

合同シンポジウム

9:30 ~ 13:00

開会・主催者挨拶 9:30 - 9:45

セッション1

9:45 - 10:15

国立精神・神経センターのリサーチリソース
有馬 邦正(国立精神・神経センター武蔵病院)

10:15 - 10:45

損傷運動ニューロンの再生と変性にかかわる分子群とその制御
木山 博資(大阪市立大学)

10:45 - 11:15

胎児新生児期中枢神経系の損傷と代償的修復機序
山野 恒一(大阪市立大学)

セッション2

11:25 - 11:55

新しい精神発達遅滞：PQBP1異常症の分子病態解析
岡澤 均(東京医科歯科大学)

11:55 - 12:25

DNA修復障害と神経変性
高嶋 博(鹿児島大学)

12:25 - 12:55

本邦における二分脊椎の最新医学と最先端医療
世界視野にみた二分脊椎研究の最前線と日本の四半世紀の動向そして夢
大井 静雄(慈恵医科大学)

14:30 ~ 17:00

14:30 - 14:40 主催者挨拶

14:40 - 15:20

脳ができあがる仕組み
大隅 典子(東北大学)

15:25 - 16:05

インフルエンザ脳症について 最近提唱されている新分類を中心に
吉川 秀人(宮城県立こども病院)

16:10 - 16:50

ジストニアの病態とボツリヌス治療
目崎 高広(榊原白鳳病院)

全身性・分節性ジストニアに対する脳深部刺激療法の効果について
Cilincial effect of GPi-DBS for Generalized Dystonia

落合 卓・平 孝臣(東京女子医科大学)

16:50 - 17:00 閉会挨拶

市民公開講座

プログラムは一部変更される場合がございます。

主催 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費
H18年度神経疾患班・発達障害班
合同シンポジウム/市民公開講座 事務局

合同シンポジウム

2007年2月9日(金)

合同シンポジウム 9:30 ~ 13:00
市民公開講座 14:30 ~ 17:00

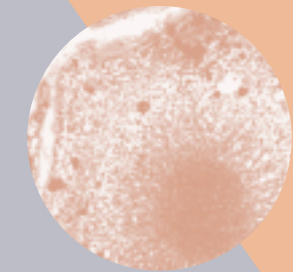
東商ホール

千代田区丸の内3-2-2 東京商工会議所ビル4F

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 H18年度神経疾患班・発達障害班

神経の発生・変性・再生

疾患研究の最前線



シンポジウム専用ホームページ

<http://www.kuba.co.jp/ncnp/>

市民公開講座

ご挨拶

国立高度専門医療センターの一つである国立精神・神経センターは、精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害ならびに心身症を中心に専門的、先駆的医療を行っております。同時に、「精神・神経疾患研究委託費」事業を通して臨床研究を推進し、これら脳や神経の疾患に関する医療を発展させることを目指しています。

我が国は他の先進国と同様に国民の高齢化に直面して、パーキンソン病などの神経疾患が増加の一途を辿っております。一方、少子化という社会情勢のなかで、将来の日本を背負う子どもたちの健やかな発達を阻むいろいろな脳の病気が存在します。

今回の合同シンポジウム／市民公開講座は、「精神・神経疾患研究委託費」の神経疾患研究班と発達障害研究班における研究成果を公開し、医師や研究者に加え、関心のある一般の方々を対象に聴講していただくことを目的として開催いたします。神経のネットワークである脳がどのようにできるのか（発生）、その脳に損傷を起こすメカニズムはどのようなものなのか（変性）、損傷した神経が元にもどるのか（再生）に関して、特に病気との関連を中心にして研究や臨床の一線で活躍されている方々に最新の研究成果を発表していただきます。

ご来場いただきました皆様には感謝申し上げますとともに、複雑で不思議な脳と神経の世界を理解する一助となれば幸いです。

平成19年2月

有馬 邦正（国立精神・神経センター）
後藤 雄一（国立精神・神経センター）

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
平成18年度神経疾患班・発達障害班
合同シンポジウム／市民公開講座 担当

国立精神・神経センターのリーサーリソース	4
有馬 邦正	
損傷運動ニューロンの再生と変性にかかわる分子群とその制御	7
木山 博資	
胎児新生児期中枢神経系の損傷と代償的修復機序	10
山野 恒一	
新しい精神発達遅滞：PQBP1異常症の分子病態解析	13
岡澤 均	
DNA修復障害と神経変性	15
高嶋 博	
本邦における二分脊椎の最新医学と最先端医療	17
世界視野にみた二分脊椎研究の最前線と日本の四半世紀の動向そして夢	
大井 静雄	

国立精神・神経センターの リサーチリソース

国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部部长 有馬 邦正

国立精神・神経センターでは2病院と2研究所が協力して、ヒト由来の精神・神経・筋疾患の実験研究資源 (Research Resource, RR) を蓄積している。また、国立病院機構9病院と共同で剖検脳のネットワーク登録である Research Resource Network (RRN) を運営している。これらの活動を簡単に紹介する。

1. 患者様の同意により得られるRR

ヒト生検筋レポジトリ (国立精神・神経センター筋バンク、責任者は神経研究所 西野一三部長) では、全国から診断を依頼される神経筋疾患等の検体 (生検凍結筋は年間約500件) から診断終了後の余剰検体をインフォームドコンセント (IC) を得て保存している。1978年以来、生検凍結筋組織 (2006年で総計8,793検体)、培養筋芽細胞 (同、総計799検体)、DNA検体を保存し研究利用に提供してきた。また、精神疾患等のゲノム等のRRは、2003年から神経研究所疾病研究第三部 (責任者 功刀浩部長) のイニシアチブのもとに武蔵病院を受診する患者様および健常者 (総計約750件) からICを得て末梢血を提供していただき、DNA、RNA、血漿成分を分離保存し、芽球化し保存している。

2. 剖検時に得られるRRの蓄積と剖検脳検体情報ネットワーク (RRN)

患者様の死亡後に組織や検体を得ようとする場合は、死体解剖保存法を遵守する必要がある。剖検病理検体を凍結保存しゲノム解析やプロテオーム解析研究などに使うことは、昭和24年に施行された死体解剖保存法に規定がない。剖検病理検体を研究目的で保存し、研究に使用する場合には患者様のご遺族の同意が必要である。国立精神・神経センターでは1997年にRRNを企画し、検体を多施設共同研究に使用するために剖検時にご遺族から得るIC書式の改定を重ねてきた。1999年には「病理診断」への同意に加えて「疾病の原因・病態を究明するため」の保存と使用を明記し、2001年には「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の施行を受けてIC書式を改訂した。RRNは日本で唯一の剖検脳検体情報ネットワークであり、検体は主要神経・精神疾患を網羅している。剖検脳の新規登録は年間約90件で、登録総数は1,249件である。外部への提供時には倫理委員会の審査を受けている。

3. 生前同意登録制ブレインバンク (BB) について

欧米でBBの基盤となっている生前同意登録制を日本に導入するための予備的な検討を2003年に行った。生前同意登録制で改善されるのは以下で

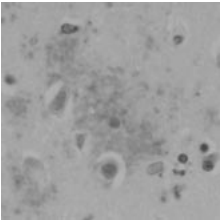
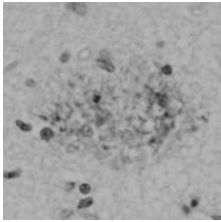
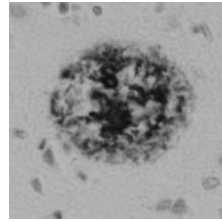
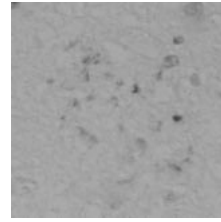
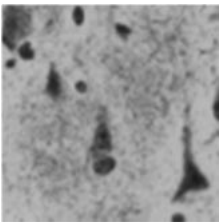
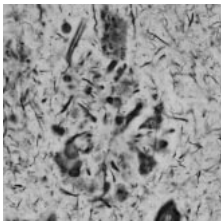
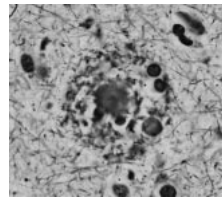
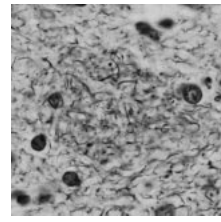
類型	びまん性老人斑 diffuse plaque	原始老人斑 primitive plaque	古典的老人斑 classic plaque	長期生存者に見られる 断片化した老人斑 remnant plaque
組織学的特徴	不整形で境界不明瞭な少量のAの集塊で、正常に見える神経細胞を内部に含むことがある。腫大変性軸索をほとんど伴わない。	嗜銀性を示す多数の腫大変性軸索を伴う斑状構造。Aは芯を構成することなく、変性軸索の間に線維束を形成する。	Aが芯に線維塊を形成する斑状構造。嗜銀性を示す多数の腫大変性軸索を伴う。	Aは断片化し顆粒状となっている。細かい変性軸索がわずかに残存する。星状膠細胞の突起が斑の中に進入している。
抗A 11-28 免疫染色				
Aの沈着様式	びまん性	線維状	芯を形成	断片、顆粒状
メセナミン Bodian染色				
変性軸索の量	- ~ ±	+ ~ 3+	3+	± ~ +
星状膠細胞	- ~ ±	- ~ ±	± ~ +	3+

