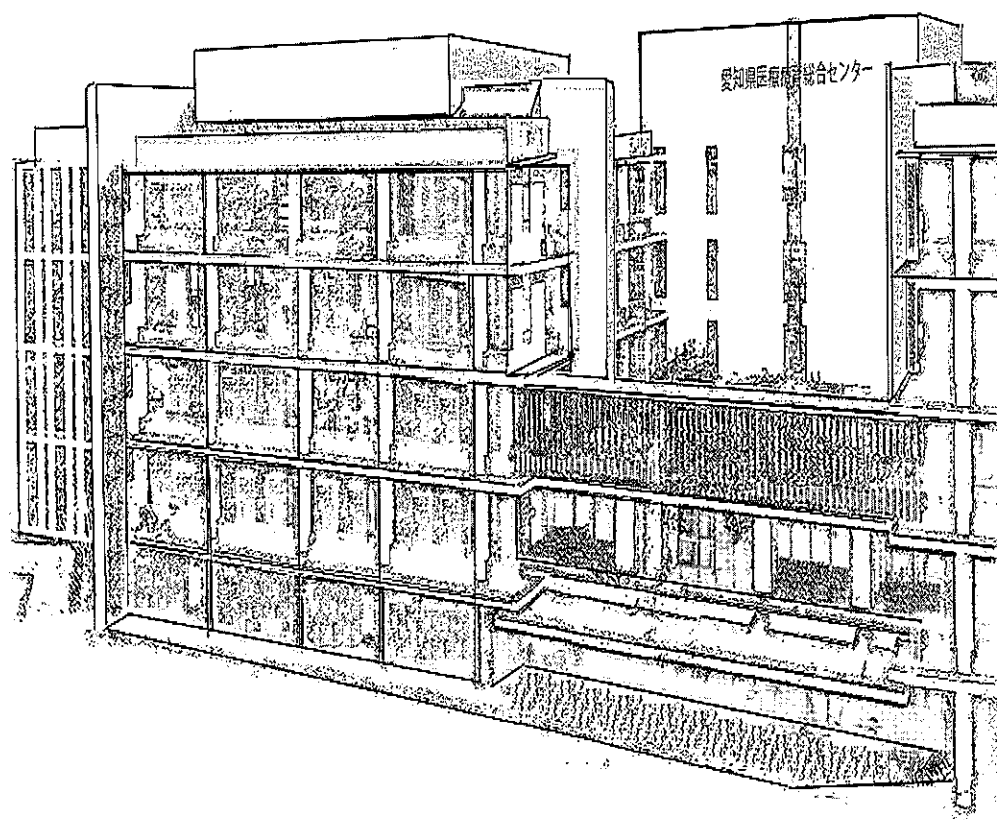


愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所年報

第48号

平成31—令和元年度



序 文

発達障害研究所は、昭和 43 年の愛知県心身障害者コロニー開所に遅れること 4 年の昭和 47 年にコロニーの一組織として発足しました。そのコロニーは、平成 31 年 3 月をもって 50 年余りの歴史に一旦区切りをつけ、愛知県医療療育総合センターへと再編されました。これに伴い発達障害研究所は新しいセンターの研究部門という位置づけとなり、5 研究部門、10 研究室、1 研究企画調整科の体制で再スタートをきりました。大きな機構改革を経たわけですが、設立当初の、(1) 心身障害の本態および原因、予防に関する研究、(2) 障害児(者)の治療、教育に関する研究、(3) 障害児(者)の福祉に関する研究、を研究の三つの柱として掲げた理念は引き継がれております。しかし、設立当初に比べてスリム化された現在の研究所では、なかなか上記の三つの柱全てを十分に進めることは難しく、近年は教育、福祉の研究が手薄になっている状況です。

再編にあわせてハード面も刷新され、発達障害研究所は平成 31 年 3 月に竣工なった医療療育総合センター本館棟 5 階部分へと移設されました。このため平成 31 年度として始まり途中から令和元号となった本年度は、移設により一時中断していた実験を新しい研究環境で再び立ち上げることから始まりました。また、令和元年度～4 年度の 4 カ年の研究所活動計画の策定のために本来平成 30 年度に開催する予定であった研究所機関評価会議を、上記の研究所移設準備の影響で本年度に実施いたしました。貴重なお時間をさいていただいた評価会議外部評価委員の先生方には、この場をお借りして改めてお礼申し上げます。

以上のとおり、実質的に再スタートの年となった平成 31 年度/令和元年度の研究所活動を記録した年報が刷りあがりましたので、ここにお届けいたします。このような形でまとめますと、前年度からの移設準備による研究活動停滞のために業績が落ち込んでいることが改めてはつきりいたします。次年度以降盛り返していく為に、所員一同の努力はもちろんのこと、大学、研究機関等、関連機関の諸先生にはこの年報にお目通しをいただき、ご指導とご助力を賜れば誠に幸いです。さらに新センター開設に伴って刷新された研究所ホームページ (<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/index.html>) でも適宜情報を発信しておりますので、ご覧いただきますようお願い申し上げます。

この原稿を書いている時点で COVID-19 の感染拡大防止の成果が上がり、国の緊急事態宣言が全面解除される方向となっております。しかし、人類の自然に対する理解は全く不十分であることを痛感させられる令和 2 年度の幕開けとなり、この年報をお届けしている大学や研究機関でも少なからぬ影響があったことと存じます。何よりも早期の日常への回帰をお祈り申し上げる次第です。同時に年報発行のために尽力した記録広報委員への謝意を表して、序文の結びとさせていただきます。

令和 2 年 7 月

愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所長

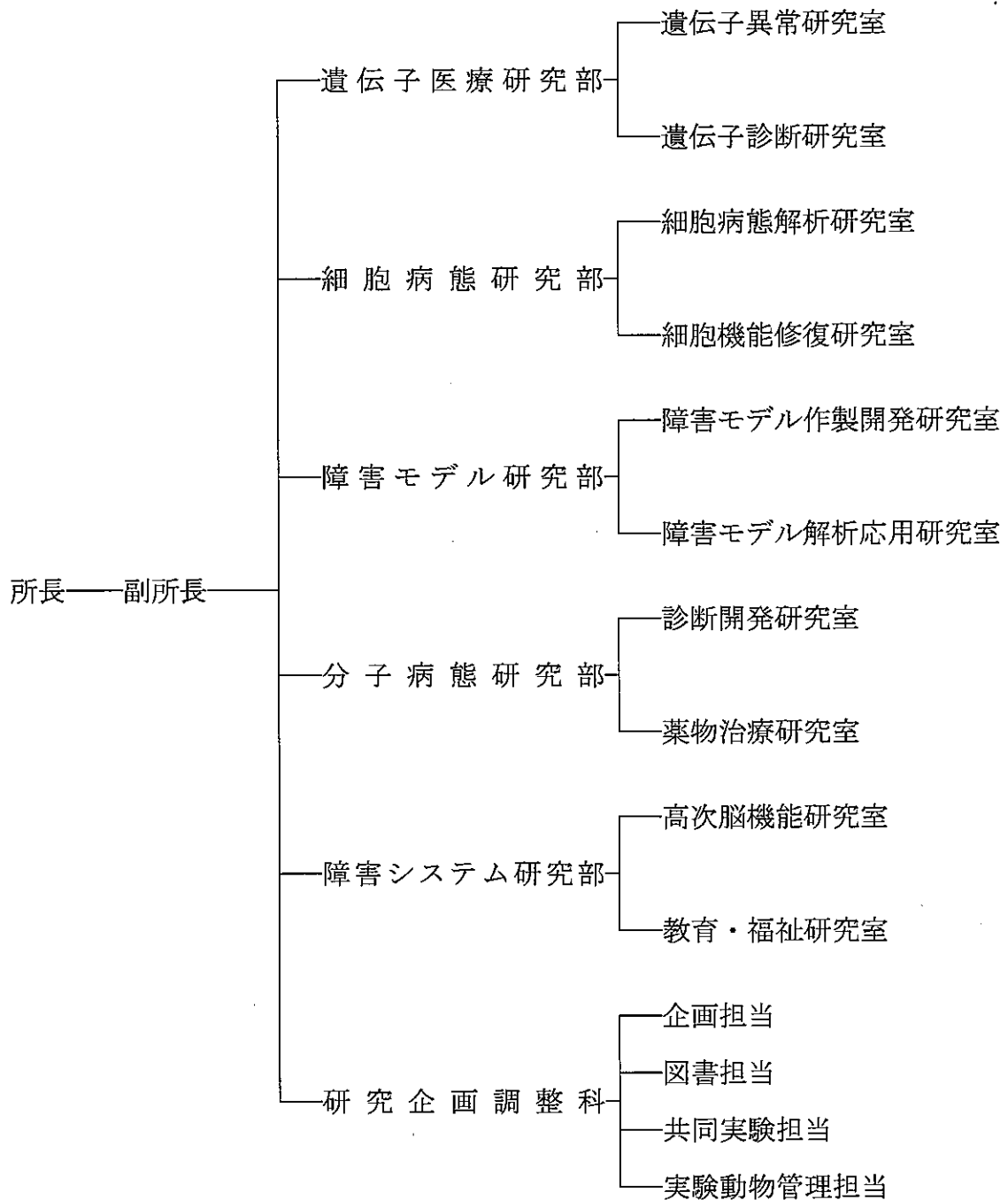
中山 敦 雄

目 次

I	組 織 構 成	1
	A 研究所の組織	1
	B 所 員 構 成	2
II	研 究 活 動	3
	A 研究所活動の概要	5
	B 部 門 別 研 究	9
	1. 遺伝子医療研究部門	9
	2. 細胞病態研究部門	13
	3. 障害モデル研究部門	18
	4. 分子病態研究部門	23
	5. 障害システム研究部門	28
III	研究企画調整科	34
IV	委 員 会 活 動	36
	A 特別委員会	36
	B 各種委員会	38
	C 管理委員会	41
V	研 究 交 流	43
VI	人 事 異 動	46

I 組織構成

A 研究所の組織



B 所員構成

所長 中山 敦雄

副所長 永田 浩一

部・研究室	部長	室長	研究員	研究助手*
遺伝子医療研究部 遺伝子異常研究室 遺伝子診断研究室	林 深		福士 大輔 山田 憲一郎 鈴木 康子 加藤 君子 河内 全	野村 紀子
細胞病態研究部 細胞病態解析研究室 細胞機能修復研究室	(兼) 中山 敦雄	榎戸 靖	稲村 直子 川口 禎晴 深田 斉秀 松木 亨	
障害モデル研究部 障害モデル作製開発研究室 障害モデル解析応用研究室	浅井 真人		時田 義人 飯田 真智子 吉崎 嘉一 高木 豪 田中 基樹	
分子病態研究部 診断開発研究室 神経変性予防研究室	(兼) 永田 浩一	伊東 秀記 田畑 秀典	野田 万理子 濱田 奈々子	森下 理香 (再任)
障害システム研究部 高次機能研究室 教育・福祉研究室	乾 幸二	木田 哲夫	伊東 保志 小林 恵 長谷川 桜子	
研究企画調整科	科 長 (兼) 永田 浩一		研究助手	
企画担当 図書担当 共同実験担当 実験動物管理担当			稲熊 裕 (再任) 鋤柄 秀幸 江田 志磨 青井 隆行 水谷 友香	(非)吹原 訓子 (非)金久 以保 (非)岩本 郁子 (非)青川 安代 (非)富田 章子
研究業務担当				(非)上田 昌史 (非)清野 智子 (非)バヤカガフ・ボルダ

