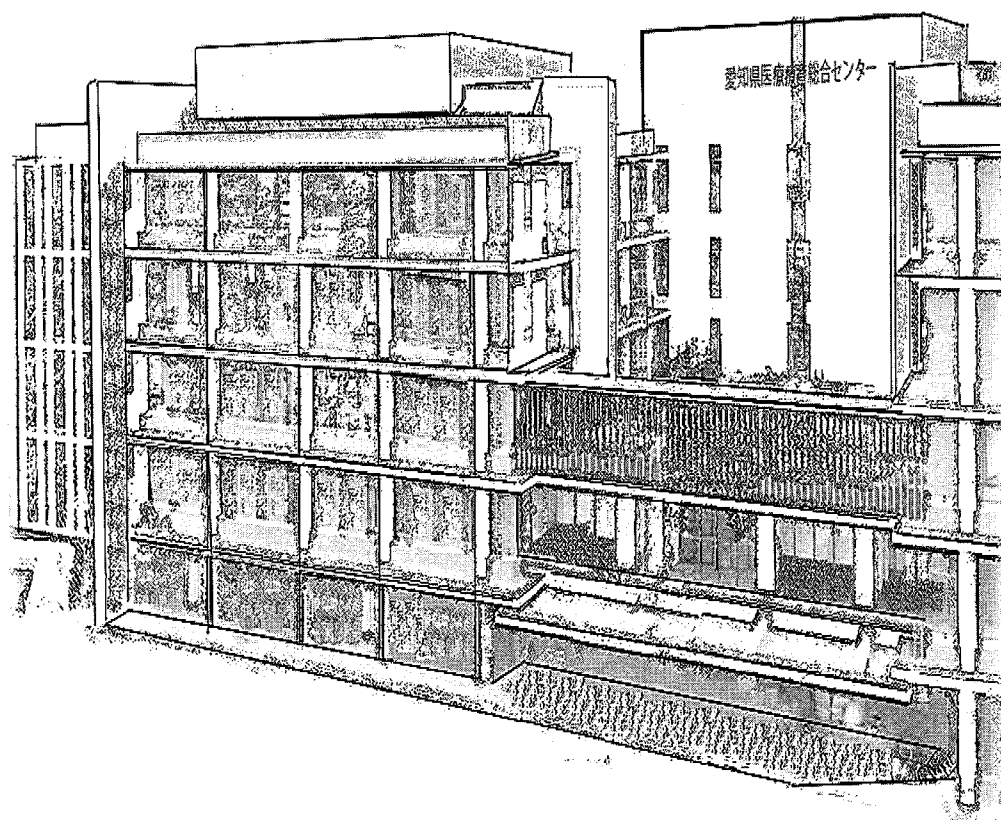


愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所年報

第 50 号

令和 3 年度



序 文

この発達障害研究所は、設立当初から、(1) 心身障害の本態および原因、予防に関する研究、(2) 障害児(者)の治療、教育に関する研究、(3) 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てまいりました。平成31年3月に母体の心身障害者コロニーが医療療育総合センターへと再編され、令和3年度は研究所も新体制での3年目に入り、ようやく種々の活動が軌道に乗ってきました。一方で、ご承知の通り日本では令和2年3月から広がりを見せたCOVID-19感染の猛威の影響を受け、研究の遂行に一定度の足枷があったことは否めません。しかし、世の中は手探り状態ながらも、withコロナ、そしてpostコロナの時代への移行が進みつつあることも実感できる1年でした。実開催が困難であった各種学術集会もオンラインでの開催や会場開催とオンライン開催のハイブリッド型など新しい形での開催方法が馴染みつつあります。そんな中で、令和3年10月には当研究所永田副所長を会長とした日本臨床分子生物学会学術集会がオンラインで開催され、研究所からも多数の発表参加を行い成功裡に会を催すことができました。ご協力いただいた諸先生、関連各位にはこの場をお借りしてお礼申し上げます。この様な学会活動を基盤として研究成果の公表を一層進めていくことができる様、改めて所員一同努力を続けていく所存です。

令和3年度はCOVID-19以外にも年度末にはロシアによるウクライナ侵攻が起こり、我々は確実に時代の転換期に生きているということを実感せずにはいられない年でした。そんな中で発達障害研究所の活動記録をまとめた年報を今年もまとめることが出来たのは、日頃からの大学、研究機関等の諸先生のご指導とご助力のお陰でもあります。この年報にお目通しをいただき、なお一層のご指導とご助力を賜れば大変ありがたく存じます。また研究所の情報は研究所ホームページ (<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/index.html>) でも適宜発信しておりますので、ご覧いただきますようお願い申し上げます。

最後になりましたが、変わらずCOVID-19感染拡大に対処されている大学や医療・福祉機関の皆様のご多大なるご苦勞に深謝申し上げます、序文の結びとさせていただきます。

令和4年5月

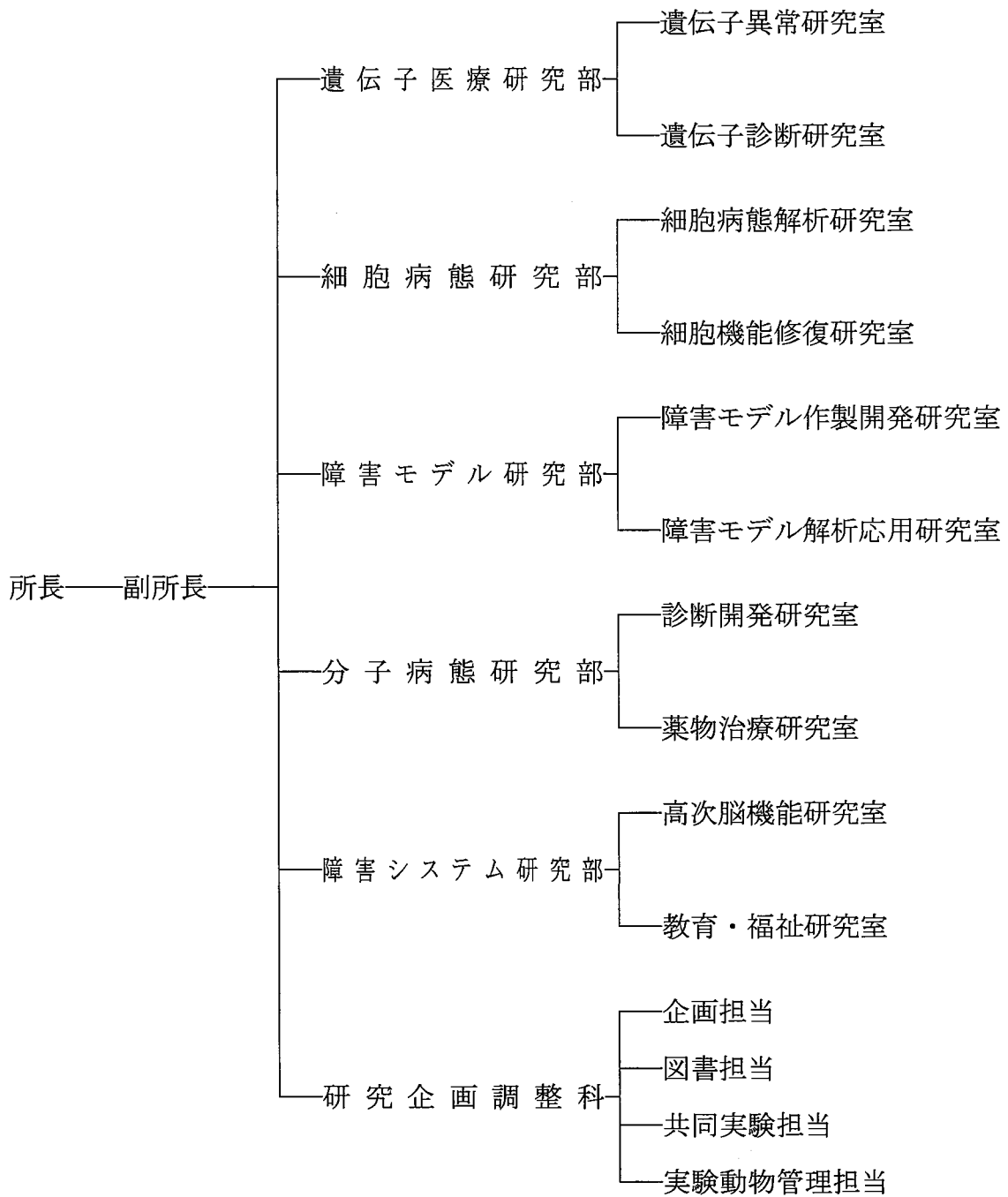
愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所長
中山 敦 雄

目 次

I	組 織 構 成	1
	A 研究所の組織	1
	B 所 員 構 成	2
II	研 究 活 動	3
	A 研究所活動の概要	5
	B 研 究 部 別 活 動	10
	1. 遺伝子医療研究部	10
	2. 分子病態研究部	14
	3. 細胞病態研究部	20
	4. 障害モデル研究部	25
	5. 障害システム研究部	30
III	研究企画調整科	36
IV	委 員 会 活 動	38
	A 特別委員会	38
	B 各種委員会	40
	C 管理委員会	43
V	研 究 交 流	45
VI	人 事 異 動	49

I 組織構成

A 研究所の組織



B 所員構成

所長 中山 敦雄

副所長 永田 浩一

部・研究室	部長	室長	研究員	研究助手*
遺伝子医療研究部 遺伝子異常研究室 遺伝子診断研究室	林 深		福士 大輔 山田 憲一郎 鈴木 康予 加藤 君子 河内 全	野村 紀子
細胞病態研究部 細胞病態解析研究室 細胞機能修復研究室	(兼任) 中山 敦雄	榎戸 靖	稲村 直子 川口 禎晴 深田 斉秀 松木 亨	
障害モデル研究部 障害モデル作製開発研究室 障害モデル解析応用研究室	浅井 真人		時田 義人 飯田 真智子 吉崎 嘉一 高木 豪樹 田中 基樹	
分子病態研究部 診断開発研究室 薬物治療研究室	(兼任) 永田 浩一	伊東 秀記 田畑 秀典	野田 万理子 浜田 奈々子 西條 琢真	
障害システム研究部 高次脳機能研究室 教育・福祉研究室	乾 幸二	木田 哲夫	伊東 保志 小林 恵 長谷川 桜子	
研究企画調整科 企画担当 図書担当 共同実験担当 実験動物管理担当	科長 (兼任) 永田 浩一		研究助手 森下 理香(再) 鋤柄 秀幸 江田 志磨 桑村 悠季 石黒 智己	江口 千香(非) 金久 以保(非) 岩本 郁子(非)
			研究業務担当	西川 将司(非) 常浦 祐未(非) バヤガワ・ボケル(非)

(再) 再任用職員、(非) 非常勤職員

* 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。

令和4年3月31日現在

Ⅱ 研究活動

A 研究所活動の概要

研究所の1年間の主な活動	<p>4月</p> <ul style="list-style-type: none">・医療療育総合センター年度始め式・辞令交付式（1日）・総長課題説明（20日） <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none">・第3期工事説明会（28日） <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none">・職場巡視（19日） <p>8月</p> <ul style="list-style-type: none">・科学研究費コンプライアンス研修（閲覧方式） （閲覧期間7月26日～9月16日） <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none">・シェイクアウト訓練（1日）・非常連絡網による伝達訓練（2日）・センターふれあいフェスティバル（オンライン開催） （閲覧期間9月24日～10月22日） <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none">・科学研究費申請（5日） <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none">・事務局定期監査（8日）・動物実験教育講習会（24日） <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none">・研究所公開セミナー（オンライン開催）（10日）・健康管理講演（16日） <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none">・県民講座（オンライン開催） （閲覧期間1月22日～2月22日） <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none">・安否・参集情報収集訓練（15日）・消防職員の立入検査（24日） <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none">・研究所所内セミナー（3, 4日）・福祉総務課人事グループ局観察(服務)（10日）・放射線同位体元素取扱等業務従事者教育訓練（15日）
--------------	--

遺伝子医療研究部	主に知的障害を伴う先天異常疾患の病態をタンパク・生体レベルで明らかにしてきた。本年度は、1) 知的障害の原因遺伝子 R3HDM1 の機能解析、2) X 染色体不活性化の確立機構の探索、3) iGONAD 法によって作製したスプライシング異常モデルマウスの解析、4) 知的障害例における TBX1 バリエントの病的意義解析などを行った。
分子病態研究部	当学部では、当センター中央病院、大阪母子医療センター、藤田医科大学、名古屋大学、横浜市立大学、ヘブライ大学（イスラエル）、ジェノバ大学（イタリア）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責任遺伝子の病態機能解析などを行い、発達障害の病態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 10 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。
細胞病態研究部	リーニンシグナルの制御因子である GCKIII リン酸化酵素ファミリーの大脳皮質形成における役割を明らかとし、論文報告した。クラッペ病モデルマウスの病態形成に関与するマイクロ RNA 異常を解明し、論文報告した。他、中央病院の知的障害児に見出された RAB11A 遺伝子異常の病態解析、愛知医大病理との共同研究で小頭症原因遺伝子の神経発達での機能解析を進めた。
障害モデル研究部	当研究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①Girdin 遺伝子変異マウスを用いててんかんの研究、②新生児低酸素性虚血性脳症に対する新規治療法の研究、③ある分子を標的とした歯数制御の研究、④ヘテロで系統維持が困難なモデルマウスの Protamine-Cre を用いた困難克服等の研究を行った。
障害システム研究部	障害システム研究部では、聴覚誘発脳電位を用いた抑制回路評価と臨床応用、ネットワーク解析、筋音図を用いた嚥下障害の評価法、乳幼児の視覚発達、全国重症心身障害児（者）施設入所者実態調査、障害者医療に関する医学教育、文化芸術分野への障害者の参画、子育て支援などに関する研究に取り組みました。

＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 12 編	(原著論文) 30 編	(学会発表) 46 報	(その他の印刷物) 1 編
研究費の獲得状況	文部科学省科学研究費補助金 38 件 総額: 5,431 万円		民間助成金 4 件 総額: 750 万円	
人事異動	(採用・転入者) 3 名	(転出・退職者) 2 名	(客員研究員受入) 13 名	

研究業績一覽

原著論文

- Matsukawa T¹, Yamamoto T¹, Honda A¹, Toya T¹, Ishiura H¹, Mitsui J¹, Tanaka M¹, Hao A¹, Shinohara A¹, Ogura M¹, Kataoka K¹, Seo S¹, Kumano K¹, Hosoi M¹, Narukawa K¹, Yasunaga M¹, Maki H¹, Ichikawa M¹, Nannya Y¹, Imai Y¹, Takahashi T¹, Takahashi Y¹, Nagasako Y¹, Yasaka K¹, Mano KK¹, Matsukawa MK¹, Miyagawa T¹, Hamada M¹, Sakuishi K¹, Hayashi T¹, Iwata A¹, Terao Y¹, Shimizu J¹, Goto J^{1, 2}, Mori H¹, Kunimatsu A¹, Aoki S¹, Hayashi S, Nakamura F¹, Arai S¹, Momma K³, Ogata K³, Yoshida T⁴, Abe O¹, Inazawa J⁵, Toda T¹, Kurokawa M¹, Tsuji S^{1, 2} (¹Univ Tokyo, ²Int Univ of Health and Welfare, ³Natl Hosp Org Higashisaitama, ⁴Fujimi Kogen Hosp, ⁵Tokyo Med and Dent Univ): Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2: fcz048, 2020.
- Fukushi D, Inaba M¹, Katoh K, Suzuki Y, Enokido Y, Nomura N, Tokita Y, Hayashi S, Mizuno S¹, Yamada K, Wakamatsu N² (¹Ctrl Hosp, ²Takamatsu Municipal Hosp): R3HDMI haploinsufficiency is associated with mild intellectual disability. *Am J Med Genet A* 185: 1776-1786, 2021.
- Hamada N, Iwamoto I, Nishikawa M, Nagata K: Expression analyses of mediator complex subunit 13-like: A responsible gene for neurodevelopmental disorders during mouse brain development. *Dev Neurosci* 43: 43-52, 2021.
- Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K: Expression analyses of PLEKHG2, a Rho family-specific guanine nucleotide exchange factor, during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 54: 146-155, 2021.
- Heishima K¹, Sugito N¹, Soga T², Nishikawa M, Ito Y³, Honda R¹, Kuranaga Y¹, Sakai H¹, Ito R⁴, Nakagawa T⁵, Ueda H¹, and Akao Y¹ (¹Gifu Univ, ²Keio Univ, ³Osaka Med Col, ⁴CCI Holdings Inc, ⁵Univ Tokyo): Petasin potently inhibits mitochondrial complex I-based metabolism that supports tumor growth and metastasis. *J Clin Invest* 131: e139933, 2021.
- Noda M, Ito H, Nagata K: Physiological significance of WDR45, a responsible gene for β -propeller protein associated neurodegeneration (BPAN), in brain development. *Sci Rep* 11: 22568, 2021.
- Ito H, Morishita R, Noda M, Ishiguro T, Nishikawa M, Nagata K: The synaptic scaffolding protein CNKSR2 interacts with CYTH2 to mediate hippocampal granule cell development. *J Biol Chem* 297: 101427, 2021.
- Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Ueda H¹, Nagata K (Gifu Univ): Impaired function of PLEKHG2, a Rho-guanine nucleotide-exchange factor, disrupts corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. *Cells* 11: 696, 2022.
- Nakano S¹, Nishikawa M, Kobayashi T¹, Harlin EW¹, Ito T¹, Sato K¹, Sugiyama T², Yamakawa H³, Nagase T³, Ueda H¹ (¹Gifu Univ, ²Gifu Univ of Med Sci, ³Kazusa DNA Res Inst): The Rho guanine nucleotide exchange factor PLEKHG1 is activated by interaction with and phosphorylation by Src family kinase member FYN. *J Biol Chem* 298: 101579, 2022.
- Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K: Expression analyses of Rac3, a Rho family small GTPase, during mouse brain development. *Dev Neurosci* 44: 49-58, 2022.
- Matsuki T, Iio A, Ueda M, Tsuneura Y, Howell BW¹, Nakayama A (¹SUNY Upstate Med Univ): STK25 and MST3 have overlapping roles to regulate Rho GTPases during cortical development. *J Neurosci* 41: 8887-8903, 2021.
- Inamura N, Go S¹, Watanabe T¹, Takase H², Takakura N³, Nakayama A, Takebayashi H⁴, Matsuda J¹, Enokido Y (¹Kawasaki Med Schl, ²Nagoya City Univ, ³Osaka Univ, ⁴Niigata Univ): Reduction in miR-219 expression underlies cellular pathogenesis of oligodendrocytes in a mouse model of Krabbe disease. *Brain Pathol* 31: e12951, 2021.
- Kurematsu C¹, Sawada M^{1,2}, Ohmuraya M³, Tanaka M, Kuboyama K¹, Ogino T¹, Matsumoto M^{1,2}, Oishi H¹, Inada H², Ishido Y¹, Sakakibara Y¹, Nguyen HB^{2,4}, Thai TQ^{2,5}, Kohsaka S⁶, Ohno N^{2,7}, Yamada MK⁸, Asai M, Sokabe M⁹, Nabekura J², Asano K¹⁰, Tanaka M¹⁰, Sawamoto K^{1,2} (¹Nagoya City Univ Grad Sch Med Sci, ²Natl Inst Physiol Sci, ³Hyogo Col Med, ⁴Univ Med Pharm at Ho Chi Minh City, ⁵Pham Ngoc Thach Univ Med, ⁶Natl Ctr Neurol Psychiat, ⁷Jichi Med Univ, ⁸Tokushima Bunri Univ, ⁹Nagoya Univ Grad Sch Med, ¹⁰Tokyo Univ Pharm Life Sci): Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. *J Exp Med* 219: e20202304, 2022.
- Nakanishi K¹, Higashi K², Toida T³, Asai M (¹Ctrl Hosp, ²Tokyo Univ Sci, ³Chiba Univ): Characterization of chondroitin sulfate in stem cells derived from umbilical cord blood in rats. *PLoS One* 17: e0262854, 2022.
- Matsumoto H¹, Scicluna BP¹, Jim KK¹, Falahi F¹, Qin W¹, Gurkan B¹, Malmstrom E¹, Meijer MT¹, Butler JM¹, Khan HN¹, Takagi T, Ishii S², Schultz MJ¹, van de Beek D¹, de Vos AF¹, van 't Veer C¹, van der Poll T¹ (Univ of Amsterdam, ²RIKEN): HIVEP1 is a negative regulator of NF- κ B that inhibits systemic inflammation in sepsis. *Front Immunol* 12: 744358, 2021.