図1 アルツハイマー病の老人斑の組織学的類型

ある。遺族同意による従来の病理解剖の目的は病理学的診断であり、医学研究使用は余剰検体の二次利用である。遺族は短い時間内に同意・不同意の判断を求められる。患者が生前に熟慮し判断できる時点で「自分の脳を死後に研究に利用してよい」という意思を登録することで、医学研究倫理面では「個人の自律性の尊重の原則」を守ることができ、家族は十分考慮できる。「本人および遺族からの提供」を実現できる。この結果「医学研究使用を一次目的とする共有の研究資源」を確保

できる。更に、啓発活動により病理解剖への理解が進む。

2006年に厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) を得て「Parkinson病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究」(主任研究者 久野貞子) の課題で、生前同意登録制BBを開始するためのシステム整備を行った。同意能力に障害がない20歳以上のパーキンソン病および類縁疾患患者と健常者を対象に同意登録を開始する準備をしている。これ

はモデル事業であり、多様な疾患の生前同意BBの設立が期待される。

4. 剖検病理検体を用いた病理組織学的研究の紹介

アルツハイマー病(AD)脳に沈着したアミロイド(A β)塊が消失する過程を紹介する。対象は初老期と老年期発症の孤発性AD24例で、死亡時年齢は73.8 \pm 10.6歳、臨床経過年数は3-28年

で平均12.2 \pm 5.1年であった。A β の脳実質沈着を老人斑(SP)とよび、びまん性SP、原始SP、古典的SPの類型が知られている。我々は臨床経過が10数年以上ではA β 塊が顆粒状になり処理される像を見出し、remnant plaques(RP)と名づけた。RP密度は経過年数と正の相関が見られた。自然経過でA β 沈着が消失することはこれまで明示されていなかった。(Oide et al. Neuropath Appl Neurobiol 2006; 32: 539-556)



医学博士。
1978年信州大学医学部医学科卒。
国立精神・神経センター武蔵病院精神科医長、(財)東京都精神医学総合研究所研究員を経て、2000年より現職。
専門は精神医学と神経病理学。特に認知症の臨床診断と神経病理学。現在は剖検脳の研究利用のシステム整備に関心をもつ。

アリマ・クニマサ

損傷運動ニューロンの再生と変性にかかわる分子群とその制御

大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学教授 木山 博資

中枢神経系の再生、特に損傷神経細胞の温存的再生をめざしてゆく上で、損傷に比較的耐性があり軸索再生が見られる末梢神経系の再生の分子基盤を解明し、それを中枢神経系に適用することはきわめて有効な戦略である。末梢神経が有する高い再生能力の分子メカニズムを明らかにするため、私たちは舌下神経損傷モデルを実験系として確立し、分子生物学的手法や形態学的手法を導入

して、再生にかかわる役者(分子)たちとそれらの役割を明らかにしてきた。この過程で、神経再生に関連する転写制御、損傷後の生存のための分子メカニズム、軸索突起伸展のメカニズム、新規の再生関連遺伝子同定など多くの知見が得られている(図1)。また、これらのメカニズムの一部を破綻させると、中枢神経の様に再生がうまく行かなくなる、あるいは同様のメカニズムが一部

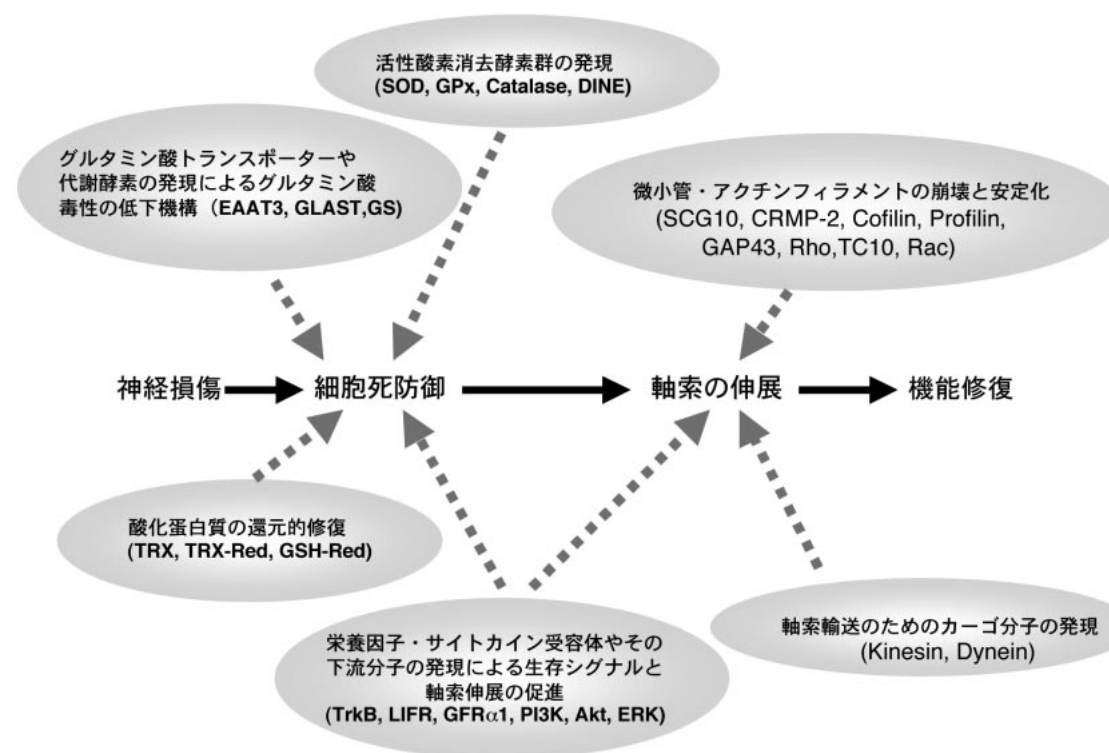


図1 損傷神経の修復過程にかかわる分子群

中枢では作動していないことから、得られた知見には中枢神経系の再生が生じにくい原因や神経変性疾患の原因、それらの治療に繋がる鍵が含まれていると考えられる。

神経再生には多くの因子群が関与しており、神経栄養因子・サイトカインなどが従来良く知られている。これらの因子に加えて、損傷末梢神経を用いた分子探索から、最近新たにいくつかのレクチン分子が神経再生に関与することが明らかになった。レクチンは糖鎖を特異的に認識して結合・架橋形成するタンパク質であり、C-, S-, L-, I-型などのサブタイプからなる大きなファミリーを形成している。このうちS-型レクチンであるガレクチン1、C-型レクチンであるReg、あるいは一部のI-型レクチンが神経再生に関与している証左が得られている。今回は、最近明らかになったC-型レクチンのReg 蛋白がどのように神経再生に作用しているか、その機能を中心に紹介したい。

神経を含めた各種組織の損傷は炎症を伴うが、

この炎症刺激などに応答していくつかの組織から Pancreatitis associated protein / Regenerating Gene (PAP/ Reg) と呼ばれるレクチン様分子の発現・分泌が見られる。末梢神経の損傷時には、PAP/Reg のサブタイプのうち PAP (Reg) が神経細胞から分泌され、シュワン細胞や神経細胞自身に作用し、シュワン細胞の活性化や神経細胞の保護に働く。また、軸索損傷に応答して PAP (Reg) はシュワン細胞から分泌され、マクロファージのケモアトラクタントとして作用し、リクルートしたマクロファージを介して軸索伸展促進する。さらに最近 oncomodulin などのマクロファージより分泌される神経再生促進分子の存在が明らかになり、マクロファージは単にミエリンなどを貪食して除去するだけでなく、より積極的に再生を促進している可能性が浮かび上がってきた。したがって、PAP ファミリーは神経再生時にマクロファージ・シュワン細胞・損傷神経間のクロストークに用いられる重要な分子として位

置づけることができる(図2)。脊髄損傷などの中枢神経系の損傷では、このような PAPIII の発現応答が見られず、グリア・マクロファージ間のインターアクションは十分作動していないと考えられる。そこで、遺伝子導入などにより PAPIII を中枢神経損傷部位に発現させてみると、中枢神経の再生が一部促進されたことから、神経・マクロファージ間の PAP/Reg ファミリー分子を介したインターアクションは、中枢神経系の再生促進にも有効であることが示唆された。現在、C-型レクチンである PAP/Reg ファミリーの生理的機能は十分解明

