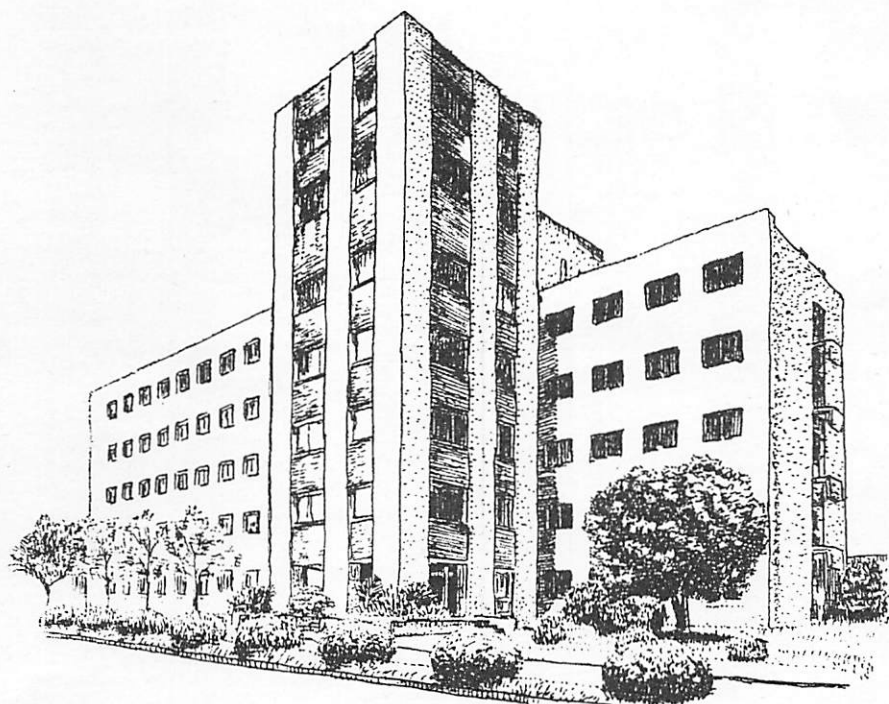


愛知県心身障害者コロニー

発達障害研究所年報

第45号

平成28年度



序 文

発達障害研究所は、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、を三つの柱として、昭和47年に愛知県心身障害者コロニーの一組織として発足しました。平成28年度は設立から45年目になるわけですが、この間に障害児（者）を取り巻く環境は大きく変化して来ました。コロニーと言う形で、障害児（者）が集まって生活する場を設け、そこに様々な支援体制を集約するシステムは古いものとなり、障害のある人も障害のない人も同様に地域で生活できる社会作りを目指す流れとなっていることはご承知のとおりです。これを受けて国は平成18年に障害者自立支援法を施行しました。愛知県においては心身障害者コロニーを再編し、新たに医療療育総合センター（仮称）として平成31年度からの全面稼働を目指しています。発達障害研究所はその基本理念を継承しつつ、新センター研究部門として、中央病院（医療支援部門）、地域療育支援部門などとともに現在建設中の新センター本館棟へと移設され、再スタートを切ることになります。このため平成28年度は、改築、移設への準備、新しい組織体制への移行の準備等、いよいよ慌ただしさが増してきました。

このような状況での発達障害研究所の1年間の歩みを記録した年報第45号が発行されましたので、ここにお届けいたします。この年報には研究活動の詳細に関する記録に加え、2年前から「Ⅱ 研究活動」の冒頭部分に「A 研究所活動の概要」として、簡単なまとめも掲載しております。ご多忙な皆様方にも、まずはこの部分に目を通していただければ幸いです。また、お時間の許す場合は諸実績にもお目通しいただき、大学、研究機関等の諸先生には一層のご指導、ご批判をいただきますことを、所員一同心待ちにしております。

この平成28年度末には、9年間にわたって所長として研究所を牽引してまいりました細川病理学部長をはじめ、3名の部長が退職、転出いたしました。再編、移設を控えてのこの人事異動は、研究所の機能不全をも招きかねない大事ですので、関係諸機関にはご理解とご協力を賜りますよう、この場をお借りしてお願い申し上げます。

最後に、年報第45号発行のために尽力いただいた研究所員、特に記録広報委員の労をねぎらい、感謝の意を伝えたいと思います。

平成29年7月

愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所長

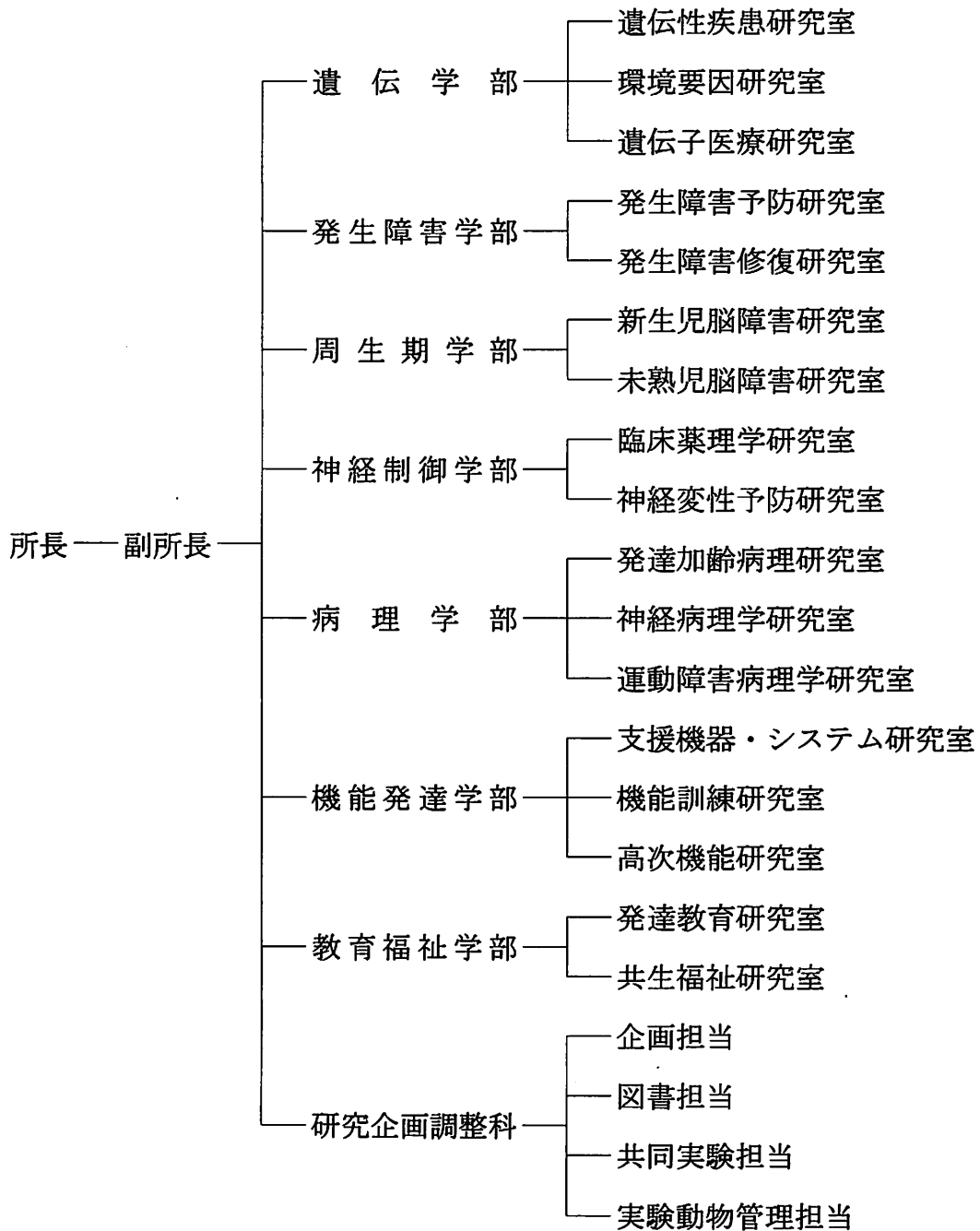
中山 敦 雄

目 次

| | | |
|-----|----------------|----|
| I | 組 織 構 成 | 1 |
| | A 研究所の組織 | 1 |
| | B 所 員 構 成 | 2 |
| II | 研 究 活 動 | 3 |
| | A 研究所活動の概要 | 5 |
| | B 部 門 別 研 究 | 11 |
| | 1. 所長研究室 | 11 |
| | 2. 遺 伝 学 部 | 12 |
| | 3. 発生障害学部 | 16 |
| | 4. 周 生 期 学 部 | 19 |
| | 5. 神 經 制 御 学 部 | 24 |
| | 6. 病 理 学 部 | 31 |
| | 7. 機 能 発 達 学 部 | 34 |
| | 8. 教 育 福 祉 学 部 | 38 |
| III | 研究企画調整科 | 41 |
| IV | 委 員 会 活 動 | 43 |
| | A 特別委員会 | 43 |
| | B 各種委員会 | 45 |
| | C 管理委員会 | 48 |
| V | 研 究 交 流 | 51 |
| VI | 人 事 異 動 | 56 |

I 組織構成

A 研究所の組織



B 所員構成

所長 細川 昌則

副所長 若松 延昭

| 部・研究室 | 部長 | 室長 | 研究員 | 研究助手* |
|--|--------------|-------|----------------------------------|-----------|
| 遺伝学部 遺伝性疾患研究室 環境要因研究室 遺伝子医療研究室 | (兼) 若松 延昭 | | 福士 大輔 山田憲一郎 鈴木 康予 加藤 君子 | 野村 紀子 |
| 発生障害学部 発生障害予防研究室 発生障害修復研究室 | 中山 敦雄 | | 川口 禎晴 深田 斉秀 松木 亨 | |
| 周生期学部 新生児脳障害研究室 未熟児脳障害研究室 | 東 雄二郎 | | 時田 義人 中西 圭子 高木 豪 | |
| 神経制御学部 臨床薬理学研究室 神経変性予防研究室 | 永田 浩一 | 田畑 秀典 | 伊東 秀記 水野 誠 野田万理子 | 森下 理香 |
| 病理学部 発達加齢病理研究室 神経病理研究室 運動障害病理研究室 | (兼) 細川 昌則 | 榎戸 靖 | 稲村 直子 河内 全 | |
| 機能発達学部 支援機器・システム研究室 機能訓練研究室 高次機能研究室 | 乾 幸二 | 中村 みほ | 伊東 保志 | |
| 教育福祉学部 発達教育研究室 共生福祉研究室 | (兼) 東 雄二郎 | | 竹澤 大史 長谷川桜子 | |
| 研究企画調整科 | 科長 | | | 研究助手 |
| 企画担当 | (兼) 中山 敦雄 | | 稲熊 裕 (再任) 山賀雅彦 (臨任) 鋤柄 秀幸 | (嘱) 青野 幸子 |
| 図書担当 | | | 青井 隆行 | (嘱) 羽佐田浩江 |
| 共同実験担当 | | | 水谷 友香 | (嘱) 岩本 郁子 |
| 実験動物管理担当 | | | | (嘱) 青川 安代 |
| 研究業務担当 | | | | (嘱) 富田 章子 |
| | | | | (嘱) 茨木 京子 |
| | | | | (嘱) 上田 昌史 |

* 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 29 年 3 月 31 日現在

II 研究活動

A 研究所活動の概要

| | |
|--------------------------|---|
| <p>研究所の1年間 の主な活動</p> | <p>4月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー年度初め式・辞令交付式・着任者挨拶（1日） <p>5月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動物実験教育講習会・共同セミナー「側頭葉てんかんモデルマウスの振舞いから『てんかんの本質』を推論する」（講師：名古屋大学 浅井真人 特任准教授）（23日） <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親和会歓送迎会（3日） ・健康福祉部視察（7日） ・知財セミナー 2016（16日） <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・土壌汚染調査（9, 10日） ・職場巡視（21日） ・コロニー再編推進会議（25日） <p>8月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー再編推進会議（22日） ・防災訓練（伝達訓練）（31日） <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・防災訓練（1日） ・平成 27～30 年度研究活動計画（要約）の公表（14日） ・研究倫理研修会・科学研究費補助金申請説明会（30日） ・中央病院・こばと学園・研究所三施設合同研究会（中央病院イブニングセミナー）（23日） <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー祭 サイエンス教室「ふれてみようサイエンス」（2日） <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総長意見交換会（7日） <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事務局監査（20日） ・公開セミナー 2016「精神神経疾患とモデルマウス」（22日） （講師：研究所 高木 豪 主任研究員、京都大学 今吉 格 特定准教授、藤田保健衛生大学 宮川 剛 教授、理化学研究所 脳科学総合研究センター 内匠 透 シニアチームリーダー） ・親和会総会（26日） <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共同セミナー「大脳発生障害の基礎と臨床の架け橋」（講師：昭和大学 加藤光広 講師（6日） ・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練（26日） <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・県民講座「人を診てヒトを観る—自閉症スペクトラム障害 その臨床像・基礎研究・支援方法—」（4日） （講師：中央病院 鈴木善統 医長、研究所 中山敦雄 部長、研究所 竹澤大史 主任研究員） ・中央病院・研究所倫理審査委員会開催（28日） <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・春日井警察署による研究所視察（3日） ・共同セミナー「グリアと自閉スペクトラム症」（講師：奈良県立医科大学 牧之段学 講師（6日） ・研究所所内セミナー（8, 9日） ・中央病院・こばと学園・研究所三施設合同研究会（9日） ・共同セミナー「CHD8ヘテロ変異による新規自閉症モデルマウス」（講師：九州大学 片山雄太 学術研究員）（15日） ・原子力規制庁立入検査（23日） ・研究所退任者挨拶（31日） |
|--------------------------|---|

| | |
|-----------|---|
| 遺 伝 学 部 | 愛知県コロニーなどの医療機関で加療している知的障害の病因を遺伝子あるいはタンパク質レベルで明らかにした。本年度は、1) 染色体の構造異常が見られる症例、2) チアミントランスポータ (SLC19A3) 欠損症、3) 過成長症候群 (PROS)、4) X染色体部分欠失の女兒症例、5) モワット・ウィルソン症候群の研究を行い、1～3の研究成果を海外の学術雑誌に投稿した。 |
| 発生障害学部 | 引き続き発達障害児・者からの iPS 細胞作製を進めた。新たに中央病院で本邦初報告された知的障害例の原因遺伝子 SON の脳発生における役割の解析を開始した。自閉症原因遺伝子のニューロリギン 4X の発現制御の解析は論文を作製した。また情動行動の調節に関与すると考えられる蛋白アセチル化制御因子 HDAC6 の機能解析を進めた。 |
| 周 生 期 学 部 | 当学部では、主にマウスやラット等のヒト疾患モデル動物を用いて研究を行っている。本年度は昨年度に引き続き、①モワット・ウィルソン症候群のモデルマウスである SIP1 遺伝子変異マウスに関する研究、②ラットモデルを用いた臍帯血移植による低酸素虚血性脳症治療の研究、③脳の組織構築や機能に関与する遺伝子や、それらの変異マウスの研究、等を行った。 |
| 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 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 26 回を数えた。 |
| 病 理 学 部 | 今年度の研究成果として、(1) 脳組織透明化法を導入した。(2) オリゴデンドロサイト (OL) 系譜細胞の分化・ミエリン化における、細胞外コレステロールの取り込み、OL 分化関連マイクロ RNA の役割を明らかにした。(3) 発達期の一過的な白質形成不全が、その後の神経回路形成や精神・運動発達に及ぼす影響を解析する実験モデル動物を開発した。4 件の科学研究費助成、1 件の民間助成を受けた。 |
| 機能発達学部 | 機能発達学部では、ウィリアムズ症候群などの知的障害を伴う疾患の認知機能の縦断的検討、筋音図を用いた嚥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んだ。 |
| 教育福祉学部 | 発達に障害のある子どもの学習や対人・コミュニケーション発達の支援および家族への支援、生涯にわたる地域医療提供体制の充実などに関して、県内外の大学やコロニー内他施設等と連携して研究した。また、ペアレント・メンター養成研修インストラクターや発達障害児支援検討保育所事業アドバイザーなどの人材育成・地域支援活動にも従事した。 |

＜ 業 績 概 要 ＞

| | | | | |
|-----------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------|
| 研究成果の発表数 | (著書・総説) 10 編 | (原著論文) 27 編 | (学会発表) 61 報 | (その他の印刷物) 7 編 |
| 研究費の獲得状況* | (文部科学省科学研究費助成) 29 件 総額：4,591 万円 | (厚生労働省科学研究費助成) 2 件 総額：302 万円 | (民間財団助成) 2 件 総額：150 万円 | |
| 人 事 異 動 | (採用・転入者) 3 名 | (転出・退職者) 10 名 | (共同研究者受入) 10 名 | |

* 「研究費の獲得状況」欄の件数・金額は、繰越・延長分を含まない

研究業績一覽

原著論文

- Baba S¹, Saito T¹, Yamada Y, Takeshita E¹, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N, Sasaki M¹ (¹Natl Ctr Neurology Psychiatry): Novel mutation in HPRT1 causing a splicing error with multiple variations. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 36: 1–6, 2016.
- Fukada M, Nakayama A, Mamiya T¹, Yao TP², Kawaguchi Y (¹Meijo Univ, ²Duke Univ): Dopaminergic abnormalities in Hdac6-deficient mice. *Neuropharmacology*, 110: 470–479, 2016.
- Ueda M, Li S¹, Itoh M¹, Wang MX¹, Hayakawa M¹, Islam S¹, Tana¹, Nakagawa K¹, Chen H¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ): Expanded polyglutamine embedded in the endoplasmic reticulum membrane distortion and coincides with Bax insertion. *Biochem Biophys Res Commun* 474: 259–263, 2016.
- Johmura Y¹, Yamashita E¹, Shimada M¹, Nakanishi K, Nakanishi M¹ (¹Nagoya City Univ): Defective DNA repair increases susceptibility to senescence through extension of Chk1-mediated G2 checkpoint activation. *Sci Rep* 6: 31194, 2016.
- Menuchin-Lasowski Y¹, Oren-Giladi P¹, Xie Q², Ezra-Elia R³, Ofri R³, Peled-Hajaj S¹, Farhy C¹, Higashi Y, Van de Putte T⁴, Kondoh H⁵, Huylebroeck D⁴, Cvekl A², Ashery-Padan R¹ (¹Tel-Aviv Univ, ²Albert Einstein College of Med, ³Hebrew Univ of Jerusalem, ⁴KU Leuven, ⁵Kyoto Sangyo Univ): Sip1 regulates the generation of the inner nuclear layer retinal cell-lineages in mammals. *Development* 143: 2829–2841, 2016.
- Ohayon D¹, Garcès A¹, Joly W¹, Soukkaieh C¹, Takagi T, Sabourin JC¹, Agius E², Darling DS³, De Santa Barbara P⁴, Higashi Y, Stolt CC⁵, Hugnot JP¹, Richardson WD⁶, Carroll P¹, Pattyn A¹ (¹INSERM, ²Univ de Toulouse, ³Univ of Louisville, ⁴Univ of Montpellier, ⁵Universität Erlangen-Nürnberg, ⁶Univ college London): Onset of Spinal Cord Astrocyte Precursor Emigration from the Ventricular Zone Involves the Zeb1 Transcription Factor. *Cell Rep* 17: 1473–1481, 2016.
- Rasouly HM¹, Kumar S¹, Chan S¹, Pisarek-Horowitz A¹, Sharma R¹, Xi QJ², Nishizaki Y, Higashi Y, Salant DJ¹, Maas RL², Lu W¹ (¹Boston Univ Sch of Med, ²Harvard Med Sch): Loss of Zeb2 in mesenchyme-derived nephrons causes primary glomerulocystic disease. *Kidney Int* 90: 1262–1273, 2016.
- Shimada M¹, Goshima T¹, Matsuo H¹, Johmura Y¹, Haruta M¹, Murata K¹, Tanaka H², Ikawā M³, Nakanishi K, Nakanishi M¹ (¹Nagoya City Univ, ²Nagasaki International Univ, ³Osaka Univ): Essential role of auto-activation circuitry on Aurora B-mediated H2AX-pS121 in mitosis. *Nat Commun* 7: 12059, 2016.
- Wu X¹, Briseño CG¹, Grajales-Reyes GE¹, Haldar M¹, Iwata A¹, Kretzer, NM¹, Kc W¹, Tussiwand R¹, Higashi Y, Murphy TL¹, Murphy KM¹ (¹Washington Univ): Transcription factor Zeb2 regulates commitment to plasmacytoid dendritic cell and monocyte fate. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: 14775–14780, 2016.
- Goto H¹, Machida J¹, Shibata A¹, Tatematsu T¹, Osumi E², Miyachi H¹, Takahashi K³, Nakayama A, Higashi H, Nagao T², Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi-Gakuen Univ, ²Okazaki City Hosp, ³Kyoto Univ): Novel RUNX2/CBFA1 mutation in the runt domain in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia. *J Oral and Maxillofac Surg Med and Pathol* 29: 222–224, 2017.
- Nakanishi K, Sato Y¹, Mizutani Y, Ito M¹, Hirakawa A², Higashi Y (¹Nagoya Univ, ²Nagoya Univ Hospital): Rat umbilical cord blood cells attenuate hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Sci Rep* 7: 44111, 2017.
- Ito H, Morishita R, Nagata K: Schizophrenia susceptibility gene product dysbindin-1 regulates the homeostasis of cyclin D1. *Biochim Biophys Acta* 1862: 1383–1391, 2016.
- Hamada N, Ito H, Nishijo T¹, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H, Momiyama T¹, Nagata K (¹Jikei Univ Sch Med): Essential role of the nuclear isoform of *RBFOX1*, a candidate gene for autism spectrum disorders, in the brain development. *Sci Rep* 6: 30805, 2016.
- Yuan Q¹, Yang F², Xiao Y¹, Tan S¹, Husain N¹, Ren M², Hu Z², Martinowich K², Ng JS¹, Kim PJ¹, Han W³, Nagata K, Weinberger DR², Je HS¹ (¹Duke-Natl Univ of Singapore, ²Johns Hopkins Univ, ³Singapore Bioimaging Consortium): Regulation of brain-derived neurotrophic factor exocytosis and gamma-aminobutyric acidergic interneuron synapse by the schizophrenia susceptibility gene dysbindin-1. *Biol Psychiatry* 80: 312–322, 2016.
- Inaguma Y, Matsumoto A¹, Noda M, Tabata H, Maeda A², Goto M¹, Usui D², Jimbo EF¹, Kikkawa K³, Ohtsuki M¹, Momoi MY¹, Osaka H¹, Yamagata T¹, Nagata K (¹Jichi Med Univ, ²Hata Kenmin Hosp, ³Kochi Health Sci Ctr): Role of Class III

