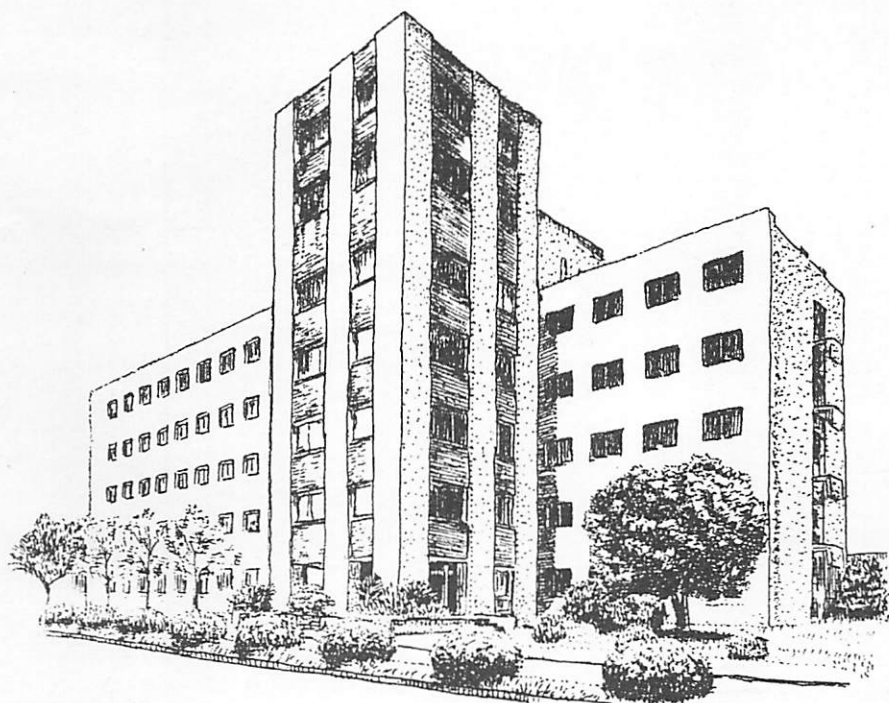


愛知県心身障害者コロニイ

発達障害研究所年報

第46号

平成29年度



序 文

発達障害研究所は、○ 心身障害の本態および原因、予防に関する研究、○ 障害児（者）の治療、教育に関する研究、○ 障害児（者）の福祉に関する研究、を三つの柱として、昭和47年に愛知県心身障害者コロニーの一組織として発足しました。設立当初10部門、24研究室、1共同研究科からなり、職員定数も100名に達する大組織でしたが、平成15年、開設32年目には組織再編により7部門、17研究室、1研究企画調整科へと縮小されました。さらに平成30年度末には、コロニー自体が医療療育総合センターに生まれ変わり、研究所は5部門、10研究室、1研究企画調整科の新体制に移行することが決まっています。日本の高度経済成長時代に開設された研究所も、オイルショックやバブル崩壊からの日本経済停滞により、厳しい組織再編を経験することになったことは否めません。しかし、医療療育総合センターの新棟建設が研究所のすぐ横で進んでおり、いよいよ研究所が入る5階部分も姿を現してきました。老朽化し、様々な問題が生じている建物が刷新され、新たな気分での再出発を迎えます。

そんな慌ただしい中ですが、今年も発達障害研究所の1年間の歩みを記録した年報が刷りあげられましたので、ここにお届けいたします。組織再編を見据えて、近年は一層発達障害に特化し、臨床への還元を重視する方針を打ち出してきました。これは着実に達成されていると感じますが、方針の転換や、組織縮小による活動の低下も明らかです。そんな中で、当研究所の活性化をどのように進めていくべきか、大学、研究機関等の諸先生からご指導、ご批判をいただければ誠に幸いです。

この平成29年度は、尾崎副総長が研究所長事務取扱として研究所を率いる暫定的な体制でスタートしました。そして、年度途中から中山が研究所長に、永田が副所長兼研究企画調整科長に就き、新しい運営体制を発足させることができました。変革期にある研究所の運営業務を担っていくには、まだまだ経験が不足しておりますが、鋭意努力する所存です。重ねて皆様方よりご指導を賜りますようお願い申し上げます。

最後に、年報第46号発行のために尽力した研究所員、特に記録広報委員の労をねぎらい、感謝の意を伝えたいと思います。

平成30年7月

愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所長

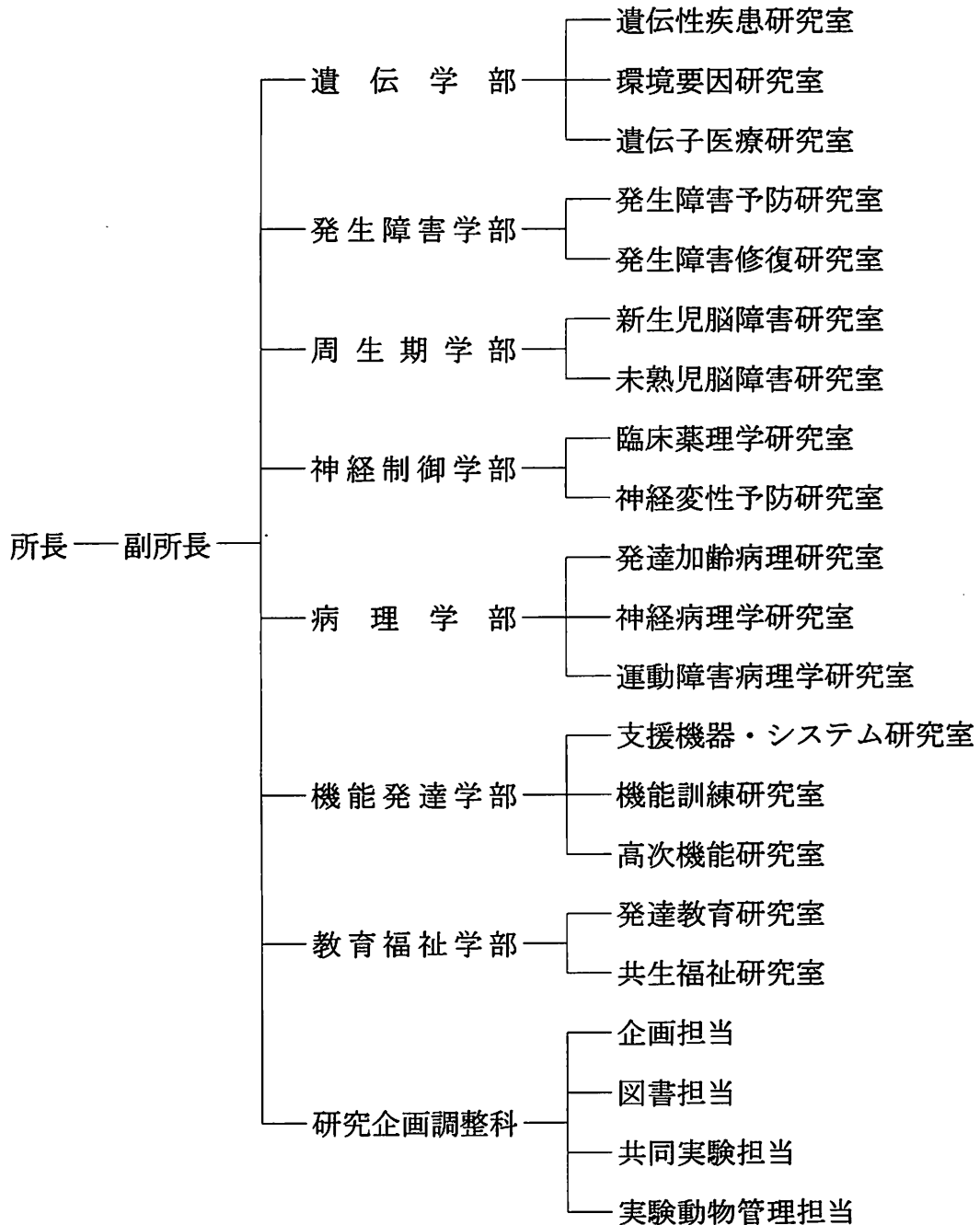
中山 敦 雄

目 次

I	組 織 構 成	1
	A 研究所の組織	1
	B 所 員 構 成	2
II	研 究 活 動	3
	A 研究所活動の概要	5
	B 部 門 別 研 究	11
	1. 遺 伝 学 部	11
	2. 発 生 障 害 学 部	15
	3. 周 生 期 学 部	19
	4. 神 經 制 御 学 部	23
	5. 病 理 学 部	29
	6. 機 能 発 達 学 部	33
	7. 教 育 福 祉 学 部	36
III	研 究 企 画 調 整 科	39
IV	委 員 会 活 動	41
	A 特 別 委 員 会	41
	B 各 種 委 員 会	43
	C 管 理 委 員 会	47
V	研 究 交 流	50
VI	人 事 異 動	54

I 組織構成

A 研究所の組織



B 所員構成

所長 中山 敦雄

副所長 永田 浩一

部・研究室	部長	室長	研究員	研究助手*
遺伝学部 遺伝性疾患研究室 環境要因研究室 遺伝子医療研究室	(兼) 永田 浩一		福士 大輔 山田憲一郎 鈴木 康予 加藤 君子	野村 紀子
発生障害学部 発生障害予防研究室 発生障害修復研究室	(兼) 中山 敦雄		川口 禎晴 深田 斉秀 松木 亨	
周生期学部 新生児脳障害研究室 未熟児脳障害研究室	浅井 真人		時田 義人 飯田真智子 高木 豪	
神経制御学部 臨床薬理学研究室 神経変性予防研究室	(兼) 永田 浩一	田畑 秀典 伊東 秀記	水野 誠 野田万理子	森下 理香
病理学部 発達加齢病理研究室 神経病理研究室 運動障害病理研究室	(兼) 中山 敦雄	榎戸 靖	河内 全 稲村 直子 吉崎 嘉一	
機能発達学部 支援機器・システム研究室 機能訓練研究室 高次機能研究室	乾 幸二		伊東 保志 小林 恵	
教育福祉学部 発達教育研究室 共生福祉研究室	(兼) 乾 幸二			長谷川桜子
研究企画調整科	科 長			研究助手
企画担当	(兼) 永田 浩一		稲熊 裕 (再任) 山賀 雅彦 (臨任)	(非)青野 幸子
図書担当			鋤柄 秀幸	(非)岡田 浩江
共同実験担当			江田 志磨 (臨任)	(非)岩本 郁子
実験動物管理担当			青井 隆行 水谷 友香	(非)青川 安代 (非)富田 章子
研究業務担当				(非)茨木 京子 (非)上田 昌史 (非)清野 智子

* 研究助手は全員研究企画調整科所属、実際の研究活動に基づいた配属先を記した。

平成 30 年 3 月 31 日現在

Ⅱ 研 究 活 動

A 研究所活動の概要

<p>研究所の1年間 の主な活動</p>	<p>4月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー年度初め式・辞令交付式・着任者挨拶 (3日) ・所長選考委員会開始 (5日) <p>5月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親和会歓送迎会 (12日) ・動物実験講習会 (18日) <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コンプライアンス研修 (6日) ・組換えDNA実験安全委員会 (13日) ・副所長選考委員会開始 (19日) ・知財セミナー2017 (23日) ・共同セミナー 講師：久保健一郎 慶應義塾大学医学部専任講師 (26日) <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・所長、副所長 着任 (1日) ・共同セミナー 講師：松田純子 川崎医科大学 病態代謝学 教授 (14日) ・職場巡視 (20日) ・改築総合図説明会 (28日) <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・防災訓練 (1日) ・避難訓練 (動物実験施設) (1日) ・研究倫理研修会・科学研究費補助金申請説明会 (27日) <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー祭 サイエンス教室「ふれてみようサイエンス」(1日) <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総長意見交換会 (1日) ・親和会総会 (12日) ・事務局監査 (19日) ・公開セミナー2017「遺伝子疾患の治療展望」 講師：研究所 山田 憲一郎 主任研究員、名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 辻村 啓太 特任助教・高等研究院(兼務)、自治医科大学内科学講座 村松 慎一 特命教授、藤田保健衛生大学大学院医療科学専攻病態制御解析学 斉藤 邦明 教授 (26日) ・仕事納め (28日) <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・仕事始め (4日) ・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練 (25・26日) <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特別講演会 講師：堀江 裕 中央省庁等 厚生労働省 地方厚生局 東海北陸厚生局 局長 (14日) ・共同セミナー 講師：喜田 聡 東京農業大学生命科学部 教授 (15日) ・県民講座「重症心身障害の今と未来」講師：研究所 長谷川 桜子 主任研究員、研究所 中山敦雄 所長、中央病院 中西 圭子 施設診療部医長、こばと学園 麻生幸三郎 園長 ・中央病院・研究所倫理審査委員会開催 (27日) <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究所所内セミナー (8, 9日) ・中央病院・こばと学園・研究所三施設合同研究会 (9日) 講師：中央病院小児神経科 山田桂太郎 医長、研究所 永田浩一 副所長 ・研究所退任者挨拶 (30日)
--------------------------	--

遺 伝 学 部	愛知県コロニーなどの医療機関で加療している知的障害の病因を遺伝子あるいはタンパク質レベルで明らかにした。本年度は、1) 染色体の構造異常が見られる症例、2) チアミントランスポータ (SLC19A3) 欠損症、3) X染色体欠失の女児症例、4) モワット・ウィルソン症候群の研究を行い、1の研究成果を海外の学術雑誌に投稿し、3の研究成果を論文作成中である。
発生障害学部	引き続き発達障害児・者からの iPS 細胞作製を進めた。新たに中央病院で本邦初報告された知的障害例の原因遺伝子 <i>SON</i> の脳発生における役割の解析を開始した。自閉症原因遺伝子のニューロリギン 4X の発現制御の解析は論文を作製した。また情動行動の調節に関与すると考えられる蛋白アセチル化制御因子 HDAC6 の機能解析を進めた。
周 生 期 学 部	当学部では、主にマウスやラット等のヒト疾患モデル動物を用いて研究を行っている。本年度は、①テイビ・ルビンスタイン症候群のモデルマウスである CBP 遺伝子変異に関する研究、②ラットモデルを用いた臍帯血移植や低酸素虚血性脳症治療の研究、③ PEHO 症候群のモデルマウスである Girdin 遺伝子変異に関する研究を行っている。
神経制御学部	当学部では、コロニー中央病院、名古屋大学、名古屋市立大学、自治医科大学などの医療機関との共同研究を行った。これらの機関で見出された発達障害の原因遺伝子の病態機能を研究し、病気が起こるメカニズムの一端を明らかにした。本年度の成果は、国際学術誌に8報の論文として発表された。国内外の招待講演や学会発表も20回を数えた。
病 理 学 部	愛知県コロニーならびに国内外の研究・医療機関と共同し、知的障害や発達障害の病理・病態解析を行った。本年度は、発達早期の進行性脱髄を主症状とするクラッペ病の細胞病態を初代培養系を用いて解析した。これにより、オリゴデンドロサイト前駆細胞に始まる細胞内サイコシンの蓄積を世界で初めて明らかにし、その成果を海外の学術雑誌に投稿した。
機能発達学部	機能発達学部では、脳機能計測による高次脳機能評価に関する研究、筋音図を用いた嚙下障害の評価法に関する研究、重症心身障害児(者)施設における実態調査システムの開発などに取り組みました。
教育福祉学部	発達に障害のある人たちについて、児童期における対人・コミュニケーション発達の支援や家族支援、生涯にわたる地域医療提供体制の充実や芸術活動などに関して、県内外の大学やコロニー内他施設等と連携して研究した。また、ペアレント・メンター養成研修や発達障害児支援検討保育所事業アドバイザーなどの人材育成・地域支援活動にも従事した。

＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 2 編	(原著論文) 35 編	(学会発表) 66 報	(その他の印刷物) 5 編
研究費の獲得状況*	(文部科学省科学研究助成金) 33 件 総額：4,514 万円	(AMED：日本医療研究開発機構) 2 件 総額：569 万円	(民間財団助成金) 0 件 総額：0 万円	
人 事 異 動	(採用・転入者) 6 名	(転出・退職者) 1 名	(共同研究者受入) 12 名	

*「研究費の獲得状況」欄の件数・金額は、繰越・延長分を含まない

研究業績一覽

原著論文

- Suzuki K, Yamada K, Fukuhara Y, Tsuji Y¹, Shibata K¹, Wakamatsu N (¹The Univ of Shiga Pref): High-dose thiamine prevents brain lesions and prolongs survival of *Slc19a3*-deficient mice. *PLoS One* 12: e0180279, 2017.
- Fukushi D, Kurosawa K¹, Suzuki Y, Suzuki K, Yamada K, Watanabe S², Yokochi K³, Wakamatsu N (¹Kanagawa Children's Med Ctr, ²Shizuoka Children's Hosp, ³Seirei-Mikatahara Gen Hosp): Clinical and molecular genetic characterization of two siblings with trisomy 2p24.3-pter and monosomy 5p14.3-pter. *Am J Med Genet A* 173A: 2201-2209, 2017.
- Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Inaba M¹, Kuwata K², Hanada N³, Morishita T², Mizuno S¹, Wakamatsu N (¹Ctrl Hosp, ²Aichi Children's Health and Med Ctr, ³Hanada Kodomo Clinic): The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS). *Oncotarget* 8: 45470-45483, 2017.
- Teraishi M¹, Takaishi M¹, Nakajima K¹, Ikeda M¹, Higashi Y, Shimoda S², Asada Y², Hijikata A³, Ohara O⁴, Hiraki Y⁵, Mizuno S⁶, Fukada T⁷, Furukawa T⁸, Wakamatsu N, Sano S¹ (¹Kochi Med Sch, ²Tsurumi Univ Sch of Dental Med, ³Nagahama Inst of Bio-Science and Tech, ⁴RIKEN IMS, ⁵Hiroshima Municipal Ctr for Child Health and Development, ⁶Ctrl Hosp, ⁷Tokushima Bunri Univ, ⁸Osaka Univ): Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular reminiscent of Mowat-Wilson syndrome with Ehlers-Danlos syndrome. *Sci Rep* 7: 46565, 2017.
- Tanigawa J¹, Mimatsu H², Mizuno S³, Okamoto N⁴, Fukushi D, Tominaga K¹, Kidokoro H², Muramatsu Y², Nishi E³, Nakamura S¹, Motooka D¹, Nomura N, Hayasaka K⁵, Niihori T⁶, Aoki Y⁶, Nabatame S¹, Hayakawa M², Natsume J², Ozono K¹, Kinoshita T², Wakamatsu N, Murakami Y¹ (¹Osaka Univ, ²Nagoya Univ Hosp, ³Ctrl Hosp, ⁴Osaka Med Ctr and Res Inst for Maternal and Child Health, ⁵Yamagata Univ Sch of Med, ⁶Tohoku Univ Sch of Med): Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat* 38: 805-815, 2017.
- Ono H¹, Kurosawa K², Wakamatsu N, Masuda S¹ (¹Hiroshima Pref Hosp, ²Kanagawa Children's Med Ctr): Hearing impairment in a female infant with interstitial deletion of 2q24.1q24.3. *Congenit Anom (Kyoto)* 57: 118-121, 2017.
- Nakagawa K¹, Koyama S¹, Inui K, Tanaka S¹, Kakigi R², Sadato N² (¹Hiroshima Univ, ²NIPS): Polarity-independent effects of transcranial direct current stimulation over the bilateral opercular somatosensory region: a magnetoencephalography study. *Neuroreport* 28: 838-844, 2017.
- Takeuchi N¹, Sugiyama S², Inui K, Kanemoto K¹, Nishihara M¹ (¹Aichi Med Univ, ²Gifu Univ): New paradigm for auditory paired pulse suppression. *PLoS One* 12: e0177747, 2017.
- Inui K, Takeuchi N¹, Sugiyama S², Motomura E³, Nishihara M¹ (¹Aichi Med Univ, ²Gifu Univ, ³Mie Univ): GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. *PLoS One* 13: e0190481, 2018.
- Kobayashi M, Macchi Cassia V¹, Kanazawa S², Yamaguchi MK³, Kakigi R⁴ (¹Univ of Milano-Bicocca, ²Japan Women's Univ, ³Chuo Univ, ⁴NIPS): Perceptual narrowing towards adult faces is cross-cultural phenomenon in infancy: A behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Dev Sci* 21(1): e12498, 2018.
- Hagihara H¹, Catts VS², Katayama Y³, Shoji H¹, Takagi T, Huang FL⁴, Nakao A¹, Mori Y⁵, Huang KP⁴, Ishii S⁶, Graef IA⁷, Nakayama KI³, Weickert SC², Miyakawa T¹ (¹Fujita Health Univ, ²Univ New South Wales, ³Kyusyu Univ, ⁴Kyoto Univ, ⁵NIH, ⁶RIKEN, ⁷Stanford Univ): Decreased Brain pH as a Shared Endophenotype of Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology* 43: 459-468, 2018.
- Nakao A¹, Miyazaki N², Ohira K³, Hagihara H¹, Takagi T, Usuda N¹, Ishii S⁴, Murata K², Miyakawa T¹ (¹Fujita Health Univ, ²NIPS, ³Mukogawa Women's Univ, ⁴RIKEN): Immature morphological properties in subcellular-scale structures in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice: a model for schizophrenia and intellectual disability. *Mol Brain* 10: 60, 2017.
- Zhang R¹, Asai M, Mahoney CE¹, Joachim M¹, Shen Y¹, Gunner G¹, Majzoub JA¹ (¹Harvard Med Sch): Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice. *Mol Psychiatry* 22: 733-744, 2017.
- Kuga D¹, Ushida K¹, Mii S¹, Enomoto A¹, Asai N¹, Nagino M¹, Takahashi M¹, Asai M (¹Nagoya Univ): Tyrosine Phosphorylation of an Actin-Binding Protein Girdin Specifically Marks Tuft Cells in Human and Mouse Gut. *J Histochem Cytochem* 65: 347-366, 2017.