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

令和2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） ・総長課題説明（9日） ・組換えDNA実験安全委員会（17日） ・豚コレラ防疫作業派遣17名（平成31年3月～令和2年12月） <p>5月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子医療研究部長着任（16日） <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・愛知県植樹祭（2日） ・医療療育総合センターコンプライアンス研修（7日） <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・向精神薬試験研究施設検査（11日） ・職場巡視（19日） ・福祉総務課人事グループ局監察（31日） <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・センターふれあいフェスティバル（29日） <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・科研費コンプライアンス研修（9日） ・人事課監察（10日） ・第3期工事説明会（11日） ・共同セミナー Sagiv Shifman (The Hebrew University of Jerusalem)（15日） ・総長と職員との懇談会（18日） ・第1回機関評価会議（30日） <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・厚労働協実地検査および書類審査（1日） ・動物実験施設防災訓練（5日） ・センター防災訓練（5日） ・科研費申請（7日） ・健康管理講演（8日） ・共同セミナー 山川 和弘（名古屋市立大学）（19日） <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親和会総会（3日） ・事務局監査（4日） ・餅つき大会（4日） ・県民講座（15日） <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第2回機関評価会議（17日） ・安否・参集情報収集訓練（21日） ・研究所公開セミナー（31日） <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共同セミナー 森 琢磨（信州大学）（21日） ・第3回機関評価会議（21日） ・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練（25日） <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共同セミナー 松崎 秀夫（福井大学・子どものこころの発達研究センター）（6日） ・研究所所内セミナー（延期） ・研究所離任者挨拶（31日）
---------------------	---

遺伝子医療研究部	主に知的障害を伴う先天異常疾患の病態を遺伝子あるいはタンパクレベルで明らかにした。本年度は1) 染色体構造異常症例、2) X 染色体欠失症例、3) チアミントランスポータ (SLC19A3) 欠損症の病態解明、4) モワット・ウィルソン症候群病因遺伝子 ZEB2 の発現制御機構の解析などを行った。1) 2) の成果は論文化して投稿中である。
細胞病態研究部	中央病院から本邦第一例が報告された ZTTK 症候群の病態解析をマウスモデルで進め論文投稿した。中央病院の ACO2 変異による進行性小脳萎縮症例の病態解析を論文公表した。ゲノム編集による標準 iPS 細胞からの発達障害モデル細胞の作成、ニーマンピック病 C 型とクラッペ病のモデル動物での細胞病態解析研究、発達障害や情動行動異常における細胞質タンパクアセチル化制御に関する研究を進めた。
障害モデル研究部	当研究部では主にマウスやラット等のヒト疾患モデル動物を用いて研究を行っている。本年度は① CBP 遺伝子変異マウスを用いてテイビ・ルビンスタイン症候群、② 虚血ラットモデルを用いて低酸素虚血生脳症、③ Girdin 遺伝子変異マウスを用いててんかんの研究、④ WNT や BMP を標的とした歯数本数制御の研究等を行った。
分子病態研究部	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3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24回を数えた。
障害システム研究部	障害システム研究部では、聴覚誘発脳電位を用いた抑制回路評価に関する研究、ネットワーク解析、筋音図を用いた嚥下障害の評価法に関する研究、全国重症心身障害児(者)施設入所者実態調査、障害児・者医療に関する医学教育に関する研究、文化芸術分野への障害児・者の参画に関する研究、発達障害児の家族支援に関する研究などに取り組んだ。

＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 5編	(原著論文) 20編	(学会発表) 61報	(その他の印刷物) 0編
研究費の獲得状況	文部科学省科学研究費補助金 29件 総額: 5,219万円	AMED(日本医療研究開発機構) 3件 総額: 1,499万円	民間助成金 3件 総額: 310万円	
人事異動	(採用・転入者) 5名	(転出・退職者) 4名	(共同研究者受入) 9名	

研究業績一覽

原著論文

- Iwata S¹, Nakadai H¹, Fukushi D, Jose M¹, Nagahara M¹, Iwamoto T¹ (¹Chubu Univ): Simple and large-scale chromosomal engineering of mouse zygotes via in vitro and in vivo electroporation. *Sci Rep* 9:14713, 2019.
- Ohta E¹, Itoh M¹, Ueda M, Hida Y¹, Wang MX¹, Hayakawa-Ogura M¹, Li S¹, Nishida E¹, Ohta K¹, Tana¹, Islam S¹, Nakagawa K¹, Sunayama T¹, Chen H², Hirata S¹, Endo M¹, Ohno Y¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ, ²Univ Occupational Environmental Health): Cullin-4B E3 Ubiquitin Ligase Mediates Apaf-1 Ubiquitination to Regulate Caspase-9 Activity. *PLoS One* 14: e0219748, 2019.
- Fukada M, Yamada K¹, Eda S, Inoue K², Ohba C³, Matsumoto N³, Saitsu H⁴, Nakayama A (¹Ctrl Hosp, ²Natl Cent Neurol Psychiatry, ³Yokohama City Univ, ⁴Hamamatsu Univ Sch Med): Identification of novel compound heterozygous mutations in ACO2 in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy. *Mol Genet Genomic Med*. 7: e00698, 2019.
- Kiso H¹, Takahashi K¹, Mishima S¹, Murashima-Suginami A¹, Kakeno A¹, Yamazaki T¹, Asai K, Tokita Y, Uozumi R¹, Sugai M², Harada H³, Huang B⁴, MacDougall M⁵, Bessho K¹ (¹Kyoto Univ, ²Fukui Univ, ³Iwate Med Univ, ⁴Charles Sturt Univ, ⁵Univ British Columbia): Third Dentition Is the Main Cause of Premolar Supernumerary Tooth Formation. *J Dent Res* 98: 968-974, 2019.
- Iida M, Tazaki A¹, Deng Y¹, Chen W¹, Yajima I¹, Kondo-Ida L¹, Hashimoto K¹, Ohgami N¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ): A unique system that can sensitively assess the risk of chemical leukoderma by using murine tail skin. *Chemosphere* 235: 713-718. 2019.
- Kawamoto Y¹, Kondo H¹, Hasegawa M¹, Kurimoto C¹, Ishii Y¹, Kato C¹, Botei T¹, Shinya M¹, Murate T¹, Ueno Y², Kawabe M³, Goto Y^{1,4}, Yamamoto R¹, Iida M, Yajima I^{1,5}, Ohgami N^{1,5}, Kato M^{1,5}, Takeda K¹ (¹Chubu Univ, ²Aichi Gakuin Univ, ³KANKIYOUSOUKEN, ⁴Japan Bioassay Res Cntr, ⁵Nagoya Univ): Inhibition of mast cell degranulation by melanin. *Biochem Pharmacol* 163: 178-193. 2019.
- Deng Y¹, Ohgami N^{1,2}, Iida M, Tazaki A¹, Intoh A¹, Kondo-Ida L¹, Lu R², Tsuzuki T³, Yokoyama S², Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Chubu Univ, ³Aichi Med Univ): Histological analysis of the skin of Abca1-deleted mice: A potential model for dry skin. *Eur J Dermatol* 29: 549-551. 2019.
- Huh, W¹, Roland J¹, Asai M, Kaji I¹ (¹Epithelial Biol Cent): Distribution of duodenal tuft cells is altered in pediatric patients with acute and chronic enteropathy. *Biomed Res* 41: 113-118, 2020.
- Takeda K¹, Kawamoto Y¹, Nagasaki Y¹, Okuno Y², Goto Y¹, Iida M, Yajima I^{1,2}, Ohgami N^{1,2}, Kato M^{1,2} (¹Chubu Univ, ²Nagoya Univ): Peptides containing the MXXCW motif inhibit oncogenic RET kinase activity with a novel mechanism of action. *Am J Cancer Res* 10: 336-349, 2020.
- Ito H, Morishita R, Mizuno M, Tabata H, Nagata K: Rho family GTPases, Rac and Cdc42, control the localization of neonatal dentate granule cells during brain development. *Hippocampus* 29:569-578, 2019.
- Komabayashi-Suzuki M¹, Yamanishi E², Watanabe C^{1,2,3}, Okamura M¹, Tabata H, Iwai R^{1,2}, Ajioka I¹, Matsushita J³, Kidoya H⁵, Takakura N⁵, Okamoto T⁶, Kinoshita K⁷, Ichihashi M⁶, Nagata K, Ema M^{3,8}, Mizutani K^{1,2} (¹Kobe Gakuin Univ, ²Doshisha Univ, ³Shiga Univ, ⁴Tokyo Med and Dent Univ, ⁵Osaka Univ, ⁶Kobe Gakuin Univ, ⁷Shiga Med Ctr Res Inst, ⁸Kyoto Univ): Spatiotemporally Dependent Vascularization Is Differently Utilized among Neural Progenitor Subtypes during Neocortical Development. *Cell Rep* 29: 1113-1129, 2019.
- Ibaraki K, Hamada N, Iwamoto I, Ito H, Kawamura N, Morishita R, Tabata H, Nagata K: Expression Analyses of POGZ, A Responsible Gene for Neurodevelopmental Disorders, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 41:139-148, 2019.
- Sugiyama S¹, Kinukawa T², Takeuchi N³, Nishihara M³, Shioiri T¹, Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): Tactile cross-modal acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Integr Neurosci* 13: 72, 2019.
- Sugiyama S¹, Kinukawa T², Takeuchi N³, Nishihara M³, Shioiri T¹, Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): Change-related acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Syst Neurosci* 13: 53, 2019.
- Kinukawa T¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Nishiwaki N¹, Inui K (¹Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ, ³Gifu Univ): Properties of echoic memory revealed by auditory-evoked magnetic fields. *Sci Rep* 9: 12260, 2019.
- Motomura E¹, Inui K, Kawano Y¹, Nishihara M², Okada M¹ (¹Mie Univ, ²Aichi Med Univ): Effects of sound-pressure change on the 40 Hz auditory steady-state response and change-related cerebral response. *Brain Sci* 9: 203, 2019.

