

愛知県医療療育総合センター  
発達障害研究所年報

第47号

平成30年度





# 序 文

発達障害研究所は、昭和43年の愛知県心身障害者コロニー開所に遅れること4年後の昭和47年にコロニーの一組織として発足しました。この度、平成31年2月をもってコロニーは50年余りの歴史を閉じ、愛知県医療療育総合センターへと再編され、発達障害研究所も機構改革を経て新たな船出を迎えることとなりました。研究所設立当初は10部門、24研究室、1共同研究科からなる大組織で、○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、を研究の三つの柱として掲げスタートしました。その後幾度かの組織の見直しが行われ、この平成30年度は7部門、17研究室、1研究企画調整科の体制で迎えております。そして先にも書きましたとおり、最後の一月である平成31年3月のみは新体制の5部門、10研究室、1研究企画調整科で運営されました。

ハードの面でも、発達障害研究所は竣工なった医療療育総合センター本館棟5階部分へ、平成31年3月をもって移設されました。同じく本館棟に移設された中央病院、療育支援部門、運用部とともに平成31年3月16日に開所式典と一般公開を迎え、その模様は新聞やテレビニュースでも報道されたところです。

以上のように、異例となる年度途中での組織再編や移設のための引越しがあり、発達障害研究所のこの1年間は非常にめまぐるしく過ぎて行きました。そんな慌ただしい年でしたが、平成30年度の研究所活動を記録した年報をまとめることができましたので、ここにお届けいたします。上記のとおり、この1年間のほとんどは組織再編前の体制でしたので、この年報も基本的には従前どおりの構成といたしました。ただし「I 組織構成」には再編前後両方の組織表をお示ししてあります。研究所組織再編に関しては新しい研究所ホームページ (<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/index.html>) にも公開しておりますので、ご参照いただければ幸いです。移設が完了したものの、新しい動物施設の準無菌運営等、まだまだ手探りの部分が残っております。再編後の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、ご批判をいただきますよう、改めてお願い申し上げます。

最後に、年報第47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。

令和元年7月

愛知県医療療育総合センター  
発達障害研究所長

中山 敦 雄



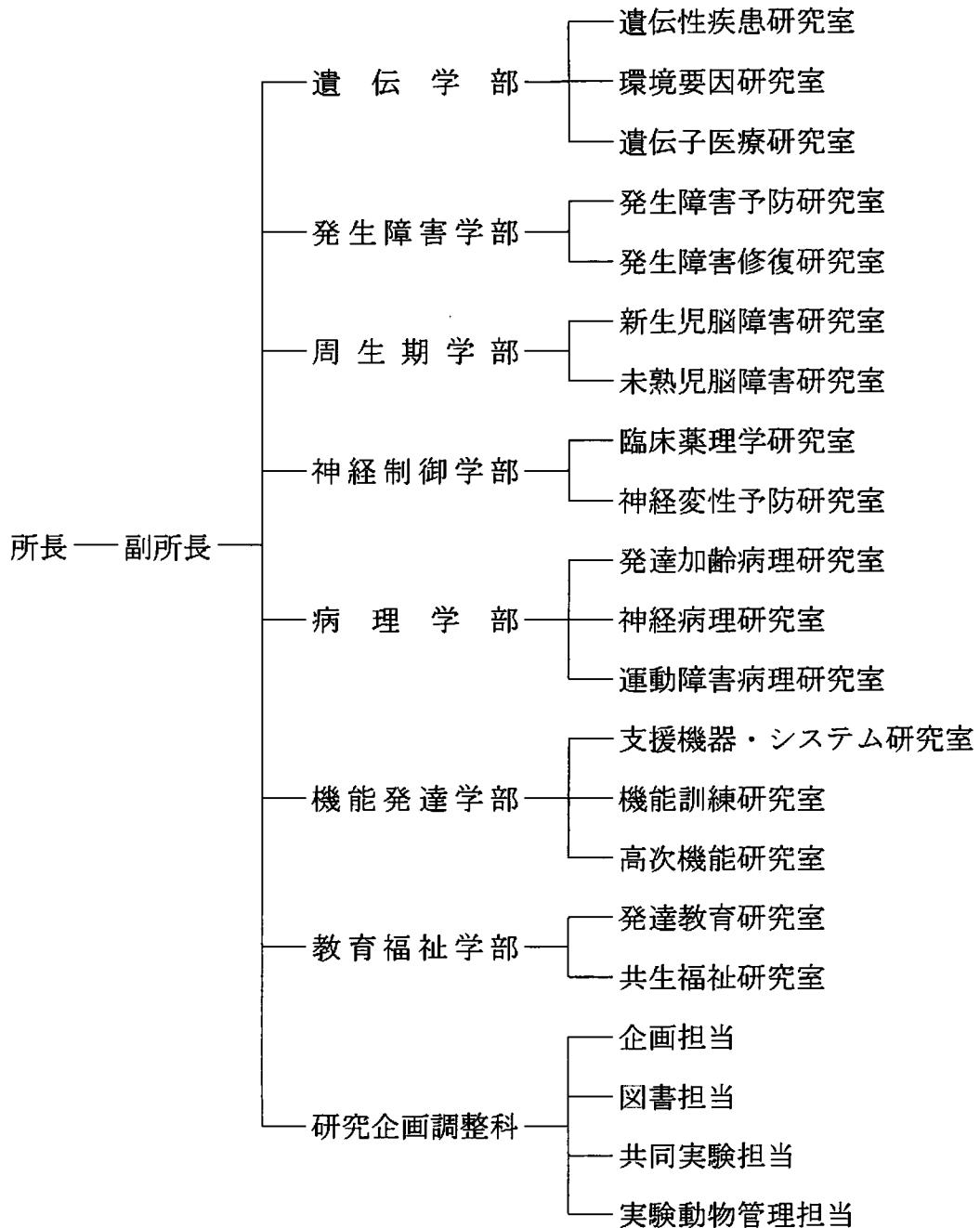
# 目 次

|     |                |    |
|-----|----------------|----|
| I   | 組 織 構 成        | 1  |
|     | A 研究所の組織       | 1  |
|     | B 所 員 構 成      | 3  |
| II  | 研 究 活 動        | 5  |
|     | A 研究所活動の概要     | 7  |
|     | B 部 門 別 研 究    | 12 |
|     | 1. 遺 伝 学 部     | 12 |
|     | 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        | 38 |
| IV  | 委 員 会 活 動      | 40 |
|     | A 特別委員会        | 40 |
|     | B 各種委員会        | 42 |
|     | C 管理委員会        | 45 |
| V   | 研 究 交 流        | 48 |
| VI  | 人 事 異 動        | 51 |

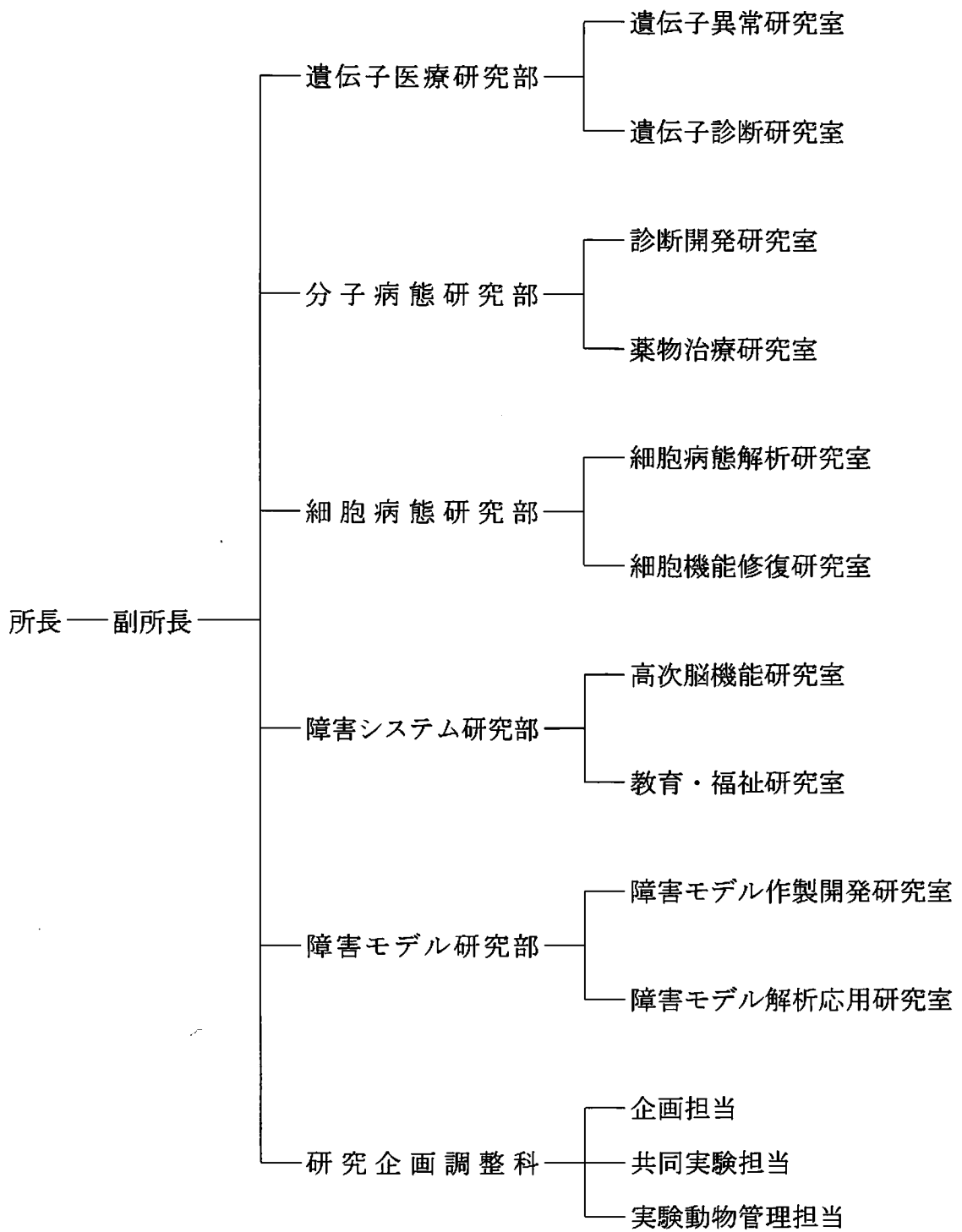


# I 組織構成

## A 研究所の組織



平成 31 年 2 月 28 日以前



平成 31 年 3 月 1 日以降



## 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<br>遺伝性疾患研究室<br>環境要因研究室<br>遺伝子医療研究室                 | (兼)<br>永田 浩一        |                | 福士 大輔<br>山田憲一郎<br>鈴木 康予<br>加藤 君子                                      | 野村 紀子  |
| 発生障害学部<br>発生障害予防研究室<br>発生障害修復研究室                        | (兼)<br>中山 敦雄        |                | 川口 禎晴<br>深田 斉秀<br>松木 亨  |  |
| 周生期学部<br>新生児脳障害研究室<br>未熟児脳障害研究室                         | 浅井 真人               |                | 時田 義人<br>飯田真智子<br>高木 豪<br>田中 基樹                                       |  |
| 神経制御学部<br>臨床薬理学研究室<br>神経変性予防研究室                         | (兼)<br>永田 浩一        | 田畑 秀典<br>伊東 秀記 | 水野 誠<br>野田万理子   | 森下 理香(再任)  |
| 病理学部<br>発達加齢病理研究室<br>神経病理研究室<br>運動障害病理研究室               | (兼)<br>中山 敦雄        | 榎戸 靖           | 河内 全<br>稲村 直子<br>吉崎 嘉一  |  |
| 機能発達学部<br>支援機器・システム研究室<br>機能訓練研究室<br>高次機能研究室            | 乾 幸二                |                | 伊東 保志<br>小林 恵   |  |
| 教育福祉学部<br>発達教育研究室<br>共生福祉研究室                            | (兼)<br>乾 幸二         |                | 長谷川桜子   |  |
| 研究企画調整科<br>企画担当<br>図書担当<br>共同実験担当<br>実験動物管理担当<br>研究業務担当 | 科 長<br>(兼)<br>永田 浩一 |                | 研究助手<br>稲熊 裕(再任)<br>山賀 雅彦(臨任)<br>鋤柄 秀幸<br>江田 志磨(臨任)<br>青井 隆行<br>水谷 友香 | (非)青野 幸子<br>(非)岡田 浩江<br>(非)岩本 郁子<br>(非)青川 安代<br>(非)富田 章子<br>(非)茨木 京子<br>(非)上田 昌史<br>(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 31 年 2 月 28 日以前

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*  |
|---|---------------------|----------------|---|--|
| 遺伝子医療研究部<br>遺伝子異常研究室<br>遺伝子診断研究室                | (兼)<br>永田 浩一        |                | 福士 大輔<br>山田憲一郎<br>鈴木 康予<br>加藤 君子<br>河内 全        | 野村 紀子  |
| 分子病態研究部<br>診断開発研究室<br>神経変性予防研究室                 | (兼)<br>永田 浩一        | 伊東 秀記<br>田畑 秀典 | 野田万理子<br>水野 誠                                   | 森下 理香(再任)  |
| 細胞病態研究部<br>細胞病態解析研究室<br>細胞機能修復研究室               | (兼)<br>中山 敦雄        | 榎戸 靖           | 稲村 直子<br>川口 禎晴<br>深田 斉秀<br>松木 亨                 |  |
| 障害システム研究部<br>高次脳機能研究室<br>教育・福祉研究室               | 乾 幸二                |                | 伊東 保志<br>小林 恵<br>長谷川桜子                          |  |
| 障害モデル研究部<br>障害モデル作製開発研究室<br>障害モデル解析応用研究室        | 浅井 真人               |                | 時田 義人<br>飯田真智子<br>吉崎 嘉一<br>高木 豪<br>田中 基樹        |  |
| 研究企画調整科<br>企画担当<br>共同実験担当<br>実験動物管理担当<br>研究業務担当 | 科 長<br>(兼)<br>永田 浩一 |                | 研究助手<br>稲熊 裕(再任)<br>江田 志磨(臨任)<br>青井 隆行<br>水谷 友香 | (非)青野 幸子<br>(非)岩本 郁子<br>(非)青川 安代<br>(非)富田 章子<br>(非)茨木 京子<br>(非)上田 昌史<br>(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 31 年 3 月 1 日以降

## Ⅱ 研 究 活 動



## A 研究所活動の概要

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <p>研究所の1年間<br/>の主な活動</p> | <p>4月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コロニー年度初め式・辞令交付式・着任者挨拶（1日）</li> <li>・共同セミナー 早田敦子 大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 子どものこころの分子統御機構センター助教（20日）</li> </ul> <p>5月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・親和会歓送迎会（11日）</li> <li>・動物実験講習会（25日）</li> <li>・初度備品機種選定委員会開始</li> </ul> <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・組換えDNA実験安全委員会（10日）</li> </ul> <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・職場巡視（19日）</li> </ul> <p>8月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非常連絡網伝達訓練（30日）</li> </ul> <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・防災訓練（3日）</li> <li>・避難訓練（RI実験施設）（3日）</li> <li>・コロニー祭 台風24号接近に伴う悪天候のため中止（30日）</li> </ul> <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・共同セミナー 岡本 賢一 マウントサイナイ病院（カナダ）代表研究員（2日）</li> </ul> <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・総長意見交換会（30日）</li> </ul> <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・親和会総会（6日）</li> <li>・餅つき大会（12日）</li> <li>・公開セミナー 2018「神経伝達の異常と精神神経疾患」 深田 斉秀 研究所主任 研究員、山田 真希子 放射線医学総合研究所 脳とこころの研究チーム チームリーダー、田中 光一 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学 教授、尾崎 紀夫 名古屋大学 精神医学・親と子どもの心療学分野 教授（21日）</li> <li>・仕事納め（28日）</li> </ul> <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・仕事始め（4日）</li> <li>・安否・参集情報収集訓練（17日）</li> <li>・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練（25・26日）</li> </ul> <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・共同セミナー 山下俊英 大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学 創薬神経科学 教授（1日）</li> <li>・県民講座「てんかんの仕組みとコントロールへの取り組み」（2日）</li> <li>・動物実験教育講習会 講師：小木曾 昇 国立長寿医療研究センター実験動物管理室管理室長（7日）</li> <li>・移設運搬作業開始（18日）</li> </ul> <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・東海実験動物研究会主催ならびに新動物実験施設内覧会（3日）</li> <li>・医療療育総合センター開所式ならびに内覧会（16日）</li> <li>・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練（25・26日）</li> <li>・研究所離任退任者挨拶（30日）</li> </ul> |
|--------------------------|--|

|           |   |
|-----------|---|
| 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ー (SLC19A3) 欠損症、3) X染色体欠失の女児症例、4) モワット・ウィルソン症候群病因遺伝子 ZEB2 のプロモーター部位の研究を行い、1 の研究成果を海外の学術雑誌に発表した。                   |
| 発生障害学部    | 発達障害児・者からの iPS 細胞作成に加え、ゲノム編集により標準 iPS 細胞からの疾患モデル細胞の作成を進めた。知的障害原因遺伝子 SQN および STIL の脳発生における役割の解析をマウスモデルで行なった。さらに中央病院の進行性小脳萎縮症例での ACO2 変異による細胞病態の解析は論文投稿まで進めた。他、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①CBP 遺伝子変異マウスを用いてテイビ・ルビンスタイン症候群、②虚血ラットモデルを用いて低酸素虚血生脳症、③Girdin 遺伝子変異マウスを用いててんかんの研究等を行った。当学部は新棟移設業務に際して新 SPF 動物実験施設の起動に貢献した。  |
| 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 6 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 19 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・病態解析を分子レベルから個体レベルで行っている。本年度は、発達期の脳白質障害を症状とするライソゾーム病モデルマウスの病態解析を行った。本研究の成果は、海外の学術雑誌に掲載され、新聞報道された。また、発達期の髄鞘形成異常が惹起する発達障害モデルマウスの作成を行った。                                |
| 機能発達学部    | 機能発達学部では、脳波を用いた抑制回路評価に関する研究、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、対人・コミュニケーション発達の支援や家族支援、地域医療提供体制の充実や芸術分野における参画の支援などに関して、大学やコロニー内他施設等と連携して研究した。また、県障害福祉課やコロニー内他組織が行う調査・研究活動に対する助言等も行った。   |

### ＜ 業 績 概 要 ＞

|          |                                   |                                    |                        |                  |
|----------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------|
| 研究成果の発表数 | (著書・総説)<br>6 編                    | (原著論文)<br>21 編                     | (学会発表)<br>53 報         | (その他の印刷物)<br>3 編 |
| 研究費の獲得状況 | 文部科学省科学研究費補助金<br>31 件 総額：3,914 万円 | AMED (日本医療研究開発機構)<br>2 件 総額：780 万円 | 民間助成金<br>2 件 総額：298 万円 |                  |
| 人 事 異 動  | (採用・転入者) 2 名                      | (転出・退職者) 4 名                       | (共同研究者受入) 12 名         |                  |