- phosphoinositide 3-kinase in the brain development: possible involvement in specific learning disorders. *J Neurochem* 139: 245–255, 2016.
- Hamada N, Negishi Y¹, Mizuno M, Miya F², Hattori A¹, Okamoto N³, Kato M⁴, Tsunoda T², Yamasaki M⁵, Kanemura Y⁶, Kosaki K⁷, Tabata H, Saitoh S¹, Nagata K (1Nagoya City Univ, 2Tokyo Med Dent Univ, 3Osaka Med Ctr, 4Showa Univ, 5Takatsuki Gen Hosp, 6Osaka Natl Hosp, 7Keio Univ): Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *J Neurochem* 140: 82–95, 2016.
- Matsunaga Y¹, Noda M, Murakawa H², Hayashi K¹, Nagasaka A³, Inoue S¹, Miyata T³, Miura T², Kubo K¹, Nakajima K¹ (1Keio Univ, 2Kyushu Univ, 3Nagoya Univ): Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 2048–2053, 2017.
- Inoue M¹, Iwai R¹, Tabata H, Konno D², Komabayashi-Suzuki M¹, Watanabe C¹, Iwanari H³, Mochizuki Y³, Hamakubo T³, Matsuzaki F², Nagata K¹, Mizutani K¹ (1Doshisha Univ, 2RIKEN, 3Univ Tokyo): Prdm16 is crucial for progression of the multipolar phase during neural differentiation of the developing neocortex. *Development* 144: 385–399, 2017.
- Goto M¹, Mizuno M, Matsumoto A¹, Yang Z¹, Jimbo E F¹, Tabata H, Yamagata T¹, Nagata K (1Jichi Med Univ): Role of a circadian-relevant gene NR1D1 in brain development: possible involvement in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Sci Rep* 7: 43945, 2017.
- Iwakura Y¹, Wang R¹, Inamura N, Araki K¹, Higashiyama S², Takei N¹, Nawa H¹ (1Niigata Univ, 2Ehime Univ): Glutamate-dependent ectodomain shedding of neuregulin-1 type II precursors in rat forebrain neurons. *PLOS ONE* 12: e0174780, 2017.
- Inui K, Nakagawa K¹, Nishihara M², Motomura E³, Kakigi R¹ (1NIPS, 2Aichi Med Univ, 3Mie Univ): Inhibition in the human auditory cortex. *PLOS ONE* 11: e0155972, 2016.
- Motogi J¹, Sugiyama Y², Laakso I², Hirata A², Inui K, Tamura M², Muragaki Y¹ (1Tokyo Women's Med Univ, 2Nagoya Inst Technol): Why intra-epidermal electrical stimulation achieves stimulation of small fibres selectively: A simulation study. *Phys Med Biol* 61: 4479–4490, 2016.
- Tanahashi M¹, Motomura E¹, Inui K, Ohoyama K¹, Tani H¹, Konishi Y¹, Shiroyama T¹, Nishihara M², Kakigi R³, Okada M¹ (1Mie Univ, 2Aichi Med Univ, 3NIPS): Auditory change-related cerebral responses and personality traits. *Neurosci Res* 103: 34–39, 2016.
- Muramatsu Y¹, Tokita Y, Mizuno S², Nakamura M (1Nagoya Univ, 2Central Hosp): Disparities in visuo-spatial constructive abilities in Williams syndrome patients with typical deletion on chromosome. *Brain Dev* 39(2): 145–153, 2017.
- Hirai M¹, Muramatsu Y, Mizuno S², Kurahashi N², Kurahashi H², Nakamura M (1Jichi Med Univ, 2Central Hosp): Typical visual search performance and atypical gaze behaviors in response to faces in Williams syndrome. *J Neurodev Disord* 8: 38, 2016.
- Hirai M¹, Muramatsu Y, Mizuno S², Kurahashi N², Kurahashi H², Nakamura M (1Jichi Med Univ, 2Central Hosp): Intact attentional orienting toward inverted faces revealed by both manual responses and eye-movement measurement in individuals with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res* 60: 969–981, 2016.
- Hirai M¹, Muramatsu Y, Mizuno S², Kurahashi N², Kurahashi H², Nakamura M (1Jichi Med Univ, 2Central Hosp): Preserved search asymmetry in the detection of fearful faces among neutral faces in individuals with Williams syndrome revealed by measurement of both manual responses and eye tracking. *J Neurodev Disord* 9: 8, 2017.

著書・総説

- Tabata H, Nagata K: Decoding the molecular mechanisms of neuronal migration using in utero electroporation. *Med Mol Morph* 49: 63–75, 2016.
- Ito H, Morishita R, Tabata H, Nagata K: Visualizing septin and cell dynamics in mammalian brain slices. *Methods Cell Biol* "Septins" 136: 295–309, 2016.
- Akiguchi I², Pallas M³, Budka H⁴, Akiyama H⁵, Ueno M⁶, Han JX⁷, Yagi H¹, Nishikawa T², Chiba Y⁶, Sugiyama H⁸, Takahashi R⁹, Unno K¹⁰, Higuchi K¹¹, Hosokawa M (1Koseikai Takeda Hspt, 2Kyoto Koka Women's Univ, 3Univ Barcelona, 4Univ Hspt Zurich, 5Yokohama Brain Spine Cent, 6Kagawa Univ, 7Tianjin Univ Traditional Chinese Med, 8Minami Kyoto Hspt, 9Toho Univ, 10Univ Shizuoka, 11Shinshu Univ): SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. *Neuropathology*, doi:10.1111/neup.12373, 2017.
- Kouchi Z: Cadherin/catenin signaling in developmental biology and pathology. *Integr Mol Med* 3: 666–671, 2016.

Nakagawa K¹, Inui K, Kakigi R¹ (NIPS): Somatosensory system, basic function. Tobimatsu S, Kakigi R (eds) *Clinical applications of magnetoencephalography*. Springer, Tokyo, 55-72, 2016.

山田裕一:先天性プリン代謝異常症. 日本臨牀 74 巻増刊号 9「高尿酸血症・低尿酸血症—最近の診断と治療—」. 日本臨牀社, 114-119, 2016.

山田裕一:核酸代謝異常症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.37「精神医学症候群 I—その他の精神疾患を含めて—(第2版)」. 日本臨牀社, 177-182, 2017.

推野智子¹, 宍戸恵美子¹, 飯尾明生, 尾崎紀夫¹(¹名古屋大):特集 統合失調症はどこへ行くのか(2)統合失調症と発達障害の関連. 臨床精神医学 45: 1169-1175, 2016.

乾 幸二:痛みの認知機構. *Clinical Neuroscience* 35: 145-149, 2017.

乾 幸二:痛みの伝導路と侵害受容による脳反応. 最新精神医学 124: 85-91, 2017.

その他の印刷物

大澤彦太¹, 谷口敦夫¹, 金子裕隆¹, 関田千恵子¹, 市川奈緒美¹, 豊野美幸², 山田裕一, 齋藤加代子¹, 瀬戸洋平¹, 山中寿¹(¹東京女子医大, ²秋田県立医療療育センター): *HPRT1* の近傍の遺伝子を含む広範囲の欠失が認められた Lesch-Nyhan disease の 1 例. 痛風と核酸代謝 40: 52, 2016.

桑田久美子¹, 堀井恵美子², 鈴木康予, 森下 剛¹(¹あいち小児保健医療総合センター, ²名古屋第一赤十字病院): *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum の 1 例. 日形会誌 (J Jpn PRS), 36: 539-544, 2016.

鈴木康予, 水野誠司¹, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 稲葉美枝¹, 村松友佳子¹, 花田直樹², 森下 剛³, 若松延昭(¹コロニー中央病院, ²花田こどもクリニック, ³あいち小児保健医療総合センター): *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) の 1 症例. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会記録集, 29-31, 2016.

中村みほ: シンポジウム I 社会脳の発達とその障害 (発達障害) ウィリアムズ症候群のコミュニケーションの異質性. 認知神経科学 18(3, 4):128-134, 2016.

伊東保志:筋音図を用いた咀嚼筋の非侵襲的機能評価法の確立. 立石科学技術振興財団助成研究成果集 25: 43-46, 2016.

竹澤大史, 幸 順子¹(¹名古屋女子大):育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援—ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から5—. 日本発達心理学会第 27 回大会発表論文集, 446, 2016.

竹澤大史, 長田康匡¹, 杉岡真里¹, 梅村紀子¹(¹運用部療育支援課):発達障害児を担当する保育士の研修プログラムの開発. 日本発達心理学会第 28 回大会発表論文集, 469, 2017.

B 部門別研究

1. 所長研究室

研究の概況

細川 昌則

平成 28 年度、所長は病理学部長を兼務し、脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症機構について病理学部員と共同研究を行った。

研究業績

著書・総説

病理学部研究業績に記載した。

学会発表

病理学部研究業績に記載した。

その他の研究活動

地域活動

細川昌則：「環境調和型-持続可能社会の構築に向けた連携実施協定」協議会委員（愛知県）

2016. 4. 1. ～2017. 3. 31.

細川昌則：「地域における科学技術の発展等に向けた包括連携協定」推進協議会委員（愛知県）

2016. 4. 1. ～2017. 3. 31.

細川昌則：あいちシルバーカレッジ講師（愛知県社会福祉協議会）

2016. 4. 1. ～2017. 3. 31.

2. 遺伝学部

研究の概況

若松 延昭

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

染色体構造異常は先天性疾患の主要な病因のひとつである。本年度は、重度知的障害と成長障害が見られる姉弟症例で姉に二分脊椎がある家族症例と2番染色体の腕間逆位を伴った自閉症スペクトラム症例の染色体解析を行った。その結果、姉弟症例からは2p24.3-pterの重複と5p14.3-pterの欠失を同定し、過去の報告例との比較より2p24.3の重複が二分脊椎に関係すると考えられた。本研究成果は海外の学術雑誌に投稿した。一方、2番染色体に腕間逆位が見られる症例の2pの断点部位は2p15からp16.1の領域内に同定し、本症例は2p15-p16.1欠失症候群であると考えられた。

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)マウスを作製し、*Slc19a3*のノックアウト(KO)マウスを購入した。KI、KO及び野生型(WT)マウスを通常の食餌であるCE-2とビタミンB1(以下、B1)量を減少した食餌で飼育し、B1制限食では、1)KIとKOマウスは生存できない事、2)両マウスの視床を中心に神経変性が起きていること、3)さらに同マウスの視床ではアストログリア細胞の形態が変化し、GFAPの染色性が強まるアストログリオシスが起きていることを明らかにした。さらに、KOマウスを2日間B1制限食で飼育してから高B1食に戻すと生存できるが、通常は生存できるCE-2食に戻すと生存できない事を見出した。すなわち、この2日間に起こる脳内の変化が重要であると考えられた。本研究成果は海外の学術雑誌に投稿した。

昨年度、皮下脂肪腫と病変部の皮膚線維芽細胞より病因遺伝子*PIK3CA*の活性化変異の同定とPI3K/AKT/mTOR経路の活性化を確認した過成長症候群である*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS) 症例の皮膚線維芽細胞を用いて、以下の研究を行った。mTOR阻害剤のラパマイシン、PI3K/mTOR阻害剤NVP-BEZ235、AMPKの

活性化によりmTOR阻害作用が報告されているアスピリンとメトホルミンをPROS患者とコントロールの線維芽細胞に投与し、すべてにAKTとS6のリン酸化および細胞増殖の抑制効果が得られた。その中でも、メトホルミンはコントロール細胞への増殖抑制が少ないことから、メトホルミンはPROSの治療候補薬と考えられた。本研究成果は海外の学術雑誌に投稿した。

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、重度知的障害、特徴的な顔貌に小頭症、てんかん、先天性心疾患、ヒルシュスプルング病などが多様に合併する5例のモワット・ウィルソン症候群の病因遺伝子(*ZEB2*)の変異解析を昨年に引き続いて行い、1例よりフレームシフト変異を同定した。また、SLC19A3欠損症は3例解析し、いずれも変異は認められなかった。

本年度、以下の研究を開始した。1)知的障害、運動発達遅滞とXq27-q28の欠失が見られる女兒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。2)病因不明の原発性小頭症のエキソーム解析より同定した病因候補遺伝子をゲノム編集でKOし、マウスの疾患モデルマウスを作製する研究に着手した。

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

染色体の構造異常が見られる二分脊椎および自閉症の病因解明

福士大輔¹、山田憲一郎、鈴木 香、鈴木康子、野村紀子、黒澤健司¹、渡邊誠司²、横地健治³、稲葉美枝⁴、水野誠司⁴、若松延昭

今年度は、染色体の構造異常が見られる3症例の解析を行った。症例1と2は2番染色体短腕のトリソミーが見られる重度知的障害の姉弟例で、姉にのみ二分脊椎とキアリ2型奇形が見られた。姉弟ともに、2p24.3から短腕末端(pter)の18.77Mbの重複断片が5番染色体短腕端に転座しており、2p24.3-pterの重複と5p14.3-pterの欠失が見られた。そこで2番、5番染色体それぞれの転座断点部位を同定した結果、姉弟ともに断点部位は同じであった。2p24.3にはmesogenin1(*MSGN1*)が局在し、マウスの*Msgn1*は神経管閉鎖障害に関与する。この遺伝子のノックアウトマウスでは神経管の閉鎖が不完全となることから、*MSGN1*の重複が本症の二分脊椎の発症に関与することが示唆された。本研究は、二分脊椎が見られる2p24重複症候群で初めて重複断点を同定した症例であり、研究成果は学術雑誌(*Am J Med Genet A*)

に投稿した。

症例3は2番染色体の腕間逆位が見られる軽度知的障害の1症例で、自閉様行動が見られた。Gバンド法により *de novo* の inv(2)(p15q21) と診断されたため、逆位の断点部位に遺伝子が局在する場合、その遺伝子が本症例の病因候補遺伝子である。そこで、BAC クローンを用いた FISH 法により逆位の断点部位の解析を行った結果、2p の断点部位は 2p15 から p16.1 の領域内に、2q の断点部位は 2q21.3 に絞り込んだ。以上より、本症は 2p15-p16.1 欠失症候群である可能性が示唆された。

¹神奈川県立こども医療センター・遺伝科、²静岡県立こども病院・神経科、³聖隷三方原病院・小児科、⁴中央病院・小児内科

SLC19A3 欠損症の病態解明とチアミン治療の検証

鈴木 香、山田憲一郎、辻 愛¹、柴田克己¹、若松延昭

我々は、以前、乳児期にスパズムで発症し、進行性の脳萎縮と対称性の視床・基底核病変が出現し小児期に死亡する家族性疾患が、チアミン（ビタミン B1）トランスポーター *SLC19A3* 遺伝子のホモ接合性ミスセンス変異 (E320Q) により発症することを報告した。昨年度は、本症のモデルマウスである *Slc19a3/E314Q* ノックインマウス (KI)、及び *Slc19a3* ノックアウトマウス (KO) をチアミン含有量の異なる食餌を用いて飼育し、SLC19A3 異常症の病態の解明と本症の治療法（チアミンの投与量および時期）に関する研究を行った。チアミン制限餌による飼育では、KI で 28 日、KO で 10 日以内に死亡すること、血中及び脳中チアミン量も KI・KO で著しく減少していることを明らかにした。今年度は、チアミン制限下では、KI・KO の視床内側下核及び視床腹側核において、1) 神経変性による神経細胞数の減少、2) アストロサイトの活性化、3) ミクログリアの増加と活性化を同定した。これらの表現型は再びチアミンを多く含む食餌で飼育すると回復できるが、チアミン制限期間が長いと回復できないことが明らかになった。以上の研究成果は海外の学術雑誌に投稿した。

¹滋賀県立大・人間文化

HIBCH 欠損症の病態解明と治療へのアプローチ

山田憲一郎、野村紀子、福士大輔、若松延昭

3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) は、分枝鎖アミノ酸バリンの代謝経路にある酵素である。我々は、以前、非典型型 Leigh 脳症の姉妹例から、HIBCH の基質結合部位にホモ接合性のミスセンス変異を同定し、本変異により HIBCH 活性が低下することを報告した。今年度は、患者リンパ芽球を用いて、本症の治療効果を評価する実験系の確立を目指した。患者と健常人のリンパ芽

球を低グルコース培地で培養すると、健常人リンパ芽球では経時的に増殖するが、患者リンパ芽球では増殖せず生存率の低下が認められた。また、アミノ酸や脂肪酸等を含まない飢餓培地で培養すると、患者及び健常人リンパ芽球ともに死細胞が経時的に増加した。健常人リンパ芽球では、バリンを含む分枝鎖アミノ酸を飢餓培地に添加すると死細胞の増加が抑制されたが、患者リンパ芽球では分枝鎖アミノ酸に反応しなかった。以上の結果より、患者リンパ芽球では、グルコース依存的にエネルギー産生を行っており、分枝鎖アミノ酸を代謝できないことが明らかとなった。また、患者リンパ芽球を低グルコース培地に薬剤を添加して培養し、生存率を測定することで、薬剤の治療効果を評価できると考えられた。

Xq27q28 欠失女児例の X 染色体不活性化の解析

加藤君子、相場香織¹、福士大輔、鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、若松延昭

男性には 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調整するために、女性では細胞ごとにランダムに片方の X 染色体が不活性化している。従って、片方の X 染色体に、疾患に関与する欠失などの異常が見られる女児症例では、異常が見られる X 染色体が不活性化している細胞の割合が疾患の重症度と大きく関連すると考えられている。本研究では、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。症例 1 には中等度、症例 2 には中等度～重度の知的障害が見られた。SNP アレイ CGH 解析と FISH 解析により、両症例ともに脆弱性 X 症候群 (*FMR1*, *FMR2*) やハンター症候群 (*IDS*) などの病因遺伝子を含む領域 (症例 1 : 約 9.2Mb、症例 2 : 約 11.0Mb) が欠失しており、顔貌はハンター症候群に類似していた。ヒトアンドロジェン受容体遺伝子を用いた X 染色体の不活性化解析により、症例 1 ではランダムな X 染色体不活性化 (61%) が、症例 2 では偏った X 染色体不活性化 (82%) が明らかとなった。すなわち、症例 2 では、正常な染色体が不活性化した細胞が多く、*FMR1* および *IDS* が発現している細胞の割合が低下していることで重症になったと考えられた。一方、類似の染色体欠失を持つ海外の軽症例では、X 染色体の不活性化がランダムであり (52%)、その値は症例 1 と類似しており、ヒトアンドロジェン受容体遺伝子を用いた X 染色体の不活性化解析だけでは、症例の重症度は評価できないと考えられた。

¹豊橋市民病院・小児科

PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) に対する PI3K/AKT/mTOR シグナル阻害剤の治療効果

鈴木康予、榎戸 靖¹、水野誠司²、稲葉美枝²、野村紀子、山田憲一郎、花田直樹³、森下 剛⁴、若松延昭

PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) は突然変異で発症し、PIK3CAに活性化変異が見られる脂肪組織や骨格などに、出生時あるいは出生直後よりモザイク性の過成長が認められる疾患概念である。我々は、PROSの症例を経験し、病変部よりPIK3CAの(c.3140A>G, [p.H1047R])ヘテロ接合性モザイク変異を同定した。本研究では、PIK3CAの変異により活性化したPI3K/AKT/mTOR経路の抑制が、PROSの治療方法の候補になると考えられた。そこで、mTOR阻害剤のラパマイシン、PI3K/mTOR阻害剤NVP-BEZ235、そしてAMPKの活性化によりmTOR阻害作用が報告されているアスピリンとメトホルミンをPROS患者の病変部の皮膚組織から樹立した皮膚線維芽細胞株およびコントロールの線維芽細胞に投与し、1)ウエスタンブロット法によりAKTとS6のリン酸化、2)MTT法により細胞増殖を解析した。ラパマイシンとNVP-BEZ235は100nM以下、アスピリンとメトホルミンでは1mM以上の濃度でAKTとS6のリン酸化および細胞増殖の抑制効果が得られた。その中で、メトホルミンはコントロール細胞への影響が少なかった。小児の治療では、正常細胞の増殖に影響が少ないことが望まれるため、メトホルミンはPROSの新しい治療方法として有望であると考えられた。この成果を1編の論文にまとめ、学術誌(*Oncotarget*)に投稿した。

¹病理学部、²中央病院・小児内科、³花田こどもクリニック、⁴あいち小児保健医療総合センター・形成外科

研究業績

著書・総説

山田裕一：先天性プリン代謝異常症。日本臨牀 74 巻増刊号9「高尿酸血症・低尿酸血症-最近の診断と治療-」。日本臨床社，114-119，2016。

山田裕一：核酸代謝異常症。別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 37「精神医学症候群 I-その他の精神疾患を含めて- (第2版)」。日本臨牀社，177-182，2017。

原著論文

Baba S¹, Saito T¹, Yamada Y, Takeshita E¹, Nomura N, Yamada K, Wakamatsu N, Sasaki M¹ (Nat'l Ctr Neurology Psychiatry): Novel mutation in HPRT1 causing a splicing error with multiple variations. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 36:1-6, 2016.