Takeuchi N¹, Kinukawa T², Sugiyama S³, Inui K, Kanemoto K¹, Nishihara M¹ (¹Aichi Med Univ, ²Nagoya Univ, ³Gifu Univ):
Suppression of somatosensory evoked cortical responses by noxious stimuli. *Brain Topogr* 32: 783-793, 2019.
森寺峻義¹, 伊藤孝弘¹, 和坂俊昭¹, 木田哲夫, 平田晃正¹ (¹名古屋工大): リードフィールド行列に基づいたMatching Pursuit法による脳活動部位推定に関する実験評価 (電磁界理論). 信学技報 119: 207-212, 2019.
Hirokawa M¹, Funahashi A², Itoh Y, Suzuki K¹ (¹Univ Tsukuba, ²Nippon Sport Sci Univ): Adaptive behavior acquisition of a robot based on affective feedback and improvised teleoperation. *IEEE Trans Cogn Develop Syst* 11: 405-413, 2019.
Kobayashi M, Ikeda T¹, Tokuda T², Monden Y^{1,2,3}, Nagashima M¹, Mizushima S G², Inoue T⁴, Shimamura K⁴, Ujiie Y², Arakawa A⁴, Kuroiwa C⁴, Ishijima M¹, Kishimoto Y², Kanazawa S⁵, Yamagata T¹, Yamaguchi M K², Sakuta R⁴, Dan F² (¹Jichi Med Univ, ²Chuo Univ, ³Int Univ of Hlth & Welf, ⁴Dokkyo Med Univ, ⁵Japan Womens Univ): Acute administration of methylphenidate differentially affects cortical processing of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder children as studied by functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics* 7: 025003, 2020.

著書・総説

木村龍一¹, 吉崎嘉一, 大隅典子¹ (¹東北大): エピゲノムの経世代影響. 遺伝子医学 10(1): 68-73, 2020.
田崎啓¹, 飯田真智子, 加藤昌志¹ (¹名古屋大): 第1章 第3節 皮膚色素異常のモデル動物とリスク評価. 発酵美容成分の開発 21-27, 2020.
Mochizuki H¹, Inui K, Kakigi R² (¹Univ Miami, ²NIPS): Pain- and Itch-Related Magnetic Fields. Supek S, Aine C (Eds) *Magnetoencephalography* 977-995, 2019.
乾 幸二: 痛覚関連誘発電位. 日本臨床神経生理学会 (編) 誘発電位測定マニュアル 3-70, 2019.
木田哲夫: 加齢に伴う認知機能低下に及ぼす身体活動の影響およびそのメカニズム. 医学の歩み 270, 19654-19658, 2019.

特許取得

国内特許取得

予測マーカー. 大隅典子・吉崎嘉一, 特許6653939号 (令和2年1月31日登録)
脳活動検出システム、脳活動検出システムを利用した脳活動の解析方法、そのような脳活動の解析方法による個人特性の評価方法及び個人の見え方の評価方法. 鈴木雅也・熊谷直也・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許第6675535号 (令和2年3月13日登録)
大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法. 鈴木雅也・長江泉希・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許第6678864号 (令和2年3月23日登録)

国際特許取得

抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也, シンガポール27330001SG1 (令和2年1月9日査定)
抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也, オーストラリアAU 2016279532 (令和2年1月10日査定)
痛覚刺激装置. 乾 幸二・竹島康行・根木 潤, 特許番号: アメリカUS 10543356 B2 (令和2年1月28日登録)

B 部門別研究

1. 遺伝子医療研究部門

研究の概況

林 深

旧心身障害者コロニー発達障害研究所の再編を受け、遺伝学部を改組した遺伝子医療研究部が発足した。このことにより旧・病理学部より河内全研究員がメンバーに加わった。また、5月16日付で林が部長として着任し、新体制作りを行う年度となった。

総合的な目標としては従来と大きく変わることなく「知的障害の原因探索と治療方法の探求」を策定し、phenotype-genotype-etiologyの連関を明らかにし、治療や療育に資する研究を行うこととした。この目的のため、林は小児科専門医かつ臨床遺伝専門医としての経験を基に、中央病院の外来に参加して定期的に症例検討などの情報交換を行う、未診断の先天異常疾患の大規模ゲノム解析プロジェクトである IRUD（未診断疾患イニシアチブ）において新規ゲノム異常の検出に関与するなどして、研究に供する症例や疾患の発見に努めた。また、これまで収集・解析を行ってきた既知の遺伝性疾患については検索を継続するとともに、疾患コホートの再整備を行った。特に当部門で疾患原因遺伝子 *ZEB2* を同定し、世界的にも有数の規模である疾患コホートを形成してきたモワット・ウィルソン症候群については、今年度も内外から4例の新規症例を受け入れて解析を行うとともに、疾患原因となるゲノムコピー数変化をエクソン単位で検出できる MLPA 法の導入によるゲノム再解析、臨床情報の追跡調査などを行い、さらなる研究に向けてコホート全体の再整備を行った。同様に、*SLC19A3* 欠損症についても5例の新規症例を、*DYRK1A* 変異については1例の新規症例を解析した。また、外部からの委託を含め、5例のリンパ芽球株を新規に樹立して保存した。

次に各研究内容について、今年度に具体的な成果のあった研究テーマを中心に概説する。

先天異常疾患の主要な病因の1つである染色体構造異常解析を端緒とした研究として、知的障害の新規原因遺伝子の病因解明を進展させた。本研究では、軽度知的障害と自閉症様の行動を呈する男児症例に見られた2番染色体の腕間逆位の切断点解析を行い、長腕側の切断点に存在していた *R3HDMI* を疾患原因遺伝子候補として見いだした。本遺伝子はヒトの大脳皮質や海馬で高発現することが知られているが、その機能は不明である。そこでマウス海馬

由来の初代培養神経細胞を用いて *R3HDMI* をノックダウンしたところ、神経突起の伸長や分枝が障害されることを示した。また、ファミリー遺伝子である *ARPP21* と同様に、神経突起の伸長を阻害する miR-128 の作用を抑制することで、神経突起の形成を促進する可能性を示した。以上の結果より、染色体逆位による本遺伝子のハプロ不全が本症例の原因であると結論づけた論文を投稿準備中である。

また、しばしば先天異常疾患の発症メカニズムとなる X 染色体不活性化に関連する研究として、前年度に引き続き、Xq27.1q28 にはほぼ同等の欠失範囲を有するにもかかわらず重症度の異なる知的障害・運動発達遅滞を呈する女児2例の解析を継続した。より重度な症状を呈するほうの症例では欠失を有さない X 染色体が偏って不活性化していることを示し、これが重症度の差異に寄与していると考えられた。さらにこの重症例では、本欠失により、遺伝子発現制御機構である topological associating domains (TADs) が変化し、欠失範囲外の遺伝子発現が変化している可能性も示唆された。以上の結果より、Xq27.1q28 欠失を持つ患者では X 染色体不活性化の状態や TADs の変化が病態の重症度を予測する指標となり得ることを提唱する論文を作成し、現在投稿中である。

疾患モデルマウスを用いた研究としては、*SLC19A3* 欠損症の初期脳病態の解析と治療薬の評価を継続して行った。これまでにホモ接合性の *Slc19a3* ノックアウトマウスのチアミン制限は致死的であり、脳の視床における神経細胞死・アストロサイトとミクログリアの活性化が見られることを明らかにしてきた。今年度は同モデルマウスに対してチアミン欠乏時の初期脳病態を経時的に解析したところ、視床を中心にアストロサイトとミクログリアの活性化、血管内皮細胞の ICAM-1 発現の上昇が見られ、その後顕著な神経細胞死が見られた。さらに、これらの脳病理所見は、制限餌と同時に抗酸化薬を投与することで改善が見られた。すなわちチアミンに加えて抗酸化薬を投与することで、患者の急性症状も改善できる可能性が示された。

その他のトピックスとしては、中部大学・岩本隆司教授らのグループと共同研究を行い、ゲノム編集技術を用いた染色体構造組み換えマウスの FISH 解析を行って研究と論文に寄与した。

なお、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）（4件）の研究助成金を受け、研究を進展させた。

2 番染色体の逆位を伴う新規の軽度知的障害の病因 説明

福士大輔、稲葉美枝¹、加藤君子、鈴木康予、榎戸 靖²、
野村紀子、時田義人³、林 深、水野誠司¹、山田憲一郎、
若松延昭

本研究の解析症例は、軽度知的障害と自閉症様の行動が見られ、2番染色体に *de novo* の腕間逆位を持つ12歳の男児であり、昨年度までに本症例が R3HDM1 欠損症であることを明らかにした。R3HDM1 は RNA 結合タンパク質と考えられており、ヒトでは大脳皮質や海馬での発現量が多いことが Human Protein Atlas database で示されているが、その機能は明らかになっていない。近年、RNA 結合タンパク質の変異が、知的障害の発症に関係することが明らかになっていることから、R3HDM1 の欠損が本症例の軽度知的障害の病因となる可能性が高い。そこで脳神経細胞に対する R3HDM1 の関与を明らかにするために、マウスの海馬由来の初代培養神経細胞を用いて同細胞の R3HDM1 をノックダウンした。その結果、コントロールの神経細胞に比べ、神経突起の伸長や分枝の割合がいずれも6割程度減少することを明らかにした。一方、マイクロ RNA である miR-128 は、知的障害を伴う Börjeson-Forsman-Lehmann 症候群の病因遺伝子 *PHF6* の 3'UTR に作用してマウス脳の神経突起の伸長を抑制するが、R3HDM1 と同じファミリーである *ARPP21* (R3HDM3) は、miR-128 の神経突起に対する作用を阻害し、突起伸長を促進する (Rehfeld et al., 2018)。R3HDM1、*ARPP21* ともに、イントロン 18 に miR-128 の前駆体の遺伝子を持つため、本研究では R3HDM1 も *PHF6* の 3'UTR において miR-128 が神経突起伸長を阻害する働きを抑制して、神経突起の伸長を促進するのかを luciferase reporter アッセイで検討した。その結果、R3HDM1 も神経突起伸長作用を促進する可能性が示された。

¹中央病院・小児内科、²細胞病態、³障害モデル

Xq27q28 欠失女児2例の重症度に対する X 染色体不 活性化の関与

加藤君子、相場香織¹、福士大輔、鈴木康予、野村紀子、
山田憲一郎、若松延昭

女性は X 染色体を2本もつが、男性では1本である。このため、男女間で X 染色体上の遺伝子の発現量を等しくするために、通常、女性では2本のうち一方の X 染色体がランダムに不活性化している。従って、X 連鎖性疾患の女性では、一般的に、変異をもつ X 染色体が活性化している細胞と正常な X 染色体が活性化した細胞が半分ずつのモザイクとなる。しかし、X 連鎖性遺伝子に変異をも