- Weng L¹, Han YP¹, Enomoto A¹, Kitaura Y¹, Nagamori S², Kanai Y³, Asai N¹, An J¹, Takagishi M¹, Asai M, Mii S¹, Masuko T⁴, Shimomura Y¹, Takahashi M¹ (¹Nagoya Univ, ²Nara Med Univ, ³Osaka Univ, ⁴Kindai Univ): Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex. *PLoS Biol* 16: e2005090, 2018.
- Mizutani Y, Kuga D¹, Iida M, Ushida K², Takagi T, Tokita Y, Takahashi M², Asai M (¹Anjo Kosei Hosp, ²Nagoya Univ): Use of Anti-phospho-girdin Antibodies to Visualize Intestinal Tuft Cells in Free-Floating Mouse Jejunum Cryosections. *J Vis Exp* 21: 133, 2018.
- Saito K, Takahashi K¹, Huang B², Asahara M³, Kiso H¹, Togo Y¹, Tsukamoto H¹, Mishima S¹, Nagata M⁴, Iida M, Tokita Y, Asai M, Shimizu A¹, Komori T⁵, Harada H⁶, MacDougall M⁷, Sugai M⁸, Bessho K¹ (¹Kyoto Univ, ²Charles Sturt Univ, ³Aichi Gakuin Univ, ⁴Niigata Univ, ⁵Nagasaki Univ, ⁶Iwate Med Univ, ⁷Univ of British Columbia, ⁸Univ of Fukui): Loss of Sternness, EMT, and Supernumerary Tooth Formation in *Cebpb*(-/-)*Runx2*(+/-) Murine Incisors. *Sci Rep* 8: 5169, 2018.
- Machida J¹, Goto H¹, Tatematsu T¹, Shibata A², Miyachi H¹, Takahashi K³, Izumi H⁴, Nakayama A, Shimoizato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Ogaki Municipal Hosp, ³Kyoto Univ, ⁴Univ of Occupational and Environmental Health): WNT10A variants isolated from Japanese patients with congenital tooth agenesis. *Hum Genome Var* 4: 17047, 2017.
- Li X¹, Ohgami N¹, Omata Y¹, Yajima I¹, Iida M, Oshino R¹, Ohnuma S¹, Ahsan N², Akhand AA², Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Univ Dhaka): Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12-29 years and in young mice. *Sci Rep* 7: 6844, 2017.
- Kumasaka MY¹, Yajima I¹, Ohgami N¹, Ninomiya H¹, Iida M, Li X¹, Oshino R¹, Tanihata H¹, Yoshinaga M¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ): Manganese-Mediated Decrease in Levels of c-RET and Tyrosine Hydroxylase Expression In Vitro. *Neurotox Res* 32: 661-670, 2017.
- Yajima I¹, Kumasaka MY¹, Iida M, Oshino R¹, Tanihata H¹, Hossain AA¹, Ohgami N¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ): Arsenic-mediated hyperpigmentation in skin via NF-kappa B/endothelin-1 signaling in an originally developed hairless mouse model. *Arch Toxicol* 91: 3507-3516, 2017.
- Yajima I¹, Ahsan N², Akhand AA², Yoshinaga M¹, Ohgami N¹, Iida M, Oshino R¹, Naito M¹, Wakai K¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Univ Dhaka): Arsenic levels in cutaneous appendicular organs are correlated with digitally evaluated hyperpigmented skin of the forehead but not the sole in Bangladesh residents. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 28: 64-68, 2018.
- Ninomiya H¹, Ohgami N¹, Oshino R¹, Kato M², Ohgami K¹, Li X¹, Shen D¹, Iida M, Yajima I¹, Angelidis CE³, Adachi H⁴, Katsuno M¹, Sobue G¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Nagoya Inst of Tech, ³Univ Ioannina, ⁴Univ Occupational and Environmental Health Sch Med): Increased expression level of Hsp70 in the inner ears of mice by exposure to low frequency noise. *Hear Res* 363: 49-54, 2018.
- Yoshinaga M¹, Ninomiya H¹, Al Hossain MMA¹, Sudo M¹, Akhand AA², Ahsan N², Alim MA³, Khalequzzaman M⁴, Iida M, Yajima I¹, Ohgami N¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Univ Dhaka, ³Directorate General of Health Services, ⁴Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ): A comprehensive study including monitoring, assessment of health effects and development of a remediation method for chromium pollution. *Chemosphere* 201: 667-675, 2018.
- Honda A¹, Ito Y¹, Takahashi-Niki K¹, Matsushita N², Nozumi M¹, Tabata H, Takeuchi K^{1,2}, Igarashi M¹ (¹Niigata Univ, ²Aichi Med Univ): Extracellular Signals Induce Glycoprotein M6a Clustering of Lipid Rafts and Associated Signaling Molecules. *J Neurosci* 37: 4046-64, 2017.
- Hamada N, Iwamoto I, Tabata H, Nagata K: MUNC18-1 gene abnormalities are involved in neurodevelopmental disorders through defective cortical architecture during brain development. *Acta Neuropathol Comm* 5: 92, 2017.
- Hamada N, Mizuno M, Tomita H¹, Iwamoto I, Hara A¹, Nagata K (¹Gifu Univ): Expression analyses of Dusp22 (Dual-specificity phosphatase 22) in mouse tissues. *Med Mol Morphol* 418:475-481, 2017
- Oshikawa M¹, Okada K¹, Tabata H, Nagata K-I, Ajioka I¹ (¹Tokyo Med and Dental Univ): Dnmt1-dependent Chk1 pathway suppression is protective against neuron division. *Development* 144: 3303-3314, 2017.
- Ito H, Mizuno M, Noguchi K¹, Morishita R, Iwamoto I, Hara A¹, Nagata K (¹Gifu Univ): Expression analyses of Phactr1 (phosphatase and actin regulator 1) during mouse brain development. *Neurosci Res* 128:50-57, 2018.
- Ishizuka K¹, Tabata H, Ito H, Kushima I¹, Noda M, Yoshimi A¹, Usami M², Watanabe K³, Morikawa M¹, Uno Y¹, Okada T¹, Mori D¹, Aleksic B¹, Ozaki N¹, Nagata K-I (¹Nagoya Univ, ²Kohnodai Hosp, ³Hiroshima City Cent Child Health Dev): Possible involvement of a cell adhesion molecule, Migfilin, in brain development and pathogenesis of autism spectrum disorders. *J*

Neurosci Res 96: 789–802, 2018.

Iwai R¹, Tabata H, Inoue M¹, Nomura K¹, Okamoto T², Ichihashi M², Nagata K, Mizutani K² (¹Doshisha Univ, ²Kobe Gakuin Univ): A Prdm8 target gene Eb3 regulates multipolar-to-bipolar transition in migrating neocortical cells. *Biochem Biophys Res Comm* 495: 388-394, 2018.

Islam S¹, Ueda M, Nishida E¹, Wang MX¹, Osawa M¹, Lee D¹, Itoh M¹, Nakagawa K¹, Tana¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ): Odor preference and olfactory memory are impaired in Olfaxin-deficient mice. *Brain Res* 1688: 81-90, 2018.

Yoshizaki K, Koike K¹, Kimura R¹, Osumi N¹ (¹Tohoku Univ): Early postnatal vocalizations predict sociability and spatial memory in C57BL/6J mice: Individual differences in behavioral traits emerge early in development. *PLoS One* 12: e0186798, 2017.

幸 順子¹, 竹澤大史 (¹名古屋女子大) : 発達障害児の地域における育児支援に関する研究 —乳幼児期から思春期に至る親のピア・グループサポートの歩みから—. 名古屋女子大学紀要第 64 号 (家政・自然編 人文・社会編), 419-427, 2018.

著書・総説

Ito H, Morishita R, Nagata K: Autism spectrum disorder-associated genes and the development of dentate granule cells. *Med Mol Morphol* 50:123-9, 2017.

乾 幸二 : 変化関連脳活動. 日本神経精神薬理学雑誌 37: 155-161, 2017.

その他の印刷物

Kobayashi M, Kanazawa S¹, Yamaguchi MK², Kakigi R³ (¹Japan Women's Univ, ²Chuo Univ, ³NIPS): Infants' face detection in natural scene. *Journal of Vision*, 17, 454. Vision Sciences Society 17th Annual Meeting Abstract, 2017.

Itoh Y, Urata Y¹, Fujiwara S¹, Yasubayashi M², Kubo K³, Akataki K⁴, Mita K⁵ (¹Asahi Univ, ²Chubu Univ, ³Nagoya Women's Univ, ⁴Osaka Electro-Communication Univ, ⁵Seijo Univ): Time-frequency analysis of mechanomyogram and electromyogram during swallowing reflex. *Proceedings of Life Engineering Symposium 2017*: 143-145, 2017.

Kobayashi M, Macchi Cassia V¹, Kanazawa S², Yamaguchi MK³, Kakigi R⁴ (¹Univ of Milano-Bicocca, ²Japan Women's Univ, ³Chuo Univ, ⁴NIPS): Cover Image. *Dev Sci* 21(1): e12652, 2018.

春山康久¹, 三田勝己², 伊東保志 (¹愛泉会日南病院, ²星城大) : 平成二十九年度日本重症心身障害福祉協会全国施設協議会報告そのII<実態調査部会>. 重症児とともに 150:39-41, 2018.

竹澤大史 : 強度行動障害のある人への支援のあり方について. 知的障害福祉研究さぼ一と, No. 728. 9月号, 44-50, 2017.

B 部門別研究

1. 遺伝学部

研究の概況

山田憲一郎

遺伝学部では、知的障害が見られる様々な疾患と自閉症スペクトラム障害の病因を解明するために、各症例の遺伝子・タンパク質・染色体解析と疾患マウスモデルを用いた研究を行っている。具体的には、①知的障害と自閉症スペクトラム障害の病因となる単一遺伝子の同定と変異解析、②染色体に重複、欠失、転座、逆位などの構造異常が見られる障害児・者の病因解明、③当部門で病因を同定した疾患のモデルマウスの作製とそれを用いた疾患の病態解明である。本年度は、以下の研究を行った。

染色体構造異常は先天性疾患の主要な病因のひとつである。本年度は、軽度知的障害と自閉症が見られる5歳の男児で、12番と20番染色体間での *de novo* の相互転座 t(12;20)(p12.1;p12.3)が見られる症例の解析を行った。染色体転座の断点部位に局在する遺伝子が病因である可能性が高いため、FISH法やPCR法、塩基配列決定法による転座断点の解析を行い、12番染色体の転座断点部位を *SOX5* (SRY-related high-mobility-group box 5) のイントロン4に、20番染色体の断点部位を非遺伝子領域内に同定した。以上より、本症例は片側アリの *SOX5* 遺伝子が機能不全になる *SOX5* 欠損症 (Lamb-Shaffer syndrome, OMIM: 616803) であり、本邦では初の報告症例であった。本研究の成果は、海外の学術雑誌に投稿した。

疾患モデルマウスを用いた研究では、当部門で出生直後より著明な脳萎縮と基底核の異常が見られる家族性疾患より同定した *SLC19A3* 欠損症について解析するために、*Slc19a3* のミスセンス変異を導入したホモのノックイン (KI) マウスと *Slc19a3* のノックアウト (KO) マウスの解析を行ってきた。昨年度までに、KI、KO マウスをビタミン B1 量を減少した食餌で飼育すると、1) 両マウスの視床を中心に神経変性が起きている、2) アストロサイトの活性化、ミクログリアの増加と活性化がおきていることを明らかにした。本年度は、チアミン制限期間中の視床における神経細胞の経時的な変化 (神経細胞死) を解析した。その結果、死亡する個体が見られるようになる1日前 (チアミン制限5日目) には、視床における神経細胞死が見られ、アストロサイトの活性化、ミクログリアの増加と活性化がおきていることを明らかにした。

Mowat-Wilson 症候群 (MOWS, OMIM: 235730) は、当

部門で同定した病因遺伝子 *ZEB2* (*SIP1*) のハプロ不全で発症する。これまで MOWS 疑い症例に対して *ZEB2* のコード領域の配列解析を行ってきたが、その約4割で変異が同定されず、コード領域以外にも病因がある可能性が考えられた。今年度は、*ZEB2* プロモーター領域の変異が MOWS の病因になると考え、解析を行った。その結果、近位プロモーター領域にコアプロモーターとプロモーターの活性化領域が存在することが示唆された。*ZEB2* のコード領域に変異の認められなかった MOWS 疑い症例に対しプロモーター領域の配列解析を行った結果、この活性化領域に配列多型が認められた。同定した多型がプロモーター活性に及ぼす影響の解析を進めている。

知的障害、運動発達遅滞と Xq27-q28 の欠失が見られる女児2症例について、欠失領域の同定と、X染色体不活性化の解析を行った。SNP アレイ CGH の結果、症例1の欠失領域は約 9.2 Mb、症例2では約 11.0 Mb で、ほぼ同じ領域が欠失していることが明らかになった。この欠失領域には、脆弱性 X 症候群の原因遺伝子 (*FMR1* および *FMR2*) やハンター症候群の原因遺伝子 (*IDS*) などが局在している。患者由来のリンパ芽球を用いて、X染色体不活性化解析を行った結果、症例1ではランダムな X染色体不活性化、症例2では正常な X染色体の偏った不活性化が認められた。すなわち、症例2では、欠失を含む X染色体が偏って活性化したため、症例1に比較して重症となった可能性が考えられた。このことから、少なくとも Xq27.1q28 領域に欠失を持つ患者では、X染色体不活性化の状態は、病態の重症度を予測する指標として用いることができると考えられた。

疾患の遺伝子解析では、コロニー中央病院や愛知県下で加療・療育している患者を中心に、知的障害あるいは自閉症スペクトラム症が見られる症例の病因遺伝子の同定と機能解析を行っている。1) 既知の疾患の遺伝子診断では5例のモワット・ウィルソン症候群の病因遺伝子 (*ZEB2*) の変異解析を昨年に引き続いて行ったが、いずれも変異は認められなかった。2) 基底核疾患の症例である *SLC19A3* 欠損症 (3例) と *ECHS1* 欠損症 (3例) を解析し、いずれも変異は認められなかった。

今年度は、武田科学振興財団研究助成金 (1件)、文部科学省科学研究費補助金：基盤研究 (C) (3件)、若手研究 (B) (1件) の研究助成金を受け、研究を進展させた。

SOX5 欠損症として同定した自閉症の病態解明

福士大輔、山田憲一郎、鈴木 香、稲葉美枝¹、
野村紀子、鈴木康予、加藤君子、水野誠司¹、若松延昭

Lamb-Shaffer 症候群は、知的障害、発語の遅れや軽度の特異顔貌を特徴とする神経発達の疾患で、12 番染色体上の SOX5 (SRY-related high-mobility-group box 5) のハプロ不全によって引き起こされる。我々は、軽度知的障害と自閉症が見られる 5 歳の男児を経験した。G バンド解析の結果、12 番と 20 番染色体間での *de novo* の均衡型相互転座 t(12;20)(p12.1;p12.3) を明らかにした。そこで、FISH 法や PCR 法、塩基配列決定法による転座断点の解析を行った結果、12 番染色体の断点部位を SOX5 のイントロン 4 の領域内に、20 番染色体の断点部位を非遺伝子領域内にそれぞれ同定し、本症例は SOX5 欠損症であることを明らかにした。SOX5 は転写因子である SOXD ファミリーの 1 つで、SOXD タンパク質は、軟骨形成や神経系発達を含む複数の発生経路において重要な役割を果たす。SOX5 には 3 つのアイソフォーム (L1-, L2-, S-SOX5) があり、本症例の相互転座は、2 つのロングフォーム (L1-と L2-SOX5) のハプロ不全を引き起こすと考えられた。L-SOX5 は、ヒト胎児脳で多く発現していることが報告されており、本症例の 2 つのロングフォームのハプロ不全は、軽度知的障害との関連が示唆された。本症例は本邦初の報告症例であり、研究成果をまとめた論文を学術雑誌 (*Gene*) に投稿した。

¹中央病院・小児内科

バリン代謝異常症の治療法の開発

山田憲一郎、野村紀子、福士大輔、加藤君子、若松延昭

遺伝学部では、出生時に筋緊張低下、発達遅滞、両側基底核病変等が見られる複数の Leigh 脳症患者の遺伝子解析を行い、アミノ酸バリンの代謝経路にある酵素である short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) や 3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) の遺伝子に、病因となる遺伝子変異を同定し、本症例がバリン代謝異常症であることを明らかにした。バリン代謝異常症では、バリンの代謝が途中で滞り、ミトコンドリア内に中間産物である methacrylyl-CoA が蓄積する。Methacrylyl-CoA は、細胞内でチオール (SH) 化合物 (還元型グルタチオン等) やタンパク質の SH 基と不可逆的に結合するため、ミトコンドリア呼吸鎖の活性低下等の、細胞に重篤な機能障害を生じる化合物として考えられている。すなわち、これら 2 つのバリン代謝異常症では、methacrylyl-CoA の蓄積が発症の主要な原因と考えられた。そこで、本症の治療法の開発を目指して、1) methacrylyl-CoA を代謝 (無毒化) する。2) ミトコン

ドリア呼吸鎖を活性化する。3) ミトコンドリア呼吸鎖の異常により、副次的に発生する活性酸素を減らす。という 3 点に基づいて、治療候補薬剤を選択した。患者リンパ芽球を低グルコース培地に薬剤を添加して培養し、生存率を測定することで、薬剤の治療効果を評価した。その結果、methacrylyl-CoA を代謝 (無毒化) する薬剤が、生存率を有意に回復することが明らかとなった。

SLC19A3 欠損症の病態解明と神経細胞死の開始時期について

山田憲一郎、千葉陽一¹、加藤君子、野村紀子、
若松延昭

我々は、出生後に急速に脳萎縮が進行する家族性脳萎縮症の病因が、SLC19A3 の遺伝子変異 (E320Q) であることを明らかにした。本症の患者では進行性の脳萎縮が見られ、チアミン投与により進行が抑制される。しかし、患者脳内で進行する変化及びチアミン投与の効果的な時期等は明らかになっていない。そこで、上記の点を明らかにするために、本症のモデルマウス (SLC19A3 KO マウス) をチアミン含有量を制限した食餌で飼育して、脳内の変化を解析した。昨年度までに、KO マウス (生後 5 週齢) は、チアミン含有量を制限した食餌で飼育すると、視床における神経細胞死がみられ、10 日以内に死亡することを明らかにした。今年度は、チアミン制限期間の視床における神経細胞の経時的な変化 (神経細胞死) を解析した。その結果、死亡する個体が見られるようになる 1 日前 (チアミン制限 5 日目) には、視床における神経細胞死が見られ、アストロサイトの活性化、ミクログリアの増加と活性化がおきていることを明らかにした。

¹香川大・医

Xq27q28 欠失女児 2 例の重症度に対する X 染色体不活性化の関与

加藤君子、相場佳織¹、福士大輔、鈴木康予、野村紀子、
山田憲一郎、若松延昭

女性は X 染色体を 2 本もつが、男性では 1 本である。このため、男女間で X 染色体上の遺伝子の発現量を等しくするために、通常、女性では 2 本のうち一方の X 染色体がランダムに不活性化している。従って、X 連鎖性疾患の女性では、一般的に、変異をもつ X 染色体が活性化している細胞の割合が 50% となるため、X 染色体を 1 本しかもたない男性に比べて、症状が軽いことが多い。また、女性では変異をもつ X 染色体が偏って不活性化することにより、無症状になる例も知られている。今回、知的障害および運動発達遅滞が見られ、X 染色体上に欠失をもつ女児 2 例について、欠失領域を同定し、X 染色

体不活性化の解析を行った。SNP アレイ CGH の結果、症例 1 の欠失領域は約 9.2 Mb、症例 2 では約 11.0 Mb で、ほぼ同じ領域が欠失していることが明らかになった。この欠失領域には、脆弱性 X 症候群の原因遺伝子 (*FMR1* および *FMR2*) やハンター症候群の原因遺伝子 (*IDS*) などが局在している。患者由来のリンパ芽球を用いて、X 染色体不活性化解析を行った結果、症例 1 ではランダムな X 染色体不活性化、症例 2 では正常な X 染色体の偏った不活性化が認められた。すなわち、症例 2 では、欠失を含む X 染色体が偏って活性化したため、症例 1 より重症となった可能性が考えられた。このことから、少なくとも Xq27.1q28 領域に欠失を持つ患者では、X 染色体不活性化の状態は、病態の重症度を予測する指標として用いることができると考えられた。

¹豊橋市民病院・小児科

Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子 *ZEB2* のプロモーター領域の解析

鈴木康子、野村紀子、山田憲一郎、水野誠司¹、若松延昭

Mowat-Wilson 症候群 (MOWS, OMIM#235730) は、精神運動発達遅滞、特徴的な顔貌、小頭症を主徴とする症候群であり、随伴症状にてんかん、ヒルシュスプリング病、先天性心奇形などが見られる。MOWS は、原因遺伝子 *ZEB2* (*SIPI*) の片側アレルの機能喪失型変異、すなわちハプロ不全で発症する。本症候群には根本的な治療法がなく、出生時より慢性的かつ持続的な障害が見られる。遺伝学部では 2002 年より MOWS 疑い症例に対して *ZEB2* のコード領域の配列解析を行ってきたが、その約 4 割で変異が同定されず、*ZEB2* のコード領域以外にも病因があるのではないかと考えられた。本研究では *ZEB2* プロモーター領域の変異が MOWS の病因になると仮定し、まず *ZEB2* プロモーター領域の同定を行った。想定されるゲノム上のプロモーター領域を挿入したレポーターベクターと 5 種類の deletion ベクターを構築し、レポーターアッセイを行った。その結果、近位プロモーター領域にコアプロモーターとプロモーターの活性化領域が存在することが示唆された。この活性化領域には欠失変異を導入し、結合する転写因子の候補を同定した。加えて、*ZEB2* のコード領域に変異の認められなかった MOWS 疑い症例に対し近位プロモーター領域の配列解析を行った結果、配列多型が認められた。同定した多型がプロモーター活性に及ぼす影響の解析を進めている。

¹中央病院・小児内科

研究業績

原著論文

Suzuki K, Yamada K, Fukuhara Y, Tsuji Y¹, Shibata K¹, Wakamatsu N (¹The Univ of Shiga Pref): High-dose thiamine prevents brain lesions and prolongs survival of Slc19a3-deficient mice. *PLoS One* 12:e0180279, 2017.

Fukushi D, Kurosawa K¹, Suzuki Y, Suzuki K, Yamada K, Watanabe S², Yokochi K³, Wakamatsu N (¹Kanagawa Children's Med Ctr, ²Shizuoka Children's Hosp, ³Seirei-Mikatahara Gen Hosp): Clinical and molecular genetic characterization of two siblings with trisomy 2p24.3-pter and monosomy 5p14.3-pter. *Am J Med Genet A* 173A:2201-2209, 2017.

Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Inaba M¹, Kuwata K², Hanada N³, Morishita T², Mizuno S¹, Wakamatsu N (¹Ctrl Hosp, ²Aichi Children's Health and Med Ctr, ³Hanada Kodomo Clinic): The effect of rapamycin, NVP-BE2235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS). *Oncotarget* 8:45470-45483, 2017.

Teraishi M¹, Takaishi M¹, Nakajima K¹, Ikeda M¹, Higashi Y, Shimoda S², Asada Y², Hijikata A³, Ohara O⁴, Hiraki Y⁵, Mizuno S⁶, Fukada T⁷, Furukawa T⁸, Wakamatsu N, Sano S¹ (¹Kochi Med of Sch ²Tsurumi Univ Sch of Dental Med, ³Nagahama Inst of Bio-Science and Tech ⁴RIKEN IMS, ⁵Hiroshima Municipal Ctr for Child Health and Development, ⁶Ctrl Hosp, ⁷Tokushima Bunri Univ, ⁸Osaka Univ): Critical involvement of *ZEB2* in collagen fibrillogenesis: the molecular reminiscent of Mowat-Wilson syndrome with Ehlers-Danlos syndrome. *Sci Rep* 7:46565, 2017.

Tanigawa J¹, Mimatsu H², Mizuno S³, Okamoto N⁴, Fukushi D, Tominaga K¹, Kidokoro H², Muramatsu Y², Nishi E³, Nakamura S¹, Motooka D¹, Nomura N, Hayasaka K⁵, Niihori T⁶, Aoki Y⁶, Nabatame S¹, Hayakawa M², Natsume J², Ozono K¹, Kinoshita T², Wakamatsu N, Murakami Y¹ (¹Osaka Univ, ²Nagoya Univ Hosp, ³Ctrl Hosp, ⁴Osaka Med Ctr and Res Inst for Maternal and Child Health, ⁵Yamagata Univ Sch of Med, ⁶Tohoku Univ Sch of Med): Phenotype-genotype correlations of *PIGO* deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum*

Mutat 38:805-815, 2017.

