

Brain attack から脳を守るための研究

I 試験研究の全体計画

1. 研究の趣旨

これまで、脳の血管異常に基づき発症する脳の実発性な疾患、脳卒中（脳梗塞、脳出血）に対しては代謝を妨げる非生理的な循環環境の改善こそが急性期治療戦略のすべてであると考えられ、そのためには循環器病制圧という基本的概念に基づく治療戦略が進められてきた。しかしながら、長い間、動脈硬化を促進するといわれているリスクファクターの回避という予防的治療手段が最も有効であり、それに勝る画期的な急性期治療法が出現してこなかった。すなわち、発症後の脳卒中はその殆どが回避不可能な脳の永久的な傷害として帰結していた。

しかしながら近年、薬剤を用いた血栓溶解療法の有効性が欧米にて示され、長い間不可能と考えられてきた脳卒中急性期治療への第一歩が示された。それに伴い、高血圧性頭蓋内出血や破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血という一部の疾患以外、今までは急性期治療が軽視されてきたともいえる脳卒中という疾患において、急性期の治療こそが予後を大きく左右させるものであり、発症直後よりの適切な診断と治療、すなわち、心臓で知られているところのハートアタックに対する対抗手段の如き脳に於いてもブレインアタックに対する専門的な診断と治療が欠かせないという社会的な新たな認識が求められるようになった。脳卒中は、今やハートアタックに匹敵するブレインへのアタックであり、一刻も早く診断し、そしてより有効な治療を開始しなければならぬ疾患である。

このブレインアタックとは、言うまでもなく脳と血管の病気であり、新たな治療法開発のためには、血管と脳の双方へ働きかけることが重要である。近年、動脈硬化性血管病変に関する研究成果ばかりではなく、脳に関する科学分野は目覚ましい発展を遂げている。中枢神経の再生と機能再建という全く新たな科学領域が生まれ、不可能と思われた神経回路網の再生に関する研究あるいは、成熟神経細胞への分化を示すことの可能な神経幹細胞に関する基礎的研究が始められている。また一方、神経細胞に内在する生あるいは死への制御に関わる細胞内カスケードの実態が明らかとされつつある。さらに脳虚血等の様々なストレスに対する脳という臓器の抵抗性の増強現象が明らかとなりつつあり、現在では、脳の生存能を如何に高めるかという基礎実験が行われている。また近年注目されるようになった低温療法においても脳血管障害性疾患に対する有効性や治療適応は今後明らかにされねばならない重要な課題である。

これら今までに存在しなかった全く新たな脳へ対する新たな治療法の開発に関する基礎研究とともに脳血管の特殊性に基づく病態の解明、および先端技術を用いた脳疾患の急性期診断法の開発も重要である。これらブレインアタックに関わる各先端研究分野を強力に推進し、ブレインアタックから脳を守るための新たな予防・診断／治療・再生を含めた総合的な対抗戦略を確立させることが本研究課題の目標である。社会からブレインアタックによる“寝たきり患者”をなくすことが本研究の目指すところである。

2. 研究概要

1. 脳機能及び脳の病態生理に関する研究

脳の血流障害に起因する脳障害から脳を守るため、(1)新たな脳機能の画像化、(2)脳神経細胞の生存能調節機構の解明、中枢神経再生能の解明に関する研究を行う。

(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究

① 脳の高次機能画像化に関する研究（明治鍼灸大学MRセンター）

今まで評価が困難であった脳の高次機能の変化や脳病態像を新たな画像技術を用いて明らかにするための研究を行う。

ア. MRSI法を用いた脳代謝マッピング技術の確立。

イ. fMRI技術を用いた言語や視覚刺激に対する脳高次機能の応答性あるいは局所賦活状態の解析。

ウ. MR脳灌流画像法／拡散係数画像法を用いた脳灌流状態の画像評価による脳活動に伴う局所脳循環の変化の解析。

② 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究（国立循環器病センター）

急性期診断技術の開発に資するため、Diffusion MRIの臨床応用を行うとともに、animal PETを用いた急性期病態画像の解析を行う。

ア. Diffusion MRIとharmonic imaging法を（神経超音波技術による脳循環画像化）による超急性期脳血管障害病態迅速評価法の検討

イ. Animal PETによる霊長類大脳でのspreading depression (SD)の発生確認とその虚血脳に及ぼす影響の検討。

ウ. PET, SPECT, 3T-fMRIを用いた潜在的脳循環傷害と知的機能初期傷害の評価

(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究

① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究（国立循環器病センター、下記ア. 担当）（京都大学ウイルス研究所、下記ウ. 担当）