その他の印刷物

大澤彦太¹，谷口敦夫¹，金子裕隆¹，関田千恵子¹，市川奈緒美¹，豊野美幸²，山田裕一，齋藤加代子¹，瀬戸洋平¹，山中 寿¹ (東京女子医大，²秋田県立医療療育センター)：HPRT1の近傍の遺伝子を含む広範囲の欠失が認められたLesch-Nyhan diseaseの1例。痛風と核酸代謝 40:52, 2016。

桑田久美子¹，堀井恵美子²，鈴木康予，森下 剛¹ (あいち小児保健医療総合センター，²名古屋第一赤十字病院)：PIK3CA-Related Overgrowth Spectrumの1例。日形会誌 (J Jpn PRS), 36:539-544, 2016。

鈴木康予，水野誠司¹，榎戸 靖，山田憲一郎，稲葉美枝¹，村松友佳子¹，花田直樹²，森下 剛³，若松延昭 (コロニー中央病院，²花田こどもクリニック，³あいち小児保健医療総合センター)：PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)の1症例。第27回日本整形 外科学会骨系統疾患研究会記録集，29-31, 2016。

学会発表

Suzuki Y, Enokido Y, Yamada K, Hanada N¹, Morishita T², Mizuno S³, Wakamatsu N (Hanada Kodomo Clinic, Aichi Children's Health and Med Ctr, Ctrl Hosp): Inhibition of overactivated PIK3/AKT/mTOR signalling pathway as a therapeutic strategy for PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG 2016) (Kyoto, Japan) 2016. 4. 4.

Wakamatsu N, Fukushi D, Suzuki K, Nomura N, Suzuki Y, Yamada K, Inaba M¹, Mizuno S¹ (Ctrl Hosp): Clinical and genetic characterization of patient with SOX5 haploinsufficiency caused by de novo balanced chromosomal translocation. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG 2016) (Kyoto, Japan) 2016. 4. 5.

Taniguchi A¹, Toyono M², Momosaki K³, Ueda H⁴, Ono M⁵, Yamada Y, Nomura N, Kaneko H¹, Sekita C¹,

Osawa H¹, Tochiwara M¹, Ichikawa N¹, Saito K¹, Yamanaka H¹ (¹Tokyo Women's Med Univ, ²Akita Pref Ctr Dev Disabil, ³Kumamoto Univ, ⁴Osaka City Gen Hosp, ⁵Tokyo Teishin Hosp): Genetic analysis of *HPRT1* gene in five patients with HPRT deficiency. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG 2016) (Kyoto, Japan) 2016. 4. 6.

鈴木康予, 若松延昭: Deficiency of lysosomal enzymes leads to an increase in insoluble alpha-synuclein. 第57回日本神経学会学術大会(神戸) 2016. 5. 21.

若松延昭: SLC19A3 欠損症: 遺伝子型と臨床症状の関連について. 第444回ビタミンB研究協議会(富山) 2016. 6. 16.

鈴木 香, 山田憲一郎, 辻 愛¹, 柴田克己¹, 若松延昭(¹滋賀県立大): SLC19A3 異常症モデルマウスにおける視床内側下核での神経変性. 第39回日本神経科学大会(横浜) 2016. 7. 21.

佐々木飛翔¹, 鈴木康予, 金 成花¹, 矢澤 生¹(¹国立長寿医療研究センター): オリゴデンドロサイト由来液性因子の神経細胞 α -synuclein 蓄積における機序. 第89回日本生化学会大会(仙台) 2016. 9. 26.

山田憲一郎, 村上智美¹, 榎原崇文², 鈴木 香, 山口清次³, 渡邊誠司¹, 若松延昭(¹静岡県立こども病院, ²奈良県立医大, ³島根大医): 新規 SLC19A3 欠損症の同定と変異 SLC19A3 のチアミントランスポーター活性. 第58回日本先天代謝異常学会総会(東京) 2016. 10. 27.

鈴木康予, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 稲葉美枝¹, 花田直樹², 森下 剛³, 水野誠司¹, 若松延昭(¹中央病院, ²花田こどもクリニック, ³あいち小児保健医療総合センター): PI3K/AKT/mTOR シグナル阻害剤による *PIK3CA*-related overgrowth spectrum 患者皮膚線維芽細胞の増殖抑制効果. 第39回日本分子生物学会年会(横浜) 2016. 12. 1.

加藤君子, 福士大輔, 鈴木康予, 山田憲一郎, 若松延昭, 相場佳織¹(¹豊橋市民病院): Xq27-q28 に欠失が見られた1女兒例. 第106回東海臨床遺伝・代謝懇話会(名古屋) 2017. 2. 18.

講演など

若松延昭, 鈴木 香, 山田憲一郎, 辻 愛¹, 柴田克己¹(¹滋賀県立大): チアミントランスポーター(SLC19A3) 欠損症の病態解明. 第70回日本栄養・食糧学会大会(神戸) 2016. 5. 14.

その他の研究活動

地域活動

若松延昭: 神経内科外来(中央病院)

2016. 4. 1. ~2017. 3. 31.

3. 発生障害学部

研究の概況

中山 敦雄

発生障害学部は平成 30 年度に細胞病態学部へ移行する予定であるため、発達障害を引き起こす神経細胞の異常を明らかにし、その異常の軽減や改善に結びつく研究への進展を図っている。現状、種々の神経系疾患で患者神経細胞を直接 *in vitro* に移して解析することはできず、患者由来人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いての病的神経細胞の解析が多くの施設で進められている。当学部でも iPS 細胞作製技術を導入し、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いる。一方で、遺伝学的に多様性の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研究の進展に大きな障壁となる。このため、当学部では京都大学 iPS 細胞研究所等で作製された標準的 iPS 細胞に、ゲノム編集によって既知の遺伝子変異を導入する事により、均一な遺伝学的バックグラウンドを有する iPS 細胞やこれに由来する神経系細胞での単一の疾患原因遺伝子変化の影響を解析することを目指して整備を進めている。本年度は具体的な成果には至ったおらず、準備の段階に留まった。

一方で、中央病院症例の解析にも力を入れ、本年度は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) に着目し、*SON* 変異による脳発生障害の研究を開始した。この研究は松木研究員の指導のもとリサーチレジデントとして着任した上田が主に進めている。

これまで継続して来た自閉スペクトラム障害原因遺伝子であるニューロリギン 4X の遺伝子発現解析と発現制御機構の解析は、論文として公表するための補足実験を進めた。この課題は中山、飯尾が主に進めた。

タンパク翻訳後修飾の中で新たに注目を集めている一つにアセチル化修飾があるが、リン酸化修飾による様々な生理機能の制御に比べると已然未知の部分が多い。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 6 は細胞質蛋白のアセチル化制御が主要な機能と考えられ、特に神経系に多く存在する。本年度も引き続き HDAC 6 ノックアウトマウスの行動異常のメカニズムの解析を深田が進めた。また HDAC 6 によるアセチル化制御と、自閉症状の発症に関与すると考えられている TSC 2 遺伝子産物とのクロストークについての詳細を川口が解析した。

上記の他、中央病院小児神経科の小児小脳網膜変性症例の解析も引き続き行われた。

上記の実験遂行にあたっては、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。

人事異動としては、本年度途中から上田昌史がリサーチレジデントとして部門研究に加わった。

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 件の研究助成と 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 遺伝子の発現分布とその制御機構の解析

中山敦雄、飯尾明生、松木 亨、青木英子

これまで稀な家族性自閉症の原因遺伝子である *NLGN 4X* 遺伝子の組織学的な脳内発現分布を調べ、平行して転写制御機能の解析を進めて来た。本年度はこれまで明らかにした Rett 障害原因遺伝子産物 MeCP 2 のノックダウンで観察されたエピジェネティック制御の異常をさらに検討した。*NLGN 4X* 遺伝子は非神経である HeLa 細胞では DNA のメチル化と MeCP 2 の存在下でサイレントな状態になっているが、MeCP 2 ノックダウンにより二つのプロモーターのうちの非 CpG island プロモーターが再活性化され、mRNA の転写が引き起こされる。脳内で *NLGN 4X* 遺伝子抑制状態にあるグリアでも、同様に非 CpG island プロモーターの再活性化が起きるか否かを検討するために、名古屋大学脳神経外科学から複数のグリオーマ由来培養細胞の譲渡を受け MeCP 2 ノックダウン実験を行った。結果、5 系統の細胞ライン中、U 87 MG、U 251 SP、T 98 の 3 系統で *NLGN 4X* 遺伝子非 CpG island プロモーターの再活性化が観察された。これらの細胞でも HeLa での結果と同様、CpG island プロモーターについては再活性化は見られなかった。以上より、*MECP 2* 遺伝子変異で引き起こされる Rett 症候群においては、本来 *NLGN 4X* 遺伝子がサイレント状態となっているグリア系細胞で、同遺伝子の非 CpG island プロモーター再活性化による異所性発現が、自閉症状発症に関与している可能性が示唆された。

自閉症関連因子 TSC 2 の可逆的アセチル化による機能制御

川口禎晴、竹島京子

我々は脳発達障害の症状形成を分子レベルで理解する目的で、タンパク質分子の可逆的アセチル化制御に着目し、その異常がもたらす分子の機能不全と神経機能異常との関連を研究している。すでに我々は自閉症関連因子 TSC 2 がアセチル化されることを見出し、アセチル化を受けるアミノ酸を特定した。そのアミノ酸を別のアミノ酸に置換した変異体 (アセチル化不全変異体) を作製し

て、その分子の機能を調べたところ、この変異体では野生型と比べて TSC 2 の機能の異常亢進が見られ、結果として mTOR シグナリングの抑制とオートファジーの誘導が観察された。このことからこの部位のアセチル化は TSC 2 の働きを負に制御することが考えられた。また TSC 2 の可逆的アセチル化制御を担う脱アセチル化酵素を模索したところ、HDAC 6 または SIRT 2 を高発現した細胞ではいずれもアセチル化 TSC 2 量の著しい減少が見られたが、各種特異的阻害剤を用いた実験では SIRT 系阻害剤でのみアセチル化 TSC 2 量が増加した。またこの条件下では上述の TSC 2 アセチル化不全変異体を用いた機能実験の場合とは逆の結果が観察された。これらの結果は、TSC 2 分子が可逆的アセチル化により機能制御されていることを裏付けるものであり、生理的条件下では SIRT 2 が TSC 2 の脱アセチル化酵素である可能性を示唆している。

ドパミン神経伝達へのタンパク質アセチル化修飾の関与

深田斉秀、竹島京子、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 (HDAC 6) 欠損マウスの解析から、神経細胞におけるタンパク質アセチル化調節の異常が、情動行動に影響することを明らかにしてきた。昨年度は、HDAC 6 欠損マウスではドパミン神経系の機能に異常があること、特に、後シナプスにおける D2 型ドパミン受容体 (D2 受容体) の応答性が増大していることを見いだした。D2 受容体は、統合失調症や自閉症等の精神疾患の治療に用いられる抗精神病薬の標的であることから、D2 受容体シグナルにおけるタンパク質アセチル化制御の役割を明らかにすることにより、精神疾患の病態に関する新しい知見が得られると期待できる。

本年度は、HDAC 6 欠損マウスが示すドパミン神経系の異常について、主に行動薬理学的手法により得られた研究成果をまとめ *Neuropharmacology* 誌に発表した。その後、HDAC 6 欠損マウスのドパミン神経系の異常について、より詳細な細胞・分子レベルの解析を進めた。まず、HDAC 6 欠損マウスの線条体では、シナプス後膜に局在する D2 受容体ロングアイソフォーム (D2L) の mRNA 量が野生型と比較して約 30% 減少していることが判明した。次に、ヒト D2 受容体 (hD2L) を異所的に発現する培養細胞株を作製し、脱アセチル化酵素阻害剤が D2 受容体アゴニスト、抗精神病薬 (D2 受容体アンタゴニスト) の応答に与える影響を検討した。その結果、D2 受容体の動態は、細胞内の脱アセチル化酵素活性レベルに依存して大きく変化することが判明した。以上の結果から、HDAC 6 欠損マウスが呈する行動異常の基盤には、

D2 受容体の代謝異常があると推察される。

Reelin-Dab 1 シグナルによるゴルジ体構造制御が神経系の発達と機能に果たす役割

松木 亨、飯尾明生、中山敦雄

我々がこれまで研究を進めている Reelin-Dab 1 シグナルは、脳神経系の発達期における大脳皮質形成や生後の神経活動に重要な役割を担っている事が知られている。一方で、神経細胞の発達において見られるゴルジ体の伸張や、LTP に深く関係しているゴルジ体小胞といったゴルジ体構造のダイナミクスが近年注目されている。しかしながら、ゴルジ体構造制御機構は殆ど明からにされておらず、神経細胞の発達機構や神経活動を理解する上で明らかにする必要がある。

これまでに我々は、Reelin-Dab 1 シグナルによるゴルジ体伸長時に *cis*-ゴルジ体タンパク質である、GM 130 の Ser 300 が特異的にリン酸化を受けることを質量分析により見出ししている。さらに、他のアミノ酸残基においても PKC によりリン酸化されることが明らかとなった。現在までに得られた結果から、PKC が Reelin シグナルの下流で活性制御を受け、神経細胞のゴルジ体構造制御に機能している事が想定される。加えて、PKC は、GM 130 と相互作用することが報告されており、本研究においても GM 130 との相互作用が確認できている。これらの発見は、Reelin 刺激依存的に行われる PKC の活性制御が、GM 130 のリン酸化に深く関与し、さらにはゴルジ体構造を制御していると考えられる。

今後は、GM 130 のリン酸化とゴルジ体構造制御を介して Reelin-Dab 1 シグナルから始まるシグナル経路がどの様に脳の発達や高次脳機能へ関与しているのか、それらの分子機構の全体像を明らかにする事を目指す。

SON ハプロ不全がもたらす知的障害における脳形成・機能異常の分子生物学的解析

上田昌史、松木 亨、中山敦雄

SON はセリン・アルギニン (SR) 蛋白質の一つであり、これまでに遺伝子転写制御機構、mRNA スプライシングへの関与を通じて、細胞周期の制御など多くの細胞内機構に関与することが報告されている。SON はマウスの神経系においても胎生期から発現が報告されているが、ヒトの正常な脳神経の発達・成熟における役割は不明である。

最近、愛知県心身障害者コロニー中央病院において、知的障害、心疾患、部分的な顔面・四肢の形成異常を示す患児に SON 遺伝子 (*SON*) の *de novo* ヘテロ変異が見出された。また同様の症例が他のグループからも報告さ

れており、SONのヘテロ変異がこの知的障害の原因であると考えられた。さらにその後、SONの *de novo* ヘテロ変異を持つ知的障害者 20 例を集めた論文が報告され、SONの発現低下（健常者または両親に比べて 20-50%の発現量）が見られたことから、この知的障害における病態基盤として SON ハプロ不全が考えられた。

本研究の目的は、SON ハプロ不全による知的障害発症の分子機構を解明することにある。大脳皮質の形成異常は多くの知的障害者に見られる特徴であり、知的障害の発症と深く関わっていると考えられる。報告された 20 例の SON ハプロ不全による知的障害者においても 89% が脳形成異常を示すことから、SON ハプロ不全の病態機構を理解するには、脳形成機構における異常の有無と、その詳細なメカニズム解析が必要である。一方で、知的障害を示すが、著しい大脳皮質の形成不全が認められない SON ハプロ不全患児も存在する。従って、大脳形成のみならず、個々の神経細胞や神経ネットワーク形成を解析することも求められる。

現在、解析に必要な抗 SON ポリクローナル抗体と全長 SON コンストラクトを作製中である。

研究業績

著書・総説

推野智子¹, 宍戸恵美子¹, 飯尾明生, 尾崎紀夫¹ (¹名古屋大): 特集 統合失調症はどこへ行くのか (2) 統合失調症と発達障害の関連. 臨床精神医学 45: 1169-1175, 2016.

原著論文

Fukada M, Nakayama A, Mamiya T¹, Yao TP², Kawaguchi Y (¹Meijo Univ, ²Duke Univ): Dopaminergic abnormalities in Hdac 6-deficient mice. *Neuropharmacology*, 110:470-479, 2016.

Ueda M, Li S¹, Itoh M¹, Wang MX¹, Hayakawa M¹, Islam S¹, Tana¹, Nakagawa K¹, Chen H¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ): Expanded polyglutamine embedded in the endoplasmic reticulum membrane distortion and coincides with Bax insertion. *Biochem Biophys Res Commun* 474:259-263, 2016.

学会発表

松木 亨, 飯尾明生, 中山敦雄: Stk 25-LKB 1 signal has possible roles in neuronal development and function. 第 89 回日本組織培養学会 (大阪) 2016. 5. 25-26.

川口禎晴, 深田斉秀, 竹島京子, 中山敦雄: 自閉症関連因子 TSC 2 の可逆的アセチル化による機能制御. 第 39 回日本神経科学大会 (横浜) 2016. 7. 20.

Ueda M, Li S¹, Itoh M¹, Wang MX¹, Hayakawa M¹, Islam S¹, Tana¹, Nakagawa K¹, Chen H¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ): Insertion of polyglutamine to the endoplasmic reticulum membrane with the morphological disruption initiates the cell death through Bax. The 9th NAGOYA Global Retreat (名古屋) 2017. 2. 10-11.

講演など

松木 亨: 神経極性制御に関わる Stk 25-LKB 1 シグナルが神経系の発達と機能に果たす役割. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所シンポジウム「培養神経細胞の可能性」(大阪) 2016. 5. 27.

中山敦雄: 自閉症のゲノム変化はどこまで分かっていたのか. 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座 (名古屋) 2017. 2. 4.

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) 2016. 4. 11. ~2017. 3. 31.

中山敦雄: 病理学 (名古屋大学医学部) 2016. 4. 11. ~2017. 3. 31.

川口禎晴: 遺伝子操作論 (中部大学生命健康科学部) 2016. 7. 8.

4. 周生期学部

研究の概況

東 雄二郎

脳形成過程において、出生前後の時期（周生期あるいは周産期と呼ぶ）はその機能的構築において複雑な神経回路網を形成する重要な時期であり、この時期に何らかのダメージを受けるとその後に脳性麻痺などの障害をもたらすことになる。周生期学部では、特に周生期特有の原因によって起こる脳損傷を克服することや、その基礎となる周生期を含めた脳の形成過程と機能構築の分子的理解を目標にして研究を行っている。新生児仮死などに起因する低酸素虚血性脳症は新生児医療の進んだ現在でも一定の頻度で発生し、脳性麻痺に代表される周生期脳障害の主要な一因となっている。この低酸素虚血性脳症は最終的に脳神経細胞死を引き起こし、結果として運動機能や脳の高次機能に障害をもたらすことになる。この低酸素虚血性脳症の分子メカニズムを明らかにすることは、周生期脳障害の予防や治療への手がかりを得るための重要な課題であり、現在までの研究から様々な分子が関与していることが明らかとなってきている。

近年、zfhx 1 転写制御因子ファミリーの一つである δ EF1 が、低酸素虚血性脳症（HIE）における細胞死に対して細胞保護的な機能を果たしているという知見が得られた。当研究室では、これまでにコンディショナルノックアウトマウスの作製に必要な δ EF1 遺伝子の flox allele の作製に成功しており、そのマウスを用いた *in vivo* での解析を行うこと等で、低酸素虚血性脳症の分子的理解への貢献が期待できる。また最近、この δ EF1 が脳下垂体後葉の形成に関与することを見出し、これに関する研究も進められている。

一方、このファミリーに属するもう一つの因子である SIP1 は、本研究所遺伝学部において Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子であることが明らかにされて来たが、特に Mowat-Wilson 症候群患者は *de novo* のヘテロ変異欠損（ハプロ不全）により発症することから、SIP1 の *de novo* ヘテロ変異マウスを作製しその表現型の解析に取り組んでいる。また縫線核や大脳皮質における SIP1 の機能について、コンディショナルノックアウトマウスやそれらの初代培養神経細胞等を用いて解析中である。また SIP1 遺伝子と同様な、両端に zinc フィンガードメインを有し、統合失調症と関連することが知られている *Schnurri* 遺伝子についても、その脳形成や高次機能に関しての解析が行われている。

周生期学部では、新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）などの周生期脳障害に対する新規治療法の開発をめざした研究も進めている。近年、iPS 細胞や組織特異的な幹

細胞を用いた再生医療は様々な分野で期待されているが、HIE に対しても臍帯血幹細胞等を用いた研究が始まっている。新生児にとっても最も安全な幹細胞源である臍帯血を血流内に移植することで、脳損傷あるいはそれに由来する四肢麻痺が軽減される例が報告され始めているが、その効果については未だ検討の余地が残るところである。当部門では、より現実的な臨床応用である臍帯血幹細胞移植が HIE に対して有用であるのかを、ラットモデルを用いてその組織学的且つ行動学的な評価に改善がみられるかどうか検討を行っている。これまでの結果では、臍帯血細胞によって改善が観察されているが、その作用メカニズムは未知な部分が多く生物学的に大変興味深い。

当学部では、神経細胞の極性形成に関与することが報告されている SAD キナーゼについても研究が行われている。特にその SAD-A キナーゼにおいては、発達期の脳において固有の機能を持ち、大脳皮質の正常な層構造の形成に必須の因子であることが明らかになってきており、SAD-A キナーゼの機能について、さらなる研究の展開が期待される。

愛知学院大学歯学部との共同研究として行われている先天性歯形成異常の研究においては、従来から歯の形成の初期に重要な役割を担っている MSX 1 転写制御因子の遺伝子に幾つかの新規の変異を見出しており、それらの変異と MSX 1 の機能との関連性は興味深い。また最近では、これら先天性の永久歯発生異常症例のエクソーム解析や、網羅的な遺伝学的解析から、WNT シグナルに関与する遺伝子の異常により、歯の形成異常を伴う知的障害の症例等も示唆されている。この関連性については大変興味深いところであり、現在検討中である。

以上本年度の研究成果を概説したが、さらに詳細な結果に関しては以下の個別研究を参照されたい。昨年度 10 月よりリサーチレジデントとして当研究室の研究に貢献していた岩井みどりが本年度 9 月に志半ばに急逝した。研究室一同冥福を祈ると共に、ここにご家族への哀悼の意を記しておきたい。尚、部長（東）は本年度を以て定年退職となり、来年度からは新部長を迎えての新しい体制となる。また中西研究員も来年度から中央病院へ転任となる予定である。

