

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第9号 (通巻17号)

平成6年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

— 1994 —

国立精神・神経センター  
神経研究所年報

第9号 (通巻17号)

平成6年度



国立精神・神経センター・神経研究所 平成7年3月24日

# 目 次

## I 神経研究所の概要

1. 概 要	1
2. 組 織 (表1)	3
3. 構 成 員 (表2)	4
4. セミナーおよび講演会 (表3)	10
5. 研究発表会 (表4)	13

## II 研究業績

1. 疾病研究第一部	17
2. 疾病研究第二部	27
3. 疾病研究第三部	39
4. 疾病研究第四部	47
5. 疾病研究第五部	51
6. 疾病研究第六部	60
7. 疾病研究第七部	70
8. 診 断 研 究 部	74
9. 微細構造研究部	80
10. 機 能 研 究 部	93
11. 代 謝 研 究 部	97
12. 免 疫 研 究 部	104
13. 遺伝子工学研究部	109
14. モデル動物開発部	115
15. 実験動物管理室	120
16. ラジオアイソトープ管理室	123

## III 委 員 会

## 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	137
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	139
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	140
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	141
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	142
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	144
4. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会運営要領	145
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	147
6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会評価部会委員	148
7. 平成6年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	149
8. 平成7年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題一覧表	150

---

# 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、精神・神経・筋の疾病と、それらの発達障害の病因や病態及びその治療法の開発のために設立され、平成6年度末をもって17年の長い年月を経た。この間、昭和61年10月1日における国立センター化という大変革はあったが、着々と整備が進み、所員一同の努力によって本研究所の基盤は確かなものとなった。

開所以来17年の間に生物学的研究手法は革命的な変貌をとげた。すなわち遺伝子を直接手にし、それを用いて直接疾病の原因を明らかにすることである。いいかえれば、病態のありようを分子レベルで理解することである。その上、近年に至ってそれらの疾患の遺伝子治療の可能性が出てきたことである。現在では、これらの考え方や手法は既に定着し、特に遺伝子疾患の多い神経難病の世界では、このような研究のアプローチは当然のことと考えられるに至っている。研究の手法の変革は一方では研究者の、他方では患者及びその家族の意識の変化をもたらした。かつて遺伝子性という言葉が社会的に禁句であった疾患においてもこの言葉は広く普通のこととして受け入れられるようになって来た。このような変化は、我々の対象とする疾患の研究を容易にして来ただけでなく、さらに高度の研究を可能として来ている。また現在までアプローチの方法が不明であった疾病をも研究可能とした。こうした動きの中で、我々の研究所の研究も進み、世界中の多くの研究所から高い評価を得ている論文も少なくない。しかしながら現在のところ疾患の理解は非常に深まったものの、その疾患が“治る”か“治らない”かという悉無律的な設問を受けた場合には、全く事情は好転しているとはいえない。我々はまだ多くの問題を解決することが要求される。

## 2. 組 織

神経研究所は所長1、部長13、管理室長2、および研究室長31、計47名の定員から成っている。ただし部長2は選考中であり、研究室長の定員の内4名は研究員として運用している。このほかに研究にとって最も重要なポストの一つである流動研究員32名がある。流動研究員は各部に原則として2名ずつ所属する研究者で、多くのものは学位取得者であって、諸外国のpostdoctoral fellowに相当する。以上からすると神経研究所の研究者は79名にすぎないことになるが、我々の研究所には外来の研究者が多く平成7年3月1日現在、併任研究員61名、客員研究員28名、外来研究員28名、研究生118名、研究見習生3名で、計238名、賃金雇のセンター研究員18名、センター研究助手30名、その他2名で50名、さらに研究雇用者21名となる。従って総計は388名の多きを数える。この中でほぼ常勤的な人数は約250名程度と考えられる。

特筆すべきは研究生のうち委託大学院学生で、修士課程10名、博士課程30名であり、定員の実に5分の4を優に越える。また外来研究員のうち新技術事業団科学技術特別研究員が6名、「さきがけ研究21」2名、(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員3名、(財)長寿科学振興財団リサーチレジデント2名なども挙げなければならない。また外国からの留学生として、新技術事業団STAフェローは5名がある。人事の動きとしては平成7年3月1日付けで前所長室秘書大関桂子が企画室へと配置換えとなり前垣圭津が所長室秘書に就任した。

## 3. 研 究 活 動

研究活動の詳細は各研究部の研究業績の欄に述べられている。多岐に渡った内容であり、内容も豊富であるので業績集を参照されたい。

## I 神経研究所の概要

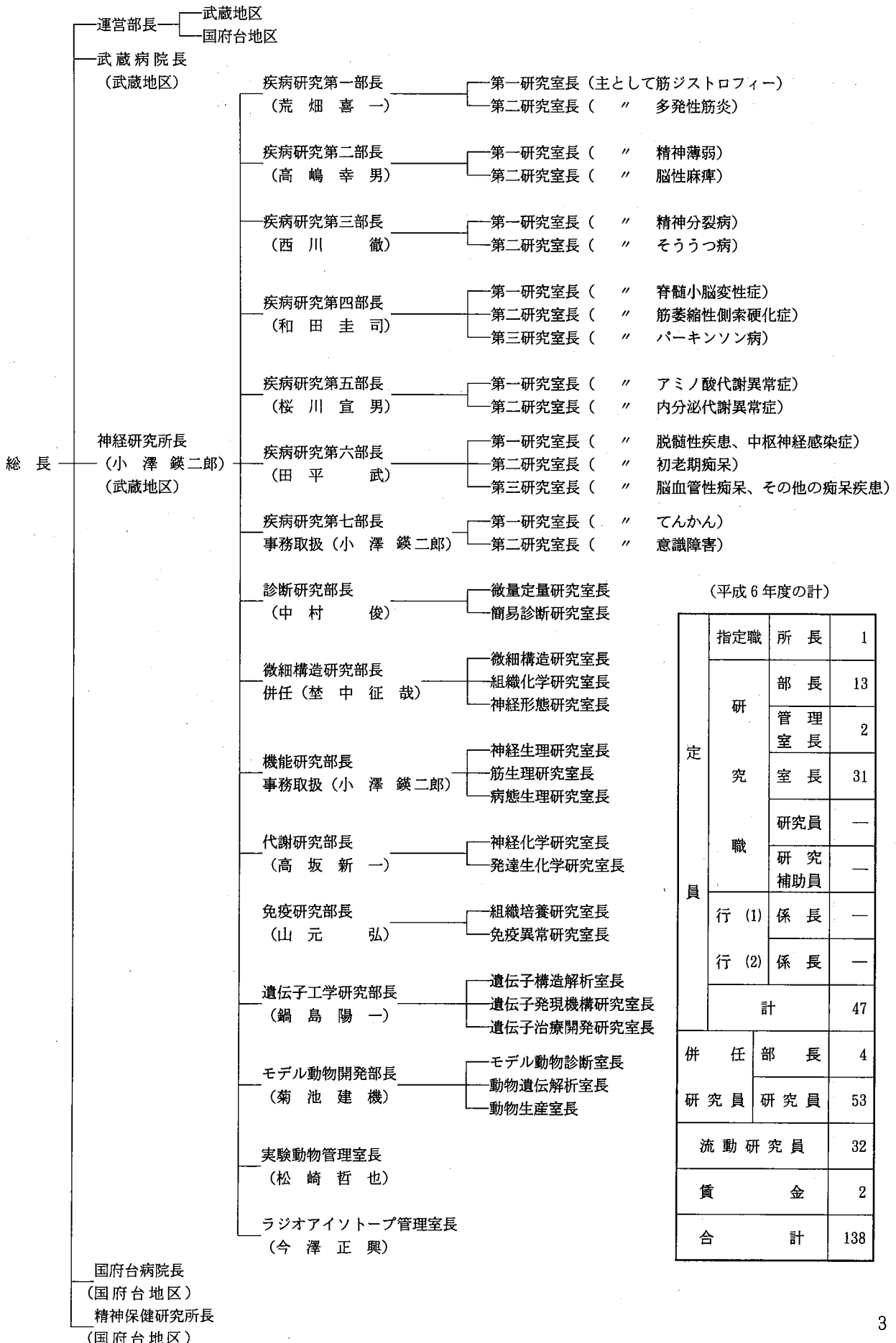
昨年「概要」で触れた脳の十年構想も着々と議論が重ねられ、神経研究所ばかりでなく、当センター全体の問題、さらに厚生省全体の方針として採否の議論がなされつつある。この計画が実行され21世紀に向けて神経研究所がさらに大きな飛躍をとげることが期待される。

本研究所は国内的にも国際的にも益々その価値を認められつつあり、本年の進展もそれに向かった着実な一歩であった。

平成7年3月末日

国立精神・神経センター神経研究所  
所 長 小澤鉄二郎

2. 国立精神・神経センター神経研究所組織 (表1)







疾病研究第二部	小沢 磯二郎 ( ~6.4/30 ) 事務取扱 徹 (西川 (6.5/1~ ) )	和 田 圭 司	疾病研究第四部
	三 国 雅 彦 ( ~6.10/31 ) 川 徹 ( ~6.4/30 ) 西 ( )	子 一 幸 瑞 光 正 田 中 口 吉 田 関	
	富 田 麗 淳 未 ( ~6.8/31 ) 海 野 麻 未 (6.9/1~7.3/31 )	啓 子 明 ) 瀨 崎 佳 ) 上 野 4/1~ 渡 浜 野 玉 (6. )	
*谷 道 子 ( 7.1/17~ )	○海 野 麻 未 ( ~6.9/30 ) ○齊 藤 和 子 ( ~6.10/31 ) ○山 崎 千 尋 ( ~6.10/31 )	子 子 子 磨 京 美 昌 多 井 内 鎌 野 ○松 木 志 陣 * * *	
中 福 荒 津 小 保 内 俊 貴 政 章 瑞 井 梶 井 ( 6.6/1~ ) 川 木 井 留 5/1~ ( ~6.12/31 ) 栄 達 康 陽 雅 史 樹 人 江 靖 ) ( 6.10/31 )	大 小 柏 ( 木 熊 野 村 池 的 富 吉 掛 ) (6.7/14~6.10/1 ) 鳴 川 寺 代 村 田 田 場 高 村 山 山 ( ~6.8/31 ) 奈 美 昌 正 政 辰 一 祐 正 明 哲 克 奈 昌 正 政 辰 一 祐 正 彦 郎 淳 樹 新 子 彦 行 樹 郎 志 心 ) 彦 郎 淳 樹 新 子 彦 行 樹 郎 志 心 ) ( 6.11/30~ )	徐 ( 竹 ( 萩 前 松 田 向 △河 ) 尾 ~6.9/30 ) 俊 仁 達 浩 隆 優 有 由 ( ~7.2/28 ) 教 良 也 巳 明 子 里 香 俊 仁 達 浩 隆 優 有 由 ( ~7.2/28 ) 教 良 也 巳 明 子 里 香 ( 志 心 )	
	有 車 小 宮 山 谷 山 橋 島 汐 田 川 国 橋 ( 高 綱 三 松 大 三 高 ) ( 7.3/20~ ) 馬 地 山 谷 山 橋 島 汐 田 川 国 橋 ( ~6.4/30 ) 邦 曉 秀 德 治 幸 清 浩 博 匡 雅 勝 正 生 樹 郎 男 彦 久 一 洋 史 子 彦 宣 ) 邦 曉 秀 德 治 幸 清 浩 博 匡 雅 勝	郭 人 井 吉 見 上 野 清 伸 隆 歟 英	
	市 岩 林 成 渡 (6.7/20~6.9/30 ) 川 間 瀬 辺 義 宏 久 績 義 伸 行 治 浩 文	小 北 田 村 健 一 郎 純 一	
	橋 ( 富 (6.9/1~ ) ) 本 篤 司 ( ~6.12/31 ) 麗	和 田 惠 津 子	

I 神経研究所の組織

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○センタ-研究助手 *センタ-研究助手	研究生 △研究見習生	併任研究員	客員研究員	外来研究員
疾病研究第四部						山西敏之 (6. 6/1~)			
疾病研究第五部	桜川 宣男	桃井野 精一 (7. 3/1~)	佐々木 征行 (~6. 7/31)	新井 幸男 (~6. 5/10) 山澤 基之 (6. 4/1~)	○松延 康子 (~7. 3/31) ○東眞 木子 (~7. 3/8) *和氣 佳桂 *川本 真 *松本 真 (6. 4/18~)	深俊己之子範毅 知弘温隆 本井市田川添笠 有石武角中江武	和充典之勲行) 澄 秀紀 征~ 井藤木谷岡木 石佐鈴峰村佐 (6. 9/26~)	青桜 木庭 継均 横山 安伸 Ronaldo A. E. Polimis (7. 2/1~)	横山 安伸 Ronaldo A. E. Polimis (7. 2/1~)
疾病研究第六部	田平 武	国高山 (7. 3/1~ 休職) 下橋村 龍慶 英吉隆		近小光 (6. 4/1~8/31) 中垣慶子 (6. 10/1~7. 3/31)	*掛田 予子 *久野 康洋 *久野 康洋 (~7. 3/30)	徹志子 高慶 (6. 9/30) 和秀 (裕) 井橋垣 (7/8~ 中山 尾雅 (7. 3/1~)	澄雄 真哲 藤口 遠北	Grazyna Michatowska-Wender (~6. 9/12)	荒木 得華 Milena Evlogieva Kozovska (~6. 9/22) 池田 幸弥 勝部 孝則 Zsolt Illis (7. 1/1~)
疾病研究第七部	小沢 鍊二郎 (事務取扱)	三 辺 義 雄		橋勝 美奈子 宏	*宮村 操子	人子二子 直奈謙洋~ 立田本田 (6. 5/15~)	男郎臣威一正博次介) 郎 樹) 俊攻雅正悌和陽賢雄) 一 浩) 川田豫野沼村田守井 木 田 田 浩) 石石伊宇大木東江福 鈴 栗 (6. 11/10~) (6. 11/10~)		黒尾 誠 (6. 9/1~)
診断研究部	中村 俊	荻服 孝成 野部 史介		菅野 純子 (7. 3/31) 新野 由子 (6. 4/1~7. 3/31) 新野 由子 (6. 6/1~)	○前川みどり (~6. 9/30) ○横田 京子 *奥田 明美 *高山 薫美	也緒史雄子 孝文康登温 藤野川野野 後△中矢吉	豊平子彦) 昌徳幸~ 山川部山 5/1~ 高前渡白 (6. 5/1~)	高橋 征三	張 (Zhang Jian ~6. 12/21) 森 李 紹 巍



I 基礎研究科の組織

部名	部長	室長	研究員	流動研究員	○ヒタ-研究員 *ヒタ-研究助手	研究見習生 △研究員	兼任研究員	客員研究員	外来研究員
代謝研究部	高坂新一	中嶋一行 (~7.1/7休職) 7.1/8復職) 久永欣哉 (~6.6/30) 今井嘉紀 (6.9/1~)		広瀬雄一 決之上誠朗 大澤郁利子 石黒麻利子 (6.4/1~10/31)	○大澤圭子 ○竹本なぎさ *(~6.11/1) *平井ふさこ (~7.3/31) ○石黒麻利子 (6.11/1~) *小野美智子 (7.3/1~)	池井康夫 服部達哉 山田英喜 伊東大介 白東大剛 (6.4/26~) (6.9/1~)	島田章則		人博紀 雅善嘉 条川井 下及今 (~6.8/31) Helena M. Haapaniemi (~6.12/31) 石川理恵子 大澤郁朗 (6.11/1~)
免疫研究部	山元弘	松田義宏	竹内保	田村浩男 (~6.9/30) 花智	○葛原幸博 (~6.4/14) ○小糸寿仁 ○宮沢原茂 *藤	中藤光紀 玉康徹 葛博幸 栗山雄 田山男 村浩 (6.6/1~) (6.10/1~)	川橋行三 村川則桂	通一栄隆 博栄昭英 川川倉 石原古矢	Marcus Wenner (6.6/1~)
遺伝子工学研究部	鍋島陽一	藤松濱子雄尋 沢文干 文崎		後藤聡 (~7.3/31) 栗崎知浩 (6.4/1~)	○鍋島曜貴 ○八神雅仁 *柳瀬部 *刑	佐藤美智子 曾高平松 高平吉秋 平吉秋 惠修 (6.7/1~) (7.1/17~)			作樹樹雄紀 英智英幹真 隅葉越野葉 江干中星干
モデル動物開発部	菊池建機	田口原文康 秋菡 (6.6/1~)		吳木佳教 (~7.3/31) 鈴徐俊 (7.3/1~)	○菊地春枝 *志昌和 *赤間スズル *根本チズル (6.5/11~)	市小原伸 養松優 中老栄 林合由 △落井久 △松井久 △松井久 (6.7/17~7/30) (6.8/15~9/10)	佐板志敏 (6.12/19~) 福智 藤倉里 利井谷 浅白水渡 (6.6/1~)	山崎一斗 男子誠仁 将扶佐里 (6.6/1~)	

実験動物管理室		松崎 哲也				○二瓶 淳香 苗 *松					
ラジオアイソトープ管理室		今澤 正興				○武市 正美 (～6.10/31) ○畑中 由利子 (6.12/1～)					
研究所長室所属						黒尾 誠 (～6.8/31) 新藤 隆行 (6.10/1～7.3/31)	新藤 隆行 (6.7/1～6.9/30)		花岡 和則		
発生工学室						花岡 美智子 (6.4/1～7.2/28)					

所長室	庶務課										大関 桂子 (～7.2/28)
事務室	第 一 課										櫻井 眞理子 藤 齊 洋子
R I 室											小林 悦子
電 頭 室											赤堀 宏 (～7.3/31)

## 4. 平成6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6年 4. 1	Irwin J. Kopin NINDS, NIH, Bethesda	Pharmacological insights into the causes and treatment of Parkinson's disease. (薬理的観点から見たパーキンソン病の病因と治療)	代謝研究部
4. 6	佐々木 隆 造 京都大学農学部食品工学科教授	神経系におけるエリスロポエチンとその受容体の発現	疾病研究第六部
4. 12	石 田 卓 夫 日本獣医畜産大学臨床病理助教授	Feline immunodeficiency virus 感染症について	疾病研究第六部
4. 15	伊 藤 啓 マインツ大学遺伝学研究所	ショウジョウバエグリア細胞の分類と同定	遺伝子工学研究部
4. 21	古 関 明 彦 千葉大学医学部高次機能研究センター免疫機能分野	脊椎骨形成における <i>Pax-1</i> の役割	疾病研究第四部
4. 28	吉 田 瑞 子 疾病研究第4部室長	Duchenne型筋ジストロフィーの骨格筋崩壊の直接原因をもとめて	セミナー委員会
5. 6	成 宮 周 京都大学医学薬理学講座	Rho P21 を介する情報伝達系	診断研究部
5. 20	Glenn Radice マサチューセッツ工科大学	Genetic analysis of cadherin function in mice	遺伝子工学研究部
6. 28	井 本 敬 二 Max-Planck Institut Heidelberg Fur Medizinische Forschung Abteilung Zellphysiologie	イオンチャンネルの分子細胞生物学	遺伝子工学研究部
6. 29	今 井 嘉 紀 代謝研究部	インターロイキン2、およびアネキシンVの神経栄養活性に関する研究	セミナー委員会
7. 13	Hartmut Wekerle Department of Neuroimmunology Max-Planck-Institute for Psychiatry, Planegg-Martinsried, Germany	The encephalitogenic T cell response in the Lewis rat: Nature of target autoantigens and generation of the T cell receptor repertoire (ルイス・ラットにおける脳炎誘起性T細胞応答: 標的抗原の性質とT細胞レパトリーの形成)	疾病研究第六部
7. 15	Frank S. Walsh Department of Experimental Pathology, United Medical and Dental Schools of Guy's and St. Thomas's Hospitals, London, UK	Second messenger pathways associated with cell adhesion mediated neurite outgrowth (細胞接着を介した神経突起伸展に関連したセカンドメッセンジャー系)	代謝研究部
7. 19	Fernando M. S. Tomé Développement, Pathologie, Régénération	Development of human fetal muscle (ヒト胎生筋の発育分化)	疾病研究第一部

年月日	講 師 ・ 所 属	演 題	担 当
7. 19	du Systeme Neuromusculaire, INSERM & CNRS, France Timothy R. Helliwell Department of Pathology, The University of Liverpool, UK	The pathology of intermedite filaments in skeletal muscle (骨格筋における中間径フィラメントの病理)	疾病研究第一部
7. 19	Mariz Vainzof Laboratório de Myopatias, Departamento de Biologica Universidade de São Paulo, Brasil	Neuromuscular disorder in Brazil (ブラジルにおける神経筋疾患の現況)	疾病研究第一部
7. 19	Uri Nudel Department of Cell Biology, Weizmann Institute of Science, Israel	Muscle and non-muscle products of the Duchenne muscular dystrophy gene (筋及び非筋細胞におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子産物)	所 長 室
7. 19	Hans H Arnold Institut Fur Biochemic und Biotechnologie Technische Universitat Braunschweig	The regulatory network controlling myogenesis in vertebrates	遺伝子工学研究部
8. 9	Ole P. Ottersen Department of Anatomy University Oslo Institute of Basic Medical Sciences Norway	Localization and synaptic handling of excitatory amino acids as revealed by specific antibodies and immunoelectron microscopy	疾病研究第三部
8. 10	丸 山 千 秋 National Eye Institute NIH, USA	新しいチャンネルタンパク質をコードする MIP 遺伝子の水晶体特異的な発現の制御	疾病研究第四部
9. 14	西 川 慶 子 神奈川歯科大学生理学教室	けいれん関連遺伝子のクローニングとその解析	遺伝子工学研究部
10. 7	Joe N. Kornegay Veterinary Medicine and Surgery, University of Missouri-Columbia	A canine model of Duchenne muscular dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデル犬について)	所 長 室
10. 24	R. Michael Blaese Clinical Gene Therapy Branch, NIH	Progress in gene therapy (遺伝子治療の進歩)	疾病研究第五部
10. 27	辻 野 精 一 Department of Neurology College of Physicians & Surgeons of Columbia University, N. Y. USA	筋糖原病の分子遺伝学	疾病研究第五部
10. 27	渡 辺 武 九州大学生体防御医学研究所感染防御部門	Bリンパ球活性化の分子機構—シグナル伝達に關与する新しい分子HSI—	免 疫 研 究 部
11. 11	山 本 雅 之 東北大学医学部第二生化学教室	転写因子群による赤血球分化制御機構	遺伝子工学研究部
11. 15	三 浦 正 幸 慶應義塾大学医学部生理学教室	細胞死遺伝子ICE/ced-3ファミリーによるアポトーシスの調節	代 謝 研 究 部



I 神経研究所の概要

年月日	講師・所属	演題	担当
12. 2	高木 康光 The Mol. Biol. Institute University of California LA, USA	ショウジョウバエをモデルとした基底膜タンパク質ラミニンの発生、分化における役割	遺伝子工学研究部
12. 6	Stephen J. Kaufman Department of Cell and Structural Biology University of Illinois at Urbana-Champaign, USA	The Structural diversity of integrins underlies their roles in skeletal muscle development (骨格筋の形成・分化過程におけるインテグリンの構造の多様性)	疾病研究第一部
平成7年 1. 24	斎藤 泉、鐘ヶ江 裕美 東京大学医科学研究所遺伝子解析施設	アデノウィルスベクター：現状と将来	疾病研究第五部
1. 25	萩原 正敏 名古屋大学医学部第三解剖学教室	核内へのcAMPおよびカルシウムシグナルの伝達機構	遺伝子工学研究部
1. 27	安保 徹 新潟大学医学部医動物・免疫学教室	T細胞の胸腺外分化	疾病研究第六部
2. 2	渡部 芳徳 南湖病院精神科	遺伝子欠損マウスを用いたてんかん研究	疾病研究第七部
3. 3	西田 栄介 京都大学ウィルス研究所	MAPキナーゼと細胞内シグナル伝達機構	診断研究部
3. 7	高橋 勝宣 東京工業大学生命理工学部	環状ADPリボースに関する研究	疾病研究第三部
3. 17	岡本 治正 工業技術院生命工学技術研究所	神経系の発生過程を制御する細胞間相互作用	疾病研究第五部
	見学 美根子 東京大学医学部脳研究施設神経生物学部門	神経系初期発生における神経誘導、形態形成過程の細胞、分子機構	疾病研究第五部
3. 28	Georg W. Kreutzberg Max-Planck-Institute for Psychiatry	Activation concept of microglia (ミクログリアの活性化の概念)	代謝研究部
3. 31	木村 英雄 The Neurobiology Laboratory The Salk Institute USA	H <sub>2</sub> Sの神経伝達修飾物質としての可能性	疾病研究第三部

- 国際セミナー 16名
- 神経研究所セミナー 21名  
(講師：研究所外)
- 所内スタッフセミナー 2名

## 5. 平成6年度 神経研究所研究発表会（第16回）（表4）

平成7年3月23日（木）～24日（金）

神経研究所本館セミナー室

平成7年3月23日（木）

13:00～13:05 開会の辞

小沢 鏝二郎 所長

13:05～13:50 モデル動物開発部

「いくつかの疾患動物の病態特性」

菊池 建機, 呉 江, 市原 信恒  
志鎌 昌子, 菊地 寿枝

「筋ジストロフィーの遺伝子治療に関する基礎的研究

—筋芽細胞注入移植法とin vivo遺伝子導入法の検討—」 萩原 康子

13:50～14:10 実験動物管理室

「トランスジェニックマウス用基準系統の作出の試み」

二瓶 淳子, 松崎 哲也,  
花岡 和則 (北里大)  
日置 恭司 (実中研)

14:10～14:55 遺伝子工学研究部

「リゾフォスファチジン酸 (LPA) とbFGFによる筋細胞の増殖と分化の制御」

吉田 松生, 藤沢 淳子, 鍋島 陽一

「シナプス間隙に局在するhikaru genki蛋白質の機能解析」

星野 幹雄, 鈴木えみ子 (東大医科研)  
鍋島 陽一, 浜 千尋

14:55～15:15 ラジオアイソトープ管理室

「キャピラリー電気泳動による薬物の分離に及ぼす有機溶媒添加の影響」

今澤 正興

15:15～15:30 休憩

15:30～16:15 免疫研究部

「Myelin-associated glycoprotein(MAG) の神経突起伸展促進作用」

松田 義宏, 小糸 寿美, 山元 弘

「T細胞機能におよぼす神経ペプチドの効果」

川村 則行 (精神保健研究所)  
田村 浩男, 山元 弘

「胸腺内T細胞初期分化に係わる胸腺上皮細胞表面分子HS9の同定」

竹内 保, 玉元 徹, 山元 弘

16:15～17:00 代謝研究部

I 神経研究所の概要

「ラット中枢神経系におけるLDL受容体関連蛋白(LRP)の発現分布」

石黒麻利子, 今井 嘉紀, 高坂 新一

「クリングル構造を持つ蛋白質の神経栄養活性」

浜之上 誠, 竹本なぎさ, 中嶋 一行  
高坂 新一

1. 肝細胞成長因子 (HGF)の神経栄養活性

浜之上 誠

2. ミクログリア由来プラスミノーゲン・in vivoにおける検討

中嶋 一行

17:00~17:45 機能研究部

「ジストロフィン結合タンパク質シントロフィン(A1)」

吉田 幹晴, Ahn, A. H. <sup>1</sup>, 山本 秀子,  
萩原 康子, Peters, M. F. <sup>2</sup>,  
Froehner, S. C. <sup>2</sup>, Kunkel, L. M. <sup>1</sup>,  
小沢 鑓二郎(<sup>1</sup>Harvard Medical School,  
<sup>2</sup>Univ. North Carolina)

「ジストロフィンのロッド部分の立体構造」

野口 悟, 鈴木 厚,  
田之倉 優 (東大)  
春山 英幸 (三共), 小沢 鑓二郎

平成7年3月24日 (金)

9:00~9:45 疾病研究第2部

「脳室周囲白質軟化の初期形成機序」

出口貴美子, 荒井 康裕, 水口 雅  
高嶋 幸男

「Lissencephaly 症候群(Miller-Dieker症候群) 遺伝子産物の同定の局在」

水口 雅, 高嶋 幸男

「アポトーシスを調節する因子Bcl-x タンパクの同定と局在」

水口 雅, 相馬 収

9:45~10:30 微細構造研究部

「核の変成・崩壊を主病変とする筋疾患」

埜中 征哉, 微細構造研究部研究者一  
同, 杉田 秀夫

「胸腺筋様細胞のサイトカイン」

加茂 功, 菊地 愛子, 岩上 登

10:30~11:15 診断研究部

「ラット中枢神経系幹細胞株における遺伝子発現の解析」

中川 康史, 金子 忠広, 中村 俊  
中福 雅人

「出芽酵母RAS遺伝子によるM期の終了の制御」

森下 卓, 中福 雅人, 中村 俊  
服部 成介

「in vivo<sup>31</sup>P/<sup>1</sup>H NMRスペクトロスコピー法によるヒト下腿三頭筋エネルギー代謝の無侵襲的研究」

矢野登志雄, 荻野 孝史

11:15~11:35 疾病研究第7部

「ラット海馬キンドリング部分発作に対するGABAグルタミン酸リセプター作動薬,  
拮抗薬の急性効果」

勝盛 宏, 三辺 義雄, 江守 賢次  
大科 京子

11:35~11:50 写真撮影

11:50~12:30 昼休み

12:30~13:15 疾病研究第6部

「多発性硬化症におけるプロテオリピッド蛋白特異的T細胞の抗原受容体の解析」

近藤 誉之, 山村 隆, 井野辺純一  
大橋 高志, 高橋 慶吉, 田平 武

「マウス神経細胞株におけるアミロイドβ蛋白の分泌とその動態」

荒木 亘, 国下 龍英, 高橋 慶吉  
池田 幸弥, 田平 武

13:15~14:00 疾病研究第5部

「Microdissection 法によるヒト染色体領域特異的プローブ作成に関する基礎研究(Ⅱ)」

横山 安伸, 中川 温子, 桜川 宣男

「ヒト羊膜細胞形質転換株の樹立と遺伝子導入および発現に関する基礎研究」

遠山 潤, 角田 弘之, 桜川 宣男

14:00~14:45 疾病研究第4部

「グルタミン酸トランスポーターの分子の実体と脳における生理的, 病態生理的役割の解明」

萩原 達也, 田中 光一, 向仲 有里  
渡瀬 啓, 和田 圭司

「グルタミン酸受容体の活性に関する分子薬理学的検討—アフリカツメガエル卵による遺  
伝子発現系での解析—」

松井 隆明, 関口 正幸, 渡瀬 啓,  
田川 優子, 河野 由香, 西川 徹,  
和田 圭司

14:45~15:00 休憩

I 神経研究所の概要

15:00~15:45 疾病研究第3部

「新規内在性物質D-セリンに関する基礎的研究」

富田 麗, 的場 政樹, 金田 小幸  
橋本 篤司, 西川 徹

「ヒト脳及び脊髄における遊離型D-セリン含量の検討」

熊代 新, 橋本 篤司, 西川 徹

15:45~16:30 疾病研究第1部

「P19 細胞の分化に伴うアミロイド前駆体蛋白mRNAのスプライシングの変化とその調節機構の解析」

塚原 俊文, 国香 尚也, 荒畑 喜一

17:00~ 懇親会

---

## II 研 究 業 績

---

## 1. 疾病研究第一部

## 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第一部は筋ジストロフィー、多発筋炎およびその他の神経・筋疾患の病因と病態機序の解明と治療法の開発を目指し、臨床医学的、分子病理学的、分子遺伝学的研究を実施している。

本年度は第8回国際神経筋学会（VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases）、（京都）を中心に当研究部の研究成果が多数発表され、この方面における一定の評価を得た。具体的には、①ホメオボックス遺伝子との関連が示唆されている顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー遺伝子のクローニングと遺伝子診断法の開発、②細胞外マトリックスの主成分であるラミニンの異常と先天性筋ジストロフィーの研究、③本邦の筋ジストロフィーに占めるadhalin欠損症の頻度に関する研究、④臨床遺伝学上の画期的な発見とされ“3塩基繰り返し配列病”である筋緊張性ジストロフィーの遺伝的異質性とミオトニンキナーゼの分子生化学的研究、⑤デュシャンヌ型筋ジストロフィーの保因者診断並びに遺伝子治療の基礎的研究、⑥細胞障害性Tーリンパ球の持つパーフォリンおよびセリンエステラーゼの骨格筋障害に果たす役割とアポトーシスの研究、⑦Emery-Dreifuss型筋ジストロフィーの遺伝子変異に関する研究等である。とりわけ、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーについては、内外から指導的研究者・臨床家を集めて7月に国際シンポジウムを開催し、研究の現況と将来への指針を明らかにする事が出来た。結果的に、このシンポジウムは1996年秋に米国NIHで次の開催が引き継がれることになった。

今年度当部における研究活動に参加したメンバーは以下の通りである。

- （部長） 荒畑喜一
- （室長） 武田伸一
- （研究員） 塚原俊文
- （客員研究員） 高木昭夫、米本恭三、寺島俊雄
- （併任研究員） 石浦章一、石原傳幸、大竹直人、佐藤 猛、春原経彦、田中主美、西宮 仁、  
藤本 学、山口 明、吉田邦広
- （流動研究員） 林由起子、宮越友子、李 濟賢、Dmitry Rudenko、宋 涙東
- （センター研究員） 後藤加奈子、古賀律子、小林 慶、篠崎文子
- （研究生） 石井亜紀子、石井弘子、奥山輝明、織茂智之、国香尚也、小泉宏隆、古城 徹、  
小林辰之、田川一彦、中尾洋子、中村昭則、永野 敦、野島美知夫、長谷麻子、  
林由起子、平澤恵理、淵脇泰介、Soo-Kyung Choi
- （外来研究員） 松田知栄

（部長 荒畑喜一）

II 研究業績

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Koga R, Nakao Y, Kurano Y, Tsukahara T, Nakamura A, Ishiura S, Nonaka I, Arahata K:  
Decreased myotonin-protein kinase in the skeletal and cardiac muscles in myotonic dystrophy.  
BBRC 202: 577-585, 1994
- 2) Hayashi YK, Mizuno Y, Yoshida M, Nonaka I, Ozawa E, Arahata K:  
The frequency of patients with 50-kd dystrophin-associated glycoprotein(50DAG or adhalin) deficiency in a muscular dystrophy patient population in Japan: Immunocytochemical analysis of 50DAG, 43DAG, dystrophin, and utrophin.  
Neurology 45: 551-554, 1995
- 3) Orimo S, Koga R, Goto K, Nakamura K, Arai M, Tamaki M, Sugita H, Nonaka I, Arahata K:  
Immunohistochemical analysis of perforin and granzyme A in inflammatory myopathies.  
Neuromusc. Disord. 4: 219-226, 1994
- 4) Ohkoshi N, Yoshizawa T, Mizusawa H, Shoji S, Toyama M, Iida K, Sugishita Y, Hamano K, Takagi A, Goto K, Arakata K:  
Malignant hyperthermia in a patient with Becker muscular dystrophy: Dystrophin analysis and caffeine contracture study.  
Neuromusc. Disord. 5: 53-58, 1995
- 5) Sahashi K, Ibi T, Suoh H, Nakao N, Tashiro M, Marui K, Arahata K, Sugita H:  
Immunostaining of dystrophin and utrophin in skeletal muscle of dystrophinopathies.  
Internal Medicine 33: 277-283, 1994
- 6) Sasagawa N, Sorimachi H, Maruyama K, Arahata K, Ishiura S, Suzuki K:  
Expression of a novel human myotonin protein kinase(MtPK) cDNA clone which encodes a protein with a thymopoietin-like domain in COS cells.  
FEBS Letters 351: 22-26, 1994
- 7) Beyenburg S, Zierz S, Arahata K, Mundegar R.R, Friedl W, Jerusalem F:  
Abnormal dystrophin expression in patients with limb girdle syndrome.  
J Neurol. 241: 210-217, 1994
- 8) Pegoraro E, Schimke R.N, Arahata K, Hayashi YK, Stern H, Marks H, Glasberg M.R, Carroll J.E, Taber J.W, Wessel H.B, Bauserman S.C, Marks W.A, Toriello H.V, Higgins J.V, Appleton S, Schwartz L, Garcia C.A, Hoffman E.P:  
Detection of new paternal dystrophin gene mutations in isolated cases of dystrophinopathy in females.  
Am. J. Hum. Genet. 54: 989-1003, 1994
- 9) Mizuno Y, Noguchi S, Yamanoto H, Yoshida M, Suzuki A, Hagiwara Y, Hayashi YK, Arahata K, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E:  
Selective defect of sarcoglycan complex in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy muscle.



BBRC 203: 979-983, 1994

- 10) Hayashi Y, Ikeda U, Ogawa T, Miyashita H, Sekiguchi H, Arahata K, Shimada K:  
Becker-type muscular dystrophy associated with hypertrophic cardiomyopathy.  
Am. Heart Journal 128: 1264-1266, 1994
- 11) Sekijima Y, Ikeda S, Katai S, Matsuda M, Hashimoto T, Haruta S, Owa M, Sakai T, Takeda S,  
Yanagisawa N:  
A case of cytoplasmic body myopathy with hypertrophic cardiomyopathy.  
Internal Medicine: 166-170, 1995
- 12) Yoshida Y, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, Hiyamuta S, Ikeda S,  
Shimizu N, Yanagisawa N:  
A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans.  
Nature Genet. 9: 267-272, 1995
- 13) Tsukahara T, Gasciato C, Helfman D.M:  
Alternative splicing of b-tropomyosin per-mRNA: Multiple cis elements can contribute to  
the use of the 5'-and 3'-splice sites of the nonmuscle/smooth muscle exon 6.  
Nucl. Acids Res. 22: 2318-2325, 1994
- 14) Odaka A, Tsukahara T, Momoi M, Momoi T:  
C-Jun inhibited the alternative splicing of neuron-specific amyloid precursor protein,  
but stimulated the non-neuron type one in P19 EC cells.  
BBRC. 206: 821-828, 1995
- 15) 竹光正和, 古賀律子, 石浦章一, 桒中征哉, 荒畑喜一, 杉田秀夫:  
mdxマウスの横隔膜, 四肢筋および筋芽細胞移植筋におけるジストロフィン関連タンパク  
臨床神経学 34: 141-156, 1994
- 16) 反町洋之, 笹川 昇, 丸山 敬, 荒畑喜一, 石浦章一, 鈴木紘一:  
Myotonic dystrophyとCTGリピート  
臨床神経学 34: 1230-1232, 1994

#### b. 著 書

- 1) 荒畑喜一:  
周期性四肢麻痺  
クリニカル・ファーマシーのための内科学, 溝口秀昭, 狩野庄吾編,  
医薬ジャーナル社, 東京, pp534-537, 1994
- 2) 荒畑喜一, 杉田秀夫:  
進行性筋ジストロフィー  
図説 分子病態学, 一瀬白帝, 鈴木宏治編, 中外医学社, 東京, pp370-379, 1995
- 3) 林 由起子, 後藤加奈子, 荒畑喜一:  
Duchenne型筋ジストロフィー  
遺伝子診断実践ガイド, 中井利昭編集代表, 中外医学社, 東京, pp44-48, 1995
- 4) 石井亜紀子, 武田伸一, 荒畑喜一:  
進行性筋ジストロフィー

## II 研究業績

クリニカル・ファーマシーのための内科学, 溝口秀昭, 狩野庄吾編  
医薬ジャーナル社, 東京, pp530-533, 1944

### c. 総 説

1) 荒畑喜一 :

生まれながらの病の治療 —進行性筋ジストロフィーをめぐって—  
化学と教育 42: 685-690, 1994

2) 武田伸一, 杉田秀夫 :

遺伝子診断の基礎—将来の展望  
Clinical Neuroscience 12: 381-383, 1994

3) 武田伸一 :

DMD遺伝子/ジストロフィンの異常と拡張型心筋症  
内科 75: 441-446, 1995

4) 塚原俊文, 荒畑喜一 :

神経疾患の遺伝子診断 Duchenne型筋ジストロフィー  
Clinical Neuroscience 12: 442-444, 1994

5) 塚原俊文, 荒畑喜一 :

デュシェンヌ型筋ジストロフィー  
現代科学 増刊 23: 55-58, 1994

6) 塚原俊文, 荒畑喜一 :

デュシェンヌ型筋ジストロフィー  
遺伝子診断と遺伝子治療, 現代化学・増刊23 村松正実・平井久丸編, 東京化学同人社, 東京,  
pp55-58, 1994

7) 石井亜紀子, 武田伸一, 荒畑喜一 :

デュシャンヌ型筋ジストロフィー/Duchenne muscular dystrophy  
実験医学 12: 121-125, 1994

8) 宮越友子, 武田伸一 :

筋の発生・分化の分子機構  
小児科臨床 47: 2439-2445, 1994

9) 林 由起子, 荒畑喜一 :

筋ジストロフィー  
検査と技術 22: 913-916, 1994

## B 学会発表

### b. 特別講演, シンポジウム

1) Arahata K :

Fukuyama congenital muscular dystrophy.  
27th ENMC Sponsored Workshop on Congenital Muscular Dystrophy.  
The Netherlands, 4.22, 1994

2) Arahata K, Lee JH :

Characterization of a tandemly repeated 3.3kb KpnI unit in the facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) gene region on chromosome 4q35.