が進んでいないが、S-型レクチンのガレクチンも同様にマクロファージを介した再生に関与することから、レクチンファミリーがマクロファージを介して神経再生に貢献していることは間違いなさそうである。さらに、それらは中枢神経系再生のための新たな治療法を提供する可能性を秘めている。今回示したように、末梢神経の再生系から中枢神経系再生の手がかりを得る戦略は、きわめて有効であり、これらを活用した新たな治療法が開発されることが期待される。

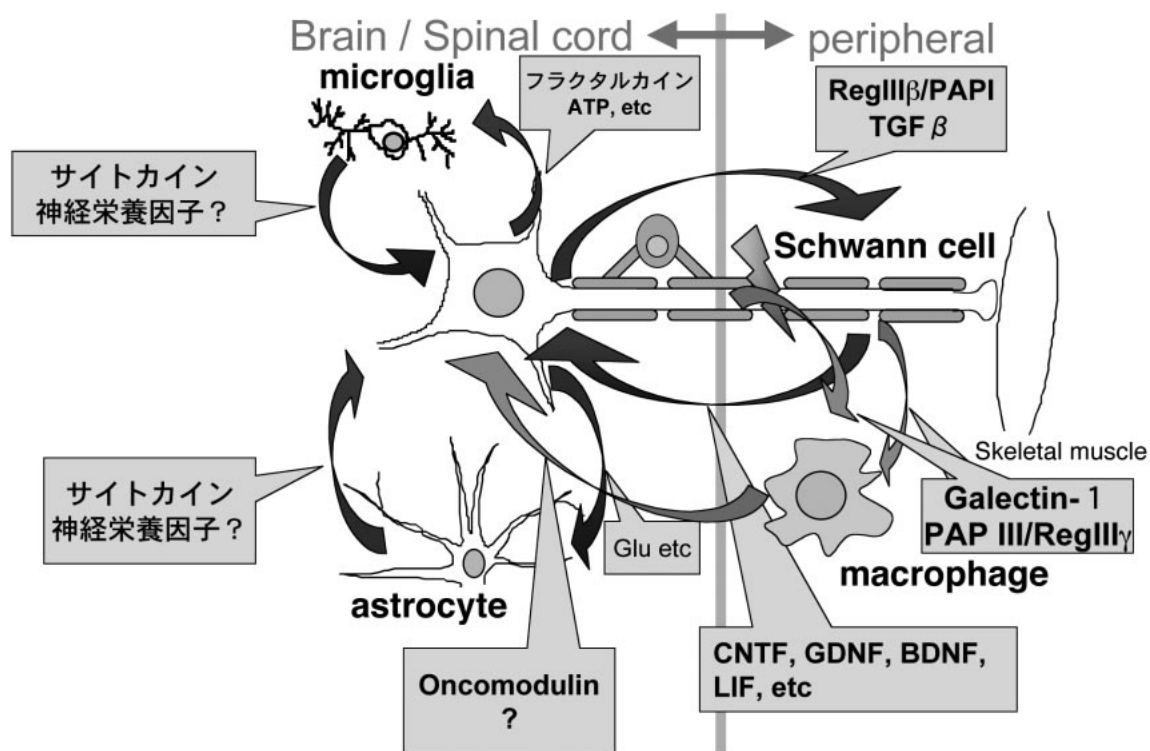


図2 神経再生過程におけるグリア・マクロファージ・神経細胞間インターアクション



医学博士。
1982年大阪大学基礎工学部生物工学科卒業。84年同大学院医学研究科修士課程修了。86年10月同大学院医学研究科博士課程退学。
86年11月大阪大学医学部助手、91年同大学医学部助教授、97年旭川医科大学医学部教授を経て、2001年より現職。
専門は神経解剖学。損傷神経の生存・再生に関心をもつ。
2000年よりJ Neurochemistry Editorial board、94年日本解剖学会奨励賞、95年とやま賞、06年大阪市医学会市長賞受賞。

キヤマ・ヒロシ

胎児新生児期の中樞神経系の損傷と代償的修復機序

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学教授 山野 恒一

1. はじめに

中枢神経系は再生しないため、損傷を被った病変は生涯持続すると考えられてきた。中枢神経系の発達時期の損傷とその回復に関する動物を用いたわれわれの一連の研究で、その修復は損傷の程度は同じでも、その時期が早いほど代償的变化が大きいことに気付いた。この点について報告する。

(1) 神経細胞生成時期の損傷とその代償的修復

マウスでは大脳神経細胞は妊娠中に脳室周囲の母細胞層で、小脳小型神経細胞は生後20日まで小脳外顆粒細胞層で産生される。生後2、3、4日目にDNA合成阻害剤であるcytosine arabinoside(以下ara-cと略す)を注射すると、外顆粒細胞層が破壊されるが、少数の細胞死を免れた細胞はその後、活発な増殖を続け、生後23日まで小型神経細胞を産生していた。また、再生中の小脳外顆粒細胞の世代時間を3H-thymidine autoradiographyで調べると、生後7日目、13日目で正常マウスの外顆粒細胞の世代時間に比べそれぞれ1.7時間、2.7時間短縮していた。

2. 神経回路網にみられる可塑性

(1) 軸索にみられる可塑性

horseradish peroxidase(以後HRPと略す)を用いた研究では、成熟ラットの脳大脳知覚運動野の大脳皮質第V層錐体細胞の軸索は内包、大脳脚、延

髄錐体を通り、錐体下端の錐体交叉で交叉し、反対側後索深部に向かうことが確認されている。ラットではこの皮質脊髄路が完成するのに生後数週間が必要である。

新生仔ラットの右大脳半球を破壊し、処置後8週目に左大脳皮質の知覚運動野にHRPを注入し、錐体交叉部および頸部膨大部におけるHRP陽性線維束の走行を観測した。錐体交叉部では、ほとんどのHRP陽性線維束は左錐体路から右側後索に向かうが、少数のHRP陽性線維は交叉することなく同側後索に向かっていた(図1)。また、このラットの頸部膨大部の横断面では、大部分のHRP陽性線維が右側後索腹側部に認められ、その部位は著しく肥大していた(図2)。このような線維に加えて、錐体交叉部で交叉しなかったHRP陽性線維が左側後索腹側部にもわずかではあるが観察された(図2D)。

このような同側皮質脊髄路の形成は一側大脳皮質の障害時期が早ければ早いほどはっきりと観察されたが、生後28日に右側大脳皮質を破壊されたラットではもはや同側皮質脊髄路は観察されなかった。

(2) 樹状突起の可塑性

生後7日目のラットの左頸動脈を結紮切断し、低酸素(8%酸素)負荷を3時間おこなうと、右大脳半球は低酸素負荷を、左大脳半球は低酸素と虚血負荷を受けることになる。このラットと無処

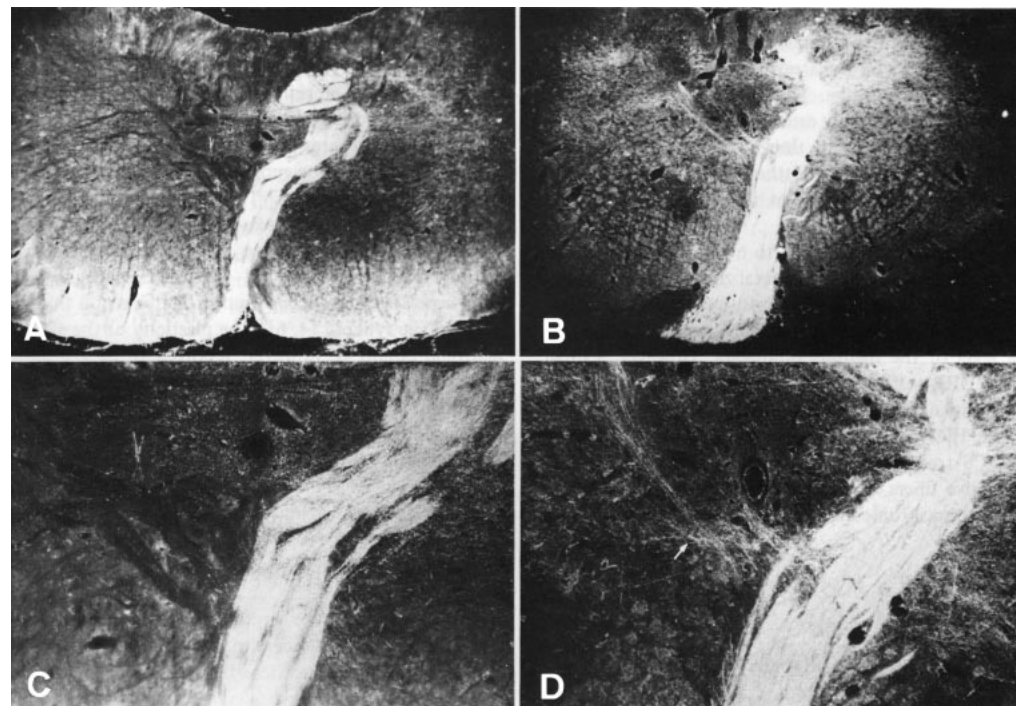


図1 Sections through the pyramidal decussation of the control (A & C) and the neonatally operated-on rat (B & D). Note, the latter (arrow), a small band of CS fibers running toward the ipsilateral dorsal funiculus without making decussation. Antegrade HRP method and darkfield photomicrograph. A and B: $\times 40$, C and D: $\times 100$.