外部研究資金は、文部科学省科学研究費補助金の基盤研究 (C) 3 件、および民間より 1 件の研究助成を受けた。

低酸素性虚血性脳症モデルマウスにおける δEF1の機能解析へ向けて

岩井みどり、高木 豪、時田義人、中西圭子、東雄二郎

周生期の仮死は、低酸素性虚血性脳症 (HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy) を引き起こし、脳性麻痺の原因となる。HIEの *in vitro* 実験系において、転写制御因子 δEF1 ノックアウトマウスの胎生後期大脳皮質ニューロンは、野生型と比較し細胞死を引き起こしやすいことが報告されている。また、新生仔7日齢ラットの脳では、低酸素虚血処理約90分後から δEF1 の発現が上昇し、δEF1 は低酸素虚血による細胞死から神経細胞を保護するシグナルを誘発していることが示唆されている。

本研究では、*in vivo* での HIE に δEF1 が実際に関与しているのかを、遺伝子改変マウスを用いて解析する。δEF1 ノックアウトマウスは生後死亡してしまうため、新生仔における機能の解析は不可能である。そこで本研究では、低酸素性虚血性脳症を始め、周生期から成体において特に中枢神経系における δEF1 機能を知るべく、同時期中枢神経系における詳細な発現パターンの解析、および昨年度までに作製を完了した δEF1 flox マウスを用いて解析を行った。大脳皮質において特異的に cre を発現する Emx1-cre を用いて、大脳皮質特異的なコンディショナルノックアウトマウスを作製した。その結果ホモ欠失個体においても生存可能ということが判明した。さらにこれらの生後7日の新生仔を用いて HIE モデルマウスを作製し、低酸素性虚血性脳症に対する影響を観察した。その結果、未だ統計的に試料新生仔数が不足している状況であるが、δEF1 flox/flox; Emx-cre/+ の遺伝子型を持つ個体において、HIE による脳損傷が大きくなるような傾向は観察されなかった。今後さらに統計的に有意な試料数になるまで検討が必要である。

下垂体形成における δEF1 の機能解析

東雄二郎、岩井みどり、高木 豪、中西圭子

脳下垂体は、脊椎動物においては個体の発育に必要な成長ホルモンを始め、成体機能の調節やその恒常性を担う各種ホルモンを産生する最も重要な内分泌腺である。脳下垂体は、神経下垂体 neurohypophysis と腺下垂体 adenohypophysis とからなり、マウスにおいては、腺下垂体は初期胚における咽頭後部口蓋上皮の外胚葉性突起 (ラトケ嚢: Rathke's pouch) から、また神経下垂体は間脳神経上皮細胞から由来し、それぞれ、下垂体前葉、中葉 (中間部) を腺下垂体が、後葉を神経下垂体が形成する。現在までに、様々の因子が下垂体の形成に必須であることが明らかとなっているが、下垂体後葉の形成に

必須である因子はそれほど多くはない。筆者らは、δEF1 が下垂体の特にその後葉の形成過程において重要な役割を担っていることを、δEF1 ノックアウトマウスを用いた解析から明らかにしてきた。まず発生過程のどの時期から下垂体形成過程に異常が観察されるか、胎生12、14、16日の胎仔を用いて解析を行った。その結果、胎生12日におけるラトケ嚢と漏斗 (各々、下垂体前中葉と後葉の原基) の各組織はほぼ正常に形成されるが、その後、胎生14日で野生型と比較して明らかな低形成が観察され、下垂体後葉を構成する pituicyte の増殖が正常に起こらないことが予想された。そこで次に BrdU 染色法を用いて、pituicyte の増殖能の検討を行った。胎生12、14日、16日胚の段階で、BrdU を腹腔投与し、それぞれ、13日、15日、18日において、下垂体組織における BrdU の取り込みを免疫組織化学法により観察した。その結果、野生型においても、後葉組織が間脳腹側部から陥入すると、その増殖はほとんど起こらないことが判明した。ホモ変異型も同様であり、両者においてその違いは観察されていない。さらに、下垂体後葉に投射する視索上核や室傍核は、HE 染色による形態的観察、およびバソプレッシンの免疫組織化学により、正常に形成されていることが示唆された。昨年度は、δEF1 の部分欠損変異マウスである δEF1 ΔC727 マウスのホモ変異において下垂体後葉形成を観察した。その結果、微細ではあるが、pituicyte や正中隆起神経束における形成不全を観察した。δEF1 ノックアウトマウスにおいて、下垂体後葉の形成不全が何故起こるのか、今後はさらに δEF1 タンパクの発現や、関連する分子マーカー等を含めた詳細な解析を行う必要がある。

De novo 変異を用いた常染色体優性変異型のヒト疾患モデルマウスの効率的な作製

高木 豪、東雄二郎

ヒトの重度知的障害などの原因として特定遺伝子の常染色体優性型の遺伝子変異が多く含まれていることが明らかになってきた。また、それらの多くが *de novo* 型の変異であるという知見も蓄積されつつある。常染色体優性変異型のヒト疾患モデルマウスは原因遺伝子のヘテロ変異マウスということになるが、常染色体優性変異の場合、疾患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しなければならず、モデルマウスが疾患の症状を強く示すとき、成長遅延など様々な要因により交配による系統維持が難しくなるケースが散見される。我々はこれまでに純系の遺伝背景において系統維持の難しかった症候群型の重度知的障害である Mowat-Wilson syndrome のモデル、Sip1 ヘテロ変異マウスを Cre-LoxP のシステムを流用し *de novo* 型の変異マウスを作ることで

効率的に得る方法を開発してきた。本年は、この手法の有効性をさらに検証するために、別の系統維持の難しい常染色体優性変異型のモデルマウスの作製に着手した。症候群型の重度知的障害である Rubinstein-Taybi syndrome のモデルマウスである Cbp ヘテロ変異マウスも純系の遺伝背景では系統維持ができない。de novo 変異型の Cbp ヘテロ変異マウスを作製したところ、de novo 型 Cbp ヘテロ変異マウスは非常に強い異常を示し、約半数以上が生後死亡し、またその他の多くは離乳前に死亡した。結局、成獣にまで到達したものは1割程度に過ぎなかったが、系統維持できなかったマウスをある程度の数得ることが出来たことは進歩である。今後は餌の与え方などを工夫することにより、より多い成獣の de novo 変異型 Cbp ヘテロ変異マウスを得ることができないか検討を行う予定である。

新生児脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞移植の立体解析学的評価

中西圭子、佐藤義朗¹、水谷友香、伊藤美春¹、平川晃弘¹、東雄二郎

私たちは、新生児にとって最も安全で臨床に応用しやすい幹細胞源である臍帯血幹細胞が、新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) に対して有用であるかどうかラットモデルを用いて検討している。

GFP トランスジェニックラット胎仔 (E19) 臍帯血より有核細胞層を採取し増殖 (Stem cell enriched umbilical cord blood cells; SCE-UCBC) させ、これを HIE モデルラットに、受傷3日後に腹腔内投与した。受傷3週間後に5 μ mの脳パラフィン連続切片を作製し、100枚毎にHE染色を行い、Cavalieriの原理に基づいて脳の残存容量を立体解析学的に計測した。健常側に対する障害側の残存脳容量は、対照群では40.1 \pm 2.8%であったが、SCE-UCBC投与群では61.2 \pm 6.9%と有意に増加していた。また、ED1抗体陽性活性化ミクログリアの障害部位への集簇は、対照群では249 \pm 19万個/個体であったのに対し、SCE-UCBC投与群では116 \pm 55万個/個体と有意に減少していた。一方、SCE-UCBC投与9日後のHIEモデルラット脳内でのGFP陽性細胞は、114 \pm 40個/個体(投与細胞の0.0057%)と極僅かであった。以上の結果から、臍帯血幹細胞投与はそれ自身が脳内に侵入し神経細胞に分化して機能するのではなく、何らかの宿主の反応を介して梗塞軽減効果をもたらしていると考えられた。

¹名古屋大・医

鎖骨頭蓋異形成症の遺伝学的解析

後藤大樹¹、時田義人

鎖骨頭蓋異形成症は膜性骨の発生異常を示す希少な先天性疾患の一つである。鎖骨頭蓋異形成症の2/3の症例は、骨細胞の分化に関与する転写因子であるRUNX2遺伝子の変異が原因遺伝子として明らかにされているが、残りの1/3の症例の遺伝的原因は不明である。

本年度は、愛知県内在住の鎖骨頭蓋異形成症患者(10歳・男性)の遺伝学的解析を行い、RUNX2のRuntドメインをコードする遺伝子領域にアミノ酸置換を伴う新規塩基置換を発見した。さらに生化学的解析によりこのアミノ酸置換を伴うRUNX2の転写機能を測定した。Runtは転写制御因子であるRUNX2のDNA結合活性を担う機能ドメインである。今回見出した変異は、そのドメインのアミノ酸が変異し、転写活性も消失していた。さらに、患者の健常な両親には、塩基置換がみられなかった。

以上の結果から、今回みいだしたRUNX2の変異部のアミノ酸は転写活性に重要な働きをしていることが明らかになった。また、この遺伝子変異がRUNX2の機能ドメインの分子構造を変化させ、頭蓋骨の癒合不全や鎖骨の部分欠損など膜性骨の発生を障害することが示された。

¹愛知学院大院・歯

研究業績

原著論文

- Johmura Y¹, Yamashita E¹, Shimada M¹, Nakanishi K, Nakanishi M¹ (¹Nagoya City Univ): Defective DNA repair increases susceptibility to senescence through extension of Chk1-mediated G2 checkpoint activation. *Sci Rep* 6:31194, 2016.
- Menuchin-Lasowski Y¹, Oren-Giladi P¹, Xie Q², Ezra-Elia R³, Ofri R³, Peled-Hajaj S¹, Farhy C¹, Higashi Y, Van de Putte T⁴, Kondoh H⁵, Huylebroeck D⁴, Cvekl A², Ashery-Padan R¹ (¹Tel-Aviv Univ. ²Albert Einstein College of Med, ³Hebrew Univ of Jerusalem, ⁴KU Leuven, ⁵Kyoto Sangyo Univ): Sip1 regulates the generation of the inner nuclear layer retinal cell lineages in mammals. *Development* 143:2829-2841, 2016.
- Ohayon D¹, Garcès A¹, Joly W¹, Soukkarieh C¹, Takagi T, Sabourin JC¹, Agius E², Darling DS³, De Santa Barbara P⁴, Higashi Y, Stolt CC⁵, Hugnot JP¹, Richardson WD⁶, Carroll P¹, Pattyn A¹ (¹INSERM, Univ de Toulouse, ³Univ of Louisville,

- ⁴Univ of Montpellier, ⁵Universität Erlangen-Numberg, ⁶Univ college London): Onset of Spinal Cord Astrocyte Precursor Emigration from the Ventricular Zone Involves the Zeb1 Transcription Factor. *Cell Rep* 17:1473-1481, 2016.
- Rasouly HM¹, Kumar S¹, Chan S¹, Pisarek-Horowitz A¹, Sharma R¹, Xi QJ², Nishizaki Y, Higashi Y, Salant DJ¹, Maas RL², Lu W¹ (¹Boston Univ Sch of Med, ²Harvard Med Sch): Loss of Zeb2 in mesenchyme-derived nephrons causes primary glomerulocystic disease. *Kidney Int* 90:1262-1273, 2016.
- Shimada M¹, Goshima T¹, Matsuo H¹, Johmura Y¹, Harta M¹, Murata K¹, Tanaka H², Ikawa M³, Nakanishi K, Nakanishi M¹ (¹Nagoya City Univ, ²Nagasaki International Univ, ³Osaka Univ): Essential role of auto-activation circuitry on Aurora B-mediated H2AX-pS121 in mitosis. *Nat Commun* 7:12059, 2016.
- Wu X¹, Briseno CG¹, Grajales-Reyes GE¹, Haldar M¹, Iwata A¹, Kretzer, NM¹, Kc W¹, Tussiwand R¹, Higashi Y, Murphy TL¹, Murphy KM¹ (¹Washington Univ): Transcription factor Zeb2 regulates commitment to plasmacytoid dendritic cell and monocyte fate. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:14775-14780, 2016.
- Goto H¹, Machida J¹, Shibata A¹, Tatematsu T¹, Osumi E², Miyachi H¹, Takahashi K³, Nakayama A, Higashi H, Nagao T², Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi-Gakuen Univ, ²Okazaki City Hosp, ³Kyoto Univ): Novel RUNX2/CBFA1 mutation in the runt domain in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia. *J Oral and Maxillofac Surg Med and Pathol* 29:222-224, 2017.
- Muramatsu Y¹, Tokita Y, Mizuno S², Nakamura M (¹Nagoya Univ, ²Central Hosp): Disparities in visuo-spatial constructive abilities in Williams syndrome patients with typical deletion on chromosome 7q11.23. *Brain Dev* 39:145-153, 2017.
- Nakanishi K, Sato Y¹, Mizutani Y, Ito M¹, Hirakawa A², Higashi Y (¹Nagoya Univ, ²Nagoya Univ Hospital): Rat umbilical cord blood cells attenuate hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Sci Rep* 7:44111, 2017.
- 学会発表
- Sato Y¹, Kondo T¹, Hattori T¹, Mikrogeorgiou A¹, Sugiyama Y¹, Tsuji M², Nakanishi K, Hayakawa M¹ (¹Nagoya Univ Hosp, ²NCVC): Administration of bone marrow mononuclear cells decreases hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. Hershey conference on Developmental Brain Injury. Chateau de Romainville, France, 2016.6.9.
- Mikrogeorgiou A¹, Sato Y¹, Kondo T¹, Sugiyama Y¹, Nakanishi K, Tsuji M², Kazama T³, Matsumoto T³, Kano K³, Hayakawa M¹ (¹Nagoya Univ Hosp, ²NCVC, ³Nihon Univ): Dedifferentiated fat cells as a treatment for perinatal hypoxic ischemic brain injury. Hershey conference on Developmental Brain Injury. Chateau de Romainville, France, 2016.6.10.
- 中西圭子, 伊藤美春¹, 佐藤義朗¹, 東雄二郎 (¹名古屋大): 周生期脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞投与の効果. 日本周産期新生児医学会 (富山) 2016.7.18.
- ミクロゲルキオ・アルキスティ¹, 佐藤義朗¹, 近藤大貴¹, 杉山裕一朗¹, 鈴木俊彦¹, 北瀬悠磨¹, 見松はるか¹, 辻 雅弘², 中西圭子, 早川昌弘¹ (¹名古屋大, ²国立循環器病センター): Dedifferentiated fat cells ameliorate hypoxic-ischemic brain injury in a neonatal rat model. 日本周産期新生児医学会 (富山) 2016.7.18.
- 中西圭子, 伊藤美春¹, 佐藤義朗¹, 平川晃弘¹, 東雄二郎 (¹名古屋大): 低酸素性脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞の効果. 日本神経科学大会 (横浜) 2016.7.21.
- 佐藤義朗¹, ミクロゲルキオ・アルキスティ¹, 近藤大貴¹, 杉山裕一朗¹, 鈴木俊彦¹, 北瀬悠磨¹, 見松はるか¹, 風間智彦², 松本太郎², 加野浩一郎², 辻 雅弘³, 中西圭子, 早川昌弘¹ (¹名古屋大, ²日本大, ³国立循環器病センター): 成熟脂肪細胞に由来する脱分化脂肪細胞(DFAT)は新生児ラットの低酸素虚血傷害を軽減する. 日本神経科学大会 (横浜) 2016.7.22.
- ミクロゲルキオ・アルキスティ¹, 佐藤義朗¹, 近藤大貴¹, 杉山裕一朗¹, 鈴木俊彦¹, 北瀬悠磨¹, 見松はるか¹, 辻 雅弘², 中西圭子, 早川昌弘¹ (¹名古屋大, ²国立循環器病センター): Dedifferentiated fat cells as a candidate for the treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. 日本新生児成育医学会 (大阪) 2016.12.2.

北瀬悠磨¹, 佐藤義朗¹, 見松はるか¹, 鈴木俊彦¹,
Alkisti Mikrogeorgiou¹, 杉山裕一朗¹, 中西圭子,
辻 雅弘², 早川昌弘¹ (¹名古屋大, ²国立循環器病
センター): 新生児低酸素性虚血性脳症に対する
stem cells from human exfoliated deciduous
teeth を用いた幹細胞療法. 日本新生児成育医学会
(大阪) 2016. 12. 2.

鈴木俊彦¹, 佐藤義朗¹, 上田一仁¹, 片岡英里奈¹,
Alkisti Mikrogeorgiou¹, 北瀬悠磨¹, 杉山裕一朗¹,
立花貴史¹, 見松はるか¹, 松沢 要¹, 伊藤美春¹,
齋藤明子¹, 村松友佳子¹, 中西圭子, 早川昌弘¹
(¹名古屋大): CCL2 ドミナントネガティブ阻害剤導
入幹細胞を用いた慢性肺疾患モデルに対する改善効
果. 日本新生児成育医学会 (大阪) 2016. 12. 2.

中西圭子, 佐藤義朗¹, 水谷友香, 伊藤美春¹, 平川晃
弘¹, 東雄二郎 (¹名古屋大): 臍帯血幹細胞移植し
た周生期脳障害モデルラットにおける立体解析学的
評価. 日本生理学会大会 (浜松) 2017. 3. 29.

教 育 活 動

中西圭子: 神経科学 (名古屋市立大学医学部)

2016. 4. 1. ~2017. 3. 31.

時田義人: 顎顔面外科学・先天異常 (愛知学院歯学部)

2016. 4. 1. ~2017. 3. 31.

5. 神経制御学部

研究の概況

永田 浩一

神経制御学部では、知的障害や自閉性疾患の病態形成メカニズムを分子レベルで明らかに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* の包括的な解析を遂行した。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加えた。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（慈恵医大との共同研究）も行った。私共の強みは、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、知的障害・自閉性疾患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、自閉性疾患や知的障害に関連する遺伝子の多くが、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ことが知られている。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、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、理化学研究所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、自閉性障害の病態関連遺伝子である *NR1D1*、知的障害の病態関連遺伝子 *PI3K3*、*Gi2*、および統合失調症の病態関連分子 *Dysbindin* 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 症候群の新規原因遺伝子 *PHACTR1* や知的障害の原因遺伝子候補 *MED13L* の病態機能解析も引き続き進め、有望なデータを蓄積した。現在、私共の有するライブイメージ解析技術の高さは多くの学術機関で高く評価されており、慶応義塾大学、東京女子医科大学、東京医科歯科大学、大阪大学、同志社大学などとの共同研究が進んでいる。

臨床部門との共同研究と並行して、文献ベースで報告されている知的障害・自閉性疾患の病態関連遺伝子の解析も行った。RBFOX1 は神経細胞における RNA スプライシングに関与するが、知的障害・自閉性障害・統合失調症との関連が確実視される分子である。本年度は細胞質

型 RBFOX1 の遺伝子変異が神経発達障害を引き起こす分子機能の一端を解析し原著論文として報告した。さらに、重篤な知的障害を伴う早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群）の原因遺伝子である *Munc18-1* の病態機能解析を完了した。*Munc18-1* は、成熟シナプスにおける神経伝達物質の放出に必須の蛋白質であるが、私共の研究により、*Munc18-1* が大脳皮質発生に必須の役割を果たすことが明らかになった。

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。ヒトの脳発生過程においては脳室下帯が著しく発達し、皮質神経細胞の莫大な産生を可能にしている。その仕組みの理解は、大脳皮質構築の異常に基づく発達障害の発症機序を理解する上で必須である。昨年度までに霊長類脳室下帯の発達に関わる遺伝子の候補として *Jag1* を同定し、その発現強度の違いがヒトにおける巨大脳獲得に寄与したことを示唆する観察結果を得た。本年度は昨年度に引き続き *Jag1* 遺伝子の転写調節領域の解析を進め、種間の違いをもたらす領域が遺伝子上流域と第2イントロンに存在することを明らかとした。近年、グリア細胞の一種であるアストロサイトが高次脳機能に積極的に関与することが明らかにされ、発達障害の発症機序として、神経細胞だけではなく、アストロサイトに注目した解析の必要性が生じた。昨年度までに我々はアストロサイト前駆細胞が血管に沿って移動することを観察し、その分子実体の一部を解明した。本年度はその分子機構を阻害すると、確かにアストロサイトの配置に異常が生じることを観察した。これらの解析の過程で、近年注目される CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を子宮内電気穿孔法に応用する技術を構築した。

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 4 件、若手研究 B 1 件、挑戦的萌芽研究 1 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、その他の財団などより 3 件の助成を受けた。

新規 West 症候群原因遺伝子 *PHACTR1* の大脳皮質神経細胞分化における機能解析

浜田奈々子、大萱俊介¹、岩本郁子、加藤光広²、永田浩一

当中央病院と昭和大学で、West 症候群の患者から *PHACTR1* 遺伝子においてアミノ酸置換を伴う 2 種類の *de novo* 変異が見出された。*PHACTR1* はアクチンおよび脱リン酸化酵素 (PP1) と結合する蛋白質で、シナプス機能や樹状突起・軸索の形態維持に関与すると考えられている。今回見出された *PHACTR1* の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 PHACTR 1 の生理機能も、遺伝子変異がもたらすてんかん、知的障害の病態メカニズムも全く不明である。そこで我々は、PHACTR 1 の大脳皮質形成における機能解明に着手した。免疫沈降法により、患者から見出されたいずれの変異蛋白質においてもアクチン結合能の減弱が観察された。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて PHACTR 1 の発現抑制を行い、さらに患者由来の変異蛋白質を導入すると、移動が著しく障害された。移動中のニューロンにおいて、先導突起が枝分かれする形態異常が観察されたことから、形態異常が移動障害の原因であると示唆された。また樹状突起の発達も強く抑制され、この障害は成熟ニューロンでも観察された。本研究で観察された異常が West 症候群の背景となっている可能性が示唆された。

