Yamamura T: Heterogeneity of presenile dementia with bone cysts (Nasu-Hakola disease): Three genetic forms. *Neurology* 59: 1105-1107, 2002
- 2) Araki M, Kondo T, Gumperz J E, Brenner M B, Miyake S and Yamamura T: Th2 bias of CD4 NKT<sup>+</sup> cells derived from multiple sclerosis in remission. *Int Immunol* 15: 279-288, 2003
- 3) Sakami S, Nakata A, Yamamura T and Kawamura N: Psychological stress increases human T cell apoptosis in vitro. *Neuroimmunomodulation* 10: 224-231 (2002-2003)
- 4) Miyamoto K, Miyake S, Schachner M and Yamamura T: Heterozygous null mutation of myelin P0 protein enhances susceptibility to autoimmune neuritis targeting P0 peptide. *Eur J Immunol* 33: 656-665, 2003
- 5) Watabe K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Michikawa M, Miyamoto K, Yamamura T, Saya H and Araki N: Tissue culture methods to study neurological disorders: Establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models. *Neuropathology* 23: 68-78, 2003
- 6) Satoh J and Kuroda Y: The constitutive and inducible expression of Nurr1, a key regulator of dopaminergic neuronal differentiation in human neural and non-neural cell lines. *Neuropathology* 22: 219-232, 2002
- 7) Takashima H, Eriguchi M, Nakamura T, Satoh J, Kuroda Y, Uono H and Uchino A: Interferon therapy-responsive brain metabolic abnormalities in a case of adult-onset subacute sclerosing panencephalitis evaluated by 1H MRS analysis. *J Neurol Sci* 207: 59-63, 2003
- 8) 山村 隆: シンポジウム「日本における多発性硬化症の多様性とその病態」. 動物モデルからの提言. *臨床神経学* 42: 1201-1203, 2002
- 9) 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: 251-254, 2002
- 10) 佐藤準一, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島 洋, 黒田康夫: ヒト神経細胞におけるドパミンニューロン分化制御転写因子の発現. *Progress in Medicine* 22: 2977-2982, 2002

###### (2) 著書

- 1) 三宅幸子, 山村 隆: NKT 細胞糖脂質リガンドによる自己免疫性疾患制御. *Annual Review 免疫* 2003 (奥村 康, 平野俊夫, 佐藤昇志 編), 中外医学社 (東京), pp.71-77, 2002
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症. 改訂第3版「外来診療のすべて」(高久史磨総監修), メジカルレビュー社 (東京), pp.576-577, 2003

###### (3) 総説

- 1) Bedoui S, Kawamura N, Straub R. H, Pabst R, Yamamura T and von Hörsten S: Review. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk. *J Neuroimmunol*

134: 1-11, 2003

- 2) 荒木 学, 高橋和也, 山村 隆: 多発性硬化症におけるNK細胞, NKT細胞の関与. 神経内科 56: 312-318, 2002
- 3) 山村 隆: NKT細胞と新しい自己免疫病治療薬. Medical Science Digest 28: 306-307, 2002
- 4) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆: 糖脂質による自己免疫病の制御. 感染・炎症・免疫 32: 200-201, 2002
- 5) 山村 隆, 宮本勝一, 長山成美, 三宅幸子: NK・NKT細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の発症制御. 蛋白質核酸酵素増刊号「免疫研究の最前線: 高次複雑系免疫システムの包括的理解をめざして」 47: 1115-1120, 2002
- 6) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆: 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. 神経免疫学 10: 209-211, 2002
- 7) 山村 隆: NKT細胞による自己免疫疾患の制御. Molecular Medicine 40: 562-568, 2003
- 8) 三宅幸子: Cblによる免疫調節機構. 臨床免疫 38: 78-83, 2002
- 9) 三宅幸子: NKT細胞と自己免疫疾患制御. アレルギー・免疫 19: 92-98, 2002
- 10) 三宅幸子: NKT細胞と実験的自己免疫性脳脊髄炎. 炎症と免疫 10: 501-506, 2002
- 11) 宮本勝一: 神経免疫疾患と自己抗原の胸腺発現. 炎症と免疫 10: 529-535, 2002
- 12) 高橋和也: インターフェロンの臨床応用とその現況 - 多発性硬化症 -. 日本医師会雑誌 128: 1046-1048, 2002
- 13) 高橋和也: NK 1細胞とNK 2細胞. 臨床免疫 38: 670-675, 2002

#### (4) その他

- 1) 山村 隆: 調節細胞の研究は自己免疫病を解決するか? 特集 自己免疫病への絶え間なき挑戦 - 大きなうねりの到来 -. JSI News letter 10, pp.6, 2002
- 2) 山村 隆: 新しい多発性硬化症治療薬 OCH: 開発の経緯と今後の展望. 日本多発性硬化症協会ニュース・レター 26, pp.9-16, 2002
- 3) 山村 隆: 国際シンポジウム「NK/NKT細胞と自己免疫 - 多発性硬化症と免疫寛容の理解に向けて -」を終えて. 日本多発性硬化症協会ニュース・レター 26, pp.17-22, 2002
- 4) 山村 隆: 特集1序文「序: 神経免疫疾患の分子病態」炎症と免疫 10, pp.499-500, 2002
- 5) 三宅幸子: 長寿フロンティア「多発性硬化症の発症機構解明と治療法の開発」. Aging & Health 25: 38-41, 2002
- 6) 佐藤準一: 基礎研究の目標について. 内藤財団時報 70, pp.15, 2002
- 7) 佐藤準一: 多発性硬化症に対する再生医学的治療法開発に関する研究. 日本多発性硬化症協会ニュース・レター 27, pp.1-8, 2003

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Yamamura T: Autoimmune encephalomyelitis and natural killer T (NKT) cells. Special lecture. The 6<sup>th</sup> Annual Meeting of Taiwan Child Neurology Society. Taipei, 5.18, 2002
- 2) 山村 隆: シンポジウム「日本における多発性硬化症の多様性とその病態」動物モデルからの病態への提言. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5.31, 2002
- 3) Araki M, Kondo T and Yamamura T: Th2 bias of CD4<sup>+</sup> NKT cells in multiple sclerosis. Concurrent Thematic Symposium II. Innate Immunity. FOCIS (Federation of Clinical

Immunology Societies) 2<sup>nd</sup> Annual Meeting. San Francisco, USA, 6.29, 2002

- 4) 山村 隆: 変異リガンドによる NKT 細胞の偏倚活性化と自己免疫疾患制御. シンポジウム「炎症・免疫とその制御」 第23回日本炎症・再生医学会. 東京, 7.3, 2002
- 5) Yamamura T, Araki M and Miyake S: OCH, an altered glycolipid ligand of  $\alpha$ -GalCer, induces Th2 bias of rodent and human NKT cells: The implication for treatment of human autoimmune disease. 2<sup>nd</sup> International Workshop on CD1 antigen presentation & NK T cells. Woods Hole, USA, 11.8, 2002
- 6) Yamamura T: The involvement of NK and NKT cells in multiple sclerosis. COE International Symposium. Neuroimmunology: Recent advances in Basic and Clinical Research. Nagasaki, 3.12, 2003
- 7) Miyake S, Chiba A, Oki S, Miyamoto K and Yamamura T: Suppression of Th1-mediated autoimmune disease by a synthetic glycolipid OCH: OCH-induced Th2 bias in NKT cells. COE International Symposium. Neuroimmunology: Recent advances in Basic and Clinical Research. Nagasaki, 3.13, 2003
- 8) Satoh J-i: IFN-beta responsive genes and MS: Therapeutic implications. COE International Symposium. Neuroimmunology: Recent advances in Basic and Clinical Research. Nagasaki, 3.13, 2003

## (2) 国際学会

- 1) Miyamoto K, Miyake S and Yamamura T: Prevention of autoimmune encephalomyelitis by a novel glycolipid ligand for natural killer T cells. Experimental Biology 2002, New Orleans, USA, 4.23, 2002
- 2) Koike F, Kondo T, Fukazawa T and Yamamura T: Immunomodulatory effects of interferon (IFN)- $\beta$ 1b. cDNA microarray analysis of peripheral blood T and non-T cells. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 2<sup>nd</sup> Annual Meeting. San Francisco, USA, 6.30, 2002
- 3) Chiba A, Yamamura T, Miyamoto K and Miyake S: A new synthetic glycolipid OCH prevents collagen-induced arthritis by inducing Th2 bias of natural killer (NK) T cells. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 2<sup>nd</sup> Annual Meeting. San Francisco, USA, 6.30, 2002
- 4) Araki M, Kondo T and Yamamura T: Th2 bias of CD4<sup>+</sup> NKT cells in multiple sclerosis. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 2<sup>nd</sup> Annual Meeting. San Francisco, USA, 6.30, 2002
- 5) Chiba A, Hashimoto H, Yamamura T and Miyake S: A new synthetic glycolipid OCH prevents collagen induced arthritis by inducing Th2 bias of natural killer T (NKT) cells. 2002 ACR (American College of Rheumatology) Annual Scientific Meeting. New Orleans, USA, 10.28, 2002
- 6) Miyake S, Chiba A, Mizuno M and Yamamura T: A synthetic glycolipid OCH prevents collagen induced arthritis and diabetes in NOD mouse by inducing Th2 bias of NKT cells. CD1 & NK T cell Workshop. 2<sup>nd</sup> International Workshop on CD1 antigen presentation and NK T cells. Woods Hole, USA, 11.6, 2002
- 7) Pyz, E, Naidenko O, Miyake S, Yamamura T, Cardell S, Kronenberg M and



Herrmann T: Investigation on CD1d restricted rat T cells. CD1 & NK T cell Workshop. 2<sup>nd</sup> International Workshop on CD1 antigen presentation and NK T cells. Woods Hole, USA, 11. 7, 2002

- 8) Bedoui S, Miyake S, Miyamoto K, Oki S, Beck-Sickinger A.G, von Hoersten S and Yamamura T: NPY suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: induction of a Th2 shift in vivo. The 60<sup>th</sup> Anniversary meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Denver, USA, 3. 11, 2003