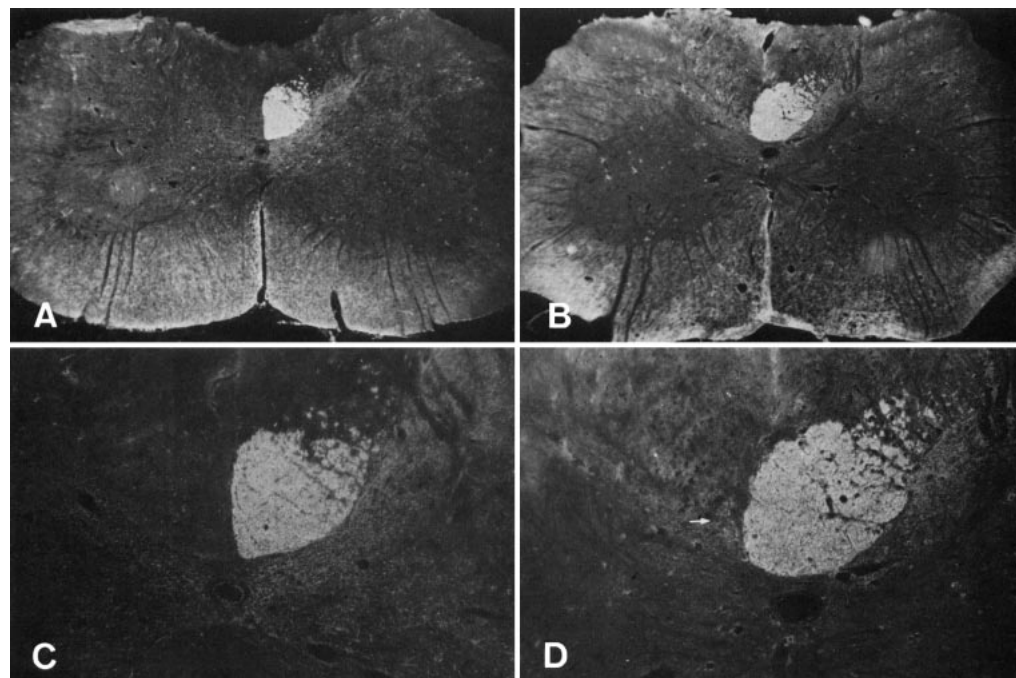


図2 Cervical spinal cords of the control (A & C) and neonatally operated-on rats (B & D). The ventral part of the hypertrophic right dorsal funiculus of an operated-on rat is composed of HRP-positive fibers. Note a few labeled ipsilateral fibers in left dorsal funiculus (arrow). Antegrade HRP method and darkfield photomicrograph. A and B: $\times 40$, C and D: $\times 100$.

置の正常ラットにつき生後4週と8週の右大脳皮質のゴルジ染色標本を作製し、皮質第V層の神経細胞の樹状突起の分枝や伸展を camera lucida を用いて定量的に計測した。処置群の第V層錐体細胞の樹状突起の伸展は第4週では遅れていたが、その後 catch-up し、生後8週では正常群よりも分枝伸展が進んでいた。

3. シナプスにみられる可塑性

神経細胞が成熟するに従って、その軸索は他の神経細胞の細胞体あるいは樹状突起とシナプスを形成する。マウスでは小脳 Purkinje 細胞の樹状突起の spine は顆粒細胞の軸索と生後7日頃から20日目にかけてシナプスを形成する。生後2、3、4日目に ara-c を注射されたマウスで顆粒細胞が減

少し、シナプスの数も減少する。ara-c 処置群と正常群の小脳皮質のシナプスを形成している spine 面積とシナプスの長さをコンピューターを用いて計測してみると、各日齢で ara-c 処置群で spine の面積とシナプスの長さが正常群に比べ有意に増加していた。

結論

以上の結果から発達早期に障害を被った中枢神経系では障害を免れた神経細胞は神経細胞の生成期、軸索や樹状突起の伸展期、シナプス形成期にその障害を代償しようとする変化が惹起されることが判明した。これらの知見は発育期に障害を被ったヒト中枢神経系にもみられる変化であろうと推論された。

ヤマノ・ツネカズ



医学博士。
1970年京都府立医科大学卒業。
滋賀医科大学助手、講師、助教授を経て、1999年より現職。
専門は脳形成異常の発生機序、代謝性疾患の神経病理、小児神経学。

新しい精神発達遅滞： PQBP1 異常症の分子病態解析

東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野教授 岡澤 均

ポリグルタミン病は疾患原因タンパクに含まれるポリグルタミン鎖が伸長するために起きる神経変性疾患の総称である。私たちはポリグルタミン病原因タンパクの結合因子として新規分子 PQBP1 を発見した (Waragai et al., Hum. Mol. Genet. 1999; Okazawa H et al., Neuron 2002; Okuda T et al., Hum. Mol. Genet. 2003)。PQBP1 は転写とスプライシングをつなぐ分子と考えられるが、ポリグルタミン病タンパクは PQBP1 と結合してこのような PQBP1 の生理機能を障害すると考えられる。ところがその後、ヨーロッパの大規模スタディの結果から、PQBP1 自体が遺伝性精神遅滞の原因遺伝子であることが明らかになり (Kalsheuer V et al., Nature Genetics 2003)、さらに症例報告の蓄積 (Lenski et al., Am J Hum genet 2004; Kleefstra et al., Clin Genet 2004; Stevenson et al., Am J Med Genet 2005; Fichera et al., Clin Genet 2005; Cossee et al., Eur J Hum Genet 2006; Lubs et al., J Med Genet 2006; Bonnet et al., J Hum Genet 2006; Martinez-Garay et al., Eur J Hum Genet 2007) から、比較的頻度の高い疾患であることが明らかになってきた。PQBP1 はN末端側に WW ドメイン (WWD)、C末端側に独自のC末端ドメイン (CTD) の二つの蛋白結合モチーフを持つが、これらの症例に見られる遺伝子変異の多くはCTDの完全もしくは部分的欠損を起こすと考えられる。そこで、本シンポジウムでは PQBP1 機能異常が小頭症を起こす

メカニズムについて、また PQBP1 遺伝子変異シヨウジョウバエの学習機能を含む行動形態異常について私たちの最近の研究成果を紹介したい。

これまでにスプライシングファクター U5-15kD が PQBP1-CTD に結合することが明らかになっている (Zhang et al., Gene 2000; Waragai et al., BBRC 2000)。U5-15kD はもともと yeast dim1 (細胞周期 G2/M 変異株の原因遺伝子) の哺乳類ホモログとして見つかった遺伝子である (Berry et al., J. Cell. Biol. 1997)。酵母において、U5-15kD/dim1 は M サイクリンを標的とする E3 ユビキチンリガーゼ APC/C (anaphase promoting complex = yeast lid1) のメッセンジャー RNA のスプライシングに必須であり (Berry et al., Mol. Cell. Biol. 1999)、その欠損は細胞周期の G2/M 期における停止につながる (Berry et al., J. Cell. Biol. 1997)。PQBP1 発現は発生段階の中枢神経系、特に脳室下帯 SVZ などに発現が多いが、生後は発現量が急速に減少し、中枢神経系のなかで細胞分裂が維持されている海馬、小脳顆粒細胞層、脳室下帯などに限局して少量発現する (Qi et al., Euro. J. Neurosci. 2005)。また、神経幹細胞における PQBP1 発現については、Sox-2 などのマーカーとの細胞レベルの局在一致を共焦点顕微鏡で確認している。さらに、私たちは PQBP1 発現を shRNA によって抑えると神経幹細胞の増殖低下と細胞周期異常が見られることを確認した。

以上の実験結果を総合すると図1に示す神経幹細胞の細胞周期制御システムが想定され、このシステムが破綻すると神経幹細胞分裂 (= 神経細胞産生) の低下につながると考えられる (図1)。

参考文献

1) Waragai M, Claas-Hinrich L, Takeuchi S, Imafuku I, Udagawa Y, Kanazawa I, Kawabata M, Mouradian MM and Okazawa H (1999) PQBP1, a novel polyglutamine tract-binding protein, inhibits transcription activation by Brn-2 and affects cell survival. *Human Molecular Genetics* 8, 977-987.