¹中央病院、²昭和大・医

大田原症候群原因遺伝子 *STXBP 1 (Munc 18-1)* の大脳皮質形成における機能解析

浜田奈々子、岩本郁子、田畑秀典、永田浩一

大田原症候群は新生児期に発症する難治性のてんかんで、知的障害を伴う。近年、原因遺伝子の一つとして *STXBP 1 (Munc 18-1)* が報告された。*STXBP 1* は神経伝達物質放出に関わる分子である。*STXBP 1* 変異は、てんかンを伴わない知的障害患者からも同定されており、変異のバリエーションにより、様々な症状を呈すると考えられる。最近、*STXBP 1* 変異をもつ患者の外科手術により摘出された病巣部位において、皮質の層構造異常が報告された。そこで我々は、大脳皮質層形成における *STXBP 1* の機能解明を試みた。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いた解析により、*STXBP 1* は中枢神経系の発生過程で、1) Protein Kinase C (PKC) による機能調節を受けながら、2) Syntaxin-1 A の機能を制御することで皮質神経細胞の移動を制御することが明らかとなった。さらに、3) Syntaxin-1 A 発現抑制が皮質神経細胞移動を障害すること、4) *STXBP 1* が移動中の神経細胞の Syntaxin-1 A、N-Cadherin (神経細胞移動に必須の接着因子) の細胞内輸送を制御し、5) N-Cadherin の細胞膜表面への移行を促進することを明らかにした。発生期の移動神経細胞において、*STXBP 1* は移動に必要な分子の細胞内輸送を制御し、それらの輸送障害が、大田原症候群や知的障害の病態と関連する可能性が示唆された。

ヒト特有の神経細胞産生様式と *Jag 1* 遺伝子との関連

田畑秀典、八谷剛史¹、榊原康文¹、下田耕治²、永田浩一、仲嶋一範²

ヒトは進化過程において巨大な脳を獲得し、高度な社会性や言語能力、精神活動を可能にした。大脳皮質を構成する神経細胞は脳室に面する脳室帯、もしくはそれに隣接した脳室下帯から産生される。ヒトを含めた霊長類の発生過程においては特に脳室下帯が著しく発達し、神経細胞の圧倒的な産生を可能にしている。またその変調は知的障害を伴う発達障害の原因となることが予想されている。我々は脳室下帯発達に関わる遺伝子として *Jag 1* を同定した。*Jag 1* はマウスでは脳室下帯にまばらにしか発現しないが、霊長類では密に強く発現する。*Jag 1* は細胞膜上に提示されるリガンドとして働き、隣接する細胞に作用して未分化性を維持させることから、この発現強度の違いが、脳室下帯発達の種差をもたらすことが示唆された。ヒトおよびマウス *Jag 1* 遺伝子の転写調節領域を単離し、転写活性を測定したところ、確かにヒトの配列はマウスのもよりも高いことが示された。さらに解析を進めた結果、第2イントロンの開始点付近、または転写開始点から約 1 kbp 上流にある領域を欠損させると種間の違いが消失することが示された。しかし驚いたことに、これらの領域のヒトとマウスの配列を入れ替えた場合には元の転写活性を保持した。このことから、これらの領域は種間の違いそのものを規定しておらず、違いを実行する役割を持つことが示唆された。今後、種間の違いそのものを規定する領域を同定し、実行領域との相互作用の解析を進め、ヒトの高次脳機能獲得の分子基盤に迫る。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

大脳皮質グリア前駆細胞の移動様式

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

アストロサイトは脳内に最も豊富に存在する細胞であり、これまで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、精神疾患を理解する上で、無視出来ない存在となっている。大脳皮質発生過程において、アストロサイトは神経細胞と同様に脳室帯で産生され、脳表面側へと移動するが、我々は移動過程のアストロサイト前駆細胞が方向を頻繁に変えながら速い速度で移動することを観察した。またこれらの細胞は大脳皮質に向かう途中で頻繁に血管を足場として移動することを観察した。阻害剤を用いたスク

リーニングの結果、昨年度までに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 CXCR 4 が関与することが示唆された。本年度は近年注目されるようになったゲノム編集技術を子宮内電気穿孔法に取り入れ、CXCR 4 の脳内ノックアウトを試みた。子宮内電気穿孔法により CXCR 4 をターゲットにする gRNA と Cas 9 を同時に発現するベクターを脳室帯へ導入し、次の日に細胞を分散し、4 日間培養したところ、遺伝子導入された細胞では内在性 CXCR 4 の発現が効率良く低下していることが確認された。次に遺伝子導入した胎仔を生後まで生存させ、アストロサイトの脳内への配置を観察したところ、ゲノム編集ベクターを導入された細胞では、皮質表層に配置する割合が低下した。以上の観察により、アストロサイト前駆細胞の配置における血管をガイドとした移動の重要性が示唆された。

¹慶應大、²新潟大、³滋賀医科大、⁴生理研

大脳皮質形成における MED 13 L の役割

水野 誠、稲葉美枝¹、水野誠司¹、永田浩一

MED 13 L (mediator complex subunit 13-like) はメディエーター複合体のサブユニットの一つである。その複合体は、DNA 転写因子と RNA ポリメラーゼ II と結合して転写開始複合体を形成し、転写を制御することで、遺伝子発現を調節している。これまでに MED 13 L は、先天性心疾患の発症・病態形成に関連する遺伝子であることが明らかにされている。一方、MED 13 L は 2013 年に知的障害の原因遺伝子の一つとして報告され、MED 13 L ヘテロ接合変異は知的障害の原因遺伝子として注目されるようになった。コロニー中央病院でも特徴的な身体的所見と知的障害を伴う女兒において、全エクソーム解析から MED 13 L の *de novo* のミスセンス変異 (c. 6485 C>T; p. T 2162 M) が同定された。そこで、大脳皮質形成過程における MED 13 L の機能を解析する目的で、子宮内胎仔脳遺伝子導入による MED 13 L 遺伝子発現のノックダウンとレスキュー実験を行った。MED 13 L の発現を抑制した結果、大脳皮質形成の過程で神経細胞の移動が遅れることがわかった。これに RNAi 抵抗型の野生型 MED 13 L を発現させると移動障害は回復したが、変異型 MED 13 L では回復しなかった。以上の結果から、知的障害の原因遺伝子と考えられる MED 13 L は大脳皮質形成過程の細胞移動において、重要な役割を持つ可能性があることを見いだした。

¹中央病院

シグナロソーム構成分子 COPS 7 A の大脳皮質形成における機能解明

野田万理子、水野 誠、伊東秀記、茨木京子、永田浩一

COPS 7 A はシグナロソーム (細胞外のシグナルが細胞内に伝わる際に機能する情報変換装置) の構成分子である。COPS 7 A は進化の過程で高度に保存され、様々な生命現象に関与している。最近になって、自閉性障害 (ASD) 患者死後脳を用いた網羅的 mRNA 発現解析で顕著な発現減少が報告されたが、その分子病態メカニズムは全く不明である。そこで本研究では、発達障害における COPS 7 A の病態形成機構の解明を目的とし、特に大脳皮質層形成に及ぼす影響を検討した。

マウス脳において、COPS 7 A は発生の初期段階から一定量発現していた。そこで、子宮内胎仔電気穿孔法を用いて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が見られた。この表現型は RNAi 抵抗性 COPS 7 A 蛋白質の共発現により改善された。また、培養皮質神経細胞で COPS 7 A の発現を抑制したところ神経突起の伸長が阻害された。一方、神経幹細胞では、発現抑制により細胞周期の遅延を引き起こすことが明らかとなった。さらにノックダウン・マウス行動実験では、総合的な活動量に変化は見られなかったが、音・光刺激条件反応に対する能動回避学習の障害が見られた。

以上のことから、COPS 7 A 遺伝子の異常 (ハプロ不全など) に伴う発現減弱により、大脳皮質での興奮性神経細胞の配置や形態異常を引き起こし、ASD をはじめとした発達障害の病態に寄与する可能性が示唆された。

大脳皮質形成における DUSP 22 の機能解析

茨木京子、水野 誠、永田浩一

DUSP 22 (Dual specificity phosphatase 22) は、細胞内シグナル伝達系のニューロンの生存調節や可塑性に関連する MAPK (Mitogen-activated protein kinase) に対する二重特異性ホスファターゼで、MAPK 経路を負に調節している。DUSP 22 はアルツハイマー病の候補遺伝子であり、自閉スペクトラム症 (ASD) においても欠失が報告されている (未発表)。本研究では DUSP 22 ノックダウンによる大脳皮質発達への影響を検討した。5 種類の DUSP 22 に対するノックダウンプラスミドを作製し、COS 7 過剰発現実験系でノックダウン能を検討したところ、DUSP 22 を特異的に抑制した。次いで、マウス子宮胎仔脳電気穿孔法を用いて DUSP 22 のノックダウンを行い、大脳皮質形成過程における皮質神経細胞の移動に及ぼす影響を検証した。ノックダウンプラスミドを胎生 14 日のマウス脳室帯神経前駆細胞/幹細胞に導入し、生後 2 日で解析を行なったところ、1 種類のノックダウ

ンプラスミドでのみ神経細胞移動にわずかな遅延が認められた。DUSP 22 の大脳皮質形成過程への影響について、今後さらに解析を進めていく予定である。

大脳皮質形成における時計関連遺伝子メラトニン受容体 MTNR 1 A の機能解析

茨木京子、水野 誠、田畑秀典、永田浩一

大脳皮質発達障害を病態とする自閉スペクトラム症 (ASD) 患者の半数以上に睡眠障害が認められている。私共は自治医大との共同研究で ASD 患者の遺伝子解析を行い、11 種類の時計関連遺伝子にアミノ酸置換を伴うミスセンス変異があることを報告した。それらのうちの 1 つが松果体ホルモンであり睡眠覚醒周期を調節するメラトニンの受容体である melatonin receptor 1A (MTNR 1 A) である。MTNR 1 A で見出されたミスセンス変異 (R 54 W) は疾患との関連性解析ソフトである PolyPhen-2, Mutation Taster, SIFT において、ASD の病態形成に関与する可能性が示された。そこで本研究では、MTNR 1 A ノックダウンが大脳皮質形成過程の興奮性神経細胞の移動に及ぼす影響を解析した。胎生 14 日のマウス脳室帯神経前駆細胞/幹細胞に、MTNR 1 A 蛋白質の発現を特異的に抑制する 4 種類のノックダウンベクターを、子宮内胎仔脳エレクトロポレーションにより導入した。生後 2 日で解析を行なったところ、ベクターで神経細胞の移動に遅延が認められた。MTNR 1 A の遺伝子異常が大脳皮質形成に及ぼす影響について、さらに解析を進めていく予定である。

自閉症関連分子 MACROD 2 の性状・機能解析

伊東秀記、森下理香、水野 誠、永田浩一

ADP リボシル化は、タンパク質翻訳後修飾の一つで、DNA 修復、細胞死、細胞内情報伝達などの様々な細胞内機能と関わっている。MACROD 2 は、モノ ADP リボシル化されたタンパク質を脱 ADP リボシル化する分子であり、その遺伝子変異と自閉症発症との関連が指摘されている。しかしながら、MACROD 2 の脳神経組織における性状・機能についてはほとんどわかっていない。今年度は、MACROD 2 を選択的に認識する抗体を作製し、マウス脳神経組織における生化学的および形態学的解析を行った。胎生期から生後発達期のマウス脳における MACROD 2 の発現変化を、ウェスタンブロットにより解析したところ、MACROD 2 は、胎生 16 日から生後 8 日まで増加した後、減少することがわかった。次に、マウス脳における分布を検討したところ、MACROD 2 は、大脳皮質、海馬などで比較的発現が高いことがわかった。また、蛍光抗体染色を行ったところ、未成熟な初代培養マウス海馬神経細胞

では、細胞体で強い染色性が見られると共に神経突起での弱い染色性が見られた。一方、成熟した海馬神経細胞では、細胞体と樹状突起で強い染色性が見られた。現在、海馬神経細胞の神経突起伸長や樹状突起スパイン形成における MACROD 2 の機能解析を進めている。

脳神経組織における PHACTR 1 (Phosphatase and actin regulator 1) の性状解析

伊東秀記、野口 慶¹、森下理香、水野 誠、原 明¹、永田浩一

PHACTR 1 は、脳神経組織に豊富に発現しており、タンパク質のリン酸化やアクチン細胞骨格の制御を介して様々な神経機能を調節していると考えられている。しかしながら、脳神経組織における PHACTR 1 の性状についてはほとんど知られていない。今回、私共は、PHACTR 1 を選択的に認識する抗体を作製し、生化学的および形態学的性状解析を行った。抗 PHACTR 1 抗体を用いたウェスタンブロットにより、胎生期から生後発達期の脳における発現変化を解析したところ、PHACTR 1 の発現は、胎生 12.5 日で高く、発達に伴い生後 3 日まで減少した後、生後 8 日から 30 日まで増加した。次に、初代培養マウス海馬神経細胞を蛍光抗体染色したところ、未成熟な神経細胞では、細胞体で PHACTR 1 の発現が高く、軸索や樹状突起ではわずかに発現が見られた。一方、成熟した神経細胞では細胞体、軸索および樹状突起で発現が見られ、樹状突起では一部でシナプスでの局在が観察された。また、マウス脳組織切片を免疫組織化学染色した結果、胎生 16 日の大脳皮質では、皮質板に存在する神経細胞や脳室帯に存在する神経幹 (前駆) 細胞の核で PHACTR 1 の発現が見られた。一方、生後 0 日および 30 日の大脳皮質では、神経細胞の核および細胞体で発現が見られた。これらの結果から、PHACTR 1 は、胎生期から生後発達期の脳神経系の発達を時間的・空間的に制御している可能性があると考えられた。

¹岐阜大・医

研究業績

著書・総説

- Tabata H, Nagata K: Decoding the molecular mechanisms of neuronal migration using in utero electroporation. *Med Mol Morph* 49: 63-75, 2016.
- Ito H, Morishita R, Tabata H, Nagata K: Visualizing septin and cell dynamics in mammalian brain slices. *Methods Cell Biol* "Septins" 136: 295-309, 2016.

原著論文

- Ito H, Morishita R, Nagata K: Schizophrenia susceptibility gene product dysbindin-1 regulates the homeostasis of cyclin D1. *Biochim Biophys Acta* 1862:1383-1391, 2016.
- Hamada N, Ito H, Nishijo T¹, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H, Momiyama T¹, Nagata K (Jikei Univ Sch Med): Essential role of the nuclear isoform of *RBFOX1*, a candidate gene for autism spectrum disorders, in the brain development. *Sci Rep* 6:30805, 2016.
- Yuan Q¹, Yang F², Xiao Y¹, Tan S¹, Husain N¹, Ren M², Hu Z², Martinowich K², Ng JS¹, Kim PJ¹, Han W³, Nagata K, Weinberger DR², Je HS¹ (Duke-Natl Univ of Singapore, ²Johns Hopkins Univ, ³Singapore Bioimaging Consortium): Regulation of brain-derived neurotrophic factor exocytosis and gamma-aminobutyric acidergic interneuron synapse by the schizophrenia susceptibility gene dysbindin-1. *Biol Psychiatry* 80:312-322, 2016.
- Inaguma Y, Matsumoto A¹, Noda M, Tabata H, Maeda A², Goto M¹, Usui D², Jimbo EF¹, Kikkawa K³, Ohtsuki M¹, Momoi MY¹, Osaka H¹, Yamagata T¹, Nagata K (Jichi Med Univ, ²Hata Kenmin Hosp, ³Kochi Health Sci Ctr): Role of Class III phosphoinositide 3-kinase in the brain development: possible involvement in specific learning disorders. *J Neurochem* 139:245-255, 2016.
- Hamada N, Negishi Y¹, Mizuno M, Miya F², Hattori A¹, Okamoto N³, Kato M⁴, Tsunoda T², Yamasaki M⁶, Kanemura Y⁶, Kosaki K⁷, Tabata H, Saitoh S¹, Nagata K (Nagoya City Univ, ²Tokyo Med Dent Univ, ³Osaka Med Ctr, ⁴Showa Univ, ⁵Takatsuki Gen Hosp, ⁶Osaka Natl Hosp, ⁷Keio Univ): Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *J Neurochem* 140:82-95, 2016.
- Matsunaga Y¹, Noda M, Murakawa H², Hayashi K¹, Nagasaka A³, Inoue S¹, Miyata T³, Miura T², Kubo KI¹, Nakajima K¹ (Keio Univ, ²Kyushu Univ, ³Nagoya Univ): Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:2048-2053, 2017.
- Inoue M¹, Iwai R¹, Tabata H, Konno D², Komabayashi-

Suzuki M¹, Watanabe C¹, Iwanari H³, Mochizuki Y³, Hamakubo T³, Matsuzaki F², Nagata KI, Mizutani KI¹ (Doshisha Univ, ²RIKEN, ³Univ Tokyo): Prdm16 is crucial for progression of the multipolar phase during neural differentiation of the developing neocortex. *Development* 144:385-399, 2017.

Goto M¹, Mizuno M, Matsumoto A¹, Yang Z¹, Jimbo EF¹, Tabata H, Yamagata T¹, Nagata K (Jichi Med Univ): Role of a circadian-relevant gene *NR1D1* in brain development: possible involvement in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Sci Rep* 7:43945, 2017.

学会発表

- Hamada N, Ito H, Tabata H, Nagata K: Comprehensive analyses to understand pathophysiological role of *RBFOX1*, a "hub" gene in the ASD gene transcriptome network. Gordon Research Conference Fragile X and Autism-Related Disorders (Mount Snow, USA) 2016.6.6.
- Mizutani K^{1,4}, Yamanishi E¹, Watanabe C¹, Iwai R¹, Tabata H, Nagata K, Ema M², Harada H³ (Doshisha Univ, ²Shiga Univ Med Sci, ³Kyoto Univ Grad Sch Med, ⁴JST PRESTO): Role of vascular development during neural differentiation of the developing neocortex. 日本神経科学大会 (横浜) 2016.7.20.
- Watanabe C¹, Inoue M¹, Tabata H, Nagata K, Mizutani K^{1,2} (Doshisha Univ, ²JST PRESTO): Prdm16 is critical for progression of multipolar phase during neural differentiation of the developing neocortex. 日本神経科学大会 (横浜) 2016.7.20.
- Hamada N, Nishijo T¹, Momiyama T¹, Nagata K (Jikei Univ Sch Med): Comprehensive analyses of *RBFOX1*, a causative gene for neurodevelopmental and psychiatric diseases, in the brain development. Symposium: Common molecular aspects of neurodevelopmental and psychiatric disorders. Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (Kuala Lumpur, Malaysia) 2016.8.27-30.
- 伊東秀記, 森下理香, 永田浩一: 新生仔期に産生された海馬歯状回神経幹 (前駆) 細胞の発達過程における低分子量Gタンパク質 Rac の機能. 日本神経化学学会大会 (福岡) 2016.9.8.

- 浜田奈々子, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一: 大脳皮質形成における自閉症原因遺伝子 RFX1 の機能. 日本神経化学学会大会 (福岡) 2016. 9. 9.
- 田畑秀典, 佐々木恵¹, 稲熊 裕, 伊東秀記, 竹林浩秀², 依馬正次³, 池田一裕⁴, 永田浩一, 仲嶋一範¹ (慶應大, ²新潟大, ³滋賀医大, ⁴生理研): Erratic migration: a unique migratory behavior of astrocyte progenitors. 日本神経化学学会大会 (福岡) 2016. 9. 10.
- 永田浩一, 伊東秀記, 田畑秀典: 電気穿孔法を用いた発達障害の病態メカニズム解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (熊本) 2016. 9. 23.
- 伊東秀記, 森下理香, 永田浩一: 脳神経組織における SEPT1 の性状解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (熊本) 2016. 9. 24.
- Matsumoto A¹, Inaguma Y, Noda M, Usui D², Goto M¹, Jimbo FE¹, Tabata H, Maeda A², Kikkawa K³, Momoi YM¹, Osaka H¹, Nagata K, Yamagata T¹ (Jichi Med Univ, ²Hata Kenmin Hosp, ³Kochi Health Sci Ctr): PIK3C3 as responsible gene for new neurocutaneous syndrome with learning disorder, epidermal nevus and cataract. ASHG 2016 Annual Meeting (Vancouver, Canada) 2016. 10. 20.
- Goto M¹, Mizuno M, Matsumoto A¹, Yang Z¹, Jimbo FE¹, Tabata H, Yamagata T¹, Nagata K (Jichi Med Univ): Role of a circadian-relevant gene, NR1D1, in the brain development: possible involvement in the pathophysiology of autism-spectrum disorders. ASHG 2016 Annual Meeting (Vancouver, Canada) 2016. 10. 21.
- Tabata H, Sasaki M¹, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H², Ema M³, Ikenaka K⁴, Nagata K, Nakajima K¹ (Keio Univ, ²Niigata Univ, ³Shiga Univ of Med Sci, ⁴NIPS): Erratic migration: a unique migratory behavior of astrocyte progenitors. Neuroscience 2016 (San Diego, USA) 2016. 11. 14.
- Nagata K, Hamada N, Tabata H: Pathophysiological role of MUNC18-1 in early infantile epilepsies. Neuroscience 2016 (San Diego, USA) 2016. 11. 15.
- 田畑秀典: 大脳皮質発生過程における2次的神経細胞産生部位としての脳室下帯の成り立ちと脳進化との関連. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2016. 12. 1.
- 水谷健一¹, 岩井亮太¹, 鈴木麻理子¹, 山西恵美子¹, 田畑秀典, 渡部千里¹, 手島羽香¹, 木下和夫², 原田浩³, 永田浩一, 依馬 正次⁴ (同志社大, ²滋賀県立成人病センター, ³京都大, ⁴滋賀医大): 発生期大脳皮質に形成される無血管領域は、神経幹細胞と血管内皮細胞の接触を調節する. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2016. 12. 1.
- 野村圭一郎¹, 岩井亮太¹, 井上真悠子¹, 田畑秀典, 永田浩一, 水谷健一¹ (同志社大): Prdm8 およびその下流分子である Ebf3 は発生期大脳皮質における神経分化を調節する. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2016. 12. 1.
- 岩井亮太¹, 井上真悠子¹, 田畑秀典, 鈴木真理子¹, 岩成宏子², 望月康弘², 浜窪隆雄², 今野 大二郎³, 松崎文雄³, 永田浩一, 水谷健一¹ (同志社大, ²東京大, ³理研): Prdm16 は、発生期大脳皮質における多極性形態期の調節に決定的な役割を果たす. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2016. 12. 2.
- 永田浩一: 遺伝子異常によって発症した自閉症・発達障害の病態メカニズム. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業公開シンポジウム「自閉症・発達障害の成因解明と将来の治療に向けて」(東京) 2017. 1. 7.
- 松本 歩¹, 後藤昌英¹, 大橋 圭¹, 宮内彰彦¹, 小島華林¹, 神保恵理子¹, 永田浩一, 斎藤伸治², 小坂 仁¹, 山形崇倫¹ (自治医大, ²名市大): 自閉症スペクトラムの遺伝学的解析と治療法開発. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業公開シンポジウム「自閉症・発達障害の成因解明と将来の治療に向けて」(東京) 2017. 1. 7.
- 浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一: Pathophysiological role of MUNC18-1 in early infantile epilepsies. NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2017. 2. 10.
- Noda M: Role of COPS7A, a COP9 signalosome subunit, in the brain development. NAGOYA グローバルリトリート (大府) 2017. 2. 10.
- 田畑秀典: 大脳皮質発生過程におけるグリア前駆細胞と血管との相互作用. Neuro-vascular meeting (神戸) 2017. 2. 25.
- Nagata K, Hamada N, Tabata H: Pathophysiological significance of early infantile epilepsies caused by Munc18-1 mutation. ASN 2017 meeting (Little Rock, USA) 2017. 3. 19.