- Adachi J¹, Aoki Y¹, Tatematsu T¹, Goto H¹, Nakayama A, Nishiyama T², Takahashi K³, Sana M⁴, Ota A⁵, Machida J⁵, Nagao T¹, Tokita Y (Aichi Gakuin Univ, ²Nagoya City Univ, ³Kyoto Univ, ⁴Nagoya Orthodontic Clinic, ⁵Toyota Memorial Hosp): Novel MSX1 frameshift mutation in a Japanese family with nonsyndromic oligodontia. *Hum Genome Var* 8: 29, 2021.
- Goto H¹, Kimura M¹, Machida J², Ota A², Nakashima M³, Tsuchida N³, Adachi J¹, Aoki Y¹, Tatematsu T¹, Takahashi K⁴, Sana M⁵, Nakayama A, Suzuki S¹, Nagao T¹, Matsumoto N³, Tokita Y (Aichi Gakuin Univ, ²Toyota Memorial Hosp, ³Yokohama City Univ, ⁴Kitano Hosp, ⁵Nagoya Orthodontic Clinic): A novel LRP6 variant in a Japanese family with oligodontia. *Hum Genome Var* 8: 30, 2021.
- Watanabe T¹, Motomura E¹, Kawano Y¹, Fujii S¹, Hakumoto Y¹, Morimoto M¹, Nakatani K¹, Okada M¹, Inui K (Mie Univ): Electrical field distribution of Change-N1 and its prepulse inhibition. *Neurosci Lett* 751: 135804, 2021.
- Tanaka S¹, Gomez-Tames J¹, Inui K, Ueno S¹, Hirata A¹, Toshiaki Wasaka¹ (Nagoya Inst Tech): Synaptic Effect of A δ -fibers by Pulse-Train Electrical Stimulation. *Front Neurosci* 15: 643448, 2021.
- Wasaka T¹, Kida T, Kakigi R² (Nagoya Inst Tech, ²NIPS): Dexterous manual movement facilitates information processing in the primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 54: 4638-4648, 2021.
- Kinukawa TA¹, Inui K, Taniguchi T¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Nishiwaki K¹, Kakigi R⁴ (Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ, ³Gifu Univ, ⁴NIPS): Conditioned pain modulation: comparison of the effects on nociceptive and non-nociceptive blink reflex. *Neuroscience* 468: 165-175, 2021.
- Fujii S¹, Motomura E¹, Inui K, Watanabe T¹, Hakumoto Y¹, Higuchi K¹, Kawano M¹, Nakatani K¹, Okada M¹ (Mie Univ): Weaker prepulse exerts stronger suppression of a change-detecting neural circuit. *Neurosci Res* 170: 195-200, 2021.
- Kawano Y¹, Motomura E¹, Inui K, Okada M¹ (Mie Univ): Effects of magnitude of leading stimulus on prepulse inhibition of auditory evoked cerebral responses: an exploratory study. *Life* 11: 1024, 2021.
- Kobayashi M, Kanazawa S¹, Yamaguchi M K², O' Toole A J³ (Japan Women' s Univ, ²Chuo Univ, ³Univ of Texas Dallas): Cortical processing of dynamic bodies in the superior occipito-temporal regions of the infants' brain: Difference from dynamic faces and inversion effect. *NeuroImage* 244: 118598, 2021.
- 三田勝己, 赤滝久美¹, 林 時伸² (大阪電通大, ²北海道療育園): 新型コロナウイルス感染症に因る面会制限とオンライン面会. *日本重症心身障害学会誌* 46: 393-399, 2021.
- 竹澤大史¹, 成瀬朋子², 小松則登², 加藤智浩², 小崎祐美子³, 長谷川桜子, 吉川 徹² (和歌山大, ²中央病院, ³療育支援センター): 自閉症スペクトラム障害のある幼児の養育者を対象とした心理教育プログラムの効果. *臨床発達心理実践研究* 16: 109-118, 2021.
- Sugiyama S¹, Taniguchi T², Kinukawa T², Takeuchi N³, Ohi K¹, Shioiri T¹, Nishihara M³, Inui K (Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): Suppression of low-frequency gamma oscillations by activation of 40-Hz oscillation. *Cereb Cortex* 32: 2785-2796, 2022.
- Takeuchi N¹, Fujita K¹, Taniguchi T², Kinukawa T², Sugiyama S³, Kanemoto K¹, Nishihara M¹, Inui K (Aichi Med Univ, ²Nagoya Univ, ³Gifu Univ): Mechanisms of long-latency paired pulse suppression: MEG study. *Brain Topogr* 35: 241-250, 2022.
- Taniguchi T¹, Kinukawa TA¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Nishiwaki K¹, Inui K (Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ, ³Gifu Univ): A minimally invasive method for observing wind-up of flexion reflex in humans: comparison of electrical and magnetic stimulation. *Front Neurosci* 16: 837340, 2022.
- Kouchi Z, Kojima M¹ (Tokyo Univ Pharm Life Sci): Function of SYDE C2-RhoGAP family as signaling hubs for neuronal development deduced by computational analysis. *Sci Rep* 12: 4325, 2022.

著書・総説

- 若松延昭¹, 柴田克巳², 山田憲一郎 (高松市立みんなの病院, ²甲南女子大): ビタミン B1 2.1.5 生化学・生理学 (ヒトにおける消化・吸収). 日本ビタミン学会(編), *ビタミン・バイオファクター総合事典*. 朝倉書店, 115-118, 2021.
- 山田憲一郎, 林 深, 若松延昭¹ (高松市立みんなの病院): ZEB2 (関連疾患: Mowat-Wilson 症候群). 特集「小児遺伝子疾患事典」. *小児科診療 診断と治療社*, 84: 1465-1467, 2021.
- 林 深, 水野誠司¹ (中央病院): CASK (関連疾患: 小脳脳幹部低形成を伴う小頭症など). 特集「小児遺伝子疾患事典」. *小児科診療 診断と治療社*, 84: 1469-1471, 2021.
- Scala M¹, Nishikawa M, Nagata K, Striano P¹ (Univ of Genoa): Pathophysiological mechanisms in neurodevelopmental disorders caused by Rac GTPases dysregulation: What' s behind neuro-RACopathies. *Cells* 10: 3395, 2021.
- Ito H, Nagata K: Functions of CNKSR2 and its association with neurodevelopmental disorders. *Cells* 11: 303, 2022.

Tsuneura Y, Nakai T¹, Mizoguchi H¹, Yamada K¹ (¹Nagoya Univ): New strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders based on Reelin dysfunction. *Int J Mol Sci* 23:1829, 2022.

高木 豪: CREBBP (関連疾患: Rubinstein-Taybi 症候群). 特集「小児遺伝子疾患事典」. *小児科診療* 診断と治療社, 84: 1441-1442, 2021.

木田哲夫: 注意の脳波・脳磁図研究. 特集「神経生理学的アプローチによる心理学研究」 *臨床神経生理学* 49: 176-178, 2021.

三田勝己: 新型コロナウイルス感染症とオンライン面会. *北の療育* 259・260: 53-55, 2021.

伊東保志: 筋音図・筋音計. 江藤正俊, 大城 理, 岡山慶太, 他 (編), *生体医工学ウェブ辞典* 1: 151-158, 2022.

中村みほ: Williams 症候群. *Clin Neurosci* 40: 104-107, 2022.

木田哲夫: 身体活動に対する脳の適応的柔軟性. *日本運動生理学雑誌* 29: 1-10, 2022.

その他の印刷物

小林 恵: 書評『石津智大著 神経美学 美と芸術の脳科学. 共立出版, 2019年』. *基礎心理学研究* 40: 54-55, 2021.

特許

国際特許

大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介 シンガポール (2021年5月24日査定)

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 中国 ZL201680035466.2 (2021年6月11日登録)

B 研究部別活動

1. 遺伝子医療研究部

研究の概況

林 深

旧・心身障害者コロニー発達障害研究所の再編により遺伝子医療研究部が発足して3年が経過した。総合的な目標は一貫して「知的障害の原因探索と治療方法の探求」である。近年この領域では、次世代シーケンサーなどの高速・高精度なゲノム解析技術の普及によって遺伝性疾患の原因となるゲノムバリエントを見いだすことは比較的容易になってきたが、そのゲノム変異がRNA・タンパク・細胞・生体レベルで引き起こす病態機序の解明は相対的に遅れている。このようなゲノムバリエントの病的・生理的意義を分子レベルで評価することは、正確な診断ならびに病態把握の一助となり、治療や療育などの成果につなげることが期待できる。そのため、発達障害を伴う遺伝性疾患を主たる対象に、phenotype-genotype-etiology（臨床-ゲノム解析-病態）の連関を明らかにして治療や療育に資することを目指している。今年度の主な活動内容を以下に掲げる。

1. 臨床との連携の緊密化。小児科専門医・臨床遺伝専門医である林が中央病院の外来に参加して定期的に症例検討などの情報交換を行ってきた。この成果として、既知の奇形症候群の3症例に従来報告のない特徴的な共通した表現型を見いだした。現在、その病態解析を当部門にて行っている。

また、トピックスとして、今年度（2021年秋）にマイクロアレイが保険収載されたことが挙げられる。ゲノムの微細構造変化を検出することのできる技術であり、従来の染色体核型分析では検出し得なかった微細な構造変化を検出することにより、遺伝性疾患の原因を検出し得る一方で、その結果解釈にはしばしば困難が伴う。そのため、林がアレイ解析の結果を解釈する内外のコンソーシアムに参加し、助言や討論を行うとともに、遺伝子機能解析などを通じて遺伝性疾患の原因（研究の対象）となり得るゲノムバリエントの探索を行っている。また、未診断の先天異常疾患のゲノム解析プロジェクトであるIRUD（未診断疾患イニシアチブ）におけるゲノムバリエントデータ解析への参画も継続している。今年度は、機能不明だが疾患原因となり得る遺伝子におけるゲノムバリエントを検出する成果を挙げ、当部門にて継続して機

能解析を行っている。

2. iGONAD法による迅速なモデルマウス作出。1. で述べたように、意義不明であるゲノムバリエント（VUS）が生体においてどのような病的意義を有するか評価するため、昨年度よりiGONAD法によるモデルマウスの作出を行ってきた。迅速・簡便にターゲットとするバリエントを有するマウスを作出する技法であり、数ヶ月を要した従来の遺伝子改変マウスや、患者由来細胞からのiPS細胞作出などに比べてもはるかに迅速である。これらの特性を活かし、ノックアウト・ノックダウンよりも正確に患者のVUSを反映した遺伝子改変マウスをオーダーメイドで作出し、その生体における影響をより直接的にスクリーニングすることを試みている。作出されたマウスを用いて、身体サイズや外表奇形などのマクロな影響、脳構造・神経細胞の形態変化などを評価し、当該ゲノムバリエントが生体に及ぼす影響を総合的に判断する予定である。これまでに5遺伝子における10系統のモデルマウス作出に成功し、各研究員の行っている研究に寄与してきた。

一例として、主に富士・山田両研究員の成果である、知的障害の原因遺伝子R3HDM1を挙げる。本遺伝子は軽度知的障害・自閉症様行動を呈する男児に見られた2番染色体の腕間逆位の切断点解析により遺伝子R3HDM1を見だし、R3HDM1とこれに包含されるマイクロRNA（miR-128-1）の発現不均衡が知的障害の原因となり得ることを世界で初めて報告した（Fukushi et al., *Am J Med Genet A* 2021）。この結果を受け、iGONAD法によるR3HDM1とmiR-128-1のノックアウトマウスをそれぞれ作成し、片方または両方を欠失したマウスの表現型を細胞ならびに生体レベルで評価している。また、主に鈴木研究員の成果として、てんかん家系例に見いだされたTENM4遺伝子のスプライシング部位バリエントの解析を行っている。このバリエントを模したノックインマウスをiGONAD法により作成し、各日齢・脳の各部位におけるスプライシング異常を詳細に解析して、発症機序との関連を探っている。他にも作成したモデルマウスは、他部門への供与も行っている。

その他の研究成果については、各研究員からの報告を参照されたい。なお、今年度は武田科学振興財団研究助成金（1件）、内藤記念科学振興財団（1件）、日本学術振興会科学研究費補助金：基盤研究（C）（6件）、新学術領域研究「先進ゲノム支援」（2件）の支援を受け、研究を進展させた。

神経突起の伸長に關与する知的障害の原因遺伝子 *R3HDM1* 福士大輔、加藤君子、鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、 林 深

我々は、軽度知的障害と2番染色体の腕間逆位を呈するR3HDM1欠損症を、知的障害の新規疾患概念として*Am J Med Genet A*誌で発表した(Fukushi et al., 2021)。一方、R3HDM1の具体的な機能や、その機能異常による軽度知的障害の発症機序は不明であるが、マウス胎子の海馬由来の初代培養神経細胞における*R3hdm1*のノックダウン実験では、神経突起の伸長が約60%抑制されることを見出している(Fukushi et al., 2021)。

本年度は、神経細胞におけるR3HDM1の役割について、マウス胎子の脳皮質由来の初代培養神経細胞を用いて以下を明らかにした。①抗R3HDM1抗体を用いた免疫染色の結果、R3HDM1は核に多く局在し、さらに樹状突起や神経軸索での分布も認められた。②R3HDM1は神経突起を経由してシナプス前部やシナプス後部の近傍には到達するが、それぞれのシナプスの内部には局在していない可能性が高い。③チューブリン重合阻害剤であるノコダゾールや、アクチン重合阻害剤であるサイトカラシンBの投与実験より、R3HDM1の動態はチューブリン依存的である可能性が高い。

以上より、RNA結合タンパク質であるR3HDM1は、神経突起の伸長に必要な何らかのmRNAをシナプス近傍まで運搬することで、神経突起の伸長に關与している可能性が高いと考えられた。

X連鎖性疾患女性患者におけるX染色体不活性化 の確立機構の探索

加藤君子、相場香織¹、江良沢実²、曾我美南²

女性はX染色体を2本もつが、男性では1本である。このため、男女間でX染色体上の遺伝子の発現量を等しくするために、通常、女性では2本のうち一方のX染色体がランダムに不活性化している。従って、X連鎖性疾患の女性では、一般的に、変異をもつX染色体が活性化している細胞と正常なX染色体が活性化した細胞が半分ずつのモザイクとなる。しかし、X連鎖性遺伝子に変異をもつ女性では、X染色体不活性化がランダムには起こらず、どちらか一方のX染色体が偏って不活性化する例も多く認められており、この偏りが患者の臨床症状の重症度に関係していると考えられている。昨年度は、Xq27.3q28欠失をもつ患者では、X染色体不活性化の偏りが患者の臨床症状の重症度に相関することを示す論文を発表した(Katoh et al., *Hum Mutat*

2020)。興味深いことに、Xq27.3q28に欠失をもつ女性患者では、正常X染色体が偏って不活性化する例が高頻度に報告されている。しかし、欠失領域には細胞の増殖や生存に關わる遺伝子や、X染色体不活性化の制御に關わる遺伝子は存在しないため、なぜこのような不利益な偏ったX染色体不活性化が高頻度に生じるのかについては疑問が残った。不利益な偏ったX染色体不活性化はレット症候群など一部のX連鎖性疾患においても認められ、患者の臨床症状の重症度に影響を与えていると考えられている。このため、その原因解明が求められている。そこで、本年度は、熊本大学発生医学研究所との共同研究により、Xq27.3q28欠失患者末梢血からiPS細胞の作製を行い、不利益なX染色体不活性化が生じるメカニズムの解明を目指した。

¹豊橋市民病院・小児科、²熊本大・発生医学研究所

iGONAD法によって作製したスプライシング異常モデルマウスの解析

鈴木康予、ダニエラ チアキ ウエハラ¹、野村紀子、
高梨潤一²、谷本幸介¹、稲澤譲治¹、林 深

遺伝性疾患の約3割は、RNAスプライシング(スプライシング)の異常によって引き起こされると見積もられている。しかし、ゲノムDNAのバリエーションがスプライシングに及ぼす影響を予測することは難しく、病的意義の不明なゲノム変異(variant of uncertain significant: VUS)として見過ごされてしまう可能性が指摘されている。その原因は、スプライシングの制御機構が完全には明らかになっていないことに加え、神経系など検体採取が困難な組織に特異的に発現する遺伝子ではそのバリエーションの影響を評価できないことなどが挙げられる。当研究部では、iGONAD法による疾患モデルマウス作出プロジェクトを進めており、その一環としてスプライシング異常による疾患の解析を可能にするモデルの開発を行っている。本研究では、神経系に特異的に発現する*Tenn4*のスプライス部位周辺に変異を導入したノックイン(KI)マウスの作出を行った。*TENN4*のミスセンス変異は遺伝性本態性振戦を引き起こすことが知られているが、そのスプライシング異常症例では異なった表現型であるてんかんを発症することを明らかにしている。KIマウスの脳からRNAを抽出してRT-PCRを行ったところ、想定されたスプライシング異常が引き起こされていることが確認できた。そこで、KIマウス脳を用いて、エクソンスキップしたmRNAから産生される*Tenn4*タンパク質の動態を解析した。

¹東京医科歯科大・難治疾患研、²東京女子医科大・八千代医療センター

知的障害症例で同定された *TBX1* ミスセンス変異は
病因となる異常なのか。

山田憲一郎、福士大輔、鈴木康予、野村紀子、時田義人¹、
下菌彩子²、田原昌博²、星野恭子³、黒沢健司⁴、林 深

遺伝子医療研究部では、モワット・ウィルソン症候群 (MOWS) が疑われる症例の遺伝子解析の依頼を受け、現在までに150例を超える症例の *ZEB2* 変異解析を行ってきた。しかし、その中の約60症例では、*ZEB2* に異常が同定できなかった。そこで、それらの17例についてエクソーム解析を行ったところ、2症例に *TBX1* 遺伝子の同一のミスセンス変異を同定した。同定したミスセンス変異は、特徴的な顔貌と知的障害を呈する velo-cardio-facial syndrome (DiGeorge 症候群) 患者で報告されている変異と同一であった。この中の患者1には、16番染色体の染色体欠失も同定された。同定された16番染色体の欠失領域には、片側アリの欠損により疾患を引き起こす遺伝子は含まれていなかったが、患者1の知的障害は患者2に比較して重度であるため、欠失領域に含まれる神経機能に関連する遺伝子の欠損により、患者1の知的障害が増悪している可能性が考えられた。一方、患者に共通して同定された *TBX1* のミスセンス変異は、*TBX1* の転写抑制機能の低下を引き起こすことが報告されており、両患者の病因と考えられた。しかし、DiGeorge 症候群では、同じ遺伝子異常をもつ一卵性双生児でも症状の有無や、重症度などに違いが見られ、症状の浸透率が低いことが知られている。したがって、本変異は、患者の病因となりうるリスクファクターであると考えられた。

¹ 障害モデル、² 土谷総合病院・小児科、³ 瀬川記念小児神経学クリニック、
⁴ 神奈川県立こども医療センター

研究業績

著書・総説

若松延昭、柴田克巳²、山田憲一郎 (高松市立みんなの病院、²甲南女子大) : ビタミンB1 2.1.5 生化学・生理学 (ヒトにおける消化・吸収) . 日本ビタミン学会 (編) , *ビタミン・バイオフィクター総合事典* 朝倉書店, 115-118, 2021.