つ女性では、X 染色体不活性化がランダムには起こらず、どちらか一方の X 染色体が偏って不活性化する例も多く認められており、この偏りが患者の臨床症状の重症度に関係していると考えられている。昨年度に引き続き、Xq27.1q28 の同じような領域に欠失をもつが、知的障害および運動発達遅滞の重症度が異なる2例の女児の解析を行った。この原因は、重症例の患者1では欠失をもつ X 染色体が偏って活性化しているが、患者2ではランダムな X 染色体不活性化が起こっているためと考えられた。しかし、過去の報告例では、患者2と非常に類似した欠失領域をもち、ランダム X 染色体不活性化を示すが、患者2よりも軽症な例が報告されていた。このため、X 染色体不活性化以外の要因が患者の重症度に関与する可能性が考えられた。近年、クロマチンは topological associating domains (TADs) を形成することにより、発生段階、組織特異的な高次構造を形成し遺伝子発現を制御することが示されてきた。そこで、HiC データベースを用い、欠失による TADs の変化を調べた結果、患者1では、欠失により TADs の融合が起こり *MECP2* を含む新たな TAD が形成される可能性が示唆された。一方、患者2では大きな TADs の変化は予測されなかった。このことから、TADs の変化が患者1と患者2の症状の違いに影響を与えている可能性も考えられた。残念ながら、報告例に関しては正確な欠失領域が同定されていなかったため、欠失によりどのような TADs の変化が起こるのかは正確には予測できなかった。本年度は、以上の結果をまとめ、少なくとも Xq27.1q28 領域に欠失を持つ患者では、X 染色体不活性化の状態や TADs の変化は、病態の重症度を予測する指標となり得ることを提唱する論文を作成し、投稿した。

¹豊橋市民病院・小児科

Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子 *ZEB2* の発現制御 機構の解析

鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、水野誠司¹、若松延昭、
林 深

Mowat-Wilson 症候群 (MOWS, OMIM#235730) は、精神運動発達遅滞、特徴的な顔貌、小頭症を主な症状とする先天性疾患で、てんかん、ヒルシュスプルング病、先天性心奇形などを合併する場合もある。MOWS は、原因遺伝子 *ZEB2* (*SIP1*) の片側アレルの機能喪失型変異、すなわちハプロ不全で発症する。本症候群には根本的な治療法がなく、出生時より慢性的かつ持続的な障害が見られる。*ZEB2* 遺伝子の変異により脳神経細胞と神経堤細胞の機能に異常をきたすことが知られており、中枢神経系の形成における *ZEB2* の標的分子については多くの研究がなされているが、発現制御メカニズムを含めた *ZEB2* の詳細な動態

はほとんどわかっていない。そこで、MOWS の治療標的の手がかりをつかむため、ZEB2 の発現制御機構に着目して研究を行った。ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用い、レポーターベクターとの共発現によって、転写調節因子候補をいくつか同定した。また、ZEB2 タンパク量の上昇が引き金となり、ZEB2 自身の転写を抑制する負のフィードバック機構の存在も確認した。さらに、各種シグナル伝達経路の阻害剤を組み合わせて、レポーターアッセイを行った結果、いくつかのシグナル経路の ZEB2 発現調節への関与が示唆された。昨年度の結果から受容体の関与が予想されたため、さまざまな受容体に対する阻害剤を用いてレポーターアッセイを行い、ZEB2 発現を誘導する刺激を見出した。本研究で同定された ZEB2 発現の調節因子とシグナル伝達経路をもとに、ZEB2 変異による MOWS 発症機序の解析を進めている。

¹中央病院・小児内科

発達障害関連遺伝子 CASK の変異が細胞機能に及ぼす影響

河内 全、山田憲一郎、福士大輔、林 深

Xp11.4 に座位する CASK は、シナプス間隙を構成する接着分子をはじめとして細胞内輸送分子や転写因子と相互作用する多機能性蛋白質をコードし、発達期脳の興奮性・抑制性ニューロンの神経機能に重要である。近年 CASK 変異が複数の先天性異常疾患の原因となることが報告されている。欠失やナンセンス変異などによる機能喪失型のヘミ変異が主に小脳脳幹部低形成を伴う小頭症 (MICPCH: microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia) の原因となる一方で、一部のミスセンス変異やエキソンの欠失は、てんかんを併発する FG 症候群や脳実質の増大を伴う巨脳症を呈することが知られている。我々は CASK の変異によって脳構造の大小が引き起こされる機構を明らかにする点に着目し、MICPCH の原因となる p.Y268H、FG 症例の原因となる p.R28L、巨脳症を示す変異例として p.710-718Del9aa (Δ 710-718)、c.2521-2A>T (Δ Exon26) を対象とした機序の解明を試みた。上記変異体を HEK293 細胞、神経芽腫細胞 Neuro2a に発現させた結果、CASK Δ Exon26 変異体は両細胞において蛋白質が安定的に産生されないことを新たに見出した。また分化条件において Neuro2a 細胞では CASK 蛋白質は細胞質に主に局在するが、R28L 変異体と Δ 710-718 変異体は神経突起細胞膜に顆粒状に分布することを新規に見出した。これらの結果は巨脳症、FG 症候群で見られる変異の導入によって CASK 蛋白質が本来輸送される細胞内コンパートメントに正常に輸送されなくなることを示唆しており、上記疾患における神経分化時の CASK 複合体形成異常に興味が持たれる。

モデルマウスを用いた SLC19A3 欠損症の初期脳病態の解析と治療薬の評価

山田憲一郎、千葉陽一¹、河内真知¹、加藤君子、野村紀子、上野正樹¹、若松延昭

SLC19A3 欠損症は常染色体劣性疾患であり、進行性の脳萎縮が見られる。SLC19A3 欠損症では、発症早期に大量のチアミンを投与することが有効な治療法であるが、チアミン欠乏時の脳病態は未だ十分に解明されていない。我々は、ホモ接合性の *Slc19a3* ノックアウト (KO) マウスをチアミン制限餌で飼育すると、12 日以内に死亡し、その際に脳の視床に神経細胞死とアストロサイトとミクログリアの活性化が見られることを明らかにした。そこで、今年度は、本症のモデルマウスを用いて、チアミン欠乏時の初期脳病態を経時的に解析した。KO マウスをチアミン制限餌で飼育し、1-5 日後に 4%PFA にて灌流固定した。脳組織のパラフィン切片を作製し、H&E 染色と各種免疫染色を行った。その結果、KO マウスをチアミン制限餌で飼育すると、3 日目より視床を中心にアストロサイトとミクログリアの活性化、血管内皮細胞の ICAM-1 発現の上昇が見られ、5 日目に顕著な神経細胞死が見られた。また、上記の脳病理所見は、制限餌と同時に抗酸化薬を投与することで改善が見られた。以上から、チアミンに加えて抗酸化薬を投与することで、患者の急性症状も改善できる可能性が示された。

¹香川大・医

研究業績

原著論文

Iwata S¹, Nakadai H¹, Fukushi D, Jose M¹, Nagahara M¹, Iwamoto T¹ (Chubu Univ): Simple and large-scale chromosomal engineering of mouse zygotes via *in vitro* and *in vivo* electroporation. *Sci Rep* 9:14713, 2019.

学会発表

若松延昭、千葉陽一¹、河内真知¹、加藤君子、野村紀子、上野正樹、山田憲一郎 (香川大): 疾患モデル動物を用いた SLC19A3 欠損症の病態解明と治療薬の検索。日本ビタミン学会第 71 回大会 (鳥取) 2019.6.8.

中西圭子、丹伊田浩行^{1,2}、田畑秀典、城村由和^{1,3}、植田高史⁴、山田憲一郎、永田浩一、若松延昭、岸将史⁵、鶴川真也⁴、島田昌一^{4,6}、東雄二郎、中西真^{1,3} (名市大、²浜松医大、³東大、⁴名市大、⁵野崎徳洲会病院、⁶大阪大): 脳皮質神経細胞移動における

- SAD キナーゼの役割. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.26.
- 林 深: Neu-Laxova 症候群における中枢神経奇形の病態解明. 第16回東海小児遺伝カンファレンス (名古屋) 2019.9.13.
- Hayashi S, Sestan N¹ (Yale Univ): Investigation of etiology of brain malformation in Neu-Laxova syndrome and significance of serine for neural projection. 日本人類遺伝学会第64回大会 (長崎) 2019.11.9.
- 鈴木康予, 野村紀子, 若松延昭, 林 深: Mowat-Wilson 症候群原因遺伝子 *ZEB2* の発現調節因子の探索. 第42回日本分子生物学会年会 (福岡) 2019.12.4.

講演など

- 福士大輔: 染色体の構造異常から見た知的障害の病因解明. 第二回 Chubu Cytogenetics Conference 特別講演 (豊明) 2019.7.20.
- 鈴木康予: *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): 症例の解析と *PI3K/AKT/mTOR* シグナル阻害剤の治療効果. 第1回藤田医大疾患モデル科学研究会 (豊明) 2019.9.28.
- 林 深: わからなかった疾患をわかるようにする、そして治せるようにする. 愛知県医療療育総合センター県民講座 (名古屋) 2019.12.15.
- 林 深: 先天奇形症候群における中枢神経形成異常の機序解明. 第68回 脳の医学・生物学研究会 (名古屋) 2020.2.1.

2. 細胞病態研究部門

研究の概況

中山敦雄

研究所組織再編により平成 30 年度末に発生障害学部と病理学部が統合され細胞病態研究部門へと移行した。病理学部と解剖学の流れを汲む発生障害学部はともに組織細胞レベルの形態学的研究を基盤とすることから、発達障害での細胞レベルの異常解明とその異常の軽減や改善を目的とする細胞病態研究部門へと収斂されたものである。平成 31 年度から令和元年度へと二つの元号にまたがった本年度は、実質的には再編後の新しい部門のスタートの年度にもなった。この統合に伴う組織の変革に加え、改築された研究所への移設もあり、少なからぬ混乱を経験しながらの一年となったことは否定できない。

部門の主なミッションである組織・細胞レベルでの発達障害解析を進めるために、患者の神経系細胞や脳組織の一部を生きた状態で解析することはこれまで困難であったが、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 技術によりそれが可能となりつつある。当研究部門でも前身の発生障害学部の時代から、自閉スペクトラム障害を中心に iPS 細胞の樹立を進め、現在は京都大学 iPS 細胞研究所等で作製された標準 iPS 細胞に、ゲノム編集によって既知の自閉症関連遺伝子変異を導入する事で、自閉症モデル細胞の樹立と解析を目指した研究を行っている。この研究課題は戸谷が松木の指導のもとで昨年度に引き続き取り組んだ。実際の患者由来の iPS 細胞の樹立は引き続き中央病院、名古屋大学精神医学講座との共同研究で Rett 症候群患者からの iPS 細胞作成を進めた。これらは貴重なリソースとして、病態解析のみでなく新規治療薬開発のために利用されている。