Harvard Medical School, Children's Hospital Special Seminar, Boston, USA, 10.24, 1994

3) Arahata K, Lee JH:

Characterization of a tandemly repeated 3.3kb KpnI unit in the facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) gene region on chromosome 4q35.

MDA Workshop, on facioscapulohumeral muscular dystrophy Montreal, Canada, 10.21, 1994

4) Arahata K:

Merosin deficiency in the homozygous dysrophic dy/dy mice.

International Symposium on congenital muscular dystrophy, Tokyo, Japan, 7.7, 1994

5) Arahata K:

Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD):Immunocytochemical and genetic analyses.

International Symposium on facioscapulohumeral muscular dystrophy: Clinical and molecular genetic aspects of the disease. Kyoto, Japan, 7.10, 1994

6) Frants RR, Altherr M.R, Padberg GM, Arahata K, Lunt P.W, Griggs RC:

Facioscapulohumeral muscular dystrophy:Mapping of the gene and genetic counseling.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases Workshop, Kyoto, Japan, 7.12, 1994

7) Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, Haines J, McKenne-Yasek D, Hamida MB, Griggs R, Arahata K, Brown RH, Jr:

Linkage of Miyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) to chromosome 2p12-14.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases Surprise Box, Kyoto, Japan, 7.15, 1994

8) Takeda S:

Adenovirus and gene therapy.

Association therapie genique Franco-Japonaise, Paris, France, 3.20, 1995

9) Hayashi YK:

Laminin M (merosin) abnormality in congenital muscular dystrophy.

International Symposium on congenital muscular dystrophy, Tokyo, Japan, 7.7, 1994

10) Hirasawa E:

Membrane abnormality in Fukuyama congenital muscular dystrophy.

International Symposium on congenital muscular dystrophy, Tokyo, Japan, 7.7, 1994

11) Lee JH:

Characterization of a tandemly repeated 3.3 kb KpnI unit in the facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD) gene region on chromosome 4q35.

International Symposium on facioscapulohumeral muscular dystrophy: Clinical and molecular genetic aspects of the disease. Kyoto, Japan, 7.10, 1994

12) Lee JH:

## II 研究業績

Cloning and mapping of a very short (10-kb) EcoRI fragment associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD).

International Symposium on facioscapulohumeral muscular dystrophy: Clinical and molecular genetic aspects of the disease. Kyoto, Japan, 7.10, 1994

13) 荒畑喜一 :

筋ジストロフィー研究

第31回筋ジストロフィー全国大会 東京, 5.15, 1994

14) 荒畑喜一 :

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

第11回小児神経筋疾患懇話会 東京, 8.27, 1994

15) 荒畑喜一 :

筋ジストロフィー症の病態と遺伝子診断

久留米大学医学部特別講義 久留米, 9.12, 1994

### b. 国際学会

1) Arahata K, Orimo S, Nakahamu K, Koga R, Ishiura S, Nonaka I, Sugita H:

Molecular mechanisms of Tcell-mediated muscle fiber damage in polymyositis: Role of perforin, granzyme-A in cell death.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.11, 1994

2) Arahata K, Lee JH, Goto K, Fukunaga H, Ishihara T, Nonaka I, Sugita H:

Muscle histology of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): Is genetic heterogeneity exists for FSHD patients associated with inflammatory changes?

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.12, 1994

3) Arahata K, Nakao Y, Goto K, Nonaka I, Sugita H:

Detection of the dystrophin gene deletion using dried umbilical cord and histochemically stained muscle sections.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.12, 1994

4) Arahata K, Lee JH, Goto K, Wijmenga C, Frants R.R, Sahashi K, Nomura Y, Segawa M, Ishihara T, Tsujihata M, Matsubara S, Honke K, Nakagawa M, Mitsuyoshi I, Hamaguchi A, Inoue S, Furukawa T, Sugita H:

Application of chromosome 4q35-qter markers(p13E-11, pFR-1) for the diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.12, 1994

5) Hirasawa E, Hayashi YK, Nonaka I, Arahata K:

Membrane instability of skeletal muscle in Fukuyama congenital muscular dystrophy.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994

6) Hirasawa E, Koga R, Goto K, Hayashi YK, Mizuno Y, Sugita H, Nonaka I, Arahata K:

Detection of a 110kD dystrophin with preserved cysteine-rich and c-terminal domains in an early onset, severe muscular dystrophy patient.

The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.11, 1994

- 7) Hirasawa E, Mizuno Y, Koga R, Goto K, Ishihara T, Nonaka I, Tsukahara T, Arahata K:  
Molecular biological analysis of dystrophin-positive fibers in Duchenne muscular dystrophy.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.11, 1994
- 8) Hayashi YK, Engvall E, Hirasawa EA, Goto K, Koga R, Nonaka I, Sugita H, Arahata K:  
Abnormal localization of laminin M in Fukuyama congenital muscular dystrophy(FCMD).  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 9) Hayashi YK, Koga R, Xu H, Miyagoe Y, Goto K, Ishii H, Woo M, Lee JH, Tsukahara T, Takeda S, Nonaka I, Matsuzaki T, Sugita H, Engvall E, Arahata K:  
Laminin in animal models for muscular dystrophy: Defect of laminin M in the homozygous dystrophic dy/dy mice but normal laminin in dystrophic hamsters and chickens.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 10) Koga R, Hayashi YK, Goto K, Sugita H, Ozawa E, Nonaka I, Arahata K:  
The frequency of patients with 50kDa dystrophin-associated glycoprotein(50DAG) deficiency in a muscular dystrophy patient population.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 11) Orimo S, Ozawa E, Nonaka I, Sugita H, Arahata K:  
Immunohistochemical analysis of perforin and granzyme a in inflammatory myopathies.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 12) Nakamura A, Kojo T, Tsukahara T, Takeda S, Arahata K:  
Genetic diagnosis of myotonic muscular dystrophy: Correlation between CTG expression and serum IgG level.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 13) Ibi T, Sahashi K, Suoh H, Nakao N, Arahata K:  
Immunohistochemical demonstration of sarcolemma in normal and diseased human muscle fiber.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.11, 1994
- 14) Kojo T, Arahata K, Niijima K, Ikeguchi K, Hanyu S, Orimo S, Yoshida M:  
Response to dehydroepiandrosterone sulfate(DHA-S) in patients with Kennedy's disease.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 15) Xu H, Christmas P, Wu XR, Arahata K, Hayashi YK, Wewer U.M, Engvall E:  
M-laminin defect in the dystrophic dy/dy mouse.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 16) Nabeshima Y, Hanaoka K, Hayasaka M, Esumi E, Arahata K, Nonaka I:  
Genetic control of myogenesis: The role of myogenin in muscle development.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 17) Ii K, Ono K, Hizawa K, Kominami E, Nonaka I, Arahata K, Kawai M, Schubert W, Kakulas B.A:  
Lysosomal cysteine proteinases(Cathepsins S, H, and L) and the endogenous inhibitors (cystatins  $\alpha$  and  $\beta$ ) in the skeletal muscles in various neuromuscular diseases.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.12, 1994

## II 研究業績

- 18) Takeda S, Yoshida K, Kobayashi K, Koga R, Arahata K, Yanagisawa N, Sugita H:  
Mutations of the DMD gene and the cardiac involvement in Becker muscular dystrophy (BMD).  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.14, 1994
- 19) Ishii A, Hagiwara Y, Arahata K, Sugita H, Takeda S:  
Gene therapy for Duchenne muscle dystrophy-cationic liposome mediated transfection for mouse myogenic C2 cells.  
The VIIIth International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, Japan, 7.11, 1994

### c. 一般学会

- 1) 荒畑喜一, 後藤加奈子, 李 濟賢, 塚原俊文, 武田伸一, 杉田秀夫, 古川哲雄, 佐藤 功:  
染色体4q35-pter マーカーによる顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)の遺伝子診断(続報)  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994
- 2) 林由起子, 宮越友子, 李 濟賢, 後藤加奈子, 古賀律子, 塚原俊文, 武田伸一, 荒畑喜一:  
筋ジストロフィー発症機構に果たす細胞外マトリックスの役割  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.19, 1994
- 3) 平澤恵理, 水野美邦, 古賀律子, 桒中征哉, 荒畑喜一:  
ジストロフィン分子の高システイン及びC末端領域が保存された重症DMD症例の解析  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994
- 4) 李 濟賢, 後藤加奈子, 塚原俊文, 武田伸一, 杉田秀夫, 荒畑喜一:  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)遺伝子のクローニング  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994
- 5) 李 濟賢, 松田知栄, 後藤加奈子, 古賀律子, 塚原俊文, 荒畑喜一:  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)はHomeobox遺伝子の関連が示唆される  
第67回日本生化学大会, 大阪, 9.9, 1994
- 6) 織茂智之, 湯浅龍彦, 桒中征哉, 杉田秀夫, 荒畑喜一:  
多発筋炎における筋線維の死 —アポトーシスの関与の有無—  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 7) 吉田邦広, 柳澤信夫, 小林 慶, 武田伸一, 荒畑喜一:  
ジストロフィン異常症における心筋障害の分子遺伝学的検討  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994
- 8) 塚原俊文, 国香尚也, 荒畑喜一:  
P19細胞の分化に伴うアミロイド前駆体蛋白mRNAのスプライシングの変化  
第47回日本細胞生物学会大会, 長崎, 9.29, 1994
- 9) 塚原俊文, 平澤恵理, 荒畑喜一:  
Duchenne型筋ジストロフィーにおけるexon skipによるin-frame化  
dystrophinの出現と強制的exonskip法による治療の試み  
第17回日本生化学会大会, 大阪, 12.16, 1994
- 10) 江隅英作, 荒畑喜一, 西澤正豊, 吉田充男, 鍋島陽一:  
Gene targetingによるmyogenin機能の解析  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

- 11) 塚原俊文, 国香尚也, 荒畑喜一, 桃井 隆 :  
P19細胞の分化に伴うtrk遺伝子群の発現調節と選択的スプライシング  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 12) 石井亜紀子, 萩原康子, 荒畑喜一, 杉田秀夫, 武田伸一 :  
Duchenne型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究—カチオン性脂質を用いた培養筋細胞への遺伝子導入  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.19, 1994
- 13) 宮越友子, 小林 慶, 武田伸一 :  
心筋・骨格筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節機構  
第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 1994
- 14) 武笠 毅, 塚原俊文, 木村一郎, 桃井 隆 :  
P19細胞におけるMEBmRNA選択的スプライシングのTPAによる調節  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 15) Choi S.K, Yoon S.R, Lim S.A, Kim Y.J, Goto K, Lee J.H, Arahata K:  
Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy in Korean population.  
1994 fall scientific meeting and general assembly, Seoul: 156, 1994

### C 班会議発表

- 1) 荒畑喜一, 林由起子, 古賀律子, 永野 敦, 塚原俊文, Eva Engvall:  
メロシン・サブユニット (ラミニンM鎖) 欠損と先天性筋ジストロフィー  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究  
平成6年度班会議 東京, 12.2, 1994
- 2) 荒畑喜一, 林由起子, 水野裕司, 吉田幹晴, 埜中征哉, 小澤鏝二郎 :  
筋ジストロフィーに占めるadhalin 欠損症の頻度  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究  
平成6年度班会議 東京, 12.2, 1994
- 3) 荒畑喜一, 平林久吾, 後藤加奈子, Bejaoui K., Brown R.H Jr:  
三好型遠位型筋ジストロフィー(MDMD)の遺伝子座は2p12-14に存在する  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究  
平成6年度班会議 東京, 12.2, 1994
- 4) 荒畑喜一, 李 済賢, 後藤加奈子, 松田知栄 :  
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)遺伝子領域の構造と遺伝子診断  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究  
平成6年度班会議 東京, 12.2, 1994
- 5) 荒畑喜一, 古賀律子, 塚原俊文, 石浦章一, 倉野義裕, 埜中征哉 :  
筋緊張性ジストロフィーにおけるミオトニン・プロテインキナーゼ(MT-PK) の検討  
厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究  
平成6年度班会議 東京, 12.2, 1994
- 6) 荒畑喜一 :  
筋ジストロフィーの遺伝子解析 —研究の進捗状況—

## II 研究業績

厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー」総合班会議，東京，1.17，1995

7) 塚原俊文，国香尚也，荒畑喜一：

神経分化に伴うtrk遺伝子群の発現とNeuronおよびGliaに特異的な選択的スプライシングの実験系の確立

厚生省精神・神経疾患・高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究

平成6年度班会議 東京，1.20，1995

8) 池田修一，吉田邦広，中村昭則，柳澤信夫，林由起子，武田伸一，荒畑喜一：

心筋病変が目立つBecker型筋ジストロフィーの臨床病理学的ならびに分子生物学的研究

厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究

平成6年度班会議 東京，12.2，1994

9) 庄司進一，石井亜紀子，武田伸一，萩原康子，荒畑喜一：

Duchenne型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究

—カチオン性脂質を用いた培養筋細胞への遺伝子導入—

厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究

平成6年度班会議 東京，12.3，1994

10) 武田伸一，石井亜紀子，萩原康子，斎藤 泉：

アデノウイルスベクターを用いた骨格筋細胞に対する遺伝子導入

厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究

平成6年度班会議 東京，12.8，1994

11) 武田伸一：

筋ジストロフィーの遺伝子治療の基礎的研究

厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー」総合班会議 東京，1.17，1995

12) 武田伸一，宮越友子，小林 慶：

心筋におけるジストロフィン遺伝子の転写調節機構

文部省重点領域研究「心筋細胞分化の機能」平成6年度班会議 東京，2.4，1995

13) 林由起子：

Laminin  $\alpha 2$  鎖欠損と先天性筋ジストロフィー

厚生省精神・神経疾患「筋ジストロフィー」総合班会議 東京，1.17，1995



## 2. 疾病研究第二部

### 1. 研究部一年の歩み

当研究部は精神遅滞や脳性麻痺などの発達障害の原因・病態を解明し、予防・治療法を開発することを目的として研究している。人事面では、田中室長と水口室長は活発に研究を継続中である。常勤研究員として、加藤光広、出口貴美子、相馬収君が継続し、荒井康裕、宮脇貴史、津留陽、井合瑞江さんが新規に加わった。相馬君が年度途中に出身大学に帰る一方、田中総一郎君（小児神経レジデント）が年度後半から研究に加わった。非常勤研究員として、福水道郎、加藤俊徳、小沢浩、鈴木新、鬼本博文、佐藤雅彦、大仲功一、遠藤千晶、中川栄二、太田垣綾美、橋本政樹、小保内俊雅、柏木愉理、査星、梶井靖君が研究に参加した。併任研究員、客員研究員の方々には、外部より研究の指導と支援をしていただいた。研究助手として、熊谷昭六、堤悦子、進町子、大橋啓子、森本雅子、岡本公子、神山直美、小峰真理、岩沢和、谷道子の方々に研究を助けていただいた。

本年の主な研究は次の通りである。

1. ヒト脳の発生・発達とその障害に関する研究を継続し、胎児脳形成異常や周産期脳血管障害の病態と成因を検討し、発達過程における易障害性と出生前後の脳障害の発生機序を検討した。また、幼若脳の循環の特異性と障害機序を知るために、近赤外線分光定や画像解析を用いて検討した。
2. 脳の正常発達、脳奇形の形成、脳病変における神経細胞死の機序の解明のために、アポトーシス関連遺伝子産物の免疫組織化学的検討とDNA断片化の組織内局在の研究を行った。
3. 精神遅滞の発生機序を知るために、21番染色体遺伝子産物・ダウン症候群アミロイド蛋白の免疫組織化学的検討、奇形症候群や神経皮膚症候群の遺伝子産物の免疫化学的検討を行った。
4. 塩酸トリエンチンによる胎児毒性、すなわち低銅状態による脳障害の防止に関する検討を動物実験と培養細胞を使って行った。
5. マウスを用いて、胎児性タバコ症候群のモデルを作成し、さらにマウスモデルにおけるニコチンとエタノールとの相互作用を検討した。
6. 日本における胎児症候群の症例を追跡し、解析した。
7. 乳幼児期の急性脳症の1亜型として急性壊死性脳症という新しい概念を提唱し、その臨床病理学的研究を行った。また、溶血性尿毒症症候群における急性脳症の解明のため、家兎実験モデルを作成し、実験病理学的検討を加えた。
8. 乳幼児突然死症候群および重症心身障害児の突然死の発生機序について、呼吸調節中枢の形態学的側面から検討した。
9. 中枢神経系におけるコラーゲンの構造的発達と意義を生化学的、免疫組織化学的に研究した。

(部長 高嶋幸男)

II 研究業績

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Takashima S, Iida K, Mito T, Arima M:  
Dendritic and histochemical development and ageing in patients with Down's syndrome.  
J Intellect. Disabil. Res, 38: 265-273, 1994
- 2) Takashima S, Deguchi K, Ozawa H, Mizuguchi M:  
Vascularization in the developing fetal brain.  
Proceedings of The Fifth Fukuoka International Symposium on Perinatal Medicine, 84-88,  
1994
- 3) Tanaka H:  
Brain dysfunction in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects: experimental and  
epidemiological studies.  
Brain Damage Associated with Prenatally Environmental Factors, Proceedings of the 6th  
International Symposium on Developmental Disabilities, edited by Seki T, Tokyo, 75-83,  
1994
- 4) Mizuguchi M, Maekawa S, Kamoshita S:  
Distribution of leptomenigeal glioneuronal heterotopia in alobar holoprosencephaly.  
Arch Neurol, 51: 951-954, 1994
- 5) Mizuguchi M, Ikeda K, Asada M, Mizutani S, Kamoshita S:  
Expression of Bcl-2 protein in murine neural cells in culture.  
Brain Res, 649: 197-202, 1994
- 6) Mizuguchi M:  
Acute encephalopathy with necrosis of bilateral thalami: Clinical aspects.  
Neuropathology, 13: 327-331, 1993
- 7) Mito T, Takashima S, Becker L.E.:  
Morphological developmental delay in the brain in Down syndrome  
Neuropathology, 13: 295-299, 1993
- 8) Kamei A, Ozaki T, Takashima S:  
Monitoring of the intracranial hemodynamics and oxygenation during and after  
hyperventilation in newborn rabbits with near-infrared spectroscopy.  
Pediatr Res, 35: 334-338, 1994
- 9) Ozawa H, Nishida A, Mito T, Takashima S:  
Immunohistochemical study of ferritin-positive cells in the cerebellar cortex with  
subarachnoidal hemorrhage in neonates.  
Brain Res, 651: 345-348, 1994
- 10) Ozawa H, Nishida A, Mito T, Takashima S:  
Development of ferritin-positive cells in cerebrum of human brain.  
Pediatr Neurol, 10: 44-48, 1994
- 11) Imamura A, Kamei A, Suzuki Y, Orii T, Takashima S:

- Developmental immunohistochemistry of bifunctional protein in human brain.  
Brain Res, 640: 236-239, 1994
- 12) Imamura A, Sugai K, Watanabe S, Hamada F, Kurashige T, Takashima S:  
High intensity in the globus pallidus on proton and T<sub>2</sub>-weighted MRI in a case of dentatorubro-pallido-luysian atrophy of myoclonus epilepsy type.  
Acta Paediatr Jpn, 36: 527-530, 1994
- 13) Fukumizu M, Becker L. E., Takashima S:  
Periaqueductal microdysplasia in children with congenital aqueductal stenosis.  
Clini Neuropathol, 13: 46-52, 1994
- 14) Fukumizu M, Takashima S, Becker L. E.:  
Neuropathology and immunohistochemistry of the brain-stem in neonates with congenital hydrocephalus: comparative studies between aqueductal stenosis and Arnold-Chiari malformation.  
Acta Paediatr Jpn, 36: 472-479, 1994
- 15) Takada E, Kaneko K, Koyama N, Ogawa Y, Itoyama S, Takashima S:  
Neuropathology of an infant with Pena-Shokeir I syndrome.  
Pediatr Neurol, 10: 241-243, 1994
- 16) Ozawa H, Nishida A, Mito T, Takashima S:  
Development of ferritin-containing cells in pons and cerebrum of the human brain.  
Brain Dev, 16: 92-95, 1994
- 17) Takayama S, Iwasaki Y, Yamanouchi H, Sugai K, Takashima S, Iwasaki A:  
Characteristic clinical features in a case of fulminant subacute sclerosing panencephalitis  
Brain Dev, 16: 132-135, 1994
- 18) Hashimoto K, Takeuchi Y, Takashima S, Takeshita K:  
Morphometric evaluation of neonatal brainstem development by means of the ultrasonographic method.  
Brain Dev, 16: 202-212, 1994
- 19) Sakai T, Matsuda H, Watanabe N, Kamei A, Takashima S:  
Olivocerebellar retrograde trans-synaptic degeneration from the lateral cerebellar hemisphere to medial inferior olivary nucleus in an infant.  
Brain Dev, 16: 229-232, 1994
- 20) Kitabayashi K, Iwasaki Y, Yamanouchi H, Sugai K, Takashima S, Hanaoka S:  
Magnetic resonance imaging of choroid tuft in Dandy-Walker syndrome.  
Acta Paediatr Jpn, 36: 333-335, 1994
- 21) Kato T, Nishina M, Matsushita K, Hori E, Kato M, Takashima S:  
Developmental and pathological changes of different CHO-peaks in vitro human brain study using H-NMR spectroscopy.  
Proceedings of the Society of Magnetic Resonance, 574, 1994
- 22) Kato T, Yamanouchi H, Takashima S, Iwasaki A:

## II 研究業績

Early detection of cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis using fluid-attenuated inversion recovery MR imaging.

Proceedings of the Society of Magnetic Resonance, 545, 1994

- 23) Nakagawa E, Hirano S, Yamanouchi H, Goto Y, Nonaka I, Takashima S:  
Progressive brainstem and white matter lesions in Kearns-Sayre syndrome: a case report.  
Brain Dev, 16: 416-418, 1994
- 24) Nakagawa E, Yamanouchi H, Sakuragawa N, Takashima S:  
Vermis lesions in acute cerebellar ataxia: a sequential imaging study.  
Brain Dev, 16: 488-490, 1994
- 25) Nishida A, Misaki Y, Kuruta H, Takashima S:  
Developmental expression of copper, zinc-superoxide dismutase in human brain by chemiluminescence.  
Brain Dev, 16: 40-43, 1994
- 26) Iida K, Hirano S, Takashima S, Miyahara S:  
Developmental study of leptomenigeal glioneuronal heterotopia.  
Pediatr Neurol, 10: 295-298, 1994
- 27) Iida K, Takashima S:  
Immunohistochemical study on glial cells in brainstem with periventricular leukomalacia.  
Neuropathology, 13: 285-290, 1993
- 28) Kato M, Takashima S:  
Immunohistochemical and morphometrical development of the dorsal root ganglion as a neural crest derivative: comparison with the fetal CNS.  
Early Hum Develop, 38: 81-90, 1994
- 29) Nishimura A, Takashima S, Mito T, Becker L.E.:  
Aberrant distribution of tyrosine hydroxylase and substance P in infants with brainstem infarction.  
Acta Paediatr Jpn, 36: 355-360, 1994
- 30) Kobayashi O, Takashima S:  
Thalamic hyperdensity on CT in infantile GM<sub>1</sub>-gangliosidosis.  
Brain Dev, 16: 472-474, 1994
- 31) Suzuki A, Takashima S, Mizuguchi M, Kato M, Kunishita T, Tabira T:  
High expression on Kunitz-type protease inhibitor-containing substances in the cerebral vessels of patients with Down syndrome.  
Tohoku J Exp Med, 174: 181-187, 1994
- 32) 高島幸男, 福水道郎:  
病理: 先天性および出血後水頭症  
脳と発達 26: 216-221, 1994
- 33) 山本俊至, 浅井康一, 太田 茂, 古賀 峻, 三浦弘資, 高嶋幸男:  
低張尿, 難治性けいれんを合併したholoprosencephaly の臨床病理学的検討  
松江赤十字病院医学雑誌 6: 10-15, 1994

- 34) 工藤英明, 長 博雪, 宝道定孝, 長谷川元宏, 鈴木康之, 高嶋幸男 :  
重症心身障害児 (者) の呼吸異常時の脳血液量・酸素化モニター  
臨床モニター 5: 239-244, 1994
- 35) 西田 朗, 中村利彦, 近藤昌敏, 高橋 篤, 米山国義, 高嶋幸男 :  
接着蛋白の発現に及ぼす仮死の影響  
医学のあゆみ 171: 659-660, 1994
- 36) 土田晋也, 山中龍宏, 土田里香, 水口 雅 :  
CT上, 両側基底核に低吸収域を認めた突然死の1女児例  
小児科診療 57: 1647-1650, 1994
- 37) 亀井 淳, 尾崎健夫, 高嶋幸男 :  
新生仔過換気時のbrain hypoxia に関する実験的研究: 近赤外線分光測定装置およびレーザードップラー流量計による測定  
Brain Hypoxia 8: 13-18, 1994
- 38) 風張眞由美, 佐藤雅彦, 真銅太郎, 石館武夫, 村田晃一郎, 高嶋幸男 :  
裂脳症 (Type 1) の脳血流画像: 片側異常集積像の一例  
小児科臨床 47: 159-163, 1994
- 39) 井田博幸, 落合幸勝, 小林信一, 大橋十也, 水戸 敬, 中江陽一郎, 洲鎌盛一, 草野 薫,  
鈴木英明, 前川喜平 :  
痙攣と退行を示した5歳男児例  
小児科診療 57: 915-927, 1994

## b. 著 書

- 1) 水戸 敬, 会田道夫, 高嶋幸男 :  
核黄疸の発生機序とその病理 核黄疸の病理  
新生児黄疸のすべて, メディカ出版, 大阪, p 46-49, 1994

## c. 総 説

- 1) Takashima S, Mito T, Yamanouchi H:  
Developmental brain-stem pathology in sudden infant death syndrome.  
Acta Paedistr Jpn, 36: 317-320, 1994
- 2) Takashima S, Norman M:  
Fetal brain vulnerability and plasticity.  
Brain Pathology, 4: 309-311, 1994
- 3) Morimatsu Y, Takashima S:  
Introduction to topics in neuropathology of developmental disorders.  
Neuropathology, 13: 251, 1993
- 4) 高嶋幸男, 加藤俊徳 :  
小児神経疾患と病理, MRI  
小児科臨床 47: 29-33, 1994
- 5) 高嶋幸男 :

## II 研究業績

先天奇形

周産期医学 24:1481-1485, 1994

6) 高嶋幸男 :

周産期脳障害の形成機序と早期診断

リハビリテーション医学 31: 578-582, 1994

7) 田中晴美 :

胎児性アルコール症候群

小児科診療 Q & A, 18: 820-821, 1994

8) 加藤光広, 高嶋幸男 :

胎児・新生児仮死—最近の話題—神経病理の立場から

小児科診療 57:1725-1730, 1994

9) 平野 悟, 高嶋幸男 :

ダウン症候群における早発老化

GERONTOLOGY, 7: 63-67, 1995

10) 橋本和広, 竹内 豊, 喜田善和, 高嶋幸男 :

Preterm PROMと中枢神経系障害児

産婦人科の実際 43: 821-824, 1994

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

1) Takashima S:

Developmental morphological variation in the first 4 months of life—order and disorder.  
The 1st Asian Sleep Research Congress—Sleep in the Developing Brain, Tokyo, Jun. 15,  
1994

2) Mito T, Takashima S:

Brainstem pathology in the severely handicapped patients with sudden death.  
Japanese and Australian International Workshop Sleeping Breathing Disorders and  
Sudden Infant Death Syndrome, Tokyo, Mar. 22, 1995

3) Takashima S, Mizuguchi M, Kato T:

Cytoarchitectonic alteration of cerebral cortex in FCMD and other cortical dysplasia  
syndromes.

International Symposia of Child Neurologists—In Honor of Professor Fukuyama—Tokyo, Jul.  
8, 1994

4) Takashima S:

Vascularization in the developing fetal brain.

The Fifth Fukuoka International Symposium on Perinatal Medicine, Fukuoka, Sept. 4, 1994

5) Takashima S:

Glial and vascular development and vulnerability to leukomalacia.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sept. 19, 1994

6) Takashima S:

Cerebral hemodynamics on near-infrared spectroscopy in brain hypoxia and ischemia.

Seventh Congress of the International Child Neurology Association and First Conjoint Meeting of the Child Neurology Society and International Child Neurology Association, San Francisco, Oct. 4, 1994

- 7) 森 惟明, 高嶋幸男 :  
中枢神経系発生異常の基礎と臨床  
第34回日本先天異常学会, 高知, 7.15, 1994
- 8) 高嶋幸男 :  
乳幼児突然死症候群の脳幹発達  
基礎と臨床のための発達神経研究会公開シンポジウム ハイリスク児発達障害の成因・診断と予防, 東京, 10.29, 1994
- 9) 高嶋幸男 :  
胎児・新生児脳の発達と障害  
信州小児神経懇話会, 長野, 12.3, 1994
- 10) 高嶋幸男 :  
周生期の脳の発達と障害  
第8回埼玉小児神経懇話会, 埼玉, 2.25, 1995
- 11) 田中晴美 :  
妊産婦の喫煙とその子供—妊婦の喫煙による先天異常—  
喫煙と健康のシンポジウムにて特別講演, 主催 東京都・財団法人東京都健康推進財団, 東京, 6.1, 1994
- 12) 水口 雅 :  
先天奇形の発症病理  
第53回日本脳神経外科学会, 徳島, 10.28, 1994
- 13) 水口 雅 :  
急性壊死性脳症: 本邦固有の新しい疾患?  
第52回京滋神経セミナー, 京都, 9.30, 1994
- 14) 出口貴美子 :  
胎児・新生児の脳発達と白質軟化  
第13回日本周産期学会, 東京, 1.21, 1995
- 15) 喜田善和, 橋本和広, 長谷川久弥, 竹内 豊, 出口貴美子, 高嶋幸男 :  
胎児・新生児の頭蓋内出血と脳室周囲白質軟化  
第64回日本超音波医学会, 山口, 12.1, 1994

#### c. 国際学会

- 1) Mizuguchi M, Ikeda K, Takashima S :  
Bcl-2 protein in neural cells in culture.  
VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sept. 21, 1994
- 2) Kato T, Nishina M, Matsushita K, Hori E, Kato M, Takashima S :  
Developmental and pathological changes of defferent CHO-peaks in vitro human brain study

## II 研究業績

using H-NMR spectroscopy.

Society of Magnetic Resonance Second Meeting, San Francisco, Aug, 6-12, 1994

3) Kato T, Yamanouchi H, Takashima S, Iwasaki A:

Early detection of cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis using fluidattenuated inversion recovery MR imaging.

Society of Magnetic Resonance Second Meeting, San Francisco, Aug. 6-12, 1994

4) Kato M, Mizuguchi M, Takashima S:

Epidermal growth factor in the developing human brain.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sep. 20, 1994

5) Fukumizu M, Takashima S:

A neuropathological study on periventricular areas in the brainstem of neonatal posthemorrhagic hydrocephalus.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sep. 20, 1994

6) Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S:

Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor  $\alpha$  in neonatal leukomalacia.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sep. 20, 1994

7) Yamada M, Kakita A, Mizuguchi M, Rhee S. G., Kim S. U., Ikuta F:

Specific expression of inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase in the dendritic spines.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sep. 21, 1994

8) Otsuka N, Mizuguchi M, Aizawa T, Haga M, Sato M, Inoya H, Namba Y, Machinami R, Ikeda K:

CD38 immunoreactivity in Alzheimer's neurofibrillary tangles.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sep. 23, 1994

9) Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S, Sakuraba H, Oyanagi M:

Immunohistochemical distribution and development of protective protein in normal human brain and galactosialidosis.

VIIth International Congress of Neuropathology, Toronto, Sep. 21, 1994

10) Kato T, Yamanouchi H, Takashima S, Iwasaki A:

Early detection of cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis with fluid-attenuated, IR MR imaging.