(3) 一般学会

- 1) 三宅幸子, 宮本勝一, 千葉麻子, 山村 隆: NK・NKT 細胞による自己免疫疾患の特異的制御法の研究. 日本リウマチ学会総会, 神戸, 4. 23, 2002
- 2) 千葉麻子, 橋本博史, 山中健次郎, 山村 隆, 三宅幸子: 抗 CD3<sup>+</sup>抗 CD28抗体刺激による SLE 患者末梢血 T リンパ球のシグナル伝達異常. 日本リウマチ学会総会, 神戸, 4. 24, 2002
- 3) 荒木 学, 近藤誉之, 山村 隆: 多発性硬化症における NKT 細胞減少と CD4<sup>+</sup>NKT 細胞 Th2 偏倚の意義. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 29, 2002
- 4) 高橋和也, 田平 武, 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) 患者末梢血中 natural killer (NK) 細胞の apoptosis 感受性亢進. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 29, 2002
- 5) 宮本勝一, 三宅幸子, 山村 隆: 新たな糖脂質による多発性硬化症モデルの治療. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 29, 2002
- 6) 佐藤準一, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島 洋, 黒田康夫, 山村 隆: ドパミンニューロン分化制御転写因子 Nurr 1 により発現誘導される遺伝子群の解析. 第25回日本神経科学大会. 東京, 7. 9, 2002
- 7) Watabe, K, Sakamoto T, Kawazoe Y, Shen J-S, Ohashi T, Eto Y, Michikawa M, Yanagisawa K, Miyamoto K, Yamamura T, Araki N: Establishment and characterization of immortalized Schwann cells from murine disease models. 日本神経化学会. 札幌, 7. 17, 2002
- 8) 佐藤準一, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島 洋, 黒田康夫, 山村 隆: ドパミンニューロン分化制御転写因子 Nurr 1 により発現誘導される遺伝子群の解析. 第25回日本神経科学大会. 東京, 7. 9, 2002
- 9) 千葉麻子, 高橋和也, 阿部香織, 橋本博史, 山中健次郎, 山村 隆, 三宅幸子: T細胞受容体刺激による apoptosis の著明亢進を示す SLE 患者 T細胞の解析. 第30回日本臨床免疫学会. 東京, 12. 3, 2002
- 10) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の調節. 第30回日本臨床免疫学会. 東京, 12. 4, 2002
- 11) 荒木 学, 三宅幸子, 山村 隆: 多発性硬化症における NKT 細胞減少は長期ステロイド治療により補正される. 第30回日本臨床免疫学会. 東京, 12. 4, 2002
- 12) 三宅幸子, 千葉麻子, 山村 隆: NKT 細胞合成糖脂質リガンド OCH による自己免疫疾患治療法の開発. 第30回日本臨床免疫学会. 東京, 12. 4, 2002
- 13) Jiang X, Kuroiwa K, Miyake S, Yamamura T, Ohkochi N, Taniguchi M and Seino K: Effect of glycolipid ligands for NKT cells in allogenic transplant rejection. 第32回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 12. 4, 2002
- 14) 古池史子, 佐藤準一, 近藤誉之, 山村 隆: 多発性硬化症患者末梢血 T, non-T 細胞で IFN  $\beta$  治

- 療後に発現変動を示す遺伝子群の解析. 第32回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 12. 4, 2002
- 15) Bedoui S, Miyake S, Miyamoto K, von Hoersten S, Beck-Sickinger A and Yamamura T: Evidence for a regulatory role of neuropeptide Y in experimental autoimmune encephalomyelitis. 第32回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 12. 4, 2002
  - 16) 中井之人, 岩渕和也, 藤井 聡, 石森直樹, 綿野敬子, 三島鉄也, 中山俊憲, 谷口 克, van Kaer Luc, 三宅幸子, 山村 隆, 小野江和則:  $\alpha$ -GalCer および OCH による NKT 細胞の活性化はいずれも動脈硬化促進性に寄与する. 第32回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 12. 5, 2002
  - 17) 千葉麻子, 山村 隆, 三宅幸子: NKT 細胞合成糖脂質リガンド OCH によるコラーゲン関節炎の抑制. 第32回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 12. 6, 2002
  - 18) 酒見正太郎, 中田光紀, 山村 隆, 川村則行: 心理的ストレスによるヒトの末梢Tリンパ球の in vitro アポトーシスの増加. 第15回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 3. 14, 2003
  - 19) 佐藤準一, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島 洋, 黒田康夫, 山村 隆: MS における髄液14-3-3蛋白質の検出: 予後の指標. 第15回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 3. 14, 2003
  - 20) 荒木 学, 三宅幸子, 山村 隆: 新規糖脂質 OCH リガンドによる多発性硬化症治療の可能性. ヒト NKT 細胞クローンによる解析. 第15回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 3. 14, 2003
  - 21) 林 幼偉, 宮本勝一, 三宅幸子, 橋本修治, 山村 隆: P0 (+/-) ヘテロミュータントマウスと類似のヒトの遺伝子疾患の検討. 第15回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 3. 14, 2003
  - 22) 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中脳黒質神経細胞分化制御転写因子 Nurr1 の発現. 第10回カテコールアミンと神経研究会. 東京, 4. 20, 2002
  - 23) 黒原和博, 薬師寺祐介, 吉村俊朗, 雪竹基弘, 高島 洋, 佐藤準一, 澤田章宏, 内野 晃, 青木茂久, 川添真理子, 山本正彦, 黒田康夫: 脳神経を含む末梢神経に著しい肥厚を認め, 中枢神経系脱髄の併発も疑われた慢性炎症性脱髄性多発神経炎. 第43回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 5. 16, 2002
  - 24) 雪竹基弘, 永石彰子, 薬師寺祐介, 黒原和博, 高島 洋, 佐藤準一, 黒田康夫: 急性脊髄炎型 HAM の臨床病理学的検討. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 30, 2002
  - 25) 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神経突起伸長抑制因子 Nogo の発現. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 30, 2002
  - 26) 高島 洋, 雪竹基弘, 黒原和博, 佐藤準一, 黒田康夫: MS 再発時の髄液 Neuron specific enolase 上昇は脳・脊髄萎縮および機能予後と関連する. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 31, 2002
  - 27) 黒原和博, 尾上祐行, 薬師寺祐介, 雪竹基弘, 高島 洋, 佐藤準一, 高瀬幸徳, 鶴殿弘貴, 工藤 祥, 黒田康夫: Creutzfeldt-Jakob 病における磁気共鳴スペクトロスコピーの意義. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5. 31, 2002
  - 28) 山口加奈子, 薬師寺祐介, 尾上祐行, 永石彰子, 雪竹基弘, 黒原和博, 高島 洋, 佐藤準一, 西野一三, 黒田康夫: インターフェロン療法が奏効したC型慢性肝炎合併の封入体筋炎の1例. 第158回日本神経学会九州地方会. 福岡, 6. 29, 2002

#### (4) その他

- 1) 山村 隆: 医療講演. 第13回 MS デザートアドベンチャー (さいたま). 大宮, 4. 6, 2002
- 2) 山村 隆: 講演「MS の病態と治療」. 第一回栃木多発性硬化症研究会. 自治医科大, 栃木,

4. 12, 2002

- 3) Yamamura T: Regulation of autoimmune encephalomyelitis by NK and NKT cells. Seminar. Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, 5. 20, 2002
- 4) Yamamura T: NK/NKT cells and autoimmune encephalomyelitis. Special Lecture. National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, 5. 20, 2002
- 5) 山村 隆: 講演「脳の病気と免疫」. 世界脳週間: 脳と心の世紀. 小平, 5. 25, 2002
- 6) 山村 隆: 医療講演. 平成14年度全国多発性硬化症友の会. 長野, 6. 15, 2002
- 7) 山村 隆: 講演「多発性硬化症の病態と治療」. 第1回北海道MS研究会. 札幌, 6. 21, 2002
- 8) Yamamura T: The role of NK and NKT cells in multiple sclerosis. Neuroimmunology Seminar Series at Center for Neurologic Diseases. Harvard Medical School, Boston, USA, 11. 5, 2002
- 9) 山村 隆: 講演「多発性硬化症, 現在何が問題になっているか?」. 第1回. 東京MS研究会. 東京, 11. 15, 2002
- 10) 山村 隆: 講演「多発性硬化症の病態とNK/NKT細胞」. 第24回広島神経医科学研究会. 広島, 12. 2, 2002
- 11) Yamamura T: The role of NKT cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Seminar at European Neuroscience Institute Goettingen. Goettingen, Germany, 1. 16, 2003
- 12) Yamamura T: The role of NK and NKT cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. Medizinische Hochschule Hannover Akademischer Abend. Immunologisches Kolloquium. Hannover, Germany, 1. 21, 2003
- 13) 佐藤準一: 医療講演. 「多発性硬化症」. 平成14年度全国多発性硬化症友の会神奈川支部. 横浜, 5. 26, 2002
- 14) 佐藤準一: 医療講演. 「多発性硬化症」. 平成14年度全国多発性硬化症友の会東京支部. 東京, 7. 21, 2002
- 15) 佐藤準一: 講演「緑茶成分エピガロカテキンガレートのヒト神経細胞死抑制効果: 遺伝子発現アレイによる解析 - 緑茶は痴呆に有効か -」. 第5回宇治茶健康フォーラム・市民公開講演会, 京都, 2. 7, 2003

### 3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 大木伸司, 荒木 学, 三宅幸子: NKT細胞糖脂質リガンドによる自己免疫疾患の修飾と制御に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業. 「免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究」班, 「免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端の新規治療法に関する研究」班 平成14年度合同班会議. 東京, 10. 18, 2002
- 2) 山村 隆, 林 幼偉, 宮本勝一, 三宅幸子, 橋本修治, 岡 伸幸: P0+/-ヘテロミュータントマウスと類似のヒトの遺伝子疾患の検討. 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及び治療に関する研究」班 平成14年度班会議. 東京, 12. 12, 2002
- 3) 渡部和彦, 坂本 剛, 川添陽子, 武田泰生, 道川 誠, 宮本勝一, 山村 隆, 梅原藤雄, 佐谷秀行, 荒木令江: 疾患モデルマウスからの培養シュワン細胞株の樹立. 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及び治療に関する研究」班. 平

成14年度班会議. 東京, 12. 12, 2002

- 4) 三宅幸子, 大木伸司, 高橋和也, 山村 隆: Gene Chip を用いた DNA アレイ解析の実例とその問題点についての検討. 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14年度班会議. 東京, 12. 17, 2002
- 5) 佐藤準一, 古池史子, 中西恵美, 三枝隆博, 山村 隆: 再発寛解型多発性硬化症患者末梢血リンパ球における IFN $\beta$ -responsive genes (IRG): DNA microarray による解析. 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14年度班会議. 東京, 12. 17, 2002
- 6) 山村 隆, 荒木 学, 三宅幸子: 多発性硬化症における NKT 細胞の変調と病態への関与. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「特定疾患対策のための免疫学的手法の開発に関する研究」班. 平成14年度班会議. つくば, 1. 24, 2003
- 7) 山村 隆, 高橋和也, 三宅幸子: 多発性硬化症寛解期における CD95<sup>+</sup>NK 細胞の役割. 平成14年度免疫性神経疾患に関する調査研究班班会議. 東京, 1. 28, 2003
- 8) 山村 隆, 荒木 学, 三宅幸子: 新規糖脂質リガンド OCH による多発性硬化症治療の可能性: ヒト NKT 細胞クローンによる解析. 平成14年度免疫性神経疾患に関する調査研究班班会議. 東京, 1. 28, 2003

## 12. 遺伝子工学研究部

### I. 研究部の概要

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において、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」を分担しているが、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している。遺伝子工学研究部の個々の研究は、神経伝達にかかわる生理活性物質や、神経疾患に関わる新規タンパク・遺伝子の同定を行っている。人事としては、外来研究員の江頭恒が平成14年9月に熊本大学理学部の助手として栄転し、外来研究員の山下宣之が平成15年1月に任期を終えて帰社した。研究助手の柳瀬雅子が平成15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）	赤星軌征, 梅村 賢, 小林友理子, 行方和彦
（外来研究員）	江頭 恒, 木村由佳, 永井康雄, 山下宣之
（研 究 生）	津金麻実子
（外来補助員）	奥山康子
（研 究 助 手）	岩沢 和, 柳瀬雅子

### II. 研究活動

#### 1. ミレニアムプロジェクト

ジーンチップや定量PCRの新しい技術を駆使して、アルツハイマー病脳7例と健常人脳5例の発現解析を行い、患者脳で特異的に高発現している遺伝子14個と低発現している遺伝子3個を同定した。既知疾病関連遺伝子の解析中にホモシスチン尿症治療薬として応用できる化合物を発見し、特許を申請した。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する強力な毒ガスである。その毒性については300年前から良く研究されているが、生理活性物質としては知られていなかった。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、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1997年に提案している。硫化水素の生理活性メカニズムを解明し、神経疾患とのかかわりを調べる。