Ono H¹, Kurosawa K², Wakamatsu N, Masuda S¹ (¹Hiroshima Pref Hosp, ²Kanagawa Children's Med Ctr):Hearing impairment in a female infant with interstitial deletion of 2q24.1q24.3. *Congenit Anom* (Kyoto) 57:118-121, 2017.

学会発表

友松典子¹, 榎原崇文¹, 山田憲一郎, 若松延昭, 嶋緑倫¹ (¹奈良県立医大):チアミンとビオチン併用療法を行った Biotin-responsive Basal Ganglia Disease の 1 例. 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京) 2017. 4. 16.

谷河純平¹, 村上良子¹, 富永康仁¹, 見松はるか², 岡本伸彦³, 青天目信¹, 若松延昭, 木下タロウ¹, 大菌恵一¹ (¹大阪大, ²名古屋大, ³大阪母子医療センター):高 ALP 血症を呈する PIGO 欠損症における遺伝子型と臨床症状の関係. The 12th Biennial Scientific Meeting of the ALPS Research Society (大阪) 2017. 7. 15.

Katoh K, Aiba K¹, Fukushi D, Suzuki Y, Yamada K, Wakamatsu N (¹Toyohashi Municipal Hosp):Two female patients with Xq27.3q28 deletion and skewed X-inactivation display similar phenotypes as Hunter syndrome. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017) (Kyoto, Japan) 2017. 9. 17.

若松延昭:PI3K-AKT-mTOR シグナル伝達系が関与する過成長症候群と治療へのアプローチ. 第 450 回記念ビタミン B 研究協議会 (京都) 2017. 10. 28.

若松延昭, 鈴木 香, 辻 愛¹, 柴田克己², 山田憲一郎 (¹神戸学院大, ²甲南女子大):疾患モデルマウスを用いたチアミントランスポーター (SLC19A3) 欠損症の病態解明. 平成 29 年度香川県医学会 (観音寺) 2017. 11. 12.

Fukushi D, Kurosawa K¹, Suzuki Y, Suzuki K, Yamada K, Watanabe S², Yokochi K³, Wakamatsu N (¹Kanagawa Children's Med Ctr, ²Shizuoka Children's Hosp, ³Seirei-Mikatahara Gen Hosp):Clinical and molecular genetic characterization of two siblings with trisomy 2p24.3-pter and monosomy 5p14.3-pter. 日本人類遺伝学会第 62 回大会 (神戸) 2017. 11. 17.

山田憲一郎, 鈴木 香, 福原弥生, 辻 愛¹, 柴田克己², 若松延昭 (¹神戸学院大, ²甲南女子大):モデルマウスを用いた SLC19A3 欠損症の病態解明とチアミン治療の検証. 2017 年度 生命化学系学会合同年次大

会 ConBio2017 (神戸) 2017. 12. 6.

鈴木康予, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 稲葉美枝¹, 花田直樹², 森下 剛³, 水野誠司¹, 若松延昭 (¹中央病院, ²花田こどもクリニック, ³あいち小児保健医療総合センター):メトホルミンが PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) 患者由来細胞におよぼす治療効果. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 (神戸) 2017. 12. 8-9.

山田憲一郎:バリン代謝異常症の病態解明と治療へのアプローチ. 発達障害研究所公開セミナー 2017 (春日井) 2017. 12. 26.

大澤彦太¹, 谷口敦夫¹, 関田千恵子¹, 金子裕隆¹, 市川奈緒美¹, 瀬戸洋平¹, 山中 寿¹, 山田裕一 (¹東京女子医大):*HPRT1* 欠損症 9 例の遺伝子解析. 第 51 回日本痛風・核酸代謝学会 (米子) 2018. 2. 22.

2. 発生障害学部

研究の概況

中山 敦雄

発生障害学部は平成 30 年度に細胞病態学部へ移行する予定であるため、発達障害での細胞レベルの異常を明らかにし、その異常の軽減や改善に結びつく研究への展開を行っている。現状、精神・神経疾患で患者神経細胞を生きた状態で直接解析することはできないが、その代用として患者由来人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から分化誘導した神経細胞での解析が広く進められている。当学部でも iPS 細胞作成技術を導入し、自閉スペクトラム障害を中心に iPS 細胞のストックを続けて来た。しかし遺伝学的な多様性が高い自閉スペクトラム障害では、iPS 細胞およびこれに由来する神経系細胞でも遺伝的均一性が低いことに由来する解析データのバラツキが大きくなる事が避けられず、iPS 細胞ストックからの解析を困難なものにしている。このため、当学部では京都大学 iPS 細胞研究所等で作製された標準的 iPS 細胞に、ゲノム編集によって既知の遺伝子変異を導入する事により、均一な遺伝学的バックグラウンドを有する iPS 細胞やこれに由来する神経系細胞での単一の疾患原因遺伝子変化の影響を解析することを目指して整備を進めている。本年度は連携講座神経生化学に入学した戸谷が松木の指導のもと、iPS 細胞のゲノム編集に取り組んだ。

さらに DSMIV まで自閉症関連疾患として分類されていた Rett 症候群は、その多くが MECP2 遺伝子変異を原因とし、ほぼ 100% 自閉様症状を呈することから、自閉症のいわゆる rare variant の一つとも見なすことができる。前記の自閉スペクトラム障害の遺伝学的多様性を回避するもう一つの方法として、Rett 症候群を糸口にする研究戦略がある。本年度から名古屋大学精神医学講座と協力し、中央病院を受診している Rett 症候群患者からの iPS 細胞作成を開始した。この共同研究は中山がコロニー側の責任者となり総括を行っている。

自閉スペクトラム障害に比べると、単一遺伝子異常による症候性知的障害は細胞レベルでの病態解析が進めやすいメリットがある。中央病院で見つかった核内多機能タンパク遺伝子 SON の変異による知的障害例 (本邦初報告例) の研究は 2 年目に入り、SON の欠損が大脳神経細胞の移動障害を引き起こすことを示唆するデータが得られつつある。この研究はリサーチレジデントの上田が主となり進めている。

もう一つの中央病院との共同研究として、幼児小脳網膜変性症例の原因遺伝子 *ACO2* の変異による病態解析研究も進められた。*ACO2* がコードする酵素アコニターゼの活性測定とタンパク量の測定系を作り、変異例での遺

伝子型-表現型連関についての理解を深める成果が得られている。この研究は深田が担当した。

これらの研究課題に加え、既知の疾患原因遺伝子の機能解析から病態理解を目指した研究も引き続き進められている。自閉症状を高頻度で合併する多発性硬化症の原因遺伝子の一つ TSC2 もその一つで、川口はこの TSC2 遺伝子産物がアセチル化修飾されることを見だし、特に自閉症の病状と関連が予想される TSC2 の機能に着目してアセチル化の影響を解析している。また、長く継続している自閉スペクトラム障害原因遺伝子ニューロリギン 4X の発現分布解析と発現制御機構の解析は、ほぼ完了しているが 29 年度の論文公表に至らなかった。発現分布解析については既存のデータの再解析のみを進め論文公表を目指している。発現制御解析は査読によりなお追加実験が必要となり、これを飯尾が担当した。

発達障害との直接の関連は乏しいが、ほ乳類の大脳皮質形成で重要な役割を果たすリーリンシグナルの制御分子 *Stk2* に関する研究も松木が継続して行った。

上記の研究課題については個別研究で詳細をご確認いただきたい。

人事異動として、今年度は江田志磨助手が発生障害学部配属され、平成 24 年度から 5 年間続いた助手不在が解消された。江田助手は生化学、分子生物学の経験が豊富で、部門研究に早速貢献してくれている。また、上でも触れたとおり当研究所に設置されている名古屋大学大学院医学系研究科の神経生化学連携講座の博士課程に戸谷明恵が入学し、当部門での学位研究を開始した。

さらに実験遂行にあたっては、平成 29 年度も昨年度に引き続き青木英子さんと、竹島京子さんに実験補助業務をお願いした。

今年度の研究資金として日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 C 3 件、若手研究 B 1 件) と 1 件の民間資金の助成を受けて研究を進めた。

自閉症原因遺伝子ニューロリギン 4X の発現制御解析

飯尾明生、松木 亨、中山敦雄

本研究は、ヒト自閉症原因遺伝子ニューロリギン 4X (*NLGN4X*) について、自閉症での遺伝子発現の変化の有無、その発現の増減を引き起こす非遺伝的背景 (エピジェネティックス、環境要因) とそれによって引き起こされる分子病態を明らかにし、自閉症発症のメカニズムの解明や、発現量を指標とした新規診断法、及び発現調節を標的にした治療法の確立と QOL の改善を目的としている。本年度は平成 28 年度基盤研究 C 「自閉症高感受性遺伝子ニューロリギン 4X のエピジェネティックな発現制御機構の解析」に引き続きメチル化を主体としたエピジェ

ネティックな発現制御機構の解明を進めた。NLGN4Xの発現が抑制されている細胞でのユビキタスな発現抑制メカニズムを調べるため、HeLa細胞の他にHepG2細胞のプロモーターCpGメチル化を検討したところ、CGIプロモーター領域はHeLa細胞程ではないが広くメチル化されているのに比べ、コアプロモーターはメチル化が弱く発現抑制についてメチル化以外の要因が考えられた。今後はChIP解析を中心に発現制御機構について明らかにしていくとともにCRISPR-CAS9システムを用いたジーンドライブにより人為的に発現制御することにより神経細胞の表現型にどのような変化があるか解析していく予定である。

自閉症原因遺伝子ニューオリギン4Xのゲノム編集による自閉症モデルiPS細胞の作製

戸谷明恵、松木 亨、上田昌史、中山敦雄

NLGN4Xは、自閉症多発家系で変異が見いだされた自閉スペクトラム障害関連遺伝子であり、NLGN4Xが自閉症発症に果たす役割、メカニズム等について不明な点が多い。

NLGN4Xのマウスホモログは見つかっているものの、系統により維持されていないものもあり、モデル動物として汎用されるげっ歯類で本当に機能している遺伝子であるかにはなお疑問の余地がある。このため、NLGN4Xの機能に関してはヒト神経細胞で解析する必要がある。本研究は、ゲノム編集技術を用いて京都大学iPS研究所で作製された標準iPS細胞にNLGN4XおよびNLGN3の変異を再現し、NLGN4X/3変異によるヒト神経細胞の分化、発生過程での病的表現型を明らかにすることを目指している。そして、自閉症病態形成に関わる神経細胞レベルの異常に関する知見を深めることを目的とする。

本年度は、ゲノム編集用ベクターの構築、iPS細胞の培養、神経分化誘導、iPS細胞へのゲノム編集用ベクターの導入を行い、ウエスタンブロットを用いてNLGN4Xの発現が消失しているiPS細胞系統を得ることが出来た。今後は、疾患型NLGN3iPS細胞の作製、樹立した自閉症モデルiPS細胞を用いた培養系での神経細胞分化誘導、iPS細胞由来神経細胞の形態学的解析、分散培養系で分化誘導したiPSC-neuronsについて、電気生理学的解析、変異NLGN3/4Xを持つiPS細胞の細胞運命の検討を行うことにより、シナプス形成能と神経細胞突起の変化を中心に病的神経細胞表現型、それぞれの変異による病的神経細胞表現型と患者の病像との相関の有無も明らかにすることを旨とする。

Rett症候群患者由来iPS細胞作成とこれを用いた新規治療薬探索

辻村啓太¹、松木 亨、丸山幸一²、中山敦雄、尾崎紀夫¹

Rett症候群の9割程度はMethyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) 遺伝子の機能喪失変異により引き起こされる。既に原因遺伝子が明らかになって久しいが、有効な治療法は確立されておらず、診断確定後も患者は精神神経機能の発達停滞から退行へと進み、重度の障害を抱えて行くことになる。治療法開発が困難な理由として、MECP2遺伝子産物の機能が非常に多岐にわたり、患者表現型に直接関連する機能が完全に理解されていないことがある。辻村はMECP2によりプロセッシングを受けるmiRNAを見だし、これがmTORシグナルを制御すること、mTORの機能低下がRett症候群モデル神経細胞の異常表現型を引き起こすことを見だししてきた。このため、Rett症候群モデル神経細胞でのmTORシグナル回復を指標として新規治療薬の探索が可能となる。本研究は名古屋大学医学部精神医学講座とコロニー中央病院との協力により、新規治療薬の評価に必要となるRett症候群患者神経細胞を得る目的で、中央病院のRett症候群患者様から、iPS細胞の作成を行うものである。平成29年度は中央病院の小児神経科を外来受診しているRett症候群患者様10名とそのご家族のご協力を頂き、採血を完了した。全ての患者様はMECP2遺伝子の変異診断が確定していたが、改めて遺伝子型の解析を行い、10例中2例がR255X型変異、別の2例がT158M型変異であることを確認した。これら頻度の高い変異型症例から優先的にiPS細胞の作成に着手し、R255X型変異MECP2を有するiPS細胞を2系統、同患者から野生型MECP2を有するiPS細胞5系統を樹立した

¹名古屋大学大学院・医、²中央病院・小児神経

自閉症関連因子TSC2のアセチル化と分子制御

川口禎晴、竹島京子

これまで我々は自閉症関連因子TSC2が翻訳後修飾の一つであるアセチル化を受けること、このアセチル化の不全はTSC2の持つmTORシグナリングに対する抑制の働きを増強することを報告してきた。またその可逆的アセチル化制御を担う脱アセチル化酵素としてsirtuin (SIRT)を候補に挙げた。本年度はアセチル化部位に特異的に検出する抗体を新たに作製し、TSC2のアセチル化部位の特異性と脱アセチル化酵素同定のための追検証を試みた。

特異的アセチル化抗体により検出されるTSC2のアセチル化はHDAC阻害剤には影響受けず、SIRT阻害剤で増

加した。続いて、培養細胞を実験系に用い、SIRT1 及び SIRT2 の野生型及び脱アセチル化活性不全変異体による影響を調べたところ、いずれの野生型 SIRT とも脱アセチル化作用は観察されたが、SIRT1 の方がより強く TSC2 を脱アセチル化することが明らかとなった。一方、対照として用いた変異体は我々が見出したアセチル化部位を脱アセチル化することはなかった。これらのことから、TSC2 のアセチル化は可逆的であり、脱アセチル化酵素として SIRT1 が主に働いていることが示唆された。また我々は、TSC2 のアセチル化不全がどのようなメカニズムで mTOR シグナリングへの抑制作用を増強するのかの解明を試みたところ、アセチル化不全では TSC2 のリン酸化レベルが低下し、より強く mTOR シグナリングを抑制するようになることに加え、mTOR シグナリング活性化因子 Rheb に対する TSC2 の結合能力が増強することを明らかにした。すなわち、TSC2 の活性増強と mTOR シグナリング活性化因子の抱え込みが原因と考えられた。TSC2 が制御する mTOR シグナリングは自閉症と深く関連し、自閉症児・者では mTOR シグナリングが亢進していると考えられている。TSC2 のアセチル化による活性制御は自閉症のバイオマーカーや新規治療戦略に貢献することが期待される。

進行性小脳萎縮を示す患者から全エクソーム解析により同定されたアコニターゼ 2 遺伝子変異の解析

深田斉秀、山田桂太郎¹、江田志磨、中山敦雄

ミトコンドリアは、細胞内の主要なエネルギーである ATP 産生に特化した細胞小器官であり、その異常は重篤な症状の原因となることが知られている。中央病院で、進行性の小脳萎縮、筋緊張低下、成長障害、重度知的障害、眼科異常、難聴を示す女兒から、全エクソーム解析により変異が見つかったアコニターゼ 2 遺伝子の産物も、ミトコンドリアマトリックスにある TCA 回路を構成する酵素群の一つである。本研究では、今回同定されたアコニターゼ 2 遺伝子のコンパウンドヘテロ変異について解析を行った。

同定された変異、D512N と G666A は、いずれも新規変異であり、D512 と G666 は酵母からヒトまで種間で高度に保存されているアミノ酸であった。特に G666 は、活性中心の近傍に位置しており、この変異による酵素活性への影響も予想された。患者から得られた線維芽細胞を用いた解析により、患者では、アコニターゼ酵素活性はコントロールの 15%、アコニターゼ 2 量はコントロールの 36% にそれぞれ低下していることが判明した。患者細胞におけるアコニターゼ 2 量の低下は、プロテアソーム阻害剤により部分的に回復したことから、変異型アコ

ニターゼ 2 は細胞内で積極的に分解されていると予想される。また、D512N、G666A 変異を導入したアコニターゼ 2 を培養細胞に発現させて、それぞれの酵素活性を測定したところ、予想された通り G666A 変異体の酵素活性は野生型の約 50% に低下していることが判明した。

今回同定されたアコニターゼ遺伝子のコンパウンドヘテロ変異によって、アコニターゼ 2 量と酵素活性がそれぞれ低下し、その結果患者細胞ではアコニターゼ活性が著しく減少したと考えられる。患者の症状は、ミトコンドリア病患者とよく一致することから、アコニターゼ活性の低下によって TCA 回路に異常が生じ、ミトコンドリアの ATP 産生能が低下することが症状の原因と予想される。

¹中央病院・小児神経

大脳皮質形成において Stk25 と MST3 が果たす代償的役割

松木 亨、飯尾明生、上田昌史、戸谷明恵、中山敦雄

我々がこれまで研究を進めている Stk25 シグナルは、神経細胞の発達期において神経極性制御を介した軸策形成や樹状突起伸張、神経細胞移動やゴルジ体構造の制御に関与して脳の形成に寄与している事が分かっている。Stk25 は、Ste20 like kinase super family の中で GCKIII グループに分類されるが、MST3 や MST4 と言った非常に良く似た分子が存在している。これらの分子間ではそれぞれ類似の機能がある事が知られていたが、なぜ複数の分子が同じ脳の発達に必要なのか、また実際にそれぞれの分子の関連性については不明な点が多い。そのため、脳神経系の発達機構を理解する上で、GCKIII 分子の役割と関係を理解することは非常に重要である。

これまでに我々は、Stk25 knockout (KO) マウスでは明らかな表現型が見られないのに対して、flox mice を用いた時期特異的 KO では神経細胞移動を含む様々な障害を示すことを見出していた。そこで、Stk25 時期特異的 KO マウスに MST3 を導入すると、神経細胞移動障害が改善される事が分かった。興味深いことに、逆の MST3 の抑制時に Stk25 を導入しても同様に神経細胞移動障害が改善される事が分かった。これらの実験結果に加えて、軸策形成、細胞極性制御、等の神経発達イベントにおいて全て Stk25 と MST3 はその役割を相補的に代償している事を見出した。また、上記の現象において、Stk25 の下流では Rho-GTPase の発現や活性が制御されている事も明らかになった。

Stk25 を含む GCKIII 分子は、神経細胞の発達時期のみならず発達後の高次脳機能へ関与している可能性も示唆されているため、今後は、GCKIII 分子がどのようなシグナルカスケードにより神経活動の基盤であるシナプス可塑性へ係わっているのかを明らかにする。

SONハプロ不全に起因する知的障害における大脳皮質形成の分子機構解明

上田昌史、江田志磨、松木 亨、中山敦雄

SONは、RNA スプライシングに関わるSR蛋白質の一つであり、細胞周期など多くの細胞内機構に関与することが知られている。近年、愛知県心身障害者コロニー中央病院からの1症例を含めて21例のSONハプロ不全患者が報告され、SONハプロ不全による疾患像が明らかになりつつある。中でも、全ての患者が知的障害を示し、かつ多くの患者が示す脳回異常や脳室拡大といった脳形成不全から、SONの役割の一つに脳構造形成への関与が示唆されてきた。しかし、SONハプロ不全に基づく疾患発症機構は不明な部分が多く、SONハプロ不全症を理解するために更なる解析が必須である。

一方、発達過程のマウス神経系においても、SONは胎生期から発現しており、ヒト-マウス間における分子構造から、マウスSONの神経系の発達に果たす役割を解明する事が、ヒトの脳神経の発達・成熟機構における役割のさらなる理解に繋がると期待された。今年度は、前年度から引き続き、発達過程の神経細胞におけるSONハプロ不全が大脳皮質形成へ与える影響について解析を行ってきた。具体的には、内在性マウスSONを認識する抗SONポリクローナル抗体の作製を行い、特異性の高い抗体を得ることが出来た。同時に、SONハプロ不全をマウス脳で再現するために、マウスSONに対するshRNA発現ベクター作製を行い、in utero electroporationを用いて神経細胞移動に対する影響を調べた。結果、一部であるが、SONノックダウンが神経細胞移動へ与える影響について興味深い知見が得られた。

研究業績

原著論文

Islam S¹, Ueda M, Nishida E¹, Wang MX¹, Osawa M¹, Lee D¹, Itoh M¹, Nakagawa K¹, Tana¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ): Odor preference and olfactory memory are impaired in Olfaxin-deficient mice. *Brain Res* 1688:81-90, 2018.

Machida J¹, Goto H¹, Tatematsu T¹, Shibata A², Miyachi H¹, Takahashi K³, Izumi H⁴, Nakayama A, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Ogaki Municipal Hosp, ³Kyoto Univ, ⁴Univ of Occupational and Environmental Health): WNT10A variants isolated from Japanese patients with congenital tooth agenesis. *Hum Genome Var* 4:17047, 2017.

学会発表

松木 亨, 飯尾明生, 中山敦雄: Stk25欠損マウスの発達においてMST3が果たす代償的役割. 第90回日本組織培養学会(岡山) 2017.6.30.

松木 亨, 飯尾明生, 上田昌史, 戸谷明恵, 中山敦雄: Stk25 and MST3 act on neuronal polarization, migration, and cardiovascular development with compensation manner. 平成29年度「先端モデル動物支援」成果発表会(滋賀) 2018.1.25.

講演など

中山敦雄: 愛知県における重症心身障害のある人と家族の概要. 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座(名古屋) 2018.2.3.

教育活動

中山敦雄: 神経生化学(名古屋大学大学院医学研究科) 2017.4.11.?2018.3.31.

中山敦雄: 病理学(名古屋大学医学部) 2017.4.11.?2018.3.31.