講演など

- Nagata K, Hamada N, Ito H, Tabata H: Comprehensive approach to understand pathophysiological role of genes causing neurodevelopmental disorders. Joint MBG Focus talk & DANDRITE Topical Seminar at Aarhus University (Aarhus, Denmark) 2016. 7. 30.

その他の研究活動

学術集会主催

- 永田浩一：第 61 回 脳の医学・生物学研究会（名古屋）
2016. 8. 20.
- 永田浩一：第 62 回 脳の医学・生物学研究会（名古屋）
2017. 2. 11.

海外活動

- 永田浩一：ゴードン研究会議「脆弱 X 症候群と自閉性障害」に出席・発表（アメリカ合衆国）
2016. 6. 4. ～12.
- 永田浩一：欧州神経科学連合会議 2016 に出席・発表（デンマーク）
2016. 6. 28. ～7. 7.
- 永田浩一：アジア太平洋神経化学会議に出席・発表（マレーシア）
2016. 8. 26. ～31.
- 永田浩一：北米神経科学学会年会に出席・発表（アメリカ合衆国）
2016. 11. 11. ～18.
- 田畑秀典：北米神経科学学会年会に出席・発表（アメリカ合衆国）
2016. 11. 12. ～16.

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）
2016. 4. 1～2017. 3. 31
- 永田浩一：中枢神経系発達障害の分子病態メカニズム（岐阜薬科大学大学院）
2016. 6. 24.
- 田畑秀典：大脳皮質発生過程におけるグリア前駆細胞の挙動解析（東京医科大学大学院）
2016. 7. 15.

6. 病理学部

研究の概況

細川 昌則

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

病理学部において行われている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。

中枢神経系の急性および慢性神経変性メカニズムに関する研究の流れの中で、平成 28 年度は、ニーマン・ピック病 C 型 (NPC)、クラッペ病、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、オリゴデンドロサイト系譜細胞 (OPC, OL) の分化をキーワードとした研究が進化した。具体的には、(1) 脳の白質の変性を組織学的に検討するにあたり、凍結薄切標本作製時に生じるアーティファクトを避ける目的で、新しい実験手技として組織透明化法を導入した。(2) OPC から OL への分化における、細胞外コレステロールの取り込み、細胞分化にかかわるマイクロ RNA の役割、NPC における *NPC1* 遺伝子の役割が明らかにされた。(3) OL を時期特異的かつ選択的に変性・脱落させることができるマウスが、発達期に生じる一過性の白質障害が、その後の神経回路形成や精神・運動発達に及ぼす影響を解析する、有用な実験モデル動物になることを示した。各研究の詳細については、個別研究の項に記載した。

これまで、神経病理学研究室を中心に、人体病理学の研究の立場から、研究活動に加えて、コロニー中央病院を受診する心身障害児・者の病理診断業務を支援してきたが、7 月末をもって、中央検査部長の神経病理室長兼務が免除され、病理診断業務は専ら中央病院の臨床業務となった。中央病院・こばと学園からの要請で、病理解剖を中央病院の中央検査部と協力して行い、部内に蓄積された専門的技術や知識を活用し、ホルマリン固定組織、同組織標本、ならびに DNA・RNA・蛋白質レベルの診断を目的とした凍結保存組織などの人体材料を、神経病理研究室長 (中央検査部長が兼務) のもとに一括管理してきた。これらの検体は、脳の研究のための貴重な試料である。今後、これらの検体の活用が、中央病院と研究所の連携事業の一環として行われる事を望む。

1 年間の動き

人事他：

平成 28 年度は、部長 1 名 (所長が兼任)、室長 2 名 (1 名は中央病院中央検査部長が兼任)、研究員 2 名、リサーチレジデント 1 名、実験補助員 2 名で臨んだ。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。非常勤研究員 (兼務) として中央病院医師 3 名を、共同研究者として名古屋市立大学医学部基礎自主研究プログラムによる 1 名を受け入れた。6 月にリサーチレジデントの岸宗一郎君が、くも膜下出血により急逝した。岸君の温厚な人柄、病理学部のムードメーカーを果たしていたこと、また非常に大きな研究成果が得られる目途がついたところであったことなどから、部員が受けた衝撃と悲しみの大きさは筆舌に尽くせない。今でも彼の明るい笑顔が浮かび、無念でならない。7 月末に、中央病院中央検査部長の神経病理研究室長兼務が免除され、病理学部非常勤研究員兼務に変更された。

外部研究機関との共同研究：

- (1) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学・道川 誠教授「代謝異常によって生じる脳発達障害の分子病態メカニズムの解析」
- (2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科神経生物・解剖学分野・竹林浩秀教授「ニューロン?オリゴデンドロサイト相互作用の異常が惹起する脳発達異常の分子病態解析」
- (3) 川崎医科大学医学部・松田純子教授「疾患モデルマウスを用いた小児脱髄性白質障害の分子病態解析」
- (4) 米国コロラド大学医学部・Wendy Macklin 教授「髄鞘形成不全の分子病態解析とその治療応用」

研究助成金の獲得：

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金 3 件【基盤研究 (B) 代表 1 件、基盤研究 (C) 代表 1 件、若手研究 (B) 代表 1 件】、文部科学省科学研究費補助金 1 件【新学術領域研究：分担 1 件】、民間財団より 1 件の研究助成を得た。

ライソゾームによるオリゴデンドロサイト分化制御機構の解析

榎戸 靖、岸宗一郎、稲村直子、細川昌則

生体高分子の分解・再生の場であるライソゾームは、オートファジーや細胞内シグナル伝達制御を担う重要な細胞小器官である。現在、ライソゾームの機能不全が惹起するヒト疾患として、約 50 種類のライソゾーム病が知られる。これまで我々は、発達期の脳において特徴的

な白質障害を発症する2つのライソゾーム病、すなわちニーマン・ピック病C型 (NPC) とクラッペ病 (KD) に注目して解析を行ってきた。これにより、① NPCの原因遺伝子である *NPC1* は、オリゴデンドロサイト (OL) 分化関連遺伝子であること、② NPCの病態にいくつかのマイクロRNAの発現異常が関与すること、を明らかにしてきた。

本年度は、① NPCの原因遺伝子である *NPC1* の発現上昇を介した細胞外コレステロール取り込みが、OL前駆細胞 (OPC) からOLへの分化誘導の引き金となること、② 細胞外コレステロール取り込みが、OLの分化・ミエリン化を制御するマイクロRNAの発現制御をおこなっていること、③ OLの分化に関わるマイクロRNAの発現を戻すことで、*NPC1* 欠損マウスでみられるOLの分化異常が回復することを明らかにした。さらに、KDマウスから初代培養したOPCを用いて明らかとなった、OLの分化・ミエリン化を制御する β -ガラクトセレブロシダーゼの生理機能について併せて報告した。

発達期のミエリン形成異常がもたらす脳発達障害の病態解明

稲村直子、岸宗一郎、榎戸 靖、細川昌則

発達期のオリゴデンドロサイト (OL) の分化・ミエリン化異常は、発達障害やダウン症など、様々な精神・神経疾患の病因となることが知られる。このことは、発達期に適切なミエリン形成が行われないことが、神経回路形成の異常を引き起こし、脳機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。しかし、その分子病態メカニズムは未だ明らかでない。そこで我々はタモキシフェン (TM) 投与によりCre依存的な組換えによってジフテリア毒素Aサブユニットを発現することで、OLを時期特異的かつ選択的に変性・脱落させることが可能なマウスを作製した。

OLが活発に髄鞘を形成し始める時期にTMを投与し、発達期のミエリン形成異常を誘導することを試みた。その結果、投与1週間後にマウスは振戦を伴う歩行障害を示した。興味深いことに、これらの症状は一過的であり、投与3週間後にはコントロール群とほぼ同程度に回復した。ミエリン関連遺伝子の発現を調べたところ、コントロール群に比べ、OLを脱落させたマウスでは投与1週間後で顕著な発現低下が見られ、その後、成長に伴って回復する様子が観察された。以上の結果から、このマウスは発達期に生じた一過的なOLの変性・脱落が、その後の神経回路形成や精神・運動発達にどのような影響を及ぼすかを解析するための有効なモデル動物となることが示唆された。

組織透明化による脳室周囲白質軟化症モデルの解析

河内 全

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は脳室周囲が脱落し、結紮側脳組織でのミエリンの分解亢進が見られるが、その分子機構を解明する上で定量的に解析する手法が求められている。近年開発された様々な組織透明化の手法は生化学的処理で光学的に深部までの観察を可能にすると同時に目的とする分子を免疫組織学的に広範囲に検出し、空間分布を網羅的に解析することが可能であるが、最適な条件は実験条件に依存する。また組織透明化の過程で髄鞘化のプロセスを定量的に調べられるかについては新たな手法を模索する必要がある。我々は組織透明化の手法を検討することにより、PVL誘導後のラット脳の免疫組織学的解析に適する解析系の開発を試みた。ハイドロゲルの包埋による組織固定処理法では、発達期脳の容積と透明化効率に留意して抗体染色する必要があり、脂溶性色素DiIを用いた染色には適さなかった。またSwitch法による処理は組織構造の維持に難点が見られ、脳組織のDiI染色には適さなかった。一方Scale-Sに基づく染色ではPVLを誘導した生後2週間後の脳組織で数百 μ mの範囲で抗体染色が可能であり、頸動脈結紮側では反対側に比較して髄鞘形成に異常が見られ、定量比較することにより分子機序を解析可能な点で今後有効な解析手段となることが期待される。

研究業績

著書・総説

Akiguchi I^{1,2}, Pallas M³, Budka H⁴, Akiyama H⁵, Ueno M⁶, Han JX⁷, Yagi H¹, Nishikawa T², Chiba Y⁶, Sugiyama H⁸, Takahashi R⁹, Unno K¹⁰, Higuchi K¹¹, Hosokawa M (1Koseikai Takeda Hspt, 2Kyoto Koka Women's Univ, 3Univ Barcelona, 4Univ Hspt Zurich, 5Yokohama Brain Spine Cent, 6Kagawa Univ, 7Tianjin Univ Traditional Chinese Med, 8Minami Kyoto Hspt, 9Toho Univ, 10Univ Shizuoka, 11Shinshu Univ): SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. *Neuropathology*, doi: 10.1111/neup.12373, 2017.

Kouchi Z: Cadherin/catenin signaling in developmental biology and pathology. *Integrative Molecular Medicine* 3: 666-671, doi: 10.15761/IMM.1000220, 2016.

原著論文

Iwakura Y¹, Wang R¹, Inamura N, Araki K¹, Higashiyama S², Takei N¹, Nawa H¹ (¹Niigata Univ, ²Ehime Univ): Glutamate-dependent ectodomain shedding of neuregulin-1 type II precursors in rat fore-brain neurons. *PLOS ONE* 12:e 0174780, 2017.

その他の印刷物

鈴木康予¹, 水野誠司², 榎戸 靖, 山田憲一郎¹, 稲葉美枝², 村松友佳子², 花田直樹³, 森下 剛⁴, 若松延昭¹ (¹遺伝学部, ²中央病院, ³花田こどもクリニック, ⁴あいち小児保健医療総合センター) : PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の1症例. 第27回日本整形外科学会 骨系統疾患研究会記録集, 29-31, 2016.

学会発表

稲村直子, 岸宗一郎, 細川昌則, 竹林浩秀¹, 榎戸 靖 (¹新潟大) : Endosomal/lysosomal cholesterol trafficking regulates oligodendrocyte differentiation and myelination. 新学術「グリアアセンブリ」第3回 夏のワークショップ (山形) 2016. 7. 15.

岸宗一郎, 稲村直子, 細川昌則, 竹林浩秀¹, 榎戸 靖 (¹新潟大) : リソゾーム機能不全を病因とする Niemann-Pick 病.C型で見られる髄鞘形成不全の分子病態. 第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学会大会合同年会 (福岡) 2016. 9. 10.

鈴木康予¹, 榎戸 靖, 山田憲一郎¹, 花田直樹², 森下剛³, 水野誠司⁴, 若松延昭¹ (¹遺伝学部, ²花田こどもクリニック, ³あいち小児保健医療総合センター, ⁴中央病院) : PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) 患者由来線維芽細胞を用いた PI3K/AKT/mTOR シグナル経路の直接的・間接的阻害剤による治療的効果. 第39回日本分子生物学会年会 (横浜) 2016. 12. 1.

講演など

榎戸 靖: ライソゾームによるオリゴデンドロサイト分化・ミエリン化制御. 名古屋市立大学 分子医学研究所 第78回分子研セミナー (名古屋) 2016. 7. 14.

細川昌則: タケダイズムとSAMマウス. 老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会 第31回研究発表会 特別講演 (京都) 2016. 7. 9.

その他の研究活動

学術雑誌顧問委員など

榎戸 靖: 日本生化学会「生化学」誌企画委員

河内 全: 「Austin Pathology」Editorial Board Member

教育活動

榎戸 靖: 神経科学 (名古屋市立大学医学部医学科)

2016. 4. 1~2017. 3. 31.

榎戸 靖: 生命科学 (中京学院大学看護学部看護学科)

2016. 4. 1~2016. 9. 30.

7. 機能発達学部

研究の概況

乾 幸二

機能発達学部は支援機器システム研究室、機能訓練研究室、高次脳機能研究室の3室から成りますが、28年度の研究者構成は機能訓練研究室が一人（伊東保志）、高次脳機能研究室が一人（中村みほ）でした。28年12月に部長（乾）が就任しましたが、3月末をもって中村みほ室長が退官したため、29年度はやはり二人での出発となっています。

高次脳機能研究室では、ウィリアムズ症候群やカブキ症候群などの知的障害を伴う疾患の縦断的認知機能評価を引き続き行いました。28年度は以前に在籍した平井研究員の脳波を用いた論文が3編出版されました。この分野の研究は、脳機能計測や心理テストに時間がかかり、データ取得に患者さんの協力が不可欠です。ですから、脳機能計測を用いて評価した認知機能の臨床データはとても貴重と言えます。高次脳機能研究室では、引き続き発達障害や知的障害の認知機能に関する研究を行っていきたくて考えています。中央病院、名古屋大学小児科、自然科学研究機構生理学研究所、国立精神・神経センターとの共同研究を行っておりますが、さらに、愛知医大、岐阜大学、三重大との共同研究も開始しています。

機能訓練研究室では、伊東主任研究員が嚥下障害に関する筋音図を用いた研究を引き続き行いました。運動系の問題の評価やその対策を検討するための有用な手法だと考えています。筋音図は広く普及している方法ではなく、機器の開発も行っています。これに加え、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にも取り組みました。27年度からシステムを刷新され入力が電子化されることになったため、伊東主任研究員は入力インターフェースの開発を行いました。このようなシステム構築とビッグデータ管理は、重症心身障害児（者）の施設の在り方や支援制度を考える上で非常に重要であると考えています。機能訓練研究室のこのような活動は、三田勝己元部長や中部大学生命健康科学学部、星城大学リハビリテーション学部、大阪電気通信大学医療福祉工学部、朝日大学歯学部、日本重症心身障害福祉協会との共同で行っています。

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

介在細胞の機能計測

乾 幸二、竹内伸行¹、杉山俊介²、西原真理³、元村英史⁴

脳の局所回路は興奮性の錐体細胞と抑制性の介在細胞から成り、両者のバランスで出力が決定されます。介在細胞は多くの機能を担い、正常な脳機能に不可欠ですが、介在細胞の活動をヒトで観察する方法はなく、その機能を測定することはできませんでした。私たちはプレパルス抑制のパラダイムを考案し、介在細胞の機能計測になり得るかどうかを検討してきました。現在のところ、GABA-A を介する短潜時抑制（10～30 ミリ秒）、GABA-B を介する短潜時抑制（40～60 ミリ秒）及びGABA-A を介する長潜時抑制（600～700 ミリ秒）の少なくとも3種類の抑制機能を、脳波もしくは脳磁図を用いて観察できるようになりました。自閉症スペクトラムなど多くの疾患で介在細胞の機能異常が推定されており、病態解明に役立つのではないかと期待されます。臨床検査に向けて、それぞれの抑制成分検出のための最適パラダイムについても検討しました。

¹愛知医大・医、²岐阜大・医、³愛知医大・痛みセンター、⁴三重大・医

顎二腹筋の電気機械的活動を指標とした嚥下機能評価

伊東保志、浦田裕介¹、藤原 周¹、安林幹翁²、久保金弥³、赤滝久美⁴、三田勝己³

摂食嚥下は日常生活に欠かせない身体動作であり、その機能を評価することは大いに意義がある。嚥下機能が低下する原因は多様で、その一つには顎二腹筋などの嚥下反射に関わる筋（以下、嚥下関連筋と表記）の機能低下や協調運動障害が関与していると考えられる。そこで、嚥下関連筋の機能を評価する新しい方法として筋電図と筋音図を利用した手法の可能性を検討した。

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健常成人38名を対象に、臨床で一般に行われているフードテストを行い、嚥下反射時の顎二腹筋の筋電図と筋音図を導出・分析した。その結果、筋電図と筋音図の積分値の比（iMMG/iEMG）が、被検者の年齢や、飲み込む食品の種類や量によって変化を示さない一方で、反復唾液嚥下テストのスコアとの間に相関関係を示した（相関係数=0.38、分散分析のp値<0.001）。

一般に、筋電図と筋音図はそれぞれ筋の電気的活動と機械的活動の陰影であり、iMMG/iEMG はしばしば筋の電気-機械活動効率を表す指標として利用される。また、反復唾液嚥下テストは臨床で一般的に用いられている嚥

下能力の評価スコアである。すなわち、この両者に相関関係があることを示す本結果は、筋電図と筋音図による嚥下機能評価の可能性を示唆するものであった。

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

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

伊東保志、三田勝己¹、春山康久²

日本重症児福祉協会は、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（昭和53年度）より、同協会独自で作成した「個人チェックリスト」（以下、旧版）を用いて調査を行ってきた。この実態調査は2014年度（平成26年度）をもって一旦終了したが、一年間の検討を経て、調査項目を大幅に見直し、新たに「個人チェックリスト・新版」（以下、新版）を用いた調査が実施されることとなった。

新版の開発にあたって、調査システムの電子化を進めるとともに、調査項目の見直しを行った。すなわち、旧版の調査項目を、入所時あるいは退所時のみ調査する項目と毎年度再評価する項目に再分類し、それぞれ専用の入力インターフェイスを作成した。なお、前者には、性別、年齢、入所年、病因別発生原因、退所日、退所理由、死亡原因などの情報が含まれた。また、後者では、大島分類、横地分類などの障害の重症度判定が主な項目となり、さらに国際疾病分類（ICD-10）が新たに追加された。その一方で、問題行動やADLに関する項目は削除された。

本年度は、入力インターフェイスを含む基本プログラムの開発を完了し、これを各施設へ配付して本調査を開始した。

¹星城大・リハビリテーション、²愛泉会日南病院

ウィリアムズ症候群幼児における日本語語彙表出

中村みほ、倉橋直子¹、村松友佳子、松山順子²、水野誠司¹

ウィリアムズ症候群（以下WS）においては表出言語は比較的流暢とされるが、初期発達は遅れる。また、我々は日本語においても欧米同様に視空間に関わる語彙の獲得が遅れることを昨年度36カ月レベルの語彙発達を示すWS患児について報告した。本年度はより年少児を対象に理解語彙、表出語彙の両面について検討した。

研究協力の同意が得られたWS乳幼児の保護者にマッカーサー一言語発達質問紙（語と身振り）の記入を依頼。定型発達における18か月の言語理解レベルに至るまで数か月ごとに理解・表出語彙の記録をしえたWSの幼児

15名（女児7名）を対象に、理解語彙が18か月レベルとなった時点での各言語領域の理解語彙、表出語彙を定型発達と比較した。その結果、理解語彙においては「位置と場所」に関わる語彙の獲得が定型発達と比して有意に遅れていた。また、表出語彙においては「日課と挨拶」「体の部位」に関わる語彙の獲得が定型発達児よりも有意に進んでいた。

以上のように、より初期の日本語言語理解においても、表出語彙におけると同様、WSにおいては視空間認知を反映する「位置と場所」に関わる語彙の獲得が遅れていた。また、より初期の日本語表出語彙に関して「日課と挨拶」に関わる言葉の獲得が定型発達に先んじることは新知見であり、WSにおいて指摘されている過度のなれなれしさとも表現される対人認知の特徴を反映するものと考えられた。

¹中央病院、²幸田町

研究業績

著書・総説

乾 幸二：痛みの認知機構. *Clinical Neuroscience* 35:145-149, 2017.