上記の新規技術によるヒト疾患モデル細胞の解析以外に、従来の病態モデル動物での組織・細胞異常の解析も引き続き重要な位置を占めている。当部門では髄鞘形成不全や脱髄を伴う発達障害を呈するニーマンピック病 C 型やクラッペ病などの代謝異常症のモデルマウスを用いて、その詳細な病態の解明と治療法の探索を進めている。この研究は榎戸、稲村らが担当した。

一方で近年は積極的に中央病院との共同研究を推進してきた。その一つとして中央病院症例が本邦での初報告となった Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim (ZITK) 症候群の神経病態の解析をモデル動物で行ってきた。原因遺伝子がコードするタンパク SON のマウスホモログを減少させると大脳神経細胞の移動障害と神経細胞樹状突起のスパイン減少を引き起こすことをリサーチレジデントの上田が明らかにした。この研究は論文投稿まで進め、年度内でほぼ完了した。もう一つの中央病院との共同研究として、小児神

経科の症例の病態解析を深田が担当し、本邦初の ACO2 遺伝子変異症 (幼児小脳網膜変性症および類縁疾患) として、本年度早々に論文報告した。

また、これまで行って来た自閉スペクトラム障害原因遺伝子ニューロリギン 4X に関する研究、発達障害におけるタンパクアセチル化修飾の影響に関する研究、リーリンシグナルの制御分子 Stk2 に関する研究に関しては論文公表を目指して、実験を継続している。

それぞれの研究課題の詳細は個別研究で詳細をご確認いただきたい。

部門の人事異動としては、本年度末をもってリサーチレジデントの上田が任期を終え国立精神・神経医療研究センター神経研究所へと転出した。

実験遂行にあたっては、令和元年度も昨年度に引き続き青木英子さんと、竹島京子さん、中山直美さんに実験補助業務をお願いした。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 C 4 件、挑戦的萌芽研究 1 件、若手研究 B 1 件)、公益信託第 24 回医学会総会記念振興基金助成 1 件、企業からの研究助成 1 件の各種助成によって研究を進めた。

脳白質障害を伴う神経発達障害の細胞分子病態解析とその治療応用

榎戸 靖、稲村直子

自閉症や知的障害を伴う神経発達障害に多く見られる病態の一つに、発達期のオリゴデンドロサイトの分化・成熟異常やミエリン形成異常がある。事実、タモキシフェン投与によって発達期に一過的なミエリン形成不全を誘導した白質障害モデルマウス (PLP CreERT₂/DT-A マウス) では、てんかん発作を伴う抗不安行動が観察される (吉崎、稲村、榎戸、未発表)。しかし、依然として脳白質障害の発症メカニズムには不明な点が多く、具体的な分子基盤は明らかでない。こうした中、これまで我々は、発達期のミエリン代謝異常が惹起する神経発達障害の病態解明とその治療応用を目的として、それぞれ、髄鞘形成不全と脱髄を症状とする、Niemann-Pick 病 C 型 (NPC) 及び Krabbe 病 (KD) について解析をおこなってきた。

今年度は、昨年度に続き、(1) 2つの疾患モデルマウスのオリゴデンドロサイト (OL) で共に見られる Akt/mTOR シグナルの活性低下が、それぞれの細胞病態の直接の原因であるか? (2) 2つの疾患モデルマウスの OL の細胞病態をレスキューする OL 分化関連 microRNA が Akt/mTOR シグナルで発現制御されているか? の 2 点について、*in vivo* ならびに *in vitro* で検討を行った。その結果、(1) 恒常活性化型 Akt の発現により、それぞれの OL の分化成熟異常がレスキューされること、(2)

microRNAはAktシグナルを介して発現制御されていること、が明らかとなった。また、microRNAに対する*in situ*ハイブリダイゼーションを行ったところ、生後3週齢のそれぞれのマウス脳で有意な発現低下が観察され、同様の結果は、初代培養したそれぞれのマウスOLでも観察された。

以上の結果から、Akt/mTORシグナルの活性低下によるOL分化関連microRNAの発現低下が、NPCならびにKDで見られる発達期の脳白質障害に深く関与していることが強く示唆された。今後、ウイルスベクターを用いた、疾患モデルマウス脳へのOL分化関連microRNA投与の治療効果について検討していく予定である。

クラッペ病(グロボイド細胞白質ジストロフィー)オリゴデンドロサイトの病態を改善する治療候補分子の探索 稲村直子、榎戸 靖

ライゾゾーム病の一つであるクラッペ病(KD)は、ガラクトセレブロシドの分解酵素、ガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の欠損を病因とする遺伝性脱髄疾患である。本疾患は、GALC欠損によって細胞毒性をもつサイコシン(ガラクトシルスフィンゴシン)がオリゴデンドロサイト(OL)内に蓄積することが病因とされるが、その発症メカニズムは不明であり、未だ有効な治療法はない。昨年度までの解析から、(1)KDマウスOLの分化成熟異常及び細胞内サイコシン蓄積が、OL分化関連マイクロRNAによってレスキューされること、(2)マイクロRNAによるサイコシン蓄積の改善効果はKDに対する基質減少療法の治療薬候補であるL-シクロセリンよりも強いこと、を明らかとしている。

本年度は、L-シクロセリンの効果についてさらに詳しく調べるとともに、サイコシンを産生する酵素として最近報告された、酸性セラミダーゼ(ASAHI:Li et al, PNAS, 2019)の阻害剤であるカルモフルの効果を検証した。まずL-シクロセリンの効果の詳細を調べると、L-シクロセリンによりKDマウスOLの分化成熟異常が一部改善していることが分かった。しかしながらマイクロRNAがKDマウスOLの細胞死を顕著に減少することに対して、L-シクロセリンによる細胞死の抑制効果は部分的であり、マイクロRNAほどKDマウスOLの病態改善効果がみられないことが分かった。さらにカルモフルの効果調べると、カルモフルはKDマウスOLのサイコシン蓄積を減少する効果があったものの、分化成熟異常を改善する効果は全く認められなかった。以上の結果から、KDマウスOLの細胞病態に対するマイクロRNAの改善効果が現在までに知られるKD治療薬候補の中で最も高いことが示された。このことはマイクロRNAが新たな治療標的となる可能性を示唆している。

今後は、RNAシーケンシング等の網羅的解析を行うことにより、マイクロRNAの作用機序の詳細を分子レベルで明らかにしていきたい。

自閉症原因遺伝子ニューロリギン4の自閉症発症における役割およびメカニズムの解明 戸谷明恵、松木 亨、上田昌史、中山敦雄

ニューロリギン4(NLGN4X)は、遺伝子変異が自閉症多発家系で報告されており、シナプス形成への関与が予想される分子である。しかし、マウスやラットなどの実験動物種ではその遺伝子が必ずしも保存されていないため、モデル動物による解析の限界が研究の障壁の一つとなり、ニューロリギン4が高次脳機能に果たす役割およびその分子メカニズムについては未だに不明な点が多い。

本研究は、ヒト神経細胞において、NLGN4Xが神経活動、特にシナプス形成、可塑性に果たす役割を詳細に解析することにより、NLGN4Xに起因する自閉症発症機構を明らかにする事で、新規治療法の開発へ繋げる事を目的とする。

本年度は、内在性のNLGN4Xを免疫染色およびウエスタンブロットの両方で検出できる抗NLGN4X抗体を作製した。今後は、当研究室で作製済の抗NLGN4Xポリクローナル抗体や市販抗体を併用して総合的に解析を行っていく予定である。また、NLGN4XのORFをコードする領域の欠失を目的として、CRISPR/Cas9によるゲノム編集技術を用い、完全NLGN4X KO iPS細胞の取得には至っているが単離が不十分であり、現在クローニングを進めている。さらに、iPS細胞から神経前駆細胞への高効率な分化誘導法に関する先行研究を参考にして、iPS細胞株に依存しない神経分化誘導法の確立を行った。

今後は、NLGN4X KO iPS細胞を成熟神経細胞に分化させ、細胞形態学的解析、電気生理学的解析を行う予定である。さらに、NLGN4X KO株由来mini-brainを作製し、同様の解析を行い、ニューロリギン4が高次脳機能の実現に果たす役割を明らかにすることを旨とする。

Rett症候群患者由来iPS細胞作成とこれを用いた新規治療薬探索 辻村啓太¹、松木 亨、丸山幸一²、水野誠司³、中山敦雄、尾崎紀夫¹

Rett症候群の9割程度はMethyl-CpG-binding protein 2(MECP2)遺伝子の機能喪失変異により引き起こされる。既に原因遺伝子が明らかになって久しいが、有効な治療法は確立されておらず、診断確定後も患者は精神神経機能の発

達停滞から退行へと進み、重度の障害を抱えて行くことになる。治療法開発が困難な理由として、MECP2 遺伝子産物の機能が非常に多岐にわたり、患者表現型に直接関連する機能が完全に理解されていないことがある。辻村は MECP2 によりプロセッシングを受ける miRNA を見だし、これが mTOR シグナルを制御すること、mTOR の機能低下が Rett 症候群モデル神経細胞の異常表現型を引き起こすことを見いだしてきた。このため、Rett 症候群モデル神経細胞での mTOR シグナル回復を指標として新規治療薬の探索が可能となる。本研究は名古屋大学と愛知県医療療育総合センターとの協力により、新規治療薬の評価に必要な Rett 症候群患者神経細胞を得る目的で、中央病院の Rett 症候群患者様から、iPS 細胞の作成を行うものである。すでに患者様からの採血は全て完了しており、本年度までに3例の Rett 症候群患者様から iPS 細胞クローン 10 系統を、1例の MECP2 重複症候群患者から iPS 細胞クローン 1 系統を樹立した。これらの株は製薬会社にも供給され、新規治療薬検定に利用が開始されている。

¹名古屋大院・医、²中央病院・小児神経、³中央病院・小児内科

SON ハプロ不全に起因する ZTTK 症候群の神経病態解明

上田昌史、松木 亨、深田齊秀、江田志磨、中山敦雄

SON は RNA スプライシングに関わる SR 蛋白質の一つであり、転写や細胞周期制御など多くの細胞内機構に関与することが知られている。これまでに、SON 遺伝子変異 (*de novo* ヘテロ変異) が原因と考えられる軽度脳奇形を伴う知的障害患者 31 例が報告され、Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim (ZTTK) 症候群と命名されている。SON 遺伝子ヘテロ変異から知的障害・脳奇形発症に至る機構は不明であるが、患者由来の血液細胞において SON の発現量が低下していることから、ZTTK 症候群の症状は SON ハプロ不全により引き起こされるものと推測されている。