# 研究業績一覽

## 原著論文

- Fukushi D, Yamada K, Suzuki K, Inaba M<sup>1</sup>, Nomura N, Suzuki Y, Katoh K, Mizuno S<sup>1</sup>, Wakamatsu N (1<sup>Ctrl Hosp</sup>): Clinical and genetic characterization of a patient with *SOX5* haploinsufficiency caused by a *de novo* balanced reciprocal translocation. *Gene* 655: 65-70, 2018.
- Shibata A<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Yamaguchi S<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Nakayama A, Shimoizato K<sup>1</sup>, Tokita Y (1<sup>Aichi Gakuin Univ</sup>): Identification of nuclear localization signals in the human homeoprotein MSX1. *Biochem Cell Biol*. 96: 483-489, 2018.
- Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (1<sup>Nagoya Univ</sup>, 2<sup>R-Pharm</sup>): Nestorone exerts long-term neuroprotective effects against transient focal cerebral ischemia in adult male rats. *Brain Res* 1719: 288-296, 2019.
- Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (1<sup>Nagoya Univ</sup>, 2<sup>R-Pharm</sup>): Progesterone improves functional outcomes after transient focal cerebral ischemia in both aged male and female rats. *Exp Gerontol* 113: 29-35, 2019.
- Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (1<sup>Nagoya Univ</sup>, 2<sup>R-Pharm</sup>): The 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Finasteride Exerts Neuroprotection Against Ischemic Brain Injury in Aged Male Rats. *Transl Stroke Res* 10: 67-77, 2018.
- Kobayashi K<sup>1</sup>, Takagi T, Ishii S<sup>2</sup>, Suzuki H<sup>1</sup>, Miyakawa T<sup>3</sup> (1<sup>Nippon Med Sch</sup>, 2<sup>RIKEN</sup>, 3<sup>Fujita Health Univ</sup>): Attenuated bidirectional short-term synaptic plasticity in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice, a model of schizophrenia. *Mol Brain* 11: 56, 2018.
- Nakanishi K, Niida H<sup>1,2</sup>, Tabata H, Ito T<sup>1</sup>, Hori Y<sup>1</sup>, Hattori M<sup>1</sup>, Johmura Y<sup>1,3</sup>, Yamada C<sup>1</sup>, Ueda T<sup>1</sup>, Takeuchi K<sup>4</sup>, Yamada K, Nagata K-I, Wakamatsu N, Kishi M<sup>5</sup>, Pan YA<sup>6</sup>, Ugawa S<sup>1</sup>, Shimada S<sup>1,7</sup>, Sanes JR<sup>8</sup>, Higashi Y, Nakanishi M<sup>1,3</sup>. (1<sup>Nagoya City Univ</sup>, 2<sup>Hamamatsu Univ Sch Med</sup>, 3<sup>IMS, Univ Tokyo</sup>, 4<sup>Aichi Med Univ</sup>, 5<sup>Nozaki Tokushukai Hosp</sup>, 6<sup>Virginia Tech Carilion Res Inst</sup>, 7<sup>Osaka Univ Grad Sch Med</sup>, 8<sup>Harvard Univ</sup>): Isozyme specific role of SAD-A in neuronal migration during development of cerebral cortex. *Cerebral Cortex* doi: 10.1093/cercor/bhy253, 2018
- Sato Y<sup>1</sup>, Kondo T<sup>1</sup>, Ueda K<sup>1</sup>, Hattori T<sup>1</sup>, Mikrogeorgiou A<sup>1</sup>, Sugiyama Y<sup>1</sup>, Suzuki T<sup>1</sup>, Yamamoto M<sup>2</sup>, Hirata H<sup>2</sup>, Hirakawa A<sup>3</sup>, Nakanishi K, Tsuji M<sup>4</sup>, Hayakawa M<sup>1</sup>. (1<sup>Nagoya Univ Hosp</sup>, 2<sup>Nagoya Univ</sup>, 3<sup>Univ Tokyo</sup>, 4<sup>NCCC</sup>): Administration of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Contributed to the Reduction of Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Front. Neurol* doi: 10.3389/fneur.2018.00987, 2018
- Li X<sup>1</sup>, Ohgami N<sup>1,2</sup>, Yajima I<sup>2</sup>, Xu H<sup>1</sup>, Iida M, Oshino R<sup>1</sup>, Ninomiya H<sup>1,2</sup>, Shen D<sup>1</sup>, Ahsan N<sup>2,3</sup>, Akhand AA<sup>2,3</sup>, Kato M<sup>1,2</sup> (1<sup>Nagoya Univ</sup>, 2<sup>Voluntary Body Int Health Care Univ</sup>, 3<sup>Univ Dhaka</sup>): Arsenic level in toenails is associated with hearing loss in humans. *PLoS One* 13: e0198743, 2018.
- Hamada N, Ogaya S<sup>1</sup>, Nakashima M<sup>2</sup>, Nishijo T<sup>3</sup>, Sugawara Y<sup>4</sup>, Iwamoto I, Ito H, Maki Y<sup>1</sup>, Shirai K<sup>5</sup>, Baba S<sup>6</sup>, Maruyama K<sup>1</sup>, Saito H<sup>2</sup>, Kato M<sup>7</sup>, Matsumoto M<sup>8</sup>, Momiyama T<sup>3</sup>, Nagata K (1<sup>Ctrl Hosp</sup>, 2<sup>Hamamatsu Univ</sup>, 3<sup>Jikei Univ</sup>, 4<sup>Soka Municipal Hosp</sup>, 5<sup>Tsuchiura Kyodo Hosp</sup>, 6<sup>Seirei-Hamamatsu Gen Hosp</sup>, 7<sup>Showa Univ</sup>, 8<sup>Yokohama City Univ</sup>): De novo PHACTR1 mutations in West Syndrome and their pathophysiological effects. *Brain* 141: 3098-3114, 2018.
- Ito H, Morishita R, Mizuno M, Kawamura N, Tabata H, Nagata K: Biochemical and morphological characterization of a neurodevelopmental disorder-related mono-ADP-ribosylhydrolase, MACRO domain containing 2. *Dev Neurosci* 40: 278-287, 2018.
- Ibaraki K, Mizuno M, Aoki H<sup>1</sup>, Niwa A<sup>1</sup>, Iwamoto I, Hara A<sup>1</sup>, Tabara H, Ito H, Nagata KI (1<sup>Gifu Univ</sup>): Biochemical and morphological characterization of a guanine nucleotide exchanger factor ARHGEF9 in mouse tissues. *Acta Histochem Cytochem* 51: 119-128, 2018.
- Kato K<sup>1</sup>, Miya F<sup>2</sup>, Hamada N, Negishi Y<sup>1</sup>, Kishimoto N<sup>3</sup>, Ozawa H<sup>3</sup>, Ito H, Hori I<sup>1</sup>, Hattori A<sup>1</sup>, Okamoto N<sup>4</sup>, Kato M<sup>5</sup>, Tsunoda T<sup>2</sup>, Kanemura Y<sup>6</sup>, Kosaki K<sup>7</sup>, Takahashi Y<sup>8</sup>, Nagata K, Saitoh S<sup>1</sup> (1<sup>Nagoya City Univ</sup>, 2<sup>Tokyo Med Dent Univ</sup>, 3<sup>Shimada Ryoiku Ctr</sup>, 4<sup>Osaka Women's and Children's Hosp</sup>, 5<sup>Showa Univ</sup>, 6<sup>Osaka Natl Hosp</sup>, 7<sup>Keio Univ</sup>, 8<sup>Nagoya Univ</sup>): MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. *J Med Genet* 56: 388-396, 2019.
- Noda M, Iwamoto I, Tabata H, Yamagata T<sup>1</sup>, Ito H, Nagata K (1<sup>Jichi Med Univ</sup>): Role of *Per3*, a circadian clock gene, in embryonic development of mouse cerebral cortex. *Sci Rep* 9: 5874, 2019.
- Inamura N, Kito M<sup>1</sup>, Go S<sup>2</sup>, Kishi S, Hosokawa M, Asai K<sup>1</sup>, Takakura N<sup>3</sup>, Takebayashi H<sup>4</sup>, Matsuda J<sup>2</sup>, Enokido Y (1<sup>Nagoya City</sup>

- Univ, <sup>2</sup>Kawasaki Med Sch, <sup>3</sup>Osaka Univ, <sup>4</sup>Niigata Univ): Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis* 120: 51-62, 2018.
- Sugiyama S<sup>1</sup>, Takeuchi N<sup>2</sup>, Inui K, Nishihara M<sup>2</sup>, Shioiri T<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Gifu Univ, <sup>2</sup>Aichi Med Univ): Effect of acceleration of auditory inputs on the primary somatosensory cortex in humans. *Sci Rep* 8: 12883, 2018.
- Suzuki M<sup>1</sup>, Kumagai N<sup>1</sup>, Inui K, Kakigi R<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Tokai Optical, <sup>2</sup>NIPS): Effects of color lenses on visual evoked magnetic fields following bright light. *PLoS One* 13: e0201804, 2018.
- Takeuchi N<sup>1</sup>, Sugiyama S<sup>2</sup>, Inui K, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Aichi Med Univ, <sup>2</sup>Gifu Univ). Long-latency suppression of auditory and somatosensory change-related cortical responses. *PLoS One* 13: e0199614, 2018.
- Motomura E<sup>1</sup>, Inui K, Nishihara M<sup>2</sup>, Tanahashi M<sup>1</sup>, Kakigi R<sup>3</sup>, Okada M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ, <sup>2</sup>Aichi Med Univ, <sup>3</sup>NIPS): Prepulse inhibition of the auditory off-response: A magnetoencephalographic study. *Clin EEG Neurosci* 49: 152-158, 2018.
- Tokuda T<sup>1,6</sup>, Ikeda T<sup>2,6</sup>, Monden Y<sup>1,2,3,6</sup>, Mizushima S G<sup>1,6</sup>, Inoue T<sup>4,6</sup>, Nagashima M<sup>2,6</sup>, Shimamura K<sup>4,6</sup>, Arakawa A<sup>4,6</sup>, Kobayashi M<sup>6</sup>, Kuroiwa C<sup>4,6</sup>, Ujiie Y<sup>1,6</sup>, Dan H<sup>1</sup>, Kyutoku Y<sup>1</sup>, Taniguchi T<sup>3</sup>, Shimoizumi H<sup>3</sup>, Yamagata T<sup>2</sup>, Yamaguchi M K<sup>1,6</sup>, Kanazawa S<sup>5,6</sup>, Sakuta R<sup>4,6</sup>, Dan I<sup>1,6</sup> (<sup>1</sup>Chuo Univ, <sup>2</sup>Jichi Med Univ, <sup>3</sup>Int Univ Welfare Health, <sup>4</sup>Dokkyo Med Univ, <sup>5</sup>Japan Women's Univ, <sup>6</sup>RISTEX Group): Methylphenidate-elicited distinct neuropharmacological activation patterns between medication-naive attention deficit hyperactivity disorder children with and without comorbid autism spectrum disorder: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychiatry* 8: 917-929, 2018.
- 西村悟子<sup>1</sup>, 三浦清邦<sup>2</sup>, 長谷川桜子, 松葉佐正<sup>3</sup>, 山本崇裕<sup>1</sup>, 夏目 淳<sup>4</sup>, 深尾敏幸<sup>1</sup>(<sup>1</sup>岐阜大, <sup>2</sup>豊田市こども発達センター, <sup>3</sup>くまもと芦北療育医療センター, <sup>4</sup>名古屋大): 医学部学生に対する重症心身障がい児(者)医療教育の課題と展望. 日本小児科学会雑誌 122: 1855-1860, 2018.

## 著書・総説

- 浅井真人: 単遺伝子性大発作必発マウス. *BIO Clinica* 33: 1091-1096, 2018.
- Ito H, Morishita R, Nagata K: Functions of rhotekin, an effector of Rho GTPase, and its binding partners in mammals. *Int J Mol Sci* 19: E2121, 2018.
- Kimura R<sup>1</sup>, Yoshizaki K, Osumi N<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Tohoku Univ): Risk of neurodevelopmental disease by paternal aging: a possible influence of epigenetic alteration in sperm. *Adv Exp Med Biol*. 1012: 75-81, 2018.
- 渡壁 誠<sup>1</sup>, 伊東保志(<sup>1</sup>北海道教育大): 筋音図の計測. 林 良一, 三田勝己, 大原慎司, 花岡正明(編) 表面筋電図と筋音図を学ぶ人のために—計測・解析技術から医学・体力科学への応用まで—. 東洋出版, 271-293, 2018.
- 伊東保志, 渡壁 誠<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北海道教育大): 筋音図の解析. 林 良一, 三田勝己, 大原慎司, 花岡正明(編) 表面筋電図と筋音図を学ぶ人のために—計測・解析技術から医学・体力科学への応用まで—. 東洋出版, 294-310, 2018.
- 伊東保志: 筋疲労時の筋音図. 林 良一, 三田勝己, 大原慎司, 花岡正明(編) 表面筋電図と筋音図を学ぶ人のために—計測・解析技術から医学・体力科学への応用まで—. 東洋出版, 344-364, 2018.

## その他の印刷物

- 大澤彦太<sup>1</sup>, 谷口敦夫<sup>1</sup>, 関田千恵子<sup>1</sup>, 金子裕隆<sup>1</sup>, 市川奈緒美<sup>1</sup>, 瀬戸洋平<sup>1</sup>, 山中 寿<sup>1</sup>, 山田裕一(<sup>1</sup>東京女子医大): *HPRT1*欠損症9例の遺伝子解析. *痛風と核酸代謝* 42: 123, 2018.
- 山田裕一: 最新文献紹介「種々のアミロイド前駆タンパク質mRNA (APP-mRNA)アイソフォームの定量化と、レッシュ・ナイハン病におけるエピスタシス(遺伝子間相互作用)」。 *高尿酸血症と痛風* 27: 80, 2019.
- 小林 恵, Macchi Cassia Viola<sup>1</sup>, 金沢 創<sup>2</sup>, 山口真美<sup>3</sup>, 柿木隆介<sup>4</sup>(<sup>1</sup>Univ Milano Bicocca, <sup>2</sup>日本女子大, <sup>3</sup>中央大, <sup>4</sup>生理研): 成人顔への知覚狭小とその神経基盤. 電子情報通信学会技術報告 118: 35-38, 2018.

## 特許取得

### 国内特許取得

- MRAP2ノックアウト. マイズアップ ジョセフ エイ・浅井真人, 特許第6443811号(平成30年12月7日登録)
- 大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法. 鈴木雅也・長江泉希・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許第6340534号(平成30年5月25日登録)



ブレイン・マシン・インターフェース装置. 岸 浩司・廣本建一・乾 幸二・竹島康行, 特許第6448050号(平成30年12月14日登録)

ブレイン・マシン・インターフェース装置. 岸 浩司・廣本建一・乾 幸二・竹島康行, 特許第6448051号(平成30年12月14日登録)

#### 国際特許取得

Mrap2遺伝子を非ヒト哺乳類でノックアウトすることで体重を増加させる手法. Joseph A. Majzoub・Masato Asai, 特許番号: 中国 CN105555132(平成30年7月17日登録)

眼鏡レンズの評価法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許番号: アメリカ US10073280 B2(平成30年9月11日登録)

眼鏡レンズの評価法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許番号: ロシア 2675939(平成30年12月25日登録)

抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也・熊谷直也, 特許番号: 韓国 KR-B-101935275(平成30年12月28日登録)

## 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。今年度は、軽度知的障害が見られる12歳の男児で、2番染色体に腕間逆位を同定した症例の解析を行った。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、短腕側の断点を2p16.1の非遺伝子領域内に、長腕側の断点を2q21.3の*R3HDM1*のイントロン19にそれぞれ同定した。リアルタイムPCRで解析した結果、患者の*R3HDM1*の発現量は、健常者の約6割であったため、本症例は、逆位による切断で*R3HDM1*がハプロ不全となっていると考えられた。

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。今年度は、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、1)アストロサイトの活性化、ミクログリアの増加と活性化はチアミン制限3日目に増加し始め、2)視床における神経細胞死は5日目に顕著に増加することを明らかにした。

遺伝学部で病因遺伝子を同定したMowat-Wilson症候群(MOWS, OMIM: 235730)は、病因遺伝子*ZEB2*(*SIP1*)のハプロ不全で発症する。遺伝学部では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。昨年度までに、*ZEB2*プロモーター領域の変異がMOWSの病因になると考え、未だ同定されていない*ZEB2*プロモーター領域の解析を行ってきた。本年度は*ZEB2*の発現を制御するシグナル伝達系に着目して研究を行った。推定*ZEB2*プロモーターとその制御領域を含む配列を挿入したレポーターベクターと各種シグナル伝達因子の阻害剤を組み合わせ、レポーターアッセイを行い、*ZEB2*はいくつかのシグナル伝達因子によって発現制御を受けていることを明らかにした。さらに、*ZEB2*の発現調節にはフィードバック制御機構が関与している可能性を示唆する結果を得た。

昨年度に引き続き、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。本症例において、偏りのあるX染色体不活性化が生じた原因を探索するため、患者およびその両親の末梢血を用いて、エキソーム解析を行ったところ、患者では7つの遺伝子において、*de novo*変異が認められた。しかし、これらの遺伝子は、X染色体不活性化への関与が報告されておらず、患者において偏りのあるX染色体不活性化が生じた原因を同定するには至らなかった。

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、3例のモワット・ウィルソン症候群の病因遺伝子(*ZEB2*)の変異解析を行い、いずれも病因となる異常を同定した。2)基底核疾患の症例である*SLC19A3*欠損症(2例)の変異解析を行ったが、いずれも病因となる異常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)(2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。

#### 2番染色体の逆位を伴う新規の軽度知的障害の病因解明

福士大輔、山田憲一郎、加藤君子、鈴木康子、榎戸 靖<sup>1</sup>、野村紀子、稲葉美枝<sup>2</sup>、水野誠司<sup>2</sup>、若松延昭

本研究の解析症例は、軽度知的障害が見られる12歳の男児で、6歳時のIQは64であった。独歩は生後17か月、始語は2歳と運動発達や言語発達の遅れがあり、

物をきちんと並べるなどのこだわりの強さが見られる自閉症様の行動が見られた。Gバンド解析の結果、2番染色体に腕間逆位を同定した。本症例は *de novo* の染色体逆位のため、断点部位に位置する遺伝子が機能不全となり、病因となる可能性が高い。そこでFISH法やPCR法、塩基配列決定法による逆位断点の解析を行った結果、短腕側の断点を2p16.1の非遺伝子領域内に、長腕側の断点を2q21.3のR3HDM1 (R3H domain containing 1) のイントロン19にそれぞれ同定した。本症例は、逆位による切断でR3HDM1がハプロ不全となると考えられたため、患者のR3HDM1の発現量をリアルタイムPCRで解析した結果、健常者の約6割の発現量であることを明らかにした。R3HDM1は、R3Hドメインを持つRNA結合タンパク質と考えられており、ヒトでは大脳皮質や海馬での発現量が多いことがHuman Protein Atlas databaseで示されている。しかし、本タンパク質に関する研究報告は少なく、その機能は未だ不明である。近年、RNA結合タンパク質の変異が、知的障害を含む様々な疾患の発症に関係することが明らかになっていることから、R3HDM1の欠損が本症例の知的障害の病因となる可能性が高い。そこで、マウス海馬由来の初代培養神経細胞のR3HDM1をノックダウンすることで、本タンパクの欠損が神経突起の形成や伸長に与える影響を評価し、本症例の知的障害に影響する可能性を探る研究を開始した。

<sup>1</sup>病理、<sup>2</sup>中央病院・小児内科

## モデルマウスを用いたSLC19A3欠損症の初期脳病態の解析

山田憲一郎、千葉陽一<sup>1</sup>、河内真知<sup>1</sup>、加藤君子、野村紀子、上野正樹<sup>1</sup>、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。SLC19A3欠損症では発症早期に大量のチアミンを投与することが有効な治療法であるが、チアミンの投与により発症時の脳病態がどのように改善されるかは未だ十分に解明されていない。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を解析した。その結果、KOマウスをチアミン制限餌で5日間飼育を行うと、視床における神経細胞死、アストロサイトの活性化、ミクログリアの増加と活性化、血管内皮細胞におけるICAM-1の発現上昇がみとめられた。一