#### 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

プレセニリン結合タンパクとして単離したPBPは、中枢神経系に特異的に局在している233kDのタンパクで、神経変性疾患に特徴的なタンパク凝集体の生成メカニズムのモデルとして知られているアグリソームを形成する。また、生理的には、small GTPase Rac1を活性化し、細胞骨格の再構成を行い、神経細胞膜の伸長にかかわっている。PBPの生理作用と神経変性疾患との関わりを明らかにしていく。

#### 4. 受容体欠損マウスを用いた生理活性脂質の機能に関する研究

リゾホスファチジン酸 (LPA) やスフィンゴシン1リン酸 (S1P) は生体膜の構成成分であるリン脂質から切り出される単純な構造の脂質であるが、強力かつ多彩な作用を持つ生理活性物質であり、発ガンや免疫不全などの各種疾患に関与している。それらの作用は、細胞膜に存在する G 蛋白質共役型受容体の活性化あるいは細胞内に未同定の標的を介すると考えられているが、現在までに 4 種の LPA 膜受容体と 5 種の S1P 膜受容体が同定されている。それぞれの膜受容体の欠損マウスを作製・解析し、受容体を介するシグナル伝達の生理的意義を探るとともに、受容体作用薬の臨床応用への可能性を探る。

#### 5. システイン代謝と神経機能障害

生体内システイン代謝の鍵酵素として知られるシスタチオンβ-シターゼ (CBS) 遺伝子の異常により、知能障害、運動発達異常、けいれん発作、心血管障害等の症状をともなうホモシチン尿症が発症することが知られている。脳神経系における CBS の役割を明らかにするため、CBS 蛋白質を特異的に認識する抗体を作成し、免疫組織学的な解析を行った。その結果、CBS 蛋白質はアストロサイトに特異的な発現パターンを示すことを明らかにした。現在、発達期脳における CBS の働きを調べるため CBS ノックアウトマウスを用いた解析を行っている。

### 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 (部長 木村 英雄)
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)
3. Journal of Biochemistry の Advisory board として論文審査を行っている。

(室長 榎戸 靖)

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H: Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Com* 293: 1485-1488, 2002
- 2) Eto K, Ogasawara M, Umemura K, Nagai Y, Kimura H: Hydrogen sulfide is produced in response to neuronal excitation. *J Neurosci* 22: 3386-3391, 2002
- 3) Eto K, Kimura H: A novel enhancing mechanism for hydrogen Sulfide-producing activity of cystathionine  $\beta$ -synthase. *J Biol Chem* 277: 42680-42685, 2002
- 4) Eto K, Kimura H: The production of hydrogen sulfide is regulated by testosterone and S-adenosyl-L-methionine in mouse brain. *J Neurochem* 83: 80-86, 2002
- 5) Namekata K, Nishimura N, Kimura H: Presenilin-binding protein forms aggresomes in monkey kidney COS-7 cells. *J Neurochem* 82: 819-827, 2002
- 6) Chen Q, Kimura H, Schubert D: A novel mechanism for the regulation of amyloid precursor protein metabolism. *J Cell Biol* 158: 79-89, 2002

- 7) Contos JJA\*, Ishii I\*, Fukushima N, Kingsbury MA, Ye X, Chun J (\*equal contribution): Characterization of LPA<sub>2</sub> and LPA1/LPA<sub>2</sub> lysophosphatidic acid receptor knockout mice: signaling deficits without obvious phenotypic abnormality attributable to LPA<sub>2</sub>. *Mol Cell Biol* 22: 6921-6929, 2002
- 8) Fukushima N, Ishii I, Habara Y, Allen C, Chun J: Dual regulation of actin rearrangement through lysophosphatidic acid receptor in neuroblast cell lines; actin depolymerization by Ca<sup>2+</sup>- $\alpha$ -actinin and polymerization by rho. *Mol Biol Cell* 13: 2692-2705, 2002
- 9) Ishii I, Ye X, Friedman B, Kawamura S, Contos JJA, Kingsbury MA, Yang AH, Zhang G, Brown JH, Chun J: Marked perinatal lethality and cellular signaling deficits in mice null for the two sphingosine 1-phosphate receptors, S1P2/LPB2/EDG-5 and S1P3/LPB3/EDG-3. *J Biol Chem* 277: 25152-25159, 2002
- 10) Ishii I, Chun J: Anandamide-induced neuroblastoma cell rounding via the CB1 cannabinoid receptors. *NeuroReport* 13: 593-596, 2002
- 11) Enokido Y, Maruoka H, Hatanaka H, Kanazawa I, Okazawa H: PQBP-1 increases vulnerability and represses transcription in primary cerebellar neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 294 : 268-271, 2002
- 12) Okazawa H, Rich T, Chang A, Lin X, Waragai YM, Kajikawa M, Enokido Y, Komuro A, Kato S, Shibata M, Hatanaka H, Mouradian MM, Kanazawa I: Interaction between mutant ataxin-1 and PQBP-1 affects transcription and cell death. *Neuron* 34: 701-713, 2002

(2) 著 書

- 1) 石井 功: 分子栄養学の基礎応用栄養学 第一出版, pp.340-347, 2003

(3) 総 説

- 1) 木村英雄: 平滑筋弛緩因子としての硫化水素 *G I Research* 11: 147-153, 2003
- 2) 木村英雄: 硫化水素生成系としてのシスタチオン- $\beta$ シクターゼと病態 *Molecular Medicine* 40: 186-192, 2003
- 3) 木村英雄: 若年発症アルツハイマー病に関わる Fe65L2遺伝子多型 *Cognition and Dementia* 2: 50-51, 2003
- 4) 木村英雄: 神経伝達物質および平滑筋弛緩因子としての硫化水素 *医学のあゆみ* 201: 541-544, 2002
- 5) 江頭 恒, 木村英雄: 神経伝達修飾物質としての硫化水素 *脳の科学* 24: 671-673, 2002
- 6) 木村英雄: NSAIDとアルツハイマー病 *bios* 7-III: 7-8, 2002
- 7) Kimura H: Hydrogen sulfide as a neuromodulator. *Mol Neurobiol* 26: 13-19, 2002
- 8) Ye X, Ishii I, Kingsbury MA, Chun J: Lysophosphatidic acid as a novel cell survival /apoptotic factor. *Biochim Biophys Acta* 1585: 108-113, 2002
- 9) Yang AH\*, Ishii I\*, Chun J (\*equal contribution): In vivo roles of lysophospholipid receptor revealed by gene targeting studies in mice. *Biochim Biophys Acta* 1582: 197-203, 2002
- 10) 榎戸 靖: DNA 修復機構と神経発生 *Clinical Neuroscience* 20: 1090-1091, 2002

- 11) 榎戸 靖: DNA 修復遺伝子変異によって生じる脳神経系の発達ならびに機能異常 神経化学  
41: 631-643, 2002

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 木村英雄: ワークショップ「ガス状物質と炎症: 生物進化から疾患を考える」ガス性メディエーターとしての硫化水素第 23回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.2, 2002
- 2) 木村英雄: ワークショップ「ファルマコジェノミクスの将来展望と臨床応用」ミレニアムプロジェクト: アルツハイマー病の原因遺伝子の遺伝子多型と疾病感受性 第16回日本薬物動態化学会, 東京, 5.16, 2002
- 3) 木村英雄: International Symposium "Molecular Neurobiology of Alzheimer Disease and Related disorders" Osaka, 10.5, 2002
- 4) Ishii I: In vivo roles of lysophospholipid receptors revealed by gene targeting studies in mice. Symposium "Receptor cloning and its pharmacological meaning" The 51<sup>st</sup> annual convention of the pharmaceutical society of Korea, Osong, Korea, 10.17, 2002
- 5) 榎戸 靖: DNA 修復酵素欠損による脳発生異常と老化 日本基礎老化学会第25回大会シンポジウム「基礎老化研究の新たな展望」筑波, 5.18, 2002

### (2) 国際学会

- 1) Ishii I, Chun J: Anandamide-induced neuroblastoma cell rounding through pertussis toxin-insensitive pathway via the CB1 cannabinoid receptors. Society for Neuroscience 32<sup>nd</sup> Annual Meeting, Orland, USA, 11.7, 2002
- 2) Enokido Y, Murai M, Hatanaka H, Tanaka K, van der Horst GTJ, Hoeijmakers JHJ: Impaired neurogenesis and accelerated neuronal apoptosis in mice lacking xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome group B DNA repair genes. Society for Neuroscience 32<sup>nd</sup> Annual Meeting, Orland, USA, 11.6, 2002

### (4) その他

- 1) 木村英雄: アルツハイマー病とテーラーメイド医療の現状と将来 日本女性薬剤師会全国研修会, 東京, 5.12, 2002
- 2) 石井 功: 受容体ロックアウトマウスを用いた生理活性リゾリン脂質シグナリングの解析 生体調節研究所定例セミナー, 群馬大学, 3.7, 2003

## 3. 班会議発表

- 1) 榎戸 靖: 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 厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費 (和田班)」班会議, 東京, 12.10, 2002



## 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、3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年以来進めてきたマイクロ・ジストロフィン遺伝子とアデノ随伴ウイルスベクターを組み合わせて、ジストロフィン欠損動物である *mdx* マウス骨格筋に導入を行い、症状の改善が観察された。

幹細胞を利用した細胞移植治療研究の分野では、骨髄由来の幹細胞が再生初期の骨格筋に流入し、筋再生に関与することを明らかにすることができた。

新たな治療法に関する研究を臨床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、生検が可能であることから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、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が開始された。平成14年6月からは同施設内で筋ジストロフィー犬の繁殖を開始し、病態研究と遺伝子治療実験にも着手した。今後、筋ジストロフィー患者に対して治療を提案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) 伊藤由佳, 高橋丈二, 上住聡芳
- (センター研究員) 深瀬明子
- (センター研究助手) 斎藤和江, 渡辺恭江
- (研究生) 横田俊文, 篠田雄一, 石井亜紀子, 西山章代, 平田 彰, 吉岡弘樹, 佐藤克二郎, Ampong Beryl Nyamekye, 吉村まどか, 坂本美喜, 佐々木正史, 大川 聡, 望月靖史, 中川雅裕, 藤井洋子, 弓削田直子
- (客員研究員) 池本隆昭, 若尾義人, 畑田成吾
- (外来研究員) 尾嶋孝一, 湯浅勝敏, 池本 円
- (研究助手) 増田 智, 原野千加, 中川良子

### 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に及ぶジストロフィン遺伝子を短縮し、AAVベクターに組み込み可能なマイクロ・ジストロフィン遺伝子を得る努力を続けてきた。平成14年度の研究の結果、マイクロ・ジストロフィン遺伝子CS1が筋ジストロフィーの表現型を改善できることが判明した。一方で、筋特異的プロモーターを使用することにより、AAVベクターを用いた遺伝子導入に伴うホストの免疫応答が軽減することが明らかになった。そこで今年度は、マイクロ・ジストロフィン遺伝子を筋特異的プロモーター下で発現するように設計したAAVベクターを作成し、ジストロフィンを欠損した *mdx* マウスに導入した。その結果、筋ジストロフィーの表現型を改善できることが明らかになった。

## (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。本年度の研究で、骨髄の幹細胞が筋再生の初期に骨格筋に流入し、筋再生現象に関与することが明らかになった。その際に、幹細胞は筋衛星細胞と融合することにより、筋細胞を形成するものと考えられる。ただ、問題点として、幹細胞が筋再生に寄与する率は低い。そこで今後、骨髄における幹細胞のどの分画が筋細胞への分化に寄与するのか明らかにすることが求められている。