Radiology 100 Years of Progress 80th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago, Dec. 2, 1994

## c. 一般学会

1) 田中晴美, 五十嵐広明, 仲澤向志, 猪俣賢一郎:

メンケス病モデルマウスにおける胎仔期の診断および発症防止に関する検討

第34回日本先天異常学会学術集会, 高知, 7.16, 1994

2) 田中晴美:

日本における胎児性アルコール, タバコ症候群の現状

第53回日本公衆衛生学会, 鳥取, 10.14, 1994

3) 水口 雅, 高嶋幸男, 大塚成人, 相沢貴子, 羽賀誠一, 佐藤磨人, 池田和彦:



- ラット脳におけるCD38免疫反応性  
第35回日本神経病理学会, 札幌, 6.1, 1994
- 4) 水口 雅 :  
Hemorrhagic shock and encephalopathy(HSE) と考えられた1男児例 (指定発言)  
第430回日本小児科学会東京地方会, 東京, 4.9, 1994
- 5) 水口 雅, 高嶋幸男 :  
「急性壊死性脳症」(両側視床の壊死をともなう急性脳症)の神経病理  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 6) 愛甲浩志, 佐々木征行, 須貝研司, 高嶋幸男 :  
10年以上にわたるかに歩き様歩行と発作性転倒を示した部分てんかんの1例  
第22回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 3.18, 1995
- 7) 中川栄二, 繁友憲郎, 平野 悟, 佐々木征行, 花岡 繁, 須貝研司, 高嶋幸男 :  
點頭てんかんを合併したJoubert症候群の神経生理学的検討  
第22回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 3.18, 1995
- 8) 加藤光広, 高嶋幸男, 宝道定孝, 宮原晋一 :  
Von Recklinghausen病の脳軟膜におけるアストロサイトの異所性発現  
第97回日本小児科学会, 札幌, 5.26, 1994
- 9) 大塚成人, 町並陸生, 水口 雅, 難波吉雄, 羽賀誠一, 相沢貴子, 池田研二, 山下徳男,  
池田和彦 :  
アポリポ蛋白E特異的VLDL受容体抗体によるアルツハイマー脳組織の免疫組織化学的検索  
第35回日本神経病理学会, 札幌, 5.31, 1994
- 10) 相馬 収, 水口 雅, 高嶋幸男, 佐竹 明, 伊藤孝司, 桜庭 均, 小柳清光, 生田房弘 :  
保護蛋白(protective protein)の中樞神経系分布とガラクトシアリドーシス  
第35回日本神経病理学会, 札幌, 6.1, 1994
- 11) 平野 悟, 須田真津子, 木下裕俊, 長利伸一, 花岡 繁, 高嶋幸男 :  
重症心身障害児の睡眠時呼吸障害における脳循環動態の把握—近赤外線分光測定による検討—  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 12) 平野 悟, 小沢 浩, 木下裕俊, 中川栄二, 大沼悌一, 高嶋幸男 :  
近赤外線分光測定法を用いた発作間欠期の脳循環動態の観察  
第28回日本てんかん学会, 岡山, 10.14, 1994
- 13) 岡 明, 久保田雅也, 水口 雅, 榊原洋一, 鴨下重彦 :  
免疫グロブリンおよびオレイン酸/エルカ酸療法にて改善を認めた副腎白質ジストロフィーの1例  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 14) 相馬 収, 水口 雅, 高嶋幸男, 佐竹 明, 伊藤孝司, 桜庭 均 :  
Protective proteinのヒト中樞神経系における免疫組織学的局在と発達の変化  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 15) 泉 達郎, 原健太郎, 小川昭之, 大澤真木子, 斉藤加代子, 福山幸夫, 高嶋幸男 :  
福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)患者の脳ガングリオシド(gg1)分析  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 16) 小沢 浩, 西田 朗, 水戸 敬, 高嶋幸男 :

## II 研究業績

- 小脳・橋におけるトランスフェリン陽性細胞の発達  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 17) 中川栄二, 須貝研司, 足立直人, 村岡 勲, 小柏元英, 高嶋幸男, Becker L.E. :  
局在関連てんかん症例切除脳組織の神経病理学的検討  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 18) 福水道郎, 高嶋幸男, 橋本和広, 喜田善和, 竹内 豊 :  
新生児脳室内出血後水頭症における脳幹脳室周囲の神経病理学的検討—グリア反応を中心に—  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 19) 山田恵子, 竹内 豊, 喜田善和, 橋本和広, 高嶋幸男 :  
脳室腹腔シャント術を要した新生児出血後水頭症の予後  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 20) 加藤光広, 高嶋幸男, 作田亮一 :  
片側巨大脳症の形態計測学的, 免疫組織学的検討  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 21) 太田垣綾美, 西田 朗, 高嶋幸男 :  
胎児・新生児にみられる小脳瘢痕性病変の発生時期  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 22) 出口貴美子, 飯田浩一, 高嶋幸男 :  
新生児白質軟化におけるTNF $\alpha$ の発現  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.10, 1994
- 23) 鈴木 新, 水戸 敬, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
ダウン症候群脳における $\beta$ 蛋白前駆体(APP695)の301-323残基に対する抗体KPIの免疫組織化学的発現の年齢的变化  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.10, 1994
- 24) 加藤俊徳, 舟橋満寿子, 松井 農, 鈴木康之, 岩崎章宣, 岩崎裕治, 高嶋幸男, 埜中征哉 :  
福山型先天性筋ジストロフィーにおけるFLAIR-MR imagingの使用  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.10, 1994
- 25) 花岡 繁, 高嶋幸男 :  
片麻痺に対する31P-MRSによる障害度の評価  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.10, 1994
- 26) 宮島 祐, 星加明德, 鶴田敏久, 王 傳育, 山田直人, 三輪あつみ, 窪田 豊, 根本しおり,  
荻原正明, 松野哲彦, 高嶋幸男 :  
非外傷性紡錘波昏睡の予後についての検討—急性骨髄性白血病女児例の脳病理所見と臨床脳波学的検討—  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.10, 1994
- 27) 加藤光広, 水口 雅, 高嶋幸男 :  
ヒト脳におけるheat shock protein 70の発達 —主に胎児期における発現時期と局在  
第30回日本新生児学会, 静岡, 7.18, 1994
- 28) 相馬 収, 高嶋幸男 :  
未熟脳におけるneuronal karyorrhexis

- 第30回日本新生児学会，静岡，7.18，1994
- 29) 近藤昌敏，西田 朗，加藤光広，田中総一郎，高嶋幸男：  
硫酸マグネシウムの脳梗塞形成に対する影響  
第30回日本新生児学会，静岡，7.19，1994
- 30) 出口貴美子，高嶋幸男，竹内 豊：  
出生前発症の新生児白質軟化症の病理と発生要因  
第30回日本新生児学会，静岡，7.19，1994
- 31) 喜田善和，橋本和広，長谷川久弥，竹内 豊，浅沼勝美，出口貴美子，高嶋幸男：  
脳室周囲白室軟化の頭部エコー所見と病理所見の比較検討  
第39回日本未熟児新生児学会，東京，10.29，1994
- 32) 津留 陽，高嶋幸男，竹内 豊，梶原真人，堀江 弘：  
未熟児における小脳皮質下白質軟化  
第39回日本未熟児新生児学会，東京，10.29，1994
- 33) 鬼本博文，大野 勉，平野 悟，高嶋幸男，尾崎健夫：  
幼若家兔の低酸素負荷と低血糖におけるチトクロームの変化—近赤外線分光装置による測定  
第39回日本未熟児新生児学会，東京，10.29，1994
- 34) 小保内俊雅，竹内 豊，浅沼勝美，堀江 弘，西田 朗，高嶋幸男：  
新生児期における突然死児の脳病理学的検討  
第39回日本未熟児新生児学会，東京，10.29，1994
- 35) 小保内俊雅，竹内 豊，浅沼勝美，堀江 弘，西田 朗，高嶋幸男：  
新生児期における突然死児の脳病理学的検討  
第1回日本乳幼児突然死症候群（SIDS）研究会，東京，2.4，1995
- 36) 宮脇貴史，相馬 収，水口 雅，高嶋幸男，鈴木康之：  
Peroxisomal integral membrane proteinのヒト脳における発達的变化  
第39回日本未熟児新生児学会，東京，10.29，1994
- 37) 相馬 収，高嶋幸男：  
新生児脳低酸素性虚血性脳症におけるDNA断片化の観察  
第39回日本未熟児新生児学会，東京，10.29，1994
- 38) 鴨下信彦，北浦次郎，米沢美保子，三木裕子，水口 雅，榊原洋一，鴨下重彦，高戸 毅，  
高島敬忠：  
脳葉型全前脳胞症の1例  
第429回日本小児科学会東京地方会，東京，3.12，1994

### C 班会議発表

- 1) 岩崎康夫，高嶋幸男：  
新生児脳室内出血後水頭症  
厚生省特定疾患・難治性水頭症調査研究班  
平成6年度班会議，東京，8.6，1994
- 2) 高嶋幸男，相馬 収，加藤光広，出口貴美子，水口 雅：  
新生児低酸素性虚血性脳症における神経細胞壊死の発症機序に関する研究

## II. 研究業績

- 厚生省精神・神経疾患・胎児・新生児脳障害の発症機序と予防に関する開発的研究班  
平成6年度班会議，東京，12.9，1994
- 3) 水戸 敬，高嶋幸男：  
重症心身障害児突然死例の延髄におけるサブスタンスPの発現  
厚生省精神・神経疾患・重症心身障害児の病態・長期予後の機能改善に関する研究班  
平成6年度班会議，東京，12.14，1994
- 4) 福水道郎，高嶋幸男：  
新生児脳室内出血後水頭症の脳幹障害に関する研究  
厚生省特定疾患・難治性水頭症調査研究班  
平成6年度班会議，東京，1.7，1995
- 5) 高嶋幸男，平野 悟，金子断行：  
呼吸理学療法の影響に関する検討  
厚生省心身障害・心身障害児（者）の医療療育に関する総合的研究  
脳性麻痺児（者）の治療およびリハビリテーションに関する研究班  
平成6年度班会議，東京，2.18，1995
- 6) 田中晴美，今井正二：  
母体外因による脳形成障害の発生と防止に関する研究  
2. 妊婦母体投与塩酸トリエンチンおよびニコチン  
厚生省精神・神経疾患・脳形成障害の成因と予防に関する研究班  
平成6年度班会議，東京，12.15，1994
- 7) 大塚成人，町並陸生，水口 雅，難波吉雄，羽賀誠一，相沢貴子，植木 彰，山本徳男，池田和彦：  
アルツハイマー病脳におけるアポリポ蛋白E受容体の免疫組織化学的研究  
厚生省長寿科学総合研究老年分野（痴呆関係班）  
平成6年度班会議，東京，2.6，1995
- 8) 荒井康裕，水口 雅，高嶋幸男：  
ダウン症候群における早期老化に関する研究：脳発達と加齢に伴うアポリポ蛋白Eの発現  
厚生省長寿科学・早期老化の遺伝的，生物学的研究班  
平成6年度班会議，東京，1.27，1995
- 9) 水戸 敬，高嶋幸男：  
重症心身障害児突然死例の延髄におけるサブスタンスPの発現  
厚生省精神・神経疾患・重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究班  
平成6年度班会議，東京，12.14，1994

### 3. 疾病研究第三部

#### 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第三部は、精神分裂症、躁うつ病などの機能性精神病の原因および病態を分子レベルで解明し、新しい治療・予防法を開発することを目標としている。平成4年7月より、長らく研究所長が部長事務取り扱いとして指揮をとってきたが、本年度5月1日付けで西川が部長に昇任し、新しい体制で研究を進めることになった。また、11月1日付けで三國室長が群馬大学医学部精神医学教室に助教授として栄転したのをはじめ、大幅な人事異動があった。8月には研究生の木寺君が奈良県立医科大学精神科に帰学し、11月から斉藤・山崎両センター研究員が埼玉医科大学精神科および生化学工業にそれぞれ転出した。さらに12月をもって岡研究補助員が退職し、さきがけ21特別研究員として3年間の任期を終えた橋本外来研究員が1月より工業技術院に転出した。このほか、富田（流動研究員、9月より科学技術特別研究員）、柏（研究生、9月より流動研究員）、海野（センター研究員、10月より流動研究員）、熊代・野村・大嶋・村田・的場・掛山（10月より）の各研究生、ならびに金田・栗田・黒田の各研究補助員が、常勤的に研究活動を行った。平成6年度の主要研究テーマとその成果は、以下の通りである。

#### [1] 精神分裂病の薬理生化学的研究

##### 1) 精神分裂病における脳内興奮性アミノ酸伝達異常に関する研究

c-fos 遺伝子の発現を指標として、フェンサイクリジンなどの分裂病様症状を引き起こすNMDA型興奮性アミノ酸受容体遮断薬が各脳部位の神経活動に与える影響を明らかにし、その作用に拮抗する物質の検索を行った。

##### 2) 内在性D-セリンの機能および代謝の解明

我々は、NMDA受容体のグリシン調節部位を刺激するD-セリンが、分裂病様症状発現薬であるフェンサイクリジンやメトアンフェタミンの作用に拮抗することや、脳選択的でNMDA受容体と類似した分布を示す内在性物質であることを報告してきた。本年度はさらに、脳において神経活動に非依存的な細胞外液中への放出がある、高い取り込み活性が脳選択的に存在する、NMDA受容体のグリシン調節部位以外にも結合部位があるなどの新知見を得た。

##### 3) 中枢刺激薬によって引き起こされる逆耐性現象の分子機構の解明

分裂病様症状発現薬であるメトアンフェタミンやコカインによって生ずる逆耐性現象をモデルとして、分裂病の発症と再発の分子機構の検討を継続した。逆耐性現象が成立し始める発達時期の前後で、直早期遺伝子の発現パターンの変化を明らかにし、differential display法による逆耐性現象関連遺伝子の検索を始めた。

#### [2] 躁うつ病の薬理生化学的研究

##### 1) 躁うつ病における脳内セロトニン伝達異常に関する研究

うつ病患者の脳および血小板や抗うつ薬の投与後には、セロトニンの受容体が変わることが知られている。そこで、AtT-20細胞やセロトニン1A型受容体を強制発現させたC6グリオーマ細胞を用いて、セロトニン1Aおよび2型受容体機能の調節機序を解析した。

##### 2) 新しいうつ病モデル動物の開発

胎生期に生理食塩水を皮下投与した動物では、成熟期において、脳内セロトニン代謝に加え、ストレスに対する行動反応や視床下部一下垂体—副腎系の反応の変化が認められることを明らかにし、うつ病の新しい研究モデルとして有用性を示唆した。

(部長 西川 徹)

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Tanii Y, Nishikawa T, Hashimoto A, Takahashi K:  
Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat  
J Pharmacol Exp Ther, 269: 1040-1048, 1994
- 2) Nishijima K, Kashiwa A, Nishikawa T:  
Preferential stimulation of extracellular release of dopamine in rat frontal cortex to striatum following competitive inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor.  
J Neurochem, 63: 375-378, 1994
- 3) Umino A, Nishikawa T, Takahashi K:  
Methamphetamine-induced nuclear c-Fos in rat brain regions.  
Neurochem Int, 26: 85-90, 1995
- 4) Shinno H, Mikuni M, Saitoh K, Tomita U, Yamawaki S, Takahashi K:  
Metabotropic glutamate receptor in C6BU-1 glioma cell has NMDA receptor-ion channel complex-like properties and interacts with serotonin-2 receptor-stimulated signal transduction.  
J Neurochem, 63: 1346-1353, 1994
- 5) Ogawa T, Mikuni M, Kuroda Y, Muneoka K, Mori K, Takahashi K:  
Periodic maternal deprivation alters stress response in adult offspring: Potentiates the negative feedback regulation of restraint stress-induced adrenocortical response and reduces the frequencies of open field-induced behaviors.  
Pharmacol Biochem Behav, 49: 961-967, 1994
- 6) Ogawa T, Mikuni M, Kuroda Y, Muneoka K, Mori K, Takahashi K:  
Effects of the altered serotonergic signalling by neonatal treatment with 5, 7-dihydroxytryptamine, ritanserin or clomipramine on the adrenocortical stress response and the glucocorticoid receptor binding in the hippocampus in adult rats.  
J Neural Transm, 96: 113-123, 1994
- 7) Takeuchi Y, Takahashi K:  
Circadian variations of amino acid content of suprachiasmatic nucleus in rats.  
Neurosci Lett, 178: 275-278, 1994

##### b. 著書

- 1) 西川 徹, 海野麻未, 柏 淳:  
分裂病の再発と神経伝達異常  
精神医学レビューNo.12「精神分裂病の再発」(太田龍彦編)  
ライフサイエンス, 東京, pp.81-83, 1994
- 2) 岩間久行, 西川 徹:  
慢性期病像の治療反応性

3. 精神薬理「精神科症例集2, 精神分裂病II - 主に病因・病態編の立場から」  
中山書店, 東京, pp.145-167, 1994

3) 西川 徹 :

分裂病と興奮性アミノ酸伝達異常

精神医学レビュー 別巻「21世紀に向けて精神分裂病を考える」(融 道男・大森健一編)

ライフサイエンス, 東京, pp.26-37, 1994

4) Nishikawa T, Hashimoto A, Tani Y, Umino A, Kashiwa A, Kumashiro S, Nishijima K, Oka T, Shirayama Y, Takahashi K :

Disturbed neurotransmission via the N-methyl-D-aspartate receptor and schizophrenia:

In The Biology of Schizophrenia (eds. T. Moroji and K. Yamamoto)

Development of Psychiatry Series, Elsevier, Amsterdam, pp.197-207, 1994

5) 三国雅彦 :

「発達期における向精神薬の作用機序と適応」

発達障害医学の進歩 No.6 (有馬正高, 熊谷公明, 原 仁編)

診断と治療社, 東京, pp80-89, 1994

6) 三国雅彦, 小川哲郎, 宗岡克政, 木寺克樹, 斉藤和子, 山崎千尋, 高橋靖久 :

「成育環境刺激が及ぼす視床下部-下垂体-副腎皮質系のストレス反応性への影響 —うつ病態モデル動物の作製をめざして—」

Upjohn Symposium Vol.8, Anxiety Disorders/Mood Disorders, Upjohn, pp3-12, 東京, 1995

7) Takahashi K, Okawa M, Shirakawa S :

Therapeutic effect of methylcobalamin and bright light on patients with sleep-wake rhythm disorders.

In Evolution of Circadian Clock(Eds)Hiroshige T, Honma K, Hokkaido University Press, Sapporo pp.359-382, 1994

c. 総 説

1) 西川 徹 :

神経化学から

特別企画/分裂病の現在「I - 精神分裂病の本態に迫る」

こころの科学 60:29-34, 1995

2) 三国雅彦 :

不安の制御物質とその神経回路網

脳と精神の医学 5:253-261, 1994

3) 石川俊男, 三国雅彦 :

ストレスの疾病の関連に関する心理社会学的研究と生物学的ストレス研究との接点を求めて

—第3回合同シンポジウム総括

脳と精神の医学 5:191-196, 1994

4) 高橋清久 :

老化と生体リズム異常

Advances in aging and health research 1994, 45-57, 1995

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishikawa T, Umino A, Oshima A, Nomura N, Murata M, Takahashi K:  
Developmental changes in methamphetamine-induced c-fos expression in rat brain.  
Symposium: Non-Dopaminergic Neurochemistry of Amphetamine-Like Stimulants  
XIXth C. I. N. P Congress, Washington D. C., Jun 27-Jul 1, 1994
- 2) Matsui T, Sekiguchi M, Hashimoto A, Tomita U, Nishikawa T, Wada K:  
D-Serine: a candidate of an endogenous potentiator of the NMDA receptor  
The Ninth Rinshoken International Conference, Tokyo, 11.28-30, 1994
- 3) 西川 徹, 橋本篤司, 富田 麗, 能代 新, 的場政樹, 岡 高恵, 金田小幸, 松井隆明, 関口正幸, 和田圭司:  
脳内D-セリンの機能と局在  
シンポジウム「新しい中枢神経活性物質の薬理学の進歩」  
第68回日本薬理学会年会, 名古屋, 3.26, 1995
- 4) Mikuni M, Muneoka K, Kitera K, Saitoh K, Ogawa T, Takahashi K:  
Neonatal and prenatal stresses alter hypothalamo-pituitary-adrenal responses to stressful stimuli in adulthood.  
Symposium: Strategies for the Study of the Disinhibition of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Affective Disorders, Using Transgenic Animal and Perinatal Stress Models.  
XIXth C. I. N. P Congress, Washington D. C., Jul 1, 1994
- 5) Mikuni M, Saitoh K, Kitera K, Yamazaki C, Ogawa T, Takahashi K:  
Glucocorticoid and serotonin-2 receptor function: Implications for affective disorder.  
Symposium: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Psychopathology: Basic and Clinical Aspects.  
25th Congress of International Society of Psychoneuroendocrinology, Seattle, U. S. A., Aug 14-18, 1994
- 6) Mikuni M, Kitera K, Saitoh K, Yamazaki C, Watanabe Y, Takahashi K:  
Differential effects of prenatal stressful stimuli on hypothalamo-pituitary-adrenal response to stress in adult offspring.  
Workshop: Neural Control of Stress Responses  
2nd International Congress of Pathophysiology, Kyoto, Nov 19-24, 1994
- 7) 三国雅彦:  
脳内におけるストレス脆弱性の生化学的基盤の解明をめざして  
「脳研究に関する最近の知見」  
第35回日本心身医学会, 千葉, 6.3, 1994
- 8) 三国雅彦:  
ストレスと学習: 母胎ストレスの仔に対する可塑的变化  
シンポジウム: 神経・免疫・内分泌ネットワークとストレス



第11回日本疾患モデル動物学会, 仙台, 11.18-19, 1994

- 9) 三国雅彦, 斉藤和子, 渡辺義文, 木寺克樹, 山崎千尋, 小川哲郎, 宗岡克政, 高橋清久:  
 生育環境ストレスによる神経系の発達に伴う可塑的变化: 下垂体-副腎皮質系のストレス反応に対するフィードバック系の過抑制と脱抑制  
 シンポジウム: 感情障害

第17回日本生物学的精神医学会, 山形, 3.30-4.1, 1995

- 10) Takahashi K, Okawa M, Shirakawa S:  
 Double blind test of methylcobalamin and bright light treatment in patients with sleep-wake rhythm disorders.  
 Symposium: Recent Advances in Rhythm Disorder Research  
 XIXth C. I. N. P Congress, Washington D. C., Jul 1, 1994
- 11) 高橋清久:  
 ストレスと生体リズム  
 日本疾患モデル動物学会シンポジウム, 仙台, 11.18, 1994

#### b. 国際学会

- 1) Shirayama Y, Nishikawa T, Takahashi K:  
 Non-competitive inhibition by desipramine, propranolol and alprenolol of [3H]1, 3-di-o-tolylguanidine(DTG)-defined sigma binding sites in rat brain.  
 24th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, Nov 13-18, 1994
- 2) Oshima A, Kashiwa A, Murata M, Nishikawa T, Machiyama, Y:  
 Developmental change in pentylentetrazol-induced c-fos mRNA expression in the rat brain  
 24th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, Nov 13-18, 1994
- 3) Hashimoto A, Oka T, Nishikawa T:  
 Extracellular level of endogenous free D-serine in rat brain as assessed by in vivo microdialysis.  
 International Academy for Biomedical and Drug Research, Tokyo, Oct 3-Nov 2, 1994
- 4) Kumashiro S, Hashimoto A, Nishikawa T:  
 Distribution of free D-serine in post-mortem human central nervous system  
 24th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, Nov 13-18, 1994
- 5) Saito K, Mikuni M, Kitera K, Muneoka M, Yamazaki C, Takahashi K:  
 Prenatal stress potentiates corticosterone secretion induced by conditioned fear stress in adult offspring.  
 25th Congress of International Society of Psychoneuroendocrinology, Seattle, U.S.A.,  
 Aug 14-19, 1994
- 6) Kitera K, Mikuni M, Saitoh K, Muneoka M, Yamazaki C, Takahashi K:  
 Animal model of depressive disorder, using prenatal stress.  
 25th Congress of International Society of Psychoneuroendocrinology, Seattle, U.S.A.,  
 Aug 14-18, 1994
- 7) Shinno H, Mikuni M, Saitoh K, Tomita U, Yamawaki S, Takahashi K:

## II 研究業績

2-Amino-5-phosphonovalerate (APV) potentiates serotonin-2 receptor-mediated signalling in C6BU-1 cell and AtT-20cell.

24th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, Nov 13-18, 1994

### 8) Arima K, Takahashi K:

Tau-immunoreactive neuronal inclusions in the suprachiasmatic nucleus in neurodegenerative diseases.

1st Meeting of the Asian Sleep Research Society, Tokyo, 6.15, 1994

### 9) Nomura N, Takahashi K:

Effect of aging on biological rhythm in rats.

1st Meeting of the Asian Sleep Research Society, Tokyo, 6.15, 1994

## c. 一般学会

### 1) 橋本篤司, 岡 高恵, 西川 徹:

遊離型D-セリンのラット脳内透析法による検討

第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.8, 1994

### 2) 能代 新, 西川 徹:

ラット海馬におけるMK-801投与によるアミノ酸含量の変化

第18回日本神経科学学会, 東京, 12.6-8, 1994

### 3) 海野麻未, 野村奈美子, 西川 徹:

幼若および成熟ラットの脳における精神異常発現薬投与後のc-Fos様免疫反応の分布

第18回日本神経科学学会, 東京, 12.6-8, 1994

### 4) 松井隆明, 関口正幸, 橋本篤司, 富田 麗, 西川 徹, 和田圭司:

D-SerineによるNMDA受容体の活性に関する薬理的検討—アフリカツメガエル卵による遺伝子発現系での解析

第18回日本神経科学学会, 東京, 12.7, 1994

### 5) 山崎千尋, 三国雅彦, 斉藤和子, 木寺克樹, 高橋清久:

コルチコステロン投与による脳内AP-1結合活性の増強

第18回日本神経科学学会, 東京, 12.7, 1994

### 6) 木寺克樹, 三国雅彦, 斉藤和子, 宗岡克政, 山崎千尋, 井川玄朗, 高橋清久:

胎生期ストレスによるうつ病態モデルの作製

第18回日本神経科学学会, 東京, 12.7, 1994

### 7) 宗岡克政, 三国雅彦, 高橋清久:

胎生期デキサメサゾン投与がもたらす成熟後の行動および視床下部—下垂体—副腎皮質系への影響: 性差を含めた検討

第18回日本神経科学学会, 東京, 12.6, 1994

### 8) 野村奈美子, 高橋清久:

老齢ラットの時間生物学的特性

第1回時間生物学会東京, 10.1, 1994

## d. その他

- 1) 西川 徹 :  
覚醒剤・コカイン精神疾患の生物学  
第8回薬物依存臨床医師研修会, 市川, 10.26, 1994
- 2) 西川 徹 :  
ニューロラボについて  
第4回宇宙環境精神医学研究会, 東京, 11.19, 1994
- 3) 西川 徹 :  
興奮性アミノ酸と精神分裂病  
モレキュラーブレインサイエンス研究委員会第8回定例会, 東京, 6.24, 1994
- 4) 木寺克樹, 三国雅彦, 斉藤和子, 山崎千尋, 高橋清久 :  
胎生期ストレスによるうつ病態モデルの作製  
第13回躁うつ病薬理・生化学的研究懇話会, 東京, 5.19, 1994
- 5) 西川 徹 :  
前頭葉のドーパミン伝達の調節機構  
平成6年度生理学研究所研究会「中枢神経系と末梢におけるセロトニンおよびそれに関するモノアミンの役割」, 岡崎, 6.2, 1994
- 6) 三国雅彦 :  
胎生期ストレス負荷を用いて作製したうつ病態モデル動物におけるセロトニン神経伝達並びに受容体機能の変動  
平成6年度生理学研究所研究会「中枢神経系と末梢におけるセロトニンおよびそれに関するモノアミンの役割」, 岡崎, 6.1, 1994
- 7) 三国雅彦 :  
うつ病と病態と抗うつ薬の奏功機序  
第4回栃木, 脳と心の科学研究会, 栃木, 6.11, 1994

## C 班会議発表

- 1) 西川 徹, 橋本篤司, 海野麻未, 富田 麗, 能代 新, 岩間久行, 的場政樹, 岡 高恵, 野村奈美子 :  
NMDA受容体アゴニストおよびアンタゴニストの脳内情報伝達ならびに行動に対する作用  
厚生省精神・神経疾患研究委託費・精神分裂病の病態生理に関する基礎的, 臨床的研究班  
平成6年度研究報告会, 東京, 12.16, 1994
- 2) 西川 徹, 海野麻未, 柏 淳, 野村奈美子, 大嶋明彦, 村田昌彦 :  
遺伝子発現を指標とした依存性薬物に応答する神経回路の研究  
厚生省精神・神経疾患研究委託費・精神作用物質性精神障害に関する研究班  
平成6年度研究報告会, 東京, 12.16, 1994
- 3) 柏 淳, 海野麻未, 野村奈美子, 大嶋明彦, 村田昌彦, 西川 徹 :  
Methamphetamineおよびcocaine投与ラットにおける脳内c-fos遺伝子発現の生後発達による変化  
厚生科学研究費補助金(麻薬等対策総合研究事業)・薬物依存における脳性障害発現機序に関する研究班

## II 研究業績

平成5年度研究報告会, 仙台, 4.8, 1994

4) 柏 淳, 海野麻未, 野村奈美子, 大嶋明彦, 村田昌彦, 西嶋康一, 西川 徹 :

依存性薬物による脳内神経回路の障害に関する分子薬理学的研究

厚生科学研究費補助金(麻薬等対策総合研究事業)・薬物依存における脳性障害発現機序に関する研究班

平成6年度研究報告会, 仙台, 2.17, 1995

5) 三国雅彦, 斉藤和子, 渡辺義文, 木寺克樹, 山崎千尋 :

胎生期ストレス処置を用いて作製したストレス誘発性下垂体-副腎皮質系反応に対するフィードバック系の過抑制モデルに関する神経科学的研究

厚生省精神・神経疾患研究委託費・感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究班

平成6年度研究報告会, 仙台, 12.15, 1994

## 4. 疾病研究第四部

### 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第4部では神経変性疾患の発症にまつわる基本原理を分子レベルで解明し、革新的治療法を開発することを目標に行っている。昨年までのメンバーに引き続き、今年度は流動研究員の玉野上君、研究生の山西君（近畿大学大学院生）、田川さん、向仲さん（いずれも早稲田大学大学院生）、研究見習い生の河野さん（早稲田大学学生）が加わった。平均年齢も若返り、また女性陣が増えたこともあって華やかさが漂った一年であった。夏には一泊旅行が実現し、誕生会が定期的に行われるなど部員の親睦も深まった。また渡瀬君、前野君がそれぞれ良き伴侶を得るなど明るい話題も多かった。このようないい雰囲気の中で和田の統括のもと以下の研究が進行した。

1) 遺伝性神経変性疾患の病因遺伝子の単離：神経軸索変性モデル動物を主な材料に病態生理学的研究並びに原因遺伝子の分子遺伝学的、免疫学的検索を徐君（研究生）、山西君が中心になり玉野上君、田川さん、松井（京）センター研究員、田中室長が補佐をする形で行った。特に遺伝子連鎖解析では、目的の遺伝子まであと0.4cMに迫る結果を得ることが出来た。なお、徐君は当部で行った軸索変性の病態生理に関する研究等が認められ名古屋大学から学位を授与された。

2) 変性疾患発症機序解明をめざした発生工学的研究：田中室長を中心に浜崎、渡瀬両流動研究員、和田（恵）新技団特別研究員、研究生の萩原君、前野君、向仲さんがチームを構成した。グルタミン酸トランスporter、ボンベシン受容体、ニューロテンシン受容体各遺伝子を題材にして高次脳機能の分子基盤の個体レベルでの解明と応用をめざした研究が進行した。いくつかの遺伝子でキメラマウスを自己努力にて得ることに成功し、ノットアウトマウスの作製が来年度に展望できる状況になった。

3) 変性疾患の治療薬開発をめざした分子生物学的研究：関口室長を中心に、渡瀬、玉野上両流動研究員、研究生の松井（隆）君、竹尾君、田川さん、河野さんがチームを構成し、グルタミン酸受容体の機能一構造連関の解析を行い、活性上重要なアミノ酸残基を新たにいくつか見いだした。また、新規グルタミン酸作用調節薬であるDセリンについて3部と共同研究を行った。河野さんは当部で行った研究成果を卒論にまとめ大学院に進学した。

4) その他、吉田室長は筋ジストロフィーモデルマウスの生理学的研究を引き続き行い、筋ジスマウス筋の崩壊にL型カルシウムチャンネルが関与する可能性が高いことを見いだした。筋ジストロフィーの発症機序解明にむけた重要な発見である。松井（京）研究員は神経疾患モデル動物を用いてTRHの非侵襲的投与方法の検討を引き続き行った。

最後に、実験補助として木内、陣野、志鎌各研究助手に大変お世話になった。お礼申し上げます。

（部長 和田圭司）

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Suh J-G, Oda K, Tanaka K, Yorifuji H, Tomita T, Wada K:  
Pathophysiological study of axonal degeneration in the gracile axonal dystrophy(gad) mutant mouse.  
Biomed Res 15: 241-246, 1994
- 2) Matsui K, Furukawa S, Suh J-G, Wada K:  
Developmental changes of nerve growth factor levels in the gracile axonal dystrophy mouse.  
Neurosci Lett, 177: 116-118, 1994
- 3) Sekiguchi M, Doi K, Zhu WS, Watase K, Yokotani N, Wada K, Wenthold RJ:  
A deletion in the second cytoplasmic loop of GluR3 produces a dominant negative mutant of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor.  
J Biol Chem, 269: 14559-14565, 1994
- 4) Otori Y, Shimada S, Tanaka K, Ishimoto I, Tano Y, Tohyama M:  
Marked increase in glutamate-aspartate transporter(GLAST/GluT-1) mRNA following transient retinal ischemia.  
Mol Brain Res, 27: 310-314, 1994
- 5) Takai S, Yamada K, Kawakami H, Tanaka K, Nakamura S:  
Localization of the gene(SLC1A3)encoding human glutamate transporter(GluT-1)to 5p13 by fluorescence in situ hybridization.  
Cytogenet Cell Genet, 69: 209-210, 1995

##### c. 総説

- 1) 徐俊教, 和田圭司:  
疾患遺伝子の探索  
アニテックス, 6: 263-268, 1994

#### B 学会発表

##### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Matsui T, Sekiguchi M, Hashimoto A, Tomita U, Nishikawa T, Wada K:  
D-serine:a candidate of an endogenous potentiator of the NMDA receptor.  
The Ninth Rinshoken International Conference, Tokyo, 11.28-30, 1994
- 2) Waka K, Sekiguchi M, Matsui T, Watase K, Kono Y, Tagawa Y, Hagiwara T, Mukainaka Y, Tanaka K:  
Molecular characterization of synaptic molecules functioning in the transmission of glutamate.  
The Second Symposium of the Institute of Medical Science, Hallym University, Seoul, 2.17, 1995

- 3) 西川 徹, 橋本篤司, 富田 麗, 熊代 新, 的場政樹, 岡 高恵, 金田小幸, 松井隆明, 関口正幸, 和田圭司 :  
脳内D-セリンの機能と局在  
第68回日本薬理学会年会シンポジウム「新しい中枢神経活性物質の薬理学の進歩」名古屋,  
3.26, 1995
- 4) 田中光一 :  
グルタミン酸トランスポーターの構造及び機能  
第17回日本生物学的精神医学会, 山形, 3.30, 1995
- 5) 関口正幸 :  
グルタミン酸受容体機能の新しい細胞質内調節系の検索  
文部省科学研究費総合研究(B)第4回神経科学討論会, 東京, 10.14, 1994

## c. 一般学会

- 1) 吉田瑞子, 松崎哲也, 和田圭司 :  
細胞外液Ca<sup>2+</sup>による骨格筋崩壊現象  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994
- 2) 徐 俊教, 田中光一, 依藤 宏, 和田圭司 :  
Gracile axonal dystrophy(gad)マウスの軸索変性に関する病態生理学的研究  
第18回日本神経科学大会, 東京, 12.6, 1994
- 3) 松井隆明, 関口正幸, 橋本篤司, 富田 麗, 西川 徹, 和田圭司 :  
D-serineによるNMDA受容体の活性に関する薬理的検討 —アメリカツメガエル卵による遺伝子発現系での解析—  
第18回日本神経科学大会, 東京, 12.7, 1994
- 4) 川上秀史, 田中光一, 中山隆安, 川上 健, 高井節夫, 山田清美, 中村重信 :  
ヒトグルタミン酸トランスポーターのクローニング, 発現およびその染色体部位の決定  
第37回日本神経化学学会, 松本, 10.6, 1994
- 5) 池田正行, 松井京子, 石原好弘, 湯浅龍彦, 室田誠逸 :  
ミュータントマウス小脳におけるNO/cGMP系の検討  
第37回日本神経化学学会, 松本, 10.6, 1994

## C 班会議発表

- 1) 和田圭司, 松井隆明, 西川 徹, 関口正幸 :  
クローン化NMDA受容体に対するDセリンの薬理効果の検討  
厚生省精神・神経疾患委託「高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究班」  
平成6年度班会議, 1.20, 1995
- 2) 和田圭司, 関口正幸, 渡瀬 啓, 萩原達也, 松井隆明, 田中光一 :  
グルタミン酸作動性機能分子の構造解析と疾患モデル作製への応用の試み  
厚生省精神・神経疾患委託「筋ジストロフィー及び神経・筋モデル動物の開発・供給に関する研究班」平成6年度班会議, 12.9, 1994
- 3) 和田圭司, 徐 俊教, 山西敏之, 高井節夫, 田中光一 :

## II 研究業績

モデル動物を用いた感覚性運動失調症病因遺伝子の探索（第2報）

厚生省特定疾患「運動失調症調査研究班」，平成6年度班会議，2.10，1995

4) 和田圭司，関口正幸，渡瀬 啓：

シナプス機能におけるグリア由来AMPA受容体の役割についての発生工学的解析

文部省重点領域研究「中枢シナプスの分子生物学」平成6年度班会議，1.10，1995

5) 和田圭司，徐 俊教，山西敏之，田中光一：

神経軸索変性モデルマウスの遺伝子連鎖解析

文部省重点領域研究「脳細胞選択死」，平成6年度班会議，12.8，1994

6) 田中光一：

シナプスにおけるグルタミン酸の動態に関与する機能分子の単離

文部省重点領域研究「中枢シナプスの分子生物学」，平成6年度班会議，1.10，1995

7) 吉田瑞子，松崎哲也，和田圭司：

強縮刺激によるmdx骨格筋崩壊現象

厚生省精神・神経疾患委託「筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究」班

平成6年度班会議，12.2，1994

8) 湯浅龍彦，池田正行，石原好弘，松井京子，室田誠逸：

小脳ミュータントマウスにおけるNO性神経伝達の異常

厚生省特定疾患「運動失調症調査研究班」，平成6年度班会議，2.10，1995



## 5. 疾病研究第五部

## 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第5部は中枢神経障害を伴う先天性代謝異常症の病態解明と治療法の開発研究を行っている。人事面では、室長は桃井隆。研究員の佐々木征行は平成6年7月に留学(NIH, USA)より帰国し、9月より武蔵病院小児神経科の医員として転出した。平成7年3月に辻野精一が、留学先のコロンビア大学より室長として赴任した。流動研究員は遠山潤、平澤基之であり、新井幸男(平成6年6月まで)はNIHに留学した。RH Potmis(オランダ)がSTAフェローとして平成7年2月より研究に参加している。外来研究員として横山安伸(SRL)がヒューマンサイエンス研究に従事した。客員研究員は青木継稔(東邦大学医学部小児科)と桜庭均(東京都臨床医学総合研究所)が研究指導にあたった。併任研究員は、鈴木秀典(東京医科歯科大学薬理学)、佐藤充(秋田大学医学部解剖学)、蜂谷紀之(秋田大学医学部公衆衛生学)および石井澄和(武蔵病院中検査)であった。研究生は有本 潔(東邦大学医学部小児科)、武市知己(高知医大小児科)、江添隆範(東京都東大和療育センター)、角田弘之(日本大学農獣医学部)、石井 俊(日本大学農獣医学部)、中川温子(東邦大学理学部)であった。センター研究員は松延康、大杉圭子、東真木子、研究助手は和気佳代、川西桂子、研究補助は松延まき子、松本真理、斎藤潤子であった。

本年度の主な研究テーマとその概要はつぎのごとくである。

## 1) 羊膜細胞移植術による遺伝子治療の開発研究

ヒト羊膜細胞を単離培養し、免疫組織学およびフローサイトメトリーによりClass IとClass II抗原の発現を調べた。従来はClass I抗原の欠損が指摘されていたが軽度の発現が確認された。Class II抗原の発現はいずれの方法によっても認められなかった。pSV-beta-galactosidaseをエレクトロポレーション法により本細胞に導入が可能であることを証明した(Cell Transplantation, in press)。つぎに本細胞をSV 40 large T抗原により形質転換株を作成し、細胞増殖速度の検討、細胞表面 HLA抗原の検討および造腫瘍性の検討を行った。形質転換株は増殖能は著名に増強したが、Class Iの強発現を惹起した。この細胞をスキッドマウスへ皮下移植した結果、腫瘍発現をみた(Cell Transplantation, submitted)。さらにヒト羊膜細胞の初代培養細胞を用いて、Adenoassociated virusベクターを構築して遺伝子(beta-galactosidase)導入実験を行った。90%以上の効率でAdeno virusベクターによる遺伝子導入が可能であることが判明した。

## 2) 先天性水頭症の遺伝子解析

最近、X染色体連鎖性遺伝性水頭症(HSAS)におけるL1CAM遺伝子異常が報告されている。我々は、本邦1家系について検索し、第8エクソンにおける5塩基欠失を見出した。これは本邦での最初の例として報告した(Human Genet, accepted)。

## 3) Microdissection/Microcloning法の確立と疾患遺伝子のクローニング

染色体より直接遺伝子をクローニングする方法を開発中であるが、我々はMicrodissection法による簡便で迅速な染色体領域特異的着色プローブの作製法を独自に改良開発を行った。さらに臨床的応用を始めている(生化学, テクニカルノート, 66:1257-1262, 1994; Cytometry Res. 5:71-75, 1995; Cytogenet Cell Genet, in press)。

## 4) 先天性代謝異常症の遺伝子解析

酸性alpha-glucosidase欠損症の成人型におけるミスセンス変異(S529V)を本邦第1例として報告し(Human Genetics, accepted)。CTP欠損症の遺伝子異常につき検索中である。

## 5) 神経系形成および神経分化制御の分子機構の解析

## II 研究業績

レチノイン酸により神経細胞へと分化するP19EC細胞をもちいて、神経細胞分化を誘導する因子(とくにヘッジホッグに注目)の分子機構と神経細胞分化の過程で特異的に発現する遺伝子の解析を行う。遺伝子産物の機能解析はツメガエル、ゼブラフィッシュ神経胚を用いて行う予定である。

(部長 桜川宣男)

## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著 (症例報告を含む)

- 1) Sakuragawa N, Ohsugi K:  
HPLC determination of cholesterol and cholesteryl esters in cultured fibroblasts and medium.  
Biochem. (Life Sci. Adv) 14: 9-15, 1995
- 2) Sakuragawa N, Mito T, Kawada A:  
Niemann-Pick disease: coupling and uncoupling of inhibited sphingomyelinase activity and exogenous cholesterol esterification in fibroblasts by ionophore treatment.  
Biochim Biophys Acta 1213: 193-198, 1994
- 3) Nakagawa E, Yamanouchi H, Sakuragawa N, Takashima S:  
Vermis lesions in acute cerebellar ataxia: a sequential imaging study.  
Brain & Dev 16: 488-490, 1994
- 4) Tohyama J, Inagaki M, Nonaka I:  
Early onset muscular dystrophy with autosomal dominant heredity: Report of a family and CT findings of skeletal muscle.  
Brain & Dev 16: 402-406, 1994
- 5) Tsujino S, Servidei S, Tonin P, Shanske S, Azan G, DiMauro S:  
Identification of three novel mutations in non-Ashkenazi Italian patients with muscle phosphofructokinase deficiency.  
Am J Hum Genet 54: 812-819, 1994
- 6) Tsujino S, Servidei S, Goto Y, Nonaka I, DiMauro S:  
Two mutations, one novel and one frequently observed, in Japanese patients with McArdle's disease.  
Hum Mol Genet 3: 1005-1006, 1994
- 7) Tsujino S, Rubin LA, Shanske S, DiMauro S:  
An A-to-C substitution involving the translation initiation codon in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease).  
Hum Mutat 4: 73-75, 1994
- 8) Tsujino S, Shanske S, Brownell AKW, Haller AG, DiMauro S:  
Molecular genetic studies of muscle lactate dehydrogenase (LDH-A) deficiency in white patients.  
Ann Neurol 36: 661-665, 1994
- 9) Kristjansson K, Tsujino S, DiMauro S:  
Myophosphorylase deficiency: An unusually severe form with myoglobinuria.  
J Pediatr 125: 409-410, 1994
- 10) Huit ML, Chen AS, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S, Engel A, Hirschhorn R:  
Aberrant splicing in adult onset Glycogen Storage Disease Type II (GSD II): Molecular identification of an IVS1(-13>G) mutation in a majority of patients and a novel

## II 研究業績

- IVS10(+1GT>CT) mutation.  
Hum Mol Genet 3: 2231-2236, 1994
- 11) Yamagata T, Momoi YM, Yanagisawa M, Kumagai H, Yamakado M, Momoi T:  
Changes of the expression and distribution of retionic acid receptors during neurogenesis in mouse embryos.  
Developmental Brain Res 77: 163-176, 1994
- 12) Odaka A, Tsukahara T, Momoi M, Momoi T:  
C-Jun inhibited the alternative splicing of neuron-specific amyloid precursor protein, but stimulated the non-neuron type one in P19EC cells.  
Biochem Biophys Res Commun 206: 821-828, 1995
- 13) Yokota C, Mukasa T, Higashi M, Odaka A, Muroya K, Uchiyama H, Eto Y, Asajima M, Momoi T:  
Activin induces the expression of the xenopus homologue of sonic hedgehog during mesoderm formation in xenopus explants.  
Biochem Biophys Res Commun 207: 1-7, 1995
- 14) 新井幸男 :  
培養ラット脳血管内皮細胞, 大動脈血管内皮細胞, 平滑筋細胞における低酸素症による細胞内コレステロール代謝への影響  
日本小児科学会雑誌 98: 1016-1022, 1994
- 15) 小林 治, 黒川 徹, 桜川宣男 :  
ホモシスチン尿症の治療法の検討  
日本小児科学会雑誌 98:1907-1912, 1994
- 16) 昆かおり, 桜川宣男, 黒川 徹 :  
球筋協調障害で発症した若年性Parkinson病の1例  
脳と発達 26:269-274, 1994
- 17) 遠山 潤, 小枝達也, 大谷恭一 :  
風疹以外の脳内感染によると考えられる先天性難聴児の2例  
鳥取医学雑誌 23:17-20, 1994

## b. 著 書

- 1) Sakuragawa N:  
Clinical findings of 23 Japanese patients with alternating hemiplegia of childhood.  
Alternating hemiplegia of childhood ed. by Andermann F, Aicardi J & Vigeveno F.  
Raven Press. pp43-47, 1995
- 2) Sakuragawa N:  
Treatment of alternating hemiplegia of childhood in Japan:Observations based on experience with 23 patients.  
Alternating hemiplegia of childhood ed. by Andermann F, Aicardi J & Vigeveno F.,  
Raven Press. pp199-200, 1995
- 3) DiMauro S, Tsujino S:  
Nonlysosomal glycogenoses.