脳血流障害に起因する脳障害に対する新たな神経防御技術開発のため、脳神経細胞、アストロサイト、あるいはそれらを取りまく情報伝達系に内在すると考えられている神経細胞生存能調節機構解明に関する研究を行う。

ア. 脳梗塞耐性機能発現動物モデルの確立

イ. 神経栄養因子および脳低温状態の有する脳保護効果の解析。

ウ. TRX super family 等生体内防御因子の脳神経細胞保護効果の評価。

② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床応用技術開発に関する研究（国立循環器病センター，下記ア. 担当）（秋田県立脳血管研究センター，下記ウ. 担当）

低脳温を脳保護治療として確立し、新たな医療技術開発のため、低脳温の神経ならびに脳血管保護効果発現機構を解明するとともに薬剤を用いた新たな治療方法の評価

ア. MRS を用いた虚血巣温度測定技術の評価と虚血後高脳温の検討。

イ. 低脳温の脳保護機構の解明及び低脳温療法の有効性と安全性の評価

ウ. 重症脳血管障害患者の低脳温療法時における PET による脳循環代謝の評価。

③ 虚血の神経細胞における死および生存へのシグナル伝達機構の解明（国立循環器病センター）（下記ア. 担当），東京大学（下記イ. 担当）

ア. 神経細胞アポトーシス解析による神経細胞死の分子機構の解明

イ. 神経細胞の生存能促進による脳保護効果の検討

④ 神経栄養因子様低分子化合物の開発と創薬への応用（大阪バイオサイエンス研究所）

ア. 神経栄養因子様化合物の細胞および個体レベルでの評価。

イ. 神経栄養因子様化合物の細胞内受容体の探索。

(3) 中枢神経再生能解明に関する研究

① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究（京都大学医学部）

損傷を受けた神経伝導路の再構築機構を明らかにするための研究を行う。

ア. 神経突起マーカーを用いた神経再生至適グリア環境の解析

イ. 神経線維の離断後の新たな架橋及び神経シナプス形成の解析

ウ. 神経移植を用いた神経線維再生誘導実験及び機能的回復の証明

② 神経幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究（京都大学医学部）

ラット海馬由来神経系幹細胞の *in vitro* および *in vivo* における解析とヒト由来幹細胞の分離・培養とその解析を行う。

ア. 神経系幹細胞の自己複製と分化に関する分子機構の解析

イ. 神経系幹細胞を虚血脳へ移植した際の移動・分化の解析

③ 損傷神経の生存・再生促進因子の同定と遺伝子導入による治療法の開発に関する研究

ア. 損傷神経の生存・再生促進因子の遺伝子検索

イ. 遺伝子導入による損傷神経の生存・再生促進の評価

2. 脳神経障害の原因となる脳血管障害発生機構の解明に関する研究

脳の血管障害に起因する脳神経障害から脳を守るため、脳神経障害の原因となる脳血管障害発生機構の解明に関する研究を行う。

(1) 脳血管の病態成立機構に関する研究

① 脳血管障害に於ける炎症性内因子の病態成立に果たす役割に関する研究（国立循環器病センター，下記ア. 担当），（京都大学，下記イ. 担当）

新たな脳血管保護治療技術の開発に資するため、脳血管の障害成立における炎症性内因子の関与を解明する。

ア. モノサイト系細胞の活性化と血管収縮能の獲得に関する作用機序の解明を行う

イ. 脳血管障害の成因において細胞外マトリックスの果たす役割の評価を行う

② 閉塞性脳血管障害の病態解明と新たな治療技術開発に関する研究（国立循環器病センター）閉塞性脳血管障害の治療を目的とした脳および血管障害治療技術の発展に資するため、閉塞性脳血管障害成立に果たす脳血管保護（障害）因子および血管壁増殖（修復）因子の役割を解明する。