2) Okazawa H., Rich T., Chang A., Lin X., Waragai M., Kajikawa M., Enokido Y., Komuo A., Kato S. Shibata M., Hatanaka H., Mouradian M.M., Sudol M. and Kanazawa I. (2002) Interaction between mutant ataxin-1 and PQBP1 affects transcription and cell death. *Neuron* 34, 701-713.

3) Okuda T., Hattori H., Takeuchi S., Shimizu J., Ueda H., Palvimo J.J., Kanazawa I., Kawano H., Nakagawa M. and Okazawa H. (2003) PQBP1 transgenic mice show a late-onset motor neuron disease phenotype. *Human Molecular Genetics* 12, 711-725.

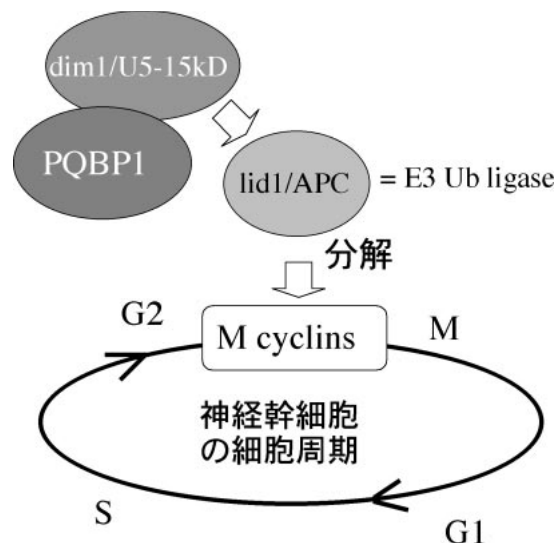


図1 PQBP1によるG2/M期制御システム。蛋白分解系分子の転写後発現調節 (RNA スプライシング) が細胞周期のON/OFFあるいはスピードを調節していることを意味している

オカザワ・ヒトシ



医学博士。

1984年東京大学医学部医学科卒業。同大学神経内科入局後、91年同大学医学部第一生化学教室にて転写因子 Oct-3/4 発見にて医学博士号授与。91年、Max-Planck Institute for Neuropsychiatry (現 MPI for Neurobiology) 常勤研究員を経て94年東京大学神経内科助手、2001年東京都神経科学総合研究所分子治療研究部門長、02年から科学技術振興機構戦略的創造科学研究事業さきがけ代表研究者兼務、03年より現職。

研究目標：神経変性を統合的に理解して治療開発を目指したい。オリジナルテーマである精神発達遅滞 (PQBP1異常症) の理解を通じて新たなコンセプトを得たい。著書：『Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology』(Kluwer Academic/ Plenum Press 2006) 『Protein Misfolding, Aggregation and Conformational Diseases』(Kluwer Academic/ Plenum Press 2006) など。

DNA 修復障害と神経変性

鹿児島大学医歯学総合研究科神経内科・老年病学助手 高嶋 博

ポリグルタミン病を中心とした優性遺伝性小脳失調症の分子メカニズムは、研究者の努力により多くの進歩が認められたが、一方、劣性遺伝性の脊髄小脳失調症については、症例が少ないこともあり、研究の進展は極めて限定的であった。しかしながら、2001年、遺伝性ニューロパチー研究班の新潟大学の研究グループにより、低アルブミン血症、眼球運動失調を伴う早発型小脳失調症 (EAOH/AOA1; early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia/ataxia ocular motor apraxia 1) の原因 Aprataxin が同定され、劣性遺伝性の小脳失調症の研究に大きな進歩を見た。一方、我々は、類似の小脳萎縮と末梢神経障害を引き起こす疾患を spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) と名付け、その原因 TDP1 (tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1) を同定した。

この類似の臨床像を持つ2つの疾患は、難治性ニューロパチー研究班 (有村班) で研究が続けられ

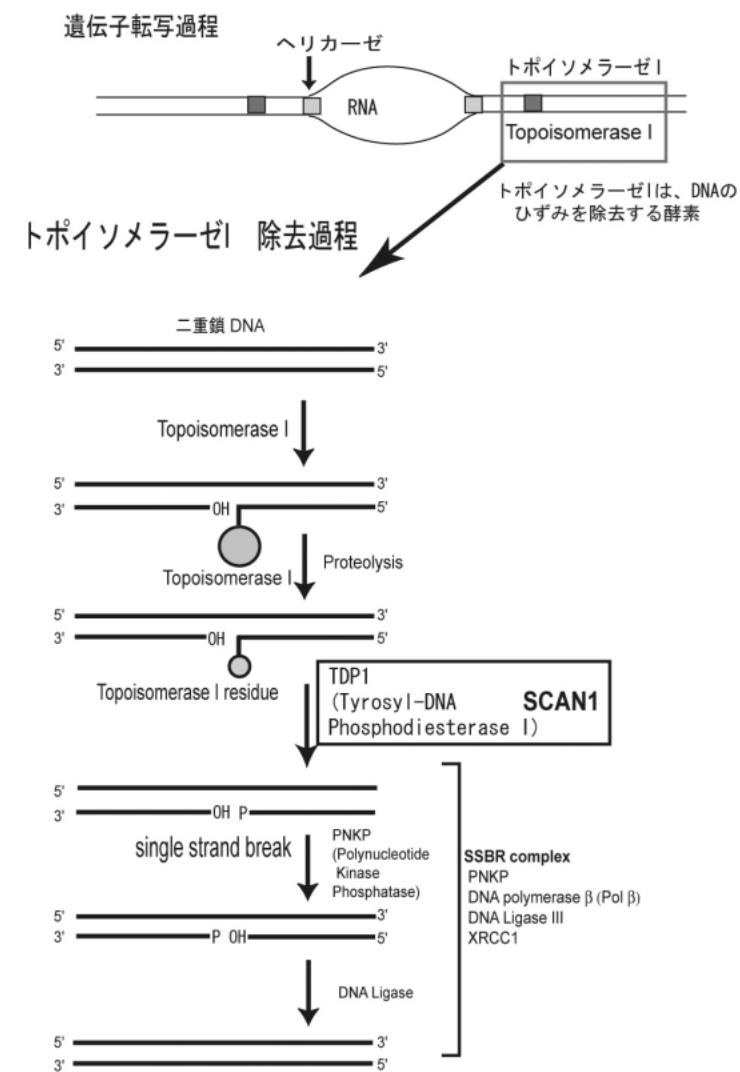


図1 遺伝子転写過程のTDP1の役割
転写時においてDNAのひずみをとるトポイソメラーゼIが働くが、そのDNAに結びついたトポイソメラーゼIを除去するのがTDP1である。その後DNAの1塩基欠失修復機構 (SSBR) によりもとのDNAに修復される

てきたが、両疾患の研究の進歩は顕著で、それぞれの原因蛋白は、single strand DNA 修復と関連するものであることがわかってきた。それまでに明らかにされた DNA 修復障害の異常症は、主に広範囲な組織障害と易発ガン性を持つ疾患であった。SCAN1 と EAOH/AOA1 は、小脳と脊髄の神経細胞などの特定の神経細胞が中心におかれ、全く新しいタイプの神経変性機序が考えられる。

SCAN1 の原因遺伝子である TDP1 は、DNA の転写や複製時に働くトポイソメラーゼ I 関連の酵素であり、トポイソメラーゼ I は、DNA の転写や複製の過程におこるトポロジカルな問題を DNA の一過性の切断により解決するが、その切断を修復する過程において DNA に結合したトポイソメラーゼを、DNA から取り除く酵素が TDP1 である。TDP1 は、DNA の修復機構の異常、特に Single strand break repair (SSBR) の XRCC1 complex として塩基除去修復 (Base excision repair (BER)) の一員として働く。TDP1 の酵素機能低下により、DNA にトポイソメラーゼ I が結合した状態で残され、転写および複製の過程が阻害されることが予想される。特に SCAN1 患者において成長や生殖機能にはほとんど異常がないため、複製過程には問題がなく、細胞分裂の少ない神経細胞が中心に障害されていることから、転写過程においてより大きな異常があるものと考えられた。我々は、転