Myology, eds by Engel AG, Franzini-Armstrong C, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, p1554-1576, 1994

- 4) 桃井 隆, 東真木子 :  
神経細胞 (P19EC細胞)  
培養細胞実験法 (羊土社) 227-231, 1994
- 5) 室屋賢康, 桃井 隆 :  
神経細胞  
培養細胞実験法 (羊土社) 75-81, 1994

#### c. 総 説

- 1) Sakuragawa N, Yokoyama Y :  
Clinical and molecular genetics of inherited hydrocephalus.  
Cong Anom 34: 303-310, 1994
- 2) 桜川宣男 :  
神経疾患の遺伝子治療  
実験医学 12: 102-107, 1994
- 3) 桜川宣男 :  
不随意運動の臨床と分子遺伝学—変性代謝異常症を中心に—  
小児科 35: 525-532, 1994

#### d. その他

- 1) 横山安伸, 桜川宣男 :  
Microdissection法を用いた染色体着色プローブの作製  
生化学 (テクニカルノート) 66: 1257-1262, 1994
- 2) 横山安伸, 桜川宣男 :  
染色体顕微切断法による染色体プローブの作製  
いずみ 41: 20-21, 1994

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Tsujino S, Shanske S, Nonaka I, DiMauro S :  
Molecular genetic lesions causing myophosphorylase deficiency (McArde's disease).  
International Symposium on Glycolytic and Mitochondrial Defects in Muscle and Nerve.  
Osaka, 7.7, 1994
- 2) Tsujino S, Shanske S, DiMauro S :  
Molecular genetic basis of phosphoglycerate kinase (PGK) deficiency and muscle phosphoglycerate mutase (PGAM-M) deficiency.  
International Symposium on Glycolytic and Mitochondrial Defects in Muscle and Nerve.  
Osaka, 7.8, 1994
- 3) 桜川宣男, 横山安伸 :  
遺伝性水頭症の分子遺伝学的アプローチ

II 研究業績

第34回日本先天異常学会 高知 7.15, 1994

b. 国際学会

1) Sakuragawa N, Tohyama J, Hirasawa M:

Basic research of amniotic cell transplantation as gene transfer for inborn errors of metabolism

VI International Congress "INBORN ERRORS OF METABOLISM", Milano, 5.27, 1994

2) Tsujino S, Shanske S, Brownell SKW, Haller RG, DiMauro S:

Two novel mutations in Caucasian patients with muscle lactate dehydrogenase (LDH-A) deficiency.

46th Annual Meeting of American Academy of Neurology. Washington, D.C., 5.4, 1994

3) Martinuzzi A, Tsujino S, Bartoloni L, Carrozzo R, Shanske S, DiMauro S, Angelini C:

Molecular characterization of myophosphorylase deficiency in Italian patients.

46th Annual Meeting of American Academy of Neurology. Washington, D.C., 5.4, 1994

4) Tsujino S, Servidei S, Tonin P, Shanske S, Azan G, DiMauro S:

Three novel mutations in non-Ashkenazi Italian patients with muscle phosphofructokinase deficiency (Tarui disease).

VIII International Congress on Neuromuscular Disease. Kyoto, 7.11, 1994

5) Servidei S, Tsujino S, Shanske S, Bertini E, Tonali P, DiMauro S:

Clinical and molecular heterogeneity of muscle phosphorylase deficiency.

VIII International Congress on Neuromuscular Disease. Kyoto, 7.11, 1994

6) Martinuzzi A, Bartoloni L, Tsujino S, Fanin L, Vergani S, Shanske S, Carrozzo S,

DiMauro S, Angelini C:

McArdle's disease: Molecular characterization and tissue culture studies.

VIII International Congress on Neuromuscular Disease. Kyoto, 7.11, 1994

7) Tonin P, Azan G, Tsujino S, Cattalini C, Manzeto F, DiMauro S, Tomelleri G:

Muscle phosphofructokinase deficiency: Clinical and biochemical heterogeneity in a family and in one sporadic case.

VIII International Congress on Neuromuscular Disease. Kyoto, 7.11, 1994

8) Tsujino S, Shanske S, Heiman-Patterson T, DiMauro S:

Extension of molecular genetic study of myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a new missense mutation and diagnosis in 23 clinically suspected patients using DNA isolated from leukocytes.

45th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. Montreal, Quebec, 10.20, 1994

9) Huit ML, Hirschhorn R, Tsujino S, Shanske S, Engel A:

Molecular identification of a very common and an unusual splice site mutation in adult onset Glycogen Storage Disease Type II (GSD II).

45th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. Montreal, Quebec, 10.20, 1994

## c. 一般学会

- 1) 遠山 潤, 角田弘之, 武市知己, 桜川宣男, 須田真津子, 花岡 繁 :  
Lesch-Nyhan症候群の遺伝子解析  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 2) 新井幸男, 角田弘之, 松延 康, 桜川宣男, 武市知己 :  
日本人血清カルノシナーゼ活性値について  
第36回日本小児神経学会, 東京, 6.9, 1994
- 3) 武市知己, 遠山 潤, 桜川宣男, 丸田恭子 :  
X染色体連鎖性水頭症の遺伝子解析  
第27回日本先天代謝異常学会, 岡山, 11.25, 1994
- 4) 遠山 潤, 桜川宣男 :  
ヒト羊膜細胞の免疫原性の検討とSV40large T抗原による形質転換株の作成  
第27回日本先天代謝異常学会, 岡山, 11.25, 1994
- 5) 平澤基之, 佐々木征行, 新井幸男, 桜川宣男, 岩松明彦 :  
ヒト胎盤カルノシナーゼのクローニングの試み  
第27回日本先天代謝異常学会, 岡山, 11.24, 1994
- 6) 高橋 勉, 佐藤 弥, 早坂 清, 高田五郎, 須知万里子, 桜川宣男, 祐川和子 :  
A型ニーマンピック病の遺伝子解析  
第27回日本先天代謝異常学会, 岡山, 11.24, 1994
- 7) 佐々木征行, Duncan ID, Moller JR, Quarles RH:  
ミエリン形成障害を示す突然変異ラットのMyelin-associated glycoprotein  
第27回日本先天代謝異常学会, 岡山, 11.24, 1994
- 8) 佐々木征行, Lovell KL, Moller JR, Quarles RH:  
山羊ベータマンノシドーシスのミエリン蛋白質に関する検討  
第27回日本先天代謝異常学会, 岡山, 11.25, 1994
- 9) 平澤基之, 服部信孝, 水野美邦, 大島登志男, 桜川宣男 :  
Galactosialidosis患者臓器におけるmRTA発現量の検討  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 10) 島田昌幸, 横山安伸, 大坪香里, 松井裕子, 石原義盛, 桜川宣男 :  
t(11;19)転座型白血病におけるMicro-FISH法を用いた転座解析  
日本人類遺伝学会第39回大会, 千葉, 10.18, 1994
- 11) 横山安伸, 中川温子, 桜川宣男 :  
Microdissection法を用いた簡単な染色体Micro-FISH probeの作製とその応用  
日本サイトメトリー学会, 長崎, 6.20, 1994
- 12) 武笠 毅, 塚原俊文, 木村一郎, 桃井 隆 :  
P19細胞におけるMEBmRNA選択的スプライシングのTPAによる調節  
第67回日本生化学大会, 大阪, 9.7, 1994
- 13) 東真木子, 室屋賢康, 池中一裕, 桃井 隆 :  
レチノン酸によるP15細胞の神経細胞分化の機構(2)  
第67回日本生化学大会, 大阪, 9.7, 1994

## II 研究業績

- 14) 小高亜矢子, 黒木登志夫, 桃井 隆 :  
レチノイン酸によるP19細胞分化におけるMHoxおよびPax遺伝子の発現  
第67回日本生化学大会, 大阪, 9.7, 1994
- 15) 武笠 毅, 東真木子, 室屋賢康, 横田千夏, 和田直之, 木村一郎, 桃井 隆 :  
ニワトリ胚肢芽におけるhedgehog(hh)遺伝子のFGFおよびレチノイン酸による発現調節  
第17回日本分子生物学会年会 神戸, 12.14, 1994
- 16) 東真木子, 桃井 隆 :  
レチノイン酸によるP19細胞の神経細胞分化とアクチビンによる分化抑制の分子機構  
第17回日本分子生物学会年会 神戸, 12.14, 1994

## C 班会議発表

- 1) 桜川宣男, 遠山 潤 :  
ヒト羊膜細胞形質転換細胞株の樹立と遺伝子導入および発現に関する基礎的研究  
「中枢神経症状を呈する遺伝性代謝病の病態解明と予防・治療に関する研究」  
班会議 東京, 11.25, 1994
- 2) 横山安伸, 桜川宣男 :  
先天性水頭症の原因遺伝子探査に関する研究  
厚生省特定疾患 難治性水頭症調査研究班会議 東京, 1.7, 1995
- 3) 武市知己, 遠山 潤, 桜川宣男 :  
X染色体連鎖水頭症の遺伝子解析  
厚生省特定疾患 難治性水頭症調査研究班会議 東京, 1.7, 1995
- 4) 横山安伸, 桜川宣男 :  
Microdissection and microcloning法に関する基礎的研究とその応用  
厚生省ヒューマンサイエンス振興財団(倉田班) 東京, 5.19, 1994
- 5) 横山安伸 :  
ヒト染色体microdissection法によるG-banding specificヒトDNAのクローニング  
厚生省ヒューマンサイエンス振興財団(倉田班) 東京, 3.1, 1995
- 6) 桜川宣男 :  
ヒト染色体microdissection法によるG-banding specific ヒトDNAの機能解析  
厚生省ヒューマンサイエンス振興財団(倉田班) 東京, 3.1, 1995
- 7) 桃井 隆 :  
筋剛直性および顔面肩甲上腕筋ジストフィー患者由来の筋細胞増殖分化の制御機構  
厚生省精神・神経疾患(石川班) 東京, 11.16, 1994
- 8) 桃井 隆 :  
ツメガエル神経胚, 神経系において発現するレチノイン酸応答遺伝子の分離  
文部省重点領域研究(形態形成)(藤沢班) 京都, 1.6, 1995
- 9) 桃井 隆 :  
レチノイン酸, ガングリオシドにみられる脂質性ニューロトロフィックファクターの分離および神経芽腫治療への応用  
厚生省ヒューマンサイエンス振興財団(高坂班) 東京, 2.10, 1995



- 10) 桃井 隆 :  
神経細胞分化を誘導する糖蛋白, 糖脂質糖鎖の解析と合成酸素遺伝子の分離  
厚生省ヒューマンサイエンス振興財団 (早川班) 東京, 3.3, 1995
- 11) 桃井 隆 :  
HIV脳症における神経細胞死の分子機構  
厚生省健康管理, 免疫低下防止事業 (吉池班) 東京, 3.3, 1995
- 12) 桃井 隆 :  
糖転移酵素遺伝子機能解析のためのモデルマウス系の開発  
化学技術振興調整費 (川崎班) 東京, 3.20, 1995

## 6. 疾病研究第六部

## 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第六部は多発性硬化症、アルツハイマー病を中心に主として神経免疫学的、生化学的、分子生物学的手法を用いて研究している。第1研究室は実験的アレルギー性脳脊髄炎、多発性硬化症、HAM、AIDSについて発症機序の解明、治療法の開発研究を行っている。第2、第3研究室は、老人斑アミロイドの形成機序、家族性アルツハイマー病遺伝子、神経栄養賦活因子について研究している。

科学技術振興調整費総合研究「生体情報」（大村班最終年度）では神経細胞におけるIL-3受容体 $\alpha$ 鎖発現を証明した。また、IL-3受容体結合抗体であるF9が認識する物質はIL-3R $\alpha$ 、 $\beta$ の分布と異なり新規物質であると思われるので、本抗体を用いてcDNAライブラリーのスクリーニングを開始した。同総合研究「脳炎・脳症」（森班第1期終了）ではウイルス等の外来因子により惹起される自己免疫性脳炎の分子機構を研究し、自己免疫性脳炎惹起T細胞の多反応性を証明した。すなわち、ミエリン塩基性タンパクペプチド89-101特異的脳炎惹起性T細胞クローンはPLP136-150、V $\beta$ 17a 50-68、V $\beta$ 2 50-68など複数のペプチドにも反応することを見出した。これは自己免疫性脳炎の発症機序を考える上に極めて重要な発見である。ヒューマンサイエンス振興財団官民共同基礎研究「第4分野第4テーマ」（主任）では、エーザイ、藤沢薬品、中外製薬、ツムラ、新田ゼラチンとの共同研究を行い、多発性硬化症患者由来 PLP反応性T細胞のT細胞受容体解析、ストレスによる神経細胞死の機序、 $\beta$ 蛋白切り出し酸素の研究、中枢性コリン作動性ニューロン特異的モノクローナル抗体の研究を行った。コリン作動性ニューロン特異的モノクローナル抗体は中隔野由来マウスコリン作動性ニューロンのhybrid cell lineを抗原としてCell ELISA及びFACSにてスクリーニングして得たものである。この抗体の一つQ050は in situで中隔野コリン作動性ニューロンのみでなく、黒質のニューロン、海馬の一部のニューロンを認識した。また、同健康保持・免疫低下防止事業ではネコ免疫不全ウイルスの研究を行い、マクロファージへのウィルス感染を証明した。和光純薬から「アルツハイマー病の診断法開発」に受託研究費を受け、 $\beta$ 1-42定量法の開発を行った。厚生省長寿科学研究「痴呆疾患の遺伝学的研究」（主任）では、我が国の家系としてははじめて14番染色体遺伝子と有意の連鎖を示す家族性アルツハイマー病を見出し、ハプロタイプ解析から疾患遺伝子の存在部位を約8センチモルガンに絞りこみ、YACライブラリーからcandidate geneのクローニングを開始した。この他、文部省科学研究費一般C、同重点領域「老年痴呆」（立石班最終年度）、厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班、予防接種リサーチセンター、厚生省新薬開発研究費「多発性硬化症」、厚生省精神・神経疾患委託費高坂班、万年班から研究費を受けた。文部省科学研究費国際学術研究「フィリピンにおけるBaló病の研究」を行い、Baló病がHLA DRB11502と高い相関を示すことを見出した。この他、内藤財団特定研究「神経・免疫・内分泌ネットワーク」で中心的役割を果たした。また、田平は第7回日本神経免疫研究会の学術集会長をつとめた。

本年度の研究には以下の人員が参加した。

〔部長〕田平 武、〔室長〕国下龍英、高橋慶吉、山村 隆、〔流動研究員〕近藤誉之、小西吉裕、中垣慶子〔外来研究員〕光永吉宏、崔 得華、Milena Kozovska、荒木 亘、池田幸弥、勝部孝則、Grazyna Michalowska-Wender、Illés Zsolt〔併任研究員〕北口哲雄、遠藤真澄〔研究生〕大橋高志、横山和正、臼井 徹、山中秀樹〔センター研究助手およびアルバイト〕久野かほる、掛場康予、下佐洋子、松本摩理子、下地公子、真野登美子、館野千津子

## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) Tabira T, Inobe J, Nakahara K, Osame M, Yamamura T:  
Suppression of lymphocyte spontaneous proliferative response by proteolipid protein peptide in patients with HAM/TSP.  
Neurochem Res 19: 1067-1071, 1994
- 2) Yamamura T, Kondo T, Sakanaka S, Kozovska M, Geng TC, Takahashi K, Tabira T:  
Analysis of T cell antigen receptors of myelin basic protein specific T cells in SJL/J mice demonstrates an  $\alpha$ -chain CDR3 motif associated with encephalitogenic T cells.  
Internat Immunol 6: 947-954, 1994
- 3) Kunishita T, Ikeda S, Araki W, Tabira T:  
The decrement of muscarinic receptor-mediated calcium influx by overexpression of APP in a mouse cholinergic cell line.  
Tohoku J Exp Med 174: 225-239, 1994
- 4) Kunishita T, Ikeda S, Araki W, Tabira T:  
Down-regulation of neuronal cell metabolism by overexpression of APP.  
Neurochem Res 20: 325, 1995
- 5) Konishi Y, Takahashi K, Chui D-H, Rosenfeld RG, Himeno M, Tabira T:  
Insulin-like growth factor II promotes in vitro cholinergic development of mouse septal neurons: Comparison with the effects of insulin-like growth factor I.  
Brain Res 649: 53-61, 1994
- 6) Konishi Y, Kamegai M, Takahashi K, Kunishita T, Tabira T:  
Production of interleukin-3 by murine central nervous system neurons  
Neurosci Lett 182: 271-274, 1994
- 7) Satoh J, Tabira T, Yamamura T, Kim SU:  
HSP72 induction by heat stress is not universal mammalian neural cell lines.  
J Neurosci Res 37: 44-53, 1994
- 8) Satoh J, Tabira T, Kim SU:  
Rapidly proliferating glial cells isolated from adult mouse brain have a differentiative capacity in response to cyclic AMP.  
Neurosci Res 20: 175-184, 1994
- 9) Mitsunaga Y, Takahashi K, Tabira T, Tasaki H, Watanabe S:  
Assignment of a familial Alzheimer's disease locus between D14S289 and D14S53.  
Lancet 344:1154-1155, 1994
- 10) Chui DH, Tabira T, Izumi S, Koya G, Ogata J:  
Decreased  $\beta$ -amyloid and increased abnormal tau deposition in the brain of aged patients with leprosy.  
Am J Pathol 145: 771-775, 1994
- 11) Araki W, Kunishita T, Takahashi K, Ikeda S, Tabira T:

## II 研究業績

- Demonstration of amyloid  $\beta$ -protein secretion in mouse neuronal cell line.  
Neurosci Lett 167: 125-127, 1994
- 12) Araki W, Kunishita T, Takahashi K, Ikeda S, Tabira T:  
Secretion of amyloid  $\beta$  protein by a mouse neuronal cell line.  
Neurobiol Aging 15: S50, 1994
- 13) Araki W, Kunishita T, Tabira T:  
Kinetics of secretion of amyloid  $\beta$  protein and secreted APP.  
Neurosci Res 19: S169, 1994
- 14) Suzuki A, Takashima S, Mizuguchi M, Kato M, Kunishita T, Tabira T:  
High expression on Kuniz-type protease inhibitor-containing substances in the cerebral vessels of patients with Down syndrome.  
Tohoku J Exp Med 74: 181-187, 1994
- 15) 近藤譽之, 山村 隆, 井野辺純一, 大橋高志, 高橋慶吉, 田平 武:  
PLP特異的T細胞と多発性硬化症病変浸潤T細胞のT細胞抗原受容体VDJ結合部に共通して認められたアミノ酸モチーフ  
神経免疫学 (日本神経免疫研究会機関誌) 3: 40-41, 1995
- 16) 大橋高志, 山村 隆, 国下龍英, 田平 武:  
PPD刺激によるPLP反応性T細胞の誘導: MSにおけるpolyreactive T cellの解析  
神経免疫学 (日本神経免疫研究会機関誌) 3: 42-43, 1995
- 17) 小西吉裕, 崔 得華, 米原 伸, 国下龍英, 高橋慶吉, 山村 隆, 田平 武:  
中枢神経系におけるinterleukin-3 (IL-3)の産生, およびその受容体の発現  
神経免疫学 (日本神経免疫研究会機関誌) 3: 70-71, 1995
- 18) 中垣慶子, 山村 隆, 田平 武:  
AIDS dementia complexのモデルとしてのネコ免疫不全ウイルスの神経系細胞への感染  
神経免疫学 (日本神経免疫研究会機関誌) 3: 122-123, 1995
- b. 著 書
- 1) 田平 武:  
アルツハイマー病の神経免疫学  
痴呆の生物学 (日本生物学的精神医学会, 三好功峰, 前田 潔/編), 学会出版センター, 東京, pp21-44, 1994
- 2) 田平 武:  
脱髄脳炎  
現代病理学大系 6 免疫 (飯島宗一/編集代表), 中山書店, 東京, pp318-321, 1994
- 3) 田平 武:  
サイトカインの神経系に対する作用  
神経系と免疫系の相互関連 (佐藤公道/著), Excerpta Medica, 東京, pp16-27, 1994
- 4) Kunishita T, Araki W, Ikeda S, Tabira T:  
Metabolic and functional changes in  $\beta$ APP overexpressing mouse neuronal cell line: muscarinic receptor-mediated calcium influx.

Alzheimer's and Parkinson's Disease: Recent Advances (eds. by Hanin I, Fisher A, Yoshida M), Plenum Press, New York, pp165-170, 1995

5) 山村 隆 :

臓器特異的自己免疫疾患の解析

自己免疫疾患 (山本一彦/編), 羊土社, 東京, pp130-141, 1994

c. 総 説

1) 田平 武 :

神経系の機能・病態の解析と医療への応用

ヒューマンサイエンス 5: 13-17, 1994

2) 田平 武 :

遺伝性ニューロパチーの遺伝子解明と治療の展望

Modern Physician 14: 519-524, 1994

3) 田平 武 :

多発性硬化症

臨床医 増刊号 20: 640-643, 1994

4) 田平 武, 山村 隆 :

EAE惹起T細胞のT細胞レセプター解析

臨床免疫 26: 870-874, 1994

5) 田平 武 :

アルツハイマー病—アミロイド沈着機序の解明に向けた家族性アルツハイマー病遺伝子との関連

精神医学 36: 1014-1022, 1994

6) 田平 武 :

アルツハイマー型痴呆の診断マーカー: 免疫マーカー

老年精神医学雑誌 5: 1206-1211, 1994

7) 田平 武 :

神経免疫研究の進歩

日本臨床 52: 2790-2792, 1994

8) 田平 武 :

免疫性神経疾患における標的抗原

日本臨床 52: 2855-2860, 1994

9) 田平 武 :

同心円硬化症 (Baló)

日本臨床 52: 2971-2975, 1994

10) 田平 武 :

多発性硬化症

治療の最前線 1: 654-657, 1994

11) 田平 武 :

神経系におけるインターロイキンの産生, 受容体発現とその意義

神経研究の進歩 38: 913-919, 1994

## II 研究業績

- 12) 田平 武 :  
第7回神経免疫研究会学術集会開催にあたって  
医学と薬学 32: 1306, 1994
- 13) 田平 武 :  
アルツハイマー型痴呆とは  
婦人之友 89: 144-148, 1995
- 14) 司会: 大友英一, 出席者: 平井俊策, 田平 武 :  
〈座談会〉老年期痴呆における最近の知見  
老年期痴呆 9: 13-28, 1994
- 15) 山村 隆 :  
調節性T細胞ネットワーク  
日本臨床 52: 2805-2810, 1994
- 16) 山村 隆 :  
多発性硬化症の発症機序と新しい免疫療法  
日本臨床 52: 3026-3031, 1994
- 17) 横山和正, 山村 隆 :  
自己免疫性脳炎の発症機序と新しい免疫療法の理論  
日本臨床 52:3013-3018, 1994
- 18) 近藤誉之, 大橋高志 :  
多発性硬化症におけるPLPに対する免疫応答とT細胞受容体解析  
日本臨床 52: 2940-2945, 1994

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 田平 武 :  
サイトカインの神経系に対する作用  
第11回ニューロトランスミッターと疾患研究会 神経系と免疫系の相互関連 Workshop on Neurotransmitter and Diseases, 東京, 6.4, 1994
- 2) 田平 武 :  
自己免疫性脳炎の発症機序と新しい治療法の開発  
財産業創造研究所主催 精神・神経疾患診断・治療薬開発調査研究会 第11回研究会, 6.16, 1994
- 3) 田平 武 :  
アルツハイマー病の発症機序; 遺伝子と免疫  
第10回山陰老年期精神神経疾患研究会, 松江, 7.1, 1994
- 4) 田平 武 :  
チオレドキシンの神経栄養因子作用  
第2回レドックス・シグナル研究会, 京都, 7.16, 1994
- 5) 田平 武 :  
神経系における遺伝子発現系の問題点

第1回軽井沢シンポジウム（創価大学生命科学研究所／主催），長野，7.30，1994

6) Tabira T:

The autoimmune diseases of nervous system.

238th Dr. Luis E. Guerrero Memorial Lecture at University of Santo Tomas, Philippines,  
Aug 3, 1994

7) 田平 武:

アルツハイマー病の発症機序から治療法開発へ

第1回宮崎老年神経研究会，宮崎，9.30，1994

8) 田平 武:

神経疾患の免疫機序—予防治療法開発のストラテジー—

第51回広島神経疾患同好会，広島，10.7，1994

9) Tabira T, Chui DH, Izumi S, Koya G, Ogata J:

Low A $\beta$  but high abnormal tau deposition in aged leprosy patients brain

2nd International Congress of Pathophysiology, Kyoto, Nov 21, 1994

10) Tabira T, Chui DH, Mizoguchi K:

Stress-induced neuronal death.

4th Naito Conference on Neuro-Immuno-Endocrine Networks, Gifu, Nov 28, 1994

11) 田平 武:

若年発症家族性アルツハイマー病遺伝子の14番染色体長腕上の位置

文部省・重点・老年痴呆の分子機構研究班公開シンポジウム，東京，12.21，1994

12) 田平 武:

シンポジウム オーガナイザーと司会

第68回日本薬理学会，名古屋，3.27，1995

13) 山村 隆:

シンポジウム(1)「スーパー抗原の基礎と臨床」EAE, MSにおけるスーパー抗原の関与

第15回日本炎症学会，東京，7.14，1994

14) 山村 隆:

シンポジウム7「リンパ球のクロナリティと疾患」自己免疫脳炎誘起性T細胞のT細胞受容体

第22回日本臨床免疫学会総会，東京，9.21，1994

15) Yamamura T:

T cell receptor CDR3 homologies between EAE and MS.

1994 Meeting of the European Federation of Neurological Societies, Poznan, Nov. 25,  
1994

16) 山村 隆:

シンポジウム「自己免疫疾患のメカニズム：細胞から分子へ」，MS/EAEのT細胞レポーター

第7回日本神経免疫研究会学術集会，東京，1.25，1995

17) 山村 隆:

T細胞クロナリティーと自己免疫疾患

第8回TII公開シンポジウム「自己免疫の分子機構」，東京，2.17，1995

## II. 研究業績

### b. 国際学会

- 1) Yamamura T, Geng TC, Kozovska M, Tabira T:  
A T-cell receptor (TCR) CDR3 peptide showing enhancing effects on EAE.  
46th Annual Meeting Program, American Academy of Neurology, Washington D.C. May 4, 1994
- 2) Yamamura T, Geng TC, Tabira T:  
A T cell receptor CDR3 peptide that enhances both MBP- and PLP-induced EAE: A possible existence of common regulatory cells.  
IVth International Congress of Neuroimmunology, Amsterdam, Oct 26, 1994
- 3) Kozovska M, Yamamura T, Tabira T:  
Regulatory T cells requiring presentation of T-cell receptor peptide by encephalitogenic T cells.  
46th Annual Meeting Program, American Academy of Neurology, Washington D.C. May 4, 1994
- 4) Konishi Y, Chui DH, Kunishita T, Yonehara S, Takahashi K, Yamamura T, Azuma T, Tabira T:  
Demonstration of interleukin 3 (IL-3), IL-3 receptors, and IL-3 receptor-associated antigen in murine central nervous system neurons.  
International Workshop, Measurements of Cytokines and Their Receptors in the Brain, Amsterdam, Oct 21, 1994
- 5) Konishi Y, Chui DH, Kunishita T, Yonehara S, Takahashi K, Yamamura T, Azuma T, Tabira T:  
Demonstration of interleukin 3 (IL-3), IL-3 receptors, and IL-3 receptor-associated antigen in murine central nervous system neurons.  
4th Naito Conference on Neuro-Immuno-Endocrine Networks, Gifu, Nov 26, 1994
- 6) Kondo T, Yamamura T, Inobe J, Ohashi T, Takahashi K, Tabira T:  
Analysis of PLP-specific T cells suggests T cell receptor CDR3 conservation among human encephalitogenic T cells.  
IVth International Congress of Neuroimmunology, Amsterdam, Oct 25, 1994
- 7) Kondo T, Yamamura T, Tabira T:  
Conserved CDR3 motifs involved in MS.  
1994 Meeting of the European Federation of Neurological Societies, Poznan, Nov.25, 1994
- 8) Ohashi T, Yamamura T, Inobe J, Kunishita T, Tabira T:  
Analysis of PLP-specific T cells in MS: Identification of PLP 95-116 as HLA-DR2 associated determinant.  
IVth International Congress of Neuroimmunology, Amsterdam, Oct 25, 1994
- 9) Yokoyama K, Yamamura T, Tabira T:  
Extrathymic induction of T cells specific for myelin autoantigens.  
IVth International Congress of Neuroimmunology, Amsterdam, Oct 26, 1994
- 10) Nakagaki K, Yamamura T, Tabira T:  
Neural cell infection of feline immunodeficiency virus as a model of AIDS dementia complex.  
4th Naito Conference on Neuro-Immuno-Endocrine Networks, Gifu, Nov 27, 1994



## 11) Yamamura T:

T cell receptor CDR3 homologies in EAE and MS.

Seminar at Max-Planck Institut für Psychitrie, Germany, Oct. 21, 1994

## c. 一般学会

1) 山村 隆, Geng TC, 田平 武 :

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)におけるT細胞レセプター・ワクチンの効果

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

2) 荒木 亘, 国下龍英, 池田幸弥, 田平 武 :

マウス神経細胞株におけるアミロイド $\beta$ 蛋白分泌のforskolinによる変化

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

3) 荒木 亘, 国下龍英, 田平 武 :

アミロイド $\beta$ 蛋白及び分泌型APP分泌動態

第18回日本神経科学大会, 東京, 12.8, 1994

4) 近藤誉之, 山村 隆, 高橋慶吉, 井野辺純一, 大橋高志, 田平 武 :

多発性硬化症T細胞抗原受容体 (TCR)のInverse PCR法による解析

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

5) 近藤誉之, 山村 隆, 井野辺純一, 大橋高志, 高橋慶吉, 田平 武 :

PLP特異的T細胞と多発性硬化症病変浸潤T細胞のT細胞抗原受容体VDJ結合部に共通して認められたアミノ酸モチーフ

第7回日本神経免疫研究会学術集会, 東京, 1.26, 1995

6) 小西吉裕, 国下龍英, 崔 得華, 高橋慶吉, 山村 隆, 田平 武 :

マウスおよびラット脳内インターロイキン-3 (IL-3)受容体の発現

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.19, 1994

7) 小西吉裕, 崔 得華, 国下龍英, 高橋慶吉, 山村 隆, 田平 武, 米原 伸 :

中枢神経系におけるinterleukin-3(IL-3)の産生, およびその受容体の発現

第7回日本神経免疫研究会学術集会, 東京, 1.26, 1995

8) 崔 得華, 高屋豪瑩, 田平 武, 緒方 絢 :

高齢ライ病患者の脳を用いた免疫組織学研究

第35回日本神経病理学会総会, 札幌, 5.31, 1994

9) 横山和正, Kozovska M, 松沢昭雄, 山村 隆, 田平 武 :

中枢神経自己抗原特異的胸腺外分化T細胞クローンの樹立

第24回日本免疫学会総会, 京都, 12.1, 1994

10) 大橋高志, 山村 隆, 井野辺純一, 国下龍英, 田平 武 :

多発性硬化症(MS)におけるPLPペプチド特異的T細胞株の解析; 樹立頻度とHLA DR相関

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

11) 大橋高志, 山村 隆, 近藤誉之, 田平 武 :

多発性硬化症(MS)におけるPLP特異的T細胞の解析; DR 2 陽性MSにおける標的抗原ペプチド

第24回日本免疫学会総会, 京都, 12.1, 1994

12) 大橋高志, 山村 隆, 国下龍英, 田平 武 :

## II 研究業績

PPD刺激によるPLP反応性T細胞の誘導：MSにおけるpolyreactive T cellの解析

第7回日本神経免疫研究会学術集会，東京，1.26，1995

13) 中垣慶子，山村 隆，田平 武：

AIDS Dementia Complexのモデルとしてのネコ免疫不全ウィルスの神経系細胞への感染

第7回日本神経免疫研究会学術集会，東京，1.26，1995

### d. その他

1) 田平 武：

アルツハイマー病の抗炎症剤による予防・治療の可能性についての解説

TBSテレビ「ニュースの森」，東京，5.21，1994

2) Tabira T：

Autoimmune diseases of the CNS.

Lecture at San Pedro Hospital, Philippines, Aug 5, 1994

3) Yamamura T：

TCR analysis of MBP specific T cell clones in SJL/J mice demonstrates CDR3 motifs associated with encephalitogenic T cells.

Workshop on T-cell receptor usage in human and experimental demyelinating disease, The Netherlands, Oct.28, 1994

## C 班会議発表

1) 田平 武：

テーマ4の研究概要について

ヒューマンサイエンス平成5年度官民共同プロジェクト研究成果シンポジウム，5.20，1994

2) 田平 武，国下龍英，荒木 亘，池田幸弥，中島 修：

アルツハイマー病患者の喫煙者及び非喫煙者におけるアミロイド前駆体とそのプロセッシングエンザイムの比較研究

第9回平成5年度助成研究発表会（財団法人 喫煙科学研究財団），東京，7.7，1994

3) 田平 武，勝部孝則，高橋慶吉，光永吉宏：

14番染色体 q24.3領域に存在するFAD遺伝子のスクリーニング

長寿科学総合研究「痴呆疾患関連遺伝子の解析」研究発表会，東京，2.15，1995

4) 田平 武，中垣慶子，山村 隆：

AIDS脳症モデルとしてのFeline Immunodeficiency Virus (FIV) 脳症の発症メカニズムに関する研究

厚生省・健康管理・免疫低下防止研究事業「HIV等のウイルスによる痴呆や運動失調をはじめとする神経障害に関する基礎的，臨床的研究」班研究発表会，仙台，2.17，1995

5) 田平 武，近藤誉之，山村 隆，井野辺純一，大橋高志，高橋慶吉：

多発性硬化症患者末梢血由来のプロテオリピッド蛋白特異的T細胞の抗原受容体の解析

ヒューマンサイエンス・神経系の機能・病態の解析と医療への応用・平成6年度研究発表会，東京，3.10，1995

6) 高橋慶吉，勝部孝則，光永吉宏，田平 武：

14番染色体PAD領域 (q24.3)の遺伝子スクリーニング

文部省・重点・老年痴呆の分子機構研究班班会議, 東京, 12.22, 1994

7) 崔 得華, 田平 武, 弘瀬秀樹 :

神経細胞表面認識抗体Q050のマウス脳に対する免疫反応性

ヒューマンサイエンス・神経症の機能・病態の解析と医療への応用・平成6年度研究発表会,  
東京, 3.10, 1995

8) 内藤成孝, 池田幸弥, 国下龍英, 田平 武 :

老人斑アミロイドの生成機序に関する研究

ヒューマンサイエンス・神経系の機能・病態の解析と医療への応用・平成6年度研究発表会,  
東京, 3.10, 1995

9) 横山和正, Kozovska M, Chui DH, 山本 弘, 松沢昭雄, 山村 隆, 田平 武 :

胸腺外T細胞によるEAEの誘導

厚生省・特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班平成6年度研究班会議, 東京, 1.23, 1995

10) Ohashi T, Yamamura T, Kunishita T, Tabira T :

Induction of PLP reactive T cells by stimulation with PPD:Analysis of polyreactive T cells in MS.