方、チアミン制限餌で2日間飼育を行ったKOマウスでは、約半数で生存期間の延長効果が認められたが、脳では上記の変化はまだ見られなかった。このことから、早期のチアミン投与は治療に効果があるが、神経細胞内ではチアミン欠乏による不可逆的な代謝異常が起きていると考えられた。

<sup>1</sup>香川大・医

## Xq27q28欠失女兒に認められる偏りのあるX染色体不活性化確立機構の解明

加藤君子、相場佳織<sup>1</sup>、福士大輔、鈴木康予、三井純<sup>2</sup>、吉村淳<sup>3</sup>、森下真一<sup>3</sup>、辻省次<sup>2</sup>、山田憲一郎、若松延昭

男性はX染色体が1本、女性には2本あるので、男女間のX染色体の遺伝子の発現量を等しくするために、女性の細胞では、母方由来あるいは、父方由来のX染色体のどちらか一方が不活性化している。この選択は細胞ごとに異なるが、女性の体全体では、不活性X染色体の割合は母方:父方がおよそ1:1になる。このため、X連鎖性疾患の女性では、約半数の細胞で、変異をもつX染色体が不活性化することとなり、X染色体を一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X染色体不活性化が偏って生じることにより、同じ変異をもっていても、男性と同様の重篤な症状になる例から無症状な例まで、多様な表現型を示すことが知られている。今年度は、昨年度に引き続き、知的障害、運動発達遅滞とXq27-q28の欠失が認められる女兒例について解析を行った。2例の女兒のうち、1例では変異をもつX染色体が偏って活性化しており、症状がより重篤である。そこで、本症例において、偏りのあるX染色体不活性化が生じた原因を探索するため、患者およびその両親から末梢血の提供を受け、エキソーム解析を行った。この結果、患者では7つの遺伝子において、*de novo*ミスセンス変異が認められた。現在のところ、これらの遺伝子のX染色体不活性化への関与は報告されていないことから、患者で認められた、偏りのあるX染色体不活性化は、遺伝子異常により生じたものではない可能性が強く示唆された。

<sup>1</sup>豊橋市民病院・小児科、<sup>2</sup>東京大・医、<sup>3</sup>東京大・新領域創成科学

## Mowat-Wilson症候群の原因遺伝子ZEB2の発現制御機構

鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、水野誠司<sup>1</sup>、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、ヒルシュスプルング病、

先天性心奇形などが見られる。MOWSは、原因遺伝子 *ZEB2* (*SIPI*) の片側アリの機能喪失型変異、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。我々はこれまで、発現調節に関わると考えられる *ZEB2* の上流の解析を進め、プロモーター活性を有する領域を同定した。本年度はMOWSの治療ターゲットの手がかりをつかむため、*ZEB2* の発現を制御するシグナル伝達系に着目して研究を行った。推定 *ZEB2* プロモーターとその制御領域を含む配列を挿入したレポーターベクターと各種シグナル伝達因子の阻害剤を組み合わせ、レポーターアッセイを行った。その結果、*ZEB2* は既報の NF- $\kappa$ B に加え、いくつかのシグナル伝達因子によって発現制御を受けている可能性が示唆された。加えて、転写抑制因子として知られている *ZEB2* の過剰発現は、本プロモーター活性の低下を引き起こすことも明らかになり、*ZEB2* の発現調節にはフィードバック制御機構が関与している可能性が考えられた。これまでに明らかにした転写活性化因子の候補と合わせて、詳細な発現調節機構の解析を進めている。

<sup>1</sup>中央病院・小児内科

## 研究業績

### 原著論文

Fukushi D, Yamada K, Suzuki K, Inaba M<sup>1</sup>, Nomura N, Suzuki Y, Katoh K, Mizuno S<sup>1</sup>, Wakamatsu N (<sup>1</sup>Ctrl Hosp): Clinical and genetic characterization of a patient with *SOX5* haploinsufficiency caused by a *de novo* balanced reciprocal translocation. *Gene* 655:65-70, 2018.

### 学会発表

Suzuki K<sup>1</sup>, Yamada K, Tsuji A<sup>2</sup>, Shibata K<sup>3</sup>, Wakamatsu N (<sup>1</sup>Natl Ctr Geriatrics Gerontology, <sup>2</sup>Kobe Gakuin Univ, <sup>3</sup>Univ Shiga Pref): Thiamine restriction induces thalamic neurodegeneration in *Slc19a3*-deficient mice. 第41回日本神経科学大会(神戸) 2018. 7. 28.

加藤君子, 相場佳織<sup>1</sup>, 福士大輔, 鈴木康予, 山田憲一郎, 若松延昭 (<sup>1</sup>豊橋市民病院): 症状が異なる Xq27.1q28 欠失の2女児例のX染色体不活性化解析. 第91回日本生化学会大会(京都) 2018. 9. 24.

山田憲一郎, 千葉陽一<sup>1</sup>, 河内真知<sup>1</sup>, 加藤君子, 野村紀子, 上野正樹<sup>1</sup>, 若松延昭 (<sup>1</sup>香川大): 疾患モデルマウスを用いた SLC19A3 欠損症の初期脳病態の解明.

第91回日本生化学会大会(京都) 2018. 9. 25-26.  
桑島真理<sup>1</sup>, 小島華林<sup>1</sup>, 池田尚広<sup>1</sup>, 後藤昌英<sup>1</sup>, 伏見拓矢<sup>2</sup>, 村山 圭<sup>2</sup>, 木下善仁<sup>3</sup>, 山田憲一郎, 小坂仁<sup>1</sup>, 山形崇倫<sup>1</sup> (<sup>1</sup>自治医大, <sup>2</sup>千葉県こども病院, <sup>3</sup>順天堂大): 食事療法を行った ECHS1 欠損症の一症例. 第60回日本先天代謝異常学会(岐阜) 2018. 11. 10.

鈴木康予, 近田彩香<sup>1</sup>, 加藤君子, 山田憲一郎, 福士大輔, 石浦浩之<sup>1</sup>, 出口一志<sup>2</sup>, 二井 純<sup>1</sup>, 辻 省次<sup>1</sup>, 若松延昭 (<sup>1</sup>東京大, <sup>2</sup>香川大) パーキンソン病の新規 GBA 変異の同定と患者由来リンパ芽球の機能解析. 第42回日本分子生物学会年会(横浜) 2018. 11. 29.

### その他の印刷物

大澤彦太<sup>1</sup>, 谷口敦夫<sup>1</sup>, 関田千恵子<sup>1</sup>, 金子裕隆<sup>1</sup>, 市川奈緒美<sup>1</sup>, 瀬戸洋平<sup>1</sup>, 山中 寿<sup>1</sup>, 山田裕一 (<sup>1</sup>東京女子医大): *HPRT1* 欠損症9例の遺伝子解析. *痛風と核酸代謝* 42:123, 2018.

山田裕一: 最新文献紹介「種々のアミロイド前駆タンパク質 mRNA (APP-mRNA) アイソフォームの定量化と、レッシュ・ナイハン病におけるエピスタシス(遺伝子間相互作用)」。 *高尿酸血症と痛風* 27:80, 2019.

## 2. 発生障害学部

### 研究の概況

中山 敦雄

研究所組織再編により平成30年度末に発生障害学部は病理学部と統合され細胞病態研究部門へと移行した。これに先立って当部門は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の展開を新たに進めてきた。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難しいが、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、iPS細胞を利用した自閉スペクトラム障害研究の方向を修正し、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自閉症関連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原因遺伝子変化の影響を解析することを目指した研究を行っている。この研究課題は戸谷が松木の指導のもとで昨年度に引き続き取り組んだ。

同様に昨年度から中央病院、名古屋大学精神医学講座との共同研究として進めている Rett 症候群患者からの iPS 細胞作成とそれを応用した新規治療薬の開発は、名古屋大学で患者血液細胞から iPS 細胞作成を進めている段階である。本年度はさらに Rett 症候群と共通の症状も出現する MECP 重複症例からの採血も進めた。

自閉スペクトラム障害以外の研究対象として、症候性知的障害の原因遺伝子機能の解析はより短い期間で成果が得られる研究である。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3年目に入り、SON の欠損が脳神経細胞の移動障害を引き起こすことに加え、より発達の進んだ段階では神経細胞樹状突起のスパインが減少するという新たな知見も得られた。この研究はリサーチレジデントの上田が主となり進め、次年度には論文公表を目指している。

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、論文投稿まで進めることができた。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、いずれも論文公表のための追加解析が進められたが、公表には至っていない。次年度でのまとめを目指して、中山、戸谷、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ニ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。

今年度は上記のとおり、再編を前にして大きな人事異動はなかったが、平成31年3月に病理学部との合併があり、榎戸室長と稲村研究員を加えた細胞病態研究部門として年度を終えることとなった。

実験遂行にあたっては、平成30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2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。本年度は昨年度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と、NLGN4X のストレス刺激による発現制御機構の解析を行った。まず、NLGN4X の発現が抑制されている細胞での発現抑制メカニズムを調べるため、HeLa 細胞を TSA および 5-AzaC により処理すると CGI プロモーターには変化がなく、コア

プロモーターの脱メチル化を介して発現が増加することがわかった。次に NLGN4X の高浸透圧刺激による発現変化を調べたところ、AKT シグナルを介して RNA 転写を介さず発現増加していることがわかった。今後は引き続きプロモーターの CpG メチル化解析を NLGN4X 発現細胞/NLGN4X 非発現細胞で継続し、発現抑制、発現促進におけるユニークなメチル化プロファイルを明らかにするとともに Sp1, C/EBPs, HDAC など MeCP2 以外の転写制御因子を対象としたプロモーターの ChIP 解析を行いクロマチンレベルでの発現制御プロファイルを明らかにする予定である。

## ヒト iPS 細胞由来の自閉症原因遺伝子ニューロリギン 4 KO, KD 神経細胞の作製

戸谷明恵、松木 亨、上田昌史、中山敦雄

ニューロリギン 4 (*NLGN4X*) は、シナプス形成への関与が予想される分子で、その遺伝子変異が自閉症多発家系で報告されている。しかし、*NLGN4X* が高次脳機能に果たす役割及びその変異が自閉症を引き起こすメカニズムについては未だに不明な点が多い。本研究では、ヒト iPS 細胞を用いて *NLGN4X* 変異株を作製し、神経細胞への分化誘導を行う。この神経細胞を詳細に解析することにより、自閉症発症機構を明らかにし、得られた知見を新規治療法の開発へ繋げる事を目的とする。

本年度は、ゲノム編集によって作製した *NLGN4X* KO iPS 細胞株の神経細胞への分化誘導に成功したが、その効率は低く実験に用いるのには適さないことが判明した。iPS 細胞の神経細胞への分化誘導効率は株間で異なることが知られており、高い神経分化誘導効率を示す iPS 細胞株を用いることでこの問題が解決できると予想される。そこで、新たに 4 種類の健常男性由来 iPS 細胞株を入手して、神経細胞への分化誘導効率を比較し、効率の高い株を同定した。現在はその iPS 細胞をベースにした *NLGN4X* KO 株を作製中である。また、レンチウイルスを用いた *NLGN4X* KD 実験を行うために、5 種類の shRNA をデザインし、KD 効率を検証した結果、高い KD 効率を示す 2 種類の shRNA を得た。さらに、*NLGN4X* に対するモノクローナル抗体の作製に着手した。

今後は、iPS 細胞由来の *NLGN4X* KO, KD 神経細胞及び *NLGN4X* KO iPS 細胞由来の mini-brain を用いて、形態学的解析、電気生理学的解析を進める予定である。

## 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<sup>1</sup>、松木 亨、丸山幸一<sup>2</sup>、水野誠司<sup>3</sup>、中山敦雄、尾崎紀夫<sup>1</sup>

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と愛知県医療療育総合センターとの協力により、新規治療薬の評価に必要な 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。昨年度は中央病院の Rett 症候群患者様 10 名から採血を完了し遺伝子型の再解析を行った。そして R255X 型変異 MECP2 を有する iPS 細胞 2 系統を樹立した。平成 30 年度は名古屋大学で新たに 4 名の Rett 症候群患者様、センター病院の 1 名の MECP2 重複症候群患者様から採血を完了した。また、新たに R255X 型変異 MECP2 を有する iPS 細胞を 1 系統、T158M 型変異 MECP2 を有する iPS 細胞 1 系統を樹立した。

<sup>1</sup>名古屋大院・医、<sup>2</sup>中央病院・小児神経、<sup>3</sup>中央病院・小児内科

## 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 mTOR シグナリングに対する抑制作用を増強することを明らかにした。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 sirtuin1 (SIRT1) をみいだした。本年度は TSC2 アセチル化の生理学的意義を明らかにするために、いつ・どのような状況でアセチル化を受けるのかについて検証を試みた。

TSC2 によって制御される mTOR シグナリングは細胞の栄養状態を感知し反応することが知られている。まず細胞を飢餓状態に曝した場合に TSC2 アセチル化が変動するかを調べた。しかし飢餓状態から 24 時間の間では TSC2 アセチル化に変動は観察されなかった。続いて富

栄養状態に曝した場合で同様の実験を行った。その結果、TSC2のアセチル化に変動は観察されたが、その量は一定時間ごとに変化する傾向がみられた。概日リズムによる変動を疑い、同じ細胞で概日リズムを同調させて24時間の間の一定時間ごとにTSC2アセチル化を調べたところ、12時間後を境にアセチル化のピーク変動があることが観察された。脱アセチル化反応を担うSIRT1の量的変動を調べたところTSC2アセチル化のピーク時に量が減ることが観察された。これらのことから、TSC2のアセチル化は概日リズムにより変動し、その変動にSIRT1が関与することが示唆された。概日リズムの変動と自閉症の症状に関連があることが知られており、本結果はその分子メカニズムを明らかにする手がかりの一つになると期待できる。

## HDAC6 遺伝子欠損マウスのドパミン神経系の異常について

深田 齊秀、江田 志磨、中山 敦雄、川口 禎晴

私たちは、ヒストン脱アセチル化酵素6 (HDAC6) 欠損マウスの解析から、タンパク質のアセチル化調節異常が、動物の情動行動に影響することを明らかにしてきた。昨年度までに行ったHDAC6欠損マウスの行動薬理的解析では、ポストシナプスにおけるD2型ドパミン受容体(D2受容体)の応答性増大を見だしている。D2受容体は統合失調症や自閉症等、多くの精神疾患の治療に用いられている抗精神病薬の標的であり、D2受容体の機能調節に関わる新しいメカニズムを見出すことができれば、精神疾患の病態理解や治療戦略の創出において重要な知見となると考えられる。

本年度は、HDAC6欠損マウスのD2受容体応答異常が生じるメカニズムの解明を目指して、細胞・分子レベルの解析を進めた。ドパミンD2受容体に対する抗体を用いてHDAC6欠損マウスの線条体に含まれるD2受容体の量を野生型と比較したところ、有意な差はなかった。このことから、HDAC6欠損マウスのD2R応答異常は、単純なD2R受容体量の変化によるものではなく、①D2R受容体下流の細胞内シグナル伝達異常、②D2R受容体発現細胞のアクティビティを制御する神経細胞(例えば線条体や側坐核のD2R発現細胞に投射している縫線核のセロトニン神経細胞)の機能異常、等が原因と推察される。①に関しては、D2R(D2L)を恒常的に発現する培養細胞株を樹立後、これを用いて解析を行い、既知のD2RシグナルにHDAC6の活性が実際に影響することを見出した。②に関しては、現在検討を進めている。

## 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索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を通して脳形成に重要な役割を担っている。そのため、脳神経系の発達機構を理解する上で、GCKIII分子の役割を理解することが非常に重要である。

*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、*Stk25* flox mice を用いた時期特異的KO(cKO)では神経細胞移動などに障害が現れる事をこれまでに明らかにしていた。STK25は、Ste20 like kinase super family の中でGCKIIIグループに分類されるが、同サブグループには組織発現分布やタンパク質構造上、高い類似性を示すMST3も含まれる。そのため、*Stk25* null mice が正常に発達する原因として、MST3によってSTK25の役割が代償されている可能性が推測された。そこで、*Stk25* cKO neuron へのMST3の過剰発現や、逆にMst3を発現抑制した神経細胞への*Stk25*の過剰発現によって、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、軸索形成、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。加えて、Rho-GTPaseファミリーであるRhoAの積極的分解とRac1の活性化がSTK25を介して同時に制御される事で、神経細胞移動が正常に行われる事を明らかにした。

神経細胞移動を制御する分子は細胞骨格制御と深く関係しており、これらに生じる遺伝子変異が発達障害の発症に繋がる例も多数報告されている。加えて、GCKIII分子が高次脳機能へ関与す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関与し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、松木 亨、江田 志磨、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、転写や細胞周期制御など多くの細胞内機構に関与することが知られている。これまでに、国内外で30例のSON遺伝子変異(*de novo*ヘテロ変異)を持つ知的障害患者が報告されている。遺伝子変異から知的障害発症に至る機構は不明であるが、患者由来の組織においてSONの発現量が低下していることから、知的障害の病態基盤としてSON遺伝子変異によるハプロ不全が考えられ

る。また、神経画像検査により多くの患者で脳回異常などの脳形成不全が認められることから、SONハプロ不全が大脳皮質形成異常を引き起こす可能性が示唆される。

発達過程のマウス神経系においてもSONは発現しており、ヒト-マウス間における配列の相同性から、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、引き続き発達過程のマウス神経細胞におけるSONハプロ不全が大脳皮質形成に与える影響について解析を行った。前年度の解析で示唆された、SONノックダウンによる神経細胞移動の阻害は正常型ヒトSON強制発現によりレスキューされ、疾患型ヒトSONではレスキューされなかった。また、SONノックダウン遺伝子を導入し生後60日で観察した結果、大脳皮質の神経細胞において樹状突起のスパイン形成が抑制されるという興味深い知見を得た。以上の結果からSONは発生期における大脳皮質形態形成、生後のシナプス形成に重要な役割を果たしていることが強く示唆される。

## 研究業績

### 原著論文

Shibata A<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Yamaguchi S<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Nakayama A, Shimoizato K<sup>1</sup>, Tokita Y (<sup>1</sup>Aichi-Gakuin Univ): Identification of Nuclear Localization Signals in the Human Homeoprotein, MSX1. *Biochem Cell Biol* 96:483-489, 2018.

### 学会発表

川口禎晴, 深田斉秀, 竹島京子, 中山敦雄: 自閉症関連因子 TSC2 の可逆的アセチル化制御と mTOR 活性. 第41回日本神経科学大会(神戸) 2018. 7. 28.

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 and migration in a compensation manner. 第41回日本神経科学大会(神戸) 2018. 7. 28.

上田昌史, 松木 亨, 江田志磨, 中山敦雄: SON haploinsufficiency, a cause of human intellectual disabilities, results in dysregulated neuronal migration in developing mouse brain. 第41回日本分子生物学会年会(横浜) 2018. 11. 28.

### 講演など

深田斉秀: Hdac6 遺伝子欠損マウスで見られたドーパミン神経伝達異常と行動異常について. 発達障害研究所公開セミナー 2018 (春日井) 2018. 12. 21.

### 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) 2018. 4. 11. ~2019. 3. 31.

中山敦雄: 病理学 (名古屋大学医学部) 2018. 4. 11. ~2019. 3. 31.

松木 亨: 有床義歯保健工学実習 (広島大学歯学部) 2018. 4. 8. ~2019. 3. 31.