川口禎晴: 遺伝子操作論(中部大学生命健康科学部) 2017.7.7

3. 周生期学部

研究の概況

浅井 真人

胎児期と新生児期に発生した異常によって知的障害、運動障害、てんかんなどの脳障害が起こることを周生期脳障害と呼び、この疾患原因を探り治療法を開発するのが周生期学部の最重要課題である。周生期脳障害の発症には、外的原因によっておこる環境要因と遺伝子が原因となる遺伝的要因が関わるとされている。例えば、有機水銀による水俣病、風疹ウイルスの妊婦から胎児への垂直感染による胎児風疹症候群は環境要因による周生期脳障害の典型例である。一方で、21番染色体が1本多いことによるダウン症、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ機能低下によるフェニルアラニン蓄積が知的障害をおこすフェニルケトン尿症は遺伝的要因による周生期脳障害の典型例である。

日本の厚生省（現在の厚生労働省）は平成元年（1996年）、周生期の定義を「妊娠28週から出産後7日未満までの期間」から「妊娠22週から出生後7日未満までの期間」に変更した。定義上の周生期開始時期が6週早められたのは医療技術進歩により「妊娠22週前後での出産（体重500g前後）でも児を適切な医療管理下に置くと生育する例が少なからず報告されるようになった」とことと関係する。例えば1960年代に非侵襲的に胎児健康度を評価するための胎児心拍数（FHR）モニタリングが広がり、さらに同時期近代的な麻酔法により帝王切開術が安全に行われるようになって、1995年頃までには新生児仮死をほとんど防ぐことができるようになっていた。これに先立つ1971年米国大統領Richard M Nixonは米国での知的障害の発生を2000年までの30年間で半減させることを国家的目標とした。この30年間で胎児の周生期死亡率は確かに劇的に低下したが、当初の期待に反し周生期脳障害の発生頻度は減少しなかった。医療技術の進歩は以前なら死亡していた児を多く生存に導いたが、その児を周生期脳障害が無い健康状態まで導くほどには医療技術は進歩していないことを意味する。

19世紀の英国医師William John Little（1810-1894）が分娩時の異常事態（早産や難産）と周生期脳障害に関係があることを初めて突き止めたが、やや勇み足をして分娩時の異常事態が周生期脳障害の原因であるとまで考えてしまった。実際「事象Aと事象Bの併発頻度が多く、事象Aに続いて事象Bが起これば事象Aは事象Bの原因である」というのは論理学上言い過ぎである。例えば真の原因Xが互いに直接因果のない事象A、事象Bをこの順番にひき起こすと仮定すると、事象Aと事象Bは併発するが事象Aを消しても事象Bが消えるとは限らないか

らである。Little医師の論理性不十分な通念は以後100年以上医師の間にも残った。

確かに周生期には周生期以前の妊娠時期に比べて母子ともに突発的な緊急事態がおこりやすい。周生期に到達し大きくなった胎児が母体の臓器機能にさまざまな負荷をかけているし、新技術を使わないと出産前に「胎児は見えない」ので分娩時の異常事態が周生期脳障害の主な原因だという誤解が19世紀に生まれたのも無理からぬ事であった。しかし医療技術が進みFHRと帝王切開でほぼ完全に低酸素を回避したように見えた多くの胎児にも周生期脳障害が発生しつづけたことからようやく医師たちは「周生期脳障害の多くは周生期よりずっと前に決まっている」ことに気付くようになったのである。その後、胎児を無侵襲で観察することができる超音波検査も高画質化し妊娠早期に胎児の異常形態が検出できるようになった。またCraig Venter（1946-）による健康人のヒトゲノム解読完了を皮切りに安価で高速度の次世代シーケンスが周生期脳障害患者や羊水ゲノム解析に応用され始めると、実際「周生期脳障害になるか否かは周生期よりずっと前に決まっている」ことを示す証拠がさらに多く見つかるようになった。

周生期学部には平成29年3月東雄二郎部長が定年退職され平成29年度から新部長（浅井）が着任した。以上のような歴史的背景を踏まえて、周生期学部では新部長（浅井）着任前から低酸素など環境要因の研究と共に遺伝的要因の研究を遺伝子組換えマウス等を用いて行ってきた。

新部長は周生期脳障害のうち特にてんかんに関する新規知見を発信できるよう組織作りを進めている。時田義人主任研究員は、愛知学院大学歯学部との共同研究で遺伝的要因による歯の本数の異常以外に知的障害児の次世代シーケンスによる家系解析を行っている。高木豪主任研究員は、基軸転写因子CBP遺伝子異常によるRubinstein-Taybi syndromeを*de novo*変異型モデルマウスを用いて解析している。平成29年10月着任した飯田真智子研究員はGirdinノックアウトマウスを用いたてんかん原理研究の準備をしている。客員研究者である東雄二郎元部長は転写制御因子Zeb1/ δ EF1の下垂体形成過程における機能解析を行っている。同じく客員研究者である中西圭子医師は新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）に対する臍帯血幹細胞を用いて治療する研究を行っている。平成30年度は4月からは電気生理技術を持った田中基樹研究員が着任しててんかん原理研究と脳虚血モデル動物の神経ステロイドによる治療研究を行う予定である。

外部研究資金は、文部科学省科学研究費補助金の基盤研究（B）1件、基盤研究（C）2件の研究助成を受けた。

WNT シグナルの異常による遺伝病の病態解析

町田純一朗¹、時田義人

WNT は分泌性の糖タンパク質であり、相同性の高い 19 種類の分子により構成される分子ファミリーを形成する。WNT の作用機序は 7 回膜貫通型受容体 Frizzled と共役受容体として機能する 1 回膜貫通型受容体 LRP5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6) と結合し、 β -カテニン経路や planar cell polarity (PCP) 経路、カルシウム経路などの細胞内シグナル経路を活性化させることが知られている。これまでの研究から Wnt/ β -カテニン経路に関与する遺伝子の変異は、自閉症や知的障害、四肢の形成異常や外胚葉の形成不全、また骨代謝、脂質代謝など多くの遺伝病の発症に関わることが報告されている。その WNT ファミリーに属する WNT10A 遺伝子のホモ変異は遺伝病である外胚葉異形性症の原因の一つとなる。またヘテロ変異では症状の軽い外胚葉異形性症の一部の病態を示し、一般には永久歯の本数の減少のみが観察される。

そこで本年度は愛知学院大学歯学部と協力し、WNT ファミリーの一員である WNT10A の変異解析を行った。愛知県内に在住の 4 本以上の永久歯を先天的に欠損した患者 50 名の解析を行い、約 25% の症例で WNT10A 遺伝子にアミノ酸置換を伴う塩基置換をみいだした。これらの症例は、広範囲な外胚葉系の形成不全を特徴とする無汗性・低汗性外胚葉異形性症の保因者である可能性が高いと考えられるが、さらなる詳細な解析が必要である。

¹愛知学院大学・歯

症候群型の重度知的障害、ルービンシュタイン・テイビ症候群の *de novo* 変異型モデルマウスの作製とその行動学的解析

高木 豪、石井俊輔¹

症候群型の重度知的障害の一つであるルービンシュタイン・テイビ症候群は、ヒストンアセチルトランスフェラーゼをコードする CBP 遺伝子の *de novo* の常染色体優性変異により生じる。これまで、そのモデルマウスである Cbp ヘテロ変異マウスは純系の遺伝背景では系統維持が難しいことが報告されていた。しかし、薬効の評価をモデルマウスを使って正確に行うには、純系の遺伝背景のモデルマウスが不可欠である。そこで、ルービンシュタイン・テイビ症候群が *de novo* の変異のより生じることに着目し、同様に純系の C57BL6 遺伝背景の *de novo* 変異型の Cbp ヘテロ変異マウスを作製した。Protamine Cre Tg を用いて精子において Cbp 遺伝子変異を導入するシステムにより作製した Cbp ヘテロ変異マウスの多くは成長遅延のため離乳前後までに死亡したが、離乳前か

ら柔らかい餌を与える工夫をすることによりかなりの数の成獣の Cbp ヘテロ変異マウスを得ることができた。この変異マウスが実際にルービンシュタイン・テイビ症候群に関連する症状を示すか検討するために、本年度は行動解析を行った。その結果、この変異マウスは自発行動活性の低下、運動学習能力の低下などの症候群に関連する表現型を示すことが明らかになった。今後は、引き続き行動解析を行い、本モデルマウスが既存のモデルマウスよりルービンシュタイン・テイビ症候群モデルマウスとしてより適切であるかどうか検討を行う予定である。

¹理研

研究業績

原著論文

- Hagihara H¹, Catts VS², Katayama Y³, Shoji H¹, Takagi T, Huang FL⁴, Nakao A¹, Mori Y⁵, Huang KP⁴, Ishii S⁶, Graef IA⁷, Nakayama KI³, Weickert SC², Miyakawa T¹ (¹Fujita Health Univ, ²Univ New South Wales, ³Kyusyu Univ, ⁴Kyoto Univ, ⁵NIH, ⁶RIKEN, ⁷Stanford Univ): Decreased Brain pH as a Shared Endophenotype of Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology* 43:459-468, 2018.
- Nakao A¹, Miyazaki N², Ohira K³, Hagihara H¹, Takagi T, Usuda N¹, Ishii S⁴, Murata K², Miyakawa T¹ (¹Fujita Health Univ, ²NIPS, ³Mukogawa Women's Univ, ⁴RIKEN): Immature morphological properties in subcellular-scale structures in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice: a model for schizophrenia and intellectual disability. *Mol Brain* 10:60, 2017.
- Zhang R¹, Asai M, Mahoney CE¹, Joachim M¹, Shen Y¹, Gunner G¹, Majzoub JA¹ (¹Harvard Med Sch): Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice. *Mol Psychiatry* 22:733-744, 2017.
- Kuga D¹, Ushida K¹, Mii S¹, Enomoto A¹, Asai N¹, Nagino M¹, Takahashi M¹, Asai M (¹Nagoya Univ): Tyrosine Phosphorylation of an Actin-Binding Protein Girdin Specifically Marks Tuft Cells in Human and Mouse Gut. *J Histochem Cytochem* 65:347-366, 2017.
- Weng L¹, Han YP¹, Enomoto A¹, Kitaura Y¹, Nagamori S², Kanai Y³, Asai N¹, An J¹, Takagishi M¹, Asai M, Mii S¹, Masuko T⁴, Shimomura Y¹, Takahashi M¹ (¹Nagoya Univ, ²Nara Medical Univ, ³Osaka Univ, ⁴Kindai Univ): Negative regulation of amino

- acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex. *PLoS Biol* 16:e2005090, 2018.
- Mizutani Y, Kuga D¹, Iida M, Ushida K², Takagi T, Tokita Y, Takahashi M², Asai M (¹Anjo Kosei Hosp ²Nagoya Univ): Use of Anti-phospho-girdin Antibodies to Visualize Intestinal Tuft Cells in Free-Floating Mouse Jejunum Cryosections. *J Vis Exp* 21:133, 2018.
- Saito K, Takahashi K¹, Huang B², Asahara M³, Kiso H¹, Togo Y¹, Tsukamoto H¹, Mishima S¹, Nagata M⁴, Iida M, Tokita Y, Asai M, Shimizu A¹, Komori T⁵, Harada H⁶, MacDougall M⁷, Sugai M⁸, Bessho K¹ (¹Kyoto Univ, ²Charles Sturt Univ, ³Aichi Gakuin Univ, ⁴Niigata Univ, ⁵Nagasaki Univ, ⁶Iwate Med Univ, ⁷Univ of British Columbia, ⁸Univ of Fukui): Loss of Stemness, EMT, and Supernumerary Tooth Formation in *Cebpb*(-/-)*Runx2*(+/-)Murine Incisors. *Sci Rep* 8:5169, 2018.
- Machida J¹, Goto H¹, Tatematsu T¹, Shibata A², Miyachi H¹, Takahashi K³, Izumi H⁴, Nakayama A, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Ogaki Municipal Hosp, ³Kyoto Univ, ⁴Univ of Occupational and Environmental Health): WNT10A variants isolated from Japanese patients with congenital tooth agenesis. *Hum Genome Var* 4:17047, 2017.
- Li X¹, Ohgami N¹, Omata Y¹, Yajima I¹, Iida M, Oshino R¹, Ohnuma S¹, Ahsan N², Akhand AA², Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Univ Dhaka): Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12-29 years and in young mice. *Sci Rep* 7:6844, 2017.
- Kumasaka MY¹, Yajima I¹, Ohgami N¹, Ninomiya H¹, Iida M, Li X¹, Oshino R¹, Tanihata H¹, Yoshinaga M¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ): Manganese-Mediated Decrease in Levels of c-RET and Tyrosine Hydroxylase Expression In Vitro. *Neurotox Res* 32:661-670, 2017.
- Yajima I¹, Kumasaka MY¹, Iida M, Oshino R¹, Tanihata H¹, Hossain AA¹, Ohgami N¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ): Arsenic-mediated hyperpigmentation in skin via NF-kappa B/endothelin-1 signaling in an originally developed hairless mouse model. *Arch Toxicol* 91:3507-3516, 2017.
- Yajima I¹, Ahsan N², Akhand AA², Yoshinaga M¹, Ohgami N¹, Iida M, Oshino R¹, Naito M¹, Wakai K¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Univ Dhaka): Arsenic levels in cutaneous appendicular organs are correlated with digitally evaluated hyperpigmented skin of the forehead but not the sole in Bangladesh residents. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 28:64-68, 2018.
- Ninomiya H¹, Ohgami N¹, Oshino R¹, Kato M², Ohgami K¹, Li X¹, Shen D¹, Iida M, Yajima I¹, Angelidis CE³, Adachi H⁴, Katsuno M¹, Sobue G¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Nagoya Inst of Tech, ³Univ Ioannina, ⁴Univ Occupational and Environmental Health Sch Med): Increased expression level of Hsp70 in the inner ears of mice by exposure to low frequency noise. *Hear Res* 363:49-54, 2018.
- Yoshinaga M¹, Ninomiya H¹, Al Hossain MMA¹, Sudo M¹, Akhand AA², Ahsan N², Alim MA³, Khalequzzaman M⁴, Iida M, Yajima I¹, Ohgami N¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Univ Dhaka, ³Directorate General of Health Services, ⁴Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ): A comprehensive study including monitoring, assessment of health effects and development of a remediation method for chromium pollution. *Chemosphere* 201:667-675, 2018.

学会発表

- Hagihara H¹, Catts V², Katayama Y³, Takagi T, Huang FL⁴, Huang KP⁴, Ishii S⁵, Graef IA⁶, Crabtree GR⁶, Nakayama K³, Weickert CS², Miyakawa T¹ (¹Fujita Health Univ, ²Univ New South Wales, ³Kyusyu Univ, NIH, ⁵RIKEN, ⁶Stanford Univ): Lower brain pH as a shared endophenotype of psychiatric disorders. 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Bali, Indonesia) 2017.4.29.
- 萩原英雄¹, Vibeke S Catts², 片山雄太³, 高木 豪, Freesia L Huang⁴, Kuo-Ping Huang⁴, 石井俊輔⁵, Isabella A Graef⁶, Gerald R Crabtree⁶, 中山敬一³, Cynthia Shannon Weickert², 宮川 剛¹ (藤田保健衛生大, ²Univ of New South Wales, ³九州大, ⁴NIH, ⁵理研, ⁶Stanford University): Lower brain pH as a shared endophenotype of psychotic disorders. 日本神経科学大会 (東京) 2017.7.22.
- Goto H¹, Kimura M¹, Nakashima M², Tsuchida N³, Machida J⁴, Tatematsu T¹, Miyachi H¹, Takahashi K⁵, Izumi H⁶, Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K¹, Matsumoto N³, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Hamamatsu Univ Sch Med, ³Yokohama City Univ, ⁴Toyota Mem Hosp, ⁵Kyoto Univ, ⁶Univ Occ Environ Health): Novel frame-shift mutation in the extracellular domain of WNT coreceptor, low-density lipoprotein receptor-related protein 6 in a Japanese family

with autosomal dominant oligodontia and early onset metabolic syndrome. Annual meeting of American society of human genetics 2017. (Orland) 2017. 10. 18.

Hagihara H¹, Catts VS², Katayama Y³, Takagi T, Huang FL⁴, Huang KP⁴, Ishii S⁵, Graef IA⁶, Crabtree GR⁶, Nakayama KI³, Weickert CS², Miyakawa T¹ (¹Fujita Health Univ, ²Univ New South Wales, ³Kyusyu Univ, ⁴NIH, ⁵RIKEN, ⁶Stanford Univ): Lower brain pH as a shared endophenotype of psychotic disorder. Neuroscience 2017 (Washington DC) 2017. 11. 15.

Asai M, Takagi T, Mizutani Y, Tokita Y: Drastic loss of Parvalbumin-positive neurons in monogenic MTL⁺HS mice with sleep epilepsy. AES annual meeting 2017 (Washington DC) 2017. 12. 2.

高木 豪, 石井俊輔¹, 浅井真人 (¹理研): De novo 変異型 Rubinstein-Taybi Syndrome モデルマウスの作製. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 (神戸) 2017. 12. 8.

Asai M: Visualization of intestinal tuft cells using free-floating mouse jejunum cryosections and anti-phospho-Girdin antibodies at tyrosine-1798. The 10th NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2018. 2. 16.

Takagi T: Stable and efficient method for producing neurodevelopmental disorder model mouse with autosomal dominant mutation. The 10th NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2018. 2. 16.

Iida M: Different biological effects by a constant-dose UV irradiation with different intensities and exposure times. The 10th NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2018. 2. 16.

飯田真智子: 皮膚メラニンの機能. (公財) 科学技術交流財団 第3回メラニン機能科学研究会 (名古屋) 2018. 2. 23.

講演など

浅井真人: F-actin 結合蛋白 Girdin 喪失はマウスで海馬硬化と強直間代発作を必発させる. 第26回海馬と高次脳機能学会 (名古屋) 2017. 9. 30.

浅井真人: 海馬硬化とてんかん大発作を必発するマウス. 第64回脳の医学・生物学研究会 (名古屋) 2018. 1. 20.

その他の研究活動

地域活動

浅井真人: 愛知三の丸クリニック糖尿病内分泌内科外来
2017. 4. 1. ~2018. 3. 31.

教育活動

時田義人: 顎顔面外科学・先天異常 (愛知学院大歯学部)
2017. 4. 1. ~2018. 3. 31.

4. 神経制御学部

研究の概況

永田 浩一

神経制御学部では、知的障害 (ID)、自閉性疾患 (ASD) および乳幼児てんかんの病態形成メカニズムを分子から個体レベルで包括的に解明する研究を行っている。本年度も引き続いて、“発達障害の病因・病態分子解析バッテリー”を駆使した *in vivo* と *in vitro* 解析を遂行した。具体的には、マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて研究対象遺伝子の発現を抑制・促進し、大脳皮質発生期の神経細胞移動、軸索伸長、樹状突起網形成、細胞周期、海馬歯状回顆粒細胞の形態形成を *ex vivo* で観察すると共に、初代培養海馬神経細胞を用いたシナプス形態、生化学・分子細胞生物学的解析を行った。神経細胞の局在・形態異常が観察された場合には、ライブイメージ観察で詳細に解析し、さらに、行動解析や電気生理学的解析も行った。私共の強みは、分子からマウス個体まで、一連の実験を包括的に完結できる点にある。この解析バッテリーを主軸に共同研究を効果的に運用し、ID、ASD および乳幼児てんかんの病態関連分子に関する具体的な研究成果を挙げることで臨床との連携を推進した。

発達障害の多くは染色体や遺伝子の異常が原因となっており、ASD や ID および乳幼児てんかんに関連する遺伝子の多くは、大脳皮質構築やシナプス形成・機能において重要な役割を果たす。本年度も私共は、小児神経・発達障害の臨床への積極的な貢献を目指して、コロニー中央病院、横浜市立大学、自治医科大学小児科、名古屋大学精神科、名古屋市立大学小児科などとの共同研究を推進した。これらの機関から提供された遺伝子解析情報を基に、種々の病態関連遺伝子の分子機能解析を遂行した。本年度の成果としては、ASD の病態関連遺伝子 FBLIM1 および中央病院で見出された West 症候群の新規原因遺伝子 PHACTR1 の組織学的解析に関して得られた知見を原著論文として発表した。一方、PHACTR1 や ID の原因遺伝子 MED13L の病態形成メカニズムの一端を解明し、学会発表を行った。現在、私共の有するライブイメージ解析技術の高さは多くの学術機関で高く評価されており、東京医科歯科大学、大阪大学、神戸学院大学などとの共同研究を行った。

臨床部門との共同研究と並行して、文献ベースで報告されている発達障害病態関連遺伝子の解析も行った。MUNC18-1 はシナプスにおける神経伝達物質の放出に関与するが、種々の発達障害との関連が確認される分子である。本年度は MUNC18-1 の遺伝子変異が神経発達障害を引き起こす分子機能の一端を解析し、原著論文として報告した。この研究により、MUNC18-1 が大脳皮質の

発達過程で果たす役割、および、その遺伝子異常による発達障害の病態メカニズムの一端が明らかになった。また、神戸学院大学との共同研究で進行性ミオクロオスス てんかん原因遺伝子 PRDM 8 の機能を論文報告した。

一方、発達障害の研究をより一層推進するために、大脳皮質形成メカニズムの解明や新規の実験技術の構築・導入にも力を注いだ。ヒトの脳発生過程ではマウスと比較して莫大な数の神経細胞が産生され、ヒトの高度な精神活動の基礎を形成する。その仕組みの理解は、発達障害の発症機序を理解する上で重要である。昨年度までに、ヒトで Jag1 遺伝子の発現強度が亢進したことにより、巨大脳が獲得された可能性を見出した。本年度は引き続きその種差を生じる転写調節領域の探索を行い、第 1 イントロン内の配列が重要であることを明らかにした。近年、グリア細胞の一種であるアストロサイトが高次脳機能に積極的に関与する事実が次々と明らかにされ、発達障害発症機序との関連が提唱されている。昨年度までにアストロサイト前駆細胞が血管に沿って移動することを観察し、これには 2 つの遺伝子が関わることを見出した。本年度はこれら 2 つの遺伝子の働きを解析し、両者が協調的に働くことを明らかにした。また近年その有用性が注目される CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を子宮内電気穿孔法に応用する方法をさらに最適化し、遺伝子機能解析を効率よく行うための基盤作りを進めた。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 B 1 件、基盤研究 C 3 件、若手研究 B 2 件、学術振興会特別研究員研究費 1 件)、医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業、および民間より 2 件の助成を受けた。

新規 West 症候群原因遺伝子 PHACTR1 の病態形成メカニズムの解明

浜田奈々子、大萱俊介¹、中島光子²、西條琢磨³、岩本郁子、才津浩智²、加藤光広⁴、靱山俊彦³、松本直通²、永田浩一

当中央病院と昭和大学で、West 症候群の患者から PHACTR1 遺伝子においてアミノ酸置換を伴う 2 種類の *de novo* 変異が見出された。PHACTR1 はアクチンおよび脱リン酸化酵素 (PP1) と結合する蛋白質で、シナプス機能や樹状突起・軸索の形態維持に関与すると考えられている。今回見出された PHACTR1 変異はいずれもアクチン結合領域に位置しており、アクチンとの相互作用の異常が発症に関与していると考えられる。しかし、大脳発達における PHACTR1 の生理機能も、遺伝子変異がもたらすてんかん、知的障害の病態メカニズムも全く不明である。そこで我々は、PHACTR1 の大脳皮質形成における機能解明に着手した。

免疫沈降法により、患者から見出されたいずれの変異蛋白質においてもアクチン結合能の減弱が観察された。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて *Phactr1* の発現抑制、患者由来の変異蛋白質過剰発現を行ったところ、いずれにおいても神経細胞移動が著しく障害された。移動中のニューロンにおいて、先導突起が枝分かれる形態異常が観察されたことから、形態異常が移動障害の原因であると示唆された。また樹状突起の発達も強く抑制され、この障害は成熟ニューロンでも観察された。電気生理学的解析により、*Phactr1* を発現抑制したマウス大脳皮質神経細胞は正常な活動電位が発生しにくくなっていることが明らかとなった。本研究で観察された異常が West 症候群の背景となっている可能性が示唆された。