## (3) 分子病態の解明から新たな治療へ

遺伝子治療にしても、幹細胞移植治療にしても、臨床に応用するには、今後数々の障害を克服する必要がある。そこで、これらの研究と並行して比較的臨床応用の容易な薬物治療法開発のための研究を欠かすことはできない。そのためにも分子病態の研究は、極めて重要な位置を占める。今年度は、分子病態解明のための研究として、①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の分子機構の解明、② $\epsilon$ -サルコグリカン及び $\zeta$ -サルコグリカンの発現と機能、③肢帯型筋ジストロフィー及び三好型遠位型筋ジストロフィーの原因遺伝子産物であるジスフェルリンの発現と機能に関する研究を行った。

## 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実験動物研究施設が平成13年3月竣工したが、同年11月から筋ジストロフィー犬の飼育を開始した。平成14年6月からは、同施設内で繁殖を開始したことにより Beagle 犬を背景にした筋ジストロフィー犬のコロニーを確立できたといえる。今年度は筋ジストロフィー犬を材料とした病態研究と治療研究を行った。病態研究においては、筋ジストロフィー犬の刺激伝導系の一部が早期に選択的に障害されることが明らかになった。筋ジストロフィー患者では、近年人工呼吸器の普及により呼吸不全死が減少し、心不全死が増加しているだけに注目される。一方、遺伝子治療研究においては、Beagle 犬に対する AAV ベクターを用いた予備的な遺伝子導入実験を行ったが、正常犬でも高い遺伝子導入効率が実現できていない。マウスにおいては高い遺伝子発現を得ていることから考えて、犬では AAV ベクターの導入に必要なレセプターの発現が欠けているのではないかと考えている。同ベクターによる遺伝子発現の分子機構を明らかにすることが重要である。

## 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、以下のような国内外での活動を行った。

### 1. 筋ジストロフィーに関する貢献

- (1) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」班の2年度目の活動を行った。各分野で着実な研究の進展がみられた。
- (2) 筋ジストロフィー患者と家族から構成されている日本筋ジストロフィー協会の全国大会に出席し、研究の概要を報告すると共に、出席者との交流の時間を持った。
- (3) 国内における有数の筋ジストロフィー病棟を持つ国立療養所西多賀病院を訪問し、同病棟を視察すると共に、同病院との合同講演会を開催して、共通の基盤を築くために努力した。また、北東北地区で筋ジストロフィー病棟を持つ国立療養所道川病院を訪問して手指骨格筋の機能評価について研究交流の機会を持った。

## 2. 科学専門誌の論文審査及びグラント審査における Reviewer としての貢献

前年度に引き続き数多くの国際一流誌から査読を求められた。それらは、Physiological Genomics, Experimental Cell Research, Gene Therapy, Neuromuscul Disorders, J Biochem など極めて多数に及ぶ。また、フランス筋ジストロフィー協会 (AFM), テレソン (イタリア), シンガポール国立研究機構などから大型グラントの審査を求められ、その任を果たすことができた。これまで進めてきた研究が国内外から高く評価されていることの何よりの証左と考え感謝している。

## IV. 研究業績

### 1. 論文

#### (1) 原著

- 1) Yuasa K, Sakamoto M, Miyagoe-Suzuki Y, Tanouchi A, Yamamoto H, Li J, Chamberlain JS, Xiao X and Takeda S: Adeno-associated virus vector-mediated gene transfer into dystrophin-deficient skeletal muscles evokes enhanced immune response against the transgene product. *Gene Ther* 9: 1576-1588, 2002
- 2) Yamamoto K, Yoshida K, Miyagoe Y, Ishikawa A, Hanaoka K, Nomoto S, Kaneko K, Ikeda S and Takeda S: Quantitative evaluation of expression of iron-metabolism genes in ceruloplasmin-deficient mice. *Biochim Biophys Acta* 1588: 195-202, 2002
- 3) Hosaka Y, Yokota T, Miyagoe-Suzuki Y, Yuasa K, Matsuda R, Ikemoto T, Kameya S and Takeda S:  $\alpha$ 1-Syntrophin-deficient skeletal muscle exhibits hypertrophy and aberrant formation of neuro-muscular junctions during regeneration. *J Cell Biol* 158: 1097-1107, 2002
- 4) Roberts ML, Wells DJ, Graham IR, Fabb SA, Hill VJ, Duisit G, Yuasa K, Takeda S, Cosset FL and Dickson G: Stable micro-dystrophin gene transfer using an integrating adeno-retroviral hybrid vector ameliorates the dystrophic pathology in *mdx* mouse muscle. *Hum Mol Genet* 11: 1719-1730, 2002
- 5) Sakamoto M, Yuasa K, Yoshimura M, Yokota T, Ikemoto T, Suzuki M, Dickson G, Miyagoe-Suzuki Y and Takeda S: Micro-dystrophin cDNA ameliorates dystrophic phenotypes when introduced into *mdx* mice as a transgene. *Biochem Biophys Res Commu* 293: 1265-1272, 2002
- 6) Sakamoto K, Ohara O, Takagi M, Takeda S and Katsube K: Intracellular cell-autonomous association of Notch and its ligands: a novel mechanism of Notch signal modification. *Developmental Biology* 241: 313-326, 2002
- 7) Inobe M, Inobe I, Adams GR, Baldwin KM and Takeda S: Effects of microgravity on the expression of myogenic factors during postnatal development of rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 92: 1936-1942, 2002
- 8) Nakamura A, Yoshida K, Takeda S, Dohi N and Ikeda S: Progression of dystrophic features and activation of mitogen-activated protein kinases and calcineurin in *mdx* mice hearts by physiological exercise. *FEBS Letter* 520: 18-24, 2002
- 9) Dressman D, Araishi K, Imamura M, Sasaoka T, Liu LA, Engvall E and Hoffman EP: Delivery of  $\alpha$ - and  $\beta$ -sarcoglycan by recombinant Adeno-associated virus: Efficient rescue of muscle, but differential toxicity. *Human Gene Therapy* 13: 1631-1646, 2002
- 10) Guo LT, Zhang XU, Kuang W, Xu H, Liu LA, Vilquin JT, Miyagoe-Suzuki Y,

Takeda S, Ruegg MA, Wewer UM and Engvall E: Laminin alpha2 deficiency and muscular dystrophy; genotype-phenotype correlation in mutant mice. *Neuromuscul Disord* 13: 207-215, 2003

- 11) Kano M, Kitano T, Ikemoto M, Hirasaka K, Asanoma Y, Ogawa T, Takeda S, Nonaka I, Adams GR, Baldwin KM, Oarada M, Kishi K and Nikawa T: Isolation and characterization of a novel gene sfig in rat skeletal muscle up-regulated by spaceflight (STS-90). *J Med Invest* 50: 39-47, 2003
- 12) Sasaoka T, Imamura M, Araishi K, Noguchi S, Mizuno Y, Takagoshi N, Hama H, Wakabayashi-Takai E, Yoshimoto-Matsuda Y, Nonaka I, Kaneko K, Yoshida M and Ozawa E: Pathological analysis of muscle hypertrophy and degeneration in muscular dystrophy in gamma-sarcoglycan-deficient mice. *Neuromuscul Disord* 13: 193-206, 2003
- 13) Nabekura T, Koizumi Y, Nakao Y, Tomohiro M, Inomata M and Ito Y: Delay of cataract development in hereditary cataract UPL rats by disulfiram and aminoguanidine. *Exp Eye Res* 76: 169-174, 2003

## (2) 著 書

- 1) 今村道博, 石川良樹: アクチン架橋蛋白質 細胞骨格と細胞運動: その制御メカニズム (竹縄忠臣編). シュプリンガー・フェアラーク東京, pp.57-62, 2002
- 2) 伊藤由佳, 佐々木征行, 武田伸一: レトロウイルスとアデノウイルスによる発現. ポストシークエンスタンパク質実験法 (2) (大島泰郎他編) 東京化学同人, pp.87-93, 2002

## (3) 総 説

- 1) 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
- 2) 武田伸一, 平田 彰: 筋ジストロフィー 臨床検査 46: 467-478, 2002
- 3) 尾島孝一, 武田伸一: 骨格筋幹細胞と再生移植治療 *血液・腫瘍科* 44: 442-448, 2002
- 4) 高橋丈二, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療 *医学のあゆみ* 204: 174-178, 2003
- 5) 武田伸一, 坂本美喜: 神経・筋疾患に対する遺伝子治療 *Medical Science Digest* 29: 104-108, 2003
- 6) 鈴木友子, 武田伸一: 筋衛星細胞と多能性幹細胞からの再生 *Molecular Medicine* 40: 257-264, 2003
- 7) 吉村まどか, 武田伸一: 神経変性疾患の遺伝子治療の現状 *Practical Ophthalmology* 91: 100-101, 2003
- 8) 鍋倉智裕, 伊東吉將, 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<sup>2+</sup>-ATPase の発現 *あたらしい眼科* 19: 493-496, 2002

## 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治療研究の進展 三多摩神経懇話会, 東京, 4.20, 2002
- 2) 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療戦略. 第23回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.2, 2002
- 3) Takeda S: Molecular therapy for Duchenne muscular dystrophy. X<sup>th</sup> International

Congress on Neuromuscular Diseases, Symposia, Vancouver, Canada, 7.9, 2002

- 4) Takeda S: Molecular therapies of muscular dystrophies. Invited lecture. 5<sup>th</sup> National Conference on Neuromuscular Diseases. Beijing, China, 9.17, 2002
- 5) 吉田幹晴: ジストロフィン複合体の発見から今日まで 国立精神・神経センター・国立療養所西多賀病院合同講演会「筋ジストロフィーの進歩」仙台, 11.8, 2002
- 6) 今村道博: サルコグリカン複合体とサルコグリカノパチー 国立精神・神経センター・国立療養所西多賀病院合同講演会「筋ジストロフィーの進歩」仙台, 11.8, 2002
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する遺伝子治療 国立精神・神経センター・国立療養所西多賀病院合同講演会「筋ジストロフィーの進歩」仙台, 11.8, 2002
- 8) 鈴木友子: 幹細胞と骨格筋の再生 国立精神・神経センター・国立療養所西多賀病院合同講演会「筋ジストロフィーの進歩」仙台, 11.8, 2002
- 9) 友廣雅之: モデル動物としての筋ジストロフィー犬 国立精神・神経センター・国立療養所西多賀病院合同講演会「筋ジストロフィーの進歩」仙台, 11.8, 2002
- 10) Takeda S: New therapeutic approaches to dystrophin-deficient muscular dystrophy: International Symposium of "Molecular Therapy for muscular Dystrophy", 東京, 11.26, 2002
- 11) 武田伸一, 鈴木友子: 骨髄細胞はどのように骨格筋の再生に関与するのか? 第2回日本再生医療学会総会, 神戸, 3.12, 2003

