

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第 1 分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第 2 分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 ……	124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 ……	129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 ……	134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 ……	142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 ……	148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 ……	152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 ……	156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 ……	160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 ……	167
 第3分野			
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 ……	175
KH31025	生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 ……	185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 ……	194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 ……	200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用－非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立－	吉里 勝利 ……	210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 ……	218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 ……	226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 ……	235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 ……	243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭 金正博 ……	252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭 金正博 ……	257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ ……	261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の
開発に関する研究

ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対する drug delivery system の開発

所 属 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
神経情報医学分野
研究者 梶 龍児

研究要旨：筋緊張亢進症の病態を明らかにし、その治療薬であるボツリヌス毒素製剤の有効成分「神経毒素」を単離・精製した。その一部（重鎖）を用いて神経細胞特異的な drug delivery system を開発するため、世界で初めて C・D 型毒素の受容体を解明し、その非有効成分 (HA) の生理的な役割を明らかにした。

分担研究者

- (1) 大阪府立大学大学院 小崎俊司
- (2) 岡山大学大学院 小熊恵二
- (3) (財)化学及血清療法研究所 原川哲博
- (4) 国立感染症研究所 高橋元秀

A. 研究目的

わが国で現在脳血管障害の後遺症に悩む患者は100万人以上と推定されている。痙縮はその後遺症で最大の病態で筋緊張の亢進により歩行など日常生活動作が障害され社会的にも大きな負担となっている。本研究はジストニアなどの少数の部位の筋緊張亢進症に用いられてきたボツリヌス毒素製剤を、より多くの筋にも用いられるようにするためにその有効成分である神経毒素を単離・精製し、その安全性・有効性を確立し、臨床応用を進める上の基礎を築くことを目的とする。また、毒素の一部（重鎖）は、高い神経細胞特異性をもって結合する性質を持つため、これを用いて神経細胞特異的な drug delivery system を開発するための基礎研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

- (1) A 型神経毒素中和抗体認識部位の検索
A 型神経毒素のアミノ酸配列から、親水性に富み、毒素分子表面に存在することが予想された 20 エピトープとヒト抗毒素抗体と反応することが報告されている 13 エピトープについて抗体の結合部位を検討した。
- (2) 神経毒素重鎖 C 末端領域 (Hc) リコンビナント蛋白の調製と受容体結合活性
リコンビナント Hc を調製し B 型神経毒素受容体結合部位に関わるアミノ酸残基を同定した。
- (3) 毒素の安全性を以下のように検討した。肝炎ウイルス B (PCR) , C (RT-PCR) , および AIDS ウイルス (RNA 高感度定量法) による汚染の有無、プリオンの汚染「プリオンチェック WB」を用いウェスタンブロット法で調べ培養細胞に対する障害性も検討した。
- (4) 製造方法の改良
菌培養に用いる毒素用ペプトンには動物由来成分が含まれていることから、植物由来のペプトンに換えて A 型ボツリヌス菌の培養を行った。
- (5) 動物とヒトにおける検討
ウィスターラットを用いて、従来から用いられている A 型毒素 (BOTOX) と、我々がその有効成分

を単離・精製した神経毒素 (NTX) の筋緊張低下作用を後肢筋の筋活動電位 (CMAP) により比較した。A 型神経毒素の精製の簡略化を図るために、高機能の精製が行える AKTA system を用いて条件の検討を行っている。また、本治療薬の主要な対象疾患である筋緊張亢進症 (ジストニア) の病態生理について神経生理学・病理学的手法を用いて検討した。

C. 研究成果

CMAP による NTX 作用の検証

すでに我々は分子量 15 万の神経毒素を単離・精製し安定化することに成功し、動物実験でその有効性・安全性・安定性を証明し脳血管障害後遺症の治療に道を開いた (図 1 ; 高橋・原川・梶・中根)。

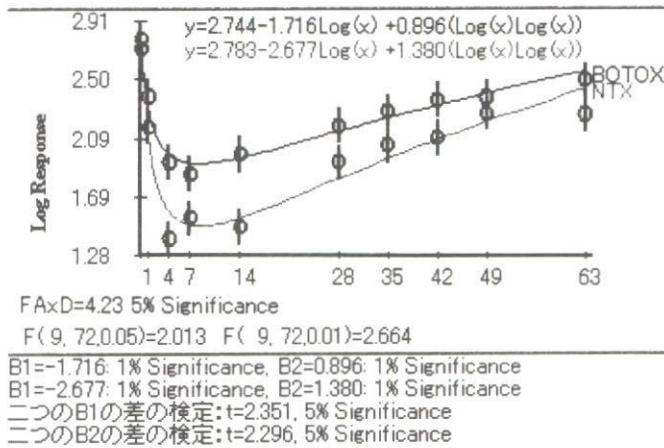


図1 単離神経毒素 (NTX) と従来の毒素 (BOTOX) の CMAP 減少作用の比較

NTX の減少作用の発現が早く効果の持続も長い

世界で初めての C・D 型ボツリヌス毒素受容体の解明

また、C 型・D 型ボツリヌス毒素の重鎖の受容体をそれぞれ GD1a や phosphatidylethanolamine (PE) であることを世界で始めて明らかにし J Biol Chem に発表した (図 2 ; 業績 5)。これにより GD1a や PE をもつ神経細胞に特異的に薬剤を運ぶシステムを構築することが可能となり、GD1a の多い運動ニューロンに神経栄養因子などを特異的に作用させ、筋萎縮性側索硬化症などの神経難病の治療法確立に目途をつけた。