¹中央病院、²横浜市大・医、³慈恵医大、⁴昭和医大

MYCN 遺伝子変異がもたらす巨脳化メカニズムの解明

浜田奈々子、加藤耕治¹、岩本郁子、齋藤伸治¹、永田浩一

名古屋市にて、巨脳症患者（知的障害、脳梁低形成、多指を伴う）より *MYCN* 遺伝子の *de novo* のミスセンス変異（1 アミノ酸置換）が見出された。*MYCN* はがん原遺伝子の一つで、神経芽腫においてコピー数が増幅していることが良く知られているが、脳の肥大化についての知見はこれまで全くない。今回見出された変異部位は、これまでの研究から、*MYCN* のタンパク質安定性に関わる部位とされており、巨脳形成に関与することが強く示唆された。そこで *MYCN* 遺伝子変異がもたらす巨脳化メカニズムの解明を目指し、*MYCN* 遺伝子変異がタンパク質安定性や細胞分裂、大脳皮質形成に及ぼす影響を解析した。

MYCN の発現量を、胎生 13 日目から生後 30 日までのマウス大脳で比較すると、胎生 13 日目に最も高く、その後徐々に減少し、生後 15 日では発現が見られなくなった。これは細胞分裂の時期と一致しており、*MYCN* が主として細胞分裂期に機能していることが示唆された。今回見出された変異はタンパク質安定性に関わる部位であるため、神経幹細胞で変異タンパク質を発現させ、野生型との発現量を比較したところ、変異タンパク質は野生型に比べ安定で、分解を促進する *Fbw7* による影響を受けにくくなっていることが分かった。また変異体導入細胞では *MYCN* の標的遺伝子である *Cyclin D1*、*Cyclin D2* の発現が野生型に比べ上昇していたことから、細胞分裂を正に制御していることが示唆された。さらに変異 *MYCN* を導入した胎児期マウスの脳室下帯において、*basal progenitor cell* が増加していたことから、変異により、*MYCN* タンパク質が安定的に高発現し、これにより細胞分裂が亢進することにより、脳の肥大化が起

ることが示唆された。

¹名古屋市大・医

ヒト特有の神経細胞産生様式と *Jag1* 遺伝子との関連

田畑秀典、八谷剛史¹、榊原康文¹、下田耕治²、林 周宏²、永田浩一、仲嶋一範²

ヒトは進化過程において巨大な脳を獲得し、高度な社会性や言語能力、精神活動を可能にした。大脳皮質を構成する神経細胞は脳室に面する脳室帯、もしくはそれに隣接した脳室下帯から産生される。ヒトを含めた霊長類の発生過程においては特に脳室下帯が著しく発達し、神経細胞の圧倒的な産生を可能にしている。またその変調は知的障害を伴う発達障害の原因となることが予想されている。我々は脳室下帯発達に関わる遺伝子として *Jag1* を同定した。*Jag1* はマウスでは脳室下帯にまばらにしか発現しないが、霊長類では密に強く発現する。*Jag1* は細胞膜上に提示されるリガンドとして働き、隣接する細胞に作用して未分化性を維持させることから、この発現強度の違いが、脳室下帯発達の種差をもたらすことが示唆された。ヒトおよびマウス *Jag1* 遺伝子の転写調節領域（転写開始点上流約 5kbp、下流約 1.5kbp）を単離し、転写活性を測定したところ、確かにヒトの配列はマウスのものよりも高いことが示された。そこで慶應義塾大学医学部との共同研究で、このヒト転写調節領域でマウス *Jag1* を発現するトランスジェニックマウスを作成した。現在、このマウスの脳組織構築の変化を解析中である。また、種間の *Jag1* 発現強度の違いを規定する領域を探索し、下流域の第 1 イントロン?第 2 エクソンにマウスで発現を低く保つための配列が存在することが示唆された。この領域の進化的意義と高次脳機能獲得の分子基盤についてさらに解析を進める。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

大脳皮質グリア前駆細胞の移動様式

田畑秀典、佐々木恵¹、稲熊 裕、伊東秀記、林 周宏¹、竹林浩秀²、依馬正次³、池田一裕⁴、永田浩一、仲嶋一範¹

アストロサイトは脳内に最も豊富に存在する細胞であり、神経細胞の支持細胞とみなされてきたが、最近の研究により、シナプス伝達の調節やシナプス形成過程にも積極的に関わるということが知られるようになり、その発生機構の解明が精神疾患を理解する上で不可欠となってきた。大脳皮質発生過程において、アストロサイトは神経細胞と同様に脳室帯で産生され、脳表面側へと移動するが、我々は移動過程のアストロサイト前駆細胞が方向

を頻繁に変えながら速い速度で移動することを観察した。またこれらの細胞は大脳皮質に向かう途中で頻繁に血管を足場として移動することを観察した。阻害剤を用いたスクリーニングの結果、この血管に沿った移動にはケモカイン受容体として知られる CXCR4 が関与することが示唆された。そこでゲノム編集技術を子宮内電気穿孔法に取り入れ、CXCR4 の脳内ノックアウトを試みた。その結果、遺伝子導入された細胞での内在性 CXCR4 の発現低下、血管上を移動する距離の短縮、皮質表層に配置する割合の低下が観察された。さらに同じ CXCL12 をリガンドとする CXCR7 も同様の働きを持ち、CXCR4 と CXCR7 の同時ゲノム編集により、さらに表現型が重篤になることが観察された。以上の観察により、アストロサイト前駆細胞の配置における血管をガイドとした移動の重要性が示唆された。

¹慶應大、²新潟大、³滋賀医科大、⁴生理学研究所

X連鎖知的障害関連分子 CNK2 の性状機能解析

伊東秀記、森下理香、永田浩一

X連鎖知的障害は、X染色体上の遺伝子の変異による知的障害の総称で、脆弱性X症候群やレット症候群などがよく知られている。CNK2 (CNKSR2, KSR2, MAGUIN) は、X連鎖知的障害との関連が指摘されているスキヤホールド分子であるが、その神経系における性状機能については不明な点が多い。そこで、今年度は、CNK2 の神経系組織における性状機能解析を行った。胎生期から生後発達期のマウス脳における CNK2 の発現をウェスタンブロットにより解析したところ、生後直後から8日ごろまで増加し、その後減少することがわかった。また、免疫組織染色を行ったところ、生後直後から7日のマウス脳では、大脳皮質や海馬の神経細胞の核、細胞体に強く発現が見られていたが、生後30日では、細胞質で弱く発現していた。一方、子宮内胎仔脳遺伝子導入法により CNK2 の発現を抑制すると、大脳皮質神経細胞の移動障害が見られた。また、*in vivo* エレクトロポレーション法により新生仔マウス脳の CNK2 の発現を抑制すると、海馬歯状回顆粒細胞の移動障害が見られた。これらのことから、CNK2 は、胎生期から生後発達期の大脳皮質および海馬の発達において重要な役割を果たしていると考えられた。

時計遺伝子 Per3 の大脳皮質形成における機能解明

野田万理子、岩本郁子、水野 誠、田畑秀典、山形崇倫¹、永田浩一

大脳皮質発達障害を病態とする自閉性障害 (ASD) 患者の半数以上に睡眠障害が認められている。我々は自治医大と共同研究で ASD 患者の遺伝子解析を行った中で、

複数の時計遺伝子にミスセンス変異があることを報告しており、中でも Per3 で見られた変異 (p. R366Q) は3種の *in silico* 解析において ASD の病態形成に寄与することが確実視されている。そこで本研究では Per3 の遺伝子異常による大脳皮質形成への影響を明らかにすることを目的とした。

まず、子宮内胎仔電気穿孔法を用い、RNAi による Per3 発現抑制を行なったところ、大脳皮質興奮性神経細胞の配置異常、神経細胞成熟阻害が見られた。この表現型は RNAi 抵抗性 Per3 蛋白質の共発現により回復した。一方で、変異型 Per3 蛋白安定性を培養皮質神経細胞で解析したところ、野生型と比べて安定性が著しく損なわれていた。ノックダウン・マウス行動実験により、能動回避学習の習得が有意に遅延することが明らかとなった。

以上のことから、Per3 は大脳皮質形成過程の興奮性神経細胞の移動やシナプスネットワーク形成に重要な役割を果たし、さらに Per3 の機能喪失型変異 (p. R366Q) によって ASD の病態が引き起こされる可能性が示された。

¹自治医大

疾患 iPS または疾患 iPS 由来 NPC のマウス胎仔脳への移植による脳形成過程への影響

野田万理子、下島圭子¹、平田克弥²、山本俊至¹、北畠康司²、永田浩一

自閉性障害 (ASD) は先天性の疾患とされているが、ASD を始めとした発達障害患者で多く見られる染色体構造異常 (染色体の重複や欠失など) を有した細胞が、*in vivo* で神経細胞の発生・成熟過程でどのように振る舞うのか、についてはこれまでほとんど明らかにされてこなかった。そこで本研究では、発達障害患者より樹立した疾患 iPS 細胞またはそこから分化させた NPC を用いて、マウス胎仔脳への細胞移植を行い、脳組織発達過程における細胞の遊走能や成熟度への影響を検討した。

それぞれ異なる蛍光色素で標識した正常コントロール細胞と疾患細胞を等量混合し、マイクロガスインプクターを用いて E16 マウス胎仔脳実質への細胞移植を行った。生後8日目のマウス大脳皮質を解析したところ、移植した細胞塊が確認され、そこから移動を開始した細胞も観察された。一つの細胞塊の中では、コントロールと疾患細胞は排他的に存在していた。大脳皮質や海馬などの脳実質内に移動した細胞は、疾患細胞がコントロールの場合と比較して遊走能や成熟度が低い傾向が見られた。今後は、さらに移植の技術改良と高効率化を図り、E14 以前のマウス胎児を用いた移植系の確立も行う。移植する細胞数、移植時期、移植部位、評価日程などのパラメータを変えて詳細な検討を行っていきたい。

¹東京女子医大、²大阪大・医

脳発達段階における mARHGEF9 の免疫組織学的解析

茨木京子、水野 誠、伊東秀記、岩本郁子、田畑秀典、原 明¹、永田浩一

ARHGEF9 (別名、Collybistin)は Rho family GTPases に対するグアニンヌクレオチド交換因子である。ARHGEF9 の変異はてんかんや知的障害などの発達障害と関わっていることが報告されているが、脳発達段階における ARHGEF9 の局在についてはまだ詳細な解析がされていない。そこで本研究では発達段階の脳における mARHGEF9 の局在を明らかにするために、mARHGEF9 蛋白に対するウサギポリクローナル抗体を作製した。作製したポリクローナル抗体は、COS7 細胞に過剰発現した mARHGEF9 蛋白を特異的に認識した。ウェスタンブロット解析により mARHGEF9 はマウス中枢神経系を含む広い組織領域で発現し、発達段階の脳においては胎生期により高い発現が認められた。これら組織では、報告されている mARHGEF9 アイソフォームより高い分子量のバンドを認識していた。免疫組織学的解析では、大脳皮質、海馬、小脳の発達段階に応じた発現局在の変化が認められた。これらの結果により mARHGEF9 は脳の発達段階で高い発現を示しており、脳発達過程に重要な役割を果たしていることが示唆された。抗体の特異性も含め今後詳細に検討していく予定である。

¹岐阜大・医

研究業績

著書・総説

Ito H, Morishita R, Nagata K: Autism spectrum disorder-associated genes and the development of dentate granule cells. *Med Mol Morphol* 50:123-9, 2017.

原著論文

Honda A¹, Ito Y¹, Takahashi-Niki K¹, Matsushita N², Nozumi M¹, Tabata H, Takeuchi K^{1,2}, Igarashi M¹ (¹Niigata Univ, ²Aichi Med Univ): Extracellular Signals Induce Glycoprotein M6a Clustering of Lipid Rafts and Associated Signaling Molecules. *J Neurosci* 37:4046-64, 2017.

Hamada N, Iwamoto I, Tabata H, Nagata K: MUNC18-1 gene abnormalities are involved in neurodevelopmental disorders through defective cortical architecture during brain development. *Acta Neuropathol Comm* 5: 92, 2017.

Hamada N, Mizuno M¹, Tomita H¹, Iwamoto I, Hara A¹, Nagata K: (¹Gifu Univ) Expression analyses of Dusp22 (Dual-specificity phosphatase 22) in mouse tissues. *Med Mol Morphol* 418: 475-481, 2017.

Oshikawa M¹, Okada K¹, Tabata H, Nagata K-I, Ajioka I¹ (¹Tokyo Med and Dental Univ): Dnmt1-dependent Chk1 pathway suppression is protective against neuron division. *Development* 144:3303-3314, 2017.

Ito H, Mizuno M, Noguchi K¹, Morishita R, Iwamoto I, Hara A¹, Nagata K (¹Gifu Univ): Expression analyses of Phactr1 (phosphatase and actin regulator 1) during mouse brain development. *Neurosci Res* 128:50-57, 2018.

Ishizuka K¹, Tabata H, Ito H, Kushima I¹, Noda M, Yoshimi A¹, Usami M², Watanabe K³, Morikawa M¹, Uno Y¹, Okada T¹, Mori D¹, Aleksic B¹, Ozaki N¹, Nagata K-I (¹Nagoya Univ, ²Kohnodai Hosp, ³Hiroshima City Cent Child Health Dev): Possible involvement of a cell adhesion molecule, Migfilin, in brain development and pathogenesis of autism spectrum disorders. *J Neurosci Res* 96:789-802, 2018. (K. I. and H. T. are co-first authors)

Iwai R¹, Tabata H, Inoue M¹, Nomura K¹, Okamoto T², Ichihashi M², Nagata K, Mizutani K² (¹Doshisha Univ, ²Kobe Gakuin Univ): A Prdm8 target gene Ebf3 regulates multipolar-to-bipolar transition in migrating neocortical cells. *Biochem Biophys Res Comm* 495:388-394, 2018.

学会発表

Nagata K, Hamada N: Role of MUNC18-1 in brain development and involvement in early infantile epilepsies. Gordon Research Conference "Excitatory Synapses & Brain Function" (Les Diablerets, Switzerland) 2017. 5. 31.

Nagata K, Hamada N: Pathophysiological mechanism of MUNC18-1 mutations in early infantile epilepsies. 2017 ISN-ESN Meeting (Paris, France) 2017. 8. 21.

浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一: Munc18-1 plays an essential role for cortical neuron migration during brain development. 第60回日本神経化学会大会(仙台) 2017. 9. 8.

浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一: 大田原症候群の原因遺伝子 Munc18-1 (STXBP1) の皮質神経細胞移動における役割. 第49回日本臨床分子形態学会学術集

会 (岐阜) 2017. 9. 15.

伊東秀記, 野口 慶¹, 森下理香, 水野 誠, 岩本郁子, 原 明¹, 永田浩一 (岐阜大): 脳神経組織における PHACTR1 (Phosphatase and actin regulator 1) の性状解析. 第 49 回日本臨床分子形態学会学術集会 (岐阜) 2017. 9. 15.

田畑秀典: 子宮内電気穿孔法とライブイメージングを用いた大脳皮質発生機構の解析. 第 39 回神経組織培養研究会 (名古屋) 2017. 10. 7.

伊東秀記, 森下理香, 永田浩一: In vivo エレクトロポレーションによる海馬歯状回の生後発達の解析. 第 39 回神経組織培養研究会 (名古屋) 2017. 10. 7.

野田万理子, 下島圭子¹, 山本俊至¹, 永田浩一 (女子医大): 疾患 iPS 細胞のマウス胎仔脳への移植による脳形成過程への影響. 第 39 回神経組織培養研究会 (名古屋) 2017. 10. 7.

野田万理子, 永田浩一: 「小児疾患特異的 iPS 細胞による中枢神経系の in vivo モデルの確立」に向けて. AMED 疾患 iPS 拠点 II 小児難病拠点キックオフミーティング (大阪) 2017. 10. 18.

Nagata K, Hamada N, Tabata H: Implication of MUNC18-1-gene abnormalities in neurodevelopmental disorders. Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017. 11. 14.

浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一: Role of Munc18-1 in cortical neuron migration. 第 90 回日本生化学

Nagata K, Hamada N, Mizuno M: PHACTR1 mutations cause West syndrome through impaired interaction with actin cytoskeleton in cortical neurons. 49th Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry (Riverside, California) 2018. 3. 24.

田畑秀典: アストロサイト前駆細胞の移動過程における血管の役割. 第 2 回 Neuro-Vascular 研究会 (神戸) 2018. 3. 30.

講演など

Nagata K, Hamada N: Multidimensional approach toward understanding of autism and neurodevelopmental disorders; Analyses of causative genes for ASD with an analytical battery based on in utero electroporation technique. シンポジウム「自閉症・発達障害の病態解明への多面的アプローチ」. 第 60 回日本神経化学学会大会 (仙台) 2017. 9. 8.

伊東秀記, 森下理香, 永田浩一: 神経発達障害の病態メカニズムの解明を目指した分子形態学的解析. 第 49 回日本臨床分子形態学会学術集会 (岐阜) 2017. 9. 15.

Nagata K: Comprehensive analyses of causative

genes for ASD with in utero electroporation technique. International Symposium on Autism 2017 (Monash University, Malaysia) 2017. 10. 14.

田畑秀典: 哺乳類大脳皮質発生過程におけるアストロサイト前駆細胞の移動と血管化. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 ワークショップ (神戸) 2017. 12. 8.

永田浩一: 遺伝子異常に基づく発達障害の病態メカニズム解析: マウス子宮内電気穿孔法を用いた取り組み. 第 13 回東海小児遺伝カンファレンス (名古屋) 2018. 1. 20.

永田浩一: “in vivo/in vitro 解析バッテリー” を用いた発達障害の病態メカニズム研究. 第 25 回大阪母子医療センター 母と子のすこやか基金シンポジウム (大阪) 2018. 2. 16.

田畑秀典: Migration of astrocyte progenitors and its relationship with blood vessels in the developing cerebral cortex. 第 10 回 NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2018. 2. 16.

その他の研究活動

学術集会主催

永田浩一: 第 63 回脳の医学・生物学研究会 (名古屋) 2017. 7. 29.

永田浩一: 第 64 回脳の医学・生物学研究会 (名古屋) 2018. 1. 20.

海外活動

永田浩一: ゴードン研究会議「興奮性シナプスと脳機能」に出席・発表 (スイス) 2017. 5. 28. ~6. 2.

永田浩一: 欧州神経化学連合会議 2017 に出席・発表 (フランス) 2017. 8. 20. ~8. 24.

永田浩一: 国際自閉症シンポジウムに出席・講演 (マレーシア) 2018. 10. 14.

永田浩一: 北米神経科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国) 2017. 11. 11. ~11. 15.

永田浩一: 国際神経化学学会年會に出席・発表 (アメリカ合衆国) 2018. 3. 24. ~28.

教育活動

永田浩一：神経生化学（名古屋大学大学院医学研究科）

2017. 4. 1～2018. 3. 31.

永田浩一：脳の発達障害の克服を目指して；研究活動の一端。（産業医科大学大学院）

2017. 6. 8.

5. 病理学部

研究の概況

榎戸 靖

病理学部では、発達期に生じた脳組織傷害の病態解析、成立機構の解明ならびに、治療方法開発への研究成果の応用を目指し、人体病理学・実験病理学の観点から、形態学的手法、分子細胞生物学的手法、行動薬理学的手法などを組み合わせた研究をおこなっている。

これまで病理学部で行われてきた中枢神経系の変性メカニズムに関する研究は、発達障害研究所が平成27～30年度の重点研究課題としている「自閉症スペクトラム障害/自閉スペクトラム症」と「知的障害」に直接関連し、その研究成果は、心身の発達障害を理解し、障害のある子供や成人の生活の質（QOL）を向上させるための医療や療育の基盤を形成するものと考えている。

平成29年度は、これまで培ってきた脳神経繊維の髄鞘化メカニズムとその異常が惹起する発達期の脳白質障害に関する研究の流れを受け、中央病院ならびに名古屋市立大学、新潟大学、川崎医科大学、生理学研究所との共同研究により、ニーマン・ピック病C型（NPC）、クラッペ病（KD）、脳室周囲白質軟化症（PVL）、オリゴデンドロサイト（OL）系譜細胞の分化・ミエリン化をキーワードとする研究を前年度の成果を引き継ぐ形で進展させた。具体的には、（1）髄鞘形成不全および脱髄の分子病態解明を目指し、NPCならびにKDモデルマウスから単離したOL前駆細胞を用いた *in vitro* 解析をおこなうことで、Akt/mTOR シグナル低下がそれらの共通病態である可能性を示した。（2）KDマウスのOL前駆細胞からOLへの分化過程でみられる細胞内サイコシン（ガラクトシルスフィンゴシン）含量の変化を直接定量することで、スフィンゴリピドシスの病態仮説の一つである「サイコシン仮説」の検証をおこなった。（3）KDマウス脳では、脱髄に先立ってOL系譜細胞に分化異常が生じていることを証明することで、新たなKD病態仮説を提唱した。（4）時期特異的かつ選択的にOLを変性・脱落させることができるマウス（PLP-CreER;DT-Aマウス）を用い、発達期に生じる一過性の白質障害が、将来、てんかん様発作や突然死を引き起こす原因となる可能性を示した。

以上の成果は、世界的にみても殆ど研究が進んでいなかった、発達期の脳白質障害の成因及びその後続く脳機能障害の病態解明とその治療応用へとつながる貴重な手がかりとなることが期待される。これまで、新たな解析系の確立とその検証作業に多くの時間と労力を費やしてきたが、今後、知的障害や発達障害へとつながるOLの細胞病態に着目した独自の研究フィールドの開拓を目

指し、具体的な成果を上げていきたい。なお、（1）～（3）の成果の一部は、国際学術雑誌に投稿をおこなった。

1年間の動き

人事他：

平成29年度は、部長1名（発生障害部長が兼任）、室長1名、研究員3名（うち、吉崎嘉一研究員は6月1日付で東北大学大学院医学研究科より赴任）、実験補助員2名（遺伝学部と神経制御学部に配属された研究助手2名に夫々週1日研究支援を受けた）の体制で臨んだ。

外部研究機関との共同研究：

（1）名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学・道川 誠教授「代謝異常によって生じる脳発達障害の分子病態メカニズムの解析」

（2）新潟大学大学院医歯学総合研究科神経生物・解剖学分野・竹林浩秀教授「ニューロン-オリゴデンドロサイト相互作用の異常が惹起する脳発達異常の分子病態解析」

（3）川崎医科大学医学部・松田純子教授「疾患モデルマウスを用いた小児脱髄性白質障害の分子病態解析」

（4）米国コロラド大学医学部・Wendy Macklin 教授「髄鞘形成不全の分子病態解析とその治療応用」

研究助成金の獲得：

今年度は、日本学術振興会科学研究費補助金2件【基盤研究（C）代表1件、挑戦的萌芽研究 代表1件】、文部科学省科学研究費補助金1件【新学術領域研究：分担1件】、民間財団より1件の研究助成を受けて研究活動をおこなった。

リソソームの機能不全が惹起する発達期脳白質障害の分子病態解析

榎戸 靖、稲村直子

発達期に起こる脳神経細胞の軸索ミエリン化は、その後の脳構築や高次機能の発現に重要な役割を果たす一方、それらの異常が発達障害や知的障害、精神疾患の病因となる事が明らかとなり、そのメカニズムに多くの関心が集まりつつある。

本年度は、髄鞘形成不全ならびに脱髄をそれぞれ発達期に発症するニーマン・ピック病C型（NPC）とクラッペ病（KD）のモデルマウスから単離したオリゴデンドロサイト（OL）系譜細胞を初代培養し、*in vitro* の比較解析を行った。その結果、NPCマウスOLでは、U18666A処理した野性型マウスOLと同様、コレステロールの異常蓄積や分化異常が見られると同時に、Akt/mTOR