山田憲一郎、林 深、若松延昭 (高松市立みんなの病院) : *ZEB2* (関連疾患: Mowat-Wilson症候群) . 特集「小児遺伝子疾患事典」. *小児科診療 診断と治療社*, 84: 1465-1467, 2021.

林 深、水野誠司¹ (¹中央病院) : *CASK* (関連疾患: 小脳脚幹部低形成を伴う小頭症など) . 特集「小児

遺伝子疾患事典」. *小児科診療 診断と治療社*, 84: 1469-1471, 2021.

原著論文

Matsukawa T¹, Yamamoto T¹, Honda A¹, Toya T¹, Ishiura H¹, Mitsui J¹, Tanaka M¹, Hao A¹, Shinohara A¹, Ogura M¹, Kataoka K¹, Seo S¹, Kumano K¹, Hosoi M¹, Narukawa K¹, Yasunaga M¹, Maki H¹, Ichikawa M¹, Nannya Y¹, Imai Y¹, Takahashi T¹, Takahashi Y¹, Nagasako Y¹, Yasaka K¹, Mano KK¹, Matsukawa MK¹, Miyagawa T¹, Hamada M¹, Sakuishi K¹, Hayashi T¹, Iwata A¹, Terao Y¹, Shimizu J¹, Goto J^{1, 2}, Mori H¹, Kunimatsu A¹, Aoki S¹, Hayashi S, Nakamura F¹, Arai S¹, Momma K³, Ogata K³, Yoshida T⁴, Abe O¹, Inazawa J⁵, Toda T¹, Kurokawa M¹, Tsuji S^{1, 2} (¹Univ Tokyo, ²Int Univ of Health and Welfare, ³Natl Hosp Org Higashisaitama, ⁴Fujimi Kogen Hosp, ⁵Tokyo Med and Dent Univ): Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2: fcz048, 2020.

Fukushi D, Inaba M¹, Katoh K, Suzuki Y, Enokido Y, Nomura N, Tokita Y, Hayashi S, Mizuno S¹, Yamada K, Wakamatsu N² (¹Ctrl Hosp, ²Takamatsu Municipal Hosp): R3HDM1 haploinsufficiency is associated with mild intellectual disability. *Am J Med Genet A* 185: 1776-1786, 2021.

学会発表

福士大輔、稲葉美枝¹、加藤君子、鈴木康予、榎戸 靖、野村紀子、時田義人、水野誠司¹、山田憲一郎、若松延昭²、林 深 (¹中央病院、²高松市立みんなの病院) : 染色体腕間逆位から同定した知的障害の新規原因遺伝子 *R3HDM1*. 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会 (横浜+ライブ配信) 2021. 10. 14.

講演など

林 深 : 脳構造異常を伴う先天異常疾患のゲノム解析による病態解明. 第14回東海地区小児神経セミナー (名古屋・ウェブ配信) 2021. 9. 11.

林 深 : 保険収載に際して知っておきたいマイクロアレイの基礎知識. 第20回東海小児遺伝カンファレンス (名古屋・ウェブ配信) 2022. 2. 19.

その他の研究活動

学術雑誌委員など

林 深: 「Journal of Human Genetics」誌

Associate Editor

2. 分子病態研究部

研究の概況

永田浩一

分子病態研究部では、知的障害(ID)、自閉性疾患(ASD)および乳幼児てんかんなどの発達障害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や新生仔マウス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。本年度は、この解析バッテリーに加えて、遺伝子改変マウスの作出や電気生理学実験手法の導入などを行なって研究手法を拡げ、遺伝子異常に基づく発達障害の病態解析を遂行す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、当センター中央病院、ジェノバ大学、ヘプライ大学、大阪母子医療センター、自治医科大学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WDR45、CNKSR2、PLEKHG2、MED13LおよびGilの分子細胞生物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、RAC3の遺伝子変異を解析し、新たにNeuro-RACopathyという疾患概念を英文総説で提唱した。

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。アストロサイトは脳内に豊富に存在するグリア細胞の一種であり、脳発達期においてシナプス形成に関与し、高次機能獲得に必須の役割を果たす。近年、アストロサイトの機能異常と発達障害発症との関連が注目されてきており、発達期間におけるアストロサ

イト発生機序の解明が急務であった。本年度は、アストロサイト前駆細胞が大脳皮質内に移動、定着する分子機構の一端を明らかにすることができた。また、環境要因によるアストロサイト発生の攪乱についても解析を進めた。妊娠中の強い炎症反応はASD等、発達障害の発症リスクを高めると考えられている。本年度はこれを模倣した炎症モデルマウスにおけるアストロサイト発生への影響を検討した。

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 1件、スタート支援 1件、基盤研究S(分担) 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10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。

発達障害原因遺伝子 MED13L の神経発達における病態機能解析

浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

メディエーター複合体は転写制御因子として種々の遺伝子の発現を調節しており、MED13L (Mediator Complex Subunit 13 like) はその構成因子の1つである。近年の遺伝学的解析により、知的障害や自閉スペクトラム症の発症に関わる極めて重要な分子であることが判明している。しかし、MED13L の遺伝子変異がもたらす知的障害や自閉スペクトラム症の病態メカニズムはもとより、大脳発達における生理機能も全く不明である。そこで我々は、MED13L の大脳皮質形成における機能、および、遺伝子変異がもたらす神経発達障害の病態形成機構の解明に着手した。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて大脳皮質 II/III 層の神経細胞のMED13L を発現抑制したところ、神経細胞移動に異常は見られなかったが、生後 7 日目の時点で樹状突起の発達が著しく抑制された。この障害は生後 30 日の成熟ニューロンでも観察された。また、患者由来の疾患変異体を作成し局在を観察したところ、p. P866L、p. T2162M は野生型MED13L と同様に核局在であるのに対し、p. S2163L、p. S2177Y は細胞質局在となった。また p. T2162M と比較して臨床症状が重篤である変異体(p. P866L、p. S2163L) について樹状突起発達に及ぼす影響を検証したところ、p. P866L は過剰発現により樹状突起形成が抑制されたことから機能獲得型と考えられた。一方、p. S2163L を過剰発現した場合は、樹状突起の伸展は正常であったが成熟スパインの減少が観察された。これらの結果より、p. P866L は核に局在し本来の機能を抑制し、p. S2163L は細胞質で異所性に発現して病的機能を獲得していると考えられた。以上の結果よ

り、MED13L 遺伝子は変異依存的に特徴的な神経細胞の機能障害を引き起こし、そのことが多彩な臨床症状・重症度の背景になっていると考えられた。

マウス脳における小頭症/Seckel 症候群原因遺伝子 CEP152 の発現解析 浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

CEP152 は中心体結合タンパク質であり、中心体の複製に必須の役割を担う。また、遺伝性小頭症および Seckel 症候群 (矮小発育症) の責任遺伝子として知られている。しかしながら市販の抗体には、マウスの免疫組織化学に使用できるものがないため、本研究ではマウス CEP152 に対する特異抗体を作成し、発達期マウス組織での発現プロファイル解析を行なった。胎生 13 日から生後 30 日の大脳のウエスタンブロット (WB) では発達が進むにつれ発現量は減少した。一方、WB で発達依存的に増加する 80kDa および 60kDa のタンパク質が検出された。これらのタンパク質はシナプトソーム画分から検出された。また胎生 14 日目の脳室帯の組織染色では、脳室面に沿って中心体マーカーである γ Tubulin と共局在し、一次繊毛マーカーである Arl13b に隣接して染色が確認された。また生後 9 日目の小脳でも分裂期の神経細胞で CEP152 の発現が確認された。分裂期に見られる発現は、生後 18 日目の大脳皮質神経細胞では完全に消失していた。一方で初代培養海馬神経細胞での細胞内分布は、前シナプスマーカーであるシナプトフィジンとほぼ一致した。一方、後シナプスマーカーの PSD95 とも部分的に一致していたが、抑制性シナプスマーカーであるゲフィリンとは共局在しなかった。これらの結果より、作成した CEP152 抗体はマウス組織で染色が可能で、これまで知られている中心体だけでなく、神経シナプスにも発現して神経発達、機能維持に関与している可能性が示唆された。

小頭症/Seckel 症候群の原因遺伝子 CEP152 の新規遺伝子変異同定と病態形成メカニズムの解明 浜田奈々子、西條琢真、西川将司、上原朋子¹、 武内俊樹¹、小崎健次郎¹、水野誠司²、永田浩一

CEP152 は遺伝性小頭症および Seckel 症候群の原因遺伝子であり、細胞分裂に先立って起こる中心体複製に必須の役割を担う。当中央病院では小頭症患者の全エクソーム解析により、CEP152 の新規の機能喪失型変異を見出した。CEP152 の中心体複製機構については知見が蓄積しているが、遺伝子異常が引き起こす小頭症・

Seckel 症候群の病態形成メカニズムは不明な点が多い。そこで我々は、CEP152 の病態生理解析に着手した。野生型 CEP152 は中心体に局在するのに対し、患者由来変異体は細胞質局在を示した。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて大脳皮質神経細胞に CEP152 と、CEP152 に結合し中心体複製に必須である PLK4 を同時に導入すると、変異体を導入した細胞では PLK4 の中心体への集積が殆ど見られなかったことから、PLK4 の局在異常が中心体複製を障害し、ひいては細胞分裂異常を引き起こしていることが示唆された。次に iGONAD 法 (Improved Genome editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) を用いて患者の変異を模倣した変異マウスを作成したところ、体の小さいマウスが得られた。この変異マウスは出生時に既に体が小さく、それに伴って脳も小さかった。小脳の脳回が浅いこと以外に目立った脳の形成異常はなく、これらは小頭症患者の典型的な所見と類似していた。組織学的解析により、変異マウスでは有糸分裂期の中心体の数が野生型と比較して有意に減少していた。また分裂細胞が多く見られる精巣や、発達期の小脳ではアポトーシスが亢進していた。これらの結果より、PLK4 の局在異常を起因とする中心体複製障害、細胞分裂異常が本患者の低身長、小頭症の原因となっている可能性が示唆された。

¹慶応大・医、²中央病院

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¹、揚妻正和²、佐野ひとみ¹、廣田ゆき¹、 林 周宏¹、本田岳夫¹、西川将司、稲熊 裕、伊東秀記、 竹林浩秀³、依馬正次⁴、池中一裕²、永田浩一、仲嶋一範¹

アストロサイトはシナプス伝達の調節やシナプス形成過程に関わり、高次脳機能の発達と維持に不可欠な細胞である。その発生機構の解明は、神経発達障害を理解する上で重要であるが、その詳細は不明な点が多い。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く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皮質板に侵入し配置することを観察した。2 光子レーザー顕微鏡観察により、これらの移動様式は生体胎仔脳においても存在すること (生理研との共同研究)、血管ガイド移動の分子機構として、ケモカインとその受容体である Cxcl12 と Cxcr4/7 が関与すること (慶應大との共同研究)、またその下流でインテグリン β 1 が関与することを明らかにした。本年度はこれらの血管ガイド移動に関与する分子の機能解析を進め、その障害はアストロサイトの特に皮質表層部への配置に影響することを明らかにした。また本年度は、アスト

ロサイト発生機構に影響を与える環境要因の1つとして炎症反応に注目し、その解析に着手した。妊娠中のある種の感染症や強いストレスは母体に炎症反応を引き起こし、自閉性スペクトラム症を含む発達障害のリスクを高めると考えられている。その状態を模倣するため、炎症の脂質メディエーターとして知られるリゾホスファチジン酸(LPA)を妊娠後期胎仔脳室内へ投与した。その結果、アストロサイト前駆細胞は対照群に比べて血管に強く結合することが確認された。またLPAは細胞膜表面上の受容体であるLpar1に特異的に結合し、炎症シグナルを伝えることが知られている。実際、Lpar1はアストロサイト前駆細胞で強く発現することがsingle cell RNAseqのデータから示唆された。そこでLpar1の阻害実験を行なったところ、アストロサイト前駆細胞が血管から外れることが示された。以上のことから、炎症反応によりアストロサイトの血管ガイド移動が障害され、結果として神経細胞のネットワーク形成に影響する可能性が示唆された。

¹慶應大、²生理研、³新潟大、⁴滋賀医大

発達障害関連低分子量 G タンパク質 ARF1 の機能解析

伊東秀記、西川将司、石黒智己、永田浩一

低分子量 G タンパク質 ARF は、哺乳動物では ARF1-6 の 6 種類があり、ARF1 はゴルジ体—小胞体間の小胞輸送に関与することが知られている。近年の遺伝学的解析により、脳室周囲結節性異所性灰白質の患者において、ARF1 のミスセンス変異 (Y35H, R99H, K127E) および欠失が見出されているが、その病態への関与についてはよくわかっていない。そこで、今年度は、疾患関連 ARF1 変異体の性状解析および歯状回顆粒細胞の発達における ARF1 の機能解析を行った。リコンビナント ARF1 タンパク質の GTP アーゼ活性化因子 (GAP) 依存的な GTP アーゼ活性を検討したところ、野生型に比べて疾患関連変異体の活性は低いことがわかった。また、NIH3T3 細胞において一過性に ARF1 変異体を発現させたところ、野生型 ARF1 は、主にゴルジ体に局在するのに対して、Y35H 変異体は、ゴルジ体と細胞質での局在が見られた。一方、新生仔マウスを用いた *in vivo* エレクトロポレーションによって海馬歯状回顆粒細胞前駆細胞の ARF1 の発現を抑制し、21 日後に標本作製し解析したところ、海馬歯状回顆粒細胞の配置異常が見られた。ARF 活性化因子 (GEF) である CYTH2 の発現を抑制した場合にも同様に配置異常が見られていることから、ARF1 シグナル伝達系は、歯状回顆粒細胞の発達において重要な役割を果たしていると考えられた。現在、ARF1

の発現抑制や疾患関連変異体が脳皮質神経細胞の発達に及ぼす影響について解析を進めている。

脳発達期における神経成長関連蛋白質 GAP43 の役割

野田万理子、伊東秀記、永田浩一

神経成長関連蛋白質である GAP43 (growth associate protein 43) は軸索および軸索先端 (成長円錐またはシナプス前終末) に極めて多く発現し、成長円錐の形態・運動やシナプス形成に関わることが知られている。

知的障害と運動発達遅滞を伴う患者で GAP43 のミスセンス変異 (c. 436 G>A, p. Glu146Lys) が見つかった。しかし、脳発達期における GAP43 の *in vivo* での詳細な役割は殆ど明らかにされてこなかった。そこで我々は、発達期マウス脳において、GAP43-p. Glu146Lys の病態機能解析を行った。まず、この変異体蛋白質の安定性をウェスタンブロッティングにより検討したところ、初代培養系神経細胞における発現量が野生型と比較して顕著に低下していた。したがって、遺伝子ノックダウンによって病態を反映することが可能になると考えられた。子宮内胎仔電気穿孔法により、Gap43 遺伝子ノックダウンベクターを神経幹細胞に導入したところ、興奮性神経細胞の配置に大きな異常は見られなかったが、樹状突起やシナプスの形成が大きく傷害された。In vitro においても、Gap43 ノックダウンにより神経突起伸長やシナプス形成が傷害され、これらの表現型は RNAi 抵抗性 Gap43 の共発現により回復した。また、成獣脳皮質から単離した神経終末のウェスタンブロッティングにより、シナプスのプレ側だけではなく、ポスト側にも存在することが明らかとなった。これらのことから Gap43 発現減少は、脳皮質興奮性神経細胞の成熟過程に影響を及ぼし、知的障害の病態形成過程に関わる可能性が示された。

発達期脳におけるがん抑制遺伝子 FHIT の機能解明

野田万理子、伊東秀記、永田浩一

FHIT (fragile histidine triad) 遺伝子は、がん抑制遺伝子として知られており、染色体脆弱部位の一つである FRA3B に位置している。自閉性スペクトラム障害 (ASD) の患者複数例から FHIT 領域の欠失を伴う *de novo* コピー数多型 (copy number variation: CNV) が報

告されている。しかし、これまでに大脳発達期における FHIT の発現・機能解析は全く行われてこなかった。

そこで本研究では、マウス脳組織における Fhit の発現解析と脳発達過程での役割を明らかにすることを目的とした。まずウェスタンブロットングにより、発達段階のマウス大脳皮質での発現解析を行ったところ、Fhit 蛋白質は胎生期に強く発現しており、生後その発現が減弱することが明らかとなった。胎生 15 日目から生後 0 日目の脳組織切片の免疫染色の結果、Fhit 蛋白質は、大脳皮質や海馬の細胞体および核に発現しているほか、脳梁などの神経線維に強く発現していた。生後 30 日目の脳組織では、大脳皮質、海馬および小脳のニューロピルへの発現が確認された。海馬由来初代培養系神経細胞では、細胞体と突起（軸索および樹状突起）に比較的強く発現していた。従って、Fhit は胎生期の神経細胞移動や神経突起発達、生後の神経細胞成熟過程に影響する可能性がある。そこで、子宮内胎仔電気穿孔法により、Fhit 発現を抑制したところ、神経細胞成熟過程（神経突起伸長やスパイン形成）に影響することが明らかとなった。今後は、*in vivo* や *in vitro* で Fhit 発現を抑制した神経細胞の形態解析を行い、FHIT の発現減少と ASD の病態との関連を示していきたい。

転写制御因子 DEAF1 のマウス大脳皮質発達期における機能の解析

西條琢真、浜田奈々子、永田浩一

DEAF1 (Deformed epidermal autoregulatory factor 1) は中枢神経系に高発現している転写制御因子であり、転写の活性化および抑制のどちらにも関与している。DEAF1 遺伝子の変異による自閉スペクトラム症および知的障害の発症が報告されているが、この転写制御因子の機能不全がどのような分子メカニズムによって疾患を引き起こすかは不明である。そこで本研究では、DEAF1 遺伝子が大脳皮質発生に果たす機能、およびその遺伝子異常の分子病態メカニズムの解析を試みた。具体的には、妊娠 14 日目のマウス胎仔脳に子宮内胎仔脳遺伝子導入法（電気穿孔法）を用いて標的遺伝子の発現抑制ベクターを導入し、発達障害の病態を模倣したモデルマウスを作製して解析を行った。その結果、DEAF1 遺伝子の発現抑制により、大脳皮質 II/III 層の興奮性神経細胞において樹状突起の発達やスパインの形成が未熟になること、II/III 層興奮性神経細胞の発火頻度の減少や興奮性および抑制性シナプス伝達を減弱させることが明らかになった。以上の結果から、DEAF1 遺伝子の機能不全は大脳皮質 II/III 層の興奮性神経細胞の樹状突起やスパイン形成を阻害して神経伝