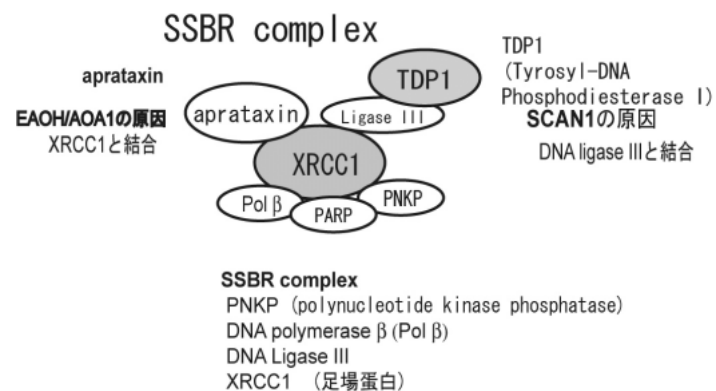


図2 Single strand break repair complex (SSBR) 足場蛋白 XRCC1 を中心に修復酵素が複合体を形成する。その中に TDP1 と aprataxin が存在する

写障害による長期的な蛋白の供給不足が、特に大型の神経細胞 (脊髄前角細胞やブルキンエ細胞など) に負荷となり神経細胞死を引き起こしている可能性を考えている。我々は、TDP1 の組織発現、TDP1 を補助する修復経路の存在、TDP1 ノックアウトマウスモデルで疾患を引き起こしうるかなどについて検討し、近年の研究の進歩を加え報告する。

また、近年の研究において EAOH/AOA1 の原因 aprataxin もまた、SSBR complex の XRCC1 と結合し、機能していることが明らかにされた。難治性ニューロパチー研究班において、さらに詳細に機能が解析され、新知見を交えて TDP1 との違いについて解説する。

参考文献

- 1) Takashima H, et al. Nat Genet 32 (2) : 267-72, 2002
- 2) Date H, Onodera O, et al. Nat Genet 29 (2) : 184-8, 2001
- 3) Sano Y, et al. Ann Neurol 55 (2) : 241-9, 2004

タカシマ・ヒロシ



医学博士。
1990年3月鹿児島大学医学部卒業。
日本神経学会認定医、日本内科学会認定医、米国人類遺伝学会会員。
2000～2002年ベイラー医科大学(米国)留学。
遺伝性ニューロパチーの分子遺伝学の研究により、05年日本神経学会賞受賞。
専門は神経内科学、人類遺伝学。特に遺伝性神経疾患の分子遺伝学(遺伝性ニューロパチー、脊髄小脳変性症など)。

本邦における二分脊椎の最新医学と最先端医療 世界視野にみた二分脊椎研究の最前線と 日本の四半世紀の動向そして夢

東京慈恵会医科大学病院総合母子健康医療センター小児脳神経外科教授 大井 静雄

昭和59年(1984年)7月1日、第1回日本二分脊椎研究会が順天堂大学有山記念講堂で駿河敬次郎教授を会長に開催された。その時点では、本邦の二分脊椎医療は、欧米先進国に遅れること著しく、関連各診療科がまったくばらばらにそれぞれの医療を担当していた。まず、この研究会が発足して最初に取り組みされた課題は、欧米にすでに定着していた二分脊椎の総合医療システムを本邦でも各施設に確立することであった。そしてまた、学術的には、基礎医学研究者と連携し、本邦でも動物実験モデルを用いた研究も発展し、臨床上の

特異な現象を実験的に解明する学術的動向が生まれた。そして、近年、小児脳神経疾患の医療は、低侵襲性診断・治療法の普及、同領域のより細分化された subspecialty の確立、その専門医療の集約化などを軸として、急速な発展をみせてきた。国際的には、1972年に国際小児脳神経外科学会(International Society for Pediatric Neurosurgery [ISPEN]) が設立され、世界諸国の小児神経疾患の治療水準が評価される共通の場が出来上がっている。そして、今や、本邦においてのそれぞれの小児神経疾患の最先端の医学・医療にも、学術的

業績が原動力となって、本邦が世界をリードする領域が多くみられるようになってきた。

二分脊椎の医学・医療に関しても、関連診療科と密接に連携して初めて、今日の医療が可能となり、学術的にも発展してきたところも多い。そして、その中で本邦の研究が世界の最先端医療を確立した分野もみられるようになった。本邦の出生前胎児管理や新生児学の高度先進技術は、胎内診断法

二分脊椎のでき方からのアプローチ Embryopathogenesis of Myeloschisis

- 1886 von Recklinghausen (24-26 days) Simple nonclosure
- 1946 Patten (< 26 days) Overgrowth and nonclosure
- 1982 Jones (< 26 days) Chordoaxial mesodermal origin
- 1968 Padgett (25-26 days) Bleb of proteinaceous material
- 1967 Browne (5-7 weeks) Abnormal spinal flexion
- 1917 Weed / 1965 Gardner (2-3 months) Rupture of closed neural tube
- 1988 Oi (> 26 days) Overgrowth and reopening

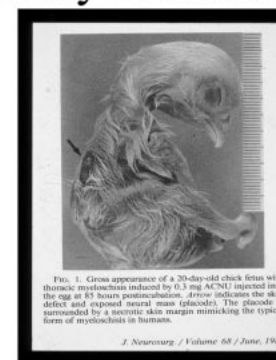


FIG. 1. Gross appearance of a 20-day-old chick fetus with thoracic myeloschisis induced by 0.3 mg AChEi injected into the egg at 13 hours post-inubation. Arrow indicates the skin defect and exposed neural mass (lipoid). The bladder is surrounded by a necrotic skin margin mimicking the typical form of myeloschisis in humans.

J. Neurosurg. / Volume 68 / June, 1988

慈恵大学病院総合母子健康医療センター・小児脳神経外科 大井静雄
“Overgrowth & Reopening” Oi, S et al : J. Neurosurg. 72,1990
(Oi, S et al 1988) Oi, S et al : J. Neurosurg. 68,1988

図1 二分脊椎研究 そのでき方の分析研究

としての高次元解析画像所見から、中枢神経系奇形や水頭症においては出生前からその治療指針を決定付け、水頭症の特殊型の認識や、新たな分類概念、さらには、胎生期を含む特殊な髄液循環動態の学説提唱などの先進的研究をもたらし、欧米諸国に広く普及して行く結果ともなっている。世界的にも結論の出ない二分脊椎に伴う脊髄脂肪腫には、世界に先駆け“COE-SB Top 7 Japan”の全国共同の大掛かりな前方視的研究計画が発足している。

一方で、サイボーグ医用工学が、歩行を断念した二分脊椎の子供たちに歩くよろこびをもたらし、現時点では解析困難な Neuro-behavioral Science や精神・運動発達の Integrated Circuit がより明確になり、小児神経疾患や二分脊椎での神経科学的な謎が解明される日が、すぐそこまでやって来ている時代にあるのではなからうか。

神経管閉鎖障害 (NTD) の発生頻度 (分娩1,000)

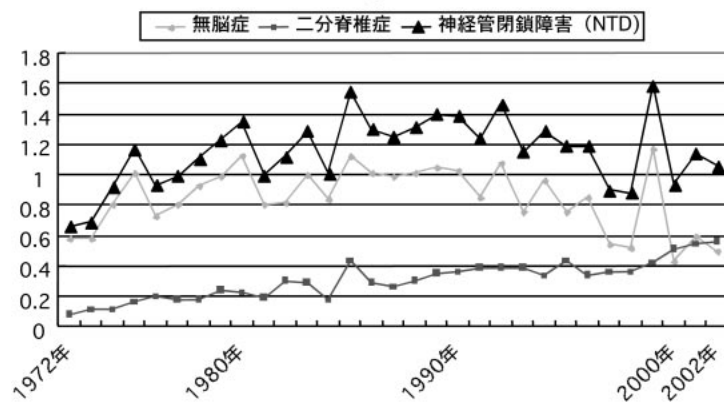


図2 二分脊椎研究 その予防法の研究

医用工学からのアプローチ Robot suit HAL

- 人間と機械が一体化し身体運動機能の増幅・補助を可能とする装着型ロボット。
- 利用用途
 - 日常動作の支援
 - 身体機能の診断
 - リハビリテーション



筑波大学・大学院システム情報工学研究科 山海 嘉之

図3 二分脊椎研究 サイボーグ医学からの研究

オオイ・シズオ

東京慈恵会医科大学脳神経外科教授。

(独)ハノーバー国際神経科学研究所 (I.N.I) 脳神経外科教授兼任。

1973年神戸大学医学部卒業。75～80年アメリカ合衆国ノースウエスタン大学医学部脳神経外科レジデンス修了、87年神戸大学医学部脳神経外科講師、91～2001年(独)ハノーバー医科大学ノルトシュタット病院脳神経外科永続客員教授兼任、92年東海大学医学部脳神経外科助教授を経て、01年より現職。