シグナルや OL 分化関連マイクロ RNA 発現の低下がみられた。次に、スフィンゴリピドーシスの病態仮説の一つとして研究分野をリードしてきた「サイコシン仮説」の検証を、KD マウス (twitcher マウス) OL を用いておこなった。その結果、細胞毒性物質であるサイコシンは、OL 前駆細胞の段階で既に有意な蓄積が見られ、発達に伴って増加していく様子が観察された。さらに NPC 同様、Akt/mTOR シグナルの低下が見られたことから、これがライソゾーム病における白質障害の共通病態である可能性が示唆された。

クラッペ病でみられる小児遺伝性白質障害の組織・形態学的解析

稲村直子、榎戸 靖

ライソゾーム病の一つであるクラッペ病 (KD) は、ミエリン脂質の一つであるガラクトセレブロシドの分解酵素、ガラクトセレブロシダーゼ (GALC) の欠損を病因とする遺伝性脱髄疾患であるが、その発症メカニズムは不明である。本年度は、KD モデルマウスである twitcher マウスを用い、発達期に見られる脱髄のメカニズムを *in vivo* ならびに *in vitro* で解析した。

KD マウス脳では、ミエリン形成が最も盛んとなる生後 3 週齢において、ミエリン密度の減少ならびにミエリン蛋白の発現低下が脱髄に先立って観察された。次にこれらの異常を細胞レベルで詳細に調べるため、twitcher マウス脳から単離した OL 前駆細胞 (OPC) を初代培養し、*in vitro* 解析した。甲状腺ホルモン (T3) で OPC を OL に分化誘導すると、野生型マウス OL は培養日数に従いミエリン膜を広げるのに対し、twitcher マウスの OL では、ミエリン膜の伸展が阻害され、細胞死が増加した。以上の結果は、GALC が OL の分化ならびにミエリン膜の維持に必須であることを意味している。また、これらの異常が OL の細胞内サイコシン濃度上昇と同様の経時的変化を示すことから、KD の一次的治療法の開発に向け、OL のサイコシン濃度低下を促進する薬剤の有効性が示唆された。

発達期のミエリン形成遅滞がもたらす脳機能障害の病態モデル動物の作成

稲村直子、吉崎嘉一、榎戸 靖

発達期のオリゴデンドロサイト (OL) の分化異常や変性脱落は、発達障害や知的障害、精神疾患などの病因となることが知られる。このことは、発達期の適切なミエリン形成が高次脳機能発現に必須なことを意味するが、そのメカニズムには不明な点が多い。我々は、タモキシフェン (TM) 投与により OL を選択的かつ発達期特異的

に変性・脱落させることが可能なマウス (PLP-CreER;DT-A マウス) を用い、発達期の一過的なミエリン形成の遅滞や脱落が、その後の脳発達にどのような変化をもたらすか解析を進めてきた。

OL が活発に髄鞘を形成し始める生後 10 日齢に TM を投与したマウスは、昨年報告した振戦を伴う歩行障害に加え、顕著な髄鞘形成不全の症状を示した。この表現型は、運動障害の回復と並行して投与 3~5 週間でコントロール群とほぼ同程度に回復した。興味深いことに、その後、投与マウスは正常マウス同様に発達するものの、生後 5 ヶ月を過ぎる頃から顕著なてんかん様発作を起こし、死亡した。この際、有意な体重減少は見られないことから、運動失調による採餌障害が死亡の原因ではないと考えられた。以上の結果は、発達期に生じたミエリン形成の“乱れ”は、一見、正常に回復したように見えても、将来にわたって心身障害の病原として記憶される可能性を示唆している。今後、PLP-CreER マウス脳で見られる神経炎症反応や発達障害・知的障害の行動テストバッテリー等の解析を進めていく。

出生後早期のミエリン脱落マウスの行動学的評価

吉崎嘉一、稲村直子、榎戸 靖

生後の発達期における脳神経細胞の髄鞘化は、その後の高次脳機能に重要な役割を果たし、その破綻は発達障害等の病因となることが示唆されている。しかしながら、その破綻時期と高次脳機能への影響についての関連性は明らかにされていない。本研究では、タモキシフェン (TM) 投与により時期特異的にオリゴデンドロサイト系譜細胞を脱落させることができるマウス (PLP-CreER;DT-A マウス) に母乳を通じて生後 3 日齢に TM 投与し、生後 1 ヶ月齢および 3 ヶ月齢において運動学習および情動行動、記憶に関連した行動解析を実施した。その結果、生後 1 ヶ月齢の PLP-DTA マウスは、コントロールマウスと比較して、ロータロッド試験における落下時間の遅延が認められた。この遅延は生後 3 ヶ月齢では認められなかった。同様に、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、マーブル試験においても有意な変化は確認できなかった。これらより、出産後早期のミエリン脱落は運動学習には影響するが、情動等の高次脳機能には影響しないことが示唆された。現在、生後 10 日齢に TM 投与したマウスについても同様の行動解析を実施し、ミエリン脱落による高次脳機能への影響について検討をおこなっている。

ラット脳室周囲白質軟化症モデルの組織学的シグナル解析

河内 全

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は出生前の炎症が引き金となって脳室周囲が脱落する疾患であり、ラット PVL モデルでは生後 3-5 日目に右頸動脈結紮及び低酸素 (H/I) 処理を施すことによって脳発達過程での髄鞘形成が阻害される。昨年度行った PVL の組織学的解析では他の組織透明化手法と比較して主に Scale-S による組織調製法が生後 15 日前後までのラット脳を効率良く透明化し、微細な形態を維持した状態での深部までの抗体染色による定量解析の点で優れていることを示した。しかし PVL で見られるオリゴデンドロサイト (OL) の分化異常がどのような分子機序で誘導されるかを明らかにするためには発達段階・創傷時の炎症関連分子の発現変化をプロファイリングする必要がある。ミクログリアの形質的性質を制御する幾つかの候補分子に絞って定量的 RT-PCR 法により H/I 処理 20 時間後における発現変化を解析した結果、神経変性時のグルタミン酸放出や食食に各々関わる xCT や CD36 転写産物が結紮側組織で減少する傾向がみられた。前者はモノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) 特異的阻害剤 JZL-184 処理によって、回復傾向が見られたが、後者は同様な阻害剤処理によっても発現に変化が認められなかった。種々の炎症関連分子の MAGL 阻害剤投与時の発現変化と組織透明化による OL の分化段階に応じた脳組織広域の髄鞘形成過程の比較定量化により、PVL 予防に有効な MAGL が関わるシグナルの作用機序を解明できると考えられる。

研究業績

原著論文

- Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Inaba M¹, Kuwata K², Hanada N³, Morishita T², Mizuno S¹, Wakamatsu N (1Ctrl Hosp, 2Aichi Children's Health and Med Ctr, 3Hanada Kodomo Clinic): The effect of rapamycin, NVP-BEZ235, aspirin, and metformin on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Oncotarget* 8:45470-45483, 2017.
- Yoshizaki K, Koike K¹, Kimura R¹, Osumi N¹ (1Tohoku Univ): Early postnatal vocalizations predict sociability and spatial memory in C57BL/6J mice: Individual differences in behavioral traits emerge early in development. *PLoS One* 12:e0186798, 2017.

学会発表

- 稲村直子, 鬼頭ももこ¹, 浅井清文¹, 竹林浩秀², 細川昌則, 松田純子³, 榎戸 靖 (1名古屋市大, 2新潟大, 3川崎医科大): Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスで見られるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常. 第 81 回日本生化学会中部支部例会 (名古屋) 2017. 5. 20.
- 稲村直子, 鬼頭ももこ¹, 浅井清文¹, 竹林浩秀², 細川昌則, 松田純子³, 榎戸 靖 (1名古屋市大, 2新潟大, 3川崎医科大): Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスで見られるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常. 第 107 回東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2017. 6. 13.
- 吉崎嘉一: Paternal age affect offspring's behavior through transgenerational epigenetic mechanism. 第 2 回次世代生命科学の研究会 (福岡) 2017. 7. 13.
- 吉崎嘉一, 小池航平¹, 木村龍一¹, 大隅典子¹ (1東北大): Early postnatal vocalization impacts sociability and spatial memory in C57BL6/J mice: Does individual diversity emerge at the early postnatal stage? 第 40 回日本神経科学会 (幕張) 2017. 7. 21.
- Inamura N, Kito M¹, Asai K¹, Takebayashi H², Hosokawa M, Matsuda J³, Enokido Y (1Nagoya City Univ, 2Niigata Univ, 3Kawasaki Med Sch): Impaired differentiation and myelination of olifodendrocyte in murine model of Krabbedisease (globoid cell leukodystrophy). グリア研究会 (名古屋) 2017. 12. 2.
- 稲村直子, 鬼頭ももこ¹, 浅井清文¹, 竹林浩秀², 細川昌則, 松田純子³, 榎戸 靖 (1名古屋市大, 2新潟大, 3川崎医科大): Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスで見られるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 (神戸) 2017. 12. 6.
- 榎戸 靖, 岸宗一郎, 稲村直子, 細川昌則, 道川 誠¹, 檜垣克美², 竹林浩秀³ (1名古屋市大, 2鳥取大, 3新潟大): 細胞内コレステロール輸送異常が惹起するミエリン形成不全の分子病態メカニズム. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 (神戸) 2017. 12. 7.
- 鈴木康予, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 稲葉美枝¹, 花田直樹², 森下 剛³, 水野誠司¹, 若松延昭 (1中央病院, 2花田こどもクリニック, 3あいち小児保健医療総合センター): メトホルミンが PIK3CA-related

overgrowth spectrum (PROS) 患者由来細胞におよぼす治療効果. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 (神戸) 2017. 12. 9.

吉崎嘉一, 小池航平¹, 木村龍一¹, 大隅典子¹ (¹東北大):
Early postnatal vocalization impacts sociability and spatial memory in C57BL6/J mice: Does individual diversity emerge at the early postnatal stage? 第 10 回 Nagoya グローバルリトリート (大府) 2018. 2. 16.

その他の研究活動

学会委員など

榎戸 靖 : 日本神経化学会評議員

学術雑誌委員など

榎戸 靖 : 「Neurochemistry International」誌
Outstanding reviewer.

河内 全 : 「Austin Pathology」Editorial Board
Member

教育活動

榎戸 靖 : 生命科学 (中京学院大学看護学部看護学科)
2017. 4. 1~2017. 9. 30.

榎戸 靖 : 神経科学 (名古屋市立大学医学部医学科)
2017. 4. 1~2018. 3. 31.

6. 機能発達学部

研究の概況

乾 幸二

機能発達学部は支援機器システム研究室、機能訓練研究室、高次脳機能研究室の3室から成りますが、29年度当初の研究員構成は機能訓練研究室が一人（伊東保志）、高次脳機能研究室が一人（乾幸二）でした。29年10月に小林恵（高次脳機能研究室）が生理研より着任し、現在学部はこの3人で構成しています。

高次脳機能研究室では、介在細胞機能の非侵襲的計測の手法確立に取り組んでいます。神経活動の興奮を伝えるのが錐体細胞で、その伝導を抑制するのが介在細胞です。脳機能にはどちらのほたらきも不可欠ですが、介在細胞の機能は十分には解明されていませんし、機能を観察する方法がありません。これを、脳波や脳磁図を用いて計測したいと考えて研究を進めています。名古屋大学、三重大学、愛知医科大学、岐阜大学、自然科学研究機構生理学研究所との共同研究を行っています。

機能訓練研究室では、日常生活に欠かせない身体運動機能の計測・評価やリハビリテーションに関する研究を行っており、本年度は、昨年に引き続き、筋音図を用いた嚥下機能の計測・評価方法の確立に取り組みました。誤嚥を繰り返すことによって発症する肺炎（誤嚥性肺炎）は、重度の身体障害をもつ方の直接的な死亡原因の一つであり、嚥下機能を評価することはその予防に繋がると考えています。また、日本重症心身障害福祉協会の協力の下で日本各地の重症心身障害児（者）施設の入所者実態調査も行っており、データベース化し、そうした施設の在り方や支援制度を考えるために役立てたいと考えています。なお、これらの研究は、中部大学、星城大学、名古屋女子大学、大阪電気通信大学、朝日大学、あさひ病院および日本重症心身障害福祉協会と共同で行っています。

本年度は、文部科学省科学研究費3件（代表2件、分担1件）および内閣府 ImPACT の研究助成を受けました。

多感覚統合

乾 幸二、杉山俊介¹、竹内伸行²、西原真理³

自閉症スペクトラム障害（ASD）では、多感覚統合に問題があるとする研究報告が多数あります。しかし、多くの検査パラダイムは高次の統合を観察しており、生来の異常を反映するものかどうかは定かではありません。私たちは健常人において、体性感覚と聴覚の相互作用をそれぞれの感覚野で観察しました。いずれも低次感覚野の活動が他方の入力に明瞭な影響を受け、少なくとも一

部は、第一次感覚野同士の間によるものと考えられました。このような低次の感覚統合は生存のための生まれながらの機能と考えられ、ASDに見られる感覚受容の異常に関係しているかもしれません。

¹岐阜大・医、²愛知医大・医、³愛知医大・痛みセンター

脳波計測による ASD スクリーニング法の確立に向けて

小林 恵、乾 幸二

脳の局所回路は興奮性の錐体細胞と抑制性の介在細胞から成り、両者のバランスで出力が決定される。自閉症スペクトラム障害（ASD）や統合失調症など、様々な疾患で感覚情報処理の抑制機能の障害が示唆されてきたが、これまでヒトの介在細胞の活動を非侵襲的に計測するのは困難であった。しかし近年、脳磁図（MEG）や脳波（EEG）による非侵襲的な脳活動計測技術を用いたプレパルス抑制（Prepulse Inhibition）のパラダイムがヒトの介在細胞を観察する方法として有効であることが報告されている。プレパルス抑制とは、刺激の変化（テスト刺激）に対して生じる変化関連脳活動が、その直前に提示される微細な刺激の変化（プレパルス）によって抑制される現象を指す。

本研究では、自閉症スペクトラム障害などの疾患における抑制機能解明に向けた、臨床現場で使用可能なプレパルス抑制パラダイムの確立を目的とした。臨床現場で比較的簡便に使用できる脳波でも脳磁図と同様の早期のプレパルス抑制を観察できるか、また脳波によるプレパルス抑制の最適パラダイムを検討した。実験ではプレパルス抑制の度合いを脳磁図と脳波の同時計測によって検討した。その結果、プレパルスとテスト刺激間の間隔が60ミリ秒の場合に、脳磁図と脳波で計測された抑制率の間に強い相関が示された。さらにプレパルス+テスト刺激への反応から、プレパルスのみへの反応を減算することで、安定したデータが取得できることが示された。

筋音図と筋電図を手掛かりとした嚥下機能の評価～再現性の検討～

伊東保志、藤原 周¹、安林幹翁²、長谷川義美³、久保金弥⁴、赤滝久美⁵、三田勝己³

誤嚥が繰り返されることによって発症する誤嚥性の肺炎は、重症心身障害児・者における大きな課題の一つである。嚥下機能が低下する原因は多様で、顎二腹筋などの嚥下反射に関わる筋（以下、嚥下関連筋）の機能低下や協調運動障害もその一つである。そこで、我々は、嚥下関連筋の機能的な低下による嚥下障害に焦点をあて、筋活動の指標となり得る筋電図（以下、EMG）と筋音図

(以下、MMG) を利用した新たな評価方法の確立を試みており、本年度は嚥下反射時の舌骨上筋群の両信号の再現性について検討を行った。

実験では、日常的に常食の経口摂取が可能で、かつ臨床的観察を必要としない8名の健常成人を対象に、5mlのプリンを使ってフードテストを模した計測を二日間にわたって行い、その際に記録されたMMGとEMGに対して短時間フーリエ変換法を用いて時間一周波数解析を行った。その結果、嚥下音に同期してMMGとEMGともに一時的な振幅の変化(増加)と平均周波数の上昇が観察された。また、MMGとEMGの振幅(MMGrms、EMGrms)と平均周波数(MMGmpf、EMGmpf)の最大値は、いずれも、被検者間で大きく変動したものの、被検者内の日間変動は比較的少なかった。さらに、各パラメータについて級内相関係数ICC(分散分析、有意水準0.05)を求めたところ、もっとも低いEMGrmsで0.78であり、いずれも0.7以上で良好な再現性を持ち、指標として信頼性があることが示唆された。

¹朝日大・歯、²中部大・生命科学、³星城大・リハビリテーション、⁴名古屋女子大・家政、⁵大阪電通大・医療福祉工

研究業績

著書・総説

乾 幸二：変化関連脳活動。日本神経精神薬理学雑誌 37:155-161, 2017.

原著論文

Nakagawa K¹, Koyama S¹, Inui K, Tanaka S¹, Kakigi R², Sadato N² (¹Hiroshima Univ, ²NIPS):Polarity-independent effects of transcranial direct current stimulation over the bilateral opercular somatosensory region: a magnetoencephalography study. *Neuroreport* 28:838-844, 2017.

Takeuchi N¹, Sugiyama S², Inui K, Kanemoto K¹, Nishihara M¹ (¹Aichi Med Univ, ²Gifu Univ):New paradigm for auditory paired pulse suppression. *PLoS One* 12:e0177747, 2017.

Inui K, Takeuchi N¹, Sugiyama S², Motomura E³, Nishihara M¹ (¹Aichi Med Univ, ²Gifu Univ, ³Mie Univ):GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. *PLoS One* 13:e0190481, 2018.

Kobayashi M, Macchi Cassia V¹, Kanazawa S², Yamaguchi MK³, Kakigi R⁴ (¹Univ of Milano-Bicocca, ²Japan

Women's Univ, ³Chuo Univ, ⁴NIPS) Perceptual narrowing towards adult faces is cross-cultural phenomenon in infancy: A behavioral and near-infrared spectroscopy study with Japanese infants. *Dev Sci* 21(1):e12498, 2018.

学会発表

Kobayashi M, Kanazawa S¹, Yamaguchi MK², Kakigi R³ (¹Japan Women's Univ, ²Chuo Univ, ³NIPS):Infants' face detection in natural scene. Vision Sciences Society 17th Annual Meeting (Florida, USA) 2017. 5. 21.

舟橋 厚¹, 廣川暢一², 青木 健³, 伊東保志, 鈴木健嗣⁴ (¹日本体育大, ²筑波大, ³中部アニマルセラピー協会, ⁴科学技術振興機構):動物介在活動中の自閉症スペクトラム障がい児に生起する笑顔と動物とのface to face行動の同期に関する検討。日本自閉症スペクトラム学会第16回研究大会(福岡) 2017. 9. 2.

伊東保志, 浦田裕介¹, 藤原 周¹, 安林幹翁², 久保金弥³, 赤滝久美⁴, 三田勝己⁵ (¹朝日大, ²中部大, ³名古屋女子大, ⁴大阪電通大, ⁵星城大):Time-frequency analysis of mechanomyogram and electromyogram during swallowing reflex. ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム 2017(岐阜) 2017. 9. 6.

小林 恵, 金沢 創¹, 山口真美² (¹日本女子大, ²中央大):乳児の顔検出に対するシーン文脈の効果。日本基礎心理学会第36回大会(茨木市) 2017. 12. 3.

講演など

春山康久¹, 三田勝己², 伊東保志 (¹愛泉会日南病院、²星城大):個人チェックリスト・新版 調査経過報告(福祉問題検討委員会・実態調査部会)。平成29年度日本重症心身障害福祉協会全国施設協議会(旭川) 2017. 5. 19.

伊東保志, 三田勝己¹ (¹星城大):嚥下運動とその計測。2017年度中部大学生命健康科学研究所メディカルエンジニアリングリサーチ部門シンポジウム「高齢者のQOL維持のための先端研究～嚥下並びに嚥下機能の視点から～」(春日井) 2018. 1. 17.

その他の印刷物

Kobayashi M, Kanazawa S¹, Yamaguchi MK², Kakigi R³
(¹Japan Women's Univ, ²Chuo Univ, ³NIPS): Infants' face detection in natural scene. *Journal of Vision*, 17, 454. Vision Sciences Society 17th Annual Meeting Abstract, 2017.

Itoh Y, Urata Y¹, Fujiwara S¹, Yasubayashi M², Kubo K³, Akataki K⁴, Mita K⁵ (¹Asahi Univ, ²Chubu Univ, ³Nagoya Women's Univ, ⁴Osaka Electro-Communication Univ, ⁵Seijo Univ): Time-frequency analysis of mechanomyogram and electromyogram during swallowing reflex. *Proceedings of Life Engineering Symposium 2017*:143-145, 2017.

Kobayashi M, Macchi Cassia V¹, Kanazawa S², Yamaguchi MK³, Kakigi R⁴ (¹Univ of Milano-Bicocca, ²Japan Women's Univ, ³Chuo Univ, ⁴NIPS): Cover Image. *Dev Sci* 21(1):e12652, 2018.

春山康久¹, 三田勝己², 伊東保志 (¹愛泉会日南病院、²星城大): 平成二九年度日本重症心身障害福祉協会全国施設協議会報告そのⅡ<実態調査部会>. 重症児とともに 150:39-41, 2018.

その他の研究活動

海外活動

小林 恵: 国際視覚科学学会 (Vision Sciences Society) に出席・発表 (アメリカ合衆国)
2017. 5. 18. ~25.

受賞

小林 恵, 金沢 創¹, 山口真美² (¹日本女子大、²中央大): 2017年度日本基礎心理学会優秀発表賞. 「乳児の顔検出に対するシーン文脈の効果」

教育活動

伊東保志: リハビリテーション工学 (星城大学リハビリテーション学部)
2017. 10. 1. ~2018. 3. 31.

伊東保志: 計測工学 (中部大学生命健康科学部)
2017. 10. 1. ~2018. 3. 31.