Balo's disease 研究発表会, 東京, 3.22, 1995

11) 国下龍英 :

神経系に作用する免疫サイトカイン類の脳における発現とその作用機構の研究

科技厅「生体情報伝達機構の解析・制御技術の開発に関する研究」平成6年度第1回全体班会議,  
大阪, 10.26, 1994

12) 国下龍英 :

アミロイド前駆体蛋白過剰発現下における神経細胞代謝の変化(II)

厚生省長寿科学総合研究事業「早発老化の遺伝的, 生物学的研究に関する研究班」平成6年度研究報告会, 東京, 1.27, 1995

13) 国下龍英 :

IL-3受容体関連蛋白 (F9抗原) とその部分アミノ酸配列

科技厅「生体情報伝達機構の解析・制御技術の開発に関する研究」平成6年度第2回全体班会議,  
大阪, 3.16, 1995

14) Yokoyama K, Yamamura T :

Animal model of the Balo's concentric sclerosis.

Balo's disease研究発表会, 東京, 3.22, 1995

## 7. 疾病研究第七部

### 1. 研究部一年の歩み

平成6年度は新しい研究体制の2年目の年であった。

平成6年度において当研究部において研究に携わったのは三辺義雄（室長），橋井美奈子（流動研究員）勝盛宏（流動研究員，東京女子医大小児科より転入），兼任研究員として東田陽博（金沢大神経研），石川俊男，木村和正，伊豫雅臣（以上精神保健研究所），鈴木一郎，栗田浩樹（以上東京大脳外科），江守賢次（富山医薬大精神科），研究生として橋本謙二，成田奈津子，富高辰一郎（疾病研究第3部所属，東京女子医大精神科より転入）である。宮村操子，大科京子が研究の補助にあたった。

本年度行った主な研究プロジェクトは次のとおりである。

#### 1) キンドリングてんかん動物を用いた研究

低頻度電気刺激キンドリング法を用いて，ヒトの側頭葉てんかんのモデルである海馬発作に対するグルタミン酸受容体，GABA受容体作動薬，拮抗薬の効果を検討した。その結果各薬剤の作用スペクトルが異なり，AMPA型受容体拮抗薬の治療薬としての可能性を指摘した。さらにアンチセンス DNAの脳室内投与法を用いた研究をスタートさせた。

#### 2) てんかん発現におけるイオンチャネルの役割に関する研究

キンドリング法を用いた研究，パッチクランプ法を用いた研究からATP感受性Kチャンネル開放薬の抗てんかん作用が，Caチャンネル拮抗作用によるものであることを指摘した。さらに培養細胞を用いた過分極性Ca流入についての研究を継続した。

#### 3) てんかん性精神障害の治療に関する基礎研究

錐体外路症状を惹起しにくい，いわゆる非定型抗精神病薬の作用機序を探る上でドーパミンシステムと相互作用がみられる，セロトニン，ニューロペプチド，シグマ受容体に関する電気生理学的，生化学的研究を継続した。特にセロトニンがドーパミン系を前シナプス性に賦活することを電気生理学的に示した。

#### 4) 抗てんかん薬の毒性に関する研究

NMDA型受容体拮抗薬の大量投与がラット脳帯状回に空胞変性をひきおこす機序についての研究を開始した。

（部長事務取扱：小沢鉄二郎）

## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) Minabe Y, Emori K, Ashby CR:  
Significant differences in the activity of midbrain dopamine neurons between male Fisher 344(F344) and Lewis rats:  
An in vivo electrophysiological study.  
Life Sciences 56: PL 261-267, 1995
- 2) Ashby CR, Minabe Y, Toor A, Fishkin LD, Granoff MI, Wang RY:  
Effects produced by acute and chronic administration of the selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist on the number of spontaneously active midbrain dopamine cells in the rat.  
Drug Dev Res 31: 228-236, 1994
- 3) Ishizaka N, Noda M, Kimura Y, Hashii M, Fukuda K, Katayama M, Brown DA, Higashida H:  
Inositol 1,4,5-trisphosphate formation and ryanodine-sensitive oscillations of cytosolic free Ca<sup>2+</sup> concentrations in neuro-blastoma x fibroblast hybrid NL308 cells expressing m2 and m4 muscarinic acetylcholine receptor subtypes.  
Pflugers Arch 429: 426-433, 1995
- 4) Hashii M, Hirata M, Ozaki S, Nozawa Y, Higashida H:  
Ca<sup>2+</sup> influx gated by inositol-3,4,5,6-tetrakisphosphate in NIH/3T3 fibroblasts.  
Biochem Biophys Res Comm 200: 1300-1306, 1994
- 5) Hashimoto K, Mantione CR, Spada MR, Neumeyer JL, London ED:  
Further characterization of [<sup>3</sup>H]ifenprodil binding in rat brain.  
Eur J Pharmacol Mol Pharmacol Sec 266: 67-77, 1994
- 6) Hashimoto K and London ED:  
Interaction of erythro-ifenprodil, threo-ifenprodil, erythro-iodoifenprodil and eliprodil(SL82.0715) with subtypes of sigma receptors.  
Eur J Pharmacol 273: 307-310, 1995

## b. 著書

- 1) Hashimoto K, London ED:  
Specific binding sites for polyamines in brain.  
"Neuropharmacology of Polyamines-A volume for Neuroscience Perspectives", edited by C. J. Cartar, Academic Press, p.155-165, 1994
- 2) Hashimoto K, London ED:  
Imaging  $\sigma$  receptors and cerebral responses to  $\sigma$  drugs. "Sigma Receptors-A volume for Neuroscience Perspectives", edited by Y. Itzhak, Academic Press, p.225-242, 1994

## B 学会発表

## a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 橋本美奈子, 平田雅人, 野澤義則, 三辺義雄, 東田陽博 :

## II 研究業績

ブラジキニンで活性化されるCa<sup>2+</sup>流入過程のras発現による修飾  
第68回日本薬理学会年会, 名古屋, 3.27, 1995

### 2) 橋本謙二:

薬物依存のPET研究におけるラジオトレーサに関する研究  
薬物依存の画像診断シンポジウム, 千葉, 8.12, 1994

## b. 国際学会

### 1) Emori K, Minabe Y, Ashby CR, Katsumori H:

GABA and seizure initiation.

24th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, USA, Nov 15, 1994

### 2) Sasaki H, Inada T, Hashimoto K, Maeda Y, Kitao Y, Fukui S, Iyo M:

Increased cAMP levels suppressed neuroleptic-induced oral dyskinesia in rats.

XIXth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Washington D.C.,  
June 28, 1994

### 3) Takahashi H, Kirsch JR, Hashimoto K, London ED, Koehler RC, Traystman RJ:

PPBP[4-phenyl-1-(4-phenylbutyl)piperidine], a potent sigma-receptor ligand, decreases brain injury following transient focal ischemia in cats.

Annual Meeting of American Anesthesiology, October 15, 1994

### 4) Narita N, Hashimoto K, Iyo M, Tomitaka S, Minabe Y, Yamazaki K:

Study on neurotoxicity of amphetamines in rat brain.

International Symposium "Progress in Neuroscience and Psychiatry", Hiroshima, October  
28, 1994

## c. 一般学会

### 1) 三辺義雄, 江守賢次, Ashby CR, Toor A:

セロトニン・ドーパミン相互作用の電気生理学的研究

第17回日本生物学的精神医学会, 山形, 3.30, 1995

### 2) 三辺義雄, 江守賢次, Ashby CR, Toor A:

Fisher・Lewisラットのドーパミン機能の差異

第17回日本生物学的精神医学会, 山形, 3.30, 1995

### 3) 橋井美奈子, 野澤義則, 三辺義雄, 東田陽博:

rasトランスフォーム細胞で増強するブラジキニンおよびイノシトール4リン酸依存性Ca<sup>2+</sup>流入

第67回日本生化学会大会, 大阪, 8.25, 1994

### 4) 勝盛 宏, 三辺義雄, 江守賢次, 東田陽博, 大澤真木子:

Kチャンネル openerの低頻度刺激キンドリング発作への急性効果

第28回日本てんかん学会, 岡山, 10.14, 1994

### 5) 江守賢次, 三辺義雄, 勝盛 宏, 村崎欣子:

海馬焦点に誘発される電場電位の発作発現に至る経過

第28回日本てんかん学会, 岡山, 10.14, 1994

C 班会議発表

1) 橋井美奈子, 東田陽博 :

ラス・トランスフォーム細胞におけるイノシトール3, 4, 5, 6-四リン酸依存性Ca<sup>2+</sup>流入  
平成6年度重点領域研究“GTP結合蛋白質”班全体班会議, 静岡, 9.18, 1994

2) 三辺義雄, 勝盛 宏, 江守賢次, 大科京子 :

GABA, 興奮性アミノ酸リセプター作動薬の抗てんかん作用スペクトル  
厚生省精神・神経疾患研究委託費：難治てんかんの治療法開発に関する研究班  
平成6年度班会議, 東京, 12.5, 1994

## 8. 診断研究部

## 1. 研究部一年の歩み

今年度（1994年4月～1995年3月）の当研究部における研究は以下の人々によって進められた。前年度に引き続き、併任研究員、研究生の方々が多数参加され、研究上新たな展開をみることが出来た。部長：中村俊；室長：荻野孝史，服部成介；流動研究員：水島純子，新野由子，；STAフェロー：張堅（同仁大学医学部，中国，12月に帰国），T.D.Singh(Institute of Medical Science, Hindu University, India), S.P.Singh (All India Institute of Medical Science, India)；科学技術庁非常勤職員：李紹巍（白球大学医学部，中国）；センター研究員：前川みどり（9月30日退職），横田京子；センター研究助手：奥田薫，高山明美；併任研究員：森下卓（科技厅特別研究員），中福雅人（奈良先端科学技術大学院大学助手），前川昌平（東京大学理学部助手，6月より京都工芸繊維大学助教授），高山豊（武蔵病院精神科），渡部徳子（日本水産大学教授）；客員研究員：高橋征三（日本女子大学理学部化学科教授）；研究生：後藤孝也（香川医科大学博士課程3年），李洪珍（東京医科歯科大学歯学部大学院博士課程1年，中国），中川康史（東京大学医学部博士課程3年），吉野温子（日本女子大学理学部助手）；研究見習生：角野史緒（日本女子大学理学部化学科4年）。

研究課題は、1)細胞の増殖と分化のシグナル伝達過程におけるras遺伝子の役割，2)神経可塑性の分子機構の解析，3)中枢神経組織の細胞構築を制御する遺伝子の解析であり，培養細胞，中枢神経系幹細胞株，大脳皮質切片の組織培養，マウス，ラット個体（トランスジェニックマウス，ラット脳移植）などの実験系を用いて研究を行っている。研究課題「生体NMRの高分解能化と高次脳機能解析への応用」については室長荻野孝史が中心になって取り組んでいる。科技厅の省際基礎研究として「哺乳動物の神経特異的遺伝子の発現パターンを非侵襲的に計測する技術の開発」が3年度を迎えた。この研究は診断研究部が中核となり，国立精神・神経センター高次脳機能総合脳画像解析室（高山豊），北里大学理学部（花岡和則），通産省電総研（亀井裕孟），農水省家畜衛生試験場発生工学グループ（福田勝洋），等の協力のもとに進められている。さらに厚生省高度先進医療研究事業として，「脳内細胞移植による遺伝子治療法の開発」に代謝研究部と共同で取り組んでいる。これらの研究課題の主な成果については以下の研究報告を参照していただきたい。

（部長 中村 俊）



## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) Maekawa M, Li S, Iwamatsu A, Morishita T, Yokota K, Imai Y, Kohsaka S, Nakamura S, Hattori S:  
A novel mammalian Ras GTPase-activating protein which has phospholipid-binding and Btk homology regions.  
Mol Cell Biol 14: 6879-6885, 1994
- 2) Hashimoto Y, Matuoka K, Takenawa T, Muroya K, Hattori S, Nakamura S:  
Different interactions of Grb2/Ash molecule with the NGF and EGF receptors in rat pheochromocytoma PC12 cells.  
Oncogene 9: 869-875, 1994
- 3) Tanaka S, Morishita T, Hashimoto Y, Hattori S, Nakamura S, Shibuya M, Matuoka K, Takenawa T, Kurata T, Nagashima K, Matsuda M:  
C3G, a guanine nucleotide-releasing protein expressed ubiquitously, binds to the Src homology 3 domains of CRK and GRB2/ASH proteins.  
Proc Natl Acad Sci U S A 91: 3443-3447, 1994
- 4) Gotoh N, Tojo A, Muroya K, Hashimoto Y, Hattori S, Nakamura S, Takenawa T, Yazaki Y, Shibuya M:  
Epidermal growth factor-receptor mutant lacking the autophosphorylation sites induces phosphorylation of Shc protein and Shc-Grb2/ASH association and retains mitogenic activity.  
Proc Natl Acad Sci U S A 91: 167-171, 1994
- 5) Katagiri K, Hattori S, Nakamura S, Yamamoto T, Yoshida T, Katagiri T:  
Activation of Ras and formation of GAP complex during TPA-induced monocytic differentiation of HL-60 cells.  
Blood 84: 1780-1789, 1994
- 6) Kimura K, Hattori S, Kabuyama Y, Shizawa Y, Takayanagi J, Nakamura S, Toki S, Matsuda Y, Onodera K, Fukui Y:  
Neurite outgrowth of PC12 cells is suppressed by wortmannin, a specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase.  
J Biol Chem 269: 18961-18967, 1994
- 7) Matsuda M, Hashimoto Y, Muroya K, Hasegawa H, Kurata T, Tanaka S, Nakamura S, Hattori S:  
CRK protein binds to two guanine nucleotide-releasing proteins for the Ras family and modulates.  
Mol Cell Biol 14: 5495-5500, 1994
- 8) Fukuda M, Gotoh Y, Kosako H, Hattori S, Nishida E:  
Analysis of the Ras p21/mitogen-activated protein kinase signaling in vitro and in Xenopus oocytes.  
J Biol Chem 269: 32767-32771, 1994

## II 研究業績

- 9) Gotoh Y, Matsuda S, Takenaka K, Hattori S, Iwamatsu A, Ishikawa M, Kosako H, Nishida E:  
Characterization of recombinant Xenopus MAP kinase kinases mutated at potential phosphorylation sites.  
Oncogene 9: 1891-1898, 1994
- 10) Yamasaki K, Shirouzu M, Muto Y, Fujita-Yoshigaki J, Koide H, Ito Y, Kawai G, Hattori S, Yokoyama S, Nishimura S:  
Site-directed mutagenesis, fluorescence, and two-dimensional NMR studies on microenvironments of effector region aromatic residues of human c-Ha-Ras protein.  
Biochemistry 33: 65-73, 1994
- 11) Fujita-Yoshigaki J, Shirouzu M, Ito Y, Hattori S, Furuyama S, Nishimura S, Yokoyama S:  
A constitutive effector region on the C-terminal side of switch I of the Ras protein.  
J Biol Chem 270: 4661-4667, 1995
- 12) Yokota K, Yazawa Y, Nakamura S:  
Purification and molecular cloning of arginine kinase from tail muscle of crayfish, Procambarus Clarkii.  
Proc Jpn Acad 70: 48-52, 1994
- 13) Maekawa S, Murofushi H, Nakamura S:  
Inhibitory effect of calmodulin on phosphorylation of NAP-22 with protein kinase C.  
J Biol Chem 269: 19462-19465, 1994
- 14) Maekawa S, Matsuura Y, and Nakamura S:  
Expression and myristoylation of NAP-22 using a baculovirus transfer vector system.  
Biochim Biophys Acta 1218: 119-122, 1994
- 15) Nakafuku M, and Nakamura S:  
Establishment and characterization of a multipotential neural cell line that can conditionally generate neurons, astrocytes, and oligodendrocytes in vitro.  
J. Neurosci. Res. 41: 153-168, 1995

## c. 総 説

### 1) 服部成介 :

Rasシグナル伝達系におけるGTPase活性促進因子(RasGAP)の多様性  
生化学, 66: 1331-1335, 1994

## B 学会発表

### a. シンポジウム

#### 1) 服部成介 :

Rasシグナル伝達系の調節因子

文部省重点領域研究「脳細胞の選択的死と機能分子」第一回公開シンポジウム, 東京, 12.8, 1994

#### 2) 前川みどり, 李紹巍, 岩松明彦, 森下卓, 横田京子, 今井嘉紀, 高坂新一, 中村俊, 服部成介 : 新規RasGAP因子の構造とその性質

第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.15, 1994

b. 国際学会

- 1) Maekawa M, Shaowei Li, Iwamatsu A, Morishita T, Yokota K, Imai Y, Kohsaka S, Nakamura S, Hattori S:  
Identification of a novel Ras GTPase-activating protein as a mammalian homolog of *Drosophila melanogaster* Gap1.  
Tenth Annual Meeting on Oncogenes. June 22, 1995, Frederick, Maryland, USA
- 2) Shirouzu M, Fujita-Yoshigaki J, Koide H, Ito Y, Iwahara J, Terada T, Yamasaki K, Oshio H, Toyama Y, Furman S A, Villafrance E, Hattori S, Kaziro Y, Yokoyama S:  
Interaction of human Ha-Ras protein with its target as studied with Ras mutants.  
Tenth Annual Meeting Oncogenes. June 23, 1995, Frederick, Maryland, USA
- 3) Morishita T, Nakafuku M, Hattori S, Nakamura S, Mitsuzawa H, Anraku Y:  
Genetic evidence for involvement of *Saccharomyces cerevisiae* RAS genes in the completion of mitosis.  
Tenth Annual Meeting on Oncogenes. June 23, 1995, Frederick, Maryland, USA

c. 一般学会

- 1) 前川みどり, 李紹巍, 岩松明彦, 森下卓, 横田京子, 今井嘉紀, 高坂新一, 中村俊, 服部成介:  
新規RasGAP遺伝子の単離  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 2) 福田真, 後藤由季子, 小追英尊, 服部成介, 西田栄介:  
アフリカツメガエル卵を用いたRas-MAPキナーゼカスケードの解析  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 3) Jian Z, Hattori S, Nakamura S:  
Signal Transduction of BDNF/trkB in PC12 cells  
第37回日本神経化学会大会, 松本, 10.8, 1994
- 4) 前川みどり, 李紹巍, 岩松明彦, 森下卓, 横田京子, 今井嘉紀, 高坂新一, 中村俊, 服部成介:  
新規動物細胞RasGAP遺伝子の単離  
第53回日本癌学会総会, 名古屋, 10.19, 1994
- 5) 片桐晃子, 吉田雅, 服部成介, 入江伸吉, 山本雅, 片桐拓也:  
レチノイン酸とチロシンリン酸化酵素阻害剤との共存下に誘導される HL-60細胞のアポトーシスの分子機構  
第53回日本癌学会総会, 名古屋, 10.19, 1994
- 6) 森下卓, 中福雅人, 中村俊, 服部成介:  
出芽酵母RAS遺伝子はM期の終了に関与する  
第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.16, 1994
- 7) 前川昌平, 中村俊:  
神経特異蛋白質NAP-22の解析  
第37回日本神経化学会大会, 松本, 10.8, 1994

## II 研究業績

- 8) 中福雅人, 中川康史, 貝淵弘三, 中村俊 :  
不死化細胞株を用いた多能性幹細胞の増殖と分化の分子機構の解析  
第37回日本神経化学学会大会, 松本, 10.6, 1994
- 9) 中福雅人, 貝淵弘三, 中村俊 :  
c-Mycの活性化とbFGF刺激の協調作用による多様性幹細胞の増殖と分化の促進  
第67回日本生化学学会大会, 大阪, 9.8, 1994
- 10) 中川康史, 新井賢一, 貝淵弘三, 中村俊, 中福雅人 :  
哺乳動物中枢神経系幹細胞株の分化機構の解析  
第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.14, 1994
- 11) 高橋征三, 角野文緒, 大久保七重, 荻野孝史 :  
部位別脳内代謝物質の2D-NMRマッピング  
第33回NMR討論会, 神戸, 11.26, 1994
- 12) 大仲功一, 山口明, 矢野登志雄, 荻野孝史 :  
31P-MRSによるヒト骨格筋の筋繊維動員パターンの観察  
第19回運動療法研究会, 東京, 9.10, 1994
- 13) 大仲功一, 山口明, 矢野登志雄, 荻野孝史 :  
31P-MRSによるヒト骨格筋の筋繊維構成の空間分布の観察  
第22回日本磁気共鳴医学会大会, 大阪, 9.8, 1994
- 14) 村岡勲, 足立直人, 中野浩武, 小柏元英, 荻野孝史 :  
てんかん手術におけるMRSの有用性について  
第22回日本磁気共鳴医学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 15) 花岡繁, 矢野登志雄, 荻野孝史 :  
31P-MRSによる運動麻痺障害度の評価  
第22回日本磁気共鳴医学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 16) 高橋征三, 角野文緒, 大久保七重, 荻野孝史 :  
部位別脳組織内代謝物質の2D-NMRマッピング  
第22回日本磁気共鳴医学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 17) 大仲功一, 山口明, 矢野登志雄, 荻野孝史 :  
運動負荷時のヒト骨格筋の代謝特性の個人差について (第2報)  
第31回日本リハビリテーション医学会学術集会, 千葉, 6.28, 1994

## C 班会議発表

- 1) 荻野孝史, 矢野登志雄 :  
精神・神経疾患の解析のための機能的NMR分光法の開発と応用に関する研究  
厚生省精神・神経疾患・機能的画像診断法の総合的研究による精神・神経疾患の解析班, 東京,  
1.17, 1995
- 2) 荻野孝史, 矢野登志雄 :  
精神・神経疾患の解析のための機能的NMR分光法の開発と応用に関する研究  
厚生省精神・神経疾患・機能的画像診断法の総合的研究による精神・神経疾患の解析班, 東京,  
9.19, 1994

3) 服部成介 :

新規動物細胞RasGAP遺伝子の構造

厚生省難治性疾患神経皮膚症候群調査研究班班会議, 2.3, 1995, 東京

4) 中村俊 :

脳内細胞移植を用いた神経変性疾患の遺伝子治療法の開発

平成6年度遺伝子治療臨床研究報告会, 3.1, 1994, 東京

## 9. 微細構造研究部

## 1. 研究部一年の歩み

本研究部では、神経・筋疾患の病因の究明と治療法の開発を目的とした研究を行っている。さらに全国の多くの施設から検索を依頼された生検筋、皮膚、血球細胞等を利用し、病理学的、生化学的、分子遺伝学的診断サービスを武蔵病院臨床検査部DNA診断・情報室との共同で行っている。

## 1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

ミトコンドリア病の病因・病態についての研究は、増加の一途をたどるミトコンドリア遺伝子検査を中心とする外部からの依頼診断と、それを基盤にした臨床研究および基礎研究とからなる。前者は当センター武蔵病院臨床検査部DNA診断・情報室との共同作業であり、1994年は約300件のDNA診断を行った。その内、ミトコンドリア脳筋症確定診断例は101例で、ミトコンドリアDNA変異の存在したのは78例(77%)であった。

一方、臨床研究としては、(1)新たなミトコンドリア遺伝子異常の発見 (Goto Y et al: *Biochem Biophys Res Commun* 202:1994, Ozawa M et al: *Neuromuscul Disord*, in press), (2)個々の筋線維の性質を調べるsingle muscle fiber analysis法の確立, (3)欠失・重複遺伝子のLA-PCR法を用いた新しい解析法の開発が挙げられる。さらに、筑波大学の林純一助教授との共同研究で、患者ミトコンドリアを導入した新しい培養細胞系を樹立し、それらを用いたミトコンドリアの基礎研究も行っている。(Hayashi J-I et al: *J Cell Biol* 125:1994, Hayashi J-I et al: *J Biol Chem* 269:1994)。

## 2) 胸腺筋様細胞が産生する新しいマクロファージ系細胞増殖因子の研究

重症筋無力症の患者胸腺には、筋力低下を惹起する抗AChR抗体を産生するB細胞が多数存在することを見出して以来、AChRを有する胸腺筋様細胞の性状の探索に努めてきた。現在、自ら樹立した筋様細胞の培養上清中に血球系細胞に対する活発な増殖刺激活性を見出し、分子的性状の解明を試みている。1)リンパ球増殖活性として、IL-1a, IL-6, IL-7及び数種の未同定のサイトカインを認め(Iwakami N et al: *Immunol* 1995, in press), 2)マクロファージ(MΦ)系増殖因子として、80kDaと100kDaの新規二因子を見出し後者をビグリカン様物質と同定した。同物質独自のサイトカイン作用の有無は生物学的に重要な問題で、この点を追求した。結果、100kDa因子の活性は、各種の糖分解酵素処理で50kDaのchondroitin sulfate鎖と10kDaのN型 oligosaccharide鎖を除いた40kDaの分子に由来し、培地中に見出された40kDaの天然型糖未修飾分子にも同じMΦ分化増殖活性を認めることができた(Kikuchi A et al: *Immunol* 85:1995)本二。因子は相互に異なる作用を示し、一方骨髄細胞、脳ミクログリアや腹腔浸出MΦにも作用する汎MΦ系増殖因子の性格を持つ。臓器特異的MΦ系細胞の発達は、胸腺では本二因子相互、他臓器ではGM-CSFやM-CSF等との共同作業で促されると考えている。MΦ系細胞はHIV等の感染症や癌など様々な疾患に対し生体防御上不可欠な細胞で、GM-CSFとM-CSFが増殖に必須とされてきたが、最近の報告で両遺伝子を欠くマウスMΦ系細胞の発達が認められた。本二因子はそれらの因子に代わり得る能力と、他のサイトカインにない固有の生理作用を持つ因子と考えて研究を継続している。

## 3) 神経・筋疾患の病理・組織学的研究

先天性筋ジストロフィー、rimmed vacuoleを伴う筋疾患、核の変性を主病変とする筋疾患の3つの研究に大きな進展があった。先天性筋ジストロフィーは中枢神経症状を伴う福山型と、伴わない非福山型に二大別されている。非福山型ではメロシン陽性型が圧倒的に多く、この臨床、病理的特徴がまとめられた(Kobayashi O et al: *Neurology*, in press)。また、メロシン陰性型では基底膜が電顕的にも欠損ないし断裂していることを見出した(Osari S et al: *Acta Neuropathol*, submitted)。Rimmed vacuoleを伴う筋

疾患では空胞内あるいは周辺にAlzheimer 病にみられると同じようなタンパク変性過程, すなわち $\beta$ アミロイド蛋白前駆体, タウ蛋白の蓄積をみた (Murakami N et al:Acta Neuropathol 89:1995)。これは, 実験的クロロキンミオパチーでも確認できた (Murakami N et al:Muscle Nerve 18:1995)。

その他, 核の変性を主病変とする筋疾患 (Kiyomoto BH et al:J Neurol Sci 128:1995;Acta Neuropathol 89:1995), 膜の陥入を主病変とする疾患 (Murakami N et al:Neuromuscul Disord 5:1995) の病態を明らかにした。再生に関する研究は我々の部のメインテーマとしてとりくんでおり, 筋衛星細胞の活動メカニズムについても発表した (Saito Y et al:Acta Neuropathol 88:1994)。

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Yamanouchi Y, Ozawa E, Nonaka I:  
Autosomal recessive distal muscular dystrophy: normal expression of dystrophin, utrophin and dystrophin-associated proteins in muscle fibers.  
J Neurol Sci, 126: 70-76, 1994
- 2) Goto Y, Tsugane K, Tanabe Y, Nonaka I, Horai S:  
A new point mutation at nucleotide pair 3291 of the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS).  
Biochem Biophys Res Commun, 202: 1624-1630, 1994
- 3) Saito Y, Nonaka I:  
Initiation of satellite cell replication in bupivacaine-induced myonecrosis  
Acta Neuropathol, 88: 252-257, 1994
- 4) Murakami N, Goto Y, Itoh M, Katsumi Y, Wada T, Ozawa E, Nonaka I:  
Sarcolemmal indentation in cardiomyopathy with mental retardation and vacuolar myopathy.  
Neuromusc Disord, 5: 149-155, 1995
- 5) Murakami N, Ihara Y, Nonaka I:  
Muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuole formation.  
Acta Neuropathol, 89: 29-34, 1995
- 6) Murakami N, Ihara Y, Nonaka I:  
Chloroquine treated rat : A possible model for Alzheimer's disease.  
Muscle Nerve, 18: 123-125, 1995
- 7) Kiyomoto BH, Murakami N, Kisibayashi J, Sunohara N, Nonaka I:  
Reducing bodies in distal myopathy with rimmed vacuole formation.  
Acta Neuropathol, 89: 109-111, 1995
- 8) Murakami N, Iso A, Naito E, Kuroda Y, Nonaka I:  
Thiamine responsive congenital lactic acidemia and type 1 muscle fiber atrophy.  
Brain Dev, 17: 78, 1995
- 9) Kiyomoto BH, Murakami N, Kobayashi Y, Nihei K, Tanaka T, Tskeshita K, Nonaka I:  
Fatal reducing body myopathy. ultrastructural and immunohistochemical observations.  
J Neurol Sci, 128: 58-65, 1995
- 10) Marie SKN, Goto Y, Passos-Bueno MR, Zatz M, Carvalho AAS, Carvalho M, Levy JA, Palou VB, Campiotto S, Horai S, Nonaka I:  
A Caucasian family with the 3271 mutation in mitochondrial DNA.  
Biochem Med Metab, Biol 52: 136-139, 1994
- 11) Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Suzuki A, Hagiwara Y, Hayashi YK, Arahata K, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E:  
Selective defect of sarcoglycan complex in severe childhood autosomal recessive muscular



dystrophy muscle.

Biochem Biophys Res Commun, 203: 979-983, 1994

- 12) Hattori Y, Goto Y, Sakuta R, Nonaka I, Mizuno Y, Horai S:  
Point mutations in mitochondrial tRNA genes: sequence analysis of chronic progressive external ophthalmoplegia  
J Neurol Sci, 124: 50-55, 1994
- 13) Tsujino S, Shanske S, Goto Y, Nonaka I, DiMauro S:  
Two mutations, one novel and one frequently observed, in Japanese patients with McArdle's disease.  
Hum Mol Genet, 3: 1005-1006, 1994
- 14) Hayashi J-I, Ohta S, Kagawa Y, Takai D, Miyabayashi S, Tada K, Fukushima H, Inui K, Okada S, Goto Y, Nonaka I:  
Functional and morphological abnormalities of mitochondria in human cells containing mitochondrial DNA with pathogenic point mutations in tRNA genes.  
J Biol Chem, 269: 19060-19066, 1994
- 15) Kawai H, Murase T, Kawabata H, Ohta I, Masatomi T, Ono K, Nonaka I:  
A histochemical study of the biceps brachii muscle cross-innervated by intercostal nerves.  
Acta Orthop Scand, 65: 204-206, 1994
- 16) Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y, Hayasaka T, Matsuoka K, Kawamori R, Kamada T, Horai S, Nonaka I, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y:  
A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA.  
N Engl J Med, 330: 962-968, 1994
- 17) Tokunaga M, Mita S, Murakami T, Kumamoto T, Uchino M, Nonaka I, Ando M:  
Single muscle fiber analysis of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS).  
Ann Neurol, 35: 413-419, 1994
- 18) Orimo S, Koga R, Goto K, Nakamura K, Atai M, Tamaki M, Sugita H, Nonaka I, Arahata K:  
Immunohistochemical analysis of perforin and granzyme A in inflammatory myopathies.  
Neuromusc Disord, 4: 219-226, 1994
- 19) Koga R, Nakao Y, Kurano Y, Nakamura A, Ishiura S, Nonaka I, Arahata K:  
Decreased myotonin-protein kinase in the skeletal and cardiac muscles in myotonic dystrophy.  
Biochem Biophys Res Commun, 202: 577-585, 1994
- 20) Nakai A, Goto Y, Fujisawa K, Shigematsu Y, Kikawa Y, Konishi Y, Nonaka I, Sudo M:  
Diffuse leukodystrophy with a large-scale mitochondrial DNA deletion.  
Lancet, 343: 1397-1398, 1994
- 21) Isozumi K, Fukuchi Y, Tanaka K, Nogawa S, Ishihara T, Sakuta R:  
A MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

## II 研究業績

- mtDNA mutation that induces subacute dementia which mimics Creutzfeldt-Jacob disease.  
Intern Med, 33: 543-546, 1994
- 22) Nakagawa E, Hirano S, Yamanouchi H, Goto Y, Nonaka I, Takashima S:  
Progressive brainstem and white matter lesions in Kearns-Sayre syndrome: a case report.  
Brain Dev, 16: 416-418, 1994
- 23) Hayashi J-I, Takemitsu M, Goto Y, Nonaka I:  
Human mitochondrial and mitochondrial genome: Function as a single dynamic cellular unit.  
J Cell Biol, 125: 43-50, 1994
- 24) Hayashi J-I, Takai D, Nonaka I, Kaneda H, Yonekawa H:  
Complete depletion of mitochondrial DNA throughout mitochondria in mitochondrial DNAless HeLa cells.  
Mol Biol(Life Sci Adv), 13: 63-67, 1994
- 25) Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E:  
Sarcoglycan complex is selectively lost in dystrophic hamster muscle.  
Am J Pathol, 146: 530-536, 1995
- 26) Hayashi YK, Mizuno Y, Yoshida M, Nonaka I, Ozawa E, Arahata K:  
The frequency of patients with 50-kd dystrophin-associated glycoprotein(50DAG or adhalin) deficiency in a muscular dystrophy patient population in Japan.  
Neurology, 45: 551-554, 1995
- 27) Van der Ven PFM, Jap PHK, ter Laak HJ, Nonaka I, Barth PG, Sengers PCA, Stadhouders AM, Ramaekers FCS:  
Immunophenotyping of congenital myopathies: disorganization of sarcomeric, cytoskeletal and extracellular matrix proteins.  
J Neurol Sci, 129: 199-213, 1995
- 28) 村上信行, 竹光正和, 倉繁隆信, 桒中征哉:  
神経筋疾患におけるrimmed vacuoleの意義: 封入体筋炎とrimmed vacuoleを伴う遠位型ミオパチーの免疫組織学的比較検討を中心として  
臨床神経学 34: 782-787, 1994
- 29) 勝見幸則, 床並房雄, 松井大, 相井平八郎, 桒中征哉:  
血小板機能異常を認めたglycogen storage disease with normal acid maltaseの一例  
臨床神経学 34: 827-831, 1994
- 30) 有田二郎, 梶田俊行, 作田亮一, 桒中征哉:  
Lowe症候群における筋障害  
脳と発達 26: 423-427, 1994
- 31) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 松田純子, 武田英二, 後藤雄一, 桒中征哉, 黒田泰弘:  
培養リンパ球を用いたミトコンドリア電子伝達系酵素異常症の酵素診断法に関する研究  
日本小児科学会雑誌 98: 1693-1698, 1994
- 32) 近間正典, 樋本裕介, 桒中征哉:  
脳血管撮影で血流の遅延および低下を認めたMELASの1例  
臨床神経学 34: 167-169, 1994

- 33) 三浦裕之, 神成一哉, 柏村英明, 埜中征哉 :  
成人発症型ネマリンミオパチー—単核細胞浸潤を伴う1例について—  
臨床神経学 34: 1061-1063, 1994

## b. 著 書

- 1) 後藤雄一 :  
筋ジストロフィー, 筋強直症  
疾患別最新処方 698-699, 1994
- 2) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア脳筋症  
疾患別最新処方 700-701, 1994
- 3) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア病  
イアーノート内科・外科等編: 主要病態・主要疾患の論文集 231-243, 1994

## c. 総 説

- 1) 埜中征哉 :  
ミトコンドリア脳筋症  
生体の科学 45: 691-697, 1994
- 2) 埜中征哉 :  
神経・筋組織診断—筋変性のメカニズム—  
臨床神経学 34: 1279-1281, 1994
- 3) 埜中征哉 :  
ミトコンドリア病—新しい展望—ミトコンドリア病の組織像  
臨床科学 30: 443-452, 1994
- 4) 後藤雄一, 埜中征哉 :  
遺伝子異常と神経疾患—ミトコンドリア脳筋症—  
Clinical Neuroscience 12: 451-454, 1994
- 5) 後藤雄一, 埜中征哉 :  
MELASとミトコンドリア遺伝子変異  
小児科臨床 47: 2417-2422, 1994
- 6) 後藤雄一 :  
最近明らかにされた疾患遺伝子  
小児科 35: 1100, 1994
- 7) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア病—新しい展望—日本におけるMELAS  
臨床科学 30: 383-388, 1994
- 8) 埜中征哉, 長利伸一, 後藤雄一 :  
目で見える小児神経—MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acedosis, and stroke-like episodes) —

## II 研究業績

小児科臨床 47: 2423-2426, 1994

### 9) 西野一三, 埜中征哉 :

ミトコンドリア病

ホルモンと臨床 : 1049-1056, 1994

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

#### 1) 埜中征哉 :

神経・筋組織診断—筋変性のメカニズム—

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.14, 1994

#### 2) 加茂功, 菊池愛子 :

プロテオグリカン I (ビグリカン) 様因子によるモノサイト系細胞の分化増殖

平成 6 年基礎生物学研究所共同研究, 研究会「プロテオグリカンの生理機能」愛知, 岡崎,  
1.12, 1995

#### 3) 後藤雄一 :

ミトコンドリアDNA変異とてんかん

第28回日本てんかん学会, 10.13, 1994

#### 4) Goto Y :

Clinical Features of MELAS and Mitochondrial DNA Mutations.

International Symposium on Glycolytic and Mitochondrial Defects in Muscle and Nerve,  
7.7, 1994

#### 5) Goto Y :

Clinical features of mitochondrial encephalomyopathies and mitochondrial DNA mutations.

Neuromuscular Symposium and EMG Workshop, 7.18, 1994

### b. 国際学会

#### 1) Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y :

Significance of rimmed vacuoles in various neuromuscular disorders.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.15, 1994

#### 2) Kamo I, Kikuchi A, Kondo J, Takahashi K, Suzuki J, Yamada E, Nonaka I :

Haemopoietic factors produced by thymic myoid cells.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994

#### 3) Kamo I, Kikuchi A, Kondo J, Takahashi K, Iwakami N, Nonaka I :

Thymic myoid cells produce haemopoietic and lymphopoietic factors.

9th International Congress of Immunology, 京都, 7.23-29, 1994

#### 4) Goto Y, Horai S, Nonaka I :

MELAS syndrome and point mutations in mitochondrial leucine(UUR)transfer RNA gene.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994

#### 5) Goto Y, Nonaka I, Horai S :

Insertion near the mitochondrial tyrosine tRNA gene in patients with mitochondrial

diseases.