乾 幸二：痛みの伝導路と侵害受容による脳反応. *最新精神医学* 124:85-91, 2017.

Nakagawa K¹, Inui K, Kakigi R¹ (¹NIPS): Somatosensory system, basic function. Tobimatsu S, Kakigi R (eds) *Clinical applications of magnetoencephalography*, Springer, Tokyo, 55-72, 2016.

原著論文

Inui K, Nakagawa K¹, Nishihara M², Motomura E³, Kakigi R¹ (¹NIPS, ²Aichi Med Univ, ³Mie Univ): Inhibition in the human auditory cortex. *PLOS ONE* 11:e0155972, 2016.

Motogi J¹, Sugiyama Y², Laakso I², Hirata A², Inui K, Tamura M², Muragaki Y¹ (¹Tokyo Women's Med Univ, Nagoya Inst Technol): Why intra-epidermal electrical stimulation achieves stimulation of small fibres selectively: A simulation study. *Physics in Medicine and Biology* 61:4479-4490, 2016.

Tanahashi M¹, Motomura E¹, Inui K, Ohoyama K¹, Tanii H¹, Konishi Y¹, Shiroyama T¹, Nishihara M², Kakigi R³, Okada M¹ (¹Mie Univ, ²Aichi Med Univ, ³NIPS): Auditory change-related cerebral responses and personality traits. *Neurosci Res*

103:34-39, 2016.

Muramatsu Y¹, Tokita Y, Mizuno S², Nakamura M (1Nagoya Univ, 2Central Hosp): Disparities in visuo-spatial constructive abilities in Williams syndrome patients with typical deletion on chromosome 7q11.23. *Brain Dev* 39:145-153, 2017.

Hirai M¹, Muramatsu Y, Mizuno S², Kurahashi N², Kurahashi H², Nakamura M (1Jichi Med Univ, 2Central Hosp): Typical visual search performance and atypical gaze behaviors in response to faces in Williams syndrome. *J Neurodev Disord* 8:38, 2016.

Hirai M¹, Muramatsu Y, Mizuno S², Kurahashi N², Kurahashi H², Nakamura M (1Jichi Med Univ, 2Central Hosp): Intact attentional orienting toward inverted faces revealed by both manual responses and eye-movement measurement in individuals with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res* 60:969-981, 2016.

Hirai M¹, Muramatsu Y, Mizuno S², Kurahashi N², Kurahashi H², Nakamura M (1Jichi Med Univ, 2Central Hosp): Preserved search asymmetry in the detection of fearful faces among neutral faces in individuals with Williams syndrome revealed by measurement of both manual responses and eye tracking. *J Neurodev Disord* 9:8, 2017.

学会発表

Nakamura M, Muramatsu Y, Umemura A¹, Mizuno S¹ (1Central Hosp): The acquisition of Japanese vocabulary in children with Williams syndrome. the 14th International Child Neurology Congress (Amsterdam, the Netherlands) 2016. 5. 5.

中村みほ, 村松友佳子¹, 梅村紋子², 水野誠司² (1名古屋大, 2中央病院): ウィリアムズ症候群幼児における日本語彙表出の領域別獲得過程の検討. 第58回日本小児神経学会(新宿) 2016. 6. 4.

Aimoto K¹, Hase K², Sakai T³, Itoh Y, Kondo I¹, Ota S⁴ (1National Center for Geriatrics and Gerontology, Tokyo Metropolitan Univ, 3Saitama Univ, 4Seijoh Univ): A new impulse response method to assess early knee osteoarthritis differences between young and elderly women. EULAR 2016 (London) 2016. 6. 8.

中村みほ: ウィリアムズ症候群におけるコミュニケーショ

ンの異質性. 第21回認知神経科学会学術集会シンポジウム「社会脳の発達とその障害(発達障害)」(東京) 2016. 8. 6.

Hirokawa M¹, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K¹ (1Univ of Tsukuba): Design of a Robotic Agent that Measures Smile and Facing Behavior of Children with Autism Spectrum Disorder. The 25rd IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication (New York) 2016. 8. 28.

伊東保志, 浦田裕介¹, 藤原 周¹, 安林幹翁², 久保金弥³, 赤滝久美⁴, 三田勝己³ (1朝日大, 2中部大, 3星城大, 4大阪電通大): Relationship between the electromechanical activity of digastric muscle during swallowing and the repetitive saliva swallowing test. ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016 (大阪) 2016. 11. 5.

講演など

中村みほ: 言葉の発達について - 1歳半検診事後療育指導グループ講演(幸田町) 2016. 5. 27., 2016. 9. 23.

乾 幸二: ヒト脳機能研究 VII. 愛知教育大学附属岡崎中学校 P-ネット講座(岡崎) 2016. 7. 1.

その他の印刷物

中村みほ: シンポジウム I 社会脳の発達とその障害(発達障害) ウィリアムズ症候群のコミュニケーションの異質性. 認知神経科学 18(3, 4):128-134, 2016.

伊東保志: 筋音図を用いた咀嚼筋の非侵襲的機能評価法の確立. 立石科学技術振興財団助成研究成果集 25:43-46, 2016.

その他の研究活動

地域活動

中村みほ: 愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児神経科言語発達外来

2016. 4. 1. ~2017. 3. 31.

海外活動

中村みほ: the 14th International Child Neurology Congressに出席、発表 (Amsterdam, the Netherlands)

2016. 5. 1. ~2016. 5. 5.

教育活動

中村みほ：小児系疾病論（愛知県立大学看護学部）

2016. 10. 1. ～2017. 3. 31.

伊東保志：リハビリテーション工学 OT（星城大学リハビリテーション学部）

2016. 10. 1. ～2017. 3. 31.

伊東保志：リハビリテーション工学 PT（星城大学リハビリテーション学部）

2016. 10. 1. ～2017. 3. 31.

伊東保志：計測工学（中部大学生命健康科学部）

2016. 10. 1. ～2017. 3. 31.

8. 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。部門発足当初は部長、室長を含む研究員定員5名でスタートしましたが、退職その他による欠員の補充がなされないまま年月が経過し、今年度は主任研究員2名（長谷川、竹澤）とリサーチレジデント1名（田村）が、東兼任部長の支援を得ながら研究活動を行いました。またアルバイト職員を6名（稲垣、三井、早津、金子、湯浅、加藤）雇用し、研究および部門運営業務をサポートしてもらいました。

教育・福祉学部が発足した2003年は、障害福祉サービスが長らく続いた「措置」から、利用者の主体性を尊重する契約方式（支援費制度）に転換された画期的な年でした。その後もこれまで様々な法律や制度の変化がありましたが、その中でも今年度4月に施行された「障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律」（通称、障害者差別解消法）は、今後に大きな変化をもたらすものとして期待できます。

この法律は、障害のある人が受ける生活上の制約は、心身機能の障害によって生じる当然のものでなく、社会の慣行や偏見その他の様々な社会的障壁（バリア）との相互作用により生じるものとする立場から、障壁の除去を推進することで、全ての国民が障害の有無によって分け隔てられることのない共生社会の実現を目指すものです。施行にともない、行政機関は負担になりすぎない範囲で「合理的配慮」、すなわち個々の場面において社会的障壁の除去に必要なかつ合理的な調整、を行わなければならないことになりました。例えば聴覚障害のある人が窓口で筆談を求めた場合は、応じる義務があります。以前は「障害があるからといって特別扱いはできない」と却下された調整・配慮でも、現在は、実施者の負担が過重でなく、またそれを行わなければ障害のある人の基本的な自由や権利が侵害されてしまうなら、実行しないと障害者差別にあたります。またこの法律は、「不当な差別的取扱い」（例えば、自治体がグループホーム認可にあたり、周辺住民の同意を条件とする等）を禁止したり、民間事業者（商店、バス会社、医療・学校・社会福祉等の法人、NPO等）にも「合理的配慮」を行う努力義務を

課すなどしています。

この十年あまりで障害のある人を取りまく状況は激しく変化しました。しかし大きな流れは一貫しています。それは、障害の有無にかかわらず、誰もが相互に人格と個性を尊重し支え合う「共生社会」あるいは「インクルーシブな社会」の実現を目指す方向に動いていることです。私たちも部門発足以来、この方向に向けて研究を進めることを考えてきました。今年度もまた、障害のある方やそのご家族、支援者、その他様々な方の参加をいただきつつ、障害のある方たちを取りまく真実の把握や社会的障壁の除去につながる研究と、その成果の発信に努めました。

発達教育研究室では、自閉症スペクトラム障害（ASD）のある子どものための対人・コミュニケーションの発達支援方法や、発達障害のある子どもの家族の支援方法に関する研究に取り組みました。また、あいち発達障害者支援センターと共にペアレント・メンター養成研修や発達障害児支援検討保育所事業に携わり、さらに愛知県立春日台特別支援学校の校内支援に関わるなど、コロニー内施設との連携を進めました。このほか、春日井市が主催する子育て教室に参加するなど、地域支援にも積極的に取り組みました。

共生福祉研究室では、名古屋大学の障害児（者）医療学寄附講座や岐阜大学の障がい児者医療学寄附講座、コロニー中央病院や運用部等と協働して、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。また、知的障害のある人を対象とした全寮制の春日台職業訓練校等と連携した訓練生の体力研究や、コロニー養楽荘（7月に閉所）と連携した知的障害のある人向けの認知症スクリーニング尺度開発に向けた研究にも取り組みました。加えて、京都大学こころの未来研究センターの「発達障害の学習支援・コミュニケーション支援」プロジェクトに携わり、ASD児の発話分析や継続的な支援効果の検討を行いました。

研究の遂行にあたり、日本学術振興会より受けた学術研究助成基金助成金【基盤研究（C）：代表1件・分担1件、挑戦的萌芽研究：代表2件、若手研究（B）：1件】を使用しました。

平成26年度より当部門で研究に従事してきたリサーチレジデントの田村は、8月に京都大学こころの未来研究センターに転出しました。

自閉症スペクトラム障害(ASD)のある幼児の養育者を対象としたペアレントトレーニングの効果³

竹澤大史、成瀬朋子¹、吉川 徹²

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

参加者は、コロニー中央病院でASD圏の診断を受けた幼児8名(M:F=7:1, CA:47.63±7.11 months, DQ:76.85±23.94)の養育者名(M:F=1:7, CA:38.75±3.49 years)。期間は平成28年7月から29年3月まで。講義とグループワークで構成されるセッション(1回約2時間)を10回実施した。開始時及び終了時にABAの知識テスト(KBPAC)、育児ストレス尺度(PSI)、抑うつ尺度(BDI-II)、子どもの行動評定尺度(Vineland-II)を実施し、測定結果の変化を調べた。

終了時、KBPACの正答数が有意に上昇した($t=2.04$, $p<0.05$)。BDI-II得点及びPSI得点では有意な変化はみられなかったが、終了時に得点が低下する傾向がみられた。Vineland-II得点では、終了時に適応行動に関する得点が増加する傾向がみられたが、有意な変化ではなかった。一方、不適応行動に関する得点は有意に低下した($t=2.71$, $p<0.05$)。

¹中央病院・ハビリテーション室、²中央病院・児童精神科

心身の発達に障害のある人を分け隔てなく診療する医師を育成する教育—計画的行動理論の観点から—

長谷川桜子

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

当コロニー内の障害児(者)専門医療機関において1日間の臨床実習を受ける国立大学医学部医学科5年生全員に、実習前後に、『計画的行動理論』にもとづいて作成した障害児(者)を分け隔てなく診療する行動に関する質問紙への回答を依頼した。得られた回答を多変量解析したところ、行動を実行する「意図(intention)」の強さを規定する3要因(「態度」「主観的規範」「知覚的行動統制感」)のうち、行動の実行可能感を反映する

「知覚的行動統制感」が、障害児(者)を分け隔てなく診療する意図の強さに最も大きく影響していた。この結果は、実際の体験等を通して実行可能感を高める教育が、障害児(者)を分け隔てなく診療する医師の育成に特に重要であることを示すものと考えた。

研究業績

その他の印刷物等

竹澤大史, 幸 順子¹(¹名古屋女子大): 育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援—ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から—。日本発達心理学会第27回大会発表論文集, 446, 2016.

竹澤大史, 長田康匡¹, 杉岡真里¹, 梅村紀子¹(¹運用部療育支援課): 発達障害児を担当する保育士の研修プログラムの開発。日本発達心理学会第28回大会発表論文集, 469, 2017.

学会発表

竹澤大史, 幸 順子¹(¹名古屋女子大): 育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援—ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から—。日本発達心理学会大会(札幌)2016.5.1.

Takezawa T, Yoshikawa T¹, Inoue, M²(¹Central Hosp, ²Tottori Univ): Effectiveness of a family psychoeducation program for parents of young children with ASD. International Meeting for Autism Research (Baltimore, USA) 2016.5.14.

Tamura A, Satonaka A¹, Hasegawa S, Hosokawa M, Suzuki N²(¹Nagoya Univ, ²Tokoha Univ): Effect of daily physical training on aerobic fitness and ratings of perceived exertion in teenagers and young adults with intellectual disabilities. International Congress of Psychology (Yokohama) 2016.7.27.

Takezawa T: Development of an in-service training program for nursery teachers of young children with developmental disabilities. International Congress of Psychology (Yokohama) 2016.7.29.

Hasegawa S, Miura K¹(¹Toyota mun child dev ctr): Survey of community-dwelling people with severe motor and intellectual disabilities in Aichi Prefecture, Japan. International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities

World Congress (Melbourne, Australia) 2016. 8. 16.
塩田 心¹, 竹澤大史 (¹一宮児童相談センター) : この
回答を選んでいる人はこんな回答も選んでいます。 -
KB PAC の回答の相互関係からみる行動論的視点の学
習に伴うポイントの考察 - . 日本行動分析学会年次
大会 (大阪) 2016. 9. 9.
竹澤大史, 長田康匡¹, 杉岡真里¹, 梅村紀子¹ (¹運用部
療育支援課) : 発達障害児を担当する保育士の研修
プログラムの開発. 日本発達心理学会大会 (広島)
2017. 3. 26.

講演など

竹澤大史 : 強度行動障害のある人への支援. 愛知県知的
障害者福祉協会障害者支援施設部会サービス管理責
任者研修 (名古屋) 2016. 10. 14.
竹澤大史 : 強度行動障害のある方の特性と支援方法につ
いて. 第 17 回愛知県知的障害関係施設職員等研究
大会 (豊橋) 2017. 2. 9.
竹澤大史 : 自閉症スペクトラム障害 (ASD) のある子ども
の家族への支援方法について. 平成 28 年度発達
障害研究所県民講座 (名古屋) 2017. 3. 4.

その他の研究活動

学術集会主催

熊谷享子¹, 長谷川桜子, 竹澤大史 (¹名古屋女子大) :
発達臨床生理心理学研究会 (名古屋)
2017. 3. 25. ~27.

地域活動

竹澤大史 : 春日台特別支援学校校内支援アドバイザー
(コロニー)
2016. 4. ~2017. 3.
田村綾菜 : 京都大学こころの未来研究センター教員提案
型連携研究プロジェクト「発達障害の学習支援・コ
ミュニケーション支援」共同研究員 (京都)
2016. 4. ~2016. 8.
竹澤大史 : 春日井市子育て教室アドバイザー (春日井)
2016. 5. ~2017. 2.
竹澤大史 : 発達障害児支援検討保育所事業アドバイザー
(コロニー)
2016. 5. ~2017. 3.

竹澤大史 : 愛知県ペアレント・メンター等活動推進連絡
会 (名古屋)
2016. 5. 25. , 2017. 2. 22.
竹澤大史 : ペアレント・メンター養成ベーシック研修イ
ンストラクター (名古屋)
2016. 12. 17. ~18.
竹澤大史 : ペアレント・メンター養成応用研修インス
トラクター (名古屋)
2016. 10. 1. , 2017. 1. 28.

海外活動

竹澤大史 : 国際自閉症研究会議 (IMFAR) に出席・発表
(アメリカ合衆国)
2016. 5. 11. ~14.
長谷川桜子 : 国際知的・発達障害学会世界大会に出席・
発表 (オーストラリア連邦)
2016. 8. 14. ~19.

教育活動

竹澤大史 : 障害児心理学、知的障害児の心理 (日本福祉
大学子ども発達学部)
2016. 4. 1. ~2016. 9. 15.
竹澤大史 : 特別支援教育基礎 I - 2 教育評価総論 (日本
作業療法士協会専門作業療法士取得研修)
2017. 1. 21.

Ⅲ 研究企画調整科

中山 敦 雄

研究企画調整科は、平成 28 年度も発生障害学部中山部長が科長を兼任した。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、生化学用共同機器担当：1 名）ならびに文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した 3 名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度から企画調整業務は稲熊裕が新たに担当し、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・役員費などの予算執行、旅費の請求・支給等の確認。

- ・用度関係：物品購入伺い・物品出納通知の整理、備品台帳の管理など。

- ・この他の重要な業務：文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び各種研究助成金などの事務処理、組換え DNA 実験、RI 管理などに係る関係省庁との連絡・調整など。

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

新センターへの移行に伴う改築と移転のための様々な準備作業も本格化し、恒常的な業務に加えて企画調整科で取り纏めを行う業務の量も増して来ている。新棟設計図面や整備機器と言ったハードに関する業務は、特に稲熊、古川の尽力が大きい。また本年度末をもって細川所長が退職することから、中山と稲熊が企画調整科業務全般を把握できるよう引き継ぎに努めた。明るい材料として、欠員となっていた RI 担当研究助手の採用見込みが立ち、次年度には補充されることとなる。

運用部課長会議には本年度も中山がメンバーとして参加した。

実験用動物管理・運営業務

獣医師である水谷友香が中心となり実験用動物の飼育管理業務を担当した。実務の補助として青井隆行、青川安代、冨田章子の 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。28 年度末の飼育頭数は、マウス約 2,008 頭、ラット 58 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 122 件（609 頭）、ラット 2 件（13 頭）、ウサギ 8 件（16 羽）を数えた。平成 29 年 3 月 7 日（火）には、動物舎利用者 28 名が参加して動物慰霊祭を執り行い、研究のために尊い生命を捧げてくれた動物たちに感謝の意を表した。

図書室管理・運営業務

図書室の業務は鋤柄秀幸と羽佐田浩江が担当した。

図書室では、資料の受入・整理、資料管理、情報検索及び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、新施設の改築計画に伴い、その準備として、資料の除籍作業や移動作業を定期的に行っている。現在の蔵書冊数は約 3 万 9 千冊である。

情報検索では、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、出版社等から入手した情報の提供も行っている。

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

文献複写事務については、主に国立情報学研究所が提供する文献の相互貸借システム「NACSIS-ILL」により、年間約 80 件の複写依頼を行った。

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

研究支援室

研究支援業務は山賀雅彦が担当した。

業務内容は、昨年同様で各学部研究室への研究支援・広報・情報管理・情報機器の保守運用を行っている。

1) 研究支援： 前年度に引き継ぎ所内情報共有サーバの運用と分析データ蓄積サーバ維持業務を担当した。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等を研究所ホームページへ掲載、運営支援業務やポスター・抄録の発送を担当した。

3) 所内情報機器管理： 懸案事項であった旧態依然としたファイアウォール関係を新設して大型ルータとインテリジェントHUBの構成に変更することで通信切断や不正アクセス問題を改善した。昨年度導入した、災害時用サーバ2台での並行運転とミラーリングディスク機能・停電時電源復旧機能も引き続き運用。

4) 情報機器保守運用： 情報関連機器の新設・修理、分散ネットワーク管理とセキュリティー管理業務の遂行。

放射性同位元素使用施設管理・運營業務

放射性同位元素使用施設の管理は松井ふみ子が担当し、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2016年9月に行った。3) 2017年1月末に松井ふみ子が講師となり、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。4) 改築に備え、古い物品の汚染検査を行った。今後もたくさんの物品の汚染検査を行う必要があり、現在汚染検査に使用している液体シンチレーションカウンターは修理を行い稼働させたが、その後もさらに修理を行った。液体シンチレーションカウンターの更新が必須となっている。5) 3月に原子力規制庁の立入検査が実施され、改築に向けて、変更申請や放射線障害予防規程の改訂の指導が行われた。

IV 委員会活動

A 特別委員会

予算委員会

委員長 田畑秀典

委員 福士大輔、川口禎晴、高木 豪、榎戸 靖、
伊東保志、長谷川桜子

研究所への予算配分は年々縮小されており、平成 28 年度も非常に厳しい予算運営となった。予算執行実績を 100%近くに維持しないと、研究所が科研費申請資格を喪失しかねない状況であり、この点を特に意識して予算編成を行った。旅費、賃金、報償費、役務費に赤字が出たが、間接経費から補填した。執行実績を上げるためにはやむを得ない措置であると考えた。使用賃借料に関しては、図書委員会の JBC 購入を停止したこと、為替レートの変動等によりエルゼビア・トランザクションのライセンス料金が想定以上に値下げされたことにより、比較的大きな残高が生じてしまった。使用賃借料は用途が限られるので、今後の検討が必要である。研究所全体として執行実績は約 98%であり、その総額は、科研費申請資格の下限をクリアした。

人事委員会

委員長 若松延昭

委員 細川昌則、中山敦雄、東雄二郎、永田浩一、
山田憲一郎、榎戸 靖、竹澤大史、
中村みほ（12月21日まで）、
乾 幸二（12月21日から）

平成 28 年度の本委員会で、以下の人事および人事選考に関する会議を行った。

1. 研究助手の配属
2. 機能発達学部長採用
3. 周生期学部長採用
4. 遺伝学部研究員採用
5. 神経制御学部研究員の室長昇格
6. 教育福祉学部リサーチレジデント採用
7. RI 取扱主任者臨時任用職員の採用
8. 病理学部研究員選考
9. 病理学部リサーチレジデント選考