ア. 閉塞性血管病変に於ける脳血管保護（傷害）因子の解明と新たな治療法基礎技術の開発

イ. 脳血管壁傷害に於ける増殖（修復）機構に関する研究

3. 年次計画

本プロジェクトでは、Brain attack から脳を守るための新しい治療、予防戦略を確立することを目標とする。

第 I 期（前期 3 年間）では脳機能と脳病態の画像化に関する研究として、脳機能画像技術の高度化、脳の可塑的変化の画像化による評価、脳血管障害超急性期診断法の高度化を進めた。脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究としては、神経栄養因子活性の脳保護機能の評価及び脳神経生存能強化機構に関する検討を行い、低脳温治療技術の高度化を進めた。中枢神経再生能の解明に関する研究としては、中枢神経伝導路再構築の証明を行った。脳神経と脳血管との相互作用に関する研究としては、血管作動性ペプチドの脳血管修復機能の評価、単球系細胞あるいは酸化 LDL の脳血管障害機構の解明を進めた。血管壁障害機構の解明に関する研究としては、脳血管壁障害成立に果たす局所性ストレスの機序の解明を進めた。

第Ⅱ期（後期2年間）では脳機能と脳病態の画像化に関する研究として、①臨床応用可能な高次脳機能の画像評価技術の開発を目指し、②新たな脳機能障害の評価法の確立を行う。脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究としては、①脳神経生存能強化に関わる制御因子の解明、②薬物による新たな脳保護療法の開発と低脳温療法の脳血管障害患者における有効性の解明、③虚血後の神経細胞における生あるいは死への情報伝達機構の解明、および④神経栄養因子様低分子化合物の虚血性神経細胞死抑制効果の有

無とその機構の検討を行う。中枢神経再生能の解明に関する研究としては、①機能的回復を伴う中枢神経伝導路再構築の証明を行う。②神経系幹細胞の自己複製と分化に関する遺伝子の単離および神経系幹細胞移植による中枢神経機能改善の証明を行う。③遺伝子導入により損傷神経細胞の生存や再生の促進を試み、新たな治療法の可能性を検討する。低脳神経障害の原因となる脳血管障害発生機構の解明に関する研究では、①新たな脳血管障害因子の解明、②閉塞性血管障害に対する新たな治療技術の開発を行う。

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
1. 脳機能および脳の病態生理に関する研究					
(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究					
① 脳の高次機能画像化の技術開発					
ア. MRSI法を用いた脳代謝マッピング技術の確立	← 脳代謝マッピング技術の確立 →				
イ. fMRI技術を用いた脳高次機能の解析	← 脳高次機能の新たな画像化技術の開発 →				
ウ. MR脳灌流画像法を用いた脳灌流状態の画像評価	← 脳灌流や拡散強調画像の高度化 →				
② 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究					
ア. Diffusion MRIを用いた超急性期脳病態評価の検討	← 超急性期病態評価法の検討 →				
イ. Animal PETを用いたspreadingdepression (SD)の検討	← Animal PETによる霊長類大脳でのSD発生確認とその虚血脳に及ぼす影響の検討 →				
ウ. PET, SPECTを用いた潜在的脳循環傷と知的機能初期傷害の評価	← PET, SPECT, 3T-fMRIを用いた脳診断技術の高度化 →				
(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究					
① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究					
ア. 脳梗塞耐性機能発現動物モデルの確立	← 脳梗塞耐性機能発現モデルの確立 →				
イ. 神経栄養因子活性及び脳低温状態の虚血性脳傷害抑制能の評価	← 神経栄養因子活性及び脳低温状態の虚血性脳傷害抑制能の評価 →				
ウ. ADF等生体内防御因子の脳神経細胞保護効果発現に関する研究	← ADF等生体内防御因子の神経細胞保護効果の評価 →				
② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床技術開発に関する研究					
ア. MRSを用いた虚血巣温度測定技術の検討	← MRSによる低脳温療法技術の高度化 →				
イ. 脳梗塞に対する低脳温の有効性と安全性の評価	← 低脳温による脳保護機構及び至適条件の解明 →				
ウ. 脳血管障害重症例に対するPETによる循環代謝に関する研究	← PETによる低脳温療法中の脳循環代謝の解明 →				
③ 虚血後の神経細胞における死および生存へのシグナル伝達機構の解明					
ア. 神経細胞アポトーシス解析による神経細胞死の分子機構の解明	← 虚血性神経細胞死のアポトーシス依存性機構の解明 →				
イ. 内在性神経生存シグナル促進による脳保護効果の検討	← 神経細胞生存シグナル促進による脳保護効果の検討 →				