7. 教育・福祉学部

研究の概況

長谷川桜子

平成15年4月の改組により、旧能力開発部の流れをくむ発達教育研究室と、旧社会福祉学部の流れをくむ共生福祉研究室の2室構成で、教育・福祉学部が発足しました。自然科学的分野を専門とし、障害の原因解明に焦点を当てる研究者が多い当研究所において、社会科学分野の研究手法を用いて、障害のある人たちの社会的存在としての側面に焦点を当てた研究を行っているのが特色です。部門発足時は部長、室長を含む研究員定員5名でしたが、退職その他による欠員の補充がなされないまま年月が経過し、今年度は主任研究員2名（長谷川、竹澤）が、乾兼任部長の支援を得ながら研究活動を開始しました。4月中旬にリサーチレジデントの清野が着任し、3名体制となりました。この他、アルバイト職員を6名（稲垣、三井、早津、金子、湯浅、加藤）雇用し、研究および部門運営業務をサポートしてもらいました。

近年、厚生労働省による発達障害者支援体制整備事業の一環として「ペアレントトレーニング」、すなわち親が我が子の行動を理解し、発達障害の特性をふまえた褒め方やしかり方を学ぶための支援、の実施が推進されています。当部門では国による施策推進に先立ち、平成18年よりコロニー中央病院と協働してこれを実施し、その効果に関する研究に取り組んできました。発達教育研究室はこの中心となり、今年度もペアレントトレーニングをはじめとした家族支援の方法や、自閉症スペクトラム障害（ASD）のある子どものための対人・コミュニケーションの発達支援方法に関する研究に主に取り組みました。この他、あいち発達障害者支援センターとともに「ペアレント・メンター」、すなわち発達障害のある子どもを育てた経験がある親で、基本的なトレーニングを経て、子どもが発達障害の診断を受けて間もない親などに対し相談や助言を行う人、の育成に取り組み、さらに愛知県立春日台特別支援学校の校内支援に関わるなど、コロニー内施設との連携を進めました。また、春日井市が主催する子育て教室に参加するなど、地域支援にも積極的取り組みました。

共生福祉研究室では、名古屋大学の障害児（者）医療学寄附講座や岐阜大学の障がい児者医療学寄附講座、コロニー中央病院や運用部などと協働して、発達に障害のある人への地域医療提供体制充実に関する研究に取り組みました。例えば、以前に中央病院を中心として当コロニーが行った調査で、一般の医療機関の医師の中には、発達の障害やその原因となっている疾患についての知識をもたないことを理由に、心身の発達に障害のある人に

は、普段はもちろん緊急時にも、コロニー中央病院のような専門医療機関を利用してほしいと考えている人がいることがわかりました。また全国の医学部を対象とした調査などから、医師を養成する課程において、心身の発達に障害のある人たちへの医療について学ぶ機会は保障されていないこと、その背景には、授業時間の確保が難しいことや、教育できる施設および人材の不足があることがわかりました。現在コロニー中央病院では、県内国立大学の医学科5年生全員をそれぞれ1日間、障害児（者）医療の臨床実習生として受け入れています。このような教育が将来に心身の発達に障害のある人を分け隔てなく診療する医師の育成につながるのかを検証する研究などを行いました。また今年度からは、近年様々な政策が展開されながらもこれまで客観的な研究の乏しかった、芸術分野への障害のある人たちの参加とその支援のあり方に関する研究にも着手しました。

研究の遂行にあたり、日本学術振興会より受けた学術研究助成基金助成金【基盤研究（C）：代表1件・分担1件、挑戦的萌芽研究：代表1件】を使用しました。

平成16年8月の着任以来、当コロニーにおけるASDのある人やその家族の支援に関する研究を牽引・推進してきた竹澤は、9月末をもって退職し、和歌山大学教育学部に転出しました。現在、発達教育研究室は研究員不在のため、活動を休止しています。

自閉症スペクトラム障害（ASD）のある幼児の養育者を対象としたペアレントトレーニングの効果4

竹澤大史、成瀬朋子¹、吉川 徹²

自閉症スペクトラム障害（ASD）のある子どもの家族支援において、障害に関する知識や支援スキルを習得する機会を養育者に提供することは重要である。本研究では、ASDのある幼児の養育者を対象に、応用行動分析（ABA）に基づくペアレントトレーニングを実施し、その効果を検証する。

参加者は、コロニー中央病院でASD圏の診断を受けた幼児6名（M:F=4:2, CA:54.00 ± 11.56 months, DQ:61.04 ± 20.05）の養育者名（M:F=0:6, CA:35.83 ± 2.64 years）。期間は平成29年7月から30年3月まで。講義とグループワークで構成されるセッション（1回約2時間）を10回実施した。開始時及び終了時にABAの知識テスト（KB PAC）、育児ストレス尺度（PSI）、抑うつ尺度（BDI-II）を実施し、測定結果の変化を調べた。

終了時、KB PACの正答数が有意に上昇した（ $z = 2.02$, $p < 0.05$ ）。BDI-II得点及びPSI得点では有意な変化はみられなかった。

¹中央病院・ハビリテーション室、²中央病院・児童精神科

1日間の医学臨床実習前後における心身の発達に障害のある人を分け隔てなく診療する意図の変化

長谷川桜子

心身の発達に障害のある人（障害児（者））の地域生活において、障害のある子どもの診療を専門的に行える医師や医療機関のみならず、一般の医師の役割も重要である。しかし一方で、医学教育の過程において障害児（者）医療について教育を受ける機会は保障されていない。またこれまでの調査結果は、医療分野における障害児（者）への社会的障壁の存在を示している。

当コロニー内の障害児（者）専門医療機関において1日間の臨床実習を受ける国立大学医学部医学科5年生全員に、実習前後に、『計画的行動理論』にもとづいて作成した障害児（者）を分け隔てなく診療する行動に関する質問紙（7段階評定）の記入を求めた。回答を点数化し、対応のあるt検定により、実習後には実習前に比べ障害児（者）を分け隔てなく診療する意図（intention）が高まったことを確認した。また多変量解析により、実習前に障害児（者）を分け隔てなく診療することに対する自信や実行可能感が低かった学生の方が、実習後に診療意図がより大きく上昇する傾向にあったこと、実習前における各学生の障害児（者）を分け隔てなく診療することに対する態度や社会的な要請に関する認識は、診療意図の上昇の程度にあまり影響していなかったことがわかった。これらのことは、実習には、障害児（者）医療に必ずしも積極的ではなかった学生に対しても、将来に障害児（者）を分け隔てなく診療する可能性を高める効果があったことを示している。

新聞記事における障害者による芸術活動の取り扱われ方

清野智子、長谷川桜子

障害者による芸術活動に対する社会の態度を明らかにする目的で、わが国において広く普及し、世論の形成に大きく影響を及ぼす新聞メディアにおいて、障害者による芸術活動がどのように扱われているかについて調査を行った。

1990年の読売新聞データベースを対象とした調査では、障害と芸術活動を示す語を掛け合わせた検索語群によるヒット記事数が88件あり、このうち障害者による芸術活動に関する記述がある記事が32件抽出された。これらの記事のタイトルと本文を対象として、A)芸術活動を行う障害者や所産に対する肯定的な価値や評価が、その人の機能障害やそれに起因する困難から生じる恩恵であるとした記述と、B)芸術活動を行う障害者の機能

障害やそれに起因する困難が芸術活動を行う際の制限となることを前提とした記述を抽出した。

その結果、合計13件の記事にA)3ヶ所、B)16ヶ所の合計19ヶ所抽出された。これは、1990年の読売新聞における障害者による芸術活動を取り扱った32件の記事の40.63%に当たる。このような芸術と障害を関連付けた記述は、作品の価値よりも芸術活動を行う「障害者」という属性を強調し、社会へ偏った障害者像を植え付ける恐れがあると考えられる。

研究業績

原著論文

幸 順子¹、竹澤大史（¹名古屋女子大）：発達障害児の地域における育児支援に関する研究—乳幼児期から思春期に至る親のピア・グループサポートの歩みから—。名古屋女子大学紀要第64号（家政・自然編 人文・社会編），419-427，2018。

その他の印刷物等

竹澤大史：強度行動障害のある人への支援のあり方について。知的障害福祉研究さぼ一と，No. 728. 9月号，44-50，2017。

学会発表

西村悟子¹、山本崇裕¹、三浦清邦²、松葉佐正³、長谷川桜子、夏目 淳⁴、深尾敏幸¹（¹岐阜大、²豊田市子ども発達センター、³くまもと芦北療育医療センター、⁴名古屋大）：第2回 医学部小児科における重症心身障がい児（者）医療教育に関するアンケート調査。日本小児科学会学術集会（東京）2017.4.14。

Takezawa T, Yoshikawa T¹, Inoue, M²（¹Ctrl Hosp, ²Tottori Univ）:Effects of Parent Training Program for Caregivers of Young Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). International Meeting for Autism Research (San Francisco, U.S.A.) 2017.5.13.

西村悟子¹、山本崇裕¹、三浦清邦²、松葉佐正³、長谷川桜子、夏目 淳⁴、深尾敏幸¹（¹岐阜大、²豊田市子ども発達センター、³くまもと芦北療育医療センター、⁴名古屋大）：医学部における重症心身障がい医療教育の現状と問題点—アンケート調査結果の比較検討—。日本医学教育学会大会（札幌）2017.8.18。

長谷川桜子、三浦清邦¹、熊谷享子²、夏目 淳³（¹豊田市子ども発達センター、²名古屋女子大、³名古屋大）：心身の発達に障害のある人を分け隔てなく診療する

医師を育成する教育—計画的行動理論の観点から—

日本医学教育学会大会（札幌）2017. 8. 18.

三浦清邦¹，長谷川桜子，吉田 太²，麻生幸三郎³，夏目 淳⁴（¹豊田市こども発達センター，²中央病院，³こぼと学園，⁴名古屋大）：重症心身障害に関する学生教育の効果について 卒業生アンケートより。

日本重症心身障害学会学術集会（仙台）2017. 9. 29.

SEINO：障害者を差別する心を自己覚知へ導く芸術作品。

障害学会大会（神戸）2017. 10. 28. ～29.

2017. 9. 13. ～16.

長谷川桜子：国際知的・発達障害学会第4回アジア大洋州会議参加およびチュラロンコン大学附属学校視察（タイ王国）

2017. 11. 13. ～16.

講演など

竹澤大史：強度行動障害のある方の特性とその支援方法について。第55回全国知的障害福祉関係職員研究大会（名古屋）2017. 9. 28.

長谷川桜子：愛知県における重症心身障害のある人と家族の概要。愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座（名古屋）2018. 2. 3.

その他の研究活動

地域活動

竹澤大史：春日台特別支援学校校内支援アドバイザー（コロニー）

2017. 4. ～2017. 9.

竹澤大史：春日井市子育て教室アドバイザー（春日井）

2017. 5. ～2017. 9.

竹澤大史：愛知県ペアレント・メンター等活動推進連絡会（名古屋）

2017. 5. 24.

竹澤大史：ペアレント・メンター養成フォローアップ研修インストラクター（名古屋）

2017. 6. 10. ～11.

長谷川桜子：愛知県重症心身障害児者の実態調査に関する意見交換会出席（コロニー）

2018. 2. 20.

海外活動

竹澤大史：国際自閉症研究会議（IMFAR）2017 に出席・発表（アメリカ合衆国）

2017. 5. 11. ～13.

清野智子：平成29年度文化庁「障害者の芸術活動を支援する新進芸術家育成とその育成を芸術系大学において行う基盤構築のための調査事業」からの派遣依頼により、Creative Growth Art Center の視察・調査・打ち合わせへ出席（アメリカ合衆国）

Ⅲ 研究企画調整科

永 田 浩 一

研究企画調整科科长は、平成 29 年 7 月より、発生障害学部中山部長に代わって神経制御学部永田部長が兼任することとなった。研究助手の各研究室への配置は昨年度に準じて行われた。また、それぞれの資格や技能に応じて、専任あるいは兼任として、企画、図書、実験動物、放射線同位元素、情報関連機器、生化学共同機器などの運営・運用・管理を担当した。研究企画調整科には他に 4 名の非常勤職員（実験用動物管理担当：2 名、図書担当：1 名、生化学用共同機器担当：1 名）ならびに文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した 3 名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度も企画調整業務は稲熊裕が担当し、青野幸子とともに発達障害研究所の事務全般を処理した。

- ・ 庶務業務：各種起案、各種報告書作成、所内周知、所員の福利・厚生、生協関連、郵便物・宅配物の集配、来訪・問い合わせへの対応など。
- ・ 経理業務：賃金・報償費・役務費などの予算執行、旅費の請求・支給等の確認。
- ・ 用度関係：物品購入伺い・物品出納通知の整理、備品台帳の管理など。
- ・ この他の重要な業務：文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び各種研究助成金などの事務処理、組換え DNA 実験、RI 管理などに係る関係省庁との連絡・調整など。

文部科学省科学研究費補助金等の支払経理事務を担当する職員として、前年度に引き続き坂下邦子、秋草美奈を公的研究費補助金の間接経費で雇用した。また厚生労働省の事務処理と企画事務の補助業務を担当する職員として古川修嗣を同様に間接経費で雇用した。

新センターへの移行に伴う改築と移転のための様々な準備作業が本格化し、恒常的な業務に加えて企画調整科で取り纏めを行う業務の量も激増している。新棟設計や整備機器と言ったハードに関する業務は、特に稲熊、古川の尽力が大きい。

運用部課長会議には 6 月までは中山が、7 月からは永田がメンバーとして参加した。

実験用動物管理・運営業務

獣医師である水谷友香が中心となり実験用動物の飼育管理業務を担当した。実務の補助として青井隆行、青川安代、富田章子の 3 名とアルバイトの池田かず子を加え

た 5 名体制で飼育管理業務を遂行した。29 年度末の飼育頭数は、マウス約 2,103 頭、ラット 18 頭、ウサギ 8 羽となっている。バリヤシステムを備えないコンベンショナルな施設で、良好な飼育環境を維持していくことは大変難しい。その上、限られた予算の中で合理的な運営をしていかねばならず、消毒薬の使用方法などにも工夫を重ねている。その結果、今年度も微生物モニタリングにより、新規の感染症の汚染がないことが確認された。また実験動物の新規導入申請は、マウス 123 件（523 頭）、ウサギ 5 件（15 羽）を数えた。平成 30 年 3 月 6 日（火）には、動物舎利用者 29 名が参加して動物慰霊祭を執り行い、研究のために尊い生命を捧げてくれた動物たちに感謝の意を表した。

図書室管理・運営業務

図書室の業務は鋤柄秀幸と岡田浩江が担当した。

図書室では、資料の受入と整理、資料の管理、文献情報の収集と提供、文献複写事務等の業務を行っており、外国雑誌がその中心となっている。

資料の管理については、新センターへの移転準備の一環として、分散配置されている資料の一部を集約する等の作業を行った。現在の蔵書冊数は約 3 万 9 千冊である。

文献情報の検索には、インターネット上で国立情報学研究所が提供している「CiNii Articles」、同じく米国国立医学図書館が提供している「PubMed」などのデータベースを多く利用している。また、他の図書館や研究機関、出版社等から得られた情報も活用している。

有料データベースとして、平成 18 年度よりエルゼビア社のフルテキストデータベース「Journals Consult (Science Direct)」を利用しており、文献の検索およびフルテキストのダウンロードが可能である。ダウンロードは年間 200 件で、有効な情報源となっている。

文献複写事務については、主に国立情報学研究所が提供する文献の相互貸借システム「NACSIS-ILL」により、年間約 110 件の複写依頼を行った。

この他に、カラー・コピー機 1 台の維持・管理およびその集計業務を行っている。

研究支援室

研究支援業務は山賀雅彦が担当。

業務内容は、昨年同様で研究所ホームページの保守運用及びネットワーク維持管理・構築業務と研究支援（広報活動・情報管理・機器保守運用）業務を行っている。

1) 研究支援： 前年度同様に所内情報共有サーバの運用と分析データ蓄積サーバ維持業務を担当する。知的財産権業務の支援を担当した。

2) 広報支援： 研究成果の紹介・県民講座・各種セミナー開催のお知らせ等を研究所ホームページへ掲載、運営支援業務やポスター・抄録の発送を担当した。

3) 所内情報機器管理： 昨年導入した大型ルータとインテリジェント HUB の運用に引き続き通信切断や不正アクセス問題の改善とメールサーバのセキュリティ強化を行う。認証方式を POP Before SMTP から SMTP AUTH へ変更。

不正アクセス防止に IP アドレス管理から Mac アドレス管理に移行中である。今年も災害時用サーバ 2 台での並行運転とミラーリングディスク機能・停電時電源復旧機能を引き続き遂行中である。

放射性同位元素使用施設管理・運營業務

放射性同位元素使用施設の管理は松井ふみ子、江田志磨が担当し、法令に基づいた次のような業務を行った。

1) 放射性同位元素に関する帳簿、施設利用者に関する記録、施設の汚染検査や点検の記録等を作成した。

2) 放射性廃棄物の日本アイソトープ協会への引き渡しを 2017 年 9 月に行った。

3) 2018 年 1 月末に江田が講師となり、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。

4) 改築に備え、汚染検査済み物品の廃棄処分を行った。

5) ベックマン液体シンチレーションカウンターが故障したので修理した。ベックマン液体シンチレーションカウンターは購入後 26 年を経過しており、近年は故障回数も増えていることから更新が必須となっている。

IV 委員会活動

A 特別委員会

予算委員会

委員長 田畑秀典
委員 福士大輔、川口貞晴、高木 豪、榎戸 靖、
伊東保志（12月19日まで）、
小林 恵（12月20日から）、長谷川桜子

研究所への予算配分は年々縮小されており、予算執行実績を100%近くに維持しないと、研究所が科研費申請資格を喪失しかねない状況であり、平成29年度も非常に厳しい予算運営となった。備品費、報償費、役務費は前年度からさらに縮小された。特に報償費、役務費は研究所の運営に必要な予算科目であるため、来年度以降は復活するよう交渉すべきであろう。使用賃借料は要求以上に配分されたため、運用部と交渉し、一部を報償費と役務費に交換した。改築に伴う初度備品費を確保するため、来年度の備品費をゼロとした予算編成を提出するよう要求され、7月に提出した。そのため、例年では10月に行っていた各委員会からの役務費の予算要求受け、および査定は行わなかった。年度途中採用者のための需要費の取り置き分に残高が生じた。この場合、通常では12月中に部門に配分するが、タイミングが遅れてしまい、使途が単価契約品に限られてしまった。図書委員会のエルゼビア・トランザクションは想定以上に値下がりし、役務費に大きな残高が生じた。予算委員会での協議の結果、WiFiルーターのレンタル契約を行うこととなった。

人事委員会

委員長 中山敦雄
委員 尾崎 亨（6月30日まで）、永田浩一、
浅井真人、乾 幸二、榎戸 靖、
伊東秀記（7月19日から）、
山田憲一郎、川口貞晴（7月19日から）、
竹澤大史（9月30日まで）、
長谷川桜子（10月1日から）

本委員会は、主に研究所の採用・昇任人事に関することを審議し、運営会議に候補者の推挙と昇任の推薦を行う役割を担っている。平成29年度は、人事委員会を中心に運用部と病院の外部委員を含めた所長候補者選考委

員会、および副所長候補者選考委員会が開催された。これにより候補者に選ばれた中山、永田が7月1日から、それぞれ研究所長、副所長に任じられたため、年度途中から新たに発生障害学部委員と神経制御学部委員が追加された。また、4月1日から6月末日までの間は所長事務取扱として尾崎副総長が委員会に参加した。教育福祉学部でも委員の転出による途中交代があった。

その他の本委員会での審議事項は以下のとおり。

1. 助手配属方針の承認
2. 機能発達学部リサーチレジデント候補者選考
3. 機能発達学部研究員候補者選考
4. 周生期学部研究員候補者選考（2名）
5. 病理学部リサーチレジデント候補者選考
6. 研究員選考要領の改訂
7. リサーチレジデント取扱要領等の改訂

将来計画委員会

委員長 中山敦雄
委員 尾崎 亨（6月30日まで）、永田浩一、
浅井真人、乾 幸二、榎戸 靖、
伊東秀記（7月19日から）、山田憲一郎、
松木 亨（7月19日から）、長谷川桜子

委員会は、主に県予算中央備品費や科学研究補助金間接経費等の研究所中央経費の使途に関する審議を行っている。また、今年度は新センター本館への移設に向けての準備に必要な事項も適宜協議した。本委員会も年度途中の研究所長、副所長発令を受け、発生障害学部委員と神経制御学部委員が新たに追加された。また、4月1日から6月末日までの間は所長事務取扱として尾崎副総長が委員会に参加した。

本委員会での主要な審議事項は以下のとおり。

1. 研究助手配属がない部門への賃金補助に関して
2. 平成30年度初度備品予算要求の方針に関して
3. 間接経費により支出が認められた主な経費：移設に向けたマウス SPF 化事業経費、動物施設除菌水購入費、キーエンス社製蛍光顕微鏡の水銀ランプ交換費、RI 担当助手の研修参加費、RI 実験室液体シンチレーションカウンタの修理費、マウス用 Y 字迷路装置購入費、動物行動解析実験用の無停電電源装置の購入費、5 階共焦点レーザー顕微鏡装置の修理費、

2階倒立型培養顕微鏡のLEDランプユニット交換費、
4階培養室オートクレーブ修理費、フィアーコンディ
ショニング装置用ハイスピードデジタルカメラの更
新費

共同研究委員会

委員長 伊東保志

委員 鈴木康予、松木 亨、時田義人、水野 誠、
稲村直子、竹澤大史（9月30日まで）、
長谷川桜子（10月1日より）

本委員会は、例年同様、所内セミナーおよび共同セ
ミナーを開催し、県民講座の当日の会場運営、共同研究等
の受け入れ業務を担当した。

所内セミナーは、3月8日と9日の2日間にわたり、
管理棟1階講堂にて、所員全員参加のもとで行われた。
また、3月9日には、中央病院、こぼと学園、本研究所
の三施設合同研究会が所内セミナーに続いて開催され、
本委員会は当該研究会の運営にも関わった。本年度開催
された共同セミナーは4件であった。県民講座は、2月
3日に「重症心身障害の今と未来」というテーマで開催
された。講演は、中央病院から1名、こぼと学園から1
名、研究所から2名、計4名の講師によって行われ、定
員150名のところ51名の参加者があった。本年度の共
同研究申し込みは12件、研修申し込みは0件であった。

記録広報委員会

委員長 深田齊秀

委員 福士大輔、高木 豪、
伊東秀記（7月19日まで）、
野田万理子（7月20日から）、
河内 全（6月21日まで）、
吉崎嘉一（6月22日から）、伊東保志、
長谷川桜子、山賀雅彦

年報45号の編集、発行、送付、ならびに業績集の作
成を行った。機関誌「コロニーだより」の編集委員を福
士が担当し、県民講座、コロニー祭サイエンス教室の様
子等を伝えた。県民講座では、ポスター発送等の事前準
備を担当した。所外向けに公開している研究所ウェブサ
イト (<http://www.inst-hsc.jp/>) の管理を行った。研
究所ウェブサイトへの総アクセス数は、年間313,628件
であった。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 竹澤大史（9月30日まで）、
時田義人（10月1日より）
委員 加藤君子、松木 亨、水野 誠、河内 全、
乾 幸二、長谷川桜子（10月1日より）
図書室司書 鋤柄秀幸

例年通り購入雑誌の選定と購入書籍の選定を行った。
本年度は海外での輸送事故のために、米国の出版社から
購入する予定であった書籍が年度内に納品できない問題
が生じた。そのため備品図書の一部の購入をキャンセル
することとした。

安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 山田憲一郎、川口禎晴、高木 豪、
河内 全（6月20日まで）、
吉崎嘉一（6月21日から）

例年同様に、実験廃液の管理、毒・劇物および向精神
薬の管理を行った。また、各部門に保管されていた不要
試薬の回収、廃棄を行った。例年運用部施設系の協力を
得て行われている廃液の検査、処理は、今年度は予算の
制約からできなかった。来年度予算での早急な処理が望
まれる。

RI委員会

委員長 山田憲一郎
委員 中山敦雄、榎戸 靖、伊東秀記、高木 豪、
松井ふみ子（4月16日まで）、
江田志磨（4月17日から）

厳格な規則のもとにRI施設および施設内の機器の管
理運営を行なった。施設の老朽化に伴い、空調設備の不
具合や屋上の排気設備の経年劣化などが起こっている。
今後は改築も視野に入れる必要があるが、法令違反とな
らないよう補修を行うことが求められる。液体シンチレー
ションカウンターも老朽化が進み、修理を回行った。3