## (2) 国際学会

- 1) Takeda S, Itoh Y, Fujimori K, Miyagoe-Suzuki Y: IL-6 activates the utrophin gene transcription through promoter A in neonatal *mdx* skeletal muscles. 5<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Gene Therapy, Boston, USA, 6.6, 2002
- 2) Yuasa K, Sakamoto M, Miyagoe-Suzuki Y, Tanouchi A, Yoshimura M, Yamamoto H, Li J, Chamberlain JS, Xiao X, Takeda S: Adeno-associated virus vector-mediated gene transfer into dystrophin-deficient skeletal muscles evokes enhanced immune response. 5<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Gene Therapy, Boston, USA, 6.8, 2002
- 3) Sakamoto M, Yuasa K, Yoshimura M, Yokota T, Masuda S, Ikemoto T, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Micro-dystrophin cDNA ameliorates dystrophic phenotypes when introduced into *mdx* mice as a transgene. The Japan Society of Gene Therapy, Tokyo, 7.19, 2002
- 4) Itoh Y, Fujimori K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Utrophin mRNA stability can be involved in Utrophin over-expression in AxCALacZ-injected neonatal *mdx* skeletal muscles. The Japan Society of Gene Therapy, Tokyo, 7.19, 2002
- 5) Hirata A, Masuda Y, Miyagoe-Suzuki Y, Kamakura K, Takeda S: Expression profiles of cytokine and cytokine-related genes in regenerating skeletal muscle induced by cardiotoxin-injection. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7.10, 2002
- 6) Yoshimura M, Itoh Y, Yuasa K, Sakamoto M, Sugie K, Nonaka I, Takeda S: Immunohistochemical analysis of skeletal muscles from canine X-Linked muscular dystrophy. X<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver, Canada, 7.11, 2002

- 7) Imamura M and Takeda S: Transgenic Mouse Expressing  $\epsilon$ -sarcoglycan under Muscle-specific Promoter Predominantly Made Smooth Muscle-type Sarcoglycan Complex in Skeletal Muscle. 42<sup>nd</sup> American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.17, 2002
- 8) Ojima K, Miyoshi H, Morita Y, Masuda S, Fukase A, Nakauchi H, Suzuki YM, Takeda S: Bone Marrow-derived SP Cells Can Differentiate into Skeletal Muscle Cells invitro, when Co-cultured with Satellite Cells/Myoblasts. The American Society for Cell Biology 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.17, 2002

(3) 一般学会

- 1) 尾嶋孝一, 鈴木友子, 深瀬明子, 平田 彰, 増田 智, 武田伸一: 骨格筋再生過程における筋衛星細胞の発現パターンについて 第1回日本再生医療学会総会, 京都, 4.18, 2002
- 2) 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・再生過程におけるサイトカイン及び関連遺伝子の発現の検討 第1回日本再生医療学会総会, 京都, 4.18, 2002
- 3) 平田 彰, 増田 智, 鈴木友子, 鎌倉恵子, 武田伸一: cDNA array を用いた骨格筋再生過程におけるサイトカイン及び関連遺伝子の発現の検討 第43回日本神経学会, 札幌, 5.30, 2002
- 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・再生過程におけるサイトカイン及び関連遺伝子の発現の検討 第23回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.2, 2002
- 5) 尾嶋孝一, 鈴木友子, 深瀬明子, 武田伸一: 骨格筋再生過程における筋衛星細胞の動態について 第23回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.2, 2002
- 6) 尾嶋孝一, 三好浩之, 増田 智, 守田陽平, 深瀬明子, 中内啓光, 鈴木友子, 武田伸一: 骨髄 SP 細胞の骨格筋細胞への分化について 第2回日本再生医療学会総会, 神戸, 3.12, 2003
- 7) 上住聡芳, 尾嶋孝一, 増田 智, 深瀬明子, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋再生過程における Side population (SP) cells の動態 第2回日本再生医療学会総会, 神戸, 3.12, 2003
- 8) 吉田幹晴, Beryl N. Ampong, 武田伸一: シントロフィンがジストロフィン複合体に結合するためには, ジストロフィン及び  $\alpha$ -ジストロブレピン双方のシントロフィン結合部位が必要である 第75回日本生化学会大会, 京都, 10.15, 2002
- 9) 西山章代, 武田伸一, 今村道博: 中枢神経系に発現する  $\epsilon$ -サルコグリカンの構造解析 第55回日本細胞生物学会大会, 横浜, 5.22, 2002
- 10) 今村道博, 武田伸一:  $\epsilon$ -サルコグリカン遺伝子導入マウスの作成と解析 第76回日本薬理学会年会, 福岡, 3.26, 2003
- 11) 島津美樹, 片桐公一, 古田敏夫, 名倉政雄, 谷岡功邦, 友廣雅之, 武田伸一: 実験動物としての筋ジストロフィー犬(1): 筋ジストロフィー犬コロニーの構築 第49回日本実験動物学会, 名古屋, 5.23, 2002
- 12) 友廣雅之, 湯浅勝敏, 市川慎一, 北 秀樹, 島津美樹, 名倉政雄, 谷岡功邦, 武田伸一: 実験動物としての筋ジストロフィー犬(2): 筋ジストロフィー犬の病態研究 第49回日本実験動物学会, 名古屋, 5.23, 2002
- 13) 今井千恵子, 藤井洋子, 友廣雅之, 島津美樹, 若尾義人: Duchenne 型筋ジストロフィーモデル犬における不整脈発現に関する検討 第134回日本獣医学会, 岐阜, 9.19, 2002

### 3. 班会議発表

- 1) 浦澤延幸, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル動物における心筋障害 — Overview — 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班ワークショップ, 東京, 8.30, 2002
- 2) 武田伸一, 坂本美喜, 湯浅勝敏, 吉村まどか, 鈴木友子: 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 — マイクロ・ジストロフィン遺伝子の機能解析と *mdx* マウス骨格筋への導入 — 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, 12.4, 2002
- 3) 武田伸一, 鈴木友子, 尾嶋孝一, 深瀬明子, 増田 智, 上住聡芳, 望月靖史: 幹細胞の骨格筋細胞系譜への分化能の検討 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, 12.4, 2002
- 4) 笹岡俊邦, 今村道博, 新石健二, 野口 悟, 水野裕司, 濱 裕, 高越奈緒美, 高井恵理子, 松田由喜子, 埜中征哉, 金子清俊, 吉田幹晴, 小沢鉄二郎: 遺伝子改変マウスを用いた神経・筋疾患モデルの作出 — サルコグリカン欠損マウスの解析 — 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, 2002
- 5) 武田伸一, 友廣雅之, 吉村まどか, 湯浅勝敏, 浦澤延幸, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉: 幼年期の筋ジストロフィー犬における臨床症状と骨格筋変化の推移 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, 2002
- 6) 若尾義人, 今井千恵子, 藤井洋子, 弓削田直子, 友廣雅之, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬における循環機能の変化 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, 2002
- 7) 高橋明男, 浦澤延幸, 吉村まどか, 湯浅勝敏, 友廣雅之, 武田伸一, 植松富美枝, 杉江和馬, 西野一三, 埜中征哉, 今井千恵子, 弓削田直子, 藤井洋子, 若尾義人: 筋ジストロフィー犬における心筋障害の形態学的特徴 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, 2002
- 8) 吉田幹晴, Beryl N. Ampong, 武田伸一: 3種の $\alpha$ -ジストロブレピン分子種を個々に結合したジストロフィン複合体について 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」班会議, 東京, 12.6, 2002
- 9) 吉田幹晴, 佐藤克二郎, 武田伸一: ジストロフィン欠損による骨格筋障害に対する微小循環の関与 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, 12.6, 2002

## 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。現在は、当研究部で作成したモデル動物を用いて、脱髄性神経疾患および筋疾患の研究を行っている。研究者の構成としては、田口文広（モデル動物診断室長）、萩原康子（動物遺伝解析室長）、三浦秀佳（流動研究員）、松山州徳（外来研究員）、中垣慶子（研究生）、建石幸子（センター研究助手）、根本チズル（センター研究助手）、赤間和子（センター研究助手）、北原正子（センター研究助手）、平野弘美（研究費雇上）、渡辺里仁（客員研究員）からなる。

### II. 研究活動及び研究紹介

モデル動物診断室では、脱髄惹起性の神経親和性マウス肝炎ウイルス（MHV）を用いて、人の脱髄性神経疾患の動物モデルを作成し、その発症機構の解明を目的として研究を行っている。神経親和性MHVの神経系細胞への感染初期機構を解明するため、MHVとその受容体（CEACAM1）との相互認識機構に関して解析した。我々は既に、MHV粒子表面のスパイク（S）蛋白N末端330個のアミノ酸からなる領域がCEACAM1のN末端ドメインと結合することを明らかにしたが、本年度はCEACAM1に結合したS蛋白の果たすMHVゲノム細胞内侵入機構を解析した。MHVS蛋白は可溶性CEACAM1と結合することにより細胞融合活性を獲得し、この活性化はS蛋白のエンベロープ貫通サブユニットS2の構造変化を伴うことが示された。CEACAM1結合後のS蛋白の構造変化により、ウイルスエンベロープと細胞膜が融合し、その結果ウイルスゲノムが細胞質内に侵入し複製が開始されると考えられる。この感染初期の細胞内侵入機構はヒト後天性免疫不全ウイルス、インフルエンザウイルスなどエンベロープを持つ他のウイルスと同様のメカニズムであることが強く示唆された。今後、S2サブユニットの構造変化を阻害すると考えられるペプチドを用いた感染阻止法を考案し、抗ウイルス剤として活用の可能性を追求する。

動物遺伝解析室では、遺伝子改変操作により筋疾患モデル動物を作成し、その発症機構の解明と治療法の開発を目的として研究を行っている。最近、カベオリン-3遺伝子異常による肢体型筋ジストロフィーのモデルマウスを遺伝子ノックアウト法で作成した。このマウスを用いての筋変性と遺伝形式の関連を明らかにした。本年度は、このカベオリン-3ノックアウトマウスにおける筋変性の分子機構を解明するため、DNAマイクロアレイを用いて病態関連遺伝子の発現解析を行った。明瞭な変性像がまだみられない週齢のこのノックアウトマウス骨格筋において、筋の再生に関連するいくつかの遺伝子で発現の上昇がみられ、この時点での筋衛星細胞の活性化が転写レベルで起こっている可能性が示唆された。また、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を解析するため、カベオリン-3ノックアウトマウスとデュシエ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出した。

### 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。



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．

田口は日本ウイルス学会理事，農林水産省動物医薬品検査所プロジェクト研究評価委員を努めた．

(事務取扱 金澤一郎)

#### IV. 研究業績

##### 1. 論文

###### (1) 原著

- 1) Taguchi F, Matsuyama S: Soluble receptor potentiates receptor-independent infection by murine coronavirus. *J Virol* 76: 950-958, 2002
- 2) Matsuyama S, Taguchi F: Communication between S1N330 and a region in S2 of murine coronavirus spike protein is important for virus entry into cells expressing CEACAM1b receptor. *Virology* 295: 160-171, 2002
- 3) Matsuyama S, Taguchi F: Receptor-induced conformational changes of murine coronavirus spike protein. *J Virol* 76, 11819-11826, 2002
- 4) Hagiwara Y, Nishina Y, Yorifuji H, Kikuchi T: Immunolocalization of caveolin-1 and caveolin-3 in monkey skeletal, cardiac and uterine smooth muscles. *Cell Struct Funct* 27: 375-382, 2002
- 5) Kouroku Y, Fujita E, Jimbo A, Kikuchi T, Yamagata T, Momoi MY, Kominami E, Kuida K, Sakamaki K, Yonehara S, Momoi T: Polyglutamine aggregates stimulate ER stress signals and caspase-12 activation. *Hum Mol Genet* 11: 1505-1515, 2002
- 6) Lin CY, Ho CH, Hsieh YH, Kikuchi T: Adeno-associated virus-mediated transfer of human acid maltase gene results in a transient reduction of glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency. *Gene Ther* 9: 554-63, 2002