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
④ 神経栄養因子様低分子化合物の開発と創薬への応用に関する研究 ア. 神経栄養因子様化合物の細胞および個体レベルでの評価 イ. 神経栄養因子様化合物の細胞内受容体の探索				新規低分子化合物の神経、脳保護効果の評価	
(3) 中枢神経再生能解明に関する研究				新規低分子化合物の細胞内受容体の探索	
① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究 ア. 神経突起マーカーを用いた神経再生至適グリア環境の解析 イ. 神経線維の離断後の新たな架橋および神経シナプス形成の解析 ウ. 神経移植を用いた神経線維再生誘導実験及び機能的回復の証明		神経再生における至適グリア環境の解析			
	神経線維離断後の神経修復機構の解明				
	神経移植による神経再生・機能回復の証明				
② 神経系幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究 ア. 神経系幹細胞の自己複製と分化に関する分子機構の解析 イ. 神経系幹細胞を虚血脳へ移植した際の移動・分化の解析		自己複製、分化関連因子の単離			
	神経系幹細胞移植による機能改善の評価				
③ 損傷神経の生存・再生促進因子の遺伝子検索 ア. 損傷神経の生存・再生促進因子の遺伝子の検索 イ. 遺伝子導入による損傷神経の生存・再生促進の評価				損傷神経の生存・再生促進因子の遺伝子検索	
				遺伝子導入による損傷神経の生存・再生促進の評価	
2. 脳神経障害の原因となる血管障害発生機構の解明に関する研究					
(1) 脳血管の病態成立機構に関する研究					
① 脳血管障害に於ける炎症性内因子の病態成立に果たす役割に関する研究 ア. モノサイト系細胞の活性化と血管収縮能の獲得に関する作用機序の解析 イ. 脳血管障害の成因において細胞外マトリックスの果たす役割の評価		モノサイト系細胞の活性化と血管収縮能の獲得に関する作用機序の解析に関する研究			
	脳血管障害の細胞外マトリックスの果たす役割の解明				
② 閉塞性脳血管障害の病態解明と新たな治療技術開発に関する研究 ア. 閉塞性血管病変に於ける脳血管保護（障害）因子の解明と新たな治療法の開発 イ. 脳血管障害に於ける増殖（修復）機構に関する研究		閉塞性血管病変に於ける脳血管保護（障害）因子の解明と新たな治療法の開発			
	脳血管障害に於ける増殖（修復）機構の解明				
所要経費（合計）	165百万円	167百万円	181百万円	180百万円	

4. 平成12年度における達成目標

4. 1 脳機能および脳の病態生理に関する研究

(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究

① 脳の高次機能画像化に関する研究

・¹³CによるMRSI法をラットに用いた脳代謝マッピング技術の検討。¹Hを用いた脳血管障害患者のグルタミン-グルタミン酸比および糖の測定。fMRIを用いて、一次運動野と補足運動野を画像化し、脳血管障害による運動野領域の障害と比較検討する。および実験的脳虚血中心部 (core) へのカルシウムの流入過程をMn造影法を用いた画像化にて解析する。