### 3. 周生期学部

#### 研究の概況

浅井 真人

周生期学部は新生児脳障害研究室と未熟児脳障害研究室から構成され、周生期（周産期）特有の原因によっておきる脳損傷を克服するための研究を行ってきた。具体的には出生前後の低酸素や脳出血等によっておきる神経細胞死や神経回路形成不全を抑制するための物質と方法を探索し、周生期脳障害の予防や治療への手がかりを得ることを目指した長年の努力の結果、モワット・ウィルソン症候群病態解明、低酸素虚血性脳症と有効な治療法の開発、脳の発達におけるプロテオグリカンの役割の解明を行うなどの成果を挙げた。

2019年3月1日から周生期学部は組織再編に伴い障害モデル作製開発研究室と障害モデル解析応用研究室から構成される障害モデル研究部門に改称移行した。実際の新センター内への研究所移転や部門本体の移設業務、旧施設の物品廃棄業務に関しても数年の入念な準備が奏功し順調に完了した。障害モデル研究部門は、知的障害、てんかん、自閉症スペクトラム障害などの神経疾患の症例から新たに明らかになった原因遺伝子に相当する遺伝子を改変したモデルマウスの作製や、疾患モデルマウスの詳細な病態解析と治療法探索を行い、将来患者に還元できる新しい事実や解釈を得ることを研究活動の目的とする。

障害モデル研究部門の構成メンバーとして、旧周生期学部から浅井真人部長、時田義人主任研究員、高木豪主任研究員、飯田真智子研究員、田中基樹研究員、水谷友香研究助手がそのまま障害モデル研究部門に移行し、旧病理学部から吉崎嘉一研究員が新しく障害モデル研究部門に加入した。水谷友香研究助手は引き続き障害モデル研究部門本体のサポート業務と新動物実験施設の管理業務を兼務する。尚、研究所全体の胚操作業務は水谷友香研究助手と吉崎嘉一研究員が担当している。浅井部長は東雄二郎前部長から受け継いだ実験用動物管理小委員会の委員長として新棟動物実験施設のハードソフト両面の起動業務において指揮を執った。

周生期学部の個別研究として、浅井真人部長、飯田真智子研究員、田中基樹研究員はおもにてんかんの原理に関する研究を行っており今年度はマウスのてんかん発作動画を人工知能や画像解析を使って解析する技術開発をした。浅井部長は米国の2チームとそれぞれタフト細胞と視床下部ストレスホルモンに関する共同研究を継続している。時田義人主任研究員は少歯症と発達障害関連遺伝子に関する研究を京都大学等と連携して行っている。高木豪主任研究員はCBP遺伝子に関連した研究等を行っ

ている。飯田真智子研究員は上記てんかん研究の他、名古屋大学等と連携し皮膚や毛嚢の研究を行っている。田中基樹研究員は上記てんかん研究の他、脳虚血モデルラットを用いて、ステロイドホルモン又は神経ステロイドによる虚血性脳障害の新規治療法に関する研究を進めている。吉崎嘉一研究員は自閉症モデルマウスを用いて行動実験にて自閉症傾向を定量する手法の研究を行っている。

部門単独の研究活動のほかに周生期学部では、研究所が新棟で中央病院など他施設と同じビルに移設され新センターとして統合されることに先立ち、センター内の他組織といくつかの協力を始めている。1つは中央病院で発見されたクロールチャネルの変異をもつ重症心身障害児に関する研究であり、1つは心療科の患者への学校が休み中の科学教室サービスである。新体制となっても一層新センター内部での有機的な協力関係を維持発展させていく予定である。

周生期学部は研究を取り巻く環境が年々厳しくなっている現代の状況でも、科学者の純粋な驚きから生まれる疑問に科学者自ら実験的手法で答える純粋科学を基本に行っている。橋渡し研究 translational research を研究の主目的とはしていないが研究の中で学会、産業界、そして愛知県知的財産部にプラスとなる発見があったときには積極的に特許申請をして知的財産保全を行う予定である。一例として本年度は浅井部長がボストン留学時代の肥満遺伝子に関する特許が中国と日本のそれぞれで査定された。

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（浅井）、AMED 1件（時田）、基盤研究(C)1件（高木）、民間団体1件（田中）の研究助成を受けた。同時に新設された動物実験施設の高額機器維持管理費用（オートクレーブ、万能洗浄機、次亜水生成装置等）に関しては愛知県から固定費による支援が得られるよう動物実験施設管理者の一人として動物委員会と共に申請業務を行っている。

#### Girdin 遺伝子とてんかん大発作に関する研究

飯田真智子、田中基樹、浅井真人

てんかんは、慢性脳疾患の1つである。特に内側側頭葉てんかんは成人てんかんの中で最も多く、患者の一部は意識喪失をとまなう強直間代発作を発症する。薬物療法や外科的治療が有効ではあるが未だ約3割が難治である。本研究では、この3割の難治てんかんの根治を目指し、浅井部長によって見出された新規てんかん原因遺伝子Girdinのノックアウトマウスを用いて、てんかん原理の解明に挑む。Girdinノックアウトマウスは、単一遺伝子を原因とする浸透率100%のてんかんモデルであり、電撃や薬剤誘導なしにてんかん発作を発症する。ま

た、血族結婚の家系で見つかった Girdin の機能喪失変異がヒトでも難治性てんかんの原因となることを見出し、これは、Girdin ノックアウトマウスで解明されるてんかん原理がヒトてんかんの発症原理を反映する可能性が高いことを示唆する。

本年度は、Girdin ノックアウトマウスを用いたてんかん原理解明に向け、第一に、離乳前完全致死である Girdin ノックアウトマウスのより安定的な成獣化法を確立した。第二に、Girdin ノックアウトマウス 24 時間ビデオ撮影により、てんかん発作の日内変動を解析した。第三に、Girdin ノックアウトマウスの海馬に形成されるてんかんの病態を解明するため、複数時点にて脳のサンプリングを行った。今後は、Girdin ノックアウトマウスの病態がヒト内側側頭葉てんかんの条件をみたくことを明らかにし、ヒト内側側頭葉てんかんの病態モデルとしての地位を確立すると共に、研究所内外での共同研究による脳波解析・電気生理学的解析を通じてさらなるてんかんの原理解明に挑む。

## クローラルチャネルに関する研究

田中基樹、飯田真智子、浅井真人

平成 30 年 3 月 9 日三施設合同研究会で中央病院があるクローラルチャネル遺伝子に *de novo* のミスセンス変異を有する重症心身障害児の症例を提示した。同遺伝子変異による重症心身障害児はすでに報告する論文があるが、同ミスセンス変異は未報告で疾患の原因になるか否かは明らかではない。疾患変異を導入した発現ベクターを HEK293 細胞に発現させて電気生理実験にてクローラルチャネルの機能喪失有無を調べる機能検定法もすでに報告されているので、発現ベクター作製と電気生理学により本変異の機能を検定するプロジェクトを始めた。本プロジェクトには本症例の疾患原因を本変異に求めて良いのかどうかの確認という大きな目的があるが、その他に、疎遠になりがちな中央病院と発達障害研究所の連携をすること、新センター内で独立して知的価値を作り出すこと、さらに最新の分子生物学的手法を研究所内部で維持、共有、更新することを副次的な目的としている。すでにプライマー設計、鋳型となるヒトクローンの入手、PCR による全長増幅まで終わっておりラボのセットアップが整い次第 site-directed mutagenesis とキャピラリーシーケンセスによる確認を行ったのちに、HEK293 細胞に transfection して電気生理学的検討（パッチクランプ法）を行うことを予定している。

## タフト細胞に関する研究

浅井真人、飯田真智子、水谷友香

浅井部長は名古屋大学教員時代、陸大輔大学院生と共に Girdin 遺伝子産物の 1798 位のチロシン酸化に対する特異抗体 (pY1798 抗体) が消化管タフト細胞を特異的にラベルすることを発見した (2017 *JHC* Kuga et al.) 水谷友香助手らはこの発見に基づきマウス小腸凍結切片を用いて消化管タフト細胞を染色する技術を確立した (2018 *JoVE* Mizutani et al.)。pY1798 抗体は名古屋大学時代に腫瘍病理高橋雅英教授、浅井部長 (当時特任講師) と IBL 社が共同開発したもので、現在その特異性と感度においてこれを上回る製品は無く消化器分野の一流紙 (2019 *Annual Review of Immunology*, Impact factor 22) に引用されるなど学会の注目を浴びている。2018 年 12 月米国の某大学からある先天性腸疾患の評価に本抗体を用いたコラボ依頼があり承諾した。米国で未発売であった pY1798 抗体を当該ラボに送ったところ首尾良くパラフィン切片でタフト細胞の免疫蛍光染色が成功した。消化管タフト細胞は近年消化管の寄生虫感染で増加したり、大腸癌の起源である可能性などから注目されており研究の発展が待たれる。またこの pY1798 抗体と消化管タフト細胞の本質との関連から、Girdin、てんかん、そして消化管障害との関連が明らかにすることを目標としている。

## 視床下部に関する研究

浅井真人

浅井部長は 2004 年、ボストン小児病院でのポストドク研究者時代、PI である Joseph A. Majzoub 教授、実験助手 Maria Joachim らと視床下部でストレスに対して著明な増加を見せる Corticotropin Releasing Hormone (Crh) の生理機能の研究を始めた。研究の一環として、当時まだ新しかった BAC を駆使した Recombineering の手法を用いて ES 細胞に基づいた Crh 遺伝子の flox マウスを製作した。この flox マウスと視床下部特異的 deleter マウスを用いて、視床下部の Crh と扁桃体の Crh が必ずしもそれぞれ下垂体コルチコトロフ刺激と不安という風に区別されておらず、視床下部のみのノックアウトでも不安解消行動が見られることを後任のポストドクである Rong Zhang とともに見つけ *Molecular Psychiatry* に 2017 年 5 月発表した。本研究が始まってすでに 15 年となるが、ボストン小児病院では引き続き Crh flox マウスを用いた視床下部外の Crh 研究を続けている。浅井部長は 7 年間の腫瘍病理学で培った組織学的技術を用いて本研究のサポートを続けている。現在は特に Crh 遺伝子の胎生期肺における発現の生理的意義に

ついでの研究の組織学的データを中心に担当している。

## 内在性 WNT/BMP アンタゴニスト USAG-1 の神経細胞への影響

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。これまでの研究から Wnt/ $\beta$ -カテニン経路に関与する遺伝子の変異は、四肢の形成異常や外胚葉の形成不全、また遺伝性骨代謝異常症、遺伝性脂質代謝異常症など多くの先天性疾患の発症に関与することが報告されている。また神経細胞のシナプス機能の調整にも WNT シグナルが関与しており、自閉症や知的障害の症例の一部に WNT シグナル経路の遺伝子変異が関与することが明らかにされている。そこで本年度は、この Wnt/ $\beta$ -カテニン経路のシグナルを抑制する因子の一つであり、中枢神経系にも発現が認められる Usag-1 蛋白質に注目し、神経細胞への Usag-1 の作用を検討した。マウス初代培養神経細胞の培養上清にリコンビナント Usag-1 蛋白質を添加して経時的に神経細胞を観察した。その結果、コントロール群に比べて Usag-1 処理群の神経細胞のスパインの形態に変化が生じていることが観察された。しかし Usag-1 は Wnt/ $\beta$ -カテニン経路のシグナルの抑制だけではなく、骨形成因子 BMP の細胞内シグナルの抑制にも働くことも報告されている。さらに BMP も神経細胞のシナプス構造や神経伝達機能に変化を生じさせることが報告されている。従って得られた実験結果の正確な解釈には、さらなる追加実験が必要であり、多面的な情報を収集し、十分に検討する必要があると考えられる。

## ルービンシュタイン・テイビ症候群に対する *de novo* 変異型モデルマウスの有用性の検討

高木 豪、石井俊輔<sup>1</sup>

常染色体優性変異型のヒト疾患モデルマウスは、疾患関連の症状を示すヘテロ変異マウス自体を交配して系統維持するため、身体的な症状を伴う場合はその維持が難しいケースがある。そこで父マウスの精子に *de novo* 変異を導入することにより系統維持を経ずに安定的にモデルマウスを作製する系を確立してきた。今回、純系の遺伝背景で系統維持が難しいことが報告されている症候群型の重度知的障害であるルービンシュタイン・テイビ症候群モデルマウスの作製に本系を適用し、系統型モデルとの表現型の比較を行った。本症候群は CBP 遺伝子の機能欠損型変異で生じるが、系統型のモデルマウスでは dominant negative 変異型の Cbp 遺伝子ヘテロ変異マウスでのみ症候群に特有な顔貌の変化が見られていた。今

回作製した機能欠損型の *de novo* Cbp ヘテロ変異マウスは同様の顔貌変化を生じ、系統型の dominant negative 変異マウスで特に見られた自発運動活性の低下もこの *de novo* モデルマウスで観察された。加えて本モデルは、自閉症関連の常同行動に相当するセルフグルーミング行動の増加など、これまでに報告のなかった症候群関連症状を示すことも分かった。これらのことから、純系遺伝背景を持つ *de novo* Cbp ヘテロ変異マウスは、モデルとして系統型のものより、当症候群に対してより関連性が高いことが分かった。今後、このモデルマウスを使った研究は、本症候群の発症のメカニズムの理解や症状緩和法の開発に有用であると思われる。

<sup>1</sup> 理研

## 研究業績

### 著書・総説

浅井真人：単遺伝子性大発作必発マウス。 *BIO Clinica* 33:1091-1096, 2018.

### 原著論文

Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ, <sup>2</sup>R-Pharm): Nestorone exerts long-term neuroprotective effects against transient focal cerebral ischemia in adult male rats. *Brain Res* 1719: 288-296, 2019.

Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ, <sup>2</sup>R-Pharm): Progesterone improves functional outcomes after transient focal cerebral ischemia in both aged male and female rats. *Exp Gerontol* 113:29-35, 2018.

Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ, <sup>2</sup>R-Pharm): The 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Finasteride Exerts Neuroprotection Against Ischemic Brain Injury in Aged Male Rats. *Transl Stroke Res* 10:67-77, 2019.

Kobayashi K<sup>1</sup>, Takagi T, Ishii S<sup>2</sup>, Suzuki H<sup>1</sup>, Miyakawa T<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Nippon Med Sch, <sup>2</sup>RIKEN, <sup>3</sup>Fujita Health Univ): Attenuated bidirectional short-term synaptic plasticity in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice, a model of schizophrenia. *Mol Brain* 11:56, 2018.

Nakanishi K, Niida H<sup>1,2</sup>, Tabata H, Ito T<sup>1</sup>, Hori Y<sup>1</sup>, Hattori M<sup>1</sup>, Johmura Y<sup>1,3</sup>, Yamada C<sup>1</sup>, Ueda T<sup>1</sup>, Takeuchi K<sup>1</sup>, Yamada K, Nagata K-I, Wakamatsu N, Kishi M<sup>5</sup>, Pan YA<sup>6</sup>, Ugawa S<sup>1</sup>, Shimada S<sup>1,7</sup>,

Sanes JR<sup>8</sup>, Higashi Y, Nakanishi M<sup>1,3</sup>. (<sup>1</sup>Nagoya City Univ, <sup>2</sup>Hamamatsu Univ Sch Med, <sup>3</sup>IMS, Univ Tokyo, <sup>4</sup>Aichi Med Univ, <sup>5</sup>Nozaki Tokushukai Hosp, <sup>6</sup>Virginia Tech Carilion Res Inst, <sup>7</sup>Osaka Univ Grad Sch Med, <sup>8</sup>Harvard Univ) Isozyme specific role of SAD-A in neuronal migration during development of cerebral cortex. *Cerebral Cortex* doi:10.1093/cercor/bhy253, 2018.

Sato Y<sup>1</sup>, Kondo T<sup>1</sup>, Ueda K<sup>1</sup>, Hattori T<sup>1</sup>, Mikrogeorgiou A<sup>1</sup>, Sugiyama Y<sup>1</sup>, Suzuki T<sup>1</sup>, Yamamoto M<sup>2</sup>, Hirata H<sup>2</sup>, Hirakawa A<sup>3</sup>, Nakanishi K, Tsuji M<sup>4</sup>, Hayakawa M<sup>1</sup>. (<sup>1</sup>Nagoya Univ Hosp, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Univ Tokyo, <sup>4</sup>NCCC):Administration of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Contributed to the Reduction of Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Front. Neurol* doi:10.3389/fneur.2018.00987, 2018.

Li X<sup>1</sup>, Ohgami N<sup>1,2</sup>, Yajima I<sup>1,2</sup>, Xu H<sup>1</sup>, Iida M, Oshino R<sup>1</sup>, Ninomiya H<sup>1,2</sup>, Shen D<sup>1</sup>, Ahsan N<sup>2,3</sup>, Akhand A A<sup>2,3</sup>, Kato M<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ, <sup>2</sup>Voluntary Body Int Health Care Univ, <sup>3</sup>Univ Dhaka):Arsenic level in toenails is associated with hearing loss in humans. *PLoS One* 13:e0198743, 2018.

Shibata A<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Yamaguchi S<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Nakayama A, Shimozato K<sup>1</sup>, Tokita Y(<sup>1</sup>Aichi Gakuin Univ):Identification of nuclear localization signals in the human homeoprotein MSX1. *Biochem Cell Biol* 96:483-489, 2018.

## 学会発表

Tanaka M, Ogaeri T<sup>1</sup>, Samsonov M<sup>2</sup>, Sokabe M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ, <sup>2</sup>R-Pharm):The steroidogenesis inhibitor finasteride exerts a neuroprotective effect on experimental stroke in aged male rats. 第41回日本神経科学大会 (神戸) 2018. 7. 28.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 水谷友香, 高木 豪, 時田義人, 浅井直也<sup>1</sup>, 高橋雅英<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名古屋大): Loss of function of Girdin/ccdc88a gene causes epileptic seizures with complete genetic penetrance in mice. 第41回日本神経科学大会 (神戸) 2018. 7. 28.

高木 豪, 浅井真人, 石井俊輔<sup>1</sup> (<sup>1</sup>理研): *De novo* 変異型 Rubinstein-Taybi Syndrome モデルマウスの行動学的解析. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2018. 11. 29.

高橋 克<sup>1</sup>, 菅井 学<sup>2</sup>, 時田義人, 別所和久<sup>1</sup>, 田畑泰

彦<sup>1</sup>, 高木淳一<sup>3</sup> (<sup>1</sup>京都大, <sup>2</sup>福井大, <sup>3</sup>大阪大): 希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究. 日本医療研究開発機構 6 事業合同成果報告会 (東京) 2019. 2. 8.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 水谷友香, 高木 豪, 時田義人, 浅井直也<sup>1</sup>, 高橋雅英<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名古屋大): マウス Girdin/ccdc88a 遺伝子機能喪失による確実なてんかん発作発生. The 11<sup>th</sup> NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2019. 2. 15.

浅井真人: てんかん発作を大量に自然発生するマウスの長時間動画を自動解析する試み. 第90回東海実験動物研究会 (春日井) 2019. 3. 3.

高木 豪: 常染色体優性変異型モデルマウスの安定的な産出. 第90回東海実験動物研究会 (春日井) 2019. 3. 3.

## 講演など

浅井真人: ハツカネズミを使ったてんかんの仕組みの研究. 平成30年度愛知県心身障害者コロニー県民講座 2019. 2. 2.