月に原子力規制庁の立入検査が実施され、改築に向けて、
変更申請や放射線障害予防規程の改訂の指導が行われた。

X線委員会

委員長 福士大輔
委員 時田義人（12月20日まで）、
飯田真知子（12月21日から）

今年度は、廃棄予定の2台のX線照射装置のうち1台
について、法令に基づいて廃棄に必要な検査を行った。
その結果、この装置は問題なく廃棄できることが判明し
た。残る1台についても、予算が付き次第移転までに検
査を行う必要がある。

生理工作委員会

委員長 長谷川桜子
委員 加藤君子、時田義人（12月19日まで）、
飯田真智子（12月20日から）、
伊東保志（12月19日まで）、
小林 恵（12月20日から）

例年同様、当委員会管理下の電気生理室（3階）と生
理工作室（地階）の管理運営を行った。また新センター
発足に向けた改築および移転に関わる作業として、新生
理工作室の設計・設備に関する要望の提出とヒアリング
への対応、備品の移設、廃棄、更新に関する書類の作成・
確認等を行った。委員会の円滑な運営と施設の一層の活
用のため、機械操作や安全管理を支援できる助手等（兼
任）の再配置が望まれる。

情報関連機器委員会

委員長 深田斉秀
委員 竹澤大史（9月30日まで）、
長谷川桜子（10月1日から）、田畑秀典、
河内 全、伊東保志、時田義人、福士大輔、
山賀雅彦

研究所ネットワーク維持業務を担当した。不正アクセスはなかった。平成29年3月時点での登録メールアドレス件数は94件であった。改築後に、病院と研究所共同で構築する新ネットワーク（LAN）について、医療情報システム導入準備委員会に参加して検討を行った。

臨床施設委員会

委員長 竹澤大史（9月30日まで）、
乾 幸二（10月1日に委員から委員長へ）
委員 長谷川桜子（10月1日から）

プレイルーム、面接室及び臨床生理検査室の管理・運営を行った。また新センター発足に向けた改築および移転に関わる作業として、新棟の電気生理実験室、プレイルーム、行動実験室、面接室、電気工作室の設計・設備に関する要望の提出とヒアリングへの対応、備品の移設、廃棄、更新に関する書類の作成・確認等を行った。10月から google カレンダーを使った施設予約システムを導入した。

生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一
委員 鈴木康予、松木 亨、時田義人、稲村直子、
森下理香

例年同様に生化共同機器の管理運営を行った。新研究棟への移転に伴い、不要な遠心機などを廃棄処理した。汎用される機器とほとんど利用されていない機器が混在している。

DNA 委員会

委員長 永田浩一
委員 加藤君子、松木 亨、飯田真智子、河内 全

組換え DNA 実験室の管理を行った。本年度の DNA 実験室の使用実績は無い。ほとんど使用されていないインキュベーターや遠心機等の有効利用を考える必要がある。

組織培養委員会

委員長 時田義人
委員 稲村直子、深田斉秀、鈴木康予、伊東秀記

2階培養室前室に設置された純水作製装置、および超純水作製装置の保守を行っている。例年通り、これらのフィルター類の交換を行い、機器管理を行った。

組織形態委員会

委員長 稲村直子
委員 時田義人、深田斉秀、鈴木康予、野田万理子

2階に設置された蛍光顕微鏡の保守を行っている。例年通り機器の管理を行い、本年度は水銀ランプの交換を行った。

剖検委員会

委員長 中山敦雄
委員 加藤君子、永田浩一、河内 全

剖検標本、臓器の保存・管理、剖検室の管理、剖検関連機器の保守・管理、剖検記録の管理を、中央病院臨床検査部の協力のもと行った。中央病院の専任病理医が退職したため、中央病院・こぼと学園症例の病理解剖は今年度から名古屋第一赤十字病院病理部門に依頼することとなり、今年度1件の病理解剖が実施された。補助業務は委員会としては行わず、委員長が病理医として立ち会うに留まった。また、新センターへの移設に向けて、剖検資料及び試料と剖検室の管理は病院検査室へ移管する方向で、委員長が新棟の設計ヒアリング等に参加した。また移設により倉庫の収納スペースが縮小するため、臓器の廃棄が必要と考えられ、委員長が病理学部と中央病院検査室の協力を得て、調査を進めた。平成30年度を

以て本委員会は役割を終える見込みである。

動物委員会

委員長 川口禎晴

委員 浅井真人、山田憲一郎、野田万理子、
吉崎嘉一、水谷友香

実験動物の飼育・管理に関する活動、および慰霊祭の開催（平成30年3月6日）を例年通り行った。実験動物の飼育頭数では、昨年度と比較して、マウスは通年を通してほぼ同数の飼育頭数であったが、ラットは半分以下となり、一方でウサギはやや増加した。また施設構造について、老朽化が随所に現れているのは従来通りである。

平成 29 年度 実験動物飼育頭数

動物種/月	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
マウス	1944	1968	2151	2057	2281	2318	2430	2384	2497	2286	2212	3
ラット	34	31	25	26	21	20	17	22	18	18	17	2103
ウサギ	8	8	9	9	9	7	4	4	4	4	4	18

平成 29 年度 実験動物新規導入状況

動物種	マウス	ラット	ウサギ
件数	123	0	5
頭数	523	0	15

実験動物 (動物委員会)

マウス (近交系)

C57BL/6CrSlc, C57BL/6JJc1, C57BL/6JJmsSlc, Slc:ICR

マウス (遺伝子改変)

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
B6;129- <i>Zfhx1a</i> ^{ta1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1)部分欠失
B6;129- <i>Zfhx1a</i> ^{ta2Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1)
B6;129- <i>Zfhx1b</i> ^{ta1.1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F15	<i>Zfhx1b</i> (SIP1) flox マウス
B6; <i>Zfhx1a</i> ^{ta1.1Yhi}	Idr	2014	F3	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1) flox マウス

ラット

Slc:SD, Slc:Wistar

ウサギ

Std:JW/CSK, Std:NZW

C 管理委員会

組換え DNA 実験安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 山田憲一郎（安全主任者）、
饗場弘二（鈴鹿医療科学大学）、松木 亨、
高木 豪、長谷川桜子、稲熊 裕

平成 29 年度は、15 件の組換え DNA 実験計画書（新規 4 件、継続 2 件、実験従事者変更 9 件）が提出され、委員会での審議の後、全て承認された。今年度も、饗場弘二先生に所外委員を快くお引受けいただいた。

感染予防委員会

委員長 浅井真人
委員 榎戸 靖、時田義人

本委員会は、実験用動物管理小委員会、感染動物実験安全小委員会、バイオハザード対策小委員会の委員長で構成される所長の諮問委員会である。実験用動物管理小委員会は動物飼育施設を中心に所内の実験用動物を介した感染事故を予防するために、感染動物実験安全小委員会は実験動物の感染実験を安全に行うために、バイオハザード対策小委員会は、ヒト材料、実験動物以外の動物材料、組換え DNA 実験安全管理で管理される以外の感染性微生物を所内で取り扱う際の安全を図るために設けられている。

本年度は特に審議を要する事案はなかった。

実験用動物管理小委員会

委員長 浅井真人
委員 水野 誠、水谷友香

本委員会の主たる業務の一つである人畜共通感染症に対する防疫に関しては、動物飼育者、実験者および飼育実験動物において感染症の発生は無かった。遺伝子改変動物搬入に関わる審議は 4 件、動物舎入舎登録は 2 件あった。

感染動物実験安全小委員会

委員長 榎戸 靖
委員 松木 亨、水谷友香

感染動物実験安全小委員会は、感染動物実験の安全のために実験計画の審査を行う。平成 29 年度に計画の申請はなかった。

バイオハザード対策小委員会

委員長 時田義人
委員 伊東秀記、稲村直子

平成 29 年度も当小委員会への諮問はなく、単独の委員会としての活動は行っていない。

動物実験委員会

委員長 永田浩一
委員 福士大輔、竹澤大史（9 月 30 日まで）

本委員会は、研究所で実施される動物実験が、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適切であるかを審査し、必要に応じて動物実験従事者に指導・助言している。本年度は 5 月 26 日に委員会を開催し、新規 4 件、継続 12 件、終了 1 件の審査を行った。審査の結果、一部に修正を求めたのち、全件を承認した。また、本年度の動物実験教育講習会を 5 月 18 日に開催した。本研究所の水谷友香助手を講師として、「コロニーにおける今後の動物実験について」と題された講演を、平成 29 年度に動物実験を計画している所員や研修生が受講した。

放射線同位元素安全管理委員会

委員長 永田浩一
委員 江田志磨、山田憲一郎、高木 豪

本委員会は、研究所長の委託を受け、管理責任のある所長および専任放射線取扱主任者を補佐し、放射線同位元素に関わる放射線事故を防止するための総合的対策を実行する。具体的には、①放射線同位元素にかかわる放射線事故への対応、②放射線予防規定の見直し、③放射線同位元素の安全取扱いに関する啓発事業を行う。平成29年度は放射線事故や放射線同位元素の管理に関わる問題等は発生しなかったため、委員会の開催はなかった。

核燃料物質管理委員会

委員長 中山敦雄
委員 稲村直子、江田志磨、稲熊 裕

本委員会は、発達障害研究所が「核原料物質、核燃料物質および原子炉の規制に関する法律」に基づき平成22年度に国際規制物質の使用許可を得たことから、電子顕微鏡試料作成で使用する天然ウラン、トリウムなどの核燃料物質の管理を目的として発足した。平成29年度は管理下にある物質（酢酸ウラン、硝酸ウラン、酸化トリウム）の使用および納入はなかった。

知的財産等審議委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、川口禎晴、山賀雅彦

本委員会は、発達障害研究所員の勤務発明、特許出願、審査請求など研究所に関わる知的財産等に関することを審議するために設置されている。

平成28年度末に当研究所として「神経細胞の細胞死抑制剤等」の特許権放棄を決定し、これを受け本年度4月10日にコロニー知的財産審査会でも特許権放棄が決定された。このため本年度は研究所で保有する特許権は0となった。一方特許出願できない既報の研究成果余剰物を活用するために、昨年度「中部心身障害治療法研究会」を介して、中部TLOと「研究成果活用のための覚書」を締結した。本年度この枠組みを活用し、神経制御学部で作製した抗体の企業による委託販売を開始した。

利益相反委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、田畑秀典、伊東保志
異相武憲（外部専門委員；弁護士）

本委員会は、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest: COI）の管理に関する指針」に基づき、発達障害研究所における利益相反について、透明性を確保して適切に管理し、研究の公正性、客観性および研究に対する信頼性の確保と研究の活性化を目的として設置されている。平成29年度は5件の申請を受け審査を行い承認した。

愛知県心身障害者コロニー中央病院および発達障害研究所倫理審査委員会

委員長 水野誠司（中央病院）
副委員長 中山敦雄（研究所）
委員 乾 幸二、浅井真人、河内 全、鈴木康予（以上研究所）、野上 健、中西圭子、岡田清美、伊藤弘和（以上中央病院）、異相武憲（外部委員弁護士）、池戸智美（外部委員患者関係者）

本委員会は中央病院と研究所の合同倫理審査委員会として平成26年度より設置され、平成27年度から本格的な活動を開始した。これに伴い研究所独自に設置していた『ヒトおよびヒト材料を対象とする研究』倫理審査委員会で審査を行ってきたヒトおよびヒト材料を対象とする研究の倫理的適合性は本委員会で審査されるようになった。平成29年度は研究所から17件（新規3件、変更／延長14件）の申請があり、新規申請2件については迅速審査の要件を満たし、研究所予備審査委員会で承認された。新規申請の残り1件は予備審査委員会で非該当と判定された。14件の変更／延長申請中、1件の延長申請は取り下げられ代わって終了報告書が提出された。残り13件中12件は研究所予備審査委員会で承認された。1件は不承認と判定されたが、再申請により承認された。以上の予備審査委員会での判定結果は、平成30年2月27日開催の本審査会で全て承認された。

公正研究委員会

委員長 中山敦雄

委員 永田浩一、乾 幸二

本委員会は文科省の「研究活動における不正行為等への対応に関するガイドライン」に従って定められた愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所研究倫理綱領、研究活動の不正行為に関する取扱規定、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公正研究委員会規定に基づき、平成 27 年度から設置された。平成 28 年度は研究所内での科研費説明会の場で、公正研究に関するレクチャーを行った。不正行為の疑義は起きず、調査活動等は行われなかった。

V 研究交流

共同研究者

- | | |
|-----------------------|----------------------------|
| 1. 飯尾 明生 (バイオゲート株式会社) | H29.04.01~H30.03.31 (発生障害) |
| 2. 中西 圭子 (中央病院) | H29.04.01~H30.03.31 (周生期) |
| 3. 戸谷 明恵 (名古屋大学) | H29.04.01~H30.03.31 (発生障害) |
| 4. 斉藤 和幸 (京都大学) | H29.04.01~H30.03.31 (周生期) |
| 5. 東 雄二郎 (運用部) | H29.04.01~H30.03.31 (周生期) |
| 6. 幸 順子 (名古屋女子大学) | H29.08.01~H30.03.31 (教育福祉) |
| 7. 舟橋 厚 (日本体育大学) | H29.08.09~H30.03.31 (機能発達) |
| 8. 竹澤 大史 (和歌山大学) | H29.10.02~H30.03.31 (教育福祉) |

特別共同研究者

- | | |
|----------|----------------------------|
| 1. 三田 勝己 | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 2. 若松 延昭 | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 3. 山田 裕一 | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 4. 中村 みほ | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |

非常勤研究員

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. 吉田 太 (心身障害者コロニー中央病院 内科) | H29.04.01~H30.03.31 (病理) |
| 2. 水野 誠司 (同 小児内科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 3. 倉橋 宏和 (同 小児神経科) | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 4. 山田桂太郎 (同 小児神経科) | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 5. 安藤 久實 (心身障害者コロニー) | H29.04.01~H30.03.31 (病理) |
| 6. 丸山 幸一 (心身障害者コロニー中央病院 小児神経科) | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 7. 梅村 紋子 (同 小児神経科) | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 8. 倉橋 直子 (同 小児神経科) | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 9. 飯尾 賢治 (同 小児外科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 10. 加藤 純爾 (同 小児外科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 11. 新美 教弘 (同 小児外科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 12. 田中 修一 (同 小児外科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 13. 毛利 純子 (同 小児外科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |
| 14. 吉川 徹 (同 児童精神科) | H29.04.01~H30.03.31 (教育福祉) |
| 15. 鈴木 善統 (同 児童精神科) | H29.04.01~H30.03.31 (教育福祉) |
| 16. 小野 真樹 (同 児童精神科) | H29.04.01~H30.03.31 (教育福祉) |
| 17. 伊藤 弘紀 (同 運動平衡機能科) | H29.04.01~H30.03.31 (神経制御) |
| 18. 野上 健 (同 運動平衡機能科) | H29.04.01~H30.03.31 (神経制御) |
| 19. 長坂 昌登 (同 脳神経外科) | H29.04.01~H30.03.31 (周生期) |
| 20. 若山江里砂 (同 麻酔科) | H29.04.01~H30.03.31 (病理) |
| 21. 加藤 篤 (同 小児歯科) | H29.04.01~H30.03.31 (発生障害) |
| 22. 麻生幸三郎 (心身障害者コロニーこぼと学園) | H29.04.01~H30.03.31 (機能発達) |
| 23. 稲葉 美枝 (心身障害者コロニー中央病院 小児内科) | H29.04.01~H30.03.31 (遺伝) |

共同セミナー

- 平成 29 年 6 月 26 日 久保 健一郎 (慶應義塾大学医学部)
「脳の神経細胞の移動と配置に注目した神経発達障害の病態」
- 平成 29 年 7 月 14 日 松田 純子 (川崎医科大学)
「遺伝性脱髄疾患 Krabbe 病モデルマウスを用いた神経病態解析とその治療応用」
- 平成 30 年 2 月 15 日 喜田 聡 (東京農業大学)
「恐怖記憶制御のメカニズムと PTSD 治療法への応用」

所内セミナー

平成 29 年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成 30 年 3 月 8 日 (木)、3 月 9 日 (金) の両日、管理棟 1F 講堂において所員全員の出席のもと行われた。

第 1 日目 3 月 8 日 (木)

所長あいさつ (09:30~09:35)

神経制御 (09:35~11:55)

1. 永田 浩一 部門の概況と Phactr1 抗体の性状解析
2. 田畑 秀典 大脳皮質アストロサイト前駆細胞が血管に沿って移動するための分子機構の解明
3. 伊東 秀記 X 連鎖知的障害関連分子 CNK2 の性状機能解析
4. 水野 誠 知的障害に関する MED13L の機能解析
5. 野田万理子 時計遺伝子 Per3 の変異による自閉症発症メカニズムの解析
6. 茨木 京子 脳発達段階における mARHGEF9 の免疫組織学的解析
7. 浜田奈々子 West syndrome の新規原因遺伝子 Phactr1 の病態機能解析

休憩 (11:55~13:15)

発生障害 (13:15~14:55)

1. 中山 敦雄 発生障害学部の研究の状況
2. 川口 禎晴 自閉症関連因子 TSC2 のアセチル化と分子制御
3. 深田 斉秀 進行性小脳萎縮を示す患者から全エクソーム解析により同定されたアコニターゼ 2 遺伝子変異の解析
4. 松木 亨 Stk25 シグナルが哺乳類の発達に果たす役割
5. 上田 昌史 SON ハプロ不全による知的障害発症の分子機構解明

休憩 (14:55~15:10)

周生期 (15:10~16:10)

1. 浅井 真人 てんかん原理研究の地盤固め
2. 高木 豪 症候群型の重度知的障害、Rubinstein-Taybi syndrome の de novo 変異型モデルマウスの解析
3. 時田 義人 BMP7 遺伝子の変異による知的障害と BMP アンタゴニスト

教育福祉 (16:10~16:50)

1. 長谷川桜子 障害児 (者) を分け隔てなく診療する医師を育成する教育について
2. 清野 智子 新聞記事における障害者による芸術活動の取り扱われ方

第2日目 3月9日(金)

遺伝 (09:00~10:20)

1. 山田憲一郎 バリン代謝異常症の治療法の開発
2. 福士 大輔 SOX5 欠損症として同定した自閉症の病態解明
3. 鈴木 康予 Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子 ZEB2 のプロモーター領域の解析
4. 加藤 君子 Xq27q28 欠失女兒2例の重症度に対する X 染色体不活性化の関与

休憩 (10:20~10:40)

機能発達 (10:40~11:40)

1. 乾 幸二 多感覚統合
2. 小林 恵 脳波計測による ASD スクリーニング法の確立に向けて
3. 伊東 保志 筋音図と筋電図を手掛かりとした嚥下機能評価~再現性の検討~

休憩 (11:40~13:30)

病理学部 (13:30~14:50)

1. 榎戸 靖 ライソゾームの機能不全が惹起する脳白質障害の分子病態
2. 稲村 直子 Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常
3. 吉崎 嘉一 出生後早期のミエリン脱落マウスの行動学的評価
4. 河内 全 ラット脳室周囲白質軟化症モデルの組織学的解析

副所長あいさつ (14:50~14:55)

年間優秀論文賞発表 (14:55~15:00)

三施設合同研究会

日 時 平成30年3月9日(金) 午後5時15分~6時00分

場 所 愛知県心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム

開会のことば 総長 安藤久實

I. 「DYCNC1H1 遺伝子と CLCN4 遺伝子にミスセンス変異を有する2症例」(17:20~17:40)

中央病院 小児神経科 山田桂太郎

II. 「コロニー中央病院との共同研究の現状報告」(17:40~18:00)

研究所 副所長 永田浩一

開会のことば 中央病院 病院長 吉田 太

特別講演

日 時 平成30年2月8日(木) 午後5時00分~6時00分

場 所 愛知県心身障害者コロニー 管理棟講堂

「障害者保健福祉行政の課題と展望」

堀江 裕 (東海北陸厚生局)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公開セミナー

「遺伝子疾患の治療展望」

日 時 平成 29 年 12 月 26 日 (火) 午後 1 時～午後 5 時 10 分

会 場 愛知県心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム

- 講演 1 「バリン代謝異常症の病態解明と治療へのアプローチ」
山田 憲一郎 (発達障害研究所 主任研究員)
- 講演 2 「レット症候群の新たな分子病態メカニズム」
辻村 啓太 (名古屋大学大学院 医学系研究科)
- 講演 3 「AAV ベクターによる遺伝子治療」
村松 慎一 (自治医科大学 地域医療学センター)
- 講演 4 「抑うつ発症のリスクファクターとしてのトリプトファン-キヌレニン経路の変動」
斎藤 邦明 (藤田保健衛生大学大学院 保健学研究科)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

「重症心身障害の今と未来」

日 時 : 平成 30 年 2 月 3 日 (土)

場 所 : 電気文化会館イベントホール

プログラム :

- 講演 I 「愛知県における重症心身障害のある人と家族の概要」
長谷川 桜子 (教育福祉学部 主任研究員)
中山 敦雄 (所長)
- 講演 II 「重症心身障害の治療と予防への試み」
中西 圭子 (中央病院 施設診療部 医長)
- 講演 III 「重症心身障害児施設とノーマリゼーション」
麻生 幸三郎 (こぼと学園 園長)

コロニー祭・サイエンス教室

「ふれてみようサイエンス」

日 時 : 平成 29 年 10 月 1 日 (日) 9:45～14:00 (コロニー祭)

会 場 : 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 1 階ホール

対 象 : 子どもから大人まで

名古屋大学大学院医学研究科連携大学院

平成 11 年度より研究所に、名古屋大学大学院医学研究科の連携大学院として細胞情報医学専攻「神経生化学講座」が開設されている。今年度も下記の 2 名が引き続き担当教官に就任した。

客員教授 中山 敦雄 (発生障害学部)

客員教授 永田 浩一 (神経制御学部)

名古屋市立大学医学部学外基礎医学研修

平成 28 年度より、名古屋市立大学医学部学外基礎医学研修機関が開設されている。今年度も下記の者が担当教官に就任した。

指導責任者 榎戸 靖 (病理学部)

VI 人事異動

(平成29年4月1日～平成30年3月31日)

就職・転入者

平成29年4月1日	周生期学部部長	浅井 真人 (名古屋大学)
平成29年4月17日	研究企画調整科技師 (臨時任用)	江田 志磨 (立命館大学)
平成29年4月17日	教育福祉学部リサーチレジデント	清野 智子 (東京工芸大学)
平成29年6月1日	病理学部研究員	吉崎 嘉一 (東北大学)
平成29年10月1日	周生期学部研究員	飯田 真智子 (名古屋大学)
平成29年10月1日	機能発達学部研究員	小林 恵 (生理学研究所)

転出・退職者

平成29年9月30日	教育福祉学部主任研究員	竹澤 大史 (和歌山大学)
平成30年3月31日	研究企画調整科主任専門員	森下 理香 (退職)

昇任

平成29年4月1日	室長	伊東 秀記
平成29年4月1日	主任研究員	深田 齐秀
平成29年4月1日	主任研究員	水野 誠
平成29年4月1日	専門員	青井 隆行
平成29年7月1日	所長	中山 敦雄
平成29年7月1日	副所長	永田 浩一

2018年10月 発行

発達障害研究所年報

第46号

2017

編集・発行者 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所
〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8
電話：0568-88-0811 FAX：0568-88-0829
Home page：http://www.inst-hsc.jp
E-mail：kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 有限会社 フジプリント
〒484-0962 愛知県犬山市字落添30-1
電話：0568-67-4338 FAX：0568-67-4338

この冊子は再生紙を使用しました。