達に影響を与えていると考えられる。

知的障害関連遺伝子 CtBP1 の変異体による大脳皮質神経細胞に対する影響の解析

西條琢真、浜田奈々子、永田浩一

CtBP1 (C-terminal-binding protein 1) はクロマチン修飾酵素と相互作用して遺伝子の転写を抑制させる転写共役因子として働いている。知的障害の患者から CtBP1 遺伝子の変異が報告されているが、その変異による神経細胞への影響や病態のメカニズムは不明である。そこで本研究では、CtBP1 の変異体が発達期の大脳皮質神経細胞に及ぼす影響を解析した。妊娠 14 日目のマウス胎仔脳に子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて野生型または変異型の標的遺伝子を過剰発現させ、発達期の大脳皮質神経細胞の形態解析を行った。その結果、野生型 CtBP1 遺伝子の過剰発現では大脳皮質興奮性神経細胞の移動に影響を与えないのに対し、変異型 CtBP1 遺伝子の過剰発現では細胞移動の遅れが見られた。今後も引き続き変異体遺伝子による神経細胞への影響を解析し、病態に関与するメカニズムを明らかにしたい。

PLEKHG2 遺伝子変異による神経発達障害の発症メカニズムの解析

西川将司、伊東秀記、田畑秀典、永田浩一

PLEKHG2 は細胞形態制御を司る Rac, Cdc42 のグアニンヌクレオチド交換因子の一つである。最近、PLEKHG2 の遺伝子変異 (c. 610C>T/p. Arg204Trp) が、小頭症を伴う知的障害 (ID) を引き起こすことが報告された。すなわち、PLEKHG2 は神経細胞発達に必須の役割を果たすことが確実視される。しかし、PLEKHG2 異常が脳発達の何れの過程（神経細胞の増殖・移動・分化）を障害するのかは全く不明であり、小頭症・ID の発症機構は未解明である。そこで、ヒト PLEKHG2 変異に相当するマウス *Plekhg2* p. Arg200Trp (*Plekhg2*-RW) による神経細胞発達障害について、形態学および生化学的性状解析と病態解析を行った。性状解析の結果、*Plekhg2*-RW は Rac/Cdc42→PAK シグナル不全を引き起こす機能喪失型変異であることがわかった。次に、マウス子宮内胎仔脳電気穿孔法を用いて神経細胞内の *Plekhg2* をノックダウンし（病態模倣）、神経細胞発達への影響を検討した。その結果、生後 0 日時点の神経細胞移動には影響を与えなかったが、生後 7 日時点において顕著な樹状突起の形成不全、及び脳梁軸索投射の形成障害を示した。さらに生後 14 日時点において、樹状突起のスパ

イン密度が低下することを観察した。また、Plekhg2 ノックダウンによる樹状突起形成不全は、Plekhg2 の下流エフェクター (Rac3, Cdc42, PAK1) を発現させることによって改善されることも示した。以上の結果から、神経細胞の樹状突起・軸索形成過程において、PLEKHG2 → Rac/Cdc42 → PAK1 シグナルが重要であり、そのシグナル不全による制御破綻が神経細胞の発達障害を引き起こすことが示唆された。本結果は、PLEKHG2 変異による小頭症・ID 発症機構を解明する上で重要な知見となる。

研究業績

著書・総説

- Scala M¹, Nishikawa M, Nagata K, Striano P¹ (Univ of Genoa): Pathophysiological mechanisms in neurodevelopmental disorders caused by Rac GTPases dysregulation: What's behind neuro-RACopathies. *Cells* 10: 3395, 2021.
- Ito H, Nagata K: Functions of CNKSR2 and its association with neurodevelopmental disorders. *Cells* 11: 303, 2022.

原著論文

- Hamada N, Iwamoto I, Nishikawa M, Nagata K: Expression analyses of mediator complex subunit 13-like: A responsible gene for neurodevelopmental disorders during mouse brain development. *Dev Neurosci* 43: 43-52, 2021.
- Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K: Expression analyses of PLEKHG2, a Rho family-specific guanine nucleotide exchange factor, during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 54: 146-155, 2021.
- Heishima K¹, Sugito N¹, Soga T², Nishikawa M, Ito Y³, Honda R¹, Kuranaga Y¹, Sakai H¹, Ito R⁴, Nakagawa T⁵, Ueda H¹, Akao Y¹ (Gifu Univ, Keio Univ, Osaka Med Col, CCI Holdings Inc, Univ Tokyo): Petasin potently inhibits mitochondrial complex I-based metabolism that supports tumor growth and metastasis. *J Clin Invest* 131: e139933, 2021.
- Noda M, Ito H, Nagata K: Physiological significance of WDR45, a responsible gene for β -propeller protein associated neurodegeneration (BPAN), in brain development. *Sci Rep* 11: 22568, 2021.

Ito H, Morishita R, Noda M, Ishiguro T, Nishikawa M, Nagata K: The synaptic scaffolding protein CNKSR2 interacts with CYTH2 to mediate hippocampal granule cell development. *J Biol Chem* 297: 101427, 2021.

Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Ueda H¹, Nagata K (Gifu Univ): Impaired function of PLEKHG2, a Rho-guanine nucleotide-exchange factor, disrupts corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. *Cells* 11: 696, 2022.

Nakano S¹, Nishikawa M, Kobayashi T¹, Harlin EW¹, Ito T¹, Sato K¹, Sugiyama T², Yamakawa H³, Nagase T³, Ueda H¹ (Gifu Univ, Gifu Univ of Med Sci, Kazusa DNA Res Inst): The Rho guanine nucleotide exchange factor PLEKHG1 is activated by interaction with and phosphorylation by Src family kinase member FYN. *J Biol Chem* 298: 101579, 2022.

Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K: Expression analyses of Rac3, a Rho family small GTPase, during mouse brain development. *Dev Neurosci* 44: 49-58, 2022.

学会発表

- Nanako Hamada, Koh-ichi Nagata: Expression and functional analyses of MED13L during mouse brain development. SIMONS FOUNDATION MED13L Scientific Meeting (Web meeting) 2021.5.27.
- 西條琢真, 浜田奈々子, 永田浩一: 自閉スペクトラム症責任遺伝子 DEAF1 がマウス大脳皮質発達に果たす役割. 第64回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2021.9.30.-10.1.
- 浜田奈々子, 永田浩一: 自閉症原因遺伝子 MED13L の神経発達における役割と変異がもたらす病態形成メカニズムの解明. 第64回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2021.9.30.-10.1.
- 野田万理子, 伊東秀記, 永田浩一: 大脳皮質発達過程におけるオートファジー関連分子 Wdr45 の役割. 第64回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2021.9.30.-10.1.
- 西川将司, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一: Pathophysiological significance of RAC3 variants in neurodevelopmental disorders. 第64回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2021.10.1.
- 浜田奈々子, 永田浩一: 発達障害責任遺伝子 MED13L の神経発達における役割と遺伝子変異がもたらす病態機能解析. 第53回日本臨床分子形態学会学術集

会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

西川将司, 伊東秀記, 野田万理子, 浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一: 発達障害責任遺伝子 Rac3 の神経組織における発現解析. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

永田浩一, 西川将司: 知的障害責任分子 RAC3 の大脳発達における生理機能と分子病態機構の解明. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

野田万理子, 伊東秀記, 永田浩一: 発達期脳におけるがん抑制遺伝子 FHIT の機能解明. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

田畑秀典, 佐々木恵¹, 揚妻正和², 林 周宏¹, 佐野ひとみ¹, 廣田ゆき¹, 本田岳夫¹, 稲熊 裕, 伊東秀記, 竹林浩秀³, 依馬正次⁴, 池田一裕², 鍋倉淳一², 永田浩一, 仲嶋一範¹(慶應大,²生理研,³新潟大,⁴滋賀医大): マウス大脳皮質発生・発達過程におけるアストロサイト前駆細胞の移動様式とその分子機構. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

伊東秀記, 西川将司, 森下理香, 石黒智己, 野田万理子, 永田浩一: マウス脳神経組織における CYTH2 の性状解析. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

西條琢真, 永田浩一: 自閉スペクトラム症責任遺伝子 DEAF1 のマウス大脳皮質発達における機能. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

浜田奈々子, 西條琢真, 西川将司, 上原朋子, 武内俊樹, 小崎健次郎, 水野誠司, 永田浩一: 小頭症/Seckel 症候群の原因遺伝子 CEP152 の新規遺伝子変異同定と病態形成メカニズムの解明. 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会 (Web 開催) 2021. 11. 12.

西川将司, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一: 知的障害責任分子 RAC3 の大脳発達における生理機能と分子病態機構の解明. 第 43 回神経組織培養研究会 (大阪・Web 開催とのハイブリッド) 2021. 11. 6.

西川将司: 知的障害責任分子群 RAC ファミリーの大脳発達における生理機能と分子病態機構の解明. 第 20 回 東海小児遺伝カンファレンス (Web 開催) 2022. 2. 19.

講演など

西川将司: 知的障害責任分子 RAC3 の大脳発達における生理機能と分子病態機構の解明. 名古屋大学脳とこころの研究センター 第 6 回 拡大ワークショップ 2021. 9. 29.

田畑秀典: アストロサイト発生の基礎、およびその神経発達障害との関連. 第 64 回日本神経化学学会大会 (Web 開催) 2021. 10. 1.

永田浩一: 発達障害を観て考える: 生化学者が迷い込んだ異学会. 第 53 回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web 開催) 2021. 10. 24.

田畑秀典: 大脳皮質発生過程におけるアストロサイト前駆細胞と血管のクロストーク. 第 44 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2021. 12. 2.

その他の研究活動

学術集会主催

永田浩一: 第 53 回 日本臨床分子形態学会学術集会 大会長 (Web 開催) 2021. 10. 22-24.

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) 2021. 4. 1. ~2022. 3. 31.

3. 細胞病態研究部

研究の概況

中山敦雄

細胞病態研究部は発達障害における組織・細胞レベルでの異常を解明し、細胞移植や遺伝子治療等の技術で解明した細胞異常の改善を目指した研究を遂行している。そのために名古屋大学精神医学講座と共同で発達障害患者由来の iPS 細胞樹立を進め、製薬企業も含めた共同研究でこれらのリソースを活用している。さらに iPS 細胞からの神経細胞分化誘導などの技術も導入し、先端レベルでの細胞病態解析を実行できる体制を近年整備してきた。

上記のヒト由来の細胞以外にも当研究部では実験動物の神経系細胞を培養する高い技術が確立されており、これを駆使して発達障害の病態解析を進めている。神経細胞（ニューロン）の初代培養系に加え、オリゴデンドロサイトを主とするグリアの培養系から得られたデータは、種々の発達障害の病態解明に貢献する、あるいは今後の貢献が期待される研究成果に繋がっている。これらの研究は現在当研究部における研究の中核となっており、ニーマンピック病やクラッペ病でのオリゴデンドロサイトの病態解析や、種々の遺伝子異常に基づく知的障害を引き起こすニューロンの病態解析などが鋭意進められている。さらに近年は単一遺伝子の変異による発達障害でも、しばしば複数種の神経系細胞に異常を引き起こすことが知られ、発達障害病態の複雑性の基盤となっている。このためレット症候群の遺伝子治療標的をニューロンでなくオリゴデンドロサイトとした研究や、知的障害・白質低形成症を呈する RAB11A 変異症に関するニューロンおよびオリゴデンドロサイトの解析など、当研究部の優位性を生かしたプロジェクトも進んでいる。

このほか、発達障害におけるタンパクアセチル化修飾の影響に関する研究、リーリングナルの制御分子 Stk25 に関する研究に関しても、実験を継続している。

それぞれの研究課題の詳細は以下の個別研究の報告をご参照いただきたい。

部門の人事異動としては、名古屋大学大学院医学系研究科を修了した常浦祐未がリサーチレジデントとして着任した。

実験遂行にあたっては、青木英子さん、竹島京子さん、高橋有紀さんに実験補助業務をお願いした。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究 C 5 件、挑戦的萌芽 1 件）、公益信託第 24 回医学会総会記念振興基金助成 1 件、企業からの研究助成 1 件

の各種助成によって研究を進めた。

ライソゾーム病のオリゴデンドロサイトで見つかった新規病態とその治療戦略

榎戸 靖、稲村直子

発達期の脳で生じた白質障害が、知的障害や自閉症の直接の原因となることが近年明らかとなりつつあるが、そのメカニズムには未だ不明な点が多い。こうした中、我々は、発達早期に髄鞘形成不全や脱髄を発症するライソゾーム病（ニーマン・ピック病 C 型ならびにクラッペ病）に着目し、2つの疾患で見られるオリゴデンドロサイト（OL）の細胞病態に、Akt/mTOR シグナル活性と miR-219 の発現の低下が関与することを見出した（*Neurobiol Dis* 2018, *Brain Pathol* 2021）。本年度は、*in vivo* における miR-219 の疾患治療効果と OL の細胞内でみられるリソゾーム障害について解析を行なった。

In vivo で miR-219 を OL 特異的に導入するため、ヒト CNP プロモーターにつないだ ZSGreen1 の 3' UTR に miR-219 配列を組み込んだアデノ随伴ウイルスベクター（AAV Δ6-hCNP-miR219）を作成した。これを生後 7～21 日齢のマウス眼窩静脈に投与したところ、Olig2 陽性の OL に特異的な発現が確認された。これを用い、ライソゾーム病マウスや自閉症マウスで見られる白質障害への治療効果について検討を行なった。さらに、細胞障害に対する miR-219 のレスキュー効果を詳細に調べるため、リソファジー（障害を受けたリソゾームを取り除くオートファジーの一つ）に注目して解析をおこなった。リソファジー障害は OL の分化成熟を阻害することを明らかにした。また、疾患マウス脳では、リソファジーのマーカーである galectin-3 陽性 OL が有意に増加しており、脳から単離した培養 OL のリソファジー障害は、miR-219 によって改善されることがわかった。

Krabbe 病モデルマウスのオリゴデンドロサイトにおいて miR-219 により変動する遺伝子の解析

稲村直子、榎戸 靖

クラッペ病（KD）はライソゾーム病の一つである遺伝性脱髄疾患で、ガラクトセブロシダーゼ（GALC）の欠損により発症する。GALC 欠損により細胞毒性をもつサイコシンがオリゴデンドロサイト（OL）に蓄積することが病因とされるが、詳しい発症メカニズムは不明であり、未だ有効な治療法がないのが現状である。そこで KD モデル

ルマウス (twitcherマウス) の培養OLを用いて病態メカニズムの解明と治療応用を目的として研究を行ってきた。これまでに (1) twitcherマウスから単離した培養OL前駆細胞 (OPC) を分化誘導すると分化成熟の異常やサイコシンの蓄積が起り細胞死が誘導されること、(2) OLの分化成熟に重要なマイクロRNAであるmiR-219をtwitcherマウスOLに発現させるとtwitcherマウスOLで観察された病態が抑えられること、を明らかとしている。

本年度はtwitcherマウスOLにおけるmiR-219の改善効果に対して発現が変化する遺伝子を解析した。まずmiR-219で発現抑制を受けるとされる、OPCで発現する遺伝子の変化を調べた。その結果、これらの遺伝子の発現は野生型OLに比べてtwitcherマウスOLで増加するが、miR-219により減少した。次に、OLの分化成熟に必要なコレステロール合成に関わる転写因子や酵素の遺伝子発現を調べると、野生型OLに比べてtwitcherマウスOLで減少するが、miR-219により増加することが分かった。昨年度明らかにしたサイコシン合成酵素とされるASAHIの発現がmiR-219により減少することと合わせると、これらの結果はtwitcherマウスで起こる分化成熟の異常とサイコシンの蓄積は、miR-219が分化抑制因子やコレステロール合成関連分子、サイコシン合成酵素の遺伝子発現を調節することにより抑えられると示唆された。さらにmiR-219によりtwitcherマウスOLで変動する遺伝子を探索するため網羅的解析を始めており、今後は解析結果を詳しく分析する予定である。

大脳皮質形成にGCKⅢファミリー分子が果たす役割

松木 亨、飯尾明夫、上田昌史、常浦祐未、Brian W. Howell¹、中山敦雄

哺乳類の6層構造からなる大脳皮質は、遺伝子発現と転写産物の機能制御が精緻に制御されることで正しく形成される。発達期の大脳皮質形成異常は、組織学的異常を引き起こすだけでなく、高次脳機能の異常にも影響を及ぼすことが知られている。我々はこれまで大脳皮質形成を制御するReelinシグナルについて研究を進めてきたが、その過程でReelinシグナル関連分子であり、大脳皮質形成の基盤となる神経細胞移動に関与するSTK25を見出した。

Stk25のノックアウトマウスは組織学的な異常を示さないにも関わらず、コンディショナルノックアウトやノックダウンでは、神経細胞移動が抑制される結果をこれまでに得ていた。この原因となっている可能性が最も高い理由として、genetic compensationが考えられたが、これまでにgenetic compensationを基盤とした大脳皮質形成機構についてはほとんど明らかでな

れていなかった。そこで我々は、STK25が関わるgenetic compensationによる大脳皮質形成機構を明らかにするために研究を行ってきた結果、前年度までにMST3がその候補分子であることを見出していた。

本年度は、STK25とMST3によるgenetic compensationによるプロテアソーム分解系を介して行なわれるRhoAの発現量調節と同時に、Rac1の活性化調節によって大脳皮質形成時の神経細胞移動が正常に行われる事を明らかにした。本研究で得られた知見をまとめ国際誌に発表した。

¹ニューヨーク州立大

小頭症原因遺伝子MCPH7/STILの中枢神経発生における役割の解析

松木 亨、田畑秀典¹、永田浩一¹、上田昌史、伊藤秀明²、笠井謙次²、中山敦雄

常染色体劣性(一部優性)の原発性小頭症(primary microcephaly)の責任遺伝子座としてMCPH1~27が知られている。その多くは核分裂、細胞周期制御に関わる原因遺伝子に絞り込まれており、MCPH7/STIL産物もMCPH6/CENPJ、MCPH14/SAS-6産物と協調しながら中心体複製・動態を制御することが知られる。一方、共同研究者の笠井らはSTILがRac1を活性化するARHGEF7と結合してがん細胞の運動制御に関与することを見出している。分裂後神経細胞の移動や細胞突起伸長でも同様の制御機構が働くことから、我々は分裂後神経細胞でもSTILが何らかの機能を有し、その異常が細胞増殖異常のみでは説明できない原発性小頭症の中枢神経系病態に関与すると考え研究を進めた。

昨年度までに、胎児マウス脳におけるSTILノックダウンが神経細胞移動障害とスパイン形成異常を引き起こすが、野生型STILの過剰発現により改善される事を明らかにした。また、STILの機能ドメインの一つであるcoiled-coilドメインはアクチン骨格制御に重要な役割を果たしている事がわかっているため、本年度はcoiled-coilドメイン欠損型変異体を作成、昨年と同様にSTILノックダウンによるスパイン形成の改善への効果を検証を行った。

¹分子病態、²愛知医大

GRASP1ユビキチン化制御因子ENTREPの神経細胞での機能の解明

松木 亨、常浦祐未、中村律子¹、笠井謙次¹、中山敦雄

GRASP1はAMPA受容体のrecycling調整を介して、

シナプスの可塑性と学習機能の制御に関与する分子であり、GRASP1 遺伝子の変異は知的障害の原因となることが知られている。さらに自閉症での GRASP1 遺伝子変異の報告もある。共同研究者の笠井らが見出した新規のユビキチンリガーゼ活性化因子 ENTREP は、がん細胞において ITCH ユビキチンリガーゼを活性化し、CXCR4 を制御することでがん細胞の運動能を調整する。我々はこの ENTREP が上記の GRASP1 とも結合することから、ENTREP が GRASP1 のユビキチン化制御を介して神経細胞の機能調節に関与すると考え、ENTREP の神経細胞での機能解析を開始した。本年度は解析のための KD ウイルスベクターの作成等、準備に費やし、データは得られていない。