②・AnimalPETを用い、サル大脳皮質に脳虚血下あるいは非虚血下にSDが発生するか否かの検討。harmonic imaging法(神経超音波技術による脳循環画像化)の制度の検定およびDiffusionMRIとの比較。深部白質病変を有する無症候性脳梗塞例の潜在的脳循環不全と高次脳機能障害に関する登録追跡調査を行う。また、fMRI法による前頭葉機能障害の初期変化を捕らえる方法を探索する。

(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究

① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究

・新たなマウス脳皮質型脳梗塞モデルの作成。Spreading Depression性ストレス後のマウス脳の脳梗塞抵抗性の有無の検討。ラット脳梗塞耐性モデルでのストレスタンパクおよび神経栄養因子発現変化の解析。ラット局所永久脳虚血に対する低脳温療法の検討。虚血に於けるTRX super familyの神経幹細胞活性化あるいは抗動脈硬化作用の解析。

② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床応用技術開発に関する研究

・神経、内皮、グリア混合培養系において低温および高温の細胞生存能に与える影響の検討、ラット視床下部局局性虚血モデルの体温と神経症状との関連の検討、心原性梗塞以外の脳血管障害患者の体温変化の解析、MRSを用いた脳梗塞患者における脳局所温度の経時的変化の解析、脳梗塞患者における低脳温療法の全国多施設共同無作為対照試験の開始。および脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血重症例に対する低脳温療法時の脳循環代謝測定による脳保護機構の解明。

③ 虚血後の神経細胞に於ける生と死へのシグナル伝達機構の解明に関する研究

・各種MAPキナーゼ阻害剤およびカスパーゼ阻害剤の虚血に対する神経保護作用の検討。MEK1選択的阻害剤のERK活性化と虚血性脳障害に及ぼす影響を調べる。また、生存増強型シグナル伝達分子の細胞内機構の解明

とアデノウイルスを用いたマウス局所脳虚血モデルへの導入および脳梗塞抑制効果の検討。

④ 神経栄養因子様低分子化合物の開発と創薬への応用に関する研究

・細胞及び個体レベルでの虚血性神経細胞死抑制手段としての神経栄養因子様低分子化合物の評価、及び神経栄養因子様化合物の科学構造の最適化を細胞レベルの実験系を用いて行う。

(3) 中枢神経再生能解明に関する研究

① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究

・再生性軸索周囲環境のタンパクおよび遺伝子発現変化の解析。成熟ラットの脊髄完全切断後胎仔脊髄組織移植時の局所至適環境の検索。ブタ胎仔を用いてグリオーシスに影響を与える脊髄伝導路の再生誘導因子の解析を行う。

② 神経系幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究

・シグナルシーケンストラップ法で得られたクローンの解析、全長cDNAの決定、抗体の精製。虚血モデルの脳内への幹細胞移植ならびに移植細胞の生着・移動・分化の検討。ヒト脳由来幹細胞の分離・培養とその解析。

③ 生存・再生促進因子の同定と遺伝子導入による治療法の開発に関する研究

・損傷神経特異的cDNAライブラリーを用い、生存・再生に関わる新規分子の探索を行う。また、ウイルスベクターを用い、得られた候補遺伝子を実験動物に導入し、損傷後の生存・再生における効果を評価する。

4. 2 脳神経障害の原因となる脳血管障害発生機構の解明に関する研究

(1) 脳血管の病態成立機構に関する研究

① 脳血管障害に於ける炎症性内因子の病態成立に果たす役割に関する研究

・マクロファージから遊離される血管収縮物質の単離・精製・cDNAクローニング。モノサイトを分化させる内因性物質の単離・精製・cDNAクローニング。脳動脈瘤形成過程における細胞外マトリックス分解酵素(MMP-2, MMP-9)活性の測定およびその抑制因子であるTIMP-2をアデノウイルスによる遺伝子導入を用いて過剰発現させる試みを行う。