ZTTK 症候群の国内初報告例はコロニー中央病院の症例であることから、我々は SON ハプロ不全による ZTTK 症候群の脳神経系病態解明を目指して、マウス発生段階で *Son* 遺伝子をノックダウン (KD) し、脳形成に与える影響を検討して来た。その結果、*Son* KD により神経前駆細胞の移動遅延と成熟後の樹状突起上スパイン数の減少が引き起こされることがこれまで明らかになり、それぞれ同様の病態が ZTTK 症候群でみられる脳奇形と知的障害の基盤になっていることが示唆されている。

今年度は、中央病院症例で同定された変異遺伝子によりコードされる不全タンパク (SONm1) が、上記の *Son* KD により引き起こされる神経細胞異常にどのような影響を与えるかを検討した。その結果、SONm1 は正常型ヒト SON

とほぼ同程度に神経前駆細胞移動遅延と神経細胞スパイン減少を改善することが明らかになった。これに対して ZTTK 症候群患者から見つかっている別の型の変異に起因する不全タンパク SONm2 には、上記の改善作用は全くみられなかった。改めて ZTTK 症候群で同定されている SON の変異をレビューしたところ、そのほとんどがナンセンス変異か premature stop codon が出現するフレームシフト変異であった。このような変異遺伝子に起因する mRNA の多くは、nonsense-mediated mRNA decay (NMD) により分解されることが知られており、SONm1 が疾患原因変異由来であるにも関わらず正常 SON に近い機能を有したことは、まさに SONm1 がこの防御機構により患者脳で分解され SON ハプロ不全状態となり神経症状を引き起こしていることを強く示唆した。

自閉症関連因子 TSC2 のアセチル化と分子制御 川口禎晴、竹島京子

これまで我々は自閉症関連因子 TSC2 が翻訳後修飾の一つであるアセチル化を受けること、このアセチル化は TSC2 の mTOR シグナリングに対する抑制作用を弱め、結果として mTOR シグナリングを活性化させることを明らかにした。また興味深いことに、TSC2 のアセチル化が概日リズムに伴って変動することを見出した。本年度はアセチル化状態の変動がもたらす TSC2 の活性への影響やその生理学的意義を調べるために、TSC2 のアセチル化不全変異体等を用いた検証を試みた。

概日リズムを同調させた培養細胞に対し、一定時間ごとに細胞を回収し TSC2 の総量やアセチル化、リン酸化状態を調べたところ、TSC2 の総量は変化しないが、アセチル化は6時間から12時間をピークとする変動が観察された。また TSC2 のリン酸化もほぼ同調した変動が観察され、mTOR シグナリング活性化の指標である p70S6K リン酸化の変動も一致した。この結果は、TSC2 のアセチル化の変動と mTOR シグナリング活性の変動がよく一致していることを示唆している。時計遺伝子である BMAL1 の発現は mTOR シグナリングによって調節されていることが分かっているため、我々の条件下で BMAL1 のタンパク質量を調べたところ、上述の変動とよく一致した結果が得られた。このことから TSC2 のアセチル化変動が起点となり、mTOR シグナリングの制御を介して BMAL1 の発現を調節している可能性が考えられた。実際に TSC2 のアセチル化不全変異体を強発現させた培養細胞においては、BMAL1 の発現変動のピークがシフトすることを観察しており、この結果は、TSC2 アセチル化の変動が BMAL1 発現調節に寄与することを支持している。

概日リズムの変動と自閉症の症状に関連があることは既に知られており、本結果はその分子メカニズムを明ら

かにする手がかりの一つになると期待できる。

HDAC6 遺伝子欠損マウスの行動異常とそのメカニズムについて

深田齊秀、江田志磨、中山敦雄、川口禎晴

私たちは、ヒストン脱アセチル化酵素6 (HDAC6) 遺伝子欠損マウスが、ヒトの精神疾患を連想させるような、いくつかの行動異常を示すことを見出してきた。このマウスは、心拍や体温調節、運動能力、筋力、生殖能は正常だが、行動テストにおいて、(1) 抗うつ様行動 (抗うつ薬を投与されたかのような応答)、(2) 記憶障害、(3) 新奇性に対する過剰応答、(4) 覚せい剤応答異常を示す。セロトニン神経系、ドパミン神経系の異常を示唆するデータは得られているものの、行動異常が生じるメカニズムの詳細は不明である。このメカニズムを解明することにより、関連する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、特に、HDAC6 欠損マウスが呈する記憶障害のメカニズムを明らかにするための解析を進めた。記憶が形成されるときに神経細胞で生じるシナプス伝達効率の増強において、主要な役割を果たす分子の一つに、カルシウム-カルモジュリン依存性キナーゼ CaMK2 がある。野生型及び HDAC6 欠損マウスの大脳皮質 (motor cortex と sensory cortex) を細かく破碎したのち、250mM のショ糖を含む溶液中で、4回の段階的な遠心分離により分画を行い、それぞれのフラクションに含まれる CaMK2 の局在を検討したところ、HDAC6 欠損マウスでは、ある特定のフラクションに含まれる CaMK2 の量が、野生型と有意に異なることが半明した。一方で、小胞体(ER)に局在する分子シャペロンで、IP3 受容体を介して ER から細胞質へのカルシウム放出を制御する GRP78 が、HDAC6 欠損マウスの大脳皮質において、異常にアセチル化されていることを見出した。これらの結果は、カルシウムシグナルへの HDAC6 の関与と、その異常によって記憶障害が生じることを示唆しており、現在より詳細な解析を進めている。

ReelinシグナルとStk25がゴルジ体構造制御に果たす役割

松木 亨、飯尾明生、上田昌史、戸谷明恵、中山敦雄

我々がこれまで研究を進めているSTK25シグナルは、神経細胞の発達期において神経極性制御を介した軸索形成や樹状突起伸張、神経細胞移動やゴルジ体構造の制御を通して脳形成に重要な役割を担っている。そのため、脳神経系の発達機構を理解する上で、GCKIII分子の役割を理解す

ることが非常に重要であり、これまでの研究から、Ste20 like kinase super familyに属するSTK25は、同じグループのMST3と相補的な関係にあり、軸索形成、細胞極性制御、神経細胞移動を制御する事で大脳皮質形成を行っていることも明らかになった。加えて、Rho-GTPaseファミリーであるRhoAの積極的分解とRac1の活性化がSTK25を介して同時に制御される事で、神経細胞移動が正常に行われる事も分かってきた。

STK25は以前に報告したようにReelinシグナルと拮抗的に働き、ゴルジ体構造を制御する事が分かっている。加えて、Reelinシグナルを介したGM130のリン酸化によるゴルジ体構造の変化は、神経細胞の発達のみならず、高次脳機能の基盤となるシナプス可塑性にも深く関わっていると考えられている。以上のことから、本年度は新たにReelinシグナルによってリン酸化を受け、ゴルジ体構造制御に関わるGM130とそのリン酸化を担うキナーゼXについてそれぞれリン酸化されないミュータントマウスと時期特異的ノックアウトを可能にするfloxマウスの作製をCrispr/Cas9を用いたゲノム編集による作製を進めている。今後は、作出予定の上記遺伝子改変マウスを用いて、ReelinシグナルおよびSTK25がどのようにしてゴルジ体構造制御に関わっているのかを明らかにしていく予定である。

研究業績

原著論文

Ohta E¹, Itoh M¹, Ueda M, Hida Y¹, Wang MX¹, Hayakawa-Ogura M¹, Li S¹, Nishida E¹, Ohta K¹, Tana¹, Islam S¹, Nakagawa K¹, Sunayama T¹, Chen H², Hirata S¹, Endo M¹, Ohno Y¹, Nakagawa T¹ (¹Gifu Univ, ²Univ Occupational Environmental Health): Cullin-4B E3 Ubiquitin Ligase Mediates Apaf-1 Ubiquitination to Regulate Caspase-9 Activity. *PLoS One* 14: e0219748, 2019.

Fukada M, Yamada K¹, Eda S, Inoue K², Ohba C³, Matsumoto N³, Saito H⁴, Nakayama A (¹Ctrl Hosp, ²Natl Cent Neurol Psychiatry, ³Yokohama City Univ, ⁴Hamamatsu Univ Sch Med): Identification of novel compound heterozygous mutations in ACO2 in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 7: e00698, 2019.

学会発表

榎戸 靖, 稲村直子, 郷 慎司¹, 中山敦雄, 竹林浩秀², 松田純子¹ (¹川崎医科大, ²新潟大): ライソゾーム病

モデルマウスを用いた発達期脳白質障害の分子病態解析. 第111回東海臨床遺伝・代謝懇話会(名古屋) 2019.6.18.

戸谷明恵, 松木 亨, 上田昌史, 中山敦雄: Brain explant culture を用いた脳形成機構の解析. 第92回日本組織培養学会(東京) 2019.7.7.

Enokido Y, Go S¹, Kishi S, Takase H², Asai K², Takebayashi H³, Matsuda J¹, Inamura N (¹Kawasaki Med Sch, ²Nagoya City Univ, ³Niigata Univ): Pathophysiological analysis and therapeutic approach for inherited leukodystrophy with defective myelin lipid metabolism. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.26.

Inamura N, Go S¹, Kishi S, Takase H², Asai K², Takebayashi H³, Matsuda J¹, Enokido Y (¹Kawasaki Med Sch, ²Nagoya City Univ, ³Niigata Univ): Improvement of abnormal differentiation and maturation in Krabbe disease mouse oligodendrocytes. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.26.

Matsuki T, Iio A, Ueda M, Toya A, Nakayama A: Stk25 acts as a hub protein for the Rho-GTPases regulation in an MST3 compensation manner during cortical development. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.27.

上田昌史, 松木 亨, 江田志磨, 中山敦雄: *SON* haploinsufficiency, a cause of human intellectual disabilities, affects the neuronal migrations and dendritic spine formations in the developing mouse brain. Neuroscience 2019 (Chicago, USA) 2019.10.23.

講演など

Fukada M: Identification of novel compound heterozygous mutations in *ACO2* in a patient with progressive cerebral and cerebellar atrophy. 第1回CIBoG リトリート(大府) 2020.2.7.

その他の研究活動

海外活動

上田昌史: 北米神経科学学会に出席・発表
(アメリカ合衆国)

2019.10.19.~10.23.

学会委員など

榎戸 靖: 日本神経化学会評議員

川口禎晴: 日本学術振興会 特別研究員等審査委員会専門委員

教育活動

中山敦雄: 神経生化学 (名古屋大学大学院医学研究科) 2019.4.1.~2020.3.31.

中山敦雄: 病理学 (名古屋大学医学部) 2019.4.1.~2020.3.31.

榎戸 靖: 生命科学 (中京学院大学看護学部看護学科) 2019.4.1.~2019.9.30.

榎戸 靖: 神経科学 (名古屋市立大学医学部医学科) 2019.4.1.~2020.3.31.