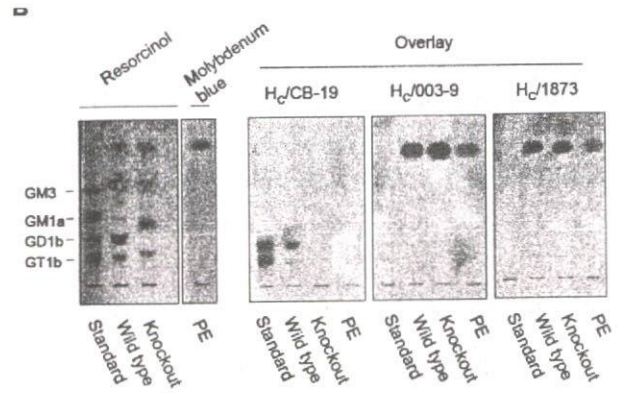


図2 Binding of clostridium botulinum type C and D neurotoxins to ganglioside and phospholipid: Novel insights into the receptor for clostridial J Biol Chem 2005, in press
Hc/CB-19: C 型毒素の重鎖
Hc/1873: D 型毒素の重鎖

非有効成分 (HA) の生理的な役割の解明

現在治療に用いられているボツリヌス A 型あるいは B 型毒素は、神経毒素と無毒成分 (これには赤血球凝集素 (HA) と non-toxic non-HA がある) の複合体である progenitor 毒素である。この毒素を何回か接種すると、時に抗神経毒素抗体が産生される。私達は HA は 1, 2, 3a, 3b の 4 つのサブコンポーネントから成ること、および、赤血球への結合時には HA1 と HA3b が重要であることを認めた。さらに神経毒素に HA1 あるいは HA3b を加えてマウスを免疫すると、抗神経毒素抗体の産生が神経毒素単独での免疫よりも亢進し、progenitor 毒素による免疫時と同様であることを認めた。これにより、HA1 と HA3b にはアジュバント活性があると結論した (業績 10)。今回、この点をさらに確認するため、抗原として神経毒素の代わりにヒトアルブミンを用いてマウスを免疫したところ、神経毒素の場合と同様の結果が得られた。次いで HA1 と HA3b のアジュバント活性の機序を解明するため、マウスの脾臓細胞を毒素や HA のサブコンポーネントで刺激し、IL4, IL6, IFN γ の産生量、およびそれら遺伝子の転写レベルを RT-PCR で解析した。HA1 と HA3b により IL6 のみが有意に上昇すること、さらにこの IL6 の産生上昇には p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase

(PI3-K)、protein kinase A (PKA) の3シグナル伝達系は関与しているが signal-regulated kinase (ERK) 1/2 系はあまり関与していないことを明らかにした。

筋緊張亢進症（ジストニア）の病態解明

遺伝性の筋緊張亢進症（ジストニア）の病理を初めて明らかにし、大脳基底核の dopamine の過剰で症状をきたす可能性を報告した (Goto)。また大脳磁気刺激法で本症が治療できることを初めて明らかにした (Urushihara)。

D. 考察

神経毒素重鎖の持つ機能を利用した drug delivery system を構築するためには毒素の持つ受容体結合部位を担う重鎖 C 末端領域 (HC; 50 kDa) の調製し、その機能を確認することが必要と考え、リコンビナント蛋白の精製を進めている。現在、A, B, C, D 型 HC の調製を完了した。一方、これらリコンビナント HC の受容体認識機能を確認するためには、結合部位である受容体の性状を明らかにすることも必要である。毒素は型により異なる受容体に結合すると考えられている。我々は、既に B 型神経毒素受容体がシナプス小胞膜の構築蛋白であるシナプトタグミンであることを明らかにしているが、他の型の受容体の性状については未解明である。そこで、A, C, D 型毒素受容体の同定を試み、A 型毒素受容体については、B 型と同様に蛋白性物質の関与が考えられるが、その性状を明らかにするまでには至っていない。C, D 型毒素受容体の性状は、予想に反して種々の実験から蛋白性物質の介在について否定する結果が出た。実際、脳の脂質抽出物中に C, D 型神経毒素、あるいは HC と生理的条件下で特異的に結合する物質を検出し、C 型はガングリオシド GT1b および GD1b、D 型はホスファチジルエタノールアミン (PE) であることが分かった (図 2)。さらに、C 型毒素受容体としてのガングリオシドの役割を明らかにするために、GT1b および GD1b を欠く GM3 合成酵素欠損マウスから得た小脳顆粒細胞に対する神経毒素の作用を high K⁺刺激によるグルタミン酸放出を指標にして調べた。その結果、C 型神経毒素は小脳顆粒細胞にほとんど作用しないが、D 型神経毒素は正常マウスと同程度