## 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 2018. 4. 1. ~2019. 3. 31.

### 特許取得

#### 国内特許取得

MRAP2 ノックアウト. マイズウブ ジョセフ エイ・浅井真人, 特許第6443811号 (平成30年12月7日登録)

#### 国際特許取得

Mrap2 遺伝子を非ヒト哺乳類でノックアウトすることで体重を増加させる手法. Joseph A. Majzoub・Masato Asai, 特許番号: 中国 CN105555132 (平成30年7月17日登録)

### 教育活動

時田義人: 愛知学院大学歯学部非常勤講師 2018. 4. 1. ~2019. 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 や ID を含む発達障害の責任遺伝子として知られる ARHGAP9 および MacroD2 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、中央病院で見出された West 症候群の新規責任遺伝子 PHACTR1 の変異による病態形成メカニズムを解明し論文発表を行った。この成果は、プレスリリースされた。さらに、発達障害の病態に広く関与することが知られる Rho ファミリー蛋白質が発達期の海馬歯状回形成に果たす役割の一旦を解明した。現在、私共の有するライブイメージ実験などの解析技術は多くの学術機関で高く評価されており、自治医科大学、東京慈恵会医科大学、名古屋市立大学などとの共同研究を行っている。

共同研究の具体的な成果として、名古屋市立大学との共同研究で巨脳症の新規責任遺伝子 MYCN を同定し、その遺伝子異常による疾患発症メカニズムの一旦を解明し

て原著論文として報告した。

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。これまでに、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。その種差を生じる転写調節領域の探索を行い、第 1 イントロンに重要な領域を見出したが、本年度は、ヒトで高い発現を実現するために第 2 エクソンが第 1 イントロンと協調して働くことが重要であることが明らかとなった。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、発達障害発症との関連が提唱されている。これ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、この過程には 2 つのケモカイン受容体が関与することが示唆された。本年度は培養系で血管上移動を定量化する方法を開発し、これら 2 つの遺伝子が血管をガイドとした移動に重要な働きを持つことが証明された。

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 1 件、および民間より 2 件の助成を受けた。本年度の成果は、国際学術誌に 6 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 19 回を数えた。

### 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<sup>1</sup>、中島光子<sup>2</sup>、西條琢磨<sup>3</sup>、岩本郁子、才津浩智<sup>4</sup>、加藤光広<sup>5</sup>、粕山俊彦<sup>3</sup>、松本直通<sup>2</sup>、永田浩一

当中央病院と昭和大学の 2 名の West 症候群患者から PHACTR1 の新規遺伝子変異 (p.L500P と p.N479I) を同定した。PHACTR1 はアクチン及び脱リン酸化酵素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。見出された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 West 症候群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。

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、いずれにおいても形態異常を伴った神経細胞移動障害が認められた。また、発現抑制、変異体過剰発現のベクター濃度を下げ、移動障害が出ない濃度を決め、次にその濃度で RNAi ベクターと変異体発現ベクターを組み合わせ、遺伝子導入した。その結果、移動障害が観察されたことから、患者由来の変異 *PIACTR1* はドミナントネガティブ機能を有していることが示された。一方、樹状突起形成障害においては、ドミナントネガティブ効果が見られなかったため、変異体の発現を調べた結果、発現が低下していることがわかった。これら変異タンパク質は構造的に不安定で、長期的条件下では分解され、発現が低く保たれている可能性が考えられた。今後、患者の末梢血よりリンパ芽球を樹立し、変異タンパク質について解析を行う予定である。

<sup>1</sup>中央病院、<sup>2</sup>横浜市大・医、<sup>3</sup>慈恵大・医、<sup>4</sup>浜松医大、<sup>5</sup>昭和火・医

## GNA11の脳皮質発生における機能解明

浜田奈々子、岩本郁子、河村則子、永田浩一

Gタンパク質はGTPまたはGDPを結合して活性のON/OFFを行うことにより、細胞内情報伝達に関与する。*GNA11*は三量体Gタンパク質Gi1の $\alpha$ サブユニットG $\alpha$ 11をコードする遺伝子で、近年、大規模な遺伝学的解析により、7例のミスセンス変異が報告された。患者の87%に頭蓋骨サイズ・指の異常があり、50%に大脳低形成、言語障害が見られる。G $\alpha$ 11の細胞内シグナル伝達における役割はよく理解されているが、大脳皮質神経細胞の発生、発達における機能は不明である。そこで本研究では*GNA11*が神経発達と神経回路網の形成に果たす役割の解明を試みた。

まず初めに、*Gnail*のRNAiベクターと患者由来の変異タンパク質(Q204R、K270R)発現ベクターの作成を行った。作成したベクターの中からCOS細胞でRNAi効果の高いものを3つ選び、マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて*Gnail*の発現抑制、患者由来の変異タンパク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に異常は見られなかった。一方で、樹状突起形成においては、発現抑制において、著しい樹状突起形成障害が観察された。今後は、変異体を含めたレスキュー実験、変異体自体が樹状突起形成に及ぼす影響について検証する予定である。

## 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<sup>1</sup>、榊原康文<sup>1</sup>、下田耕治<sup>2</sup>、林 周宏<sup>1</sup>、永田浩一、仲嶋一範<sup>2</sup>

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。その仕組みの理解は発達障害の病態解明に重要である。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のコード領域は種間を超えて高度に保存されているが、その発現様式は大きく異なり、マウスではまばらに弱く、霊長類では密に強く発現する。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。これまでに我々は、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、ヒトとマウスの種間で発現の違いを決定づける領域として第1イントロンが働くことを明らかにした。本年度はさらに転写活性に関する解析を進め、特にヒトで高い発現を実現するために第2エクソンの働きが重要であることが見出された。この領域は霊長類の進化に伴い高度にGCリッチになっており、前後の配列と共に大きなCpGアイランドを形成する。現在、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中であり、ヒト固有の大脳発生様式をマウス個体で再現する。

<sup>1</sup>慶應大・理工、<sup>2</sup>慶應大・医

## アストロサイト前駆細胞の移動様式とその攪乱因子

田畑秀典、佐々木恵<sup>1</sup>、稲熊 裕、伊東秀紀、林 周宏<sup>1</sup>、竹林浩秀<sup>2</sup>、依馬正次<sup>3</sup>、池中一裕<sup>4</sup>、永田浩一、仲嶋一範<sup>1</sup>

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、長い間、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ている。我々は大脳皮質発生過程において、アストロサイト前駆細胞が、移動方向を頻繁に変えながら速い速度で移動する不軌道性移動と、血管を足場とした移動をスイッチしながら脳表面側へと移動し配置することを観察した。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、およびCxcr7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応用し、これら遺伝子の脳内ノックアウトを行うと、遺伝子導入された細胞で、血管上を移動する距離の短縮が観察された。血管上移動をより定量的に解析するため、血管内皮細胞の初代培養から血管様構造を誘導し、一方でCxcr4/7をノックアウトした神経幹細胞からグリア前駆細胞を誘導して、これを血管様構造の上に置いて両者を共培養した。その結果、ノックアウトした細胞では血管様構造から外れて移動するグリア前駆細胞が増加することが示された。これらの血管ガイド移動の阻害による最終配置への影響を観察するため、生後8日目でノックアウト細胞の分布を解析したところ、皮質表層に配置する割合が低下していた。これらのことから、アストロサイトの移動における足場としての血管の重要性が示された。今後、その攪乱因子と発達障害との関連を探索する。

<sup>1</sup>慶應大、<sup>2</sup>新潟大、<sup>3</sup>滋賀医大、<sup>4</sup>生理研

## 海馬歯状回の発達における Rac と Cdc42 の機能

伊東秀記、森下理香、水野 誠、田畑秀典、永田浩一

近年の遺伝学的解析から、知的障害の発症と低分子量 G タンパク質 Rac1 および Cdc42 の分子異常との関連が指摘されているが、その病態との関連については、未解明な点が多い。そこで、私共は、新生仔マウスの海馬歯状回の発達における Rac と Cdc42 の機能解析を行った。生後0日のマウス脳における Rac1 の発現を免疫組織染色により検討したところ、海馬錐体細胞や歯状回顆粒細胞で発現が見られた。また、歯状回へ移動中の顆粒細胞前駆細胞での発現も見られた。In vivo エレクトロポレーションによる遺伝子導入法を用いて、新生仔マウス脳の歯状回顆粒細胞前駆細胞の Rac1 の発現を抑制したところ、細胞の配置に異常が見られた。この配置が異常となった細胞の約60%が、歯状回顆粒細胞のマーカーである Prox1 を発現していた。また、Rac1 の発現が抑制された細胞では、スパインの密度と成熟したスパインの割合が低下していた。一方、Rac3 および Cdc42 の発現を抑制した場合にも歯状回顆粒細胞の配置異常が観察されたが、配置が異常となった細胞の90%以上が Prox1 陽性であった。また、Rac1 および Rac3 の発現を抑制した場合の方が、Cdc42 の発現を抑制した場合よりも、配置が異常となった細胞の割合が高かった。これらのことから、Rac1、Rac3 および Cdc42 は、海馬歯状回の発達過程において、それぞれ異なる様式で機能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、田畑秀典、伊東秀記、山形崇倫<sup>1</sup>、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。しかし睡眠障害と発達障害発症の関連を証明する分子メカニズムに関しては殆ど明らかにされてこなかった。Per3 は時計遺伝子の一つであり、その変異によって睡眠障害が引き起こされることが報告されているが、胎生期の Per3 の役割に関しては不明のままである。そこで本研究では Per3 の遺伝子異常と大脳皮質形成への関連を明らかにすることを目的とした。

まず、*in situ* hybridization により発生期マウス脳での Per3 発現解析を行った。発生初期から大脳皮質に発現し、発生が進むに従って次第に発現が強くなることが明らかとなった。次に、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、神経細胞成熟障害が見られた。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。

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 の発現や機能低下によって ASD の病態が引き起こされる可能性が示された。

<sup>1</sup>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<sup>1</sup>、南原利彦<sup>2</sup>、山本俊至<sup>1</sup>、北島康司<sup>2</sup>、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を有した細胞の *in vivo* 環境での振る舞い方、についてはこれまで殆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神経幹細胞 (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健常細胞と疾患細胞を等量混合し、マイクロガインジェクターを用いて E14 マウス胎仔脳実質への細胞移植を行った。これまでに用いてきた E16 よりも高効率な移植が可能となった。iPS 細胞および NPC の移植から7日目 (生後2日) のマウス脳で、移植細胞塊が確認された。iPS 細胞移植後のマウスは生後30日になると、細胞塊がさらに大きくなり、深部脳実質へと移動していく細胞群や健常細胞塊か

ら伸びる多数の突起（線維）が観察できるようになった。NPC 移植の場合は細胞塊の成長はさほど見られなかった。今後は、*in vivo*で健常細胞と疾患細胞の差が見出せるよう、適切な評価日程を検討し、細胞の生存能や成熟度に着目した解析を行ってきたい。

<sup>1</sup>東京女子医大、<sup>2</sup>大阪大・医

## 発達障害関連分子 POGZ の脳発達段階における免疫組織化学的解析

茨木京子、伊東秀記、水野誠、岩本郁子、河村則子、森下理香、田畑秀典、永田浩一

POGZ (pogo transposable element-derived protein with zinc finger domain) は HP-1 (heterochromatin protein 1) と結合するヘテロクロマチン局在蛋白で、分裂期の染色体制御に関わっていることが報告されている。POGZ の変異は自閉症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 POGZ の局在についてはまだ詳細に解析されていない。そこで本研究では POGZ に対するウサギポリクローナル抗体を作製し、発達段階のマウス脳における局在を解析した。作製したポリクローナル抗体は、COS7 細胞に過剰発現した POGZ を特異的に認識した。ウェスタンブロット解析により POGZ は胎生期の脳により高い発現が認められ、生後減少していった。免疫組織化学的解析では、発達期の大脳皮質、海馬、小脳の移動が終了した細胞の核に強い染色が認められたが、分裂細胞や移動中の細胞では発現がほとんど認められなかった。免疫組織染色においても、発達段階に応じた発現の変化が認められた。海馬初代培養でも核に強く発現し、軸索や樹状突起、スパインの一部にも染色が認められた。これらの結果により、POGZ 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。

## 研究業績

### 著書・総説

Ito H, Morishita R, Nagata K: Functions of rhotekin, an effector of Rho GTPase, and its binding partners in mammals. *Int J Mol Sci* 19:E2121, 2018.

### 原著論文

Hamada N, Ogaya S<sup>1</sup>, Nakashima M<sup>2</sup>, Nishijo T<sup>3</sup>, Sugawara Y<sup>4</sup>, Iwamoto I, Ito H, Maki Y<sup>1</sup>, Shirai

K<sup>5</sup>, Baba S<sup>6</sup>, Maruyama K<sup>1</sup>, Saitsu H<sup>2</sup>, Kato M<sup>7</sup>, Matsumoto M<sup>8</sup>, Momiyama T<sup>3</sup>, Nagata K (‘Ctrl Hosp, <sup>2</sup>Hamamatsu Univ, <sup>3</sup>Jikei Univ, <sup>4</sup>Soka Municipal Hosp, <sup>5</sup>Tsuchiura Kyodo Hosp, <sup>6</sup>Seirei-Hamamatsu Gen Hosp, <sup>7</sup>Showa Univ, <sup>8</sup>Yokohama City Univ): De novo PHACTR1 mutations in West Syndrome and their pathophysiological effects. *Brain* 141:3098-3114, 2018.

Ito H, Morishita R, Mizuno M, Kawamura N, Tabata H, Nagata K: Biochemical and morphological characterization of a neurodevelopmental disorder-related mono-ADP-ribosylhydrolase, MACRO domain containing 2. *Dev Neurosci* 40:278-287, 2018.

Ibaraki K, Mizuno M, Aoki H<sup>1</sup>, Niwa A<sup>1</sup>, Iwamoto I, Hara A<sup>1</sup>, Tabara H, Ito H, Nagata KI (‘Gifu Univ): Biochemical and morphological characterization of a guanine nucleotide exchanger factor ARHGEF9 in mouse tissues. *Acta Histochem Cytochem* 51:119-128, 2018.

Kato K<sup>1</sup>, Miya F<sup>2</sup>, Hamada N, Negishi Y<sup>1</sup>, Kishimoto N<sup>3</sup>, Ozawa H<sup>3</sup>, Ito H, Hori I<sup>1</sup>, Hattori A<sup>1</sup>, Okamoto N<sup>4</sup>, Kato M<sup>5</sup>, Tsunoda T<sup>2</sup>, Kanemura Y<sup>6</sup>, Kosaki K<sup>7</sup>, Takahashi Y<sup>8</sup>, Nagata K, Saitoh S<sup>1</sup> (‘Nagoya City Univ, <sup>2</sup>Tokyo Med Dent Univ, <sup>3</sup>Shimada Ryoiku Ctr, <sup>4</sup>Osaka Women’s and Children’s Hosp, <sup>5</sup>Showa Univ, <sup>6</sup>Osaka Natl Hosp, <sup>7</sup>Keio Univ, <sup>8</sup>Nagoya Univ): MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. *J Med Genet* 56:388-396, 2019.

Noda M, Iwamoto I, Tabata H, Yamagata T<sup>1</sup>, Ito H, Nagata K (‘Jichi Med Univ): Role of *Per3*, a circadian clock gene, in embryonic development of mouse cerebral cortex. *Sci Rep* 9:5874, 2019.

## 学会発表

Nagata K, Mizuno M, Goto M<sup>1</sup>, Tabata H, Yamagata T<sup>1</sup> (‘Jichi Med Univ): Role of a Circadian-Relevant Gene, NR1D1, in the Brain Development: Possible Involvement in the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorders. International Symposium on Autism Research (INSAR) Annual Meeting (Rotterdam, Netherlands) 2018. 5. 10.

永田浩一、浜田奈々子、岩本郁子、田畑秀典: MUNC18-1 (STXBP1) の機能障害による病態形成メカニズムの解析。第 60 回日本小児神経学会学術集会 (千葉) 2018. 5. 31.



- 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 小児難病拠点第 2 回ミーティング (大阪) 2018. 6. 6.
- Nagata K, Noda M, Iwamoto I, Mizuno M, Tabata H, Yamagata T<sup>1</sup> (Jichi Med Univ): Pathophysiological significance of a missense mutation of *PER3*, a circadian clock gene, in autism spectrum disorders. Gordon Research Conference "Fragile X and Autism-Related Disorders" (Lucca(Barga), Italy) 2018. 6. 11. ~12.
- 永田浩一, 茨木京子, 水野誠, 伊東秀記, 青木仁美<sup>1</sup>, 丹羽亜弓<sup>1</sup>, 岩本郁子, 原 明<sup>1</sup>, 田畑秀典 (岐阜大): 脳発達段階における G 蛋白質活性化因子 ARHGAP9 の発現解析. 第 50 回日本臨床分子形態学会学術集会 (東京) 2018. 9. 7.
- 伊東秀記, 森下理香, 水野 誠, 河村則子, 田畑秀典, 永田浩一: 脳神経組織における MacroD2 の性状解析. 日本臨床分子形態学会 (東京) 2018. 9. 7.
- 田畑秀典, 佐々木恵<sup>1</sup>, 稲熊 裕, 伊東秀記, 林 周宏<sup>1</sup>, 竹林浩秀<sup>2</sup>, 依馬正次<sup>3</sup>, 池中一裕<sup>4</sup>, 永田浩一, 仲嶋一範<sup>1</sup> (慶應大, <sup>2</sup>新潟大, <sup>3</sup>滋賀医大, <sup>4</sup>生理研): Astrocyte progenitors require blood vessels for their proper migration and positioning within the cerebral gray matter. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会合同年会 (神戸) 2018. 9. 7.
- 野田万理子, 岩本郁子, 水野 誠, 田畑秀典, 山形崇倫<sup>1</sup>, 永田浩一 (自治医大): Pathophysiological significance of a missense mutation of *PER3*, a circadian clock gene, in autism spectrum disorders. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会合同年会 (神戸) 2018. 9. 7.
- 浜田奈々子, 大萱俊介<sup>1</sup>, 中島光子<sup>2</sup>, 西條琢磨<sup>3</sup>, 才津浩智<sup>2</sup>, 加藤光広<sup>4</sup>, 松本直通<sup>5</sup>, 榎山俊彦<sup>3</sup>, 永田浩一 (コロニー中央病院, <sup>2</sup>浜松医大, <sup>3</sup>慈恵医大, <sup>4</sup>昭和, <sup>5</sup>横浜市大): Identification of PHACTR1 as a novel causal gene for West Syndrome and pathophysiological significance of the gene mutations. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会合同年会 (神戸) 2018. 9. 8.
- 伊東秀記, 森下理香, 水野 誠, 河村則子, 田畑秀典, 永田浩一: 神経発達障害関連分子 MacroD2 の性状解析. 日本生化学会 (京都) 2018. 9. 24.
- 浜田奈々子: 小児難治性てんかん新規原因遺伝子の病態生理解析. 生理研研究会・神経発達・再生研究会 (名古屋) 2018. 10. 18.
- Nagata K-I, Hamada N, Ogaya S<sup>1</sup>, Nakashima M<sup>2</sup>, Nishijo T<sup>3</sup>, Sugawara Y<sup>4</sup>, Iwamoto I, Ito H, Maki Y<sup>1</sup>, Shirai K<sup>5</sup>, Baba S<sup>6</sup>, Maruyama K<sup>1</sup>, Saitsu H<sup>7</sup>, Kato M<sup>8</sup>, Matsumoto N<sup>2</sup>, Momiyama T<sup>3</sup> (Ctrl Hosp, <sup>2</sup>Yokohama City Univ Sch Med, <sup>3</sup>Jikei Univ Sch Med., <sup>4</sup>Soka Municipal Hosp, <sup>5</sup>Tsuchiura Kyodo Hosp, <sup>6</sup>Comprehensive Epilepsy Ctr, <sup>7</sup>Hamamatsu Univ Sch Med, <sup>8</sup>Showa Univ Sch Med): De novo mutations cause West syndrome and their pathophysiological effects. Society for Neuroscience 2018 (San Diego, USA) 2018. 11. 5.
- 田畑秀典, 八谷 剛史<sup>1,2</sup>, 林 周宏<sup>2</sup>, 永田 浩一, 榊原康文<sup>2</sup>, 仲嶋 一範<sup>2</sup> (岩手医大, <sup>2</sup>慶應大): 大脳皮質神経細胞の産生調節機構と、その進化 ~マウスとヒトのゲノム配列を用いた機能解析. 第 41 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2018. 11. 29.
- Hamada N, Ogaya S<sup>1</sup>, Nakashima M<sup>2</sup>, Nishijo T<sup>3</sup>, Sugawara Y<sup>4</sup>, Iwamoto I, Ito H, Maki Y<sup>1</sup>, Shirai K<sup>5</sup>, Baba S<sup>6</sup>, Maruyama K<sup>1</sup>, Saitsu H<sup>2</sup>, Kato M<sup>7</sup>, Matsumoto M<sup>8</sup>, Momiyama T<sup>3</sup>, Nagata K (Ctrl Hosp, <sup>2</sup>Hamamatsu Univ, <sup>3</sup>Jikei Univ, <sup>4</sup>Soka Municipal Hosp, <sup>5</sup>Tsuchiura Kyodo Hosp, <sup>6</sup>Seirei-Hamamatsu Gen Hosp, <sup>7</sup>Showa Univ, <sup>8</sup>Yokohama City Univ): ウエスト症候群の新規責任遺伝子の同定と病態機能解析. 第 41 回小児遺伝学会学術集会 (名古屋) 2019. 1. 10.
- Nagata K-I, Hamada N: PHACTR1 mutations cause West syndrome through impaired interaction with actin cytoskeleton in cortical neurons. Keystone Symposia-Windows on the Brain: Formation and Function of Synapses and Circuits and their Disruption in Disease (Taos, USA) 2019. 1. 23.
- 田畑秀典: 大脳皮質アストロサイトの血管依存的な移動機構と周産期虚血による攪乱. Neuro-Vascular meeting (浜松) 2019. 1. 26.
- 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 小児難病拠点第 3 回ミーティング (大阪) 2019. 3. 6.