3. 障害モデル研究部

研究の概況

浅井真人

2019年3月1日から周生期学部は組織再編に伴い障害モデル作製開発研究室と障害モデル解析応用研究室から構成される障害モデル研究部門に改称移行した。障害モデル研究部門は障害モデル動物の作製法と評価法の開発、特に行動異常(障害)等の個体レベルでの解析と改善(治療)方法の探索を行うことを研究活動の目的とする。組織再編から1年余りが経過し部門運営は安定した。

研究部門の構成メンバーとして、前年度から浅井真人部長、時田義人主任研究員、高木豪主任研究員、飯田真智子研究員、田中基樹研究員、吉崎嘉一研究員、水谷友香研究助手がそのまま障害モデル研究部門に移行したが、水谷友香研究助手が年度末異動となり後任を待つこととなった。浅井部長は2020年1月31日に行われた発達障害研究所公開セミナーを主催し、静岡てんかんセンターの臼井直敬先生、新潟大学北浦弘樹先生、滋賀大学田中琢真先生ら外部講師と共に基調講演もして好評を得た。

障害モデル研究部門の個別研究として、浅井真人部長と飯田真智子研究員と協力しておもにてんかんの原理に関する研究を行っている。今年度はさらにマウスのてんかん発作動画(側面撮影)を自動解析する技術 SeizureScan を入手し現在ネットワーク越しの多ファイル同時処理(バッチ処理)の試験中である。また米国の2チームとそれぞれタフト細胞と視床下部ストレスホルモンに関する共同研究を継続している。このうちタフト細胞の論文が発表された。新潟脳研(柿田明美教授)や環境医学研究所(山中章弘教授)とそれぞれ神経病理、脳波に関する共同研究が始動した。臨床関連業務として愛知三の丸クリニックの糖尿病内分泌外来医師、心療科患者(主に小学生)のために夏休み春休みのサイエンス教室講師を担当した。動物実験施設管理者としては動物実験施設の高額機器維持管理費用(オートクレーブ、万能洗浄機、次亜水生成装置等)に関して愛知県から固定費による支援が得られるよう動物委員会と共に要求を行う準備をしている。研究所全体の備品耐震化委員会を組織し運用部の支援もあり備品耐震化を年度内に完成させた。

時田義人主任研究員は少歯症と発達障害関連遺伝子に関する研究(AMED)を京都大学等と連携して行っており、ある分子を標的とした歯数制御による歯の再生治療薬で2件の特許出願をした。これとは別に過剰歯+ナルコレプシーの患者のゲノム解析を行っている。

高木豪主任研究員は *de novo* 型常染色体優性変異モデルマウスの解析としてルービンシュタイン・テイビ症候群に

関連した研究、Schnurri ファミリーの cortical interneuron 形成における機能解析、Synaptic scaling を誘導する転写制御機構等を行っている。

飯田真智子研究員は上記てんかん研究の中では特に Girdin KO マウスの SPF 動物舎での飼育法の改良をして確実な成獣化技術を完成させたほか、Girdin KO マウスの病理解析に注力した。さらに、名古屋大学と連携し皮膚や毛嚢の研究を継続している。

田中基樹研究員は虚血性神経障害に対する神経ステロイドの保護作用の研究の他、中央病院にて報告された塩化イオンチャンネル CIC-4 変異体の機能解析を行っており、今年度変異体と野生型のクローニングに成功し、その HEK293T 細胞での電気生理学解析に着手している。

吉崎嘉一研究員は自身の持つマウス胚操作技術を活かした加齢した父親の精子に関する研究、自閉症モデルマウスと運動定量装置を組み合わせた装置を用いて自閉症傾向定量の研究に取り組んでいる。この他、国立遺伝学研究所との共同で外部環境による遺伝子浮動の研究、筋細胞由来のエクソソームに関する研究等数多くの研究施設との共同研究を精力的に行っている。

障害モデル研究部は研究を取り巻く研究が年々厳しくなっている現代の状況でも、科学者の純粋な驚きから生まれる疑問に科学者自ら実験的手法で答える純粋科学を重視しているため橋渡し研究 translational research を研究の主目的とはしていないが、研究途上で学会、産業界、そして愛知県知的財産部にプラスとなる発見があったときには積極的に特許申請をして知的財産保全を行う予定である。一例として本年度は浅井部長の発明であるてんかんマウスを国内創薬企業に譲渡して指定寄付金を対価として受け取り研究費とするシステムを利用する契約書作成が進行中であり、時田義人主任研究員は歯数への介入に介する知的財産権を京都大学と共に出願中である。

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

タフト細胞に関する研究

浅井真人、飯田真智子、水谷友香

浅井部長は名古屋大学教員時代、陸大輔大学院生と共に Girdin 遺伝子産物の 1798 位のチロシンリン酸化に対する特異抗体(pY1798 抗体)が消化管タフト細胞を特異的にラベルすることを発見した(Kuga *et al* JHC 2017)。水谷友香助手らはこの発見に基づきマウス小腸凍結切片を用いて消化管タフト細胞を染色する技術を確立した(Mizutani *et al* JoVE 2018)。pY1798 抗体は名古屋大学時代に腫瘍病理

高橋雅英教授、浅井部長（当時特任講師）と IBL 社が共同開発したもので、現在その特異性と感度においてこれを上回る製品は無く消化器分野の一流紙 (*Annual Review of Immunology* 2019, Impact factor 22) に引用されるなど学会の注目を浴びた。2018 年 12 月米国のヴァンダービルト大学から本抗体を用いたコラボ依頼があり、米国で未発売であった pY1798 抗体を当該ラボに送ったところ首尾良くパラフィン切片でタフト細胞の免疫蛍光染色が成功した。その後、セリアック病と診断された小児十二指腸検体で健康対照に比べて有意にタフト細胞の密度が少ないということが医学誌 (*Huh WJ et al Biomedical Research* 2020) に発表された。

視床下部に関する研究

浅井真人

浅井部長は 2004 年ボストン小児病院でのポストドク研究者時代、Joseph A. Majzoub 教授、実験助手 Maria Joachim らと視床下部でストレスに対して著明な増加を見せる Corticotropin Releasing Hormone (Crh) の生理機能の研究を始め当時まだ新しかった BAC を駆使した Recombineering の手法を用いて ES 細胞に基づいた Crh 遺伝子の flox マウスを製作した。この flox マウスと視床下部特異的 deleter マウスを用いて、視床下部の Crh と扁桃体の Crh が必ずしもそれぞれ下垂体コルチコトロフ刺激と不安という風に区別されておらず、視床下部のみのノックアウトでも不安解消行動が見られることを後任のポストドクである Rong Zhang とともに見つけ *Molecular Psychiatry* に 2017 年 5 月発表した。本研究が始まってすでに 16 年となる。ボストン小児病院では Crh 遺伝子の胎生期肺における発現の生理的意義についての研究を続けているが本年度は特段の進捗がなかった。

てんかんを発症する Girdin KO マウスの病態解析 飯田真智子、田中基樹、吉崎嘉一、水谷友香、浅井真人

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

てんかん発生の原理解明には、ヒト MTLE に類似したモデル動物が有用である。Girdin/ccdc88a は、Akt/PKB の基質として同定されたアクチン結合タンパクである。

Girdin germline global knockout (Girdin KO) マウスは、完全浸透率にて自発性の GTCSs を 1 日に 5~20 回もの高い頻度でおこす。4 ヶ月齢の Girdin KO マウスの脳を組織学的に解析した結果、ヒト MTLE の典型的な病理学的特徴として知られる、歯状回分散、CA1 および CA3 領域での顕著な神経細胞の脱落、GFAP 陽性活性化アストロサイトの出現を伴う海馬硬化が観察された。ヒト Girdin 機能喪失患者でも GTCSs が発症すること (Nahorski, Asai *et al* 2016)、また、MTLE を含む二次性全般化発作の第一選択薬カルバマゼピンが Girdin KO マウスの大発作を部分的に抑制することから、Girdin KO マウスはヒト MTLE のモデル動物として有用である可能性が見出された。

てんかん病態のさらなる解明に向け、Girdin KO マウスでのてんかん病理および脳波解析についてそれぞれ新潟大学脳研の柿田明美教授、環境医学研究所の山中章弘教授との共同研究を開始した。また、国内製薬企業との共同研究により Girdin KO マウスを用いたてんかん治療の開発を行う予定である。

重症心身障害児から同定された CLCN4 遺伝子変異の機能解析

田中基樹、山田桂太郎¹、浅井真人

CLCN4 は、塩化イオンチャネル CIC ファミリーのひとつである電位依存性 Cl⁻/H⁺ 交換輸送体 CIC-4 をコードし、ヒト及びラットでは X 染色体、マウスでは第 7 番染色体に位置する。CIC-4 は、ヒトでは脳、心臓等に高発現しており、細胞内小器官ではエンドソームや小胞体に局在していることが報告されている。しかしながら、中枢神経系におけるその生理機能については明らかでない。一方近年、X 連鎖性知的障害が疑われる患者 5 家系から、異なる CLCN4 の変異が発見され、CIC-4 が脳機能の発達に重要な役割を担っていることが示唆されている。

当センター中央病院においても、知的障害、難治性てんかん及び痙攣性四肢麻痺を呈する男児において、全エクソーム解析から CLCN4 の未報告の *de novo* 変異が見つかった (GLY180SER)。本研究では、ヒト CIC-4 野生型及び新規変異型の機能解析を行い、ヒト CIC-4 の中枢神経系における生理機能を解明し、CLCN4 の変異が原因となっている心身障害者の新規治療法の開発を目指している。本年度はヒト CIC-4 野生型及び当院で発見された新規変異型の発現ベクターを作製し、HEK293T 細胞にヒト CIC-4 を強制発現させ、ヒト CIC-4 の電気生理学的な機能解析を行った。ホールセル・パッチクランプ法により CIC-4 電流を測定したところ、新規変異型は CIC-4 の特徴である外向き整流性は維持していたが、その外向き電流は野生型と比較して大幅に減弱していた。このことから、患者の CIC-4 は正常な機能を欠失し

ており、脳機能に重篤な影響を与えている可能性が示唆された。C1C-4欠損マウスは既に他の研究グループで作製されているものの、顕著なphenotypeが観察されないことが報告されている。そのため今後はヒト由来細胞を用いて、新規変異型によってどのような生理機能が障害されているのかを明らかにする予定である。