¹愛知医大

レット症候群に対するウイルス補充療法の可能性 松木 亨、稲村直子、榎戸 靖、中山敦雄

X 連鎖性優性遺伝疾患であるレット症候群は、Methyl-CpG-binding protein 2 gene (*MECP2*) 遺伝子が主な原因遺伝子であり、重度の知的障害、言葉の遅れ、自閉症状、てんかん発作、小頭症など多くの症状を示すが、発達過程において発達停滞期から退行期、仮性安定期を経て晩期機能低下期に至る事が分かっている。*Mecp2* ノックアウト (KO) マウスはヒトと同様の症状を示すことから、レット症候群モデルマウスとして知られている。

我々も *Mecp2* KO マウスを用い、AAV を介して *MECP2* を補充する遺伝子治療の可能性を検討してきた。昨年度までに先行研究と同様の手法により神経細胞を標的にしたウイルス補充療法を試みた。しかし、症状の緩和、体重、寿命等に大幅な改善を見ることが出来なかった。近年、レット症候群におけるオリゴデンドロサイトの重要性が報告された事もあり、本年度は *Mecp2* KO マウスのオリゴデンドロサイトを標的にした補充療法の有効性を調べてきた。その結果、本治療法の有効性を示唆する結果が得られた。このことから、今後は *Mecp2* KO マウスでの *MECP2* を起点としたレット症候群の分子病態と AAV を用いた補充療法の詳細を明らかにする予定である。

Rab11A 遺伝子変異に基づく知的障害の病態解明 常浦祐未、松木 亨、江田志磨、山田桂太郎¹、國井政孝²、原田彰宏²、中山敦雄

低分子量GTPaseの一種である Rab11A は、GTP 結合型

(活性化型) と GDP 結合型 (不活性化型) とをサイクルすることで分子スイッチとして機能し、小胞輸送の制御を介して細胞の分化・増殖・移動に極めて重要な役割を担っている。近年、中央病院において、大脳白質減少および脳梁低形成を有する重度知的障害患者から Rab11A の新規遺伝子変異 (p. Arg33Pro) が同定された。本症例以外にもこれまでに複数の変異が報告されており、Rab11A の遺伝子変異が知的障害発症の原因となると考えられた。しかし、神経発達過程に Rab11A が果たす役割については未だに不明な点が多い。そこで我々は、神経発達における Rab11A の機能と、疾患変異型 Rab11A が神経機能に与える影響を解析し、Rab11A 遺伝子変異による知的障害の分子病態機構の解明を試みた。疾患変異型 Rab11A の生化学的解析を行った結果、p. Arg33Pro は恒常的活性化型であることを見出した。また、野生型と比較して p. Arg33Pro ではエフェクター分子との結合能が低下する傾向が認められた。したがって、疾患変異型 Rab11A では分子スイッチ機能の障害によって小胞輸送等に変調を来すことで、神経機能に影響を及ぼすことが示唆された。今後は、Rab11A ノックアウトマウスを用いて神経発達における Rab11A の機能を解析する予定である。

¹中央病院・小児神経科、²大阪大・医

パーキンソン病病因因子 LRRK2 のニコチンアミドによる活性阻害について

川口禎晴、竹島京子

LRRK2 は、常染色体優性パーキンソン病 (PD) の発症に関わるプロテインキナーゼである。昨年我々は LRRK2 の働きがヒストン脱アセチル化酵素により調節されている可能性を見出した。本年度はより詳細に調べるために、各種脱アセチル化酵素に対する阻害剤を用いて検討したところ、ニコチンアミドが LRRK2 のプロテインキナーゼ活性を強く阻害したことから、NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素 (サーチュイン) の関与が考えられた。続いて、本現象に関わるサーチュイン分子を特定するために、細胞質で働く SIRT1 と SIRT2 に絞り、それぞれの特異的阻害剤や発現プラスミドを培養細胞の実験系に添加し、LRRK2 プロテインキナーゼ活性への影響を検討した。しかしながら、いずれの場合も LRRK2 活性への阻害もしくは促進は観察されなかったことから、SIRT1 や SIRT2 による LRRK2 活性の調節は無く、本現象にはニコチンアミドが直接 LRRK2 活性に影響を及ぼしていると考えられた。

ニコチンアミドによる LRRK2 プロテインキナーゼ活性阻害の IC₅₀ は 0.4mM であり、培養細胞に対しては投

与2時間後で40%の阻害作用となり、5時間後では80%以上の阻害作用を示した。また、PD患者の変異型LRRK2(G2019S)に対してもニコチンアミドは強い阻害作用を有することがわかった。

以上のことから、ニコチンアミドの投与により、PD患者で見られるLRRK2プロテインキナーゼ活性の亢進が抑制され、PDの発症遅延や進行の停滞に貢献することが期待できる。

セロトニン神経細胞のストレス応答性とうつ症状について

深田斉秀、中山敦雄、川口禎晴

うつ病は、一日中気分が落ち込んでいる、何をしても楽しめないといった精神症状と、不眠、食欲低下、疲れやすいといった身体症状を特徴とする気分障害の一つです。日本における生涯有病率は7.5%と非常に高く身近な病気です。しかし発症メカニズムはよくわかっておらず、現在用いられている抗うつ薬(SSRI/SNRI)には、即効性がない、寛解しても根治しない、うつ病患者の3分の1は治療抵抗性であるなど、多くの問題があります。発達障害との関連では、成人高機能自閉症患者の約50%が気分障害(うつ症状)を併発することも報告されています。これは自閉症の遺伝的な要因が原因なのか、それとも、二次的な症状であるのかわかっていませんが、いずれにしてもうつ症状に対するより有効な治療方法の開発が必要です。

私達は、これまでに行ったHdac6欠損マウスの解析から、中脳縫線核のセロトニン(5-HT)神経細胞のストレス応答が、うつ症状の形成に関わると考えています。本年度は、慢性コルチコステロン投与によるうつ病モデルマウスの作出、マウスのうつ症状評価試験系の構築を行い、これらを用いて、HDAC6阻害剤による5-HT神経細胞のストレス応答抑制が、抗うつ作用を示すことを明らかにしました。

研究業績

著書・総説

Tsuneura Y, Nakai T¹, Mizoguchi H¹, Yamada K¹ (¹Nagoya Univ): New strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders based on Reelin dysfunction. *Int J Mol Sci* 23: 1829, 2022.

原著論文

Matsuki T, Iio A, Ueda M, Tsuneura Y, Howell BW¹, Nakayama A (¹SUNY Upstate Med Univ): STK25 and MST3 have overlapping roles to regulate Rho GTPases during cortical development. *J Neurosci* 41: 8887-8903, 2021

Inamura N, Go S¹, Watanabe T¹, Takase H², Takakura N³, Nakayama A, Takebayashi H⁴, Matsuda J¹, Enokido Y (¹Kawasaki Med Schl, ²Nagoya City Univ, ³Osaka Univ, ⁴Niigata Univ): Reduction in miR-219 expression underlies cellular pathogenesis of oligodendrocytes in a mouse model of Krabbe disease. *Brain Pathol* 31: e12951, 2021.

Fukushi D, Inaba M¹, Katoh K, Suzuki Y, Enokido Y, Nomura N, Tokita Y, Hayashi S, Mizuno S¹, Yamada K, Wakamatsu N² (¹Ctrl Hosp, ²Takamatsu Municipal Hosp): R3HDM1 haploinsufficiency is associated with mild intellectual disability. *Am J Med Genet A* 185: 1776-1786, 2021.

学会発表

常浦祐未, 澤幡雅仁¹, 伊藤教道¹, 宮島遼也¹, 森 大輔, 河野孝夫², 服部光治², 松木 亨, 中山敦雄, 祖父江 顕, 永井 拓³, 溝口博之¹, 鍋島俊隆³, 尾崎紀夫¹, 山田清文¹ (¹名古屋大, ²名古屋市大, ³藤田医大): RELN遺伝子欠失を有するマウスの大脳皮質由来初代培養細胞におけるReelinシグナルの解析とADAMTS-3ノックダウンの効果. 第139回日本薬理学会近畿部会(Web開催) 2021. 6. 26.

松木 亨, 上田昌史, 戸谷明恵, 田畑秀典¹, 永田浩一¹, 伊藤英明², 笠井謙次², 中山敦雄 (¹分子病態, ²愛知医大): 原発性常染色体劣性小頭症原因因子STILがシナプス可塑性に果たす役割. 第93回日本組織培養学会大会(広島) 2021. 9. 3.

中山敦雄, 田畑秀典¹, 永田浩一¹, 伊藤英明², 笠井謙次² (¹分子病態, ²愛知医大): 原発性小頭症遺伝子MCPH7(STIL)の神経発生における役割の解析. 第53回日本臨床分子形態学会学術集会(Web開催) 2021. 10. 22-24.

松木 亨, 飯尾明生, 上田昌史, 常浦裕未, Brian Howell¹, 中山敦雄 (¹SUNY Upstate Med Univ): STK25が関与する大脳皮質形成機構. 第53回日本臨床分子形態学会学術集会(Web開催) 2021. 10. 22-24.

Inamura N, Go S¹, Watanabe T¹, Takase H², Nakayama A, Takebayashi H³, Matsuda J¹, Enokido Y (¹Kawasaki Med Sch, ²Nagoya City Univ, ³Niigata Univ):

miR-219 ameliorates pathogenesis of oligodendrocyte in a mouse model of Krabbe disease. 第44回分子生物学会年会 (横浜)
2021.12.3.

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
松木 亨：日本組織培養学会理事
川口禎晴：日本学術振興会
特別研究員等審査委員会専門委員

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)
2021.4.10. ~2022.3.31.
中山敦雄：病理学 (名古屋大学医学部)
2021.4.10. ~2022.3.31.
榎戸 靖：生命科学 (中京学院大学看護学部看護学科)
2021.4.1. ~9.30.
松木 亨：有床義歯保健工学実習 (広島大学歯学部)
2021.4.1. ~2022.3.31.

4. 障害モデル研究部

研究の概況

浅井真人

障害モデル研究部門は障害モデル動物の作製法と評価法の開発、特に行動異常（障害）等の個体レベルでの解析と改善（治療）方法の探索を行うことを研究活動の目的とする。

研究部門の構成メンバーとして、前年度から浅井真人部長、時田義人主任研究員、高木豪主任研究員、飯田真智子主任研究員、田中基樹研究員、吉崎嘉一主任研究員に加えて部門助手として動物実験施設管理を兼任する桑村悠季獣医師が今年度障害モデル研究部門に在籍した。浅井部長は部門運営の傍らで、研究所全体の業務として動物実験施設管理の補佐、倫理審査委員会委員等を担当した。

障害モデル研究部門の個別研究として、浅井真人部長と飯田真智子研究員と協力しておもにてんかんの原理に関する研究を行っている。今年度はてんかんマウスのてんかん責任領域をある Cre マウスを用いて同定した。また米国チーム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た。新潟脳研（柿田明美教授）と神経病理に関する共同研究は成功しその縁で日本てんかん学会から招待を受け講演した。臨床関連業務として愛知三の丸クリニックの糖尿病内分泌外来医師、心療科患者（主に小学生）のために夏休み春休みのサイエンス教室講師を担当した。動物実験施設管理後見人としては桑村獣医師とともに動物実験施設の運営や問題処理、マニュアル改定、BCP 策定、新卒で派遣された新人獣医師の教育を行った。

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実施した。また愛知学院の大学院生を継続的に指導して Wnt シグナルに関したゲノム解析を行った。

高木豪主任研究員は *de novo* 型常染色体優性変異モデルマウスの解析として Schnurri ファミリーの cortical interneuron 形成における機能解析、Synaptic scaling を誘導する転写制御機構等を行った。

飯田真智子研究員は上記てんかん研究に注力しており、企業との共同研究を成功させたほか、論文執筆作業に当たった。

田中基樹研究員は虚血性神経障害に対する神経ステロイドの保護作用の研究を中心に行った。この他、中央病院にて報告された塩化イオンチャンネル ClC-4 変異体の電気生理学的機能解析を行いチャンネル機能を低下させることを証明した。本結果は日本てんかん学会で

発表予定である。名市大とも電気生理の共同研究を行った。

吉崎嘉一研究員は自身の持つマウス胚操作技術を活かした加齢した父親の精子に関する研究、自閉症モデルマウスと運動定量装置を組み合わせた装置を用いて自閉症傾向の定量に取り組んだ。多くの研究施設との共同研究を精力的に行った。

障害モデル研究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重視している。そのため橋渡し研究 translational research を研究の主目的とはしていないが研究途上で学会、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特許申請をして知的財産保全を行う方針である。

外部研究資金は、文部科学省科学研究費補助金の基盤研究(B) 1 件（浅井）、基盤研究(C) 4 件（高木、飯田、田中、吉崎）の研究助成を受けた。

てんかんを発症する Girdin KO マウスの病態解析 飯田真智子、田中基樹、浅井真人

てんかんは脳の慢性疾患の 1 つである。特に内側側頭葉てんかん (Mesial temporal lobe epilepsy; MTL) は成人てんかんの中で最も多く、意識喪失をともなう強直間代発作 (GTCSs) をおこす。てんかん患者の約 3 割が薬剤抵抗性てんかん (難治性てんかん) に移行することが知られており、新たな原理に基づいたこれまでにないてんかん療法の開発が求められる。

てんかん原理解明にはヒトのてんかんを忠実に模倣するモデル動物が有用である。Girdin/ccdc88a は、アクチン結合タンパクである。Girdin germline global knockout (Girdin KO) マウスは、完全浸透率にて自発性の GTCSs を 1 日に 8 回という高い頻度でおこす。4 ヶ月齢の Girdin KO マウスの脳を組織学的に解析した結果、ヒト MTL の典型的な病理学的特徴として知られる、歯状回分散、CA1 および CA3 領域での顕著な神経細胞の脱落、GFAP 陽性活性化アストロサイトの出現伴う海馬硬化が観察される。ヒト Girdin 機能喪失患者でも GTCSs が発症する (Nahorski, Asai *et al.*, 2016) ので、Girdin KO マウスのてんかんはヒトのてんかんと質的に同一であると考えられる。

てんかん病態のさらなる解明に向け、Girdin KO マウスのてんかん病理および脳波解析について本年度は国内製薬企業との共同研究を行い、本モデルを用いた脳波で薬効判定をした。研究の副産物として脳波にて GTCS と脳波速波律動がほぼ完全に一対一対応すること、

Lennox-Gastaut を上回る猛烈な頻度の slow spike and wave が明期暗期、睡眠覚醒に関わらずほぼ 24 時間出続けていることを確認した。Conditional ノックアウトマウスでもてんかん責任領域の特定をすることに成功した。日本てんかん学会からの招待を受け講演した。

視床下部に関する研究

浅井真人

浅井部長は 2004 年ハーバード大学医学部・ボストン小児病院でのポストドク研究者時代、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 マウスとイントロン内部にある RE1 という抑制エレメントを破壊したノックインマウスの研究を Joseph A. Majzoub 教授は少なくとも 18 年間 Crh 遺伝子の胎生期肺における発現の生理的意義を研究している。本年度 2 月に flox マウスと新しくゲノム編集で作成するマウスに関する loxP 挿入位置に関するアドバイス依頼があり回答した。

クローラルチャンネルに関する研究

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ンネル遺伝子に *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あるため疾患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ンネルの機能喪失有無を調べる機能検定法に、当部門の田中研究員とともに発現ベクターへの site-directed mutagenesis とパッチクランプ実験に取り組み、中央病院の患者変異をもつクローラルチャンネルで野生型クローラルチャンネルに比したチャンネル機能低下を証明した。互いに多忙のため疎遠になりがちな中央病院と発達障害研究所が連携して知的価値を作り出す 1 つの取り組みのモデルとなると考える。日本てんかん学会での発表を予定している。また論文の準備中である。

Nkx2-1 リネージ介在ニューロンにおける Girdin 欠損が難治てんかんを誘発する

飯田真智子、田中基樹、山田桂太郎¹、浅井真人

てんかんは最も多い脳疾患の 1 つであり、日本では約 100 万人が罹患する。乳幼児期に発症する重度のてんかんは発達障害を併発することが多く難治の経過をたどる。アクチン結合タンパク質である Girdin/ccdc88a の機能欠損マウス (gKO) は、出生早期から発達障害を伴い、生後 3-4 週 (ヒトの乳幼児期に相当) で全般性強直間代発作 (GTCSs) をおこし難治化した。脳波解析では、てんかん性脳症患者の脳波特徴である、高振幅かつ不規則な Spike and wave が脳の広範囲で 24 時間出現し続けることが分かった。発作時には、強直相とともに低振幅速波が現れ、次第に漸増律動に移行した。GTCSs 開始後、gKO では運動機能の退行も観察された。以上より、gKO には、ヒト発達性てんかん性脳症 (DEE) に類似した難治てんかんが発症することが示唆された。病理学的には、成獣 gKO の両側海馬において介在ニューロン (INs) が欠損しており、この欠損は胎生期における INs の遊走障害に起因する可能性が示された。INs の遊走障害が gKO の難治てんかん誘発に十分であるのかを明らかにするために、海馬に分布する主要な INs の前嚢細胞 (Nkx2-1 リネージ) でのみ Girdin を欠損させたマウス (cKO) を作製した。その結果、cKO でも GTCSs が高浸透率で起こり難治化することが分かった (n=5)。以上より、Nkx2-1 リネージ介在ニューロンにおける Girdin 機能欠損が難治てんかんを誘発することが明らかになった。今後は、Girdin 機能欠損が INs 遊走障害やてんかん病態の形成に及ぼす影響を明らかにし、難治てんかんの発症機序解明と新規治療法の開発を目指す。

¹中央病院・小児神経科

新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおけるプロゲステロン受容体アゴニスト nestorone による脳保護作用

田中基樹、浅井真人

新生児低酸素性虚血性脳症は、母胎内や分娩時のトラブルにより脳が低酸素・虚血状態に陥ることで起きる脳障害である。新生児にてんかんや精神運動発達遅滞等の重篤な後遺症を生じさせ、最重症の場合は死をもたらす。低体温療法は現在有効な唯一の治療法だが、治療を行っても重篤な後遺症が残る場合が多く、より効果的な治療法の開発が急務である。発表者はこれまで、古典的には性分化・生殖機能に関わると考えられ

てきたプロゲステロンが、脳梗塞モデルラットにおいて頑強な脳保護作用を発揮することを報告してきた。そこで本研究では、プロゲステロン受容体アゴニストである nestorone が、新生児低酸素性虚血性脳症のモデルラットにおいて、脳保護作用を発揮するか否かを検証した。生後 7 日目に脳虚血及び低酸素処置を施した SD ラットに 5、10 又は 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の nestorone を皮下投与したところ、いずれの用量でも処置 48 時間後の脳傷害領域が有意に減少した。一方この脳保護効果に、顕著な雌雄差は観察されなかった。以上の結果は、新生児低酸素性虚血性脳症に対して nestorone が、性別に関わらず有望な新規治療薬となり得ることを示唆している。