##### 2. 学会発表

###### (2) 国際学会

- 1) Matsuyama S, Taguchi F: Receptor-induced conformational change of mouse hepatitis virus S protein. Third Frederick workshop on the cell biology of viral entry. Frederick, USA, 5.8, 2002
- 2) Taguchi F, Matsuyama S: Activation of receptor-independent infection of mouse hepatitis virus by soluble receptor. XII<sup>th</sup> International Congress of Virology, Paris, France, 7.28-29, 2002
- 3) Kyuwa S, Matsuyama S, Taguchi F, Kubota H, Saegusa J, Tagawa Y, Iwakura Y, Urano T, Yoshikawa Y: Characterization of murine coronavirus persisted in IFN-G-deficient C57BL/6 mice. XII<sup>th</sup> International Congress of Virology, Paris, France, 7.30-31, 2002

###### (3) 一般学会

- 1) 松山州徳, 田口文広: マウス肝炎ウイルス (MHV) スパイク (S) 蛋白のレセプターが誘導す

る構造変化 第50回日本ウイルス学会総会, 札幌, 10.16, 2002

- 2) 三浦秀佳, 松山州徳, 田口文広: 可溶性受容体によるマウス肝炎ウイルス S 蛋白の活性化 第50回日本ウイルス学会総会, 札幌, 10.16, 2002
- 3) 中込将倫, 南沢亨, 押川仁, 萩原康子, 石川義弘: カベオリン-3 ノックアウトマウス心筋細胞での交感刺激反応性低下は, NO 合成阻害剤で改善される 第80回日本生理学会大会, 福岡, 3.24, 2003

### 3. 班会議発表

- 1) 万年英之, 吉澤泰子, 稲葉恭子, 水谷 誠, 菊池建機, 辻 壮一: ニワトリ筋ジストロフィー責任遺伝子の同定に向けた発現遺伝子マッピング 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, 2002
- 2) 萩原康子, 笹岡俊邦, 今村道博, 松田知栄, 林 由起子, 依藤 宏: カベオリン-3 とジストロフィンの二重遺伝子変異筋ジストロフィーマウス 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「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」班会議, 東京, 12.6, 2002

## 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担当している。また動物実験に関連し、発生工学的手法を用いた研究支援を実施しており、研究活動としても繁殖生理学関連や動物行動解析研究についても取り組んでいる。人事面では、本年度はセンター研究助手が宮崎志歩へ交代し、管理室業務および研究活動全般を補佐することになった。

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） 宮崎 志歩

### II. 管理業務および研究活動

本年度は小型施設における研究活動環境を向上させる目的で、施設利用者が共同利用可能な動物実験室として施設2階に動物処置・回復室及び手術室を清浄化・再整備し、利用者の利便を図った。一方、動物実験範囲の拡充要望に伴い、小型動物委員会と共同で鳥類・鳥卵及び魚類・両生類の取扱いについて再検討し、成文化を行った。

研究支援業務としては所内受託でのマウス胚凍結保存及び凍結保存胚からの個体再生が、胚操作室（EG室）の本格稼動を受け、本年度も順調に機能した。系統保存として11研究部から受託を受け、34系統7,436個のマウス胚を凍結保存した。現時点での累計凍結保管数は16,486個となった。また、外部研究機関からの凍結保存胚でのマウス系統導入についても2研究部から3件の受託を受けて個体再生を実施し、これら全てについて良好な個体再生成績を残した。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行動解析研究に取り組んでいる。

### III. 社会的活動

昨年度に引き続き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。

### IV. 研究業績

#### 3. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 安蔵友美, 下屋真弓, 佐藤晶子, 植竹勝治, 田中智夫: 筋ジτροφイー犬の定量的行動解析について 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, 2002

（管理室長 高橋 明男）

## 16. ラジオアイソトープ管理室

### I. 管理室の概要

ラジオアイソトープ管理室は、本研究所 RI 施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事配置は、昨年度までとかわりはない。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・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・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっている。

当管理室は、平成 2 年 10 月に発足し、今澤正興がこれまで管理室長として任に当たっていたが、平成 15 年 3 月 31 日をもって定年退官した。

### II. 管理, 研究活動

安全管理・施設維持活動としては、新法令対応および使用実績に即して、 $^{59}\text{Fe}$  の使用廃止、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{131}\text{I}$  の使用数量の減量、有機廃液焼却装置の使用廃止、ガスクロマトグラフの使用廃止について、文部科学省に変更届を提出し、平成 15 年 3 月 31 日付けで承認される予定である。使用量の変化については、平成 14 年 2 月より  $^{33}\text{P}$  の使用が可能となったため、使用実績として新たに記載されているが、総使用量としては約 20% の減少となった。

研究の面では、生化学的な新しい分析法であるキャピラリー（毛細管）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、その結果を第 22 回キャピラリー電気泳動シンポジウムにおいて発表した。

### IV. 研究業績

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 今澤正興, 小林悦子: ペプチド中セリン残基の非酵素的ラセミ化反応のキャピラリー電気泳動による分析 第 22 回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 東京, 12. 6, 2002

(管理室長 今澤 正興)

---

# 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14年10月9日に実験に供された動物の霊に対する動物慰霊祭を行い、高橋総長から動物慰霊祭の挨拶、金澤神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参列者によって献花、献杯が心を込めて行われた。本年度の委員は功刀 浩、高坂新一、山村 隆、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14年10月9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、金澤神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参列者によって献花、献杯が心を込めて行われた。本年度の委員は金子清俊、谷岡功邦(外部委員)、山村 隆、友廣雅之、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年度に新たにもうけられた。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。今年度は4月26日、5月27日、6月24日、3月20日に委員会が開催され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審議の上一部改訂された。大きな変更点は委員会構成を各部参加の形に変更した点と委員長補佐を廃止し委員長を「所長が指名し部長会が承認した者」に変更した点である。その他細則においてはクリーンエリア及び封じ込めエリアへの入出場に関して改訂がなされ利用者の利便性が高まった。本施設では既に筋ジストロフィー犬の治療実験も行われており、施設の効果的利用が進行している。

(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14年度は各月に委員会が開催され、微生物モニタリング項目の変更、鳥類及び鳥卵の取り扱い、両生類・魚類の取り扱いなどの議題が審議・承認された。施設的には放射線照射装置が更新されそれに伴って手術室・手術準備室の利用マニュアルが作成された。施設は開所後16年が経過し、建物の老朽化が進んでいるが懸案の冷温水発生装置についてはオーバーホールが実施された。なお、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。

(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：134人（昨年度：157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%減少した。その主な理由は<sup>32</sup>P および<sup>35</sup>S の使用量の減少である（別表参照）。

使用可能核種の変更等：新法令への対応および使用実績に照らし合わせ、<sup>59</sup>Fe の使用廃止、<sup>14</sup>C、<sup>131</sup>I の使用数量の減量、2号館 RI の有機廃液焼却装置の使用廃止、ガスクロマトグラフの使用廃止についての施設の軽微な変更の届出を行い、平成15年3月31日付けで承認される予定である。

## 神経研究所 R I 年間使用量（単位 MBq）

核種	本館		2号館		合計	
	平成13年度	平成14年度	平成13年度	平成14年度	平成13年度	平成14年度
<sup>32</sup> P	866.25	566.65	126.95	83.83	993.20	650.48
<sup>3</sup> H	1,243.34	1,656.30	3.59	391.06	1,246.93	2,047.36
<sup>35</sup> S	2,664.32	1,518.89	569.06	40.38	3,233.38	1,559.27
<sup>14</sup> C	17.65	72.79	0.00	44.79	17.65	117.58
<sup>51</sup> Cr	37.25	136.90	0.00	0.00	37.25	136.90
<sup>125</sup> I	68.13	1.55	0.00	0.00	68.13	1.55
<sup>46</sup> Ca	6.66	1.48	0.00	0.00	6.66	1.48
<sup>33</sup> P	0.00	8.10	0.00	0.00	0.00	8.10

## 放射線業務従事者数（年度末人数）

平成13年度	157人
平成14年度	134人

（RI 委員会委員長 高坂 新一）

## 電顕委員会

中央電顕室に平成13年度に新規導入された電子顕微鏡 FEI 社 Tecnai G-2 は通常の透過型電顕機能を備えるとともに、コンピュータトモグラフィによる3次元再構築、元素マッピング、凍結試料観察が可能で、すべての操作がコンピュータ化されデータのデジタル化が行われている。このレベルの電顕は我が国では唯一のものであり、本研究所で広く活用できるように6月19日に中央電顕室で説明会を行い30人近くの参加者があった。今後の中央電顕室の機能充実を図るため、各研究部、管理室の電顕使用に関連した研究計画の調査アンケートを行い、試料作製室等の整備を行った。中央電顕室の維持、管理は微細構造研究部の湯浅部長と小塚外来研究員が行い、特に酢酸ウラン使用に関しては中央電顕室による管理を徹底した。本年度は研究所内の6研究部、1管理室が電顕室を利用し、外部は5大学、5研究所との共同研究を行って超微形態研究を支援した。現在、上記の Tecnai G-2 とともに日立透過型 H-600、H-700 と走査型 S-430、S-700 の各電顕も稼働中で、年間のべ使用時間は900時間であった。

（電顕委員会 委員長 湯浅 茂樹）



## 平成14年度 感染実験安全委員会

平成14年度の国立精神・神経センター神経研究所 感染実験安全委員会は次のメンバーで構成された。

- 委員長：金子清俊（疾病研究第七部部长）  
委員：加茂 功（微細構造研究部室長）  
        武田伸一（遺伝子疾患治療研究部部长）  
        高橋明男（実験動物管理室室長）  
        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）  
危険防止主任者：田口文広（モデル動物開発部室長）

平成14年度に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に属する病原体である上に、本研究所では既に実験に用いることが承認されているものばかりであったため、全ての感染実験が承認された。本年度においては、外部委員の国立感染症研究所の杉山和良先生にご審議いただくことが必要である申請、すなわち当研究所において未だ使用経験のないウイルスを用いた実験の申請はなかった。

平成14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	：疾病研究第四部，診断研究部
Baculovirus	：疾病研究第四部，モデル動物開発部
Borna disease virus	：モデル動物開発部
EB virus	：疾病研究第一部，疾病研究第五部，微細構造研究部
Human adenovirus, Ad5 dlX	：疾病研究第六部，診断研究部，遺伝子疾患治療研究部，代謝研究部
Lenti viral expression system	：診断研究部
Mouse hepatitis virus	：モデル動物開発部
Retro virus	：疾病研究第四部，微細構造研究部，代謝研究部
Sindbis virus	：診断研究部
Vaccinia virus	：モデル動物開発部

引き続き、危険防止主任者の田口文広モデル動物開発研究部室長による感染実験安全講習会を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）

## 情報委員会

これまでの懸案であった研究所コンピューター委員会の規約を策定（規約参照）し、名称も情報委員会と改めた。また、IM ネットが廃止されるにともない、学術情報ネット（SINET）に加入し、1.5Mの専用回線を東京電気通信大学のSINETノードに接続した。病院LANとの接続、研究所3号館の建設にともなう研究所・病院のネットワークの再構築は重要な案件であり、セキュリティと利便性のバランスを追求したいと考えている。17年度の研究所統合を目指した運用・管理体制の整備が重要である。