専門は脳神経外科。特に、小児脳神経外科・二分脊椎水頭症・低侵襲性手術・医療機器開発・脳ドック。日本脳神経外科学会・ガレーヌス賞(83年)、日本神経放射線学会“加藤俊男賞”(85年)、日本小児神経外科学会“川淵賞”(86年)、日本脳神経外科コンgres“学術ビデオ最優秀賞”(91年)、Robert H. Pudenz Award: 1990 CSF Physiology Prize (91年)、小児医学川野賞(93年)などを受賞。

原著論文: 240編(うち、J. Neurosurg. 14編)、専門書: 75冊(うち、英文21冊、分担執筆含む)などがある。

脳ができあがる仕組み 20
大隅 典子

インフルエンザ脳症について 22
最近提唱されている新分類を中心に
吉川 秀人

ジストニアの病態とボツリヌス治療 23
目崎 高広

全身性・分節性ジストニアに対する脳深部刺激療法の効果について 24
Clinical effect of GPi-DBS for Generalized Dystonia
落合 卓/平 孝臣



脳ができあがる仕組み

東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター教授 大隅 典子

私たちの感情や思考や意志などの心のはたらきは、体の中では脳という臓器によって担われています。脳の中には1,000億個の神経細胞（ニューロン）と、その10倍の数の支持細胞（グリア）が存在し、精密なネットワークが形成されています。このような脳の発生過程には、少なくとも数千の遺伝子が互いに相互作用しながら関わります。私たちの研究室では、これらの遺伝子の中でも、とくに大切であると考えられる Pax6（ボックスシックス）という名前の遺伝子に着目しています。Pax6 は、脳の細胞の元になる細胞（これを神経幹

細胞と呼びます）がたくさん分裂して数を増やし、ニューロンやグリアの細胞に変化する（これを分化と呼びます）際に、「親分の遺伝子」として振る舞い、「子分の遺伝子たち」のはたらきを司っています。子分遺伝子も多数あるのですが、その中でも、私たちは Fabp7 という名前の脂肪酸結合タンパク質を作る暗号となっている遺伝子に興味を持っています。その理由は、この脂肪酸結合タンパク質が神経幹細胞の増殖や分裂に重要であることを見いだしたからです。つまり、親分の Pax6 が働かなかったり、子分の Fabp7 が怠けてしまうと、神経幹細胞の数が増えず、ひどい場合には脳が小さくなってしまふのです。Pax6 の働きが半分くらいに低下すると、見た目にはほとんど正常と区別のつかない脳が作られますが、実は、脳構築や行動には微妙な異常が生じます。講演では、このような脳形成に関わる遺伝子たちについて紹介するとともに、これらの遺伝子が大人の脳でも働いていることや、環境との相互作用があることについてお話ししたいと思います。

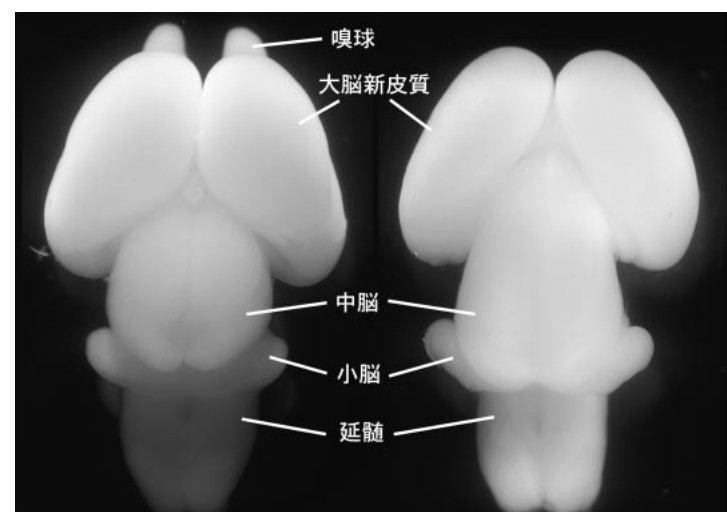


図1 Pax6 が働かなくなったラットの脳（右）では、さまざまな形成異常が生じている



歯学博士。

1984年東京医科歯科大学歯学部卒業。88年同大学大学院歯学研究科修了。同大学歯学部助手、国立精神・神経センター神経研究所室長を経て、98年より現職。

日本学術会議第20期第2部会員。2006年「科学技術に対する貢献 in 2006（ナイスステップな研究者）」を受賞。専門は発生生物学、分子神経科学。特に脳の発生発達と精神機能の関わりに興味をもつ。

04年10月より科学技術振興機構CREST「ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明」研究代表者を務める。著書に『神経堤細胞』（共著、東京大学出版会、1997年）、人体発生学（分担、南山堂、2003年）、訳書に『心を生みだす遺伝子』（岩波書店、2005年）、『エッセンシャル発生生物学第2版』（羊土社、2007年）などがある。

オオスミ・ノリコ

インフルエンザ脳症について 最近提唱されている新分類を中心に

宮城県立こども病院神経科部長 吉川 秀人

本邦では1990年代から小児においてインフルエンザ脳症が多発し、一つの社会問題としても注目されている。重症例では、サイトカインの嵐、ミトコンドリア障害等により脳浮腫、多臓器不全を呈することが明らかになってきているが、そのほかにもいくつかの臨床型があり病態も一様ではない。近年、新しい疾患概念が本邦より報告されている(表1)。けいれん重積で発症し遅発性の拡散低下を呈する急性脳症は、発熱、けいれん重積で発症し、意識障害はいったん改善傾向を示すが4-

6病日にけいれんの再発、意識障害の増悪をきたし、二峰性の臨床症状の悪化をきたすことが特徴である。また画像所見では1、2病日のMRIは正常であるが3-9病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号を認め、細胞性浮腫の反映と考えられている。両側前頭葉を障害する乳幼児急性脳症は、発熱時にけいれん重積と遷延する意識障害を呈し、意識回復後の言語能力の退行と自発性の欠如、回復期の両側前頭葉優位の血流低下を示す脳炎である。可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症は、発熱後、意識障害、けいれんなどで発症し、多くは後遺症なく回復する。画像的にはMRI上、脳梁膨大部一過病変を認めるという特徴をもつ。脳梁に一過性病変を呈する病態として可逆性のミエリン性浮腫が推察されている。これらの型の実態に関して佐々木班で全国調査も行われたが、発症機序に関しては、従来のサイトカインの嵐やミトコンドリア異常の機序では説明できず、けいれんや発熱による遅発性細胞壊死がその病態と考えられている。インフルエンザ脳症は一樣ではなく、それぞれの病態の解明および病態に応じた治療法の検討が必要である。

ヨシカワ・ヒデト

医学博士。
1985年新潟大学医学部卒業。
87年国立精神神経センター武蔵病院小児神経科、91年米国国立衛生研究所研究員、97年新潟市民病院小児科を経て、2003年より現職。
専門は小児神経学。現在は発達障害児医療、急性脳炎・脳症、けいれん重積症などに興味をもつ。

ジストニアの病態とボツリヌス治療

医療法人鳳林会榊原白鳳病院診療顧問 目崎 高広

ジストニア(ジストニー)とは、骨格筋の不随意収縮が持続して異常な姿勢や不随意運動を生じる病態であり、病名ではなく症状名である。大多数は原因疾患をもたない原発性ジストニアであり、その一部は遺伝性である。このほか、他の疾患の一症状としてジストニアを呈する場合や、薬物の副作用でジストニアを呈する場合などがある。

ジストニアは、症状の広がりによって全身性、局所性、分節性などに分けられる。このうち局所性ジストニアがもっとも多い。局所性ジストニアは身体の一部のみにジストニアを呈する病態で、もっとも多いのは眼瞼痙攣(眼瞼攣縮)と痙攣性斜頸(攣縮性斜頸)である。眼瞼痙攣では目の開閉が不自由になり、患者はしばしば歩行中ものにぶつかるといわれる。痙攣性斜頸では頭位が傾いたり頸部が痛んだりし、頭部を正面向きに維持したり前後左右へ頭を動かしたりするのが困難となる。

ジストニアは、ほかにも多くの部位を侵すが、ボツリヌス治療の対象となるのは眼瞼痙攣と痙攣性斜頸のみである。ボツリヌス治療とは、精製したごく微量のA型ボツリヌス毒素(ボツリヌス菌ではない)を筋肉内注射し、その部位に軽い運動麻痺をつくることで、異常な筋緊張を緩和する治療法である。海外では1977年から臨床応用が開始され、現在では局所性ジストニアに対する標準的な治療法となっているのみならず、200以上の病態において有用性が報告されているほか、美容への応用も盛んに行われている。わが国でも1993年から治験が行われ、現在は上記2疾患および片側顔面痙攣が適応症となっている。