知的障害責任遺伝子 Zeb2 の神経活動依存的な役割

高木 豪

ホメオスタシスは個体の生存、活動に不可欠であるが、神経細胞にも Homeostatic plasticity と呼ばれる現象がある。これは LTP などの Hebbian plasticity と相補的に働き、調和のとれた神経活動を維持する。Hebbian plasticity と Homeostatic plasticity は共にシナプスを介した神経活動依存的なプロセスであり、知的障害責任遺伝子はこのプロセスに関わるという仮説がある。そのため、その一つである ZEB2 もこれら Plasticity に関与する可能性を考えた。共同研究の結果から Zeb2 は、LTP だけでなく、Homeostatic plasticity の一つである Synaptic scaling への関与が電気生理学的手法によって明らかとなってきた。Synaptic scaling up は初代ニューロンを TTX で処理することで誘導できるが、その分子メカニズムはよく分かっていない。Synaptic scaling up は Camk IV 活性を抑制する薬剤でも誘導できるため、Camk IV 活性が Zeb2 の機能を制御している可能性を検討することとした。293T 細胞で Tag 付 Zeb2 と Camk IV を共発現すると、CA 型では Zeb2 の安定化が見られた。また、初代神経細胞を TTX 処理することで内在性の Zeb2 タンパク質量の減少が一時的に生じ、一定時間後に回復するパターンが確認された。これらのことから Camk IV による Zeb2 の制御は Scaling up の初期段階のプロセスに関与することが示唆された。

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

社会的促進は、そばに他者がいることで作業や課題の成績が向上する心理学的現象である。自閉症スペクトラム障害児では社会的促進が低下していることが報告されており、私たちの研究グループでは、社会的促進に注目して自閉症スペクトラム障害の病態解明を目指している。これまでに、自発運動量を指標とした社会的促進のための特殊飼育ケージを作製し、高い社会性を示す C57BL/6J マウスは、観察マウスの存在により自発運動量が有意に増加する一方で、社会性の低い BALB/cCrSlc マウスにおける自発運動量は観察マウスの存在に影響を受けないことを報告した [Yoshizaki *et al.*, 2021]。今年度は、BALB/cCrSlc マウスにおける社会的促進の低下のメカニズムを解明するために、異系統の観察マウスの存在による自発運動量についての検証を進めている。これまでに、BALB/cCrSlc マウスの存在により C57BL/6J マウスの自発運動量が増加することを見出している。以上より、BALB/cCrSlc マウスは C57BL/6J マウスの社会的促進を引き起こせることを示唆していることから、BALB/cCrSlc マウスは自己提示には問題がないことを示唆している。今後は、C57BL/6J マウスの存在が BALB/cCrSlc マウスの自発運動量に及ぼす影響について検証する予定である。

培養神経細胞を用いた WNT/BMP シグナルの解析

時田義人

WNT タンパク質は進化的に保存された初期胚発生に必要な分子である。ヒトにおいて 19 種類の Wnt 遺伝子が知られており、それぞれの WNT 遺伝子の変異が先天性疾患の発症に関与することが知られている。特に中枢神経系、神経堤、および四肢の正常発生には WNT シグナルが必須であり、WNT 分子の機能不全は先天性の骨形成不全症、四肢の形成不全、知的障害や自閉症などにも関連することが報告されている。また、骨形成蛋白質である BMP は骨のみならず腎臓、眼などの組織形成にも関与する。さらに神経回路形成にも影響を持ち、BMP 遺伝子の変異が知的障害の原因となる症例も報告されている。

これまでに WNT/BMP の内在性阻害分子の一つである USAG-1 の活性を中和するモノクローナル抗体を複数作成してきた。本年度は、さらにそれぞれの抗体の特異性を詳細に解析し、WNT 抑制効果のみを中和する抗体や、BMP 抑制効果のみを中和する異なるモノクローナル抗体が得られたことを確認した。またリコンビナント USAG-1 蛋白質を培養神経細胞へ作用させ、その影響を検討し、USAG-1

蛋白質が神経突起伸展やシナプスの形成に関与を示す結果を得ている。この結果から、得られた特異性の異なるUSAG-1抗体はUSAG-1の持つWNT抑制効果とBMP抑制効果を分離できることが明らかになった。

研究業績

著書・総説

高木 豪: CREBBP (関連疾患: Rubinstein-Taybi 症候群). 特集「小児遺伝子疾患事典」. *小児科診療 診断と治療社*, 84: 1441-1442, 2021.

原著論文

Kurematsu C¹, Sawada M^{1,2}, Ohmuraya M³, Tanaka M, Kuboyama K¹, Ogino T¹, Matsumoto M^{1,2}, Oishi H¹, Inada H², Ishido Y¹, Sakakibara Y¹, Nguyen HB^{2,4}, Thai TQ^{2,5}, Kohsaka S⁶, Ohno N^{2,7}, Yamada MK⁸, Asai M, Sokabe M⁹, Nabekura J², Asano K¹⁰, Tanaka M¹⁰, Sawamoto K^{1,2} (Nagoya City Univ Grad Sch Med Sci, ²Natl Inst Physiol Sci, ³Hyogo Col Med, ⁴Univ Med Pharm at Ho Chi Minh City, ⁵Pham Ngoc Thach Univ Med, ⁶Natl Ctr Neurol Psychiat, ⁷Jichi Med Univ, ⁸Tokushima Bunri Univ, ⁹Nagoya Univ Grad Sch Med, ¹⁰Tokyo Univ Pharm Life Sci): Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. *J Exp Med* 219: e20202304, 2022.

Nakanishi K¹, Higashi K², Toida T³, Asai M (Ctrl Hosp, ²Tokyo Univ Sci, ³Chiba Univ): Characterization of chondroitin sulfate in stem cells derived from umbilical cord blood in rats. *PLoS One* 17: e0262854, 2022.

Matsumoto H¹, Scicluna BP¹, Jim KK¹, Falahi F¹, Qin W¹, Gurkan B¹, Malmstrom E¹, Meijer MT¹, Butler JM¹, Khan HN¹, Takagi T, Ishii S², Schultz MJ¹, van de Beek D¹, de Vos AF¹, van 't Veer C¹, van der Poll T¹ (Univ of Amsterdam, ²RIKEN): HIVEP1 is a negative regulator of NF- κ B that inhibits systemic inflammation in sepsis. *Front Immunol* 12: 744358, 2021.

Adachi J¹, Aoki Y¹, Tatematsu T¹, Goto H¹, Nakayama A, Nishiyama T², Takahashi K³, Sana M⁴, Ota A⁵, Machida J⁵, Nagao T¹, Tokita Y. (Aichi Gakuin Univ, ²Nagoya City Univ, ³Kyoto Univ, ⁴Nagoya Orthodontic Clinic, ⁵Toyota Memorial Hosp):

Novel MSX1 frameshift mutation in a Japanese family with nonsyndromic oligodontia. *Hum Genome Var* 8: 29, 2021.

Goto H¹, Kimura M¹, Machida J², Ota A², Nakashima M³, Tsuchida N³, Adachi J¹, Aoki Y¹, Tatematsu T¹, Takahashi K⁴, Sana M⁵, Nakayama A, Suzuki S¹, Nagao T¹, Matsumoto N³, Tokita Y. (Aichi Gakuin Univ, ²Toyota Memorial Hosp, ³Yokohama City Univ, ⁴Kitano Hosp, ⁵Nagoya Orthodontic Clinic): A novel LRP6 variant in a Japanese family with oligodontia. *Hum Genome Var* 8: 30, 2021.

Fukushi D, Inaba M¹, Katoh K, Suzuki Y, Enokido Y, Nomura N, Tokita Y, Hayashi S, Mizuno S¹, Yamada K, Wakamatsu N²: (Ctrl Hosp, ²Takamatsu Municipal Hosp): R3HDM1 haploinsufficiency is associated with mild intellectual disability. *Am J Med Genet A* 185, 1776-1786, 2021.

学会発表

飯田真智子, 田中基樹, 浅井直也¹, 高橋雅英¹, 浅井真人 (名古屋大): Girdin knockout mice exhibit epilepsy accompanied by interneuron migration defect. 第44回日本神経科学大会 (Neuro2021) (Web開催) 2021. 7. 31.

高木 豪, 浅井真人: 精子 *de novo* 変異導入法による優性遺伝疾患モデルマウスの作製 第53回日本臨床分子形態学会学術集会 (Web開催) 2021. 10. 22-24.

Yoshizaki K, Tanaka M, Iida M: Self-mirror image temporally enhanced voluntary exercise in C57BL/6J female mice. 第44回日本神経科学大会 (Neuro2021) (Web開催) 2021. 7. 30.

Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Impaired social facilitation on voluntary exercise of BALB/cCrSlc mice, a proposed as an autism spectrum disorder model. 第53回日本臨床分子形態学会 (Web開催) 2021. 10. 22-24.

Yoshizaki K, Asai M, Hara A: High-fat diet enhances working memory in the Y-maze test in male C57BL/6J with less anxiety in the elevated plus maze test. 第79回日本栄養・食糧学会中部支部大会 (愛知) 2021. 11. 27.

吉崎嘉一: Voluntary exercise of C57BL/6J male mice was enhanced in the presence of both conspecific C57BL/6J and heterospecific BALB/cCrSlc male mice. 第3回CIBoG (Web開催) 2022. 2. 19.

講演など

浅井真人：内側側頭葉てんかんモデルマウスの病態
第54回日本てんかん学会(名古屋・オンライン・
招待) 2021. 9. 24.

その他の研究活動

学術集会主催

吉崎嘉一：第3回 藤田医大疾患モデル科学研究会 (中止)
庶務幹事

学術雑誌委員など

吉崎嘉一：「Frontiers in Behavioral Neuroscience」誌
Editorial Reviewer

教育活動

時田義人：愛知学院大学歯学部非常勤講師
2021. 4. 1. ～2022. 3. 31.
吉崎嘉一：仙台白百合女子大学健康栄養学科非常勤講師
2021. 12. 2.
吉崎嘉一：東京農業大学大学院非常勤講師
2021. 12. 14.

5. 障害システム研究部

研究の概況

乾 幸二

障害システム研究部は、木田、伊東、小林、ボルギルの4人からなる高次脳研究室と、長谷川の教育・福祉研究室の二室で構成されています。令和2年度末まで在籍した教育・福祉研究室の清野智子氏が別府溝部学園短期大学に転出し、教育・福祉研究室ポスドクは空席となっています。

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。聴覚誘発脳電位を用いた計測の健常人データが集まり、発達障害やてんかんの患者さんの計測を行っています。瞬目反射R1成分を用いたパラダイムもほぼ確立し、臨床応用を目指しています。また、様々な疾患の脳病態生理評価法の1つとして脳機能ネットワーク解析を進めています。解析システムの構築ならびに安静時脳活動の実データ解析を行い、脳ネットワーク特性の多次元動態の可視化に成功しました。感覚運動統合や多感覚統合を司る脳機能の非侵襲的計測にも取り組んでいます。筋電図・筋音図を用いた研究では、嚥下機能の計測・評価方法に加え、表情筋の機能に関する研究にも取り組んでいます。特に嚥下機能の評価は重度の身体障害をもつ方々の重要な問題の一つである誤嚥性肺炎の予防に繋がると考えています。加えて、全国重症心身障害児(者)施設およびその入所児(者)の実態調査も継続して行っています。乳幼児の視覚発達に関する心理学実験も継続しました。顔や身体からの他者認知の発達過程の解明を主眼に置いて研究を行っています。

教育・福祉研究室は、障害のある人の医療へのアクセシビリティ(利用しやすさ、アクセスのしやすさ)の向上に向けた研究、芸術分野への参画の現状やあり方に関する研究、家族支援に関する研究に引き続き取り組みました。新型コロナウイルス感染拡大の影響で、研究参加者獲得の基盤としてきた当センターでの医学臨床実習や、地域の子育て教室の一部中止等があり、また、報道されているような医療現場の負担増大を考慮して、医療関係者への新規の研究協力依頼を自粛する等、平時とは異なる研究活動となりました。

なお、これらの研究は、名古屋大学、三重大学、愛知医科大学、岐阜大学、中部療護センター、自然科学研究機構生理学研究所、早稲田大学、国立長寿医療研究センター、名古屋工業大学、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、中央大学、日本女子大学、国際医療福祉大学、テキサス大学ダラ

ス校、和歌山大学、社会福祉法人素王会アトリエ インカーブ、関西学院大学、中央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。また5人の客員研究員(三田、中村、幸、竹澤、清野)を受け入れました。

本年度は、文部科学省科学研究費19件(代表10件、分担9件)、厚生労働科学研究費1件(分担)および愛知県新あいち創造研究開発補助金による研究助成を受けました。

瞬目反射R1成分のプレパルス抑制

乾 幸二、バヤスガラン・ボルギル

プレパルス抑制は感覚運動閉門(Gating)を反映すると考えられており、通常音刺激による驚愕反射(瞬目)を用いて計測されます。統合失調症で減弱するので、この病気を理解する上で重要です。しかし、驚愕反射の回路そのものが明らかにされておらず、従って抑制減弱のメカニズムもほぼ全く解明されていません。私たちは、シナプス2個の単純な反射である刺激誘発瞬目R1成分を用いたプレパルス抑制のパラダイムを研究しています。驚愕反射プレパルス抑制と類似の時間経過で明瞭な抑制がみられ、類似機序による現象と考えられます。R1成分は単純な回路ですから、抑制部位や抑制のメカニズムも比較的容易に明らかにされると思われます。乏シナプス反射であるため応答は安定しており、臨床応用も可能と考えられます。

安静時脳機能ネットワークの評価

木田哲夫

近年、fMRIやPETを用いた研究で安静時脳活動の解析から脳の重要な大規模ネットワークが同定され、各種の発達障害や神経疾患との関連が報告されています。一方、脳波(EEG)や脳磁図(MEG)で計測した脳信号は時間、空間、周波数、位相などの諸次元において様々な情報を含み、これを最大限利用することで脳の様々な機能的特徴を調べることが可能です。また検査法としてもPETやfMRIより簡便です。そこでMEG/EEGを用い、安静時の脳の大規模ネットワークを評価する方法の開発に着手しました。主な解析法として、これまで課題関連脳活動に基づく脳の大規模ネットワークの評価に用いてきたグラフ理論解析を応用しました。今年度はこの解析を行うための基盤システムを立ち上げ、実データの解析を開始しました。その結果、媒介中心性で表わされるハブ領域を脳表に高解像度で描画する

ことができ、先行研究と比較してより局所化された脳マップを得ることができました。また脳活動量とネットワーク特性がともに周波数特異的な脳内分布を示すことがわかりました。今後、詳細な検証を進めていく予定です。

重症心身障害児(者)施設実態調査システム「個人チェックリスト新版【第二版】」の運用状況および集計プログラムの開発

伊東保志、三田勝己

日本重症心身障害福祉協会（以下、協会）は、全国公法人立の重症心身障害児（者）施設の入所者の実態を把握することを目的として、1978年度より「個人チェックリスト」による調査を開始した。その後幾つかの改訂を経て、2015年度からは電子化した「個人チェックリスト新版」を用いて調査を継続してきた。また、協会は、個人チェックリストとは別に、「超重症児者・準超重症児者実態調査」も実施してきたが、諸事情により継続が難しくなった。そこで、両調査を一体化した「個人チェックリスト・新版第Ⅱ版」（以下、第Ⅱ版）を新たに開発し、2020年度より第Ⅱ版による調査に移行した。なお、現在も第Ⅱ版による調査が継続中であり、本年度調査では協会に登録されている136施設中125施設（91.9%）から回答を得た。

また、本年度は上記調査により蓄積されたデータベースの活用を目的とした集計・支援プログラムを開発し、2022年度調査より利用できることとなった。今後の調査では、同プログラムによって各施設で集計した結果を提出していただき、協会ではその全施設集計を行うこととなる。なお、同プログラムの集計内容は、施設入所児者の数的変動や質的傾向の変化を把握することを目的とするものとした。すなわち、入所児者の年齢分布、主要病因分類、重症度状況（大島の分類、横地の分類、医療的ケアの状況、超・準超重症スコア）および処遇状況、新規入所者の入所経路と年齢分布、退所児者退所理由、および死亡時年齢分布である。我々は、このプログラムの活用により、各施設内でも本データベースの有効活用が可能になると考えている。

実験心理学的手法を用いた発達研究—乳児および児童を対象として

小林 恵

令和3年度は、乳児を対象として実験心理学的手法を用いた発達研究を行った。社会的コミュニケーション

や運動能力の基盤となる知覚・認知機能の発達過程の解明を目的とし、顔などの視覚刺激に対する乳児および児童の反応を注視行動や脳活動から検討するものである。令和3年度に行った研究の中から、以下2つの研究の進捗を報告する。

1) 乳児が遠方から近づく人物を認識する際の顔情報と身体情報の寄与を検討した。生後5~7ヶ月児に1名の人物が歩いて近づいてくる動画を学習させた後、学習した人物と新規の人物をモニタに対提示し、学習した人物を再認できるかテストした。対象の人物との距離に応じて顔・身体情報を使い分けられているかを検討するため、テストは、(1)人物が遠距離、または(2)人物が近距離の2条件を設けた。実験の結果、対象の人物が近くにいる場合では、乳児は主に顔情報を用いて人物を再認し、人物が遠くにいる場合では主に身体情報を用いて人物を再認していることが示された。

2) コロナ禍において乳児は、マスクをつけた顔・つけていない顔の両方を見て生活している。このような状況下に生まれた乳児は、マスクをつけた母親の顔を認識できるのか予備的検討を行った。母親顔と未知女性顔を対提示した際の母親顔への選好をマスク有り条件とマスク無し条件で検討した結果、両条件で母親顔を選好する傾向が示された。この結果は、マスクをつけた状態でも乳児は母親の顔を認識できる可能性を示唆する。

迷走刺激療法に伴う脳緩電位

バヤスガラン・ボルギル、伊東保志、乾 幸二

令和3年度は、迷走神経刺激療法（VNS）による脳緩電位の信号源推定に関する研究と、瞬目反射のR1成分を用いた新しいペア刺激パラダイムに関する研究を行いました。前者について報告します。電極埋め込みによるVNSを実施中の24人のてんかん患者のルーチン脳波検査データを用いて解析を行いました。検査中に発生したVNS部分の脳波を切り出して加算し、得られた緩電位加算波形の信号源を求めたところ、両側第一次体性感覚野と島皮質、内側前頭前皮質に推定されました。VNSの臨床効果によって患者を反応群と無反応群に分けた場合、これらの部位の活動は反応群に有意に多く認められました。したがってこれらの活動の少なくとも一部は、VNSによる発作抑制に関連するものと考えられます。近年VNSはうつ病や不安障害などにも効果があると報告されていますが、これらの脳活動がその効果に関与している可能性も考えられます。瞬目反射の研究は被検者を記録を終了し、データ解析を行っています。

重症心身障害児者施設の新型コロナウイルス感染症に因る面会制限とオンライン面会 三田勝己、赤滝久美¹、林 時仲²

重症心身障害児とは、改定児童福祉法第7条の2において、重度の知的障害と重度の肢体不自由が重複した18歳未満の児童と定義されている。成人に対しては行政上定義されていないが、児童と同じ医療福祉サービスが提供されている。ここでは成人を含めて「重症児者」と略称する。近年の新型コロナウイルス感染症は急激な拡大と世界的流行を引き起した。全国の重症児者施設では対面面会が制限され、その対策としてオンライン面会が始まった。本研究は、その実施状況を明らかにするため、全国135の公法人立重症児者施設にアンケート調査を行った。その結果、オンライン面会は自宅のみならず施設でも行われ、自宅と施設を任意選択できる施設もあった。面会開催日は平日あるいは毎日が64%の施設で設定され、開催時間は2時間以下が56%と半数余を占めた。面会実施時間は15分以下が約80%であった。通話アプリは多くの施設がLINEあるいはZoomを使用した。利用割合は8割余の施設で入所者の30%以下であった。本調査はオンライン面会の有用性と課題を6つの側面から評価することができた。また、オンライン面会が新型コロナウイルス感染症に因る一過性の対策に止まることなく、対面面会とセットとして整備され、日常的に利用されることが期待された。