1994 Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Canada, 10.19, 1994

- 6) Kikuchi A, Kondo J, Takahashi K, Suzuki J, Yamada E, Nonaka I, Kamo I:  
Effects of newly identified cytokines derived from thymic myoid cells on microglial cell growth and differentiation.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994
- 7) Akiyama C, Nonaka I:  
A follow-up study of congenital nonprogressive myopathies.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994
- 8) Kiyomoto BH, Nonaka I:  
Fatal reducing body myopathy. Immunohistochemical and electron microscopic observations.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994
- 9) Kobayashi O, Yamanouchi Y, Ozawa E, Nonaka I:  
Preserved dystrophin-associated glycoproteins in non-Fukuyama type congenital muscular dystrophy.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994
- 10) Murakami N, Goto Y, Ozawa E, Nonaka I:  
Membrane abnormality in Danon disease(lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase).  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994
- 11) Sakuta R, Goto Y, Nonaka I, Horai S:  
Prognosis of mitochondrial encephalomyopathies.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994
- 12) Saito Y, Nonaka I:  
Desmin and vimentin expression after bupivacaine-induced massive myonecrosis.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994
- 13) Takemitsu M, Kamo Y, Atsuta Y, Nonaka I, Takemitsu Y:  
Lumbar degenerative kyphosis:A histopathological study.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994
- 14) Suzuki Y, Nonaka I, Komiyama A, Kuroiwa Y:  
Muscle pathology specific to Marinesco-Sjogren syndrome.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994
- 15) Nabeshima Y, Hanaoka K, Hayasaka M, Esumi E, Arahata K, Nonaka I:  
Genetic control of myogenesis:The role of myogenin in muscle development.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994
- 16) Ohta S, Hayashi J, Nonaka I:  
Molecular aspects on pathogenic process in mitochondrial encephalomyopathies and on the aging process.  
VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.15, 1994
- 17) Arahata K, Lee JH, Goto K, Fukunaga H, Ishihara T, Nonaka I, Sugita H:

## II 研究業績

Muscle histology of facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD): is genetic heterogeneity exists for FSHD patients associated with inflammatory changes?

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994

- 18) Arahata K, Orimo S, Nakamura K, Koga R, Goto K, Ishiura S, Nonaka I, Sugita H:  
Molecular mechanisms of T-cell-mediated muscle fiber damage in polymyositis: Role of perforin, granzyme-A in cell death.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994

- 19) Arikawa HE, Hayashi YK, Nonaka I, Arahata K:  
Membrane instability of skeletal muscle in Fukuyama congenital muscular dystrophy.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 20) Saiki K, Konno T, Saiki S, Nonaka I, Sano M, Tohgi H:  
Congenital fiber type disproportion(CFTD) associated with cardiomyopathy: a case report.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 21) Arikawa HE, Koga R, Goto K, Hayashi YK, Mizuno Y, Sugita H, Nonaka I, Arahata K:  
Detection of a 110kd dystrophin with preserved cystein-rich and c-terminal domains in an early onset, severe muscular dystrophy patient.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994

- 22) Arikawa HE, Mizuno Y, Koga R, Goto K, Ishihara T, Nonaka I, Tsukahara T, Arahata K:  
Molecular biological analysis of dystrophin-positive fibers in Duchenne muscular dystrophy.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994

- 23) Koga R, Hayashi YK, Goto K, Sugita H, Ozawa E, Nonaka I, Arahata K:  
The frequency of patients with 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein(50DAG) deficiency in a muscular dystrophy patient population.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 24) Ohata J, Zhao J, Yoshioka K, Miike T, Mutoh T, Nonaka I:  
Nerve growth factor and its receptor immunoreactivity on muscle tissues from cases of neuromuscular disorders and fetuses.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994

- 25) Orimo S, Ozawa E, Nonaka I, Sugita H, Arahata K:  
Immunohistochemical analysis of perforin and granzyme A in inflammatory myopathies.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 26) Marie SKN, Goto Y, Passos-Bueno MR, Zatz M, Carvalho AAS, Carvalho M, Levy JA, Palou VB, Campiotto S, Horai S, Nonaka I:

A Brazilian family with 3271 mutation in mitochondrial DNA.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994

- 27) Mita S, Tokunaga M, Nonaka I, Kumamoto T, Uchino M, Ando M:  
Relationship between mutant mitochondrial DNA and muscle pathology in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994

- 28) Arahata K, Nakao Y, Goto K, Nonaka I, Sugita H:

Detection of the dystrophin gene deletion using dried umbilical cord and histochemically stained muscle sections.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994

- 29) Toda T, Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Saito K, Fukuyama Y, Shimizu T, Kanazawa I, Nakamura Y:

Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 30) Hayashi YK, Engvall E, Arikawa HE, Goto K, Koga R, Nonaka I, Sugita H, Arahata K:  
Abnormal localization of laminin M in Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD).

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 31) Hayashi YK, Koga R, Xu H, Miyagoe Y, Goto K, Ishii H, Woo M, Lee JH, Tsukahara T, Takeda S, Nonaka I, Matsuzaki T, Sugita H, Engvall E, Arahata K:

Laminin in animal models for muscular dystrophy: Defect of laminin M in the homozygous dystrophic *dy/dy* mice but normal laminin in dystrophic hamsters and chickens.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.14, 1994

- 32) Ii K, Ono K, Hizawa K, Kominami E, Nonaka I, Arahata K, Kawai M, Schubert W, Kakulas BA:  
Lysosomal cysteine proteinases (cathepsins b, h, and I) and the endogenous inhibitors (cystatins  $\alpha$  and  $\beta$ ) in the skeletal muscles in various neuromuscular diseases.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.12, 1994

- 33) Hagiwara Y, Mizuno Y, Takemitsu M, Nonaka I, Matsuzaki T, Ozawa E:

Modes of formation of dystrophin-positive muscle fibers in the *mdx* mouse by c2 myoblast transfer.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, 京都, 7.11, 1994

#### c. 一般学会

- 1) 平澤恵理, 水野美邦, 古賀律子, 桒中征哉, 荒畑喜一:

ジストロフィン分子の高システイン及びC末端領域が保存された重症DMD症例の解析

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

- 2) 後藤雄一, 桒中征哉, 宝来聡:

疾患特異的ミトコンドリアDNA変異の遺伝的背景の検討

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

- 3) 高橋竜哉, 小宮山純, 桒中征哉, 田辺雄三, 平山恵造:

Marinesco-Sjögren症候群における筋病変: 4家系7例の長期的検討

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.18, 1994

- 4) 斉藤陽子, 桒中征哉:

先天性筋緊張性ジストロフィーと乳児重症型ミオチューブラーミオパチー生検筋のデスミンとビメンチンの発現

第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.19, 1994

## II 研究業績

- 5) 鈴木ゆめ, 小宮山純, 長谷川修, 黒岩義之 :  
成人剖検筋における上腕二頭筋と短腓骨筋の組織生化学的検討  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 6) 太田順一郎, 吉岡毅, 三池輝久, 武藤多津郎, 埜中征哉 :  
筋疾患におけるNerve Growth Factor(NGF)およびその受容体(NGFR)の関わりについて  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 7) 湯浅龍彦, 埜中征哉, 杉田秀夫, 荒畑喜一 :  
多発筋炎における筋線維の死—アポトーシスの関与の有無—  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 8) 秋山千枝子, 埜中征哉 :  
先天性非進行性ミオパチーにおける中枢神経異常  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 9) 小林治, 埜中征哉, 藤田武久, 橋本清, 栗原まな, 熊谷公明 :  
精神発達遅滞とミトコンドリアの形態異常を伴った非福山型先天性筋ジストロフィーの4例  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.20, 1994
- 10) 作田亮一, 後藤雄一, 埜中征哉, 宝来聡 :  
ミトコンドリア脳筋症 (特にMELAS)の予後—全国アンケート調査による検討—  
第36回日本小児神経学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 11) 田中順子, 荒井洋, 小高隆平, 板垣裕輔, 乾幸治, 永井利三郎, 岡田伸太郎, 山内秀雄, 後藤雄一,  
埜中征哉 :  
ミトコンドリア病におけるcytochrome C・cocarboxylase・riboflavin合剤(Cardiocrome)治療 :  
第2報—投与法および長期的治療効果について—  
第36回日本神経小児学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 12) 稲垣真澄, 加我牧子, 平野悟, 長利伸一, 木下裕俊 :  
重症心身障害児・者における聴覚認知に関する神経生理学的検討  
第36回日本小児神経学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 13) 平野悟, 須田真津子, 木下裕俊, 長利伸一, 花岡繁, 高嶋幸男 :  
重症心身障害児の睡眠時呼吸障害における脳循環動態の把握—近赤外線分光測定による検討—  
第36回日本小児神経学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 14) 遠山潤, 武市知己, 桜川宣男, 須田真津子, 花岡繁 :  
Lesch-Nyhan症候群の遺伝子解析  
第36回日本小児神経学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 15) 小林治, 岩崎裕治, 平林伸一, 近藤良明, 埜中征哉 :  
乳児型ニューロナルセロイドリポフスチノーシスの同胞例—臨床像, 画像診断, 電気生理学的, 病理学的所見について—  
第36回日本小児神経学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 16) 松岡太郎, 柳原格, 塚本浩子, 田川哲三, 長浦智明, 乾幸治, 隅清臣, 岡田伸太郎, 埜中征哉 :  
ミトコンドリア脳筋症 (MELAS)を合併したデュシャンヌ型筋ジストロフィー症保因者の一例  
第36回日本小児神経学会総会, 東京, 6.9, 1994
- 17) 村上信行, 埜中征哉 :



Becker型筋ジストロフィーの臨床症状について

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.9，1994

- 18) 糸数直哉，井上忍，大庭健一，園田徹，杉本徹，桒中征哉：

Engelmann病の臨床像と筋病理所見

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.9，1994

- 19) 後藤雄一，田辺雄三，桒中征哉，宝来聡：

日本人MELASの第三のミトコンドリアDNA変異

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 20) 加藤俊徳，舟橋満寿子，松井晨，鈴木康之，岩崎章宣，岩崎裕治，高嶋幸男，桒中征哉：

福山型先天性筋ジストロフィーにおけるFLAIR-MR imagingの使用

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 21) 遠藤千晶，山内秀雄，後藤雄一，桒中征哉：

選択的筋萎縮，神経原性筋病理所見を呈する先天性多発性関節拘縮症の2例

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 22) 荒木聡，新井繁，神山潤，村上信行，桒中征哉：

著明な中枢神経症状を呈した先天性筋ジストロフィーの1例

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 23) 花香里子，仲本なつ恵，小林正明，田島剛，近江一彦，阿部敏明，桒中征哉：

福山型先天性筋ジストロフィー症の姉妹例

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 24) 森庸祐，小林正明，柱新太郎，阿部敏明，桒中征哉：

X-linked myotubular myopathyと考えられた新生児の一例

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 25) 藤田武久，藤野修，橋本清，古谷正伸，守田利貞，桒中征哉，後藤雄一，小林治：

骨格筋ミトコンドリア形態異常をともなう非福山型先天筋ジストロフィーの2例

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 26) 樋口砂里，浜出典子，内藤春子，二瓶健次，桒中征哉：

Myopathy with tubular aggregatesの一症例

第36回日本小児神経学会総会，東京，6.10，1994

- 27) 菊池愛子，高橋和展，鈴木淳子，近藤淳，山田英，桒中征哉，加茂功：

胸腺筋様細胞由来細胞増殖分化因子の生物学的性状

第67回日本生化学会総会，大阪，9.8，1994

- 28) 岩上登，菊池愛子，加茂功：

胸腺の産生するサイトカイン

第53回日本癌学会総会，名古屋，10.19，1994

- 29) 加茂功，菊池愛子，岩上登：

プロテオグリカンI（ビグリカン）様因子によるモノサイト系細胞の分化増殖

第53回日本癌学会総会，名古屋，10.19，1994

- 30) 長利伸一，田中総一郎，中川栄二，後藤雄一，松田博史，柳下章：

ミトコンドリア脳筋症のカルジオクローム投与前後における脳血流SPECT

## II 研究業績

- 第97回日本小児科学会学術集会, 札幌, 5.27, 1994
- 31) 小林治, 村上信行, 後藤雄一, 桒中征哉 :  
先天性非福山型筋ジストロフィーの臨床的検討  
第97回日本小児科学会学術集会, 札幌, 5.27, 1994
- 32) 後藤雄一, 作田亮一, 桒中征哉, 宝来聰 :  
ミトコンドリアDNA3243変異を有する100例の臨床的検討  
第97回日本小児科学会学術集会, 札幌, 5.28, 1994
- 33) 後藤雄一, 桒中征哉, 宝来聰 :  
ミトコンドリアDNA3243変異をもつ慢性進行性外眼筋麻痺症候群に認めた挿入変異の検討  
第17回日本小児遺伝医学会学術集会, 長崎, 11.19, 1994
- 34) 後藤雄一, 桒中征哉 :  
MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)  
の骨格筋病理像—血管平滑筋病変と病態との関連—  
第35回日本神経病理学会総会, 札幌, 5.31, 1994
- 35) 水上勝義, 今井公文, 田中芳郎, 新井哲明, 佐々木恵美, 白石博康, 原岡誠司, 渡辺照男,  
後藤雄一, 小坂憲司 :  
Ramsay-Hunt症候群と診断され, 小脳皮質, 歯状核, 前頭葉皮質に病変の主座をみた1剖検例  
第35回日本神経病理学会総会, 札幌, 5.31, 1994

## C 班会議発表

- 1) 加茂功, 菊池愛子, 桒中征哉, 寺西豊, 山田英, 近藤淳, 高橋和展, 鈴木純子 :  
胸腺間質細胞から新しいマクロファージ系細胞増殖分化遺伝子の同定と生体防御機構への胸腺筋様細胞が産生するマクロファージ系細胞刺激因子について  
ヒューマンサイエンス振興財団・官民共同プロジェクト研究第4分野班会議 1.23, 1995
- 2) 後藤雄一, 小澤真津子 :  
MELASにおける異常小動脈のチトクローム酸化酵素活性と3243点変異との関係  
厚生省循環器病委託費, 心臓・血管病に関する分子遺伝学的研究班  
平成6年度班会議, 大阪, 1.6, 1995

## D その他の研究会

- 1) 後藤雄一 :  
ミトコンドリア病  
第11回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.27, 1994
- 2) 村上信行, 桒中征哉 :  
Becker型筋ジストロフィーの臨床症状について  
第11回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.27, 1994

## 10. 機能研究部

## 1. 研究部一年の歩み

平成6年度において当研究部で研究に携わったのは小沢鏝二郎（部長事務取り扱い）、吉田幹晴（室長）、萩原康子（室長）、水野裕司（流動研究員）、野口悟（流動研究員）であり、前垣圭津と斎藤和江がこの補助にあたった。昨年度までの科学技術特別研究員鈴木厚は4月1日を以て横浜市立大学医学部第二生化学教室助手となった。病態生理研究室長萩原康子は6月1日を以てモデル動物開発部動物遺伝解析室長に転出した。水野裕司は6月1日を以て群馬大学医学部神経内科医員として転出した。また前垣圭津は平成7年2月1日を以て所長室秘書へ転出した。

研究テーマはこれまで通り筋ジストロフィーの成因に関する研究である。ジストロフィン結合タンパク質シントロフィンファミリーのクローニングを米国ハーバード大学クンケル研究室との共同研究で行った。シントロフィンには二次元電気泳動で分かれる酸性と塩基性の成分があることを我々は既に報告していた。一次元SDS電気泳動ではシントロフィンの分子量はほぼ60-kDaで三本のバンドが認められるが、我々はそれぞれのバンド（分子量の大きい方からAla, b, cと呼ぶ）を切りだしてその内部アミノ酸配列分析を行った。AlaとAlbから共通に得られた部分配列の一つからオリゴヌクレオチドを作り、これをプローブにしてヒトシントロフィンのクローニングを行った。クローニングされたタンパク質は塩基性であり、われわれはこれを後に $\beta$ 1シントロフィンと命名した。これは染色体8q23-24上に存在した。

また $\beta$ 1シントロフィンはジストロフィンと直接結合しており、ジストロフィンC端部のオルタナティブスプライシング部位にあることを決定した。シントロフィンがどのように筋ジストロフィーに関与するかは分かっていない。しかし、ジストロフィンの重要と思われる位置に結合していることから病態形成に大切な役割を演じていることは十分に考えられる。

一方やはりジストロフィン結合タンパク質であるサルコグリカン複合体の一つであり、常染色体性劣性遺伝型式をとっているsevere childhood autosomal recessive muscular dystrophy(SCARMD)の原因となるヒトアダリン遺伝子をクローニングし、それが染色体17q21に存在することを決定した。現在これらの他にも米国のいくつかの研究室を始めその他の国々の多くの研究室と共同研究を行っている。

（部長事務取り扱い 小沢鏝二郎）

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Yoshida M, Suzuki A, Yamamoto H, Mizuno Y, Ozawa E:  
Dissociation of the complex of dystrophin and its associated proteins into several unique groups by n-octyl  $\beta$ -D-glucoside.  
Eur J Biochem, 222: 1055-1061, 1994
- 2) Suzuki A, Yoshida M, Mizuno Y, Hayashi K, Hagiwara Y, Ozawa E:  
Molecular organization at the glycoprotein complex-binding site of dystrophin. Three dystrophin-associated proteins bind directly to the carboxy-terminal portion of dystrophin.  
Eur J Biochem, 220: 283-292, 1994
- 3) Suzuki A, Yoshida M, Ozawa E:  
Mammalian  $\alpha$ 1- and  $\beta$ 1-syntrophin bind to the alternative splice-prone region of the dystrophin C-terminus.  
J Cell Biol, 128: 373-381, 1995
- 4) Ahn A.H, Yoshida M, Anderson M.S, Feener C.A, Selig S, Hagiwara Y, Ozawa E, Kunkel L.M:  
Cloning of human basic A1, a distinct 59-kDa dystrophin-associated protein encoded on chromosome 8q23-24.  
Proc Natl Acad Sci USA, 91: 4446-4450, 1994
- 5) McNally E.M, Yoshida M, Mizuno Y, Ozawa E, Kunkel L.M:  
Human adhalin is alternatively spliced and the gene is located on chromosome 17q21.  
Proc Natl Acad Sci USA, 91: 9690-9694, 1994
- 6) Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Suzuki A, Hagiwara Y, Hayashi Y.K, Arahata K, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E:  
Selective defect of sarcoglycan complex in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy muscle.  
Biochem Biophys Res Commun, 203: 979-983, 1994
- 7) Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E:  
Sarcoglycan complex is selectively lost in dystrophic hamster muscle.  
Am J Pathol, 146: 530-536, 1995
- 8) Hayashi Y.K, Mizuno Y, Yoshida M, Nonaka I, Ozawa E, Arahata K:  
The frequency of patients with 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein (50DAG or adhalin) deficiency in a muscular dystrophy patient population in Japan: Immunocytochemical analysis of 50DAG, 43DAG, dystrophin and utrophin.  
Neurology, 45: 551-554, 1995
- 9) Hagiwara Y, Ozawa E:  
A new method for fibroblast-less primary skeletal muscle cell culture by the use of hydroxyurea.  
Develop Growth & Differ, 36 (2): 141-148, 1994

10) Hayashi K, Ozawa E:

Myogenic cell migration from somites is induced by tissue contact with medial region of the presumptive limb mesoderm in chick embryos.

Development 121: 661-669, 1995

## B 学会発表

## a. シンポジウム

1) Ozawa E, Yoshida M, Suzuki A, Mizuno Y, Yamamoto H, Noguchi S, Hagiwara Y:

Molecular construction of dystrophin and dystrophin-associated proteins.

Special reference to pathophysiology of SCARMD and Duchenne muscular dystrophy

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 13, 1994

2) Ozawa E:

Molecular architecture of dystrophin and dystrophin-associated protein system.

AFL workshop, The dystrophin connection, Paris, Jan 11, 1995

## b. 国際学会

1) Yoshida M, Suzuki A, Yamamoto H, Mizuno Y, Ozawa E:

Dystrophin-associated glycoprotein complex is separated into two parts, that is, a complex composed of 156DAG and 43DAG and a complex composed of 50DAG, 35DAG and A3b.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 14, 1994

2) Suzuki A, Yoshida M, Hayashi K, Mizuno Y, Hagiwara Y, Ozawa E:

Molecular organization at the glycoprotein complex binding site of dystrophin.

Three dystrophin-associated proteins, 43DAG, A0 and  $\beta$ -A1, directly bind to the carboxy-terminal portion of dystrophin.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 11, 1994

3) Mizuno Y, Yoshida M, Yamamoto H, Hirai S, Ozawa E:

Distribution of the dystrophin-associated proteins 50DAG and 35DAG in various monkey tissues.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 12, 1994

4) Hagiwara Y, Mizuno Y, Takamitsu M, Nonaka I, Matsuzaki T, Ozawa E:

Modes of formation of dystrophin-positive muscle fibers in the mdx mouse by C2 myoblast transfer.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 11, 1994

5) Noguchi S, Suzuki A, Tanokura M, Ozawa E:

Higher-order structure of the dystrophin-rod segment containing the hinge-3 domain.

VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 11, 1994

## c. 一般学会

1) 水野裕司, 吉田幹晴, 平井俊策, 小沢鏝二郎:

サルの組織におけるジストロフィン結合糖タンパク質の存在様式について

## II 研究業績

第35回日本神経学会総会，福岡，5.18，1994

- 2) 萩原康子，水野裕司，野口悟，菊池建機，小沢鏝二郎：

筋芽細胞注入移植によりmdxマウス筋に出現したジストロフィン陽性筋線維

第47回日本細胞生物学会大会，長崎，9.28，1994

- 3) 萩原康子，水野裕司，野口悟，松崎哲也，埜中征哉，菊池建機，小沢鏝二郎：

C2筋芽細胞を注入移植したmdxヌードマウス骨格筋におけるジストロフィン結合タンパク質の出現

第68回日本薬理学会年会，名古屋，3.27，1995

- 4) 鈴木厚，小沢鏝二郎：

ジストロフィン・シントロフィン相互作用の解析

第67回日本生化学会大会，大阪，9.9，1994

## C 班会議発表

- 1) 吉田幹晴，水野裕司，山本秀子，野口悟，鈴木厚，小沢鏝二郎：

ジストロフィン結合糖タンパク質複合体（GPC）の2つの小複合体への分離

平成6年度厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究班班会議，東京，12.8，1994

- 2) 萩原康子，水野裕司，野口悟，松崎哲也，竹光正和，菊池建機，埜中征哉，小沢鏝二郎：

筋芽細胞注入移植によりmdxマウス骨格筋に出現したジストロフィン陽性筋線維について

平成6年度厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究班班会議，東京，12.8，1994

- 3) 林由起子，水野裕司，吉田幹晴，埜中征哉，小沢鏝二郎，荒畑喜一：

筋ジストロフィーに占めるadhelin欠損症の頻度

平成6年度厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班班会議，東京，12.2，1994

- 4) 池谷紀代子，大澤真木子，小沢鏝二郎，福山幸夫，斎藤加代子：

小児期発症の肢帯型筋ジストロフィー症例の検討

平成6年度厚生省精神・神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班班会議，東京，12.2，1994

## 11. 代謝研究部

## 1. 研究部一年の歩み

代謝研究部では本年度も脳神経系の正常発達を支えている物質的な背景，特に神経栄養因子及びニューロン・グリア相関について神経化学的ならびに分子生物学的な研究を進めてきた。具体的には以下の成果が得られた。

## 1) ミクログリア由来クリングル構造を有する因子の研究

我々はこれまでにセリンプロテアーゼのプラスミンの前駆体であるプラスミノゲン(PGn)がミクログリアで産出され，しかも培養をニューロンに対して突起伸展効果やドーパミンニューロンの成熟促進効果など神経栄養活性を有することを明らかにしてきた。今年度はPGnの作用メカニズムを解析する目的でPGnと同様にクリングル構造を有し，しかも受容体(c-met)が同定されている肝細胞成長因子(HGF)の神経栄養効果につき検討した。その結果HGFにもPGnと同様の神経栄養活性が存在し，しかもc-metのチロシン酸化が誘導されることも明らかとなった。更にHGFはミクログリアで産生されることも示された。これらのことはHGFのみならずPGnの作用メカニズムの解明に役立つものと考えられる。

## 2) ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白の研究

各種神経栄養因子に応答する遺伝子群の探索的研究を行っている過程で，EF-ハンドを有する新規の遺伝子を明らかにした。ノザンブロットおよびウェスタンブロットによる解析の結果、培養ミクログリアで特異的に発現する蛋白であることが示された。このカルシウム結合蛋白はミクログリアの分化や機能調節に密接な関連性があることも考えられ，現在この蛋白機能についての解析を進めている。

## 3) アミロイド前駆体蛋白の脳内生理機能の研究

アルツハイマー病の病因との関わりで注目を集めているアミロイド前駆体蛋白(APP)の脳内における生理機能に関しては殆ど研究が進められていない。当研究部ではこの点に注目し，APPの生理作用を各種培養細胞を用い検討を加えている。この研究の為にハリコンビナントAPPを大量に保有することが必須であることから，今年度はまず酵母の発現系を開発しこの目的を達成した。酵母で産生されたりコンビナントAPPはラット胎児大脳皮質組織片培養において著しい突起伸展活性を示したことから，今後の発展が充分期待できる。

平成6年4月以降代謝研究部におけるこれらの研究活動を支えてきたメンバーは以下の通りである。

- [部長] 高坂新一
- [室長] 中嶋一行 (7.1.8 ドイツマックスプランク研究所留学より帰室)  
久永欣也 (6.7.1 国立療養所宮城病院臨床研究部へ転任)  
今井嘉紀 (6.9.1~)
- [流動研究員] 広瀬雄一，浜之上誠，大澤郁朗 (6.4.1~6.10.31)  
石黒麻利子 (6.4.1~6.10.31)
- [センター研究員] 大澤圭子，竹本なぎさ (~6.10.31)，平井ふさこ (~7.3.31)  
石黒麻利子 (6.11.1~)，小野美智子 (7.3.1~)
- [外来研究員] 今井嘉紀 (~6.8.31，科学技術特別研究員)  
Helena Haapaniemi (~6.12.31，STAフェロー)  
大澤郁朗 (6.11.1~，ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員)  
下条雅人，及川善博 (~7.3.31)，石川理恵子
- [研究生] 服部達哉 (~7.3.31)，井幡 巖 (~7.3.31)

## II 研究業績

池田康夫（～7.3.31）、伊東大介（6.4.26～）

山田英喜（6.4.1～6.9.30）、白杵靖剛（6.9.1～）

〔併任研究員〕 島田章則

班会議などの面では高坂が以下のような活動を行った。

厚生省精神・神経疾患研究委託費

「脳神経系機能障害の防御と修復に関する開発的研究」主任研究者

文部省重点領域研究

「脳細胞の選択的死と機能分子」第3班班長

文部省重点領域研究

「老年痴呆の分子機構」計画班員、研究企画委員

厚生省特定疾患

「細胞遺伝学的手法に基づく難病の診断及び治療法研究班」班員

厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業

「痴呆疾患における異常物質沈着メカニズムの分子生物学的研究」

ヒューマンサイエンス振興財団官民共同プロジェクト第1分野テーマ1

「ニューロトロフィックファクター等の分離技術及び機能の解析技術の開発」テーマリーダー

ヒューマンサイエンス振興財団国際共同研究

「ニューロトロフィックファクターの生理機能に関する基礎的研究とその臨時応用」代表研究者

また、中嶋室長がドイツマックスプランク研究所において、クロイツバーグ教授とミクログリア由来プロテアーゼの脳内発現に関する共同研究を行った。

（部長 高坂新一）



## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) Azuma N, Hirakata A, Hida T, Kohsaka S:  
Histochemical and immunohistochemical studies on keratan sulfate in the anterior segment of the developing human eye.  
Exp. Eye Res. 58: 277-286, 1994
- 2) Takei N, Ohsawa K, Imai Y, Nakao H, Iwasaki A, Kohsaka S:  
Neurotrophic effects of annexin V on cultured neurons from embryonic rat brain.  
Neurosci Lett 171: 59-62, 1994
- 3) Hattori T, Ohsawa K, Mizuno Y, Kato K, Kohsaka S:  
Synthetic peptide corresponding to 30 amino acids of the C-Terminal of neuron-specific enolase promotes survival of neocortical neurons in culture.  
BBRC 202: 25-30, 1994
- 4) Nakajima K, Hamanoue M, Takemoto N, Hattori T, Kato K, Kohsaka S:  
Plasminogen specifically binds to  $\alpha$ -enolase on rat neuronal plasma membrane.  
J Neurochem 63: 2048-2057, 1994
- 5) Maekawa M, Li S, Iwamatsu A, Morishita T, Yokota K, Imai Y, Kohsaka S, Nakamura S, Hattori S:  
A novel mammalian Ras GTPase-activating protein which has phospholipid-binding and Btk homology regions.  
Mol Cell Biol. 14: 6879-6885, 1994
- 6) Inoue K, Koizumi S, Nakajima K, Hamanoue M, Kohsaka S:  
Modulatory effect of plasminogen on NMDA-induced increase in intracellular free calcium concentration in rat cultured hippocampal neurons.  
Neurosci Lett 179: 87-90, 1994
- 7) Nakajima K, Nagata K, Kohsaka S:  
Plasminogen mediates an interaction between microglia and dopaminergic neurons.  
Eur Neurol 34: 10-16, 1994
- 8) Higuchi M, Ito T, Imai Y, Iwaki T, Hattori M, Kohsaka S, Niho Y, Sakaki Y:  
Expression of the  $\alpha 2$ -macroglobulin-encoding gene in rat brain and cultured astrocytes.  
Gene 141: 155-162, 1994

## b. 著書

- 1) 高坂新一:  
脳内ミクログリアの生理機能  
神経系と免疫系の相互関連 (佐藤公道編), Excerpta Medica, Tokyo, pp.46-53, 1994
- 2) Nakajima K, Nagata K, Hamanoue M, Takemoto N, Koizumi S, Inoue K, Kohsaka S:  
Microglia secrete plasminogen which enhances the maturation of mesencephalic dopaminergic neuron in vitro.

## II 研究業績

In: Alzheimer's and Parkinson's diseases: Recent Advances. Plenum Pub. Corp.  
New York, pp.633-640, 1995

### 3) 高坂新一 :

ミクログリア分泌性プラスミノーゲンの神経栄養因子様活性

Parkinson's Disease and Ageing(檜林博太郎編) PMSI Japan, pp.30-34, 1995

## c. 総 説

### 1) 服部達哉, 中嶋一行, 高坂新一 :

神経栄養因子の研究の進歩とその将来

日本内科学会雑誌 83: 591-596, 1994

### 2) 中嶋一行, 高坂新一 :

中枢グリア細胞の生理的役割—神経栄養因子を中心に

神経精神薬理 16: 249-260, 1994

### 3) 浜之上 誠, 竹本なぎさ, 中嶋一行, 高坂新一 :

プラスミノーゲンの新しい生理作用

立山シンポジウムIV 98: 88-95, 1994

### 4) Kohsaka S, Nakajima K, Hamanoue M, Koizumi S, Inoue K :

Microglia-derived plasminogen has neurotrophic effects on the CNS neurons in vitro

Neuropathology & Applied Neurobiology 20: 190, 1994

### 5) 高坂新一, 中嶋一行 :

プラスミノーゲンの神経栄養活性

生化学 66: 533-538, 1994

### 6) 高坂新一 :

神経栄養因子をめぐる

Neurological Science 2: 3-5, 1994

## d. その他

### 1) 高坂新一 :

ニューロトロフィックファクターなどの分離技術及び機能の解析技術の開発

ヒューマンサイエンス 6: 13, 1995

## B 学会発表

### a. 特別公演・シンポジウム

#### 1) 高坂新一 :

ミクログリア分泌性プラスミノーゲンの神経栄養因子様活性

LY127809特別シンポジウム“Parkinson's disease and ageing: Similarities and dissimilarities” 東京, 4.30, 1994

#### 2) 高坂新一 :

Plasminogenの新しい生理作用

第9回立山シンポジウム, 新潟, 5.9, 1994

- 3) 高坂新一 :  
脳内ミクログリアの生理機能  
第11回ニューロトランスミッターと疾患研究会「神経系と免疫系の相互関連」, 東京, 6.4, 1994
- 4) Kohsaka S, Nakajima K, Hamanoue M, Takemoto N, Koizumi S, Inoue K:  
Functional implications of plasminogen secreted from microglia.  
12th International Congress of Neuropathology, Toronto, 9.21, 1994
- 5) 下条雅人, 高杉和弘, 植村昭夫, 高坂新一 :  
Interleukin-2の神経生存維持効果とMPP+誘発ドーパミン神経細胞死に対する効果  
「脳神経系のアポトーシス」大阪大学蛋白質研究所セミナー, 大阪, 9.30, 1994
- 6) 高坂新一 :  
脳内グリア細胞の機能  
群馬大学医学部応用基礎医学講演会, 群馬, 10.13, 1994
- 7) 高坂新一 :  
ミクログリアと病巣修復  
第30回脳のシンポジウム, 新潟, 3.9, 1995

## b. 国際学会

- 1) Maekawa M, Li S, Iwamatsu A, Morishita T, Yokota K, Imai Y, Kohsaka S, Nakamura S, Hattori S:  
Identification of a novel Ras GTPase-activating protein as a mammalian homolog of *Drosophila melanogaster* Gapl.  
Tenth Annual Meeting on Oncogenes, Maryland, 6.21, 1994
- 2) Kohsaka S, Nakajima K, Hamanoue M, Takemoto N, Koizumi S, Inoue K:  
Functional implications of plasminogen secreted from microglia.  
12th International Congress of Neuropathology, Toronto, 9.21, 1994

## c. 一般学会

- 1) 服部達哉, 大澤圭子, 加藤兼房, 高坂新一 :  
神経栄養因子としての神経特異性エノラーゼの作用機序の検討  
神経組織の成長・再生・移植研究会第9回学術集会, 大阪, 6.11, 1994
- 2) 浜之上誠, 竹本なぎさ, 松本邦夫, 中村敏一, 中嶋一行, 高坂新一 :  
肝細胞成長因子(HGF)の神経栄養効果  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.8, 1994
- 3) 大澤圭子, 今井嘉紀, 高坂新一 :  
神経細胞膜のアネキシンV結合蛋白の解析  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.8, 1994
- 4) 前川みどり, 李紹巍, 岩松明彦, 森下卓, 横田京子, 今井嘉紀, 高坂新一, 中村俊, 服部成介 :  
新規動物細胞RasGAP遺伝子の単離  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.7, 1994
- 5) 浜之上誠, 竹本なぎさ, 松本邦夫, 中村敏一, 中嶋一行, 高坂新一 :

## II 研究業績

肝細胞成長因子(HGF)の神経栄養活性

第37回日本神経化学学会大会, 松本, 10.8, 1994

- 6) 井幡巖, 今井喜紀, 矢部裕, 高坂新一 :

インターロイキン2により発現誘導されるミクログリア特異的遺伝子の解析

第37回日本神経化学学会大会, 松本, 10.8, 1994

- 7) 前川みどり, 李紹巍, 岩松明彦, 森下卓, 横田京子, 今井嘉紀, 高坂新一, 中村俊, 服部成介 :

新規動物細胞RasGAP遺伝子の単離

第53回日本癌学会総会, 名古屋, 10.19, 1994

- 8) 下条雅人, 高杉和宏, 植村昭夫, 高坂新一 :

MPP+誘発培養ドーパミン神経細胞障害に対するインターロイキン2の効果

第18回日本神経科学学会大会, 東京, 12.8, 1994

- 9) 石黒麻利子, 今井嘉紀, 高坂新一 :

ラット中枢神経系におけるLDL受容体関連蛋白(LRP)の発現分布

第18回日本神経科学学会大会, 東京, 12.8, 1994

- 10) 前川みどり, 李紹巍, 岩松明彦, 森下卓, 横田京子, 今井嘉紀, 高坂新一, 中村俊, 服部成介 :

新規RasGAP因子の構造とその性質

第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.15, 1994

## C 班会議発表

- 1) 今井嘉紀, 高坂新一 :

EFハンドを有するミクログリア特異蛋白の同定

文部省重点領域研究「脳細胞選択死」・平成6年度会議, 東京, 12.9, 1994

- 2) 石黒麻利子, 今井嘉紀, 高坂新一 :

ラット中枢神経におけるLDL受容体関連蛋白(LRP)の発現分布

文部省重点領域研究「老年痴呆」・平成6年度班会議, 東京, 12.22, 1994

- 3) 浜之上誠, 高坂新一 :

プラスミノゲンおよび肝細胞成長因子の神経栄養活性

厚生省精神・神経疾患研究委託費「脳神経系機能障害の防御と修復に関する開発的研究」・平成6年度班会議, 東京, 1.13, 1995

- 4) 浜之上誠, 高坂新一 :

クリングル構造を有する蛋白の神経栄養活性

ヒューマンサイエンス振興財団官民共同プロジェクト第1分野テーマ1

「ニューロトロフィックファクター等の分離技術および機能の解析技術の開発」・平成6年度班会議, 東京, 1.20, 1995

- 5) 高坂新一, 石黒麻利子 :

脳内LDL受容体関連蛋白に関する分子生物学的研究

厚生省長寿科学総合研究老年病分野・「痴呆疾患における異常物質沈着メカニズムの分子生物学的研究」平成6年度班会議, 東京, 2.6, 1995

- 6) 高坂新一 :

脳内ミクログリア由来神経栄養因子

厚生省特定疾患「細胞遺伝学的手法に基づく難病の診断と治療法調査研究班」・平成6年度班会  
議, 京都, 2.25, 1995

## 12. 免疫研究部

## 1. 研究部一年の歩み

免疫研究部では、平成2年4月以来免疫生物学を基礎とした研究を展開してきた。平成6年度に研究に参加したのは、松田義宏（室長）、竹内 保（研究員）、田村浩男（流動研究員）、尾花 智（流動研究員）、Marcus Wenner(STA Fellow)、葛原博幸（センター研究員、外来研究員）、小糸寿美（センター研究員）、宮澤仁志（センター研究員）、橘川桂三（琉球大学医学部内科講師、国内留学）、川村則行（精神保健研究所研究員、併任研究員）、中田光紀（東京大学医学部大学院生）、玉元 徹（琉球大学医学部大学院生）であり、免疫系細胞間相互作用のみにとどまらず、神経系の細胞間にみられる相互作用機構解明への新しいアプローチを開始した。客員研究員として、矢倉英隆（東京都神経科学総合研究所）、古川昭栄（岐阜薬科大学）原 栄一（埼玉県がんセンター）、石川博通（慶応義塾大学）を迎え、共同研究を含めた積極的な研究交流を行った。免疫学の基礎技術習得の目的で栗山孝雄（早稲田大学人間科学部大学院生）が、また研究補助に藤原茂子が参加した。研究部のセットアップ時から協力してくれた葛原君が、明治製菓(株)薬品総合研究所に転出した。

当研究部では、細胞間相互作用を介した免疫応答の細胞性機構の解明を基礎に、自己反応性リンパ球の出現機序を明らかにし、神経系をも巻き込む自己免疫性反応の発動機序の解析と、自己免疫疾患の予防・治療の方法を開発することを目標に研究を進めている。

本年度はいくつかの研究テーマに新しい知見が得られた。竹内らが中心になって研究を進めてきたマウス胸腺上皮細胞上の新しい機能蛋白 HS9抗原は、胸腺上皮細胞上でのT細胞の初期分化に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。この蛋白の遺伝子クローニングに成功し、新規の遺伝子であること、さらにこの遺伝子が胸腺上皮細胞のみならず、B細胞や中枢神経細胞にも発現されていることが判った。免疫系と神経系に共通に発現される抗原分子はこれまでもいくつか知られているが、この分子の神経系での機能も明らかにしたいと考えている。また宮澤らによってゲノム遺伝子のクローニングと構造解析が進められており、神経系・免疫系での遺伝子発現制御の機序を明らかにすると共に、遺伝子導入・遺伝子破壊マウスを作成してその機能を解析する予定である。