## 講演 など

- 伊東秀記, 森下理香, 水野 誠, 田畑秀典, 永田浩一: 分子形態学的手法による神経発達障害関連分子の機能解析. 日本組織培養学会 (名古屋) 2018. 6. 15.
- Nagata K: Insights into the cell biology of autism through the identification and characterization of causal genes. Symposium; Genes, Metabolites

and Neural Circuits: Studying Causative Genetic Mutations to Reveal Mechanistic Pathways for Gut-Brain Nervous Development and Autism Spectrum Disorder. The 15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (Macau, China) 2018.8.27.

## その他の研究活動

### 海外活動

- 永田浩一：国際自閉症研究協会 (INSAR) 学術集会に出席・発表 (オランダ)  
2018. 5. 8. ~5. 14.
- 永田浩一：ゴードン研究会議「脆弱 X 染色体症候群と自閉症関連疾患」に出席・発表 (イタリア)  
2018. 6. 9. ~6. 17.
- 永田浩一：第 15 回アジア太平洋神経化学学会年会に出席・講演 (中国)  
2018. 8. 26. ~8. 30.
- 永田浩一：北米神経科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国)  
2018. 11. 2. ~11. 9.
- 浜田奈々子：北米神経科学学会に出席 (アメリカ合衆国)  
2018. 11. 2. ~11. 9.
- 永田浩一：キーストーン分子細胞生物学シンポジウムに出席・発表 (アメリカ合衆国)  
2019. 1. 21. ~1. 25.

### 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)  
2018. 4. 1. ~2019. 3. 31.
- 永田浩一：包括的解析バッテリーを駆使した発達障害の病態研究. (産業医科大学大学院)  
2018. 9. 27.

## 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障害の病態解析、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30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白質障害に関する研究の流れを引き継ぎ、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さらに進展させた。具体的には、（1）発達期の髄鞘形成不全および脱髄の発症機序解明を目指し、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、それらの共通病態と考えられるAkt/mTORシグナルによって制御を受ける病態関連分子の同定を試みた。（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）含量を低下させる化合物の探索を行った。（3）昨年度明らかにした、脱髄に先立ち、KDマウス脳で惹起されるOL系譜細胞の分化異常に関する英文原著論文を発表した。（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、高次脳機能に及ぼす影響について行動テストバッテリーによる解析をおこなった。

以上の研究は、世界的にみても殆ど研究が進んでいない、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につながる、具体的な成果をもたらすことが期待される。なお、上記の英文原著論文は、掲載誌の表紙写真及び帯タイトルに選ばれた他、愛知県HPよりプレスリリースされ、国内新聞にて報道された。

#### 1年間の動き

##### 人事他：

平成30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、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）、週1日のアルバイト1名の体制で臨んだ。

##### 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」

（5）東北大学・西島維知子講師「酸化ストレスを介した神経発達機構の解明」

##### 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3件【基盤研究（C）代表1件、基盤研究（C）分担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】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脳白質障害の分子病態解析とその治療応用

#### 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、脳構築や高次機能の発現に重要な役割を果たす一方、その異常が、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つつある。

本年度は、発達期に髄鞘形成不全と脱髄をそれぞれ発症するニーマン・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）前駆細胞を用い、分化・成熟異常の共通病態と考えられるAkt/mTORシグナルの下流で働く病態関連分子の探索を試みた。まず、恒常活性化型Akt（N末にミリストイル化配列を付加したヒトAkt1）の遺伝子導入により、NPCとKDのOLで見られる分化・成熟異常が共にレスキューされることを確認した。次に、正常マウスOLにおいて、Akt/mTORシグナルの特異的阻害剤で顕著に発現阻害されるOL分化関連マイクロRNAを同定した。

さらに、このマイクロ RNA が、Akt/mTOR シグナル阻害剤処理や NPC 及び KD マウスで見られる OL の分化・成熟異常をレスキューすることを明らかにした。以上の結果から、Akt/mTOR シグナルならびにその下流で働くマイクロ RNA が、ライソゾーム病をはじめとする発達期の脳白質障害の新たな治療標的となることが期待される。

## クラッペ病（グロバイド細胞白質ジストロフィー）の OL における細胞内サイコシンの蓄積を抑制する化合物の探索

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。本疾患は、GALC 欠損によって毒性物質であるサイコシン（ガラクトシルスフィンゴシン）が OL 内に蓄積することが原因とされる。そこで本年度は、KD モデルマウス (twitcher マウス) の OL を用い、サイコシンの蓄積を抑制する化合物の探索をおこなった。

KD マウス OL の分化成熟異常がマイクロ RNA によってレスキューされたことから、これがサイコシンの蓄積も抑制するか調べたところ、有意な細胞内サイコシンの減少が観察された。本効果は、これまで同様の効果を持つ化合物として唯一知られる、シクロセリンのそれよりも強かった。同様の効果は、恒常活性化型 Akt によっても観察された。今後、マイクロ RNA の標的分子の同定をおこなう等により、その作用機序の詳細を明らかにしていきたい。

## 発達期のミエリン形成遅滞がもたらす発達障害の病態モデルマウスの行動解析

吉崎嘉一、稲村直子、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。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、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一時的に示すが、この表現型は、生後 2 ヶ月程でコントロール群とほぼ同程度に回復する。その後、異なる発達段階において、協調運動および運動

学習を評価するロータロッド試験、自発運動量および不安様行動を評価するオープンフィールド試験、作業記憶を評価する Y 字迷路試験を実施した。

生後 3 ヶ月齢では、PLP-CreER;DT-A マウスはコントロールマウスと比較していずれの行動解析においても有意な変化を示さなかった。一方で、生後 5 ヶ月齢および 8 ヶ月齢において、PLP-CreER;DT-A マウスはオープンフィールド試験および Y 字迷路試験において顕著な自発運動量の増加を示した。

加えて、PLP-CreER;DT-A マウスは、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。このてんかん様発作を詳しく調べるため、マウスを数カ月にわたり撮影しててんかん様発作症状を観察した。その結果、発作の持続時間が数秒のミオクローヌス発作や数十秒に及ぶ全般性強直間代発作を観察した。

以上の結果は、発達期に生じたミエリン形成の“乱れ”が成長後の様々な症状のてんかん様発作の原因になっている可能性を示唆している。今後はてんかん様発作を起こす成長後の PLP-CreER;DT-A マウス脳の病態を詳しく解析する予定である。

## 社会的促進に注目した自閉症スペクトラム障害の病態基盤の解明

吉崎嘉一、中山敦雄

自閉症スペクトラム障害において社会的促進の低下が指摘されている。本研究では、通常の飼育ケージを 2 つに区分してその片側のみ輪回しを設置した特殊飼育ケージを作製して、社会性の高い C57BL6/J マウスおよび社会性の低い Balb/c マウスの自発運動における観察マウスの影響について検討した。C57BL6/J マウスでは、輪回しを設置していない区分に観察マウスがいる場合と比較して、観察マウスがいる場合には、自発運動が有意に増加することを見出した。一方で、Balb/c マウスでは、輪回しを設置していない区分に観察マウスがいてもいなくても自発運動に有意な変化を示さなかった。また、いずれの系統においても、輪回し運動の観察経験は、その後の自発運動に影響しなかった。これらより、社会性の高い C57BL6/J マウスは社会的促進を示すが、社会性の低い Balb/c マウスは社会的促進を示さないことが示唆された。本システムは、自閉症スペクトラム障害の社会的促進を評価するため有用なツールとなることが期待された。

## ラット脳室周囲白質軟化症モデルにおけるモノアシルグリセロールリパーゼの分子機序

河内 全

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は出生前の脳血流の低下による炎症誘導によ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に続いて低酸素 (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。従来は上記 PVL モデルの組織学的解析で発達期の髄鞘化の定量的解析は困難であったが、SCALE-S による組織透明化手法は、脳発達過程での分化関連蛋白質の包括的定量化に適している。実際に生後 3 日目に H/I 処理した場合は微細な形態を維持した状態でのミエリン抗体染色による脳特定部位の定量解析が可能であり、10 日後に髄鞘化が約 40% 阻害される。炎症の制御に重要な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 時間後の初期転写産物の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関わる xCT 転写産物が結紮側組織で減少する傾向がみられた。結紮側脳組織では、モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) 蛋白質は H/I 処理後 45 時間まで発現が一時的に増加するが、MAGL 特異的阻害剤 JZL-184 で処理した場合は、xCT の発現がコントロールレベルに回復する傾向を示した。これらの結果は H/I 処理後による炎症過程で MAGL がグルタミン酸代謝調節を介し、個体レベルで髄鞘化を制御する機構の存在を示唆する。

## 研究業績

### 著書・総説

Kimura R<sup>1</sup>, Yoshizaki K, Osumi N<sup>1</sup> (Tohoku Univ): Risk of neurodevelopmental disease by paternal aging: a possible influence of epigenetic alteration in sperm. *Adv Exp Med Biol* 1012:75-81, 2018.

### 原著論文

Inamura N, Kito M<sup>1</sup>, Go S<sup>2</sup>, Kishi S, Hosokawa M, Asai K<sup>1</sup>, Takakura N<sup>3</sup>, Takebayashi H<sup>4</sup>, Matsuda J<sup>2</sup>, Enokido Y (Nagoya City Univ, <sup>2</sup>Kawasaki Med Sch, <sup>3</sup>Osaka Univ, <sup>4</sup>Niigata Univ): Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis* 120:51-62, 2018.

## 学会発表

Yoshizaki K, Koike K<sup>1</sup>, Kimura R<sup>1</sup>, Osumi N, <sup>1</sup>(Tohoku Univ): Early postnatal vocalization impacts sociability and spatial memory in C57BL6/J mice: Does individual diversity emerge at the early postnatal stage? 第 65 回日本実験動物学会 (富山) 2018. 5. 16.

Yoshizaki K, Osumi N<sup>1</sup> (Tohoku Univ): Development of a device for longitudinal follow-up survey in individual mouse. 第 3 回新学術班会議 (京都) 2018. 7. 21.

Yoshizaki K, Osumi N<sup>1</sup> (Tohoku Univ): Development of a device for longitudinal follow-up survey in individual mouse. 第 1 回国際シンポジウム Toward Understanding "INDIVIDUALITY" (京都) 2018. 7. 22-23.

稲村直子、鬼頭ももこ<sup>1</sup>、郷 慎司<sup>2</sup>、浅井清文<sup>1</sup>、細川昌則、竹林浩秀<sup>3</sup>、松田純子<sup>2</sup>、榎戸 靖 (名古屋大、<sup>2</sup>川崎医大、<sup>3</sup>新潟大): 遺伝性白質ジストロフィーで見られるオリゴデンドロサイト分化成熟異常の病態メカニズム。第 41 回日本神経科学大会 (神戸) 2018. 7. 28.

榎戸 靖、鬼頭ももこ<sup>1</sup>、郷 慎司<sup>2</sup>、細川昌則、浅井清文<sup>1</sup>、竹林浩秀<sup>3</sup>、松田純子<sup>2</sup>、稲村直子 (名古屋大、<sup>2</sup>川崎医大、<sup>3</sup>新潟大): Myelin lipid 分解経路の破綻がもたらす脳白質障害の病態解析とその治療応用。第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会 (神戸) 2018. 9. 6.

榎戸 靖、鬼頭ももこ<sup>1</sup>、郷 慎司<sup>2</sup>、細川昌則、浅井清文<sup>1</sup>、竹林浩秀<sup>3</sup>、松田純子<sup>2</sup>、稲村直子 (名古屋大、<sup>2</sup>川崎医大、<sup>3</sup>新潟大): Myelin lipid 分解経路の破綻がもたらす脳白質障害の病態解析とその治療応用。第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会 (神戸) 2018. 9. 7.

吉崎嘉一: マウスの社会的促進行動の系統間比較。遺伝要因と環境要因の相互作用による行動決定のメカニズム (三島) 2018. 9. 29.

Enokido Y, Go S<sup>1</sup>, Kito M<sup>2</sup>, Kishi S, Asai K<sup>2</sup>, Takebayashi H<sup>3</sup>, Matsuda J<sup>3</sup>, Inamura N (Kawasaki Med Sch, <sup>2</sup>Nagoya City Univ, <sup>3</sup>Niigata Univ): Pathophysiological analysis and therapeutic approach for Krabbe disease, an inherited leukodystrophy with defective myelin lipid metabolism. 第 23 回グリア研究会 (名古屋) 2018. 12. 1.

Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Mere presence of observer mouse enhances performance of wheel running in C57BL6/J mice. 第 11 回 NAGOYA グロー

## 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

河内 全：学術雑誌委員「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）

2018. 4. 1. ～2018. 9. 30.

榎戸 靖：神経科学（名古屋市立大学医学部医学科）

2018. 4. 1. ～2019. 3. 31.

吉崎嘉一：応用栄養学（名古屋経済大学人間生活科学研究科）

2018. 4. 1. ～2018. 4. 30.

## 6. 機能発達学部

### 研究の概況

乾 幸二

機能発達学部は、機能訓練研究室の伊東保志と、高次脳機能研究室の小林恵、そして乾の3人で構成しています。

高次脳機能研究室では、引き続き介在細胞機能の非侵襲的計測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は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、脳波を用いて計測し、臨床応用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います。本年度は、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を行っており、長期間に渡って蓄積されたデータベースはそうした施設の在り方や支援制度を考えるために役立つと考えています。なお、これらの研究は、中部大学、星城大学、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2件（代表1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<sup>1</sup>、竹内伸行<sup>2</sup>、絹川友章<sup>3</sup>、西原真理<sup>2</sup>

多感覚統合を評価する方法はいくつかありますが、私たちは感覚刺激誘発定常反応（steady state response）の潜時を指標にする非常に鋭敏な方法を開発しました。この方法を使って聴覚-体性感覚の相互作用を観察したところ、いずれの感覚系においても、低次感覚野の活動が他方からの明瞭な影響を受けることがわかりました。定常反応の潜時が短縮します。さらにoddballパラダイムを用いた研究では、多感覚統合による応答の速化は感覚入力がなくとも生じることがわかりました。低次感覚野同士の連絡による統合に加えて、高次領野での内因性

の活動による統合が存在すると考えられます。

<sup>1</sup>岐阜大・医、<sup>2</sup>愛知医大・医、<sup>3</sup>名古屋大・医

### 脳機能計測による発達障害の知覚・認知機能の解明

小林 恵

平成30年度は、主に脳波・脳磁図を用いた抑制機能の解明と、近赤外分光法を用いた注意欠如多動症の表情認知の解明を行った。

・脳波・脳磁図を用いた抑制機能の解明：我々のグループは近年、脳磁図や脳波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を報告している。昨年度には、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するため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、安定したデータが取得できるパラダイムを特定した。この研究成果について、AICHI Global Retreat の Invited Lecture にて発表した。さらに、定型発達における抑制反応の分布と自閉症などの個人特性との関係を調べるため、脳波を用いた予備実験と個人特性を調べる心理検査の精査を行った。

・近赤外分光法を用いた注意欠如多動症の表情認知の解明：これまで注意欠如多動症では表情認知の障害も報告されてきたが、その神経基盤は明らかでなかった。そこで中央大学や自治医科大学などと共同で、注意欠如多動症児童の表情認知課題中の脳活動を近赤外分光法によって計測し、笑顔に対しては右半球が活動する一方で、怒り顔に対しては活動が生起しないことを明らかにした。さらに、表情刺激に対する脳活動は治療薬の服用によって変化する可能性が示されている。

### 嚥下反射時における顎二腹筋の筋音図と筋電図の時間・周波数解析～加齢による影響～

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

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・者および高齢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いる。本年度は嚥下反射時の顎二腹筋のMMGとEMGに対して時間・周波数解析を行い、加齢による変化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50歳以上（高齢群、60.6±6.7歳）と20歳代（若年群、22.1±1.9歳）の成人男性、それぞれ8名を対象に、5mlのプリンを使ってフードテストを模した計測を行った。次いで、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。若年群では、EMGのRMSおよびMPF（以下、EMGrmsおよびEMGmpf）は、スパイク様の嚙下音の発生時間に一致する原点時間で、それぞれ最大に達した。MMGrmsおよびMMGmpfは、EMGと同様の時間経過を示した。一方、高齢群のEMGとMMGは、若年群と比較して、-0.5から0.1秒の範囲でシフトした時間経過を示した。また、EMGrmsが最大に達したときのMMGrmsとEMGrmsの比率は、若年群と高齢群の間で有意差を持った（t検定、有意水準=0.05）。この結果は加齢によって顎二腹筋の筋活動と嚙下運動との間に生じた時間的なずれを反映していると推測された。

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

## 研究業績

### 著書・総説

渡壁 誠<sup>1</sup>、伊東保志（<sup>1</sup>北海道教育大）：筋音図の計測、林 良一、三田勝己、大原慎司、花岡正明（編）表面筋電図と筋音図を学ぶ人のために—計測・解析技術から医学・体力科学への応用まで—。東洋出版、271-293, 2018.

伊東保志、渡壁 誠<sup>1</sup>（<sup>1</sup>北海道教育大）：筋音図の解析、林 良一、三田勝己、大原慎司、花岡正明（編）表面筋電図と筋音図を学ぶ人のために—計測・解析技術から医学・体力科学への応用まで—。東洋出版、294-310, 2018.

伊東保志：筋疲労時の筋音図。林 良一、三田勝己、大原慎司、花岡正明（編）表面筋電図と筋音図を学ぶ人のために—計測・解析技術から医学・体力科学への応用まで—。東洋出版、344-364, 2018.