¹大阪電通大、²北海道療育園

視空間認知障害のつまづきが疾患横断的に語彙獲得に与える影響:脳室周囲白質軟化症、自閉症スペクトラム、ウィリアムズ症候群を持つ児の比較検討 中村みほ

我々はウィリアムズ症候群の児を対象に視空間認知障害とその他の症状の関連を検討する研究を長年にわたり実施してきた。近年は、視空間認知障害が、空間や時間にかかわる語彙の発達に原因のいかんにかかわらず疾患横断的に影響を及ぼしうるか否かについて注目している。今年度は脳室周囲白質軟化症を持つ児における視空間認知障害の症状の確認と語彙発達(視空間認知障害を持つ場合に、位置と場所を表す語や時間を表す語の獲得が遅れるか否か)をウィリアムズ症候群を持つ児、自閉症スペクトラムを持つ児と比較検討することを研究立案し、実施を試みてきた。

しかし、残念ながら、提携した医療機関での脳室周囲白質軟化症を持つ児の受診が少なく、現状では自閉

症スペクトラム、ウィリアムズ症候群の児についてのデータ収集を行っている。また、COVID-19の流行の影響などから受診の機会をより少なくしたいと考える方が多く、データ収集の機会も想定より少なくなっている。そのため、残念ながら当初の計画よりも進捗が遅れているのが実情である。

一方、当初のテーマ以外について自閉症スペクトラムやウィリアムズ症候群を持つ児についての疾患特性に関するデータ収集(視空間認知障害と歩容の関連、心の理論の発達との関連など)を臨床場面に合わせて実施を試みデータ収集中である。

愛知県医療的ケア児者実態調査 長谷川桜子、三浦清邦¹

医療的ケア児、すなわち日常生活及び社会生活を営むために恒常的に医療的ケアを受けることが不可欠である児童の増加を受け「医療的ケア児及びその家族に対する支援に関する法律」が令和3年6月に成立し、支援の充実が急がれている。愛知県はこれに先立ち、令和元年に40歳未満の医療的ケア児者を対象とした実態調査を行っており、我々も協力者として参加した。本県で日本小児在宅医療支援研究会が開催されるのを機に、結果の一部を再整理して以下の報告を行った。

- 1) 本県における在宅の40歳未満の医療的ケア児者1,936人を把握できた。人工呼吸器使用者は456人だった。人口1万人あたりの人数を18歳未満と18歳以上で比較すると、医療的ケア児者、人工呼吸器使用者ともに、若年層である18歳未満が多かった。
- 2) 運動機能は、重症心身障害に相当する「寝たきり」「坐位まで」があわせて70.92%を占めたが、歩行可能な人も19.42%いた。走れる人は、18歳以上では2.39%だが18歳未満では11.86%あり、県内の医療的ケア児の10人に1人は走れることがわかった。
- 3) 現在は利用していないが1~2年のうちに「短期入院・レスパイト入院」や「短期入所」を利用したい人のうち、半数以上が利用にかかる費用が高いことを理由に利用を見送っていた。

令和3年の報酬改定で、障害福祉サービスとしての医療機関での短期入所の対象が拡大され、また支援法の施行により、医療的ケア児支援センター設置等の相談体制の充実も図られつつある。今後、支援策の充実を必要な人たちに伝えていけるか、実際に活用されるか等を注視し検証していく必要がある。なお、本調査の報告書は愛知県のウェブページで閲覧可能である。

¹中央病院

青年期の発達障害児地域育児支援:乳幼児期からのピア・グループサポートの追跡研究
幸 順子

本研究は、子どもが乳幼児期から青年期に至るまでの長期に渡る保護者によるピア・グループサポートの対話の記録・分析を行い、社会に参入する10代後半以降の発達障害児の子育て及び子どもの自立の課題と保護者支援のニーズ、母親同士のピア・サポートおよび保育士・臨床心理士等専門家によるサポートと開かれた対話の役割を明らかにすることを目的としている。

K市主催の子育て教室(2003年より継続)と教室の元参加者により立ち上げられた自主サークル(2010年より継続)における保護者のピア・グループサポート実践に追跡的に参加し支援すると共に、グループにおける対話を記録した。

ピア・グループサポートの対話記録の分析より明らかになった10代終わりの発達障害児の子育てにおける主要な関心事は、進学と就労(就労に向けた診断・障害手帳の取得含む)、(親からの)精神のおよび生活上の自立、趣味・関心事、アルバイトなどであった。

青年期になってからの診断や障害手帳取得の話題に関して、改めてそれらを取得する目的や意義についてグループ全体で意見を交わすことにより、現実の社会生活上の必要に応じて取得されるべきであること(子どもの特質を理解した上でのサポートが可能な環境が整っているならば、必ずしも取得は必須ではない場合もあることも含む)について掘り下げた理解を共有することが可能となった。より自由で率直になれる対話環境が、グループにより深い洞察や気づきをもたらす可能性があることが示唆された。

本研究はJSPS科研費JP19K02945の助成を受けた。

研究業績

著書・総説

- 木田哲夫: 注意の脳波・脳磁図研究. 特集「神経生理学的アプローチによる心理学研究」*臨床神経生理学* 49: 176-178, 2021.
- 三田勝己: 新型コロナウイルス感染症とオンライン面会. *北の療育* 259・260: 53-55, 2021.
- 伊東保志: 筋音図・筋音計. 江藤正俊, 大城理, 岡山慶太, 他(編), *生体医工学ウェブ辞典* 1: 151-158, 2022.
- 中村みほ: Williams症候群. *Clin Neurosci* 40: 104-107, 2022.

木田哲夫: 身体活動に対する脳の適応的柔軟性. *日本運動生理学雑誌* 29: 1-10, 2022.

原著論文

- Watanabe T¹, Motomura E¹, Kawano Y¹, Fujii S¹, Hakumoto Y¹, Morimoto M¹, Nakatani K¹, Okada M¹, Inui K (Mie Univ): Electrical field distribution of Change-N1 and its prepulse inhibition. *Neurosci Lett* 751: 135804, 2021.
- Tanaka S¹, Gomez-Tames J¹, Inui K, Ueno S¹, Hirata A¹, Wasaka T¹ (Nagoya Inst Tech): Synaptic Effect of A δ -fibers by Pulse-Train Electrical Stimulation. *Front Neurosci* 15: 643448, 2021.
- Wasaka T¹, Kida T, Kakigi R² (Nagoya Inst Tech, ²NIPS): Dexterous manual movement facilitates information processing in the primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 54: 4638-4648, 2021.
- Kinukawa TA¹, Inui K, Taniguchi T¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Nishiwaki K¹, Kakigi R⁴ (Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ ³Gifu Univ, ⁴NIPS): Conditioned pain modulation: comparison of the effects on nociceptive and non-nociceptive blink reflex. *Neuroscience* 468: 165-175, 2021.
- Fujii S¹, Motomura E¹, Inui K, Watanabe T¹, Hakumoto Y¹, Higuchi K¹, Kawano M¹, Nakatani K¹, Okada M¹ (Mie Univ): Weaker prepulse exerts stronger suppression of a change-detecting neural circuit. *Neurosci Res* 170: 195-200, 2021.
- Kawano Y¹, Motomura E¹, Inui K, Okada M¹ (Mie Univ): Effects of magnitude of leading stimulus on prepulse inhibition of auditory evoked cerebral responses: an exploratory study. *Life* 11: 1024, 2021.
- Kobayashi M, Kanazawa S¹, Yamaguchi M K², O' Toole A J³ (Japan Women's Univ, ²Chuo Univ, ³Univ of Texas Dallas): Cortical processing of dynamic bodies in the superior occipito-temporal regions of the infants' brain: Difference from dynamic faces and inversion effect. *NeuroImage* 244: 118598, 2021.
- 三田勝己, 赤滝久美¹, 林 時仲² (大阪電通大, ²北海道療育園): 新型コロナウイルス感染症に因る面会制限とオンライン面会. *日本重症心身障害学会誌* 46 (3): 393-399, 2021.

竹澤大史¹, 成瀬朋子², 小松則登², 加藤智浩², 小崎祐美子³, 長谷川桜子, 吉川 徹¹(¹和歌山大, ²中央病院, ³療育支援センター): 自閉症スペクトラム障害のある幼児の養育者を対象とした心理教育プログラムの効果. *臨床発達心理実践研究* 16: 109-118, 2021.

Sugiyama S¹, Taniguchi T², Kinukawa T², Takeuchi N³, Ohi K¹, Shioiri T¹, Nishihara M², Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): Suppression of low-frequency gamma oscillations by activation of 40-Hz oscillation. *Cereb Cortex* 32: 2785-2796, 2022.

Takeuchi N¹, Fujita K¹, Taniguchi T², Kinukawa T², Sugiyama S³, Kanemoto K¹, Nishihara M¹, Inui K (¹Aichi Med Univ, ²Nagoya Univ, ³Gifu Univ): Mechanisms of long-latency paired pulse suppression: MEG study. *Brain Topogr* 35: 241-250, 2022.

Taniguchi T¹, Kinukawa TA¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Nishiwaki K¹, Inui K (¹Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ, ³Gifu Univ): A minimally invasive method for observing wind-up of flexion reflex in humans: comparison of electrical and magnetic stimulation. *Front Neurosci* 16: 837340, 2022.

その他の印刷物

小林 恵: 書評『石津智大著 神経美学 美と芸術の脳科学. 共立出版, 2019年』. *基礎心理学研究* 40: 54-55, 2021.

学会発表

長谷川桜子, 三浦清邦¹ (¹中央病院): 令和元年度愛知県医療的ケア児者実態調査. 第10回日本小児在宅医療支援研究会 (名古屋&ウェブのハイブリッド開催) 2021. 9. 5.

水谷笙吾¹, ラシド・イサム¹, ゴメス・タメス・ホセ¹, 和坂俊昭², 木田哲夫, 平田晃正¹ (¹名古屋工大): Segmentation-free 頭部モデルを用いた脳波源の分布推定に関する数値的・実験的評価. 2021年電子情報通信学会ソサイエティ大会 (ウェブ開催) 2021. 9. 14.

小林 恵: 乳児はカリカチュアから母親顔を認識できるか. 第26回日本顔学会大会 (フォーラム顔学 2021) (ウェブ開催) 2021. 9. 19.

小林 恵, O' Toole Alice J¹, 金沢 創¹, 山口真美³

(¹テキサス大ダラス校, ²日本女子大, ³中央大): 身体処理の神経基盤の初期発達: 顔処理との比較と倒立効果. 日本基礎心理学会第40回大会 (ウェブ開催) 2021. 12. 4.

大田 緑¹, 三田勝己, 吉田奈緒¹, 赤滝久美², 太田洋一¹, 林 時伸³, 棚橋祐典¹, 国枝保幸¹ (¹市立稚内病院, ²大阪電通大, ³北海道療育園): 重症心身障害児(者)の在宅生活を支えるICT(情報通信技術)活用—オンライン読み聞かせの会の実践. 第46回日本重症心身障害学会学術集会, (誌上&ウェブ開催) 2021. 12. 11.

河野修大¹, 元村英史¹, 白本裕平¹, 渡邊孝康¹, 乾幸二, 岡田元宏¹ (¹三重大): 変化関連脳活動のプレパルス抑制: プレパルス刺激の音圧変化量との関連. 第51回臨床神経生理学学会 (仙台&ウェブのハイブリッド開催) 2021. 12. 18.

水谷笙吾¹, ラシド・イサム¹, ゴメス・タメス・ホセ¹, 和坂俊昭², 木田哲夫, 平田晃正¹ (¹名古屋工大): リアル頭部モデルを用いたリードフィールド行列の導出と脳活動の分布推定に関する数値的・実験的評価. 電子情報通信学会エレクトロシミュレーション研究会 (ウェブ開催) 2022. 1. 28.

水谷笙吾¹, ゴメス・タメス・ホセ¹, 和坂俊昭², 木田哲夫, 平田晃正¹ (¹名古屋工大): リアル人体頭部モデルを用いた体性感覚反応に対する脳波源の分布推定に関する数値的・実験的評価. 2022年電子情報通信学会総合大会 (ウェブ開催) 2022. 3. 15.

講演など

Kobayashi M: The neural responses to bodies and faces in motion in infants' brain investigated by fNIRS. 日本赤ちゃん学会第21回学術集会 (virtual) 2021. 6. 12.

絹川友章¹, 乾幸二, 西原真理², 西脇公俊¹, 柿木隆介³ (¹名古屋大, ²愛知医大, ³生理研): 瞬目反射を用いたCPM (conditioned pain modulation) の検討 (シンポジウム2 招待講演). 第43回日本疼痛学会 (ウェブ開催) 2021. 12. 10.

三田勝己, 赤滝久美¹, 林 時伸² (¹大阪電通大, ²北海道療育園): 基調講演指定発言 ICTの活用: オンライン面会. 第46回日本重症心身障害学会学術集会 (誌上&ウェブ開催) 2021. 12. 10.

西原真理¹, 絹川友章², 谷口智哉², 藤田雄輝¹, 神谷妙子¹, 柴田由加¹, 竹内伸行³, 杉山俊介⁴, 藤田貢平¹, 乾幸二, 牛田享宏¹ (¹愛知医大, ²名古屋大, ³岡崎市民病院, ⁴岐阜大): 慢性疼痛の臨床応用に向けた生理学的評価の意義 (シンポジウム

10 招待講演) . 第 51 回日本臨床神経生理学会学術
大会 (仙台&ウェブのハイブリッド開催)
2021. 12. 16.

その他の研究活動

特許

国際特許

大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法
及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法.
鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木
隆介 シンガポール (2021年5月24日査定)
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 中国 ZL201680035466. 2 (2021年6月11
日登録)

学会委員など

木田哲夫: 日本生体磁気学会 理事・評議員・広報機関
誌編集委員会副委員長
木田哲夫: 日本運動生理学会 理事・評議員・編集委員
木田哲夫: 日本体力医学会 評議員・庶務委員長・総務
委員・編集委員
木田哲夫: 日本生理学会 評議員
木田哲夫: 日本臨床神経生理学会 代議員
小林 恵: 日本基礎心理学会若手研究者特別委員会

学術雑誌委員など

木田哲夫: 「Brain Topography」誌 編集委員
木田哲夫: 「Frontiers in Human Neuroscience」誌
Cognitive Neuroscience Section 編集委員
木田哲夫: 「Frontiers in Human Neuroscience」誌
Brain Imaging and Stimulation Section
編集委員
木田哲夫: 「The Journal of Physical Fitness and
Sports Medicine」誌 編集委員
木田哲夫: 「体力科学」誌 編集委員
木田哲夫: 「Advances in Exercise and Sports Phys-
iology」誌 編集委員
木田哲夫: 「日本運動生理学雑誌」誌 編集委員

地域活動

幸 順子: 春日井市主催子育て教室講師
2021. 4. 1. ~2022. 3. 31.

幸 順子: 自主サークル「にじいろキッズ」親の会講
師 (春日井) 2021. 4. 1. ~2022. 3. 31.
長谷川桜子: 中央病院看護部倫理審査委員会外部委員
2021. 4. 1. ~2022. 3. 31.
小林 恵: 一般社団法人チャイルドライフ 2021年度ベ
ルテール教育セミナー講師 (ウェブ開催)
2021. 7. 8.
乾 幸二: 令和3年度愛知県医療療育総合センター県
民講座講師 (動画配信) 2022. 1. 22. ~2. 22.

TV出演

伊東保志: がってん! 「筋力★血圧★中性脂肪 日常の
“逆” にひそむ驚き健康パワー」. NHK 総合, 2021 年
7月7日放送.

教育活動

木田哲夫: 形態機能学 (岡崎市立看護専門学校)
2021. 4. 1. ~10. 31.
伊東保志: 計測工学 (中部大学生命健康科学部)
2021. 9. 20. ~2022. 3. 31.
伊東保志: 基礎工学実習 (中部大学生命健康科学部)
2021. 9. 20. ~2022. 3. 31.
小林 恵: 障害者・障害児心理学/障害児心理学 (中
央大学文学部) 2021. 10. 1. ~2022. 3. 31.
小林 恵: 障害者・障害児心理学I (日本女子大学人間
社会学部) 2021. 10. 1. ~2022. 3. 31.

Ⅲ 研究企画調整科

永田 浩一

研究企画調整科科长は、前年度に引き続き分子病態研究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、実験動物、RI、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。実験動物管理担当には正規職員 2 名が配属され、運営の一部は外部委託となった。また、文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した 3 名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度の企画調整業務は引き続き森下理香が担当し、江口千香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：物品購入問い合わせ、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。

本年度も、新センターへの移行に伴う業務の変化に加え、新型コロナウイルス感染拡大の影響も大きかったが、職員の尽力により無事に完遂することができた。

実験動物管理・運営業務

獣医師である桑村悠季、石黒智己が中心となり実験動物の飼育管理業務を担当した。今年度から、飼育管理業務の一部を株式会社ケー・エー・シーに委託し、責任者である小林淳也氏をはじめ 4 名のケー・エー・シー社員を加えた 6 名体制で飼育管理業務を遂行した。今年度も引き続き、本実験動物施設において SPF 環境下での動物実験や飼育を行った。年度末での飼育頭数

は、マウス 1479 頭、ラット 48 頭となっている。また、令和三年度の実験用動物の導入数は、マウス 1009 頭、ラット 68 頭であった。利用者への講習会を実施するとともに、限られた予算の中で合理的な運営と工夫に努めた。微生物モニタリングを行い、本実験動物施設では既定微生物による汚染が無く SPF 環境が維持されていることが確認された。令和 4 年 3 月 8 日 (火) には、実験動物施設利用者 26 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。また、過酢酸を使用した実験室内の滅菌法を確立し、この滅菌法を用いて、実験室内に対応する飼育室の変更を行った。

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、法令に基づいて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) 令和 3 年 9 月に放射性廃棄物の日本アイソトープ協会への引き渡しを行った。3) 令和 4 年 3 月に放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。

図書室管理・運営業務

図書室の業務は、医療療育総合センターの発足に伴う組織再編により平成 31 年 3 月からは運用部企画事業課の分掌となっており、令和 3 年度は、同課に所属する職員の鋤柄秀幸と金久以保が事務を担当した。

図書室では、資料の受入と整理、管理と提供、文献に関する情報の収集や提供、電子ジャーナルの管理、文献複写事務等の業務を行っている。

令和 3 年度は、備品図書 112 冊 (単行書 15、製本雑誌 97) と消耗品図書 16 冊 (単行書 16) を受け入れた。図書と製本雑誌を合わせた所蔵冊数は、令和 4 年 3 月末現在で約 3 万 9 千冊 (消耗品図書を含む) である。

当室では、従来から研究所職員や中央病院医局職員から雑誌の譲渡を受けているが、令和 3 年度においては新たに中央病院心理臨床室および看護部からも経年雑誌の譲渡を受けた。また、療育支援センターからは全国重心施設に関する資料の提供を受けた。

文献情報の収集や検索には、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、重要な情報源となっている。また、インターネット上に論文の本文が公開掲載されているケースも増えてきており、未所蔵文献を入手する方法のひとつとなっている。

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」や国立国会図書館が提供する「NDLオンライン」の遠隔複写サービスを利用するなどして、年間90件余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。

IV 委員会活動

A 特別委員会

予算委員会

委員長 川口禎晴
委員 伊東秀記、木田哲夫、福士大輔、
田中基樹

本委員会は、研究所の予算に関することを取り扱う。本年度も川口委員が委員長となり、河内委員の代わりに福士委員が加わった。この体制のもと、令和2年度の決算及び令和3年度の予算案を作成し、運営委員会承認を得た。