② 閉塞性脳血管障害の治療法基礎技術の開発に関する研究

・クモ膜下出血後の脳血管攣縮モデルの作製および選択的Thrombin inhibitorの血管攣縮抑制効果の検討、アデノウイルスを用いたbFGFの脳槽内投与による脳血流量の変化の検討、各種神経ペプチドの血管壁でのNOおよび各種サイトカイン産生への影響およびこれらペプチドの分泌動態の解析。

II 平成12年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
<p>1. 脳機能および脳の病態生理に関する研究</p> <p>(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究</p> <p>① 脳の高次機能画像化の技術開発</p> <p>② 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究</p> <p>(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究</p> <p>① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究</p> <p>② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床応用技術開発に関する研究</p> <p>③ 虚血後の神経細胞における生と死のシグナル伝達機構の解明に関する研究</p> <p>④ 神経栄養因子様低分子化合物の開発と創薬への応用に関する研究</p> <p>(3) 中枢神経再生能解明に関する研究</p> <p>① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究</p> <p>② 神経系幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究</p> <p>③ 損傷神経の生存・再生促進因子の遺伝的検索</p> <p>2. 脳神経障害の原因となる血管障害発生機構の解明に関する研究</p> <p>(1) 脳血管の病態成立機構に関する研究</p> <p>① 脳血管障害に於ける炎症性内因子の病態成立に果たす役割に関する研究</p> <p>② 閉塞性脳血管障害の病態解明と新たな治療技術開発に関する研究</p>	<p>明治鍼灸大学 MR センター</p> <p>厚生省国立循環器病センター</p> <p>厚生省国立循環器病センター</p> <p>京都大学ウイルス研究所</p> <p>厚生省国立循環器病センター</p> <p>秋田県立脳血管障害研究センター</p> <p>厚生省国立循環器病センター</p> <p>東京大学分子細胞生物学研究所</p> <p>(助)大阪バイオサイエンス研究所</p> <p>京都大学大学院医学研究科・医学部</p> <p>京都大学大学院医学研究科・医学部</p> <p>旭川医科大学解剖学第一</p> <p>厚生省国立循環器病センター</p> <p>京都大学大学院医学研究科</p> <p>厚生省国立循環器病センター</p>	<p>田中 忠 蔵</p> <p>峰松 一 夫</p> <p>柳本 広 二</p> <p>淀井 淳 司</p> <p>成富 博 章</p> <p>安井 信 之</p> <p>名村 尚 武</p> <p>後藤 由季子</p> <p>佐藤 託 実</p> <p>川口 三 郎</p> <p>高橋 淳</p> <p>木山 博 資</p> <p>真崎 知 生</p> <p>橋本 信 夫</p> <p>永田 泉</p> <p>寒川 賢 治</p>

Ⅲ リエゾン会議

委 員	所	属
○菊池晴彦	厚生省 国立循環器病センター名誉総長	
川口三郎	京都大学 大学院医学研究科・医学部認知行動脳科学講座教授	
寒川賢治	厚生省 国立循環器病センター研究所生化学部部長	
後藤由季子	東京大学 分子細胞生物学研究所細胞工学研究分野助教授(PRESTさきがけ研究員)	
佐藤託実	勸大阪バイオサイエンス研究所 神経科学部門研究員	
高橋淳	京都大学 大学院医学研究科・医学部脳神経外科学講座助手	
田中忠蔵	明治鍼灸大学 MRセンター長	
永田泉	厚生省 国立循環器病センター脳血管外科部門部長	
名村尚武	厚生省 国立循環器病センター研究所放射線医学部室長	
成富博章	厚生省 国立循環器病センター内科脳血管部門部長	
橋本信夫	京都大学 大学院医学研究科・医学部脳神経外科学講座教授	
眞崎知生	厚生省 国立循環器病センター研究所前所長	
峰松一夫	厚生省 国立循環器病センター内科脳血管部門部長	
安井信之	秋田県立脳血管研究センター 脳神経外科研究部部長	
柳本広二	厚生省 国立循環器病センター研究所脳血管障害研究室長	
淀井淳司	京都大学 ウイルス研究所生体応答学研究部門教授	

(注：○は研究管理統括者)