### 原著論文

Sugiyama S<sup>1</sup>, Takeuchi N<sup>2</sup>, Inui K, Nishihara M<sup>2</sup>, Shioiri T<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Gifu Univ, <sup>2</sup>Aichi Med Univ): Effect of acceleration of auditory inputs on the primary somatosensory cortex in humans. *Sci Rep* 8:12883. 2018.

Suzuki M<sup>1</sup>, Kumagai N<sup>1</sup>, Inui K, Kakigi R<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Tokai Optical, <sup>2</sup>NIPS): Effects of color lenses on

visual evoked magnetic fields following bright light. *PLoS One* 13(8):e0201804, 2018.

Takeuchi N<sup>1</sup>, Sugiyama S<sup>2</sup>, Inui K, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Aichi Med Univ, <sup>2</sup>Gifu Univ): Long-latency suppression of auditory and somatosensory change-related cortical responses. *PLoS One* 13:e0199614, 2018.

Motomura E<sup>1</sup>, Inui K, Nishihara M<sup>2</sup>, Tanahashi M<sup>1</sup>, Kakigi R<sup>3</sup>, Okada M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ, <sup>2</sup>Aichi Med Univ, <sup>3</sup>NIPS): Prepulse inhibition of the auditory off-response: A magnetoencephalographic study. *Clin EEG Neurosci* 49:152-158, 2018.

Tokuda T<sup>1,6</sup>, Ikeda T<sup>2,6</sup>, Monden Y<sup>1,2,3,6</sup>, Mizushima S G<sup>1,6</sup>, Inoue T<sup>4,6</sup>, Nagashima M<sup>2,6</sup>, Shimamura K<sup>4,6</sup>, Arakawa A<sup>4,6</sup>, Kobayashi M<sup>6</sup>, Kuroiwa C<sup>4,6</sup>, Ujiiie Y<sup>1,6</sup>, Dan H<sup>1</sup>, Kyutoku Y<sup>1</sup>, Taniguchi T<sup>3</sup>, Shimoizumi H<sup>3</sup>, Yamagata T<sup>2</sup>, Yamaguchi M K<sup>1,6</sup>, Kanazawa S<sup>5,6</sup>, Sakuta R<sup>4,6</sup>, Dan I<sup>1,6</sup> (<sup>1</sup>Chuo Univ, <sup>2</sup>Jichi Med Univ, <sup>3</sup>Int Univ Welfare Health, <sup>4</sup>Dokkyo Med Univ, <sup>5</sup>Japan Women's Univ, <sup>6</sup>RISTEX Group): Methylphenidate-elicited distinct neuropharmacological activation patterns between medication-naive attention deficit hyperactivity disorder children with and without comorbid autism spectrum disorder: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychiatry* 8:917-929, 2018.

### その他の印刷物等

小林 恵, Macchi Cassia Viola<sup>1</sup>, 金沢 創<sup>2</sup>, 山口真美<sup>3</sup>, 柿木隆介<sup>4</sup> (<sup>1</sup>Univ Milano Bicocca, <sup>2</sup>日本女子大, <sup>3</sup>中央大, <sup>4</sup>生理研): 成人顔への知覚狭小とその神経基盤. 電子情報通信学会技術報告 118: 35-38, 2018.

### 学会発表

Macchi Cassia V<sup>1</sup>, Shirai N<sup>2</sup>, Kobayashi M, Bulf H<sup>1</sup>, Yamaguchi MK<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Univ Milano Bicocca, <sup>2</sup>Niigata Univ, <sup>3</sup>Chuo Univ): Does early exposure to culturally-driven routines modulate visual rule learning abilities? Evidence from Japanese infants. 21st Biennial International Congress of Infant Studies (Philadelphia, USA) 2018. 4. 5.

Kobayashi M, Kanazawa S<sup>1</sup>, Yamaguchi MK<sup>2</sup>, O'Toole AJ<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Japan Women's Univ, <sup>2</sup>Chuo Univ, <sup>3</sup>Univ Texas Dallas): Recognition of approaching walkers in infancy. Vision Sciences Society 18th Annual



Meeting (Florida, USA) 2018. 5. 20.

Kobayashi M, Kanazawa S<sup>1</sup>, Yamaguchi MK<sup>2</sup>, O'Toole AJ<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Japan Women's Univ, <sup>2</sup>Chuo Univ, <sup>3</sup>Univ Texas Dallas): Development of recognition of approaching walkers. (Invited Talk in a Symposium: "Linking objects from vision and beyond: Development across life span"). The 14th Asia-Pacific Conference on Vision & The 3rd China Vision Science Conference (Hangzhou, China) 2018. 7. 16.

舟橋 厚<sup>1</sup>, 廣川暢一<sup>2</sup>, 伊東保志, 鈴木健嗣<sup>3</sup> (<sup>1</sup>日本体育大, <sup>2</sup>筑波大, <sup>3</sup>科学技術振興機構): 自閉症スペクトラム障がい児がロボット介在活動中に示す共感的行動について—笑顔と face to face 行動の同期—. 日本自閉症スペクトラム学会第 17 回研究大会 (花巻) 2018. 8. 18.

伊東保志, 浦田裕介<sup>1</sup>, 藤原 周<sup>1</sup>, 安林幹翁<sup>2</sup>, 久保金弥<sup>3</sup>, 長谷川義美<sup>4</sup>, 赤滝久美<sup>5</sup>, 三田勝己<sup>4</sup> (<sup>1</sup>朝日大, <sup>2</sup>中部大, <sup>3</sup>名古屋女子大, <sup>4</sup>星城大, <sup>5</sup>大阪電通大): Mechanomyographic and electromyographic studies on changes of swallow-related muscle activity with aging, ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム 2018 (会津若松) 2018. 9. 11.

小林 恵, 金沢 創<sup>1</sup>, 山口真美<sup>2</sup>, O'Toole Alice J<sup>3</sup> (<sup>1</sup>日本女子大, <sup>2</sup>中央大, <sup>3</sup>Univ Texas Dallas): 乳児における接近する人物の認知. 日本心理学会第 82 回大会 (仙台) 2018. 9. 25.

Takeuchi N<sup>1</sup>, Inui K, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Aichi Med Univ): Nociceptive stimuli suppress reactions of somatosensory stimuli regardless the location. SFN Neuroscience 2018 (San Diego, USA) 2018. 11. 6.

徳田竜也<sup>1</sup>, 小林 恵, 長嶋雅子<sup>2</sup>, 池田尚広<sup>2</sup>, 門田行史<sup>2,3</sup>, 金沢 創<sup>4</sup>, 作田亮一<sup>5</sup>, 山形崇倫<sup>2</sup>, 檀一平太<sup>1</sup>, 山口真美<sup>1</sup> (<sup>1</sup>中央大, <sup>2</sup>自治医大, <sup>3</sup>国際医療福祉大, <sup>4</sup>日本女子大, <sup>5</sup>獨協医大): 感情認知における MPH の急性効果の神経薬理学的検討. 日本 ADHD 学会第 10 回総会 (川崎) 2019. 3. 2.

## 講演など

Kobayashi M: Inhibitory function assessed by prepulse inhibition in auditory change-related brain activity. 第 11 回 NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2019. 2. 16

## その他の研究活動

### 海外活動

小林 恵: 国際視覚科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国)

2018. 5. 18. ~23.

小林 恵: 環太平洋視覚学会に出席・発表 (中華人民共和国)

2018. 7. 13. ~16.

### 特許取得

#### 国内特許取得

大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法.

鈴木雅也・長江泉希・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許第 6340534 号 (平成 30 年 5 月 25 日登録)

ブレイン・マシン・インターフェース装置. 岸 浩司・廣本建一・乾 幸二・竹島康行, 特許第 6448050 号 (平成 30 年 12 月 14 日登録)

ブレイン・マシン・インターフェース装置. 岸 浩司・廣本建一・乾 幸二・竹島康行, 特許第 6448051 号 (平成 30 年 12 月 14 日登録)

#### 国際特許取得

眼鏡レンズの評価法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許番号: アメリカ US 10073280 B2 (平成 30 年 9 月 11 日登録)

眼鏡レンズの評価法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許番号: ロシア 2675939 (平成 30 年 12 月 25 日登録)

抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也・熊谷直也, 特許番号: 韓国 KR-B-101935275 (平成 30 年 12 月 28 日登録)

## 教育活動

伊東保志: 計測工学 (中部大学生命健康科学部)

2018. 10. 1. ~2019. 3. 31.

伊東保志: 基礎工学実習 (中部大学生命健康科学部)

2018. 10. 1. ~2019. 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、今年度は共生福祉研究室の主任研究員とリサーチレジデント各1名（長谷川、清野）が、乾兼任部長の支援を得ながら研究活動を行いました。この他、アルバイト職員2名（稲垣、泉）を雇用し、研究および部門運営業務をサポートしてもらいました。

当研究所では種々の委員会がそれぞれ運営上の役割を担っており、これら委員会の委員は研究員（管理職含む）が務めています。各研究員が担当する委員会の数は通常、2～4つ、多くても6つ程度です。しかし研究員が少ない当部門では、1人で10の委員会業務を担わざるを得ないという未曾有の事態が生じました。また年度末に建物の移転と組織再編を控えている関係上、例年の通常業務に加え、新棟設計図の詳細な確認、移転後に使用する設備・物品の予算要求や発注関連業務、廃棄関連の物品リスト作成等の不慣れな作業が数多く必要となりました。当部門は再編後、障害システム研究部教育・福祉研究室となります。教育・福祉学部としての最後の1年は、非常に厳しい環境での研究活動となりました。

共生福祉研究室では今年度も、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。平成25年から障害児（者）医療現場での臨床実習に参加する医学科5年次生を対象に調査を行ってきましたが、今年度は1年次生を対象に加え、早期体験としての障害児（者）医療教育の効果も検討しました。

また昨年度に引き続き、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も行いました。平成30年度は「障害者による文化芸術活動の推進に関する法律」が成立、施行され、さらにこれを受けて障害者文化芸術活動推進基本計画」が策定されるなど、大きな動きがありました。これらはいずれも芸術分野における障害のある人の参加促進を意図したのですが、支援

者の中には、広く国民の文化芸術活動振興の一環としてでなく、特別な枠組みを設けて障害のある人による文化芸術活動を推進することは、「障害者の文化芸術」という分類・枠組みがあるという印象を強め、その他の文化芸術活動との分断を招くと心配している人もいます。またあいにく法律の制定や計画策定への障害のある人の参加は限られていたようで、障害のある本人たちの意向がどのようかも詳しく示されていません。私たちはこれらのごとに関連して、実際に創作活動を行っている知的障害のある人に対し、障害のある人による作品だけを集めて展示したり、これらを芸術分野における一種のカテゴリのような名称（例えば「障害者アート」）で呼んだりすることについてどう考えるか、インタビュー調査をはじめました。また数人からしか話を聞いていませんが、今のところ、リラックスできる環境で、複数回にわたって面談することで、それぞれの方の率直な意向を聴けそうだと感じています。

国連で障害者の権利条約が制定された際、“Nothing about us, without us!”（私たち抜きに私たちのことを決めないで!）をスローガンに、世界中の多くの障害当事者が草案作成に積極的に関与したそうです。また国内でも、障害者総合支援法案作成には、多くの障害当事者が実質的に関与しました。今回つくられた障害者文化芸術活動推進基本計画は、令和4年度までの計画です。次期の計画作成時にはもっと、知的障害、発達障害のある人を含む障害のある本人が計画策定に関与できるしくみが用意されると期待します。もしかするとその際、私たちの研究に参加することで自身や他の障害のある人たちへの文化芸術活動支援に関する考えを整理し、伝える経験をし、すなわちエンパワメントされた方が、当事者代表としてリーダーシップを発揮されることがあるかもしれません。

以上の研究活動の他に、中央病院看護部では社会科学的な手法を用いた研究がしばしば行われることから、依頼に応じて倫理審査委員会の外部委員も務めました。また県障害福祉課が行った重症心身障害児者実態調査、コロニー運用部地域支援課が行った地域生活移行者の現況調査にもアドバイザーとして関わり、根拠にもとづく施策の立案やモニタリングに貢献しました。

今年度は、客員研究者1名を含む2名の共同研究者と3名の非常勤研究員を受け入れ、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2件、分担1件】を使用しました。

なお発達教育研究室は研究員不在のため、今年度の活動実績はありませんでした。

## 医学科1年生に対する障害児(者)医療教育の効果

長谷川桜子

世界保健機関(2011)は保健医療の専門家教育に障害関連の情報を含める必要があると提言した。しかしこの分野の教育に関する研究はまだあまり蓄積されていない。本年度は医学科1年生に早期体験学習の一環として行われている障害児(者)医療教育に着目し、意図的行動の生起を説明・予測する『計画的行動理論』(TPB: Ajzen, 1991)に基づいて、将来に「心身の発達に障害のある人(障害児(者))を分け隔てなく診療する」行動が生起する可能性の変化を調査した。

TPBに基づき作成した「障害児(者)を分け隔てなく診療する」行動に関するアンケートを実施した。1年生110人に、医療型障害児入所施設等での早期体験実習の事前研修時(実習前)、事後研修時(実習後)、その約1週間後の重症心身障害児と家族による『医学概論』の講義時(講義後)の計3回、同一の調査票への記入を依頼した。7段階評定の回答を行動の生起可能性に影響する要因(意図、態度、主観的規範、知覚的行動統制感)別に点数化し、3時点の点数を比較した。

行動の実行されやすさや行動する意図の強さを規定する知覚的行動統制感に有意な上昇が見られ、すなわち学生が将来に障害児(者)を分け隔てなく診療する可能性は高まったと考えられた。多重比較の結果、実習前と講義後の組み合わせのみ得点の上昇が有意で、その効果量は中程度だった。また統計的に有意な差ではなかったが、実習前から実習後、実習後から講義後にも効果量小の変化があった。施設での早期体験実習や当事者・家族の講話によりその在宅生活を知ることが、障害児(者)医療に関する学生の実行可能感を高め、障害児(者)を分け隔てなく診療する医師の育成につながることを示唆された。

## 障害者による芸術活動に関する多角的調査

清野智子、長谷川桜子、神谷 梢<sup>1</sup>

障害者による芸術活動におけるより良い支援のあり方の再考を目的として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の調査と、障害者による芸術活動に使用される呼称に対する意識調査を行った。

障害者による芸術活動を取り扱った読売新聞の記事数は、1990年が38件、1995年が101件、2000年が409件、2005年が373件、2010年が290件、2017年が291件であった。また、総記事数に対する抽出記事数の割合は、1990年が0.04%、1995年が0.08%、2000年が0.13%、2005年が0.10%、2010年が0.09%、2017年

が0.11%であった。障害者による芸術活動に対する社会の関心は2000年をピークに減少傾向にあり、近年の支援の活発化と社会の関心との間に決定的な温度差があることを示唆している。

障害者による芸術活動に使用される呼称に対する意識調査は、現時点で芸術活動を行う障害当事者2名(面接調査)と、家族16名(質問紙調査)からデータを得られた。障害が付加された呼称(「障害者アート」、「障害のあるアーティスト」、「障害者作品展」と障害が付加されていない呼称(「アート」、「アーティスト」、「作品展」)では、前者の使用を支持した当事者、家族がそれぞれ1名ずついた。

<sup>1</sup>アトリエ インカーブ

## 研究業績

### 原著論文

西村悟子<sup>1</sup>、三浦清邦<sup>2</sup>、長谷川桜子、松葉佐正<sup>3</sup>、山本崇裕<sup>1</sup>、夏目 淳<sup>4</sup>、深尾敏幸<sup>1</sup>(<sup>1</sup>岐阜大、<sup>2</sup>豊田市こども発達センター、<sup>3</sup>くまもと芦北療育医療センター、<sup>4</sup>名古屋大): 医学部学生に対する重症心身障がい児(者)医療教育の課題と展望。日本小児科学会雑誌 122: 1855-1860, 2018.

### 学会発表

清野智子、神谷 梢<sup>1</sup>(<sup>1</sup>アトリエ インカーブ): 障害者による芸術活動への社会の態度—新聞記事の調査から。障害学会第15回大会(浜松)2018.11.18.

## その他の研究活動

### 地域活動

長谷川桜子: 愛知県重症心身障害児者実態調査協力者(コロニー)

2018.4.1.~2019.3.31.

長谷川桜子: 中央病院看護部倫理審査委員会委員(コロニー)

2018.4.1.~2019.3.31.

長谷川桜子: コロニー利用者の地域生活移行後の在籍状況調査分析アドバイザー(コロニー)

2018.5.31.~2019.3.31.

### Ⅲ 研究企画調整科

永 田 浩 一

研究企画調整科科长は、前年度に引き続き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4名の嘱託（実験用動物管理担当：2名、図書担当：1名、情報関連機器担当：1名、放射線同位元素：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。研究支援室・情報関連機器担当の山賀雅彦は9月に臨時任用期間が終了した。

#### 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。

本年度は、新センターへの移行に伴う改築と移転のための様々な業務量が非常に大きかった。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、青野、古川の尽力により無事に完遂することができた。運用部課長会議には永田がメンバーとして参加した。

#### 実験用動物管理・運營業務

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。30年4月の飼

育頭数は、マウス約2,183頭、ラット22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114件（528頭）、ラット2件（5頭）、ウサギ3件（8羽）を数えた。平成31年1月29日（火）には、動物舎利用者36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・運營業務

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製本雑誌140冊の除籍を行なった。平成31年3月末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」を用いて、年間約90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。

平成30年度においては、以上の通常業務と並行して新センター本館棟への移転準備を進め、平成31年2月に移転を実施した。

なお、新センター発足に伴う組織再編により、図書室業務を担当する事務職員の所属は、平成31年3月からは運用部企画事業課へと移された。

## 研究支援室

研究支援業務は山賀雅彦が担当した（平成30年9月30日まで）。その後は、研究企画調整科、情報関連機器委員会が業務を引き継いだ。これまで研究所が独自に運営してきたネットワークは、医療療育総合センターへの移転（平成31年3月1日）に伴って廃止となり、新たに構築された新センターネットワークに、研究所ネットワークが組み込まれた。また、研究所ホームページも移転に伴って刷新され、新センターのHPと統合された。これにより、支援室が担当してきたネットワーク維持業務とホームページ更新業務は終了した。今後、新センターのホームページは、医療療育総合センター広報委員会の管理となる。

- 1) 研究支援： 前年度同様に所内情報共有サーバの運用を担当した。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他の研究所ホームページへの掲載を担当した。

## 放射性同位元素使用施設管理・運営業務

放射性同位元素使用施設の管理は江田志磨が担当し、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2018年8月に行った。3) 前年度に引続き、汚染検査済み物品の廃棄処分を行った。4) 2019年3月上旬に原子力規制委員会に使用施設の変更を申請し、同月下旬に変更の許可を得た。5) 2019年3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。

# IV 委員会活動

## A 特別委員会

### 予算委員会

委員長 長谷川桜子  
委員 福士大輔、川口禎晴、高木 豪、水野 誠、  
榎戸 靖、小林 恵

研究所の予算に関することを取り扱う委員会である。県から配分された研究費について、決算・予算案の作成と運営会議への提出、ならびに効率的執行のための各種調整を行った。委員会関係の次年度役務費の査定は、昨年度に続き今年度も実施しなかった。

新棟・新組織への移行に向け初年度備品の調達に多額の備品費を要することから、前年度の予告通り、図書購入費以外の備品費は研究所に配分されなかった。しかし需用費と役務費の配分額が増加したことから、総額としては委員会費、部門費ともに、前年度並みまたはそれ以上の予算となった。平成 29 年度まで研究所予算案に組み込んできた名古屋大学神経生化学講座費は、昨年度の予算編成時に行われた申し合わせにしたがい、平成 30 年度予算案には組み込まなかった。