に毒性を発揮した。これらの結果から、C, D 型神経毒素は他の A, B 型と異なり脂質成分を受容体とすることが示唆され、毒素が細胞内に侵入する際に、毒素の型により異なる機構をとる可能性があることが分かった。今後は、蛋白成分の細胞内移行に関与すると考えられる脂質ラフトと毒素型との関係を検討する予定である。これらの結果がそろった時点で用途も含めた特許を申請する予定である。

HA の生理的・免疫学的役割については、今回 B 型で検討を行ったが、A 型毒素においても同様のことがいえるのかを確かめるため、HA1, 2, 3a, 3b のリコンビナントタンパク質を作製し、B 型で行った時と同様な方法でマウスを免疫中である。これらの結果よりこの HA を欠く NTX は抗体産生能が低いことが支持され、臨床的に抗体を作らず、大量投与が可能で安全な製剤を開発できる見通しがついた。

E. 結論

抗体ができにくいためより大きな筋に用いることができ、安全でより有効性の高い筋緊張緩和薬を開発するめどがたち、drug delivery system として重鎖を利用する上で必須である受容体の解明が予想以上に進めることができた。これらにより、本段階で計画していた以上の成果があがっているものと考えている。

F. 研究発表

論文発表

Yoneda, S., Shimazawa, M., Kato, M., Nonoyama, A., Torii, Y., Nishino, H., Sugimoto, N., Kozaki, S., and Hara, H. 2005. Comparison of the therapeutic indexes of different molecular forms of *Clostridium botulinum* type A. *European Journal of Pharmacology*, 508:223-229.

Kobayashi, R., Kohda, T., Kataoka, K., Ihara, H., Kozaki, S., Pascual, D. W., Staats, H. F., Kiyono, H., McGhee, J. R., and Fujihashi, K. 2005. A novel botulinum neurotoxinoid vaccine prevents mucosal botulism. *J Immunol*, 174:2190-2195

Fujinaga Y, Inoue K, Watarai S, Sakaguchi Y,

Arimitsu H, Lee J, Jin Y, Matsumura T, Kabumoto Y, Watanabe T, Ohyama T, Nishikawa A, and Oguma K. Molecular characterization of binding subcomponents of *Clostridium botulinum* type C progenitor toxin for intestinal epithelial cells and erythrocytes. *Microbiol.* 150: 1529-1538, 2004.

Arimitsu H, Lee J, Sakaguchi Y, Hayakawa Y, Hayashi M, Nakaura M, Takai H, Lin SN, Mukamoto M, Murphy T, and Oguma K. Vaccination with recombinant whole heavy chain fragments of *Clostridium botulinum* type C and D neurotoxins. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 11: 496-502, 2004.

Nishikawa A, Uotsu N, Miura Y, Arimitsu H, Lee J, Fujinaga Y, Nakada H, Ohyama T, Sakano Y, and Oguma K. The receptor and transporter for internalization of *Clostridium botulinum* type C progenitor toxin into HT-29 cells. *Biochem. Biophysic Res. Communi.* 319: 327-333, 2004.

Hasegawa K, Watanabe T, Sato H, Sagane Y, Mutoh S, Suzuki T, Yamano A, Kouguchi H, Takeshi K, Kamaguchi A, Fujinaga Y, Oguma K, and Ohyama T. Characterization of toxin complex produced by a unique strain of *Clostridium botulinum* serotype D 4947. *Protein J.* 23: 371-8, 2004.

Urushihara R, Murase N, Rothwell JC, Harada M, Hosono Y, Asanuma K, Shimazu H, Nakamura K, Chikahisa S, Kitaoka K, Sei H, Morita Y, Kaji R. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the premotor cortex on somatosensory-evoked potentials and regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2006.

Goto S, Lee LV, Munoz EL, Tooyama I, Tamiya G, Makino S, Ando S, Dantes MB, Yamada K, Matsumoto S, Shimazu H, Kuratsu J, Hirano A, Kaji R. Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2005;58(1):7-17.

G. 知的所有権の出願・登録状況

特許取得

HA がガラクトースに結合したことから、ラクトースゲルカラムを用いて神経毒素や神経毒素・無毒成

分複合体を精製する簡単な方法、およびその保存方法を開発した (*Infect. Immun.* 71:1599-1603, 2003)。この毒素の精製方法に関しては米国の特許を取得した (特開 2003-9897)。

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社