ボツリヌス治療を行う際には厳しい制限が課せられているが、規則を守って使用する限り、有効性・安全性とも非常に優れた治療法である。今後の適応拡大が期待される。

メザキ・タカヒロ



医学博士。
1985年京都大学医学部医学科卒業。京都大学大学院博士課程修了。
榊原白鳳病院院長、同名誉院長、京都大学神経内科を経て、2004年より現職。
専門は神経内科。特に電気生理学、運動異常症。現在はジストニアの治療(特にボツリヌス毒素を用いた治療)に関心をもつ。
著書に『ジストニアとボツリヌス治療 改訂第2版』(診断と治療社、2005年)、『ボツリヌス治療Q&A集』(メディカルフロント インターナショナル リミテッド、2003年)がある。ほか共著多数。

全身性・分節性ジストニアに対する脳深部刺激療法の効果について

Clinical effect of GPi-DBS for Generalized Dystonia

東京女子医科大学脳神経外科助手 落合 卓 / 東京女子医科大学脳神経外科講師 平 孝臣

はじめに

ジストニアは一部の遺伝性ジストニアを除き、その発症メカニズムが不明であり、これまで精神疾患の一部として捉えられることも少なくなかった。外科的治療が行われるようになったのは1990年代になってからで、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の影響を少なからず受けながら治療法が確立された。

今回、当院での経験より、その刺激効果に着目しこれまでの傾向を述べたいと思う。

退院までの初期効果

両側淡蒼球内節刺激後（210usec, 185Hz, 1-4V）退院時（約45日）のBurke-Fahn-Marsden scale評価では、全体として約60%の改善が認められた。その詳細は80%以上症状改善が見られる症例と、50%以下の改善症例に二分される傾向にあった。効果出現時期に関しては、1-2日ほどの試験刺激で効果が現れる傾向にあり、早々に改善傾向が見られる症例ほど改善率が良かった。逆に、1-2日の試験刺激でも症状改善が得られない症例では、その後のパラメーターの調整でも劇的な改善はなかった。

効果の維持（図1）

治療後1年のフォローアップにて、同様のBurke-Fahn-Marsden scale（BFM）評価を行うと、

治療前より約75%の改善が認められた。つまり退院時より1年の経過でさらに約15%の改善が認められたことになる。その傾向は、初期効果が著明に認められた症例はさらに症状が改善し、初期効果があまり認められない症例は、著変なしという傾向であった。

パラメーターに関して

当院では、パーキンソン病よりややパルス幅を広く用いたパラメーター（210usec, 185Hz, 1-4V）を基本に設定している。退院後の調整に関しては十分な症状改善が得られている症例は退院時の設定のまま全く変更せずに経過観察する傾向にあり、逆に十分な効果が得られていない症例は、いろいろな設定変更を試みている傾向にあった。結果として、刺激直後より効果の得られている症例は、設定変更することなく症状も改善傾向を示した。

症状による改善度

部位別では、BFM scaleに従い軸部（頸部・体幹）、四肢（上肢・下肢）、顔面（目・口）、発語・飲込の4つのパートに分けて考えると、顔面の改善が最も高く、発語・飲込の改善が最も低かった。特に発語・飲込に関しては、脳深部刺激療法の合併症として挙げられることも多い。

症状としては、動きを伴ったDystonic move-

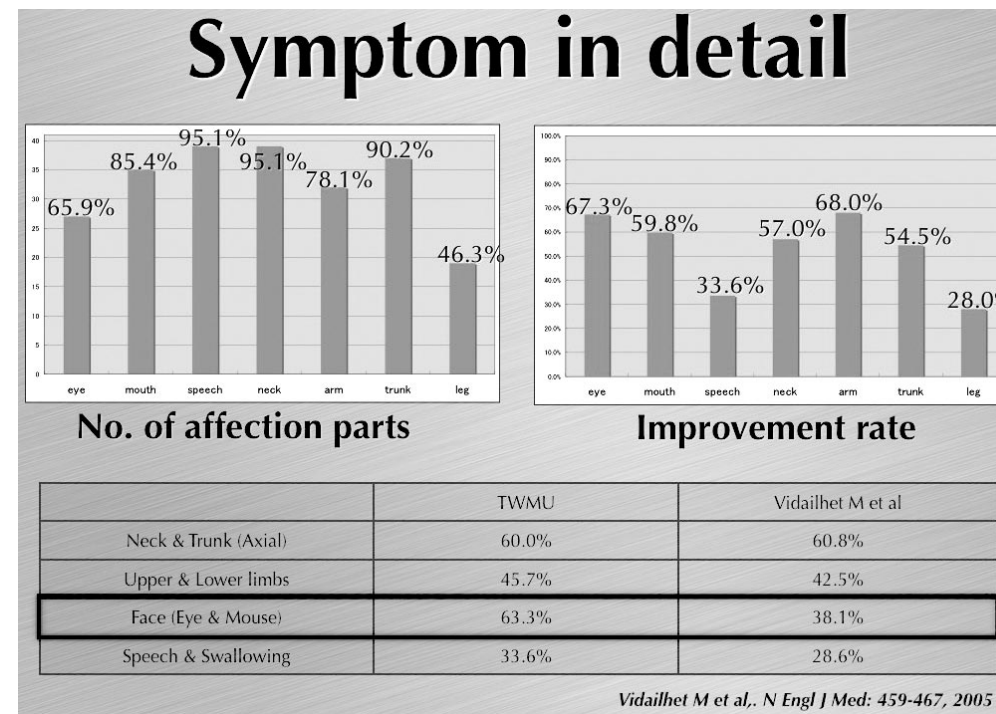


図1 治療前のジストニア罹患部位並びに部位別症状の改善割合

ment に関しては、刺激直後より比較的早い段階で改善する傾向にあったが、Dystonic postureと言われる独特な姿勢に関しては、改善が難しい、あるいは改善するまで数ヶ月単位で時間がかかる傾向にあった。

罹患期間による効果の影響

症状出現から外科的手術を受けるまでの平均期間は約5年であった。罹患期間が5年以上の症例は改善傾向が低く、逆に症状出現後早い時期に手術行った方が効果はよかった。手術までの期間は女性の方が長い傾向にあった。

術中Macrostimulation

当院では、術中Macrostimulationを用いて最終ターゲットを定めている。通常Macrostimulationは、刺激による効果を術中に確かめると言うよりは、刺激によるside effectを確認をする目的で用いることが多い。その際に低電圧刺激でも容易にmotor twitchやsensory reponseが生じる症例、または数mm程度変更しても同様の反応があり、留置位置決定に困難を要する症例が存在する。このような症例は、刺激による改善率も好ましくない傾向にあった。

オチアイ・タク

1996年山口大学医学部医学科卒業。東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科研修医、東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科助手、朝霞台総合中央病院脳神経外科常勤医、などを経て、現職。専門は機能神経外科。第61回日本脳神経外科総会奨励賞受賞、第33回脳科学会Award受賞、第6回アジア・オセアニアてんかん学会奨励賞受賞。



研究班一覧

神経疾患班	16 指-3	てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究 (主任研究者) 藤原 建樹 (静岡てんかん・神経医療センター)
	16 指-4	神経・筋疾患と慢性精神疾患等のリサーチリソース (剖検脳等の組織) の確保とそのシステム整備に関する研究 (主任研究者) 有馬 邦正 (国立精神・神経センター)
	16 公-1	難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発 (主任研究者) 有村 公良 (鹿児島大学)
	17 指-6	二分脊椎の発生病態と予防及び総合医療に関する研究 (主任研究者) 大井 静雄 (東京慈恵会医科大学)
	17 公-4	精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究 (主任研究者) 中村 克樹 (国立精神・神経センター)
	18 指-2	ジストニアの疫学, 病態, 治療に関する研究 (主任研究者) 長谷川一子 (国立病院機構相模原病院)
	18 指-8	中枢神経系の温存的神経再生療法の確立に関する開発的研究 (主任研究者) 木山 博資 (大阪市立大学)
	18 指-9	神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的臨床研究 (主任研究者) 久野 貞子 (国立精神・神経センター)
発達障害班	16 指-5	精神遅滞症候群の認知・行動特徴に関する総合的研究 (主任研究者) 加我 牧子 (国立精神・神経センター)
	17 指-11	重症心身障害児 (者) の病因・病態解明、治療・療育、および施設のあり方に関する研究 (主任研究者) 佐々木征行 (国立精神・神経センター)
	18 指-3	発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究 (主任研究者) 湯浅 茂樹 (国立精神・神経センター)
	18 指-4	発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療・予防のための実証的研究とガイドライン作成 (主任研究者) 田村 正徳 (埼玉医科大学)
	18 指-5	精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究 (主任研究者) 後藤 雄一 (国立精神・神経センター)