文部科学省等が交付する競争的学術研究資金である「科研費」に応募するには、実績として、外部資金を除く研究員 1 人あたりの研究費が 36 万円以上なければならない。当研究所の場合、県から配分される研究費を 100% 近く使用しないと基準を満たせないため、価格の変動や状況の変化に応じた調整が欠かせない。今年度は 11 月下旬に委員会等に見込残額を照会し、それらを有効活用できる部署に再配分する等の調整を行うことで何とか基準をクリアした。

### 人事委員会

委員長 中山敦雄  
委員 永田浩一、浅井真人、乾 幸二、榎戸 靖、  
伊東秀記、山田憲一郎、川口禎晴、  
長谷川桜子

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 30 年度は、遺伝学部長選考、機能発達学部室長選考、神経制御学部リサーチレジデント選考に加え、県職員からの補充が困難な RI 担当研究

助手（放射線取り扱い主任者資格を要する）の候補者を発達障害研究所で選考する特別選考を行った。さらに教育福祉学部リサーチレジデントの任期更新を承認した。また運用部からの依頼を受け、組織再編に伴うリサーチレジデント採用に関わる各種規程の改定を行った。

### 将来計画委員会

委員長 永田浩一  
委員 中山敦雄、乾 幸二、浅井真人、伊東秀記、  
榎戸 靖、山田憲一郎、長谷川桜子

本委員会は、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用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転に向けての準備に必要な事項（研究所ホームページ作成、新センター英語名称案の提案など）も適宜協議した。

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 年度初年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、微生物モニタリング技術研修の参加費、企画パソコン購入費、マウス行動解析用ホールボード購入費、蒸留水作製装置購入費、動物舎オートクレーブ修理費、動物舎における消耗品購入費、新研究棟への移転に伴う各部門への間接経費配分（60 万円づつ）

### 共同研究委員会

委員長 伊東保志  
委員 田畑秀典、鈴木康予、松木 亨、飯田真智子、  
稲村直子、長谷川桜子

本委員会は、例年同様、所内セミナーと共同セミナーの開催、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 7 日と 8 日の 2 日間を予定していたものの、本研究所の移転作業と時期が重なったため開催中止となった。本年度開催された共同セミナーは 3 件であった。県民講座は、2 月 2 日に「てんかんの仕組み

とコントロールへの取り組み」というテーマで開催された。講演は、中央病院から1名、研究所から1名、名古屋大学医学部から1名、計3名の講師によって行われ、定員150名のところ152名の参加者があり、盛会であった。本年度の共同研究申し込みは10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、野田万理子、吉崎嘉一、  
伊東保志、長谷川桜子、  
山賀雅彦（9月30日まで）、  
稲熊 裕（10月1日より）

年報46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とウェブサイト掲載用記事の作成を担当した。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。3月には組織改編により、心身障害者コロニーから医療療育総合センターへと名称が変更され、ウェブサイト (<https://www.pref.aichi.jp/addc/index.html>) がリニューアルされた。これに伴い、研究所の旧ウェブサイトを閉鎖し、医療療育総合センターHP内に新たに発達障害研究所ウェブサイトを開設した。

## B 各種委員会

### 図書委員会

委員長 時田義人  
委員 加藤君子、松木 亨、水野 誠、河内 全、  
乾 幸二、長谷川桜子

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。  
また、新センター図書室へ書籍、雑誌などの蔵書類を移  
設した。

### 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、吉崎嘉一

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。昨年度、予算の制約からで  
きなかつた廃液の検査、処理は、運用部施設係の協力を  
得て行われた。

### RI委員会

委員長 山田憲一郎  
委員 中山敦雄、榎戸 靖、高木 豪、江田志磨

厳格な規則のもとに放射性同位元素使用施設および施  
設内の機器の管理運営を行なった。本年度は研究所移転  
に関わる作業が中心となった。施設管理では、使用施設  
の変更許可申請を行い、これが認められた。そこで次年  
度の新施設の運用開始に向け、機器の移設、新設設備の  
点検等の作業を行った。機器管理では、以前より申請し  
ていた液体シンチレーションカウンターの更新が認めら  
れ、日立社製 LSC-8000 が導入された。これにより、研  
究データの精度向上と管理業務の効率化が図られた。施  
設運営では、放射線障害予防規程を法令改正及び新施設  
の運用内容に沿って改正した。

### X線委員会

委員長 福士大輔  
委員 飯田真知子

今年度は、大型のX線照射装置1台について、法令に  
基づいて廃棄に必要な検査を行う予定であったが、予算  
の都合上、来年度に検査と廃棄を同時に行うこととなっ  
た。

### 生理工作委員会

委員長 小林 恵  
委員 長谷川桜子、飯田真智子、加藤君子

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。本年度は新棟へ  
の移転に伴い、貸出可能物品等のリストをまとめ、物品  
の整理を行った。さらに、大型真空集じん機・万能木土  
盤については、予算申請を行い小型のものに更新した  
（万能木土盤は、スライド丸ノコに更新）。現有機器を一  
層活用するためには、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 深田齊秀  
委員 長谷川桜子、田畑秀典、河内 全、伊東保志、  
時田義人、福士大輔、稲熊 裕

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。3月に組織改編により、心身障害者コロ  
ニーから医療療育総合センターへと名称が変更され、建  
屋も新しくなった。これに伴い、ネットワークのインフ  
ラ設備が刷新され、高速で安定したネットワーク環境が  
整備された。研究所フロア全域で高速な無線 LAN 接続も  
利用可能となった。



## 臨床施設委員会

委員長 乾 幸二  
委員 長谷川桜子

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伴い、新棟の電気生理実験室、プレイルーム、行動実験室、面接室、電気工作業室の備品移設、更新作業等を行った。

## 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、飯田真智子、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

新センターへの移行に伴い、新規備品として安全キャビネット1台、クリーンベンチ1台、炭酸ガスインキュベーター2台を購入した。また、旧培養室から新棟への備品移設と不要備品の廃棄処分を行った。

また、例年通り純水作製装置、および超純水作製装置のフィルター類の交換を行い備品機器の管理を行った。

## 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

研究所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。研究所移転後は切片作成室（共通）、蛍光顕微鏡室（共通）の管理も併せて行っている。

## 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

剖検資料および試料の保存・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。昨年度から中央病院症例の病理解剖は名古屋第一赤十字病院病理部門に依頼しており、本委員会として解剖補助業務は行っていない。本年度末の医療療育総合センター本館棟への移設に伴い、これまでの剖検資料および試料も全て中央病院中央検査部所管へと移行した。本委員会の最後の業務として平成31年3月に旧発達障害研究所地下1階病理解剖室、標本室、および2階病理学部各室に保管していた剖検資料および試料を、全所員の協力を得て新センター本館棟1階の標本室へ移設した。この移設に際しては委員以外に病理学部稲村研究員の尽力が非常に大きかったことを付記しておく。

以上のとおり本年度をもって発達障害研究所剖検委員会はその役目を終えた。

## 動物委員会

委員長 川口禎晴  
委員 田中基樹、山田憲一郎、野田万理子、吉崎嘉一、水谷友香

本年度は年度末の施設移転を控えて、実験動物の飼育を平成31年2月以降は停止することとしたため、実験動物の導入頭数はほぼ昨年と同数であったが、飼育頭数については、徐々に飼育頭数が減少し、予定通り2月以降は0となった。また慰霊祭は平成31年1月29日に執り行った。2月下旬に新施設へ引越しを行い、3月以降は新施設の稼働に向けて清掃・消毒などを実施した。

平成 30 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   | 2183 | 2051 | 2078 | 1977 | 1867 | 1839 | 1704 | 1605 | 1445 | 1129 | 0 | 0 |
| ラット   | 22   | 11   | 13   | 13   | 9    | 9    | 6    | 10   | 10   | 10   | 0 | 0 |
| ウサギ   | 8    | 8    | 8    | 8    | 8    | 2    | 2    | 8    | 6    | 8    | 0 | 0 |

平成 30 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  | 114 | 2   | 3   |
| 頭数  | 528 | 5   | 8   |

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-Zfhl1a <sup>tm1Vh</sup>   | 大阪大→Idr | 2008 | F26 | Zfhl1a(δEF1)部分欠失    |
| B6;129-Zfhl1a <sup>tm2Vh</sup>   | 大阪大→Idr | 2008 | F26 | Zfhl1a(δEF1)        |
| B6;129-Zfhl1b <sup>tm1.1Vh</sup> | 大阪大→Idr | 2008 | F15 | Zfhl1b(SIP1)floxマウス |
| B6;Zfhl1a <sup>tm1.1Vh</sup>     | Idr     | 2014 | F3  | Zfhl1a(δEF1)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、小林 恵、稲熊 裕

平成 30 年度は、6 件の組換え DNA 実験計画書（新規 2 件、実験従事者変更 4 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 1 件であった。2019 年（平成 31 年）3 月 1 日研究所が新棟 5 階に移設され動物実験施設も新設された。部門再編成によりスリムな組織での管理運営が必要とされたため、管理側であった実験用動

物管理小委員会は廃止されて利用者委員会であった動物委員会と融合し新体制での動物委員会となった。

### 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 30 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 30 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、飯田真智子

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 6 月 20 日に委員会を開催し、新規 6 件、継続 10 件、終了 6 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 25 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 30 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30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30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30年度は当研究所における特許出願はなかったため、委員会の開催はなかった。昨年度に保有特許を放棄したため、当研究所の特許は0となっている。

## 利益相反委員会

委員長 乾 幸二  
委員 長谷川桜子、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30年度は6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 乾 幸二（研究所）  
委員 中山敦雄、浅井真人、河内 全、  
鈴木康予（以上研究所）、鈴木善統、  
中西圭子、水野芳子、  
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30年度は研究所から1件の新規申請と3件の変更/期間延長申請があり、全て研究所予備審査委員会で承認された。以上の予備審査委員会での判定結果は、平成30年2月5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 永田浩一  
委員 乾 幸二、浅井真人

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 30 年度は研究所内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) | H30.04.01~H31.03.31 (発生障害) |
| 2. 戸谷 明恵 (名古屋大学)      | H30.04.01~H31.03.31 (発生障害) |
| 3. 中西 圭子 (中央病院)       | H30.04.01~H31.03.31 (周生期)  |
| 4. 東 雄二郎 (運用部)        | H30.04.01~H31.03.31 (周生期)  |
| 5. 立松 忠 (愛知学院)        | H30.04.01~H31.03.31 (周生期)  |
| 6. 足立 潤哉 (愛知学院)       | H30.04.01~H31.03.31 (周生期)  |
| 7. 竹澤 大史 (和歌山大学)      | H30.04.01~H31.03.31 (教育福祉) |

### 特別共同研究者

- |          |                            |
|----------|----------------------------|
| 1. 三田 勝己 | H30.04.01~H31.03.31 (機能発達) |
| 2. 若松 延昭 | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 3. 山田 裕一 | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 4. 中村 みほ | H30.04.01~H31.03.31 (機能発達) |
| 5. 幸 順子  | H30.04.01~H31.03.31 (教育福祉) |

### 非常勤研究員

- |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. 安藤 久實 (心身障害者コロニー)       | H30.04.01~H31.03.31 (病理)   |
| 2. 吉田 太 (心身障害者コロニー中央病院 内科) | H30.04.01~H31.03.31 (病理)   |
| 3. 水野 誠司 (同 小児内科)          | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 4. 倉橋 宏和 (同 小児神経科)         | H30.04.01~H31.03.31 (機能発達) |
| 5. 山田桂太郎 (同 小児神経科)         | H30.04.01~H31.03.31 (機能発達) |
| 6. 丸山 幸一 (同 小児神経科)         | H30.04.01~H31.03.31 (機能発達) |
| 7. 倉橋 直子 (同 小児神経科)         | H30.04.01~H31.03.31 (機能発達) |
| 8. 飯尾 賢治 (同 小児外科)          | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 9. 加藤 純爾 (同 小児外科)          | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 10. 新美 教弘 (同 小児外科)         | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 11. 田中 修一 (同 小児外科)         | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 12. 毛利 純子 (同 小児外科)         | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 13. 吉川 徹 (同 児童精神科)         | H30.04.01~H31.03.31 (教育福祉) |
| 14. 鈴木 善統 (同 児童精神科)        | H30.04.01~H31.03.31 (教育福祉) |
| 15. 小野 真樹 (同 児童精神科)        | H30.04.01~H31.03.31 (教育福祉) |
| 16. 伊藤 弘紀 (同 運動平衡機能科)      | H30.04.01~H31.03.31 (神経制御) |
| 17. 野上 健 (同 運動平衡機能科)       | H30.04.01~H31.03.31 (神経制御) |
| 18. 長坂 昌登 (同 脳神経外科)        | H30.04.01~H31.03.31 (周生期)  |
| 19. 加藤 篤 (同 歯科)            | H30.04.01~H31.03.31 (発生障害) |
| 20. 稲葉 美枝 (同 小児内科)         | H30.04.01~H31.03.31 (遺伝)   |
| 21. 若山江里砂 (同 麻酔科)          | H30.04.01~H31.03.31 (病理)   |

## 共同セミナー

- 平成 30 年 4 月 20 日 早田 敦子 (大阪大学大学院)  
「PACAP シグナルの精神疾患に関わる分子メカニズム」
- 平成 30 年 10 月 2 日 岡本 賢一 (マウントサイナイ病院)  
「神経発達における後シナプス性 cAMP/cGMP 信号伝達系の役割：光活性化酵素制御と可視化技術による時空間的機能探索」
- 平成 31 年 2 月 1 日 山下 俊英 (大阪大学)  
「中枢神経回路の障害と修復を制御するメカニズム」
- 平成 31 年 2 月 7 日 小木曾 昇 (国立長寿医療研究センター)  
「動物実験講習会」

## 所内セミナー

平成 30 年度発達障害研究所・所内セミナーは移転と重なったため中止となった。

## 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

### 「神経伝達の異常と精神神経疾患」

日 時 平成 30 年 12 月 21 日 (金) 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 「Hdac6 遺伝子欠損マウスで見られたドーパミン神経伝達異常と行動異常について」  
深田 斉秀 (発達障害研究所 主任研究員)
- 講演 2 「脳イメージングを用いた精神症状と認知機能の理解」  
山田 真希子 (放射線医学総合研究所 脳とこころの研究チーム)
- 講演 3 「精神疾患のグルタミン酸仮説」  
田中 光一 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学)
- 講演 4 「精神疾患 iPS 細胞由来ドーパミンニューロンを用いた病態解明と治療薬開発」  
尾崎 紀夫 (名古屋大学 精神医学・親と子どもの心療学分野)

## 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

### 「てんかんの仕組みとコントロールへの取り組み」

日 時：平成 31 年 2 月 2 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 「一つのとんかん、一つの発作から」  
小川 千香子 (コロニー中央病院 小児神経科 医長)
- 講演Ⅱ 「ハツカネズミを使ったてんかんの仕組みの研究」  
浅井 真人 (周生期学部 部長)
- 講演Ⅲ 「てんかんって何？ 発作への対応から最新トピックスまで」  
夏目 淳 (名古屋大学医学部 障害児(者)医療学講座 教授)

## コロニー祭・サイエンス教室

平成 30 年 9 月 30 日に予定されていたが、台風のため開催が中止となった。

#### 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 30 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日)

## 就職・転入者

|                 |                  |              |
|-----------------|------------------|--------------|
| 平成 30 年 4 月 1 日 | 周生期学部研究員         | 田中 基樹 (名古屋大) |
| 平成 30 年 4 月 1 日 | 研究企画調整科技師 (臨時任用) | 江田 志磨        |
| 平成 30 年 4 月 1 日 | 研究企画調整科 (再任用)    | 森下 理香        |
| 平成 30 年 4 月 1 日 | 研究企画調整科 (再任用)    | 稲熊 裕         |

## 発令

|                 |  |        |
|-----------------|--|--------|
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所長                         | 中山 敦雄  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所細胞病態研究部長兼務                | 中山 敦雄  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所副所長                       | 永田 浩一  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所遺伝子医療研究部長兼務               | 永田 浩一  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所分子病態研究部長兼務                | 永田 浩一  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科科长兼務               | 永田 浩一  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所障害システム研究部長                | 乾 幸二   |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部長                 | 浅井 真人  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 総務部人事局職員厚生課兼務                              | 浅井 真人  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所遺伝子医療研究部<br>遺伝子異常研究室主任研究員 | 山田 憲一郎 |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所遺伝子医療研究部<br>遺伝子異常研究室主任研究員 | 福士 大輔  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所遺伝子医療研究部<br>遺伝子診断研究室研究員   | 鈴木 康予  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所遺伝子医療研究部<br>遺伝子診断研究室研究員   | 加藤 君子  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所遺伝子医療研究部<br>遺伝子診断研究室研究員   | 河内 全   |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所分子病態研究部<br>診断開発研究室長       | 伊東 秀記  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所分子病態研究部<br>薬物治療研究室長       | 田畑 秀典  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所分子病態研究部<br>薬物治療研究室主任研究員   | 水野 誠   |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所分子病態研究部<br>診断開発研究室研究員     | 野田 万理子 |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所細胞病態研究部<br>細胞病態解析研究室長     | 榎戸 靖   |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所細胞病態研究部<br>細胞病態解析研究室研究員   | 稲村 直子  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所細胞病態研究部<br>細胞機能修復研究室主任研究員 | 川口 禎晴  |
| 平成 31 年 3 月 1 日 | 医療療育総合センター発達障害研究所細胞病態研究部<br>細胞機能修復研究室主任研究員 | 深田 斉秀  |

|                  |  |               |
|------------------|--|---------------|
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所細胞病態研究部<br>細胞機能修復研究室主任研究員     | 松木 亨          |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害システム研究部<br>高次脳機能研究室主任研究員    | 伊東 保志         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害システム研究部<br>高次脳機能研究室研究員      | 小林 恵          |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害システム研究部<br>教育・福祉研究室主任研究員    | 長谷川 桜子        |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部<br>障害モデル作製開発研究室主任研究員 | 時田 義人         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部<br>障害モデル作製開発研究室研究員   | 吉崎 嘉一         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部<br>障害モデル作製開発研究室研究員   | 飯田 真智子        |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部<br>障害モデル解析応用研究室主任研究員 | 高木 豪          |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所障害モデル研究部<br>障害モデル解析応用研究室研究員   | 田中 基樹         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科<br>専門員                | 青井 隆行         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科<br>専門員                | 野村 紀子         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科<br>技師                 | 水谷 友香         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科<br>技師                 | 江田 志磨         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科<br>主任                 | 森下 理香         |
| 平成 31 年 3 月 1 日  | 医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科<br>主任                 | 稲熊 裕          |
| <b>転出・退職者</b>    |  |               |
| 平成 30 年 9 月 30 日 | 研究企画調整科  | 山賀 雅彦 (退職)    |
| 平成 31 年 3 月 31 日 | 分子病態研究部主任研究員                                   | 水野 誠 (退職)     |
| 平成 31 年 3 月 31 日 | 図書室  | 岡田 浩江 (退職)    |
| 平成 31 年 3 月 31 日 | 分子病態研究部非常勤職員                                   | 茨木 京子 (退職)    |
| 平成 31 年 3 月 31 日 | 研究企画調整科  | 青野 幸子 (健康対策課) |

2019年10月 発行

## 発達障害研究所年報

第47号

2018

**編集・発行者** 愛知県医療療育総合センター 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：  
<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/>  
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：0568-67-8340

この冊子は再生紙を使用しました。