将来計画委員会

委員長 若松延昭

委員 細川昌則、中山敦雄、東雄二郎、永田浩一、
山田憲一郎、榎戸 靖、長谷川桜子、
中村みほ（12月21日まで）、
乾 幸二（12月21日から）

平成 28 年度の本委員会で以下のことを決定した。

- 1) 研究助手不在部門への賃金は県費賃金より配分額を決めて執行する。
- 2) 所長より委嘱を受け、本委員会で平成 28 年度の科学研究費補助金に係る間接経費の使途を本委員会で決定した。共通に使用する共焦点顕微鏡の修理、リアルタイム PCR の修理、動物舎の各種機器や装置の修理、液体シンチレーションカウンターの修理、LAS 4000 の修理等の費用を間接費より支出した。
- 3) 3 施設合同研究会を 9 月 23 日のイブニングセミナーの日に行うことを決定した。

共同研究委員会

委員長 伊東保志

委員 福士大輔、松木 亨、時田義人、水野 誠、
稲村直子、竹澤大史

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

所内セミナーは、3 月 8 日と 9 日の 2 日間にわたり、管理棟 1 階講堂にて、所員全員参加のもとで行われた。また、3 月 9 日には、中央病院、こぼと学園、本研究所の三施設合同研究会が所内セミナーに続いて開催され、本委員会は当該研究会の運営にも関わった。本年度開催された共同セミナーは 4 件であった。県民講座は、2 月 4 日に「人を診てヒトを観る—自閉症スペクトラム障害 その臨床像・基礎研究・支援方法—」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 2 名、計 3 名の講師によって行われ、定員 150 名のところ 146 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 深田斉秀

委員 福士大輔、中西圭子、伊東秀記、河内 全、
伊東保志、長谷川桜子、山賀雅彦

年報 44 号の編集、発行、送付、ならびに業績集の作成を行った。機関誌「コロニーだより」の編集委員を福士が担当し、県民講座、コロニー祭サイエンス教室の様子等を伝えた。県民講座では、ポスター発送等の事前準備を担当した。所外向けに公開している研究所ウェブサイト (<http://www.inst-hsc.jp/>) の管理を行った。研究所ウェブサイトへの総アクセス数は、年間 483,432 件であった。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 水野 誠
委員 鈴木康予、松木 亨、時田義人、河内 全、
中村みほ（12月20日まで）、
乾 幸二（12月21日から）、竹澤大史
図書室司書 鋤柄秀幸

例年の作業として、翌年に購読する雑誌と図書の選定を行った。外国雑誌に関しては、今回の選定では前年と同じタイトルを維持することとしたが、購読継続は予算的に厳しい状況が続いている。

安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 山田憲一郎、川口禎晴、高木 豪、河内 全

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。廃液の検査、処理は、運用部施設係の協力を得て行った。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。

RI委員会

委員長 山田憲一郎
委員 中山敦雄、榎戸 靖、伊東秀記、高木 豪、
松井ふみ子

厳格な規則のもとにRI施設および施設内の機器の管理運営を行なった。施設の老朽化に伴い、空調設備の不具合や屋上の排気設備の経年劣化などが起こっている。今後は改築も視野に入れる必要があるが、法令違反とならないよう補修を行うことが求められる。液体シンチレーションカウンターも老朽化が進み、修理を2回行った。3月に原子力規制庁の立入検査が実施され、改築に向けて、変更申請や放射線障害予防規程の改訂の指導が行われた。

X線委員会

委員長 福士大輔
委員 中西圭子

今年度は、廃棄予定のX線照射装置などの重要物品の管理を引き続き行った。

生理工作委員会

委員長 中西圭子
委員 長谷川桜子、伊東保志、
鈴木康予（10月18日まで）、
加藤君子（10月19日から）

例年同様、当委員会管理下の電気生理室（3階）と生理工作室（地階）の管理運営を行った。また、改築に関連して、本館棟整備工事における躯体工事が必要な備品等について照会があり、生理工作室備品について検討を行った。

情報関連機器委員会

委員長 深田斉秀
委員 竹澤大史、田畑秀典、河内 全、伊東保志、
時田義人、福士大輔、山賀雅彦

研究所ネットワーク維持業務を担当した。不正アクセスはなかった。平成29年3月時点での登録メールアドレス件数は93件であった。改築後に、病院と研究所共同で構築する新ネットワーク（LAN）について、医療情報システム導入準備委員会に参加して検討を行った。

臨床施設委員会

委員長 竹澤大史
委員 中村みほ

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。研究及び臨床で使用する目的で、日本版 K-ABC II キットを収納する専用バッグを購入した。プレイルーム及び面接室における臨床活動は、例年通り行われた。

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、中西圭子、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。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 山田憲一郎、松木 亨、高木 豪、河内 全

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

組織培養委員会

委員長 時田義人
委員 稲村直子、深田斉秀、鈴木康予、伊東秀記

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

組織形態委員会

委員長 稲村直子
委員 永田浩一（4月19日まで）、野田万理子（4月20日から）、時田義人、深田斉秀、鈴木康予

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った。水銀ランプの交換はなかった。

剖検委員会

委員長 中山敦雄
委員 加藤君子、永田浩一、稲村直子

剖検標本、臓器の保存・管理、剖検室の管理、剖検関連機器の保守・管理、剖検記録の管理を、中央病院臨床検査部の協力のもと行った。現在は中央病院に専任病理医がいるため新規の剖検についての補助業務は委員会として行っていない。

動物委員会

委員長 東雄二郎
委員 水野 誠、川口楨晴、山田憲一郎、榎戸 靖、水谷友香

実験動物の飼育・管理に関する活動、および慰霊祭を例年通り行った。遺伝子改変マウス等の導入でマウスの飼育頭数が少しずつ増加傾向にあるが、施設構造の老朽化が随所に現れているのは従来通りである。

平成 28 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 | 2721 | 2244 | 2164 | 2214 | 2287 | 2341 | 2352 | 2247 | 2052 | 2330 | 2008 | 2008 |
| ラット | 51 | 52 | 30 | 57 | 62 | 57 | 54 | 60 | 60 | 57 | 46 | 58 |
| ウサギ | 2 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 8 |

平成 28 年度 実験動物飼育頭数

| 動物種 | マウス | ラット | ウサギ |
|-----|-----|-----|-----|
| 件数 | 122 | 2 | 8 |
| 頭数 | 609 | 13 | 16 |

実験動物 (動物委員会)

マウス (近交系)

C 57 BL/6 CrSlc, C 57 BL/6 JJe1, C 57 BL/6 JJmsSlc, 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 |
|-------------------------------------|---------|------|------|-----------------------|
| B 6;129-Zfhl1 ^{ta1} Yhi | 大阪大→Idr | 2008 | F 26 | Zfhl1a(δEF1)部分欠失 |
| B 6;129-Zfhl1 ^{ta2} Yhi | 大阪大→Idr | 2008 | F 26 | Zfhl1a(δEF1) |
| B 6;129-Zfhl1b ^{ta1.1} Yhi | 大阪大→Idr | 2008 | F 15 | Zfhl1b(SIP1) flox マウス |
| B 6;Zfhl1a ^{ta1.1} Yhi | Idr | 2014 | F 3 | 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 若松延昭
委員 伊東秀記、長谷川桜子、高木 豪、松木 亨、
稲熊 裕、饗場弘二（元・名大・理）

平成 28 年度は、本委員会へ 9 件の組換え DNA 実験計画書（2 件の新規計画書、6 件の実験従事者変更、1 件の実験変更）の申請があった。本委員会ですべてを承認した（承認第 16-1 号～16-9 号）。本年度は饗場弘二先生に所外委員をお願いした。

感染予防委員会

委員長 東雄二郎
委員 時田義人、水野 誠

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 東雄二郎
委員 河内 全、松木 亨

当委員会の主たる業務のひとつである人獣共通感染症に対する防疫に関しては、動物飼育者、実験者および飼育実験動物において感染症の発生は無かった。遺伝子改変動物搬入に関わる審議は 4 件あった。

感染動物実験安全小委員会

委員長 榎戸 靖
委員 松木 亨、水谷友香

感染動物実験安全小委員会は、感染動物実験の安全のために実験計画の審査を行う。平成 28 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 28 年度も当小委員会への諮問はなく、単独の委員会としての活動は行っていない。

動物実験委員会

委員長 永田浩一
委員 福士大輔、竹澤大史

本委員会は、研究所で実施される動物実験が、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適切であるかを審査し、必要に応じて動物実験従事者に指導・助言している。本年度は 5 月 27 日に委員会を開催し、新規 3 件、継続 16 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 23 日に開催した。名古屋大学の浅井真人准教授を講師として、「側頭葉てんかんモデルマウスの振る舞いから「てんかんの本質」を推論する」と題された講演を、平成 28 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 中山敦雄

委員 松井ふみ子、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28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 細川昌則

委員 稲村直子、松井ふみ子、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28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 細川昌則

委員 若松延昭、中山敦雄、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の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29年3月24日に委員会を開催し、共同出願者から提案された「神経細胞の細胞死抑制剤等」他の権利化放棄について審議した。権利を放棄することとし、コロニー総長に、心身障害者コロニー知的財産審査会の審査を依頼した。

研究所が保有する研究成果余剰物（研究所で作製した抗体などで、学術論文の公表などが終了し、特許出願を行うことができない研究成果物）を、広く社会に還元する方法を策定し、「中部心身障害治療法研究会」を設立し、中部TLOと「研究成果活用のための覚書」を結んだ。

愛知県試験研究機関連絡会議委員を共同研究委員ならびに記録広報委員を務める伊東秀記主任研究員、中部バ

イオ・医療系シーズ研究会委員を共同研究委員を務める伊東保志主任研究員に委嘱した。

利益相反委員会

委員長 中山敦雄

委員 若松延昭、田畑秀典、伊東保志
異相武憲（外部専門委員；弁護士）

本委員会は、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」に基づき、発達障害研究所における利益相反について、透明性を確保して適切に管理し、研究の公正性、客観性および研究に対する信頼性の確保と研究の活性化を目的として設置されている。平成28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 中山敦雄（研究所）

委員 東雄二郎、伊東保志、河内 全、鈴木康予（以上研究所）、長坂昌登、島田厚良、鈴木恵子、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28年度は研究所から10件（新規3件、変更／延長7件）が申請され、平成29年1月19日開催の研究所予備審査委員会で4件の変更／延長申請が、平成29年2月28日開催の本審査委員会で新規申請2件、変更申請1件が、回覧審議により新規申請1件、延長申請2件が承認された。

公正研究委員会

委員長 中山敦雄

委員 若松延昭、永田浩一

本委員会は文科省の「研究活動における不正行為等への対応に関するガイドライン」に従って定められた愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所研究倫理綱領、研究活動の不正行為に関する取扱規定、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公正研究委員会規定に基づき、平成 27 年度から設置された。平成 28 年度は研究所内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. 立松 忠 (愛知学院大学) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (周生期) |
| 2. 後藤 大輝 (愛知学院大学) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (周生期) |
| 3. 鈴木 健嗣 (筑波大学) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 4. 廣川 暢一 (筑波大学) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 5. Yadong Pan (筑波大学) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 6. 飯尾 明生 (名古屋大学) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (発生障害) |
| 7. 鬼頭ももこ (名古屋市立大学) | H28. 11. 08~H29. 03. 31 (病理) |

特別共同研究者

- | | |
|----------|--------------------------------|
| 1. 山田 裕一 | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 2. 上田 昌史 | H28. 08. 29~H28. 08. 31 (発生障害) |
| 3. 加藤 君子 | H28. 09. 01~H28. 09. 30 (遺伝) |

非常勤研究員

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. 吉田 太 (心身障害者コロニー中央病院 内科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (病理) |
| 2. 水野 誠司 (同 小児内科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 3. 倉橋 宏和 (同 小児神経科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 4. 山田桂太郎 (同 小児神経科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 5. 安藤 久實 (心身障害者コロニー) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (病理) |
| 6. 丸山 幸一 (心身障害者コロニー中央病院 小児神経科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 7. 梅村 紋子 (同 小児神経科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 8. 倉橋 直子 (同 小児神経科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 9. 飯尾 賢治 (同 小児外科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 10. 加藤 純爾 (同 小児外科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 11. 新美 教弘 (同 小児外科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 12. 田中 修一 (同 小児外科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 13. 毛利 純子 (同 小児外科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 14. 吉川 徹 (同 児童精神科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (教育福祉) |
| 15. 鈴木 善統 (同 児童精神科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (教育福祉) |
| 16. 小野 真樹 (同 児童精神科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (教育福祉) |
| 17. 伊藤 弘紀 (同 運動平衡機能科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (神経制御) |
| 18. 古橋 範雄 (同 運動平衡機能科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (神経制御) |
| 19. 野上 健 (同 運動平衡機能科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (神経制御) |
| 20. 長坂 昌登 (同 脳神経外科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (周生期) |
| 21. 若山江里砂 (同 麻酔科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (病理) |
| 22. 加藤 篤 (同 歯科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (発生障害) |
| 23. 橋本 広季 (同 歯科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (発生障害) |
| 24. 麻生幸三郎 (心身障害者コロニーこぼと学園) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (機能発達) |
| 25. 稲葉 美枝 (心身障害者コロニー中央病院 小児内科) | H28. 04. 01~H29. 03. 31 (遺伝) |
| 26. 島田 厚良 (同 中央検査部) | H28. 08. 01~H29. 03. 31 (病理) |

共同セミナー

- 平成28年5月23日 浅井 真人 (名古屋大学)
「側頭葉てんかんモデルマウスの振舞いから『てんかんの本質』を推論する」
- 平成29年1月6日 加藤 光広 (昭和大学医学部)
「大脳発生障害の基礎と臨床の架け橋」
- 平成29年3月6日 牧之段 学 (奈良県立医科大学)
「グリアと自閉スペクトラム症」
- 平成29年3月15日 片山 雄太 (九州大学)
「CHD8 ヘテロ変異による新規自閉症モデルマウス」

所内セミナー

平成28年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成29年3月8日(水)、3月9日(木)の両日、管理棟1F講堂において所員全員の出席のもと行われた。

第1日目 3月8日(水)

所長あいさつ (9:00~9:05)

機能発達学部 (9:05~10:05)

1. 伊東 保志 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
2. 中村 みほ 染色体欠失部位が同一のウィリアムズ症候群における視空間認知機能の発達過程の多様性
3. 乾 幸二 介在細胞の機能計測

休憩 (10:05~10:15)

発生障害 (10:15~11:35)

1. 中山 敦雄 発生障害学部の研究の状況
2. 川口 禎晴 自閉症関連因子 TSC2 の可逆的アセチル化による機能制御
3. 深田 斉秀 ドパミン神経伝達へのタンパク質アセチル化修飾の関与
4. 松木 亨 転写関連分子 SON が脳の発達に果たす役割

休憩 (11:35~13:30)

病理学部 (13:30~14:30)

1. 河内 全 組織透明化による脳室周囲白質軟化症モデルの解析
2. 榎戸 靖 ライソゾームによるオリゴデンドロサイト分化制御機構の解析
3. 稲村 直子 幼若期のミエリン形成異常がもたらす脳発達障害の病態解明

休憩 (14:30~14:40)

周生期学部 (14:40~16:00)

1. 東雄 二郎 周生期学部の研究概要とその成果について
2. 中西 圭子 脳障害モデルに移植したラット臍帯血幹細胞の分化
3. 高木 豪 ヒト Schnurri-2 変異による情動特性変化の顕在化への環境要因の影響の検討—モデルマウスを用いて—
4. 時田 義人 WNT シグナルの変異に起因する先天性疾患について

第2日目 3月9日(木)

神経制御学部 (9:00~11:20)

1. 永田 浩一 部門の概況、および臨床施設との共同研究の現状について
2. 田畑 秀典 血管をガイドとした大脳皮質アストロサイト前駆細胞の移動とその重要性
3. 伊東 秀記 自閉症関連分子 MACROD2 の性状・機能解析
4. 水野 誠 大脳皮質形成における MED13L の役割
5. 野田万理子 シグナロソーム構成分子 COPS7A の大脳皮質形成における機能解明
6. 茨木 京子 脳皮質形成における時計遺伝子 Per3 の機能解析
7. 浜田奈々子 大田原症候群の原因遺伝子 Munc18-1 の皮質神経細胞移動における役割

休憩 (11:20~11:30)

教育福祉学部 (11:30~12:10)

1. 竹澤 大史 自閉症スペクトラム障害 (ASD) のある幼児の養育者を対象としたペアレントトレーニングの効果
2. 長谷川桜子 障害児(者)を分け隔てなく診療する医師を育成する教育について

休憩 (12:10~13:30)

遺伝学部 (13:30~15:10)

1. 若松 延昭 本年度の遺伝学部の研究概要とその成果
2. 福士 大輔 染色体の構造異常が見られる知的障害の病因解明
3. 山田憲一郎 ECHS1 の生化学的解析と軽症型 ECHS1 欠損症の病態解明
4. 加藤 君子 Xq27q28 欠失女兒例の X 染色体の不活性化解析
5. 鈴木 康予 PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) に対するPI3K/AKT/mTOR シグナル阻害剤の治療効果

休憩 (15:10~15:15)

所長 (15:15~15:35)

1. 細川 昌則 この1年の研究所活動

副所長あいさつ (15:35~15:40)

年間優秀論文賞発表 (15:40~15:45)

三施設合同研究会

日 時 平成 28 年 9 月 23 日 (木) 午後 6 時 00 分~

場 所 愛知県心身障害者コロニー管理棟 1 階講堂

プログラム

- I. 「自閉症の診断と治療」
中央病院 児童精神科 鈴木善統
- II. 「自閉症への療育支援の実際」
中央病院 作業療法士 小松則登
- III. 「自閉症研究でわかってきたこと、わからないこと」
研究所 発達障害学部長 中山敦雄

日 時 平成 29 年 3 月 9 日 (木) 午後 5 時 15 分~6 時 25 分

場 所 愛知県心身障害者コロニー管理棟 1 階講堂

プログラム

開会のことば 総長 安藤久實

I. 「愛知県心身障害者コロニーで学んだこと」(17:20～18:00)

研究所 所長 細川昌則

II. 「39年間を振り返り、コロニー育ちの私が思うこと」(18:00～18:20)

中央病院 看護部長 鈴木恵子

開会のことば 中央病院 病院長 吉田 太

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

「精神神経疾患とモデルマウス」

日 時 平成28年12月22日(木) 午後1時～午後5時10分

会 場 心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム

講演1 「モワット-ウィルソン症候群の *de novo* 変異型モデルマウスの作製とその解析」

高木 豪 (発達障害研究所 主任研究員)

講演2 「海馬生後ニューロン新生の破綻と発達障害との関係について」

今吉 格 (京都大学大学院 生命科学研究科 准教授)

講演3 「精神疾患理解におけるモデルマウスの有用性—脳内中間表現型を介した研究戦略—」

宮川 剛 (藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授)

講演4 「自閉症とモデルマウス」

内匠 透 (理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

「人を診てヒトを観る—自閉症スペクトラム障害 その臨床像・基礎研究・支援方法—」

日 時：平成29年2月4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 「自閉症スペクトラム障害の臨床像 —幼児期から壮年期まで—」

鈴木 善統 (コロニー中央病院 児童精神科 医長)

講演II 「自閉症のゲノム変化はどこまでわかってきたのか」

中山 敦雄 (発生障害学部 部長)

講演III 「自閉症スペクトラム障害 (ASD) のある子どもの家族への支援方法について」

竹澤 大史 (教育福祉学部 主任研究員)

コロニー祭・サイエンス教室

「ふれてみようサイエンス」

日 時：平成28年10月2日(日) 10:00～15:00 (コロニー祭)

会 場：愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 1階ホール

対 象：子どもから大人まで

名古屋大学大学院医学研究科連携大学院

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

客員教授 中山 敦雄（発生障害学部）

客員教授 永田 浩一（神経制御学部）

名古屋市立大学医学部学外基礎医学研修

平成 28 年 11 月 11 日より、名古屋市立大学医学部学外基礎医学研修機関として下記の者が担当教官として就任した。

指導責任者 榎戸 靖（病理学部）

VI 人事異動

(平成28年4月1日～平成29年3月31日)

就職・転入者

| | | |
|------------|-----------------|---------------|
| 平成28年9月1日 | 発生障害学部リサーチレジデント | 上田 昌史 (新規採用) |
| 平成28年10月1日 | 遺伝学部研究員 | 加藤 君子 (新規採用) |
| 平成28年12月1日 | 機能発達学部部長 | 乾 幸二 (生理学研究所) |

転出・退職者

| | | |
|-------------|-----------------|---------------------------|
| 平成28年6月8日 | 病理学部リサーチレジデント | 岸 宗一郎 (死亡) |
| 平成28年8月15日 | 教育福祉学部リサーチレジデント | 木田 (田村) 綾菜 (京都大学) |
| 平成28年9月7日 | 周生期学部リサーチレジデント | 岩井みどり (死亡) |
| 平成28年9月30日 | 遺伝学部特別研究員 | 加藤 君子 (遺伝学部) |
| 平成28年12月15日 | 遺伝学部リサーチレジデント | 鈴木 香 (名古屋大学) |
| 平成29年3月31日 | 所長兼病理学部部長 | 細川 昌則 (京都光華女子大学) |
| 平成29年3月31日 | 副所長兼遺伝学部部長 | 若松 延昭 (高松市民病院) |
| 平成29年3月31日 | 周生期学部部長 | 東 雄二郎 (退職) |
| 平成29年3月31日 | 周生期学部主任研究員 | 中西 圭子 (中央病院) |
| 平成29年3月31日 | 機能発達学部室長 | 中村 みほ (岡崎市こども発達医療センター) |

昇任

| | | |
|------------|----------|-------|
| 平成28年4月1日 | 主任研究員 | 松木 亨 |
| 平成28年4月1日 | 研究員 (主任) | 鈴木 康予 |
| 平成28年4月1日 | 研究員 (主任) | 稲村 直子 |
| 平成28年4月16日 | 主査級主任 | 青井 隆行 |

2017年10月 発行

発達障害研究所年報

第45号

2016

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

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

この冊子は再生紙を使用しました。