インターロイキン12(IL-12)は細胞性免疫を増強するサイトカインで、近年癌やエイズの治療に応用できる可能性が指摘され注目をあびている。しかしIL-12は2本のポリペプチド鎖からなっているため、リコンビナント分子を強制発現させるのに工夫が必要である。尾花らは2本の遺伝子を順次導入したり、あるいはある種のウィルスの internal ribosome-entry site 遺伝子を用いて、2本のポリペプチド鎖を同時に発現させるシステムを作り、マウスリコンビナントIL-12の発現に成功した。IL-12遺伝子発現細胞をマウスに移植すると、強力な細胞性免疫が誘導されることを明らかにした。今後、IL-12を用いて自己免疫性神経疾患モデルマウスの作成やヘルパーT細胞サブセットの偏倚的誘導を試みると共に、IL-12活性を調節することによって免疫応答の人為的制御法の確立を目指している。橘川らは、ある種の感染症で細胞性免疫が誘導される機序について、ヘルパーT細胞サブセットが偏倚的に誘導されることを明らかにした。松田らは、神経系の細胞間相互作用に係わる分子と考えられているミエリン関連糖蛋白(MAG)の遺伝子発現機序を解析し、いくつかの興味ある知見を得た。可溶性 MAG-IgGキメラ分子が神経突起の進展作用を持つことも判った。一方川村、田村、Wennerらは、神経系による免疫系の制御の分子機序を明らかにする目的で、神経ペプチドや中枢への電気刺激がおよぼす免疫応答への効果について研究を進めており、興味ある知見が得られている。

新しいプロジェクトで研究を始めて5年がすぎ、多くの成果が蓄積されはじめた。今後はこれら成果を

世に問うと共に、これを基礎に更なる発展を目指し研究に励みたい。

(部長 山元 弘)

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Matsuura Y, Onishi S, Yamamoto Y, Taniguchi T, Obana S, Yamamoto H:  
Class II-restricted presentation of an immunoglobulin heavy-chain-gene product by a gene transfected B-cell line.  
Jpn J Med Sci Biol 47: 195-210, 1994
- 2) Kitsukawa K, Nakamoto A, Koito H, Matsuda Y, Saito A, Yamamoto H:  
Interferon-gamma(IFN $\gamma$ ) production by human T lymphocytes upon Legionella pneumophila stimulation in vitro.  
Clin Exp Immunol 99: 76-81, 1995

##### c. 総説

- 1) 田村浩男, 山元 弘:  
胸腺におけるT細胞の選択と免疫寛容誘導の機構  
日本臨床, 52: 5-10, 1994
- 2) 山元 弘:  
B細胞による自己抗原提示—イディオタイプも含めて—  
臨床免疫, 27: 90-95, 1995
- 3) 川村則行:  
T細胞と神経・精神  
アレルギーの領域, 1: 57-61, 1994
- 4) 川村則行:  
神経ペプチドによるT細胞機能の制御  
臨床免疫, 26: 1355-1360, 1994

##### d. その他

- 1) 山元 弘:  
分子生物学・免疫学キーワード辞典, 永田和宏, 長野敬, 宮坂信之, 宮坂昌之編, 医学書院, 1994
- 2) 荒木清典, 山元 弘:  
抗イディオタイプ抗体  
免疫実験操作法, 右田俊介, 紺田進, 本庶佑, 濱岡利之編, 南江堂, 1013-1016, 1995

#### B 学会発表

##### a. シンポジウム

- 1) Yamamoto H, Tamura H, Kuzuhara H, Takeuchi T:  
Detection of a novel surface molecule on immature thymocytes and their proliferation inhibition by a monoclonal antibody specific to the molecule  
Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, "Lymphocyte Activation",  
Keystone, CO, 4.12, 1994



- 2) 川村則行, 田村浩男, 山元 弘, 吾郷晋浩, 石川俊男:  
T細胞のPsychoneuroimmunology  
第6回日本アレルギー学会春季臨床大会ワークショップ, 「アレルギーと神経・精神, 内分泌系との接点」, 4.15, 1994, 熊本
- 3) 橘川桂三:  
レジオネラ菌に対する細胞性免疫反応とサイトカイン産生  
第68回日本感染症学会総会シンポジウム, 「感染症とサイトカイン」, 長崎, 4.21, 1994
- 4) 尾花 智, 山元 弘:  
 $\gamma$   $\delta$ 型T細胞欠損マウスにおける免疫応答  
第22回日本臨床免疫学会総会シンポジウム, 「消化管免疫」東京, 9.20, 1994
- 5) Kawamura N, Tamura H, Yamamoto H:  
Neuropeptides and T cell functions: a possible mechanism for psycho-modulation of bronchial asthma.  
The 4th Naito Conference on Neuro-Immuno-Endocrine Networks, Gifu, 11.26, 1994
- 6) 山元 弘:  
序論: 胸腺内T細胞分化  
第7回日本神経免疫研究会学術集会シンポジウム, 「自己免疫疾患のメカニズム: 細胞から分子へ」, 東京, 1.25, 1995

## c. 一般学会

- 1) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘:  
マウス Myelin Associated Glycoprotein(MAG)アイソフォームの生後発生過程における発現変化  
第67回日本生化学会大会, 大阪, 9.8, 1994
- 2) 竹内 保, 山元 弘:  
胸腺内T細胞初期分化に係わる上皮細胞上の新しい抗原の遺伝子クローニング  
第4回 Kyoto T Cell Conference, 京都, 10.1, 1994
- 3) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘:  
抗MAG抗体を用いたミエリン特異的タンパク質遺伝子の発現制御機構の解析  
第37回日本神経化学会大会, 松本, 10.7, 1994
- 4) 井上賢一, 山元 弘, D.B.Cohn, 原 栄一:  
血行性に肺転移した colon 26 に対する cytotoxic T cell(CTL) と cyclophosphamide(CPA) の治療効果  
第53日本癌学会総会, 名古屋, 10.20, 1994
- 5) 川村則行, 田村浩男, 尾花 智, 山元 弘, 片岡佐誉, 藤本重義, 石川俊男, 吾郷晋浩:  
神経ペプチドとT細胞機能  
第24回日本免疫学会総会, 京都, 11.29, 1994
- 6) 石川博通, 藤浦康良, 川口真理子, 大脇 真, 尾花 智, 山元 弘, 南野昌信:  
腸管上皮内T細胞(IEL)の発達分化  
第24回日本免疫学会総会, 京都, 11.29, 1994
- 7) 竹内 保, 玉元 徹, 平峯千春, 山元 弘:

## II 研究業績

胸腺内T細胞初期分化に係わる胸腺上皮細胞表面分子 HS9 の遺伝子クローニング

第24回日本免疫学会総会, 京都, 11.30, 1994

8) 田村浩男, 竹内 保, 葛原博幸, 山元 弘 :

胸腺内未熟T細胞の増殖に関する可溶性分子の検出

第24回日本免疫学会総会, 京都, 11.30, 1994

9) 藤浦康良, 川口真理子, 尾花 智, 南野昌信, 大脇 真, 山元 弘, 石川博通 :

TCR欠損マウス腸管上皮内T細胞の発達分化

第24回日本免疫学会総会, 京都, 11.30, 1994

10) 橋川桂三, 松田義宏, 齊藤 厚, 山元 弘 :

レジオネラ菌に対するヒトT細胞応答とサイトカイン産生

第24回日本免疫学会総会, 京都, 11.30, 1994

11) 宮澤仁志, 尾花 智, 原 栄一, 山元 弘 :

IL-12 遺伝子導入細胞株を用いた免疫応答制御の試み

第24回日本免疫学会総会, 京都, 12.1, 1994

12) 川村則行, 田村浩男, 山元 弘, 石川俊男, 吾郷晋浩 :

T細胞機能におよぼす神経ペプチドの効果

第7回日本神経免疫研究会学術集会, 東京, 1.26, 1995

## C 班会議発表

1) 山元 弘 :

胸腺上皮細胞株を用いた中枢性免疫制御機構の解析

文部省重点領域研究, 免疫制御・寛容の分子機構班会議, 大阪, 6.10, 1994

2) 松田義宏, 小糸寿美, 山元 弘 :

抗MAG抗体によるミエリン特異的タンパク質の発現制御

厚生省特定疾患, 免疫性神経疾患調査研究班会議, 東京, 1.24, 1995

3) 山元 弘 :

T細胞サブセットの偏倚誘導

ヒューマンサイエンス振興財団, 健康管理・免疫低下防止研究事業班会議, 仙台, 2.16, 1995

## 13. 遺伝子工学研究部

### 1. 研究部一年の歩み

平成6年度には主に次のような研究を行った。

#### 1) 分子遺伝学を基礎とした神経系の形成、機能の研究

研究室の開設以来、ショウジョウバエの突然変異体を作成し、変異表現型の解析により神経系に異常が認められる系統を分離し、その分子遺伝学的解析により新しい遺伝子のクローニングとその機能の解析を進めてきた。行動変異により同定した hikaru genki(hig)遺伝子産物が神経細胞体で合成され、アクソンを輸送され、前シナプスよりシナプス間隙に放出されることを明らかにした。さらに hig蛋白質がシナプス形成に関与していることを示唆する結果を得た。なお、本実験の免疫電顕による観察は東大医研の鈴木えみ子博士のご協力を得て行われた。本研究を研究所発表会で星野君が発表し、最優秀発表賞に選ばれた。また、同じように第2の行動変異体よりシナプスで機能することが推定される分子を同定し、その解析を続けている。一方、神経軸索の異常より同定されたホメオボックスをもつ遺伝子：prospero(pros)の結合配列の決定とその生物学的意義の解析、また、pros蛋白、pros mRNA の発現とその細胞内局在に関する興味ある現象についての解析が進められ、重要な成果が得られた。prosの転写因子としての性質を解析した流動研究員の後藤君は3月末をもって退職し、平成7年4月より国立遺伝学研究所の助手として赴任した。より高次の神経機能を解析するためのシステムの開発を目指して地道な実験を重ねてきたが、ようやくその努力が実を結ぶのではないかと期待がもてるころまできた。東大理学部掘田研より突然変異体のスクリーニングを目的として大学院生の秋山さんが来られ、松崎室長の指導で解析した。

#### 2) 筋細胞分化の分子機構の解析

筋分化因子群のノックアウトによりその役割とカスケードが明らかにされ、この領域の研究は次のステップに移り、当研究室においても新しい試みが進められた。新しい筋細胞増殖因子としてLPAを発見し、その作用機作が従来より知られていたbFGFとは異なることを明らかにした。本実験は東大医科研(新井研)大学院生の吉田君によって勢力的に進められ、本研究結果により医学博士号が授与された。また、筋管細胞への分化に機能すると推定される新しい遺伝子が分離され、その構造、発現、筋細胞における機能の解析が進められた。この研究チームの一員であった佐藤さんが千葉大の修士を修了し、東大医学部薬理学教室(三品教授)の大学院へと進学した。東大教養の浅島研との共同研究のために高橋君が研究生となり、アフリカツメガエルの筋分化遺伝子の発現誘導機構の研究を行い、将来の発展が期待される結果を得た。この研究が高橋君の修士論文となり、博士課程進学後も研究を続けている。

#### 3) 発生工学を基礎とした生物機能の解析

挿入突然変異によりヒトの病気を考える上できわめて重要と推定される変異表現型を示すマウスが分離された。その原因遺伝子を解明するために黒尾君が東大第3内科をやめて研究に参加することとなった。原因遺伝子の解析も進められており、どのような遺伝子がとれてくるのか、楽しみにしているところである。遺伝子ノックアウトに関しては第2世代の方法として注目されているCre-loxPシステムの開発のための基礎的検討を行った。秋田大学医学部より亀谷君が分子生物学と発生工学技術の習得のために研究生として派遣されてきた。

(部長 鍋島陽一)

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Katagiri T, Yamaguchi A, Komaki M, Abe E, Takahashi N, Ikeda T, Rosen V, Wozney JM, Fujisawa-Sehara A, Suda T:  
Bone morphogenetic protein-2 converts the differentiation pathway of C2C12 Myoblasts into the osteoblast lineage.  
J Cell Biol, 127: 1755-1766, 1994
- 2) Sekido R, Murai K, Funahashi J, Kamachi Y, Fujisawa-Sehara A, Nabeshima Y, Kondoh, H:  
The  $\delta$ -Crystallin Enhancer-Binding Protein SEFI Is a Repressor of E2-Box Mediated Gene Activation.  
Mol Cell Biol 14: 5692-5700, 1994
- 3) Kuro-o M, Hanaoka K, Noguchi T, Hiroi Y, Fujimori Y, Takawaki S, Hayasaka M, Aikawa M, Katoh H, Miyagishi A, Nagai R, Yazaki Y, Nabeshima Y:  
Overexpression of sodium-proton exchanger causes salt-sensitive blood pressure elevation in transgenic mice.  
Circulation Res, 76: 148-153, 1995

##### b. 著書

- 1) 鍋島陽一:  
ジーンターゲットィングと疾患解明  
骨格筋の発生・分化 羊土社, 1994

##### c. 総説

- 1) 黒尾誠, 広井透雄, 竹脇俊一, 相川真範, 永井良三, 花岡和則, 早坂美智子, 鍋島陽一, 野口毅, 宮岸明, 加藤祐久, 矢崎義雄:  
発生工学的技術を用いた新しい高血圧モデル動物の開発—— $\text{Na}^+$   $\text{H}^+$  輸送担体を過剰発現するトランスジェニックマウスの病態解析 医薬ジャーナル, 30: 212-215, 1994
- 2) 鍋島陽一:  
発生・分化と転写調節 特集 遺伝子発現と転写因子  
Mebio 11: 98-105, 1994
- 3) 鍋島陽一:  
相同組み換えを用いた遺伝子変異導入法  
BIO Clinica 北隆館, 9: 201-205, 1994
- 4) 鍋島陽一:  
第2世代の相同組み換え技術とその応用  
BIO Clinica 北隆館, 9: 752-756, 1994
- 5) 鍋島陽一:  
筋疾患, 筋細胞研究のモデルマウス, マニュアル: 疾患モデルマウス  
Molecular Medicine 中山書店, 130-137, 1994

- 6) 鍋島陽一：  
発生と分化 日本臨床特別号 臨床分子生物学 日本臨床社, 83-90, 1994
- 7) 鍋島陽一：  
筋発生の分子機構——MyoDファミリーの機能を中心として——  
蛋白質 核酸 酵素 40: 101-113, 1995
- 8) 松崎文雄：  
ショウジョウバエ神経系の分子生物学  
生体の科学, 特集 脳の分子生物学, 45: 176-181, 1994
- 9) 藤沢淳子：  
MyoDファミリー  
臨床科学, 遺伝子発現シリーズ, 30: 882-888, 1994

## B 学会発表

### a. シンポジウム

- 1) Nabeshima Y:  
Myogenin gene disruption leads to developmental abnormalities in myogenic lineage cells.  
Keystone Symposium on Molecular Biology of Muscle Development Snowbird, Utah 4.15,  
1994
- 2) Nabeshima Y:  
Genetic Control of Myogenesis: The role of myogenic bHLH proteins in skeletal muscle  
development.  
Satellite Meeting of VIII International Congress on Neuromuscular Diseases.  
Melbourne 7.7, 1994
- 3) Nabeshima Y:  
Genetic control of myogenesis; The role of myogenin in muscle development.  
The VIII International Congress on Neuromuscular Diseases. Kyoto 7.14, 1994
- 4) Nabeshima Y:  
Genetic control of muscle development.  
Tsumagoi Conference'94 Tsumagoi 7.23, 1994
- 5) 鍋島陽一：  
筋細胞系譜の決定と分化  
文部省科学研究費重点領域研究「形態形成機構」第1回公開シンポジウム 生物のかたちはどの  
ようにきめられるか 東京 7.4, 1994
- 6) 鍋島陽一, 鍋島曜子, 江隅英作, 花岡和則：  
筋細胞系譜の決定と分化  
日本生化学会大会シンポジウム 遺伝子レベルにおける臓器特異性の決定機構 大阪, 9.7, 1994

### b. 国際学会

- 1) Fujisawa-Sehara A, Asakura A, Komiya T, Sato T, Yagami-Hiromasa T, Nabeshima Y,  
Nabeshima Y:

## II 研究業績

MyoD and myogenin act on the chicken myosin light chain gene as distinct transcriptional factors.

Keystone Symposium on Molecular Biology of Muscle Development, Snowbird, UT, USA, 4.14, 1994

2) Hoshino M, Suzuki E, Nabeshima Y, Hama C:

The hikaru genki gene encodes a putative secreted protein that modulates the formation of functional neural circuits.

35th Annual Drosophila Research Conference, Chicago 4.24, 1994

### c. 一般学会, その他

1) 吉田松生, 藤沢淳子, 新井賢一, 鍋島陽一 :

リゾフォスファチジン酸(LPA)とbFGFによる筋細胞の増殖と分化の制御

第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 1994

2) 八神貴子, 佐藤智美, 上条桂樹, 田村隆明, 鍋島陽一, 藤沢淳子 :

筋形成に関わる新しい膜蛋白質遺伝子のクローニング

第17回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.13, 1994

3) 中越英樹, 星美奈子, 鍋島陽一, 松崎文雄 :

視覚認識能の低下した突然変異体の解析

第18回日本神経科学学会大会 東京, 12.6, 1994

4) 中越英樹, 星美奈子, 鍋島陽一, 松崎文雄 :

視覚認識能の低下した突然変異体の解析

第17回日本分子生物学会大会 神戸, 12.16, 1994

5) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 鍋島陽一, 浜千尋 :

ショウジョウバエの前シナプス特異的にはたらく遺伝子98-1の解析

第18回日本神経科学学会大会 東京, 12.6, 1994

6) 星野幹雄, 鈴木えみ子, 鍋島陽一, 浜千尋 :

シナプス間隙に局在するhikaru genki蛋白質の機能解析

第18回日本神経科学学会大会 東京, 12.7, 1994

7) 曾根雅紀, 星野幹雄, 鈴木えみ子, 鍋島陽一, 浜千尋 :

活動性が低下する変異によって同定されたショウジョウバエのhikaru colorin遺伝子の産物は前シナプスに局在する

第17回日本分子生物学会大会 神戸, 12.16, 1994

8) 星野幹雄, 鈴木えみ子, 鍋島陽一, 浜千尋 :

シナプス間隙に局在するhikaru genki蛋白質の機能解析

第17回日本分子生物学会大会 神戸, 12.16, 1994

## C 班会議発表

1) 吉田松生, 鍋島陽一 :

筋細胞分化の遺伝子制御ネットワーク

文部省重点領域研究「細胞の機能分化に関わる遺伝子制御ネットワーク」班会議 熱海, 9.30,

1994

2) 浜 千尋, 鍋島陽一 :

シナプス間隙に局在するhikari genki蛋白質の機能と神経系の形成

文部省重点領域研究「形態形成の調節機構」班会議 京都 1.6, 1995

3) 鍋島陽一 :

発生工学を基礎とした細胞分化機構の研究

文部省重点領域研究「標的遺伝子組み換えによる生体機能の研究」班会議 別府 1.10, 1995

4) 鍋島陽一 :

心筋細胞における導入遺伝子の制御

文部省科学研究費重点領域「心筋細胞分化の制御とその異常」研究班会議 東京 2.4, 1995

5) 吉田松生, 鍋島陽一 :

発生における筋分化制御因子の機能解析

文部省科学研究費 総合A 班会議 東京, 2.7, 1995

6) 鍋島陽一 :

相同組み換えによる神経・筋疾患モデルマウスの作成

厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発, 供給に関する研究」班会議 東京, 12.9, 1994

7) 浜 千尋, 鍋島陽一 :

シナプス間隙に局在するhikaru genki蛋白質の機能解明

厚生省精神・神経疾患委託費「神経疾患の病態解明に関する分子遺伝学的研究」班会議 東京, 1.20, 1995

8) 鍋島 陽一 :

ショウジョウバエの行動変異体スクリーニング法の開発を基礎とした神経高次機能解析系の開発

科学技術庁「新しい動物実験系開発のための基盤技術の研究」班会議 東京, 2.22, 1995

9) 黒尾 誠, 鍋島陽一 :

遺伝子機能を人為的に制御する技術の開発

HS財団「疾患モデル開発のための基礎研究及び動物の開発」班会議 東京, 2.15, 1995

10) 鍋島陽一, 武田伸一 :

筋ジストロフィーに対する遺伝子治療に関する基礎的研究

厚生省高度専門医療研究費「遺伝子治療臨床研究」班会議 東京 3.19, 1995

11) 松崎文雄 :

神経系における多様性の形成とhomeobox遺伝子prospero

文部省重点領域研究, 細胞の機能分化に関わる遺伝子制御ネットワーク 総括班 冬のワークショップ 宮城, 1.25, 1995

12) 藤沢淳子 :

筋一骨形成に関わる新しい遺伝子の単離とその発現制御

文部省重点領域研究, 細胞の機能分化に関わる遺伝子制御ネットワーク 総括班 熱海, 9.30, 1994

13) 藤沢淳子 :

筋形成に関わる新しい膜タンパク質遺伝子のクローニング

## II 研究業績

厚生省精神・神経疾患，筋ジストロフィー研究第1，第5合同班会議 東京，12.7，1994

### 14) 藤沢淳子：

筋形成に関わる新しい膜タンパク質遺伝子のクローニング (MyoD-GRを用いて)

文部省重点領域研究，細胞の機能分化に関わる遺伝子制御ネットワーク 総括班 冬のワークショップ 宮城，1.25，1995

### 15) 浜 千尋：

運動機能異常変異株の分離による中枢神経系で作用する遺伝子群の同定

文部省科研費重点領域研究「ショウジョウバエを用いた遺伝子機能解析」研究班会議 名古屋，11.18，1994



## 14. モデル動物開発部

### 1. 研究部一年の歩み

当研究部は、種々の神経・筋疾患の病因解明や治療法の確立のために有用な疾患モデル動物の開発を目的として研究を進めている。疾患モデル動物の比較病態解析、ウイルス感染による実験的病態モデルを使った感染機序の解明、疾患モデル動物、特に筋ジストロフィーマウス(mdx)を用いた治療法の開発が主な内容である。

軸索ジストロフィーマウス(GAD)は中枢および末梢の軸索終末よりdying-back型変性を示す。GADマウスを用いた薬効評価が実施され、メチル型ビタミンB<sub>12</sub>が運動ニューロンの再生反応を促進することが明らかとなった。現在、軸索変性とアミロイド蛋白やユビキチンとの関連性を検討している。

神経病原性ウイルスJHM-cl-2の変異S1蛋白をワクシニアウイルスに発現し、膜上に用意したリセプター蛋白との結合性を検討した。S<sub>1</sub>サブユニットのN末端から330個のアミノ酸からなる領域に結合部位が見い出された。この領域をmild-denatureするとリセプター結合活性を失うことから、活性部位は複雑な立体構造を有していることが示唆された。

Duchenne型筋ジストロフィーのモデル動物であるmdxマウス骨格筋に、マウス筋芽株細胞C2細胞を注入移植して高率にジストロフィン陽性筋線維を出現させた。この移植C2細胞と宿主筋衛星細胞との動向から、再生過程を経てジストロフィン陽性筋線維が形成されることが明らかになった。さらに遺伝子治療プロジェクトチームの共同研究として、アデノウイルスベクターやカチオン性脂質を用いた遺伝子導入法をmdxマウス骨格筋で検討している。

糖原病Ⅱ型ウズラ(AMD)の系統純化を(株)日生研、北海道大学獣医(比較病理)との共同研究で進めている。この過程で、優性遺伝に従い、ミオトニーを発症する個体を新たに分離した。このミュータントは糖原病Ⅱ型ウズラと同様の運動機能障害を示すが、胸筋の形態変化は糖原病ではなく、筋緊張性ジストロフィーに類似する。

人事の面では、平成6年6月1日付で萩原康子(機能研究部)が動物遺伝解析室長として着任した。今後、疾患モデル動物を用いた治療法の確立、特に遺伝子治療へ向け研究する。流動研究員の呉江(中国白求恩医科大学)はGADマウスのアミロイド蛋白について免疫組織化学的研究を終え3月末で帰国した。代わって、徐俊教が3月1日付で採用され、新たに発見された末梢神経系の軸索形成不全マウスについて分子生物学的研究を行っている。

(部長 菊池建機)

## II 研究業績

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Yamazaki K, Oda K, Endo C, Kikuchi T, Wakabayashi T:  
Methylcobalamin(metyl-B<sub>12</sub>)promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy(GAD)mutant mouse.  
Neurosci Lett, 170: 195-197, 1994
- 2) Kubo H, Yamada Y and Taguchi F:  
Localization of neutralizing epitopes and receptor-binding site within the amino terminal 330 amino acids of coronavirus spike protein.  
J Virol, 68: 5403-5410, 1994
- 3) Taguchi F, Kubo H, Suzuki H:  
Localization of neurovirulence determinant of rats on the S1 subunit of murine coronavirus JHMV.  
Virology, 208: 67-74, 1995
- 4) Hagiwara Y, Ozawa E:  
A new method for fibroblast-less primary skeltal muscle cell culture by the use of hydroxyurea.  
Develop Growth & Differ, 36: 141-148, 1994
- 5) Suzuki A, Yoshida M, Mizuno Y, Hayashi K, Hagiwara Y, Ozawa E:  
Molecular organization at the glycoprotein comlex-binding site of dystrophin  
—Three dystrophin-associated proteins bind directly to the carboxy-terminal protein of dystrophin.  
Eur J Biochim, 220: 283-292, 1994
- 6) Ahn A.H, Yoshida M, Anderson M.S, Feener C.A, Selig S, Hagiwara Y, Ozawa E, Kunkel L.M:  
Cloning of human basic A1, a distinct 59 kDa dystrophin-associated protein(59-DAP, syntropin)encoded on chromosome 8q23-24.  
Proc Natl Acad Sci USA, 91: 4446-4450, 1994
- 7) Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Suzuki A, Hagiwara Y, Hayashi YK, Arahata K, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E:  
Selective defect of sarcoglycan complex in servere childhood autosomal recessive muscular dystrophy muscle.  
Biochem Biophys Res Commun, 203: 979-983, 1994

##### c. 総説

- 1) 菊池建機:  
疾患モデル動物の医学・生物学への応用  
アニテクス 16(5): 3-10, 1994

## B 学会発表

## b. 国際学会

- 1) Hagiwara Y, Mizuno Y, Takemitsu M, Nonaka I, Matsuzaki T, Ozawa E:  
Modes of formation of dystrophin-positive muscle fibers the *mdx* mouse by C2 myoblast transfer.  
8th International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, 7.11, 1994
- 2) Suzuki A, Yoshida M, Hayashi K, Mizuno Y, Hagiwara Y, Ozawa E:  
Molecular organization at the glycoprotein complexbinding site of dystrophin.  
Three dystrophin-associated proteins, 43DAG, A0 and  $\beta$ -A1, directly bind to the carboxy-terminal protein of dystrophin.  
8th International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, 7.12, 1994
- 3) Ishii A, Hagiwara Y, Arahata K, Sugita H, Takeda S:  
Gene therapy for duchenne muscle dystrophy-cationic liposome mediated transfection for mouse myogenic C2 cells.  
8th International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, 7.11, 1994

## c. 一般学会

- 1) 宮川・富田幸子, 小松敬子, 久高美枝子, 森島正恵, 中沢誠, 水谷 誠, 菊池建機:  
ウズラ・ニワトリキメラ法を用いた糖原病(タイプII)の発症機序の解析  
第117回日本獣医学会, 東京, 4.1-4, 1994
- 2) 三浦浩史, 佐々木清彰, 山中教義, 市原伸恒, 和久井信, 鹿野胖, 西田理恵, 浅利昌男:  
ウマ雄生殖器官における炭酸脱水酵素アイソザイムの局在について  
第117回日本獣医学会, 東京, 4.1-4, 1994
- 3) 市原伸恒, 山崎一斗, 菊地寿枝, 浅利昌男, 鹿野胖, 菊池建機:  
GADマウスの延髄薄束核における軸索変性の初期的形態変化  
第41回日本実験動物学会, つくば, 5.25, 1994
- 4) 菊池建機, 呉 江, 市原伸恒, 崔 得華, 山崎一斗:  
GAD(gracile axonal dystrophy)マウスの脊髄後索系にみられる軸索変性とアミロイド前駆体蛋白(APP)の蓄積  
第35回日本神経病理学会総会, 札幌, 5.31-6.2, 1994
- 5) 高木昭輝, 佐藤福志, 養老米樹, 金子断行, 山口 明, 出倉庸子, 大仲功一, 菊池建機:  
筋ジストロフィー鶏に対する運動付加の影響  
第31回日本リハビリテーション医学会, 幕張, 6.30, 1994
- 6) 田口文広, 久保英幸, 鈴木秀佳, 山田靖子:  
マウス肝炎ウイルスS蛋白のリセプター結合部位について  
第117回日本獣医学会, 東京, 4.4, 1994
- 7) 田口文広, 鈴木秀佳, 高橋弘美, 久保英幸:  
マウス肝炎ウイルスのラットに対する神経病理に関する研究:  
単クローン性抗体抵抗性変異株を用いた解析  
第42回日本ウイルス学会, 東京, 10.21, 1994

## II 研究業績

### 8) 山田靖子, 鈴木秀佳, 田口文広:

・ラットにおけるマウスコロナウイルスリセプター類似蛋白のリセプター機能について  
第42回日本ウイルス学会, 東京, 10.21, 1994

### 9) 鈴木秀佳, 田口文広:

マウスコロナウイルスS蛋白の細胞リセプター結合部位の解析  
第42回日本ウイルス学会, 東京, 10.21, 1994

### 10) 萩原康子, 水野裕司, 野口 悟, 菊池建機, 小沢鏝二郎:

筋芽細胞注入移植によりmdxマウス筋に出現したジストロフィン陽性筋線維  
第47回日本細胞生物学会大会, 長崎, 9.28, 1994

### 11) 萩原康子, 水野裕司, 野口 悟, 松崎哲也, 埜中征哉, 菊池建機, 小沢鏝二郎:

C2筋芽細胞を注入したmdxヌードマウス骨格筋におけるジストロフィン結合タンパク質の出現  
第68回日本薬理学会年会, 名古屋, 3.27, 1994

### 12) 石井亜紀子, 萩原康子, 荒畑喜一, 杉田秀夫, 武田伸一:

Duchenne型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究—カチオン性脂質を用いた培養筋細胞への遺伝子導入  
第35回日本神経学会総会, 福岡, 5.19, 1994

## C 班会議発表

### 1) 菊池建機, 市原伸恒, 呉 江, 崔 得華, 山崎一斗:

軸索変性症の動物モデル・GADマウスにみられる $\beta$ アミロイドの蓄積  
厚生省精神・神経疾患研究, 筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発・供給に関する研究班, 平成6年度班会議, 東京, 12.8, 1994

### 2) 宮川一富田幸子, 森島正恵, 中沢 誠, 水谷 誠, 菊池建機:

糖原病II型ウズラの病態解析  
(財)ヒューマンサイエンス財団官民共同研究プロジェクト発表会, 平成6年度班会議, 東京, 2.17, 1994

### 3) 田口文広:

感染因子を用いる神経特異的遺伝子発現制御技術の開発  
科学技術庁・脳機能の外来因子による異常発現機構解明のための技術開発に関する研究班,  
平成6年度班会議, 東京, 2.21, 1995

### 4) 萩原康子, 水野裕司, 野口悟, 松崎哲也, 竹光正和, 菊池建機, 埜中征哉, 小沢鏝二郎:

筋芽細胞注入移植によりmdxマウス骨格筋に出現したジストロフィン陽性筋線維について  
厚生省精神・神経疾患研究, 筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的研究班,  
平成6年度班会議, 東京, 12.8, 1994

### 5) 萩原康子:

筋芽細胞注入移植によるジストロフィン発現の基礎的研究  
厚生省精神・神経疾患研究, 「筋ジストロフィー」総合班, 平成6年度班会議, 東京, 1.17, 1995

### 6) 武田伸一, 石井亜紀子, 萩原康子:

アデノウイルス・ベクターを用いた骨格筋細胞に対する遺伝子導入

厚生省精神・神経疾患研究，筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的研究班，  
平成6年度班会議，東京，12.8，1994

7) 石井亜紀子，武田伸一，萩原康子，荒畑喜一，庄司進一：

Duchenne型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の基礎的研究—カチオン性脂質を用いた培養筋細胞への遺伝子導入

厚生省精神・神経疾患研究，筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究班，  
平成6年度班会議，東京，12.3，1994

## 15. 実験動物管理室

### 1. 管理室一年の歩み

1) 実験動物研究施設では、施設内の動物モニタリングや環境モニタリングを毎月実施し、SPF施設としての機能を維持している。本年は病原微生物の検査項目にチザー菌を加え、更にこれらの検査を派遣飼育技術者の教育を兼ねて実施したことで、従来より病原微生物に対する監視体制が若干強化された。設備面では、飼育室の自動給水化を進めており、昨年はラット飼育室の自動給水化を試みたが順調に稼働し、作業の省力化も図られた。本年はマウス飼育室（一般ゾーン7室）の自動化を進めている。1994年12月現在の実験動物維持数は、マウス：10,362匹，ラット：303匹，ウサギ：45匹，モルモット：7匹，スunks115匹，オニコミス：197匹，ハムスター：3，その他の小動物等である。これらの動物の維持管理には10名の派遣飼育技術者が従事している。

2) 実験動物管理室では、松崎哲也：室長，二瓶淳子：センター研究員，松崎香苗：研究助手で以下の研究を進めている。

① 系統維持：神経・筋疾患モデル動物のうち、汎用されている系統は個体維持で、他の系統は凍結受精卵で保存を進めている。本年度は厚生省科学研究費「小動物の受精卵・胚・精子の保存方法及びモニタリング技術の開発等に関する研究」班において、神経疾患，筋疾患，染色体異常などの疾患モデルマウス13系統の受精卵（ヘテロ卵3,461個，ホモ卵3,502個）を凍結保存することができた。また，繁殖困難な系統や開発途上の動物については配偶子（精子・卵子）の状態での凍結保存を進めている。

② 実験動物の開発：文部省科学研究費・小坂班の弱熱耐性動物モデルとしてのナキウサギ(Afghan pika)，及び文部省国際学術研究・齊藤班の高地順応特性を有するナキウサギ(Mongolia pika)，神奈川科学アカデミー・近藤班の冬眠動物としてのシマリス(Asiatic chipmunk)，その他，てんかん様発作症状を示すキタバッタネズミ(Northern grasshopper mouse)等，各種動物の室内繁殖を可能にし特性の調査と共に実験動物化を進めている。また，スunks(House musk shrew)については，排卵誘起法や初期発生，人工受精法，体外受精法などの繁殖生理学的特性及び遺伝的特性について検討した。

(管理室長 松崎哲也)

## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) Matsuzaki T, Matsuzaki K, Yokohata Y, Ohtsubo R, Kamiya M, T.L.Yates:  
Breeding of the Northern grasshopper mouse (Onychomys leucogaster) as a laboratory animal.  
Exp Anim 43: 395-401, 1994
- 2) Matsuzaki T, Yokohata Y, Kamiya M, T.L.Yates:  
Laboratory rearing of a hibernating animal, Pocket mouse (Perognathus flavus)  
Exp Anim 43: 421-425, 1994
- 3) Ito A, Nakao M, Ito M, Matsuzaki T, Kamiya M, Kutsumi H:  
Antibody responses in the wild vole, Clethrionomys rufocanus bedfordiae, naturally  
infected with Echinococcus multilocularis by Western blotting.  
J Helminth 68: 267-269, 1994
- 4) 酒井秋男, 柳平坦徳, 小坂光男, 野村達次, 斉藤宗雄, 松崎哲也 :  
ナキウサギ(Pika)の高地順応特性, 成長, 33: 103-106, 1994

## b. その他

- 1) 松崎哲也 :  
キタバツタネズミのモデル動物としての可能性  
日動協会報 54: 6-7, 1994

## B 学会発表

## a. 国際学会

- 1) Hagiwara Y, Mizuno Y, Takemitsu M, Nonaka I, Matsuzaki T, and Ozawa E:  
Modes of formation of dystrophin-positive muscle fibers in the mdx mouse by C2 myoblast  
transfer.  
The VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto International  
Conference Hall Kyoto, Japan, July 11, 1994
- 2) Yoshida M, Matsuzaki T, Wada K:  
Collapse of skeletal muscle by influx of external  $Ca^{2+}$  during electrical stimulation.  
The VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto International  
Conference Hall Kyoto, Japan, July 14, 1994

## b. 一般学会

- 1) 二瓶淳子, 松崎香苗, 松崎哲也 :  
各種ミュータントマウスの凍結受精卵の繁殖性について  
第41回日本実験動物学会総会, 筑波, 5.25, 1994
- 2) 松崎哲也, 斉藤宗雄, 横山峯介 :  
スンクス(Suncus murinus)における排卵誘起及び初期発生について

## II 研究業績

第26回成長談話会大会, 筑波, 11.12, 1994

- 3) 酒井秋男, 柳平坦徳, 浅野功治, 小坂光男, 斉藤宗雄, 松崎哲也 :  
チベットナキウサギの高地順応特性

第26回成長談話会大会, 筑波, 11.12, 1994

- 4) 松本孝朗, 小坂光男, 斉藤宗雄, 酒井秋男, 松崎哲也 :  
テレメータを用いた野生ナキウサギの体温測定を試み  
第72回日本生理学会, 名古屋, 3.30, 1995

### c. 班会議発表

- 1) 松崎哲也 :

モデル動物の開発と維持に関する研究

厚生省科学研究費, 小動物の受精卵・胚・精子の保存方法及びモニタリング技術開発等に関する  
研究 平成6年度班会議, 東京, 11.28, 1994

- 2) 吉田瑞子, 松崎哲也, 和田圭司 :

強縮刺激によるmdx骨格筋崩壊現象

厚生省精神・神経疾患・筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究  
平成6年度班会議, 東京, 12.2, 1994



## 16. ラジオアイソトープ管理室

### 1. 管理室一年の歩み

ラジオアイソトープ管理室は、平成2年10月に発足し、今澤正興がこれまで室長として任に当たっている。当管理室は、本研究所RI施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事としては平成3年度よりセンター研究員として放射線安全管理と研究開発を担当してきた武市正美が10月をもって退職し、12月より畑中由利子がそれらの業務の一部を行っている。また、これまで通り、小林悦子がラジオアイソトープの購入・使用・廃棄・及び施設使用者の教育・健康診断に関する事務業務を行っている。