動物委員会から要求された実験動物施設の運営にかかる需用費については、昨年度にならい施設を利用する4部門が搬出することとして調整を行った。

本年度もコロナ禍による人の移動が制限されたことにより、所員の出張が減り、また講師の招聘が無くなったため、旅費や報償費の大幅な執行残となった。また、県民講座が中止となったため、企画に配分された使用賃借料はソフトウェア(ライセンス)の購入に充てた。

例年通り10月には次年度の役務費について各委員会から要求を募り、査定を実施した。効率の良い予算の執行のために、年度末に向けて各部門や委員会に予算執行残の照会をかけて、備品費の執行残については、全て図書購入費として調整した。

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、林 深、
榎戸 靖、伊東秀記

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。令和3年度は計7回の委員会を開催し、障害システム研究部室長ないしは研究員候補者選考、同リサーチレジデント候補者選考を行った。前者は最終候補者として選考された応募者はなく、次年度以降に再選考を行うこととした。後者は最終候補者が決定されたが、本人からの辞退のために、やは

り採用には至らなかった。

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、林 深、
伊東秀記、榎戸 靖

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使途に関する審議を行っている。本年度も研究所業務に必要な支出について審議・決定した。また、臨床研究室(北・南)の使用許可の決定も行なった。

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. 令和2年度初度備品予算要求の方針に関して
3. 間接経費により支出が認められた主な経費：
動物舎における胚操作関連備品および消耗品費、蒸留水装置の管理に関わる費用、ステレオタキシク装置付属部品、配属助手の人件費など。

共同研究委員会

委員長 田畑秀典
委員 伊東保志、鈴木康予、稲村直子、高木 豪

本委員会は、所内セミナーおよび共同セミナーの開催、県民講座の当日の会場運営、共同研究の受け入れ業務を担当するが、昨年度に引き続きCOVID-19感染症対策により、多くの活動が制限された。共同セミナーはパンデミック下の移動、集会の制限により開催されなかった。所内セミナーは感染防止策を徹底し、3月3日、4日に講堂で通常開催した。今回からは所属部門長の判断で必要と認めた共同研究者の口演も行われた。県民講座はオンライン開催となり、会場運営の業務は要請されなかった。本年度の共同研究申し込みは12件、研修申し込みは0件であった。

記録広報委員会

委員長 長谷川桜子
委員 福士大輔、深田斉秀、時田義人、
野田万理子、森下理香

研究活動の記録および広報に関することを取扱う委員会である。例年と同様に、研究所年報の編集、発行、送付、ならびに業績集の作成を行った。研究所ウェブサイト掲載内容の管理も担当した。また、医療療育総合センター広報誌「そよ風通信」について、研究所担当ページの記事内容選定や執筆依頼、原稿収集等を行うとともに、医療療育総合センターの広報委員会に委員として派遣された1名が、編集委員として企画・発行に参画した。この他、企画が毎月行う議会参考資料等として保管するための所員の研究業績等の調査に、各研究部の委員が取りまとめ役として協力した。また今年度は「発達障害研究所委員会規約」の改定に際し、実状との齟齬が回避されるよう、内規改正委員会に条文案の変更要請を行った。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 松木 亨
委員 加藤君子、野田万理子、小林 恵、
田中基樹、鋤柄秀幸

例年通り購入雑誌の選定と購入図書の選定を行うとともに、電子ジャーナルの契約等を行った。

安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 山田憲一郎、川口禎晴、飯田真智子

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、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、飯田真智子、
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。施設管理関連では、放射性有機液体廃棄物を日本アイソトープ協会へ引き渡した。また、床表面シートの不具合箇所を修繕した。機器管理関連では、遠心機、オートクレーブ、冷凍冷蔵庫等を更新した。

生理工作委員会

委員長 小林 恵
委員 吉崎嘉一、加藤君子

例年同様、当委員会管理下の生理工作室（地階）の管理運営を行った。令和三年度は物品整理に留まったが、経年劣化した消耗品も見受けられるため使用者の要望に従って徐々に刷新を考えたい。また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 福士大輔
委員 深田斉秀、浜田奈々子、伊東保志、
高木 豪、森下理香

本委員会は、研究所内のネットワーク環境の維持管理業務を担っている。例年同様に、研究所のインターネットプロバイダー契約、ホスティング契約及び、所内 LAN の管理、研究所員のメールアドレスの管理を行った。

臨床施設委員会

委員長 乾 幸二
委員 山田憲一郎、伊東秀記、川口禎晴、
時田義人

プレイルーム、行動実験室、面接室、電気工作室および臨床生理検査室の管理・運営を行った。

生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一
委員 鈴木康予、稲村直子、飯田真智子

新研究棟に新規導入した機器、あるいは移設した機器の管理を行った。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。今後の実験用機材の導入を視野に入れ、使用されていない機材の廃棄処分を進める必要がある。

組織培養委員会

委員長 松木 亨
委員 加藤君子、西條琢真、高木 豪

共通培養室1および2の管理・運営を行った。

組織形態委員会

委員長 鈴木康予

委員 稲村直子、高木 豪、西條琢真

例年通り研究所の蛍光顕微鏡室（共通）に設置された正立蛍光顕微鏡、切片作成室（共通）に設置されたクライオスタットの保守を行っている。本年度は正立蛍光顕微鏡の水銀ランプの購入と交換を行った。また、蛍光顕微鏡システム サイドジェネティックス・ワークステーション（ライカマイクロシステムズ）が東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学教室より寄贈され、組織形態委員会の管理となり、蛍光顕微鏡室（共通）に設置した。切片作成室（共通）、蛍光顕微鏡室（共通）の管理も併せて行った。

動物委員会

委員長 山田憲一郎

委員 浅井真人、川口禎晴、浜田奈々子

今年度も、SPF 環境下での実験動物の飼育・実験を行った。実験動物の導入数は、マウス、ラット合わせて1077頭数、ウサギは0であった。令和4年3月8日（火）に、動物慰霊祭を執り行った。

今年度の動物委員会では、飼育室に紐付けされている実験室以外の機器を使用する実験について、その実験内容と使用する機器、時期と期間などを所員に対してアンケート調査を行い、現状把握を行なった。引き続き、方針や運用ルールの議論を進める。

令和3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	1270	1284	1356	1282	1383	1329	1415	1461	1376	1412	1326	1479
ラット	51	48	38	37	37	36	38	30	28	40	45	48
ウサギ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

令和3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	275	34	0
頭数	1009	68	0

実験動物(動物委員会)

マウス(近交系)

C57BL/6CrSlc, C57BL/6JJe1, C57BL/6JJmsSlc, Slc:ICR

マウス(遺伝子改変)

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
B6;129- <i>Zfhx1a</i> ^{tm1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1)部分欠失
B6;129- <i>Zfhx1a</i> ^{tm2Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1)
B6;129- <i>Zfhx1b</i> ^{tm1.1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F15	<i>Zfhx1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>fllox</i> マウス
B6; <i>Zfhx1a</i> ^{tm1.1Yhi}	Idr	2014	F3	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1) <i>fllox</i> マウス

ラット

Slc:SD, Slc:Wistar

C 管理委員会

組換え DNA 実験安全委員会

委員長 林 深

委員 伊東秀記（安全主任者）、松木 亨、高木 豪、小林 恵、森下理香、饗場弘二（名古屋大学名誉教授）

年度当初の委員会では、6 件の組換え DNA 実験計画書が提出され、全て承認された。また、年度途中において 4 件の変更申請が提出され、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。

動物実験委員会

委員長 永田浩一

委員 吉崎嘉一、福士大輔、木田哲夫

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、新規 4 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、本研究所動物実験施設の小林淳也氏と吉崎嘉一研究員を講師として令和 3 年 11 月 24 日に開催した。

RI 安全管理小委員会

委員長 永田浩一

委員 江田志磨（専任 RI 取扱主任者）、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。令和 2 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 鈴木康予、江田志磨、森下理香

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。令和 3 年度も管理下にある物質（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、田畑秀典、川口禎晴

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。

令和 3 年度は 1 件の特許出願、及び 1 件の実施許諾契約の要望があり、当審議委員会を 2 回開催した。これにより当研究所の特許出願件数は 6 件となった。ただし年度内には特許登録されておらず、保有件数は 0 件のままである。

利益相反委員会

委員長 乾 幸二

委員 川口禎晴、田畑秀典、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。令和3年度は7件の申請を受け審査を行い承認した。

愛知県医療療育総合センター倫理審査委員会

委員長 乾 幸二

委員 浅井真人（以上研究所）、中西圭子、丸山幸一、水野智恵子（以上中央病院）、臼井弘明（運用部）、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。令和2年度より、中央病院と研究所の全ての申請について本委員会の予備審査および本審査委員会で審議されるようになった。令和2年度は25件の申請があり、審査会を5回開催した。審査の結果25件を承認した。

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「研究活動の不正行為への対応のガイドラインについて」及び「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン（実施基準）」に従って定められた研究所の「研究倫理綱領」、「研究活動の不正行為に関する取扱規程」、「研究費の不正使用に関する取扱規程」、「公正研究委員会規程」に基づき、平成19年から設置された。令和3年度は、「研究費の不正使用に関する取扱規程」に定める防止計画推進部署となり、不正防止計画、コンプライアンス教育、啓発活動等の不正防止対策を計画・実施した。また、新型コロナウイルス感染予防の観点からレクチャー形式ではなく、資料を配布して公正研究に関する講習を行った。不正行為の疑義は報告されず、調査活動等は行われなかった。

V 研究交流

客員研究員

1. 飯尾 明生 (バイオゲート株式会社)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(細胞病態)
2. 青木 義彦 (愛知学院大学)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害モデル)
3. 足立 潤哉 (愛知学院大学)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害モデル)
4. 立松 忠 (愛知学院大学)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害モデル)
5. 竹澤 大史 (和歌山大学)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
6. 中村 みほ (岡崎市こども発達センター)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
7. 清野 智子 (別府溝部学園短期大学)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
8. 三田 勝己	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
9. 幸 順子	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
10. 山田 裕一	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
11. 安藤 久實 (西三河福祉相談センター 児童専門監)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(細胞病態)
12. 佐野 泰斗 (トヨタ記念病院)	R3. 7. 5. ~R4. 3. 31.	(障害モデル)
13. 宮原 弘明 (愛知医科大学)	R3. 12. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)

非常勤研究員

1. 水野 誠司 (同 小児内科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
2. 山田 桂太郎 (同 小児神経科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
3. 丸山 幸一 (同 小児神経科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
4. 倉橋 直子 (同 小児神経科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
5. 飯尾 賢治 (同 小児外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
6. 加藤 純爾 (同 小児外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
7. 新美 教弘 (同 小児外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
8. 田中 修一 (同 小児外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
9. 毛利 純子 (同 小児外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
10. 吉川 徹 (同 児童精神科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
11. 鈴木 善統 (同 児童精神科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
12. 小野 真樹 (同 小児心療科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
13. 伊藤 弘紀 (同 整形外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(分子病態)
14. 野上 健 (同 整形外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(分子病態)
15. 長坂 昌登 (同 脳神経外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害モデル)
16. 加藤 篤 (同 歯科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(細胞病態)
17. 稲葉 美枝 (同 小児内科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)
18. 中西 圭子 (同 総合診療科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害モデル)
19. 門野 泉 (同 整形外科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(障害システム)
20. 大萱 俊介 (同 小児神経科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(細胞病態)
21. 上原 朋子 (同 遺伝診療科)	R3. 4. 1. ~R4. 3. 31.	(遺伝子医療)

共同セミナー

令和3年度発達障害研究所・共同セミナーは新型コロナウイルス感染症対策として中止された。

所内セミナー

第1日目 令和4年3月3日(水)

所長あいさつ(09:10~09:15)

分子病態研究部(09:15~11:35)

1. 永田 浩一 部門の概況と外部共同研究の進捗状況について
2. 田畑 秀典 アストロサイト発生機構の環境要因による攪乱と発達障害との関連
3. 伊東 秀記 発達障害関連低分子量Gタンパク質ARFの機能解析
4. 野田万理子 大脳発達期における神経成長関連蛋白質GAP43の役割
5. 浜田奈々子 小頭症/Seckel症候群の原因遺伝子CEP152の病態形成機構の解明
6. 西條 琢真 転写制御因子DEAF1のマウス大脳皮質発達期における機能の解析
7. 西川 将司 小頭症責任分子PLEKHG2の大脳形成における生理機能と病態形成機構の解明

休憩(11:35~13:00)

遺伝子医療研究部(13:00~14:40)

1. 林 深 部門概況と遺伝性疾患モデルマウス作製の試み
2. 福士 大輔 神経突起の伸長に關与する知的障害の原因遺伝子R3HDM1
3. 加藤 君子 疾患モデルiPS細胞を用いたX連鎖性疾患の病態発症機序の解明
4. 鈴木 康子 iGONAD法によって作製したスプライシング異常モデルマウスの解析
5. 山田憲一郎 知的障害症例で同定されたTBX1ミスセンス変異は、病因となる異常なのか

休憩(14:40~14:50)

障害モデル研究部(14:50~16:50)

1. 浅井 真人 部門概況、てんかん原理研究の進捗
2. 飯田真智子 抑制ニューロン欠損をともなうGirdin KOマウスでのてんかん病態
3. 田中 基樹 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおけるプロゲステロン受容体アゴニストnestoroneによる脳保護作用
4. 吉崎 嘉一 Voluntary exercise C57BL/6J male mice was enhanced in the presence of both conspecific C57BL/6J and heterospecific BALB/cCrSlc male mice
5. 高木 豪 知的障害責任遺伝子Zeb2の神経活動依存的な役割
6. 時田 義人 WNT/BMPアンタゴニストUSAG1の培養神経細胞への効果

第2日目 令和4年3月4日(金)

障害システム研究部(09:30~11:30)

1. 乾 幸二 瞬目反射R1成分のプレパルス抑制
2. 木田 哲夫 安静時脳磁場データを用いた脳機能ネットワーク解析
3. 伊東 保志 重症心身障害児(者)施設実態調査システム新版(第II版)の開発
4. 小林 恵 乳幼児における他者認知の発達過程の検討
5. BAYASGALAN BORGIL 加速度計を用いた瞬目反射の計測及び迷走神経刺激由来徐波の信号源について

6. 長谷川桜子 障害のある人による芸術活動を扱った新聞記事の計量テキスト分析

休憩 (11:30~13:00)

細胞病態研究部 (13:00~15:40)

1. 中山 敦雄 細胞病態研究部の今年度の研究の現状
2. 松木 亨 脳形成時におけるアクチンダイナミクス制御
3. 飯尾 明生 ヒト iPS 細胞を用いた NLGN4X エピゲノム解析
4. 川口 禎晴 パーキンソン病病因分子 LRRK2 のニコチンアミドによる活性阻害について
5. 深田 斉秀 セロトニン神経細胞のストレス応答性とうつ症状について
6. 榎戸 靖 ライゾーム病のオリゴデンドロサイトで見つかった新規病態とその治療戦略
7. 稲村 直子 Krabbe 病モデルマウスのオリゴデンドロサイトにおいて miR-219 により変動する遺伝子の解析

副所長あいさつ (15:40~15:45)

ふれあいフェスティバル

「離れていても、ともに支える」

令和3年度ふれあいフェスティバルは新型コロナウイルス感染症対策としてウェブ開催された。

日時：令和3年9月24日(金)午前10時~令和3年10月22日(金)午後5時

遺伝子医療研究部 遺伝子を調べてわかること ~遺伝子医療研究部の働きと取り組み

分子病態研究部 分子病態研究部へようこそ

細胞病態研究部 細胞病態研究部の研究内容

障害モデル研究部 マウス、ラットを使ったヒトの病気、障害の研究 ~障害モデル研究部での研究活動~

障害システム研究部 研究活動の紹介

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

「発達障害研究の多面的アプローチ」

日時 令和3年12月10日(金)午後1時10分~午後5時05分

会場 オンライン開催

講演1 「ベッドサイドを基点とした網羅的アプローチによる新生児・小児疾患研究の展開」

武内 俊樹(慶応義塾大学医学部小児科 専任講師)

講演2 「分子病態に基づくてんかんの根治を目指して - 福岡大学小児科での20年 - 」

廣瀬 伸一(福岡大学医学部総合医学研究センター 教授)

講演3 「大脳皮質形成異常を基盤とするてんかん原因遺伝子の病態形成機構の解明」

浜田奈々子(発達障害研究所分子病態研究部 研究員)

愛知県医療療育総合センター県民講座

「自閉症スペクトラム症の特性を知り、発達をサポートする」

令和3年度愛知県医療療育総合センター・県民講座は新型コロナウイルス感染症対策としてウェブ開催された。

日時 令和4年1月22日(土)午前10時~令和4年2月22日(火)午前10時

プログラム：

開会挨拶 石黒 直樹 (医療療育総合センター 総長)

講演1 「自閉スペクトラム症支援の新しい潮流」

吉川 徹 (中央病院児童精神科部 部長)

講演2 「自閉スペクトラム症と脳のはたらき」

乾 幸二 (発達障害研究所障害システム研究部 部長)

講演3 「自閉スペクトラム症と作業療法」

小松 則登 (中央病院リハビリテーション科 科長)

閉会挨拶 中山 敦雄 (発達障害研究所 所長)

兼務

名古屋大学大学院医学研究科連携大学院

連携教授 中山 敦雄 (細胞病態研究部)

連携教授 永田 浩一 (分子病態研究部)

名古屋大学

非常勤講師 中山 敦雄 (細胞病態研究部)

自然科学研究機構生理学研究所

客員教授 乾 幸二 (障害システム研究部)

中京学院大学

非常勤講師 榎戸 靖 (細胞病態研究部)

岡崎市立看護専門学校

非常勤講師 木田 哲夫 (障害システム研究部)

広島大学

客員講師 松木 亨 (細胞病態研究部)

中部大学

非常勤講師 伊東 保志 (障害システム研究部)

愛知学院大学

非常勤講師 時田 義人 (障害モデル研究部)

トレジェムバイオフーマ株式会社

社外技術顧問 時田 義人 (障害モデル研究部)

仙台白百合女子大学

非常勤講師 吉崎 嘉一 (障害モデル研究部)

日本女子大学

非常勤講師 小林 恵 (障害システム研究部)

中央大学

兼任講師 小林 恵 (障害システム研究部)

名古屋大学

研究員 小林 恵 (障害システム研究部)

VI 人事異動

(令和3年4月1日～令和4年3月31日)

就職・転入者

令和3年 4月 1日	細胞病態研究部 (リサーチレジデント)	常浦 祐未
令和3年 4月 1日	分子病態研究部 (技師・獣医師)	石黒 智己
令和3年 4月 22日	研究企画調整科 (非常勤職員)	江口 千香

発令

令和3年 4月 1日	総務部人事局職員厚生課兼務	浅井 真人
------------	---------------	-------

転出・退職者

令和4年 3月 31日	障害システム研究部 (研究員)	小林 恵 (新潟大学)
令和4年 3月 31日	研究企画調整科 (非常勤職員)	江口 千香 (春日井保健所)

昇任・昇格

令和3年 4月 1日	障害システム研究部 (課長補佐級主任研究員)	伊東 保志
令和3年 4月 1日	障害モデル研究部 (主査級主任研究員)	飯田真智子
令和3年 4月 1日	障害モデル研究部 (主査級主任研究員)	吉崎 嘉一
令和3年 4月 1日	分子病態研究部 主任 (研究員)	浜田奈々子
令和3年 4月 1日	研究企画調整科 主任	江田 志磨

2022年10月 発行

発達障害研究所年報

第50号

2021

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/index.html>

E-mail:kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 株式会社 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