（情報委員会委員長 中村 俊）

## 図書委員会

研究所図書室の規約を策定（規約参照）し、利用心得なども細則の形で整理した（細則参照）。病院の利用希望者も図書利用の研修をうけることを前提に使用を承認した。本館の収納スペースが限界にきており、来年度の製本を受け入れると、全く余地がなくなる。このため、可動書架に切り替え、収納能力を大幅に増強する必要がある。17年度の研究所統合にむけ、2号館の図書スペースが研究スペースに変更される予定であるため、そのスペースにある蔵書をどこに収納するか、センター全体での検討課題としなければならない。On line journal に対する要求はますます増加しているが、登録、維持などに関する代理店のサービス向上が必須である。今年度は代理店に対する入札説明会を行い、入札日程も早めたにも関わらず、代理店によっては納品に大幅な遅れがでている。入札のあり方などに踏み込んだ検討も必要である。

（図書委員会委員長 中村 俊）

## 組換え DNA 実験安全委員会

今年度も例年通り実験計画書が提出され、いずれも審査の上承認された。申請書を手直しし、実験計画がより明確に把握でき、記載上の問題が起こらないように改良を加えた。ウイルスベクター導入実験等の評価については、感染実験安全委員会との連携を密にし、助言をいただいている。

委員は次の通りである。中野 恵，金子清俊，木村一郎（外部委員），木村英雄，田口文広，和田圭司。

（組換え DNA 実験安全委員会委員長 木村 英雄）

## 特殊化学物質管理委員会

平成14年度に発足した委員会で、毒物、劇物、適正管理化学物質等の安全管理を円滑に行うことを目的としている。今年度は先ず、都の環境確保条例に規定されている適正管理化学物質の使用量等の届出に対応して、各部から3ヶ月おきに、使用量の届出をしていただいた。また、毒物、劇物、適正管理化学物質を統一した特殊化学物質管理簿を作成した。

委員は次の通りである。今澤正興，木村英雄，中村 俊，湯浅茂樹。

（特殊化学物質管理委員会委員長 木村 英雄）

## 雜 誌 名

1. Abstract Society & Neuroscience 1996~2002
2. Acta Neurologica Scandinavica 1967~1996
3. Acta Neuropathologica 1978~
4. Acta Physiologica Scandinavica 1988~
5. Advances in Immunology 1991~
6. Advances in Second Messenger & Phoprotein Research 1988~1966
7. Advances in Neurology 1973~
8. AIDS 1987~
9. ALZHEIMER'S RESEARCH 1997~1998
10. American J. of Anatomy 1968~1991
11. American J. of Human Genetics 1968~
12. American J. of Medical Genetics 1977~
13. American J. of Pathology 1968~
14. American J. of Pathology Part B 1999~
15. American J. of Physiology 1988~
16. Analytical Biochemistry 1968~
17. Anatomical Record 1968~1998
18. Anatomy & Embryology 1978~1998
19. Annals of Neurology 1978~
20. Annals of New York Academy of Science 1968~1998
21. Annual Review of Biochemistry 1974~
22. Annual Review of Cell Biology 1985~1994
23. Annual Review of Cell Development Biology 1995~
24. Annual Review of Genetics 1974~
25. Annual Review of Immunology 1983~
26. Annual Review of Neuroscience 1978~
27. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1984~
28. Annual Review of Physiology 1974~
29. Archives of Biochemistry & Biophysics 1968~
30. Archives of Biochemistry & Biophysics (NITRICOXIDE) 1997~2001
31. Archives of Neurology 1595~
32. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1983~
33. Archives of Virology 1986~
34. Biochemical & Biophysical Research Communication 1960~
35. Biochemical & Biophysical Research Communication Part B 1999~
36. Biochemical & Molecular Medicine 1995~1997
37. Biochemical Genetics 1987~
38. Biochemical Journal 1968~
39. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987~1994
40. Biochemical Pharmacology 1958~

41. Biochemical Society Transaction 1978~
42. Biochemistry 1962~
43. Biochemistry & Cell Biology 1987~
44. Biochemistry & Molecular Medicine 1995~1997
45. Biochemistry International 1980~1992
46. Biochemistry & Molecular Biology International 1993~1996
47. Biochimica Biophysica Acta (Bioenergetics) 1968~1998
48. Biochimica Biophysica Acta (Biomembranes) 1968~1998
49. Biochimica Biophysica Acta (Gene Structure & Expression) 1968~1998
50. Biochimica Biophysica Acta (General Subject) 1968~1998
51. Biochimica Biophysica Acta (Lipids & Lipid Metabolism) 1968~1998
52. Biochimica Biophysica Acta (Molecular Basis of Disease) 1968~1998
53. Biochimica Biophysica Acta (Molecular Cell Research) 1968~1998
54. Biochimica Biophysica Acta (Protein Structure & Molecular Enzymology) 1968~1998
55. Biochimica Biophysica Acta (Reviews on Biomembrance) 1988~1998
56. Biochimica Biophysica Acta (Reviews on Cancer) 1968~1998
57. Bio Essays 1984~
58. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1983~1996
59. Biological Mass Spectrometry 1991~1994
60. Biological Psychiatry 1969~
61. Biology of Neonate 1987~
62. Biomedical Mass Spectrometry 1974~1990
63. Biophysical Journal 1960~
64. Bioscience Reports 1983~
65. Biosis Cas Selects : 1987~1989
66. Bio Research Today Series' 1990~1991
67. Bio Techniques 1995~
68. Blood : Journal of the American Society of Haematology 1987~
69. Brain : Journal of Neurology 1968~
70. Brain & Development 1979~1990
71. Brain Pathology 1993~
72. Brain Research 1989~
73. Brain Research Bulletin 1987~
74. Brain Research Protocols 1997~
75. Brain Research Reviews 1979~
76. British Journal of Haematology 1987~1993
77. British Journal of Pharmacology 1968~
78. Cancer Research 1968~1998
79. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987~
80. Cell 1974~
81. Cell & Tissue Kinetics 1983~1990
82. Cell & Tissue Research 1978~1998

83. Cell Biochemistry & Function 1987~
84. Cell Biology International 1983~1996
85. Cell Calcium 1985~
86. Cell Differentiation & Development 1983~1990
87. Cell Motility & Cytoskeleton 1983~
88. Cell Proliferation 1991~1994
89. Cell Structure & Function 1975~2001
90. Cell Transplantation 1993~
91. Cellular & Molecular Life Science 1997~
92. Cellular & Molecular Neurobiology 1983~
93. Cellular Immunology 1970~
94. Cellular Signaling 1989~
95. Cerebral Cortex 1993~
96. Chemical Reviews 1968~1994
97. Chemical Titles 1968~1992
98. Child's Nervous System 1995~
99. Chromosoma 1986~
100. Chronobiologica 1985~1990
101. Chronobiology International 1988~1995
102. Clinica Chimica Acta 1968~1998
103. Clinical Cancer Research 1995~1998
104. Clinical & Experimental Immunology 1987~
105. Clinical Chemistry 1975~
106. Clinical Genetics 1970~
107. Clinical Immunology & Immunopathology
108. Clinical Immunology 1987~
109. Clinical Neuropathology 1983~
110. Clinical Neuropharmacology 1987~1996
111. Cognitive Brain Research 1994~
112. Cold Spring Harbour Symposium 1988~
113. Comparative Medicine 2000~
114. Computers & Biomedical Research 1987~1988
115. Cumulated Index Medicus 1968~1998
116. Current Biology 1995~
117. Current Contents (Journal) 1990~1996
118. Current Opinion in Cell Biology 1995~
119. Current Opinion in Genetics & Development 1993~
120. Current Opinion in Immunology 2000~
121. Current Opinion in Neurobiology 1993~
122. Cytobiology 1969~1979
123. Cytogenetics & Cell Genetics 1983~
124. Dementia 1995~1996

125. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997~
126. Development 1987~
127. Development, Genes and Evolution 1998~
128. Developmental Biology 1968~2001
129. Developmental Brain Research 1982~
130. Developmental Cell 2002~
131. Development Growth & Differentiation 1972~2001
132. Developmental Dynamics 1992~
133. Differentiation 1973~2000
134. Early Human Development 1993~
135. Electrophoresis 1995~1996 • 2001~
136. Electromyography & Clinical Neurophysiology 1983~1993
137. EMBO Journal 1983~
138. EMBO Reports 2001~
139. Endocrinologica Japonica 1984~1990
140. Endocrinologica Reviews 1984~1990
141. Endocrinology 1968~
142. Epilepsia 1987~1996
143. Epilepsy Research 1987~
144. European Journal of Biochemistry 1967~
145. European Journal of Cell Biology 1979~
146. European Journal of Immunology 1983~
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 & Toxicologic Pathology 1992~
153. Experimental Biology & Medicine 2001~
154. Experimental Brain Research 1966~
155. Experimental Cell Biology 1983~1989
156. Experimental Cell Research 1988~
157. Experimental Gerontology 1987~1994
158. Experimental Neurology 1959~
159. Experimental Pathology 1983~1991
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. Genes & Development 1987~
165. Genes to Cells 1996~
166. Gene Expression Patterns 2001~

167. Gene Therapy 1994~
168. Genetical Research
169. Genetics 1987~
170. Genome 1987~
171. Genome Research 2002~
172. Genomics 1987~
173. GLIA 1988~
174. Growth Factors 1988~2000
175. Handbook of Clinicale Neurology
176. Handbook of Neurochemistry 1969~1972
177. Histochemistry 1983~1994
178. Histochemistry and Cell Biology 1995~
179. Human Gene Therapy 1992~
180. Human Genetics 1964~
181. Human Immunology 1996~
182. Human Molecular Genetics 1992~
183. Human Mutation 1996~
184. I. mmunity 1995~
185. Immunochemistry 1964~1974
186. Immunogenetics 1992~
187. Immunological Reviews 1987~
188. Immunology 1968~
189. Immunology Today 1983~1999
190. In Practice 1993~1996
191. Infection & Immunity 1983~
192. International Archives of Allergy & Immunology 1987~
193. International Immunology 1995~
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. In Vitro 1983~
201. J. of Affective Disorders 1986~
202. J. of American Chemical Society 1968~
203. J. of Anatomy 1967~
204. J. of Biochemistry 1922~
205. J. of Biological Chemistry 1968~2001
206. J. of Cell Biology 1968~
207. J. of Cell Science 1966~
208. J. of Cellular Physiology 1968~1998
209. J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981~
210. J. of Chemical Neuroanatomy 1988~

211. J. of Child Neurology 1987~
212. J. of Chromatographic Science 1987~2001
213. J. of Chromatography (A) 1958~2000
214. J. of Chromatography (B) 1958~2000
215. J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 1980~1990
216. J. of Clinical Investigation 1984~
217. J. of Comparative Psychology (A) 1996~
218. J. of Comparative Psychology 1992~1994
219. J. of Comparative Neurology 1898~
221. J. of Developmental Physiology 1987~1994
222. J. of Electron Microscopy 1978~1999
223. J. of Embryology & Experimental Morphology 1986
224. J. of Experimental Medicine 1968~
225. J. of Experimental Psychology (General) 1987~1996
226. J. of Experimental Psychology (Human Perception & Performance) 1987~1996
227. J. of Experimental Psychology (Animal Behavior Process) 1987~1996
228. J. of Experimental Psychology (Learning, Memory and Cognition) 1987~1996
229. J. of Experimental Zoology 1986~1996
230. J. of General Physiology 1919~
231. J. of General Virology 1986~
232. J. of Heredity 1986~1993
233. J. of Histochemistry & Cytochemistry 1968~
234. J. of Immunological Methods 1971~
235. J. of Immunology 1968~
236. J. of Intellectual Disability Research 1992~
237. J. of Inherited Metabolic Disease 1978~
238. J. of Lipid Research 1968~
239. J. of Magnetic Resonance A 1969~
240. J. of Magnetic Resonance B 1994~1996
241. J. of Medical Genetics 1987~
242. J. of Membrane Biology 1969~
243. J. of Mental Deficiency Research 1957~1991
244. J. of Molecular Biology 1969~
245. J. of Molecular Diagnostics 1999~2001
246. J. of Molecular Neuroscience 1999~
247. J. of Morphology 1983~
248. J. of Muscle Research & Cell Motility 1983~
249. J. of National Cancer Institute 1987~
250. J. of Neural Transmission 1989~
251. J. of Neurobiology 1983~
252. J. of Neurochemistry 1968~
253. J. of Neurocytology 1983~2000