安全管理業務の中、RI排水処理・有機廃液焼却・施設管理については委託業者、運営部会計課と協力して行った。また放射線安全教育を5月、8月、11月、2月に実施した。本年度の放射線業務従事者(169名)の放射線被ばくはほとんど無く、全員の線量当量が5mSv以下であった。一方、使用核種における特徴としては、昨年度に続き $^{35}\text{S}$ 使用量の増大であった。11月には、原子力安全技術センターによる施設定期検査を受け、標識の改善など一部指摘があったが、基本的には良好との評価を受け、無事合格することができた。

研究の面では、中枢神経系の培養細胞である小脳グラニュール細胞を用いて、神経系細胞の分化・成熟・薬物刺激に伴う種々の細胞内物質の量的な変化を、イメージングプレートを用いたオートラジオグラフィにより、感度良く、簡便に測定する方法を開発中である。本年度は、培養神経細胞中のタンパクを二次元電気泳動により定量する条件を検討した。また、生化学的な新しい分析法であるキャピラリー電気泳動を用いて、抗てんかん薬などの薬物、タンパクなどの生体物質の簡便で分解能の良い分析法の開発を続けており、本年度、この方法の難点であった再現性を大幅に改善することができた。

(管理室長 今澤正興)

### 2. 研究業績

#### B 学会発表

##### a. シンポジウム

##### 1) 今澤正興:

ミセル動電クロマトグラフィーによるベンゾジアゼピン系抗てんかん薬とその脱メチル型活性代謝産物の相互分離の条件について

第14回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 京都, 12.7, 1994

---

Ⅲ 委 員 会

---

### 1. 実験動物研究施設管理委員会

施設は昭和62年4月に開所し、本年度末で満8年目を迎える。施設整備は飼育する動物数の増加に対応するため、飼育管理の省力化に主眼を置いている。昨年度に続き自動給水装置が3階マウス飼育室(301—307号室)に設置される。その他、飼育ケージを更新し、1階103号室にジックラックを購入した。

委員会は施設の有効利用と感染事故防止のため、研究者と動物管理室との情報交換を行っている。本年度も何度か意見交換を行ったが、時間外入室や動物搬入に際する管理室への申請が遅れがちであることや、動物の蜜飼、戸締まりの不徹底等が指摘され、これまで以上に規約を遵守し、日頃の注意を怠らないよう打ち合わせた。

(実験動物研究施設管理委員会委員長補佐 菊池建機)

### 2. R I 委員会

平成6年度には2つの重要なことがあった。第1は11月21日原子力安全技術センターによる施設定期検査があったことである。本館R I室ができて最初の施設検査であったが、大きな問題点を指摘されることもなく12月22日に無事合格した。第2は開設以来の問題であった実験室の湿度を下げる工事が行われたことである。工事のために3月半ばから末にかけて実験を停止せざるを得なかったが、全研究者の協力により工事を完了することができた。しかし、除湿機能がどの程度改善されたかについては、もう少しの見極めが必要である。機器については必要なものはおおよそ揃っていることもあって、老朽化した備品の更新を行った。購入した備品はハンドフットクロスモニター、高速冷却遠心機、炭酸ガス培養機で、いずれも2号館のアイソトープ実験室に設置された。問題となるような汚染事故もなく、施設管理、アイソトープの購入、保存、廃棄もとどこおりなく行われた。実験しやすい状態を維持するために努力いただいている今澤室長をはじめ、アイソトープ管理室の方々に感謝する。平成6年度の総登録人数は169名であり、核種としては<sup>35</sup>Sの使用量が增大した以外は例年どおりである。

(R I委員会委員長 鍋島陽一)

### 3. 電顕委員会

設置されている機種は透過型日立H7000、H700、600、走査型日立S700、S430である。H7000が新しく、簡便なために、最も使用頻度が高い。ライヘルト社のマイクロトーム2台も故障なくよく使用されている。クライオセクションシステムの使用は少ないが、免疫電顕で、貴重な成果があがっている。運営面では、透過型電顕は使用頻度が高く、十分に活用されているが、走査型電顕は使用頻度は少なく、老朽化が進んでいる。自動現像機は新たに更新され、順調である。専任管理者が平成4年3月よりいなく、桗中併任部長によって管理されている。機械の運転、現像液の管理、フィルムの管理などで、利用者は不便なことがあり、専任管理者がぜひ必要である。

(組み換えDNA実験安全委員会 電顕委員会委員長 高嶋幸男)

### 4. 組み換えDNA実験安全委員会

例年どおり3月末に平成7年度の組み換えDNA実験の審査を行った。今回は全部で55件の申請がだされた。年々、申請が増加しており、私が委員長を引き受けて以来、最高の申請件数である。ベクター、宿主、封じ込めレベルなどの記載が不十分で、実験をスムーズに進めるために、委員会としてアドバイスの方が良いと判断されるものが一定数あったが、全ての実験計画が承認された。個体を対象としたもの、ウイルスベクターが利用するものなど、時代を反映した申請がなされた。申請書の記載の仕方を徹底した方が良いとの意見がだされ、今後の申請にむけて努力することとなった。

### 5. 感染実験安全委員会

本年度は次のメンバーで構成した。

委員長：小沢鏝二郎（所長）

委員：小松 俊彦（国立予防衛生研究所）

田平 武（疾病研究第六部部長）

鍋島 陽一（遺伝子工学研究部部長）

菊池 建機（モデル動物開発部部長）

松崎 哲也（実験動物管理室室長）

加茂 功（微細構造研究部室長）

田口 文広（モデル動物開発部室長）

下記の平成6年度の感染実験の申請に関して、平成6年4月6日に行われた委員会により審査され全て承認された。これらの実験は、事故もなく無事行われた。

申請書提出部	主実験者	共同研究者	取扱病原体（レベル）	実験場所（注1）
五部	桜川 宣男	4名	EB(2)	A
五部	桜川 宣男	2名	Adenoassociated virus(2)	A
六部	山村 隆	3名	HTLV-1(2)	A
六部	山村 隆	3名	EB(2)	A
六部	山村 隆	3名	FIV(2)	A
六部	山村 隆	3名	Herpesvirus saimiri(2)	A
微細	加茂 功	1名	EB(2)	A
微細	加茂 功	1名	VSV(2)	A
微細	加茂 功	1名	FLV(2)	A
微細	加茂 功	1名	HSV-1(2)	A
微細	加茂 功	1名	HSV-2(2)	A
微細	加茂 功	1名	SV40(2)	A
微細	加茂 功	1名	polyoma(2)	A
モ動物	田口 文広	1名	Corona(2)	A, C
モ動物	田口 文広	1名	Vaccinia(2)	A, B

注1) A：各研究部感染実験室 B：R I室 C：2号館動物感染実験室

(感染実験安全委員会委員長 小沢鏝二郎)

### 6. 動物実験倫理問題検討委員会

動物実験倫理問題検討委員会は平成2年5月に発足し、動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立された。本委員会は動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。本年も実験動物の飼育管理および動物実験が適切に行われていることを検討するために、研究者より提出された動物実験計画70件以上を各委員で詳細に審議した。

一部の計画書は実験責任者に修正を求めたが、すべて適正であり、承認された。また、平成6年10月24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、杉田総長より動物慰霊祭の挨拶、小沢神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部から集まった多数の参加者によって、献花、献杯が心をこめて行われた。

(動物実験倫理問題検討委員会委員長 高嶋幸男)

## 7. 図書委員会

図書委員会は各部から選出された図書委員により構成された。図書の受け入れは事務の斎藤が当たった。司書がないので新人教育を年2回行い、図書の整理、チェックにあたったところ、図書の紛失が極めて少なくなった。古くなりあまり利用されていない雑誌も少なからず見られるので、講読雑誌の見直しを行い、利用度の低い雑誌の講読を中止し、利用度の高い雑誌を購入することとした。

(図書委員会委員長 田平 武)

Ⅲ 委員会

洋雑誌名

1. Acta Histochemica et Cytochemica (1983～ ) vol.16～
2. Acta Neurologica Scandinavica (1967～ ) vol.43～
3. Acta Neuropathologica (1978～ ) vol.41～
4. Acta Physiologica Scandinavica (1968～ ) vol.72～
5. Advances in Immunology (1971～ ) vol.13～
6. Advances in Neurology (1973～ ) vol.1～
7. Advances in Second Messenger and Phoprotein Research (1988～ ) vol.21～
8. AIDS (1987～ ) vol.1～
9. American Journal of Anatomy (1968～1991) vol.122～192(タイトル変更)
10. American Journal of Human Genetics (1968～ ) vol.20～
11. American Journal of Medical Genetics (1977～ ) v1o.1～
12. American Journal of Pathology (1968～ ) vol.52～
13. American Journal of Physiology (1968～ ) vol.214～
14. Analytical Biochemistry (1968～ ) vol.22～
15. Anatomical Record (1968～ ) vol.160～
16. Anatomy & Embryolgy (1978～ ) vol.153～
17. Annals of Neurology (1978～ ) Vol.3～
18. Annals of New York Academy of Sciece (1968～ ) vol.146～
19. Annul Review of Biochemistry (1974～ ) vol.43～
20. Annul Review of Cell Biology (1985～ ) vol.1～
21. Annul Review of Genetics (1974～ ) vol.8～
22. Annul Review of Immunology (1983～ ) vol.1～
23. Annul Review of Neuroscience (1978～ ) vol.1～
24. Annul Review of Pharmacology & Toxicology (1984～ ) vol.24～
25. Annul Review of Physiology (1974～ ) vol.36～
26. Archives of Biochemistry & Biophysics (1968～ ) vol.123～
27. Archives of Neurology (1959～ ) vol.1～
28. Archives of Pathology & Laboratory Medicine (1983～ ) vol.107～
29. Archives of Virology (1986～ ) vol.87～
30. Biochemical and Biophysical Research Communications (1960～ ) vol.1～
31. Biochemical Journal (1968～ ) vol.106～
32. Biochemical Genetics (1987～ ) vol.25～
33. Biochemical Medicine & Metabolic Biology (1987-1994) vol.37-53
34. Biochemical Pharmacology (1958～ ) vol.1～
35. Biochemical Society Transactions (1978～ ) vol.6～
36. Biochemistry (1962～ ) vol.1～
37. Biochemistry & Cell Biology (1987～ ) vol.65～
38. Biochemistry International (1980-1992) vol.1-28
39. Biochemistry and Molecular Biology International (1993～ ) vol.29～

40. Biochemica Biophysica Acta (1968~ ) vol.150~
41. BioEssays (1984~ ) vol.1~
42. Biological Psychiatry (1969~ ) vol.1~
43. Biological Mass Spectrometry (1991-1994) vol.20-22
44. Biology of Neonate (1987~ ) vol.51~
45. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry (1974-1990) vol.1-19
46. Biomedical Research (1980~ ) vol.1~
47. Biophysical Journal (1960~ ) vol.1~
48. Bioscience Reports (1983~ ) vol.3 ~
49. Biosis Cas Selects : Alzheimer's Disease & Senile Dementias (1987-1989) vol.1-3
50. Bio Research Today Series' (1990-1991) vol.1-2
51. Blood : Journal of Haematology (1987~ ) vol.69~
52. Brain (1968~ ) vol.91~
53. Brain and Development (1979~ ) vol.1~
54. Brain Research (1989~ ) vol.476~
55. Brain Research Bulletin (1987~ ) vol.18~
56. Brain Research Reviews (1979~ ) vol.1~
57. British Journal of Haematology (1987-1993) vol.65-85
58. British Journal of Pharmacology (1968~ ) vol.34~
59. Cancer Research (1968~ ) vol.28~
60. Canadin Journal of Physiology & Pharmacology (1987~ ) vol.65~
61. Cell (1974~ ) vol.1~
62. Cell & Tissue Kinetics (1983-1990) vol.16-23
63. Cell & Tissue Research (1978~ ) vol.186~
64. Cell Biochemistry & Function (1987~ ) vol.5~
65. Cell Biology International (1983~ ) vol.7~
66. Cell Calcium (1985~ ) vol.6~
67. Cell Differentiation and Development (1983-1990) vol.12-32
68. Cell Motility & Cytoskeleton (1983~ ) vol.3~
69. Cell Proliferation (1991-1994) vol.24-27
70. Cell Structure and Function (1975~ ) vol.1~
71. Cell Transplantation (1994~ ) vol.3~
72. Cellular & Moleccular Neurobiology (1983~ ) vol.3~
73. Cellular Immunology (1970~ ) vol.1~
74. Cellular Signaling (1989~ ) vol.1~
75. Cerebral Cortex (1993~ ) vol.3~
76. Chemical Reviews (1968-1994) vol.68-94
77. Chemical Titles (1968-1992) vol.1-24
78. Chromosoma (1986~ ) vol.93~
79. Chronobiologica (1985-1990) vol.12-17

### Ⅲ 委員会

80. Chronobiology International (1986～ ) vol. 3～
81. Clinica Chimica Acta (1968～ ) vol. 19～
82. Clinical & Experimental Immunology (1987～ ) vol. 67～
83. Clinical Chemistry (1975～ ) vol. 21～
84. Clinical Genetics (1970～ ) vol. 1～
85. Clinical Immunology & Immunopathology (1987～ ) vol. 42～
86. Clinical Neuropathology (1983～ ) vol. 2～
87. Clinical Neuropharmacology (1987～ ) vol. 10～
88. Cold Spring Harbor Symposium (1988～ ) vol. L11～
89. Computers & Biochemical Research (1987-1988) vol. 20-21
90. Cumulated Index Medicus (1968～ ) vol. 9～
91. Current Contents (1990～ )
92. Cytobiology (1969-1979) vol. 1-18
93. Cytogenetics & Cell Genetics (1983～ ) vol. 35～
94. Development (1987～ ) vol. 99～  
改名前の名称(Journal of Embryology and Experimental Morphology(1986)vol. 91-98
95. Developmental Biology (1968～ ) vol. 17～
96. Development Growth and Differentiation (1972～ ) vol. 14～
97. Developmental Brain Research (1982～ ) vol. 5～
98. Development Dynamics (1992～ ) vol. 193～
99. Differentiation (1973～ ) vol. 1～
100. Early Human Development (1993～ ) vol. 33～
101. Electromyography & Clinical Neurophysiology (1983-1993) vol. 23-33
102. The EMBO Journal (1983～ ) vol. 2～
103. Endocrinology (1968～ ) vol. 82～
104. Endocrinologica Japonica (1984-1990) vol. 31-40
105. Endocrinologica Reviews (1986-1990) vol. 7-11
106. Epilepsia (1987～ ) vol. 28～
107. Epilepsy Research (1987～ ) vol. 1～
108. European Journal of Biochemistry (1967～ ) vol. 1～
109. European Journal of Cell Biology (1979～ ) vol. 19～
110. European Journal of Immunology (1983～ ) vol. 13～
111. European Journal of Medical Chemistry (1987～ ) vol. 22～
112. European Journal of Neurosciences (1989～ ) vol. 1～
113. European Journal of Pharmacology (1967～ ) vol. 1～
114. European Neurology (1987～ ) vol. 26～
115. Experientia (1968～ ) vol. 24～
116. Experimental and Toxicologic Pathology (1992～ ) vol. 44～
117. Experimental Brain Research (1966～ ) vol. 1～
118. Experimental Cell Biology (1983-1989) vol. 51-57



119. Experimental Cell Research (1968～ ) vol.49～
120. Experimental Gerontology (1987-1994) vol.22-29
121. Experimental Neurology (1959～ ) vol.1～
122. Experimental Pathology (1983-1991) vol.23-43
123. FASEB Journal (1987～ ) vol.1～  
改名前の名称 Federation Proceedings of the Federation of American Societies for Experimental Biology (1968-1987) vol.27-46
124. FEBS Letters (1968～ ) vol.1～
125. Gene (1986～ ) vol.41～
126. Genes Development (1987～ ) vol.1～
127. Genes Therapy (1994～ ) vol.1～
128. Genetical Research (1987～ ) vol.49～
129. Genetics (1987～ ) vol.115～
130. Genome (1987～ ) vol.29～
131. Genomics (1987～ ) vol.1～
132. GLIA (1988～ ) vol.1～
133. Growth Factors (1988～ ) vol.1～
134. Handbook of Neurochemistry vol.1～
135. Histochemistry (1983～ ) vol.77～
136. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, Biological Chemistry(1983～ )  
vol.364～
137. Human Gene Therapy (1992～ ) vol.3～
138. Human Genetics (1964～ ) vol.1～
139. Human Molecular Genetics (1992～ ) vol.1～
140. Immunochemistry (1964-1974) vol.1-17
141. Immunogenetics (1992～ ) vol.35～
142. Immunological Reviews (1987～ ) vol.95～
143. Immunology (1968～ ) vol.14～
144. Immunology Today (1983～ ) vol.4～
145. In Practice (1993～ ) vol.15～
146. Infection Immunity (1970～ ) vol.1～
147. International Archives of Allergy & Applied Immunology (1987～ ) vol.82～
148. International Journal of Biochemistry (1983-1994) vol.15-26
149. International Journal of Cancer (1987～ ) vol.39～
150. International Journal of Neuroscience (1983～ ) vol.18～
151. In Vitro (1983～ ) vol.19～
152. Japanese Journal of Pharmacology (1989～ ) vol.49～
153. Japanese Journal of Physiology (1984-1990) vol.34-40
154. Journal of Affective Disorders (1986～ ) vol.10～
155. Journal of American Chemical Society (1968～ ) vol.90～

### Ⅲ 委員会

156. Journal of American College of Neuropsychopharmacology (1988-1994) vol.1-11
157. Journal of Anatomy (1967~ ) vol.102~
158. Journal of Biochemistry (1922~ ) vol.1~
159. Journal of Biological Chemistry (1968~ ) vol.243~
160. Journal of Cell Biology (1968~ ) vol.36~
161. Journal of Cell Science (1966~ ) vol.1~
162. Journal of Cellular Physiology (1968~ ) vol.71~
163. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (1981~ ) vol.1~
164. Journal of Chemical Neuroanatomy (1988~ ) vol.1~
165. Journal of Child Neurology (1987~ ) vol.2~
166. Journal of Chromatographic Science (1987~ ) vol.25~
167. Journal of Chromatography (1958~ ) vol.1~
168. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1980-1990) vol.50-71
169. Journal of Clinical Investigation (1984~ ) vol.73~
170. Journal of Comparative Neurology (1898~ ) vol.1~
171. Journal of Comparative Psychology (1992-1994) vol.106-108
172. Journal of Cyclic Nucleotide & Protein Phosphorylation Research (1987~ ) vol.12~
173. Journal of Developmental Physiology (1987~ ) vol.9~
174. Journal of Electron Microscopy (1978~ ) vol.27~
175. Journal of Embryology and Experimental Morphology (JEEN) (1986) vol.91-98
176. Journal of Experimental Medicine (1968~ ) vol.127~
177. Journal of Experimental Psychology (1987~ ) vol.13~
178. Journal of Experimental Zoology (1987~ ) vol.237~
179. Journal of General Physiology (1919~ ) vol.1~
180. Journal of General Virology (1986~ ) vol.67~
181. Journal of Heredity (1986-1993) vol.77-84
182. Journal of Histochemistry & Cytochemistry (1968~ ) vol.16~
183. Journal of Immunological Methods (1971~ ) vol.1~
184. Journal of Immunology (1968~ ) vol.100~
185. Journal of Intellectual Disability Research (1992~ ) vol.36~
186. Journal of Inherited Metabolic Disease (1978~ ) vol.1~
187. Journal of Lipid Research (1968~ ) vol.9~
188. Journal of Magnetic Resonance (1969~ ) vol.1~
189. Journal of Medical Genetics (1987~ ) vol.24~
190. Journal of Membrane Biology (1969~ ) vol.1~
191. Journal of Mental Deficiency Research (1957-1991) vol.1-35
192. Journal of Molecular Biology (1969~ ) vol.39~
193. Journal of Morphology (1983~ ) vol.175~
194. Journal of Muscle Research & Cell Motility (1983~ ) vol.4~
195. Journal of National Cancer Institute (1987~ ) vol.78~

196. Journal of Neural Transmission (1968～ ) vol.31～
197. Journal of Neural Transmission (1989～ ) vol.1～
198. Journal of Neurobiology (1983～ ) vol.14～
199. Journal of Neurochemistry (1968～ ) vol.15～
200. Journal of Neurocytology (1983～ ) vol.12～
201. Journal of Neurogenetics (1983～ ) vol.1～
202. Journal of Neuroimmunology (1981～ ) vol.1～
203. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (1926～ ) vol.1～
204. Journal of Neurological Sciences (1964～ ) vol.1～
205. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology (1987～ ) vol.46～
206. Journal of Neurophysiology (1938～ ) vol.1～
207. Journal of Neuroscience (1986～ ) vol.6～
208. Journal of Neuroscience Methods (1979～ ) vol.1～
209. Journal of Neuroscience Research (1983～ ) vol.9～
210. Journal of Pathology (1983～ ) vol.139～
211. Journal of Pediatrics (1968～ ) vol.72～
212. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1967～ ) vol.156～
213. Journal of Pharmacy & Pharmacology (1987～ ) vol.39～
214. Journal of Physiology (1968～ ) vol.194～
215. Journal of Tissue Culture Methods (1983～ ) vol.8～
216. Journal of Toxicology : Toxin Reviews (1987～ ) vol.6～
217. Journal of Structure Biology (1990～ ) vol.103～  
改名前の名称 Journal of Ultrastructure Research & Molecular Structure Research  
(1968-1990) vol.22-102
218. Journal of Virology (1967～ ) vol.1～
219. Laboratory Animals (1986～ ) vol.20～
220. Laboratory Animals Science (1986～ ) vol.36～
221. Laboratory Investigation (1968～ ) vol.18～
222. Lancet (1968～ )
223. Life Science (1968～ ) vol.7～
224. Lipids (1966～ ) vol.1～
225. MATRIX (1990～ ) vol.10～
226. Magnetic Resonance Imaging (1992～ ) vol.11～
227. Mammalian Genome (1993～ ) vol.4～
228. Mechanisms of Development (1991～ ) vol.33～
229. Membrane Biochemistry (1987-1994) vol.7-11
230. Metabolic Brain Disease (1987～ ) vol.2～
231. Methods in Enzymology (1955～ ) vol.1～
232. Methods in Neurosciences (1990～ ) vol.1～
233. Molecular & Cellular Biochemistry (1973～ ) vol.1～

### Ⅲ 委員会

234. Molecular & Cellular Biology (1983～ ) vol.3～
235. Molecular and Cellular Neuroscience (1993～ ) vol.4～
236. Molecular & Chemical Neuropathology (1989～ ) vol.10～
237. Molecular Biology Reports (1987-1994) vol.12-20
238. Molecular Brain Research (1986～ ) vol.1～
239. Molecular Immunology (1979～ ) vol.16～
240. Molecular Medicine (1993～ ) vol.30～
241. Molecular Neurobiology (1987～ ) vol.1～
242. Molecular Pharmacology (1965～ ) vol.1～
243. Muscle & Nerve (1978～ ) vol.1～
244. Mutation Research (1964-1994) vol.1-325
245. Nature (1968～ ) vol.217～
246. Nature Genetics (1992～ ) vol.1～
247. Naunyn-Schmiedeberg's of Pharmacology (1985～ ) vol.331～
248. Neurobiology of Aging (1987～ ) vol.8～
249. Neurochemical Pathology (1987-1988) vol.6-9
250. Neurochemical Research (1976～ ) vol.1～
251. Neurochemistry International (1987～ ) vol.10～
252. Neurodegeneration (1993～ ) vol.2～
253. Neuroendocrinology (1987～ ) vol.45～
254. Neurology (1970～ ) vol.20～
255. Neuromuscular Disorders (1992～ ) vol.1～
256. Neuron (1988～ ) vol.1～
257. Neuropathology & Applied Neurobiology (1975～ ) vol.1～
258. Neuropediatrics (1978～ ) vol.9～
259. Neuropeptides (1983～ ) vol.4～
260. Neuropsychopharmacology (1988～ ) vol.1～
261. Neuro Report (1993～ ) vol.4～
262. Neuroscience (1983～ ) vol.8～
263. Neuroscience Abstracts (1987～ ) vol.5～
264. Neuroscience Letters (1975～ ) vol.1～
265. Neuroscience Research (1984～ ) vol.1～
266. Neurotoxicology (1987～ ) vol.8～
267. New England Journal of Medicine (1967～ ) vol.276～
268. Nucleic Acids Research (1974～ ) vol.1～
269. Oncogene (1991～ ) vol.6～
270. Pathologie (1983-1993) vol.4-14
271. Pathobiology (1990-1994) vol.58-62
272. Pediatric Research (1967～ ) vol.1～
273. Peptides (1983～ ) vol.4～

274. Pediatric Neurology (1987~ ) vol.3~
275. Pflugers Archive European Journal of Physiology (1947~ ) vol.249~
276. Pharmacological Reviews (1966~ ) vol.18~
277. Pharmacology Biochemistry & Behavior (1983~ ) vol.18~
278. Psychoneuroendocrinology (1981-1990) vol.6-15
279. Physiological Reviews (1968~ ) vol.48~
280. Physiology and Behavior (1987~ ) vol.39~
281. Proceedings of American Association for Cancer Research (1984~ ) vol.25~
282. Proceedings of Japan Academy (1944~ ) vol.20~
283. Proceedings of National Academy of Sciences USA (1968~ ) vol.59~
284. Proceeding of Royal Society of London Ser.B : Biological Science (1982-1992)  
vol.217-250
285. Proceedings of Society for Experimental Biology & Medicine (1987~ ) vol.184~
286. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (1966~ ) vol.1~
287. Progress in Medical Virology (1965~ ) vol.7~
288. Protoplasma (1989-1994) vol.148-183
289. Psychopharmacology (1959~ ) vol.1~
290. RAMBIOS (1986-1987) vol.3-4
291. Regulatory Peptides (1986~ ) vol.14~
292. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine (1986-1991) vol.1-10
293. Revue Neurologique (1978~ ) vol.134~
294. Roux's Archives of Developmental Biology (1969~ ) vol.162~
295. Science (1968~ ) vol.159~
296. Second Messengers and Phosphoproteins (1988~ ) vol.12~
297. Somatic Cell & Molecular Genetics (1986~ ) vol.12~
298. Studia Biophysica (1983-1993) vol.93-138
299. Subcellular Biochemistry (1987-1992) vol.12-16
300. Synapse (1987~ ) vol.1~
301. Theriogenology (1986-1994) vol.25-41
302. Tissue Antigens (1990~ ) vol.35~
303. Tissue & Cell (1983~ ) vol.15~
304. Tohoku Journal of Experimental Medicine (1984~ ) vol.142~
305. Toxicology Letters (1987-1994) vol.35-70(2)
306. Transplantation (1987~ ) vol.43~
307. Trends in Biochemical Science (1976~ ) vol.1~
308. Trends in Cell Biology (1991~ ) vol.1~
309. Trends in Genetics (1986~ ) vol.2~
310. Trends in Neurosciences (1983~ ) vol.6~
311. Trends in Pharmacological Sciences (1979~ ) vol.1~
312. Veterinary Record (1986~ ) vol.118~

### Ⅲ 委員会

313. Virchows Archiv (1994～ ) vol. 424～
314. Virchows Archiv A : Pathological Anatomy & Histology (1947-1993) vol. 314-423
315. Virchows Archiv B : Cell Pathology (1968-1993) vol. 1-64
316. Virology (1986～ ) vol. 148～
317. Virus Research (1986～ ) vol. 4～

### 和 雑 誌 名

1. 遺伝 (1981～ ) vol. 35～
2. イアトロス (1989-1990) vol. 6-7
3. 科学 (1981～ ) vol. 51～
4. 化学 (1981～ ) vol. 36～
5. 細胞工学 (1985～ ) vol. 4～
6. 神経研究の進歩 (1981～ ) vol. 25～
7. 神経内科 (1974～ ) vol. 1～
8. 生体の科学 (1981～ ) vol. 32～
9. 総合臨床 (1981～ ) vol. 30～
10. 組織培養 (1981～ ) vol. 7～
11. 蛋白質・核酸・酵素 (1981～ ) vol. 24～
12. 治療 (1981～ ) vol. 63～
13. 脳と発達 (1981～ ) vol. 13～
14. 脳と精神の医学 (1991～ ) vol. 2～
15. ラボラトリーアニマル (1986-1987) vol. 3-4
16. サイエンス (1987～ ) vol. 17～
17. 神経精神薬理 (1981～ ) vol. 3～
18. 実験医学 (1986～ ) vol. 4～
19. 代謝 (1987-1992) vol. 24-29
20. Molecular Medicine (1993～ ) vol. 30～
21. 臨床神経学 (1971～ ) vol. 11～
22. Clinical Neuroscience (1983～ ) vol. 1～
23. 生化学 (1978～ ) vol. 50～
24. 続・生化学実験講座
25. 新・生化学実験講座 (1989～ )
26. 学術雑誌総合目録 (欧文編) (1988～ )
27. 日本生理学雑誌 (1978～ ) vol. 40～
28. 日本薬理学雑誌 (1978～ ) vol. 74～

---

IV 別 項

---

# 1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

## 1. 目 的

神経研究所の研究体制の方針即ち

ア. 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。

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

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

## 2. 募 集 方 法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

## 3. 流 動 研 究 員 の 区 分

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

- A) 文部省大学令に基づく大学教授、又はそれに準ずる研究歴を有し、大学卒業後15年以上の者又は本研究部長に準ずるもの。
- B) 文部省大学令に基づく大学助教授、又は大学卒業後10年以上の研究歴を有するもの又は本研究所室長に準ずるもの。
- C) 文部省大学令に基づく大学講師、又は大学卒業後5年以上の研究歴を有するもの。
- D) 大学卒業後2年以上の研究歴を有するもの。

上記の大学とは4年制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機関毎の定数内において総長が任命する。



#### IV 別 項

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進歩できる中核としての機能をもつ。

### 2. 選 考

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

### 3. 定数， 任命および併任期間

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

### 4. 責任と義務

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

### 附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

#### IV 別 項

### 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できる。
- 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、大学に所属するものは教授、助教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属するものは部長、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年以内とし、再任を妨げない。
- 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。

#### IV 別 項

### 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，再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。

## 7. 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。

## 8. 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。

## 7. 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、神経研究所長及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・神経センター神経研究所 運営委員会運営要領

### 1. 目 的

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

### 2. 運営委員会の業務

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

### 3. 組織及び委員の構成

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

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

### 4. 運営委員会の開催

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



#### IV 別 項

##### 5. 運 営 委 員 会 の 庶 務

運営委員会の庶務は、国立精神・神経センター運営部において処理する。

##### 6. 雑 則

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

##### 7. ( 附 則 )

- (1) この要領は、昭和62年4月1日より施行し、従前の神経疾患研究推進委員会規程は、廃止する。
- (2) この規程の施行後最初に委嘱する委員のうち保健医療局長の指定する者の任期は本文の規定にかかわらず1年とする。
- (3) 平成3年4月1日一部改正



## 6. 精神・神経疾患研究委託費評価部会委員

委員名	所 属 及 び 役 職 名	任 期
飯 田 光 男	国立療養所鈴鹿病院長	H 5. 4. 1 H 7. 3. 31
柴 崎 浩	京都大学医学部脳病態生理学教授	”
立 石 潤	九州大学医学部脳神経病研究施設教授	”
三吉野 産 治	国立療養所西別府病院名誉院長	”
浅 井 昌 弘	慶応義塾大学医学部精神・神経科教授	H 6. 4. 1～ H 8. 3. 31～
有 馬 正 高	国立精神・神経センター武蔵病院名誉院長	”
大 塚 正 徳	東京医科歯科大学名誉教授	”
高 橋 昭	公立学校共済組合東海中央病院長	”
藤 縄 昭	国立精神・神経センター精神保健研究所名誉所長	”
篠 崎 英 夫	厚生省大臣官房厚生科学課長	関係行政機関等
田 中 喜代史	厚生省保健医療局国立病院部政策医療課長	”
土 居 眞	厚生省児童家庭局母子保健課長	”
杉 田 秀 夫	国立精神・神経センター総長	”
荒 川 直 人	国立精神・神経センター国府台病院長	”
小 澤 鉄二郎	国立精神・神経センター神経研究所長	”
大 塚 俊 男	国立精神・神経センター精神保健研究所長	”

(平成7年3月31日現在)

## 7. 平成6年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費	備考
4指-1	難治てんかんの治療法開発に関する研究	国立療養所静岡東病院副院長	八木和一	19,000 <sup>千円</sup>	継続
4指-2	慢性進行性ポリニューロパチーの成因と治療に関する研究	京都大学医学部神経内科教授	木村淳	17,000	〃
4指-3	精神分裂病の病態解析に関する臨床的研究	国立肥前療養所長	内村英幸	19,000	〃
4指-4	アルコール依存の発症機序と治療に関する研究	国立療養所久里浜病院副院長	高木敏	10,000	〃
4指-5	中枢神経性障害のリハビリテーション機器開発に関する研究	国立療養所箱根病院長	村上慶郎	10,000	〃
4指-6	治療抵抗性精神障害の成因, 病態に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	北村俊則	10,000	〃
5指-1	筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究	群馬大学医学部解剖学教授	石川春律	57,000	継続
5指-2	筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究	虎の門病院神経内科部長	高木昭夫	46,000	〃
5指-3	筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究	国立療養所兵庫中央病院長	高橋桂一	49,000	〃
5指-4	筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的, 社会学的研究	国立療養所筑波病院長	岩下宏	45,000	〃
5指-5	脳形成障害の成因と予防に関する研究	鳥取大学医学部脳神経小児科教授	竹下研三	35,000	〃
5指-6	中枢神経症状を呈する遺伝性代謝病の病態解明と予防・治療に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	桜川宣男	15,000	〃
5指-7	精神作用物質性精神障害の診断と治療に関する研究	北里大学医学部精神科教授	村崎光邦	12,000	〃
5指-8	心身症の臨床病態と疫学に関する研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	吾郷晋浩	16,000	〃
5指-9	重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究	国立療養所西別府病院長	黒川徹	38,000	〃
5指-10	睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	大川匡子	10,000	〃
5公-1	精神分裂病の発症及び病態生理に関する基礎的, 臨床的研究	東京医科歯科大学医学部神経精神科教授	融道男	17,000	〃
5公-2	感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究	山梨医科大学精神神経科教授	假屋哲彦	17,000	〃
5公-3	脊髄空洞症及び二分脊椎症に伴う脊髄病態及び治療に関する研究	神戸大学医学部脳神経外科教授	玉木紀彦	22,000	〃
5公-4	神経疾患の病態解明に関する分子遺伝学的研究	東京大学医学部神経内科教授	金澤一郎	21,000	〃
5公-5	児童・思春期における行動・情緒障害の病態解析及び治療に関する研究	東京大学医学部精神衛生・看護学教授	栗田廣	16,000	〃
6指-1	筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発, 供給に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	鍋島陽一	27,000	新規再編
6指-2	脳神経系機能障害の防御と修復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	高坂新一	14,000	〃
6指-3	胎児・新生児脳循環障害の発症機序と予防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	高嶋幸男	19,000	〃
6指-4	感情障害の経過型からみた成因解明と治療法の開発研究	国立精神・神経センター武蔵病院長	高橋清久	10,000	〃
6公-1	神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究	北海道大学医学部公衆衛生学教授	近藤喜代太郎	10,000	〃
6公-2	機能的画像診断による精神・神経疾患の総合的研究	東京大学医学部放射線医学教授	佐々木康人	20,000	〃
6公-3	高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究	慶応義塾大学医学部生理学教授	植村慶一	19,000	〃
合 計				620,000	

## IV 別 項

## 8 平成7年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

課題番号	研究課題	所属及び役職名	主任研究者	委託費 千円	備考
5指-1	筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究	群馬大学医学部解剖学教授	石川春律	57,000	継続
5指-2	筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究	虎の門病院神経内科部長	高木昭夫	46,000	"
5指-3	筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究	国立療養所兵庫中央病院長	高橋桂一	49,000	"
5指-4	筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的、社会学的研究	国立療養所筑波病院長	岩下宏	45,000	"
5指-5	脳形成障害の成因と予防に関する研究	鳥取大学医学部脳神経小児科教授	竹下研三	35,000	"
5指-6	中枢神経症状を呈する遺伝性代謝病の病態解明と予防・治療に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	桜川宣男	15,000	"
5指-7	精神作用物質性精神障害の診断と治療に関する研究	北里大学医学部精神科教授	村崎光邦	12,000	"
5指-8	心身症の臨床病態と疫学に関する研究	国立精神・神経センター国府台病院部長	吾郷晋浩	16,000	"
5指-9	重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究	国立療養所西別府病院長	黒川徹	38,000	"
5指-10	睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所部長	大川匡子	10,000	"
5公-1	精神分裂病の発症及び病態生理に関する基礎的、臨床的研究	東京医科歯科大学医学部神経精神科教授	融道男	17,000	"
5公-2	感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究	山梨医科大学精神神経科教授	假屋哲彦	17,000	"
5公-3	脊髄空洞症及び二分脊椎症に伴う脊髄病態及び治療に関する研究	神戸大学医学部脳神経外科教授	玉木紀彦	22,000	"
5公-4	神経疾患の病態解明に関する分子遺伝学的研究	東京大学医学部神経内科教授	金澤一郎	21,000	"
5公-5	児童・思春期における行動・情緒障害の病態解析及び治療に関する研究	東京大学医学部精神衛生・看護学教授	栗田廣	16,000	"
6指-1	筋ジストロフィー及び神経・筋疾患モデル動物の開発、供給に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所部長	鍋島陽一	27,000	継続
6指-2	脳神経系機能障害の防御と修復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	高坂新一	14,000	"
6指-3	胎児・新生児脳循環障害の発症機序と予防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	高嶋幸男	19,000	"
6指-4	感情障害の経過型からみた成因解明と治療法の開発研究	新潟大学医学部精神医学教授	飯田眞	10,000	"
6公-1	神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究	北海道大学医学部公衆衛生学教授	近藤喜代太郎	10,000	"
6公-2	機能的画像診断による精神・神経疾患の総合的研究	東京大学医学部放射線医学教授	佐々木康人	20,000	"
6公-3	高次脳機能の発達異常に関する基礎的研究	慶応義塾大学医学部生理学教授	植村慶一	19,000	"
7指-1	難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究	国立療養所静岡東病院副院長	八木和一	19,000	新規再編
7指-2	精神分裂病の病態と治療に関する研究	国立肥前療養所長	内村英幸	19,000	"
7指-3	アルコール依存の分子生物学的研究	国立療養所久里病院副院長	高木敏	10,000	"
7指-4	中枢神経性障害の介護・医療機器開発に関する研究	国立療養所箱根病院長	村上慶郎	10,000	"
7指-5	神経・筋疾患の遺伝子診断システムの確立と遺伝子バンクの確立に関する研究	国立精神・神経センター武蔵病院部長	埜中征哉	30,000	新規
7公-1	難治性ポリニューロパチーの成因と治療に関する研究	京都大学医学部神経内科教授	木村淳	17,000	新規再編
合 計				650,000	

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所年報

第9号（通巻17号）平成6年度

発行 平成7年3月31日

発行者 小澤 鎧二郎

編集者 中村 俊

荒畑 喜一

印刷 株式会社タマタイプ

---

国立<sup>精神</sup>神経センター神経研究所

〒187 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 0423 (41) 2711

---