254. J. of Neurogenetics 1983~1996
255. J. of Neuroimmunology 1981~
256. J. of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1926~
257. J. of Neurological Science 1964~
258. J. of Neuropathology & Experimental Neurology 1987~
259. J. of Neurophysiology 1983~
260. J. of Neuroscience 1986~
261. J. of Neuroscience Methods 1979~
262. J. of Neuroscience Research 1983~
263. J. of Neurovirology 1996~
264. J. of Pathology 1983~
265. J. of Pediatrics 1968~1996
266. J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1967~
267. J. of Pharmacy & Phamacology 1987~1996
268. J. of Physiology 1968~
269. J. of Tissue Culture Methods 1983~1994
270. J. of Toxicology : Toxin Reviews 1987~
271. J. of Structural Biology 1990~
272. J. of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research 1968~1989
273. J. of Virology 1967~
274. Laboratory Animals 1986~
275. Laboratory Animal Science 1986~1999
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 & Cellular Biochemistry 1973~
291. Molecular & Cellular Biology 1983~
292. Molecular & Cellular Neuroscience 1990~
293. Molecular & Chemical Neuropathology 1989~1998
294. Molecular Biology of Cell 1996~
295. Molecular Biology Reports 1987~1995

296. Molecular Brain Research 1986~
297. Molecular Cell 1997~
298. Molecular Cell Biology Research Communications 1999~
299. Molecular Endocrinology 1995~
300. Molecular Genetics and Metabolism 1998~
301. Molecular Immunology 1979~
302. Molecular Medicine 2000~
303. Molecular Neurobiology 1990~
304. Molecular Pharmacology 1965~
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 Biotechnology 1997~
311. Nature Cell Biology 1999~
312. Nature Genetics 1992~
313. Nature Immunology 2000~
314. Nature Medicine 1995~
315. Nature Neuroscience 1998~
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 Archivs of Pharmacology 1985~1996
321. Neurobiology of Aging 1987~
322. Neurobiology of Disease 1997~1999
323. Neurochemical Pathology 1987~1988
324. Neurochemical Research 1976~
325. Neurochemistry International 1987~
326. Neurodegeneration 1993~1996
327. Neuroendocrinology 1987~
328. Neurogenetics 1997~2001
329. Neurological Surgery 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. Pathologie 1983~1993
347. Pathobiology 1990~1994
348. Pediatric Neurology 1987~
349. Pediatric Research 1967~
350. Peptides 1983~
351. Pflugers Archive European J. of Physiology 1948~1998
352. Pharmacological Reviews 1968~
353. Pharmacological Biochemistry & Behavior 1983~
354. Physiological Reviews 1968~
355. Physiology & Behavior 1987~
356. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1984~
357. Proceedings of Japan Academy 1944~
358. Proceedings of National Academy of Science 1968~
359. Proceedings of Royal Society of London Ser B : 1982~1992
360. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine 1987~2000
361. Progress in Neurobiology 1995~
362. Progress in Medical Virology 1965~1982
363. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1966~
364. PROTEOMICS 2002
365. Protoplasma 1989~1994
366. Psychoneuroendocrinology 1981~1990
367. Psychopharmacology 1959~
368. RAMBIOS 1986~1987
369. Regulatory Peptides 1986~
370. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986~1992
371. Revue Neurologique 1978~
372. Roux's Archives of Developmental Biology 1969~1995
373. Science 1988~
374. Second Messengers & Phosphoproteins
375. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986~1998
376. Studia Biophysica 1983~1993
377. Subcellular Biochemistry 1987~1991
378. Symposia on Quantitative Biology 2001
379. Synapse 1987~

380. Theriogenology 1986~1994
381. Tissue Antigens 1990~
382. Tissue & Cell 1983~
383. TOHOKU J. of Experimental Medicine 1984~
384. Toxicology Letters 1987~1994
385. Traffic 2001~
386. Transplantation 1987~
387. Trends in Biochemical Sciences 1976~
388. Trends in Cell Biology 1991~
389. Trends in Genetics 1985~
390. Trends in Immunology 2000~
391. Trends in Neurosciences 1983~
392. Trends in Pharmacological Science 1979~
393. Veterinary Record 1986~1996
394. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy & Histology 1947~1993
395. Virchows Archiv B : Cell Pathology 1968~1993
396. Virchows Archiv 1994~
397. Virology 1986~
398. Virus Research 1986~1996
399. イアトロス 1898~1990
400. 遺伝 1981~
401. 遺伝子医学 1999~
402. 化学 1981~
403. 科学 1981~
404. 学術雑誌総合目録 (欧文編) 1979・1988・1994
405. 細胞工学 1985~
406. 治療 1981~
407. 実験医学 1986~
408. 助成研究 1999~
409. 新・生化学実験講座 1989~
410. 神経研究の進歩 1972~
411. 神経精神薬理 1981~1997
412. 神経内科 1974~
413. 生化学 1978~
414. 生体の科学 1981~
415. 組織培養工学 1981~
416. 総合臨床 1981~
417. 続・生化学実験講座
418. 代謝 1987~1993
419. 蛋白質. 核酸. 酵素 1981~
420. 日経サイエンス 1987~
421. 日経バイオテク 1996~

- 422. 日本生理学雑誌 1978～1994
- 423. 日本薬理学雑誌 1978～1991
- 424. 脳と精神の医学 1991～1993
- 425. 脳と発達 1981～
- 426. 脳の科学 1998～
- 427. ラボラトリーアニマル 1986～1988
- 428. 臨床神経学 1971～
- 429. (和) Acta Histochemica et Cytochemica 1983～
- 430. (和) Biomedical Research 1980～
- 431. (和) Clinical Neuroscience 1983～
- 432. (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室室長に準ずるもの。
- C) 文部省大学令に基づく大学講師、又は大学卒業後5年以上の研究歴を有するもの。
- D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

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

## 4. 選 考

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

## 5. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究期間毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は6ヶ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに6ヶ月以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

## 6. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

## 7. 服 務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

## 8. 勤務時間

週30時間以内とする。

## 9. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

## 10. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

(1) その基準は下記のとおりとする。平成6年4月より

A (教授=研究部長) クラス 時給 2,885円

B (助教授=研究室長) クラス 時給 2,425円

C (講師=主任研究員) クラス 時給 2,375円

D (助手=研究員) クラス 時給 1,965円

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

(3) 食事, 厚生施設等は, 所内施設の利用を認める。

## 附 則

この要領は, 昭和61年10月1日から適用する。

この要領は, 平成2年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年4月1日に一部改正する。

この要領は, 平成4年5月1日に一部改正する。

この要領は, 平成6年4月1日に一部改正する。



## 2-A. 国立精神・神経センター神経研究所 併任研究員運営要領

### 1. 目 的

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

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

### 2. 選 考

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

### 3. 定数、任命および併任期間

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

### 4. 責任と義務

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

### 附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

## 2－B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

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

### 附 則

この内規は、昭和61年10月1日より施行する。

## 2 - C. 国立精神・神経センター神経研究所 外来研究員に関する内規

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

### 附 則

この内規は、平成元年7月1日より施行する。

## 2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

### 1. 目 的

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

### 2. 資 格

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

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

### 3. 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。

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

### 4. 定数，承認および承認期間

(1) 研究生および研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，最選考することは妨げない。

### 5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

### 6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

### 7. 責任と義務

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

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

### 8. 辞 退

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

### 9. 承認の取消

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

#### 10. 弁 済

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

#### 附 則

この内規は、昭和61年10月1日から施行する。

### 3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

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

## 4. 国立精神・神経センターにおける 精神・神経疾患研究委託費に係る運用及び評価に関する規程

### (目 的)

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

### (研究課題)

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

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

### (研究分野等)

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

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

3 病態解明研究チームは、組織横断的な研究を行う。

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

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

### (研究区分)

第4条 委託費による研究は、指定研究及び公募研究に区分する。

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

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

4 指定研究の研究課題を指定課題、公募研究の研究課題を公募課題と称する。

5 病態解明研究は公募を原則とする。

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

(研究期間)

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

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

(公募の方法等)

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

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

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

(研究班の構成員等)

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

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

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

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

三 運営委員会（第11条第1項に規定する評価部会を含む。）に属さない者

3 主任研究者の任期は、3年とする。ただし、3年を限り再任できる。

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

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

一 居住する地域又は所属する大学等による偏りが無いこと。

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

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

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

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

6 主任研究者は、研究班に必要最小限の研究協力者を置くことができる。

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

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

(研究会議)

第8条 研究会議は、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（研究班会議、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	日本橋学館大学人文経営学部教授	学識経験者
糸山泰人	東北大学医学部神経内科学教授	
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	
佐藤光源	東北福祉大学大学院教授	
末松弘行	川村学園女子大学大学院教授	
鈴木二郎	国際医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科教授	
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	
御子柴克彦	東京大学医科学研究所化学研究部教授	
桃井真里子	自治医科大学小児科学教授	
吉本高志	東北大学長	
田中慶司	厚生労働省大臣官房技術総括審議官	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	
藤井充	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	
金澤一郎	国立精神・神経センター神経研究所長	
今田寛睦	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	日本橋学館大学人文経営学部教授	学識経験者
糸山泰人	東北大学医学部神経内科学教授	
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	
島田司巳	滋賀医科大学小児科学名誉教授	
末松弘行	川村学園女子大学大学院教授	
貴邑(田中)富久子	横浜市立大学生理学第二教授	
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	
長嶋和郎	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	
桃井真里子	自治医科大学小児科学科教授	
中谷比呂樹	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	
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	
藤井充	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	
金澤一郎	国立精神・神経センター神経研究所長	
今田寛睦	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

## 7. 平成14年度精神・神経疾患研究委託費課題

課題番号	研究課題	所属及び氏名	主任研究者	委託費	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	湯浅 龍彦	千円 26,825	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学教授	中村 肇	19,425	〃
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	18,500	〃
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 精神保健研究所部長	加我 牧子	46,250	〃
12公-3	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	東京医科歯科大学大学院教授	西川 徹	37,000	〃
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	国立療養所静岡神経医療センター 副院長	藤原 建樹	18,963	継続
13指-2	統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究	国立精神・神経センター 武蔵病院副院長	浦田重治郎	21,275	〃
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院長	白倉 克之	18,500	〃
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	58,275	〃
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	9,250	〃
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	15,725	〃
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	9,250	〃
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	24,050	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	10,175	〃
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	19,425	〃
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	15,725	〃
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	45,325	〃
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	41,162	〃
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	41,625	〃
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	13,413	〃
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	11,100	〃
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	11,100	〃
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	17,112	〃
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	9,250	〃
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	19,425	〃
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	78,625	〃
	合 計			656,750	

---

国立精神センター神経研究所年報

第17号（通巻25号）平成14年度

発行 平成15年3月31日

発行者 金澤一郎

編集者 金子清俊

西野一三

印刷 有限会社新和印刷

---

国立精神センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 042 (341) 2711

---