¹中央病院・小児神経科

社会的促進に注目した自閉症スペクトラム障害の病態基盤の解明

吉崎嘉一

社会的促進は、そばに他者がいることで作業や課題の成績が向上する心理学的現象であり、食事や認知課題等においてこの社会的促進が観察されている。この現象はヒト以外にも、非ヒト霊長類や鳥類、昆虫において観察されており、生物学的に保存されていると考えられている。げっ歯類においても同様に、運動や食事を指標とした社会的促進の実験手法が報告されているが、これらの実験手法はオペラント学習を応用しており、学習障害等を示す自閉症モデル動物へは適用は難しい。そこで本研究では、学習過程を必要としない社会的促進の実験手法の確立を目的とした。飼育ケージをステンレス製のセパレーターにより区分して、その一方に回転カゴを設置した。磁気センサーを用いて回転数を自動計測できる特殊飼育ケージを作製した。社会性の高いC57BL/6Jマウスおよび社会性の低いBALB/cCrSlcマウス（雄、12週齢）を用いて、同種の観察マウス存在条件下での自発運動量を5日間測定した。コントロールでは観察マウス非存在下で自発運動量を5日間測定した。その結果、社会性の高いC57BL/6Jマウスは観察マウスの存在により自発運動量が有意に増加することを見出した。一方で、社会性の低いBALB/cCrSlcマウスは観察マウスの存在に関係なく自発運動量は変化しなかった。以上より、社会的促進を指標とした自閉症スペクトラム研究のための実験手法を確立した。

症候群型知的障害、ルービンシュタイン・テイビ症候群のモデルマウスを用いた解析

高木 豪 石井俊輔¹

ルービンシュタイン・テイビ症候群は症候群型の知的障害であり、ヒストンアセチルフェラーゼをコードするCBP遺伝子の常染色体優性変異により生じる。本症候群では中度から重度の知的障害に加え、手足の親指の幅広化、特徴的な顔貌などがみられる。ルービンシュタイン・テイビ症候群のモデルマウスであるCbpヘテロ変異マウスは純系

の遺伝背景で系統維持が難しいため、我々は*de novo*変異型のCbpヘテロ変異マウスを使って本症候群の解析を行っている。これまでの解析から、本モデルマウスはオープンフィールドテストでの自発行動量の低下、ロタロッドテストでの運動学習能力の低下、恐怖条件付けテストでの連合学習能力の低下が観察された。近年、本症候群において自閉症スペクトラムの症状の併発がしばしば見られるため、モデルマウスを使ってその特徴的な行動の一つである反復行動について、マウスのセルフグルーミング行動を指標として評価したところ、その増加がモデルマウスにおいて観察された。しかし、別の反復行動を評価する実験系であるビー玉埋めテストでモデルマウスは予想と異なりビー玉埋め行動の促進は見られず、むしろ逆にほとんどビー玉を埋めることはなかった。この結果を受け、マウスにとって無害と思われるサイコロに対する反応を新たに調べたところ、モデルマウスはコントロールのマウスより長くサイコロに接近した。これらの結果から本モデルマウスは自閉症スペクトラム様症状に加え、物に対する認知変化を有する可能性が考えられた。なお、本症候群の幼少期の患者は人懐っこい傾向があると親などが述べるケースが多い。

¹理研

自閉症を含む家系のゲノム解析

時田義人、足立潤哉¹

本年度は、発達障害の発症に関与する原因遺伝子群を明らかにする目的で、自閉症や知的障害の患者、およびその家族のゲノムDNAを用いたエクソーム解析を行った。現在、発症原因となる遺伝的要因の候補として複数の遺伝子がリストアップされている。現時点では原因の確定には至っていないが、途中経過としては、解析を行った1家系の中に、2名の自閉症児の親でうつ病を罹患している母と、母の姉にグルタミン酸受容体の一つであるNMDA型受容体遺伝子に停止コドンを生じる塩基置換をみいだしている。

NMDA型受容体遺伝子は4回の膜貫通ドメインを持ち4量体を形成し、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体として機能していると考えられている。このNMDA受容体サブユニットのひとつであるNR3B遺伝子に塩基置換がみいだされたため、変異サブユニットが組み込まれた受容体のチャンネル機能に影響が生じると考えられる。NMDA受容体の機能変異は自閉症や統合失調症などの精神疾患の発症に関与することが報告されている。またNMDA受容体の阻害剤である麻酔薬であるケタミンには抗うつ作用があることから、うつ病への関与も議論されている。実際、NR3Bの変異がカルシウムイオンの透過性に影響を与え、統合失調症のリスク因子として関与することが明らかにされて

いることから、本症例でみいだした変異NMDA受容体の機能解析を行い、疾患への関与を明らかにしたい。

¹愛知学院大・歯

研究業績

著書・総説

木村龍一¹, 吉崎嘉一, 大隅典子¹ (東北大): エピゲノムの経世代影響. 遺伝子医学 10(1): 68-73, 2020.

田崎啓¹, 飯田真智子, 加藤昌志¹ (名古屋大): 第1章 第3節 皮膚色素異常のモデル動物とリスク評価. 発酵美容成分の開発 21-27, 2020.

原著論文

Kiso H¹, Takahashi K¹, Mishima S¹, Murashima-Suginami A¹, Kakeno A¹, Yamazaki T¹, Asai M, Tokita Y, Uozumi R¹, Sugai M², Harada H³, Huang B⁴, MacDougall M⁵, Bessho K¹ (Kyoto Univ, ²Fukui Univ, ³Iwate Med Univ, ⁴Charles Sturt Univ, ⁵Univ British Columbia): Third Dentition Is the Main Cause of Premolar Supernumerary Tooth Formation. *J Dent Res* 98: 968-974 2019.

Iida M, Tazaki A¹, Deng Y¹, Chen W¹, Yajima I¹, Kondo-Ida L¹, Hashimoto K¹, Ohgami N¹, Kato M¹ (Nagoya Univ): A unique system that can sensitively assess the risk of chemical leukoderma by using murine tail skin. *Chemosphere* 235: 713-718. 2019.

Kawamoto Y¹, Kondo H¹, Hasegawa M¹, Kurimoto C¹, Ishii Y¹, Kato C¹, Botei T¹, Shinya M¹, Murate T¹, Ueno Y², Kawabe M³, Goto Y^{1,4}, Yamamoto R¹, Iida M, Yajima I^{1,5}, Ohgami N^{1,5}, Kato M^{1,5}, Takeda K¹ (Chubu Univ, ²Aichi Gakuin Univ, ³KANKIYOUSOUKEN, ⁴Japan Bioassay Res Cntr, ⁵Nagoya Univ): Inhibition of mast cell degranulation by melanin. *Biochem Pharmacol* 163: 178-193. 2019.

Deng Y¹, Ohgami N^{1,2}, Iida M, Tazaki A¹, Intoh A¹, Kondo-Ida L¹, Lu R², Tsuzuki T³, Yokoyama S², Kato M¹, (Nagoya Univ, ²Chubu Univ, ³Aichi Med Univ): Histological analysis of the skin of Abca1-deleted mice: A potential model for dry skin. *Eur J Dermatol* 29: 549-551. 2019.

Takeda K¹, Kawamoto Y¹, Nagasaki Y¹, Okuno Y², Goto Y¹, Iida M, Yajima I², Ohgami N^{1,2}, Kato M^{1,2} (Chubu Univ, ²Nagoya Univ): Peptides containing the MXXCW motif inhibit oncogenic RET kinase activity with a novel mechanism of action. *Am J Cancer Res* 10: 336-349, 2020.

Huh, W¹, Roland J¹, Asai M, Kaji I¹, (Epithelial Biol Cent): Distribution of duodenal tuft cells is altered in pediatric patients with acute and chronic enteropathy. *Biomed Res* 41:

113-118, 2020.

学会発表

Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Mere presence of observer enhances the wheel-running performance of C57BL/6J mice. 第66回日本実験動物学会 (福岡) 2019.5.16.

吉崎嘉一: C57BL/6J マウスの自発運動は観察マウスの存在により促進する. 第9回自閉症学研究会 (東京) 2019.7.20.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 水谷友香, 吉崎嘉一, 高木 豪, 時田義人, 浅井直也¹, 高橋雅英¹ (名古屋大): Image analysis and machine learning for detecting mouse epileptic seizures. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) 2019.7.25.

Iida M, Tanaka M, Mizutani Y, Yoshizaki K, Tokita Y, Asai N¹, Takahashi M¹, Asai M (Nagoya Univ): Development of epileptic seizures in Girdin/ccdc88a knockout mice. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.25.

Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Mere presence of observer enhances the wheel-running performance of C57BL/6J mice. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.25.

Tanaka M, Ogaeri T¹, Samsonov M², Sokabe M¹ (Nagoya Univ, ²R-Pharm): Solo activation of progesterone receptor is sufficient to exert long-term neuroprotection against transient focal cerebral ischemia in male rats. 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.26.

吉崎嘉一: 精神疾患研究の現状と食薬科学との融合. 第3回食薬ヘルスイノベーション研究会 (鹿児島) 2019.9.13.

吉崎嘉一: 発達障害の研究から興味の展開. 第1回日医大研究会 (東京) 2019.9.27.

吉崎嘉一: 脳慢性脳低灌流はストレス脆弱性を引き起こす~血管性うつ病仮説の検証. 第1回藤田医大疾患モデル科学研究会 (名古屋) 2019.9.28.

Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Impaired social facilitation on voluntary exercise of BALB/c mice, a model of autism spectrum disorder. 第12回三大学交流セミナー (茨城) 2019.11.1.

高木 豪, 浅井真人, 石井俊輔¹ (理研): 重度知的障害を伴う Rubinstein-Taybi Syndrome の *de novo* 変異型モデルマウスを用いた解析. 日本分子生物学会年会 (福岡) 2019.12.3.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 水谷友香, 吉崎嘉一, 高木 豪, 時田義人, 浅井直也¹, 高橋雅英¹ (名古屋大)

屋大) : マウス *Girdin/ccdc88a* 遺伝子機能喪失による確
実なてんかん発作発生. 第1回 CIBoG リトリート
(大府) 2020.2.7.

Yoshizaki K, Asai M, Koide T: Impact of external environment
on genetic drift: A novel proposal for biological evolution.
第1回 CIBoG リトリート (大府) 2020.2.7.

高木 豪 : The analysis of Rubinstein-Taybi syndrome using *de
novo* Cbp mutant model mouse. The 12th NAGOYA グロ
ーバルリトリート (大府) 2020.2.7.

講演など

吉崎嘉一 : 学ぶ、慣れる、考える。でんじやま自主保育学
習会 (名古屋) 2019.10.18.

時田義人 : 部分性無歯症の遺伝学. 日本小児口腔科学会学
術大会 教育講演「小児と臨床的遺伝子診断」(石川県
金沢市) 2019.11.22.

浅井真人 : 薬剤・電撃による誘発無しで強直間代発作
(GTCS)+両側海馬硬化 (HS)を必発するノックアウト
マウス. 令和元年度愛知県医療療育総合センター 発
達障害研究所公開セミナー 2020.1.31.

その他の研究活動

学術集会主催

吉崎嘉一 : 第1回 藤田医大疾患モデル科学研究会
(庶務幹事)

2019.9.28.

特許取得

国内特許取得

予測マーカー. 大隅典子・吉崎嘉一, 特許6653939号 (令和
2年1月31日登録)

教育活動

時田義人 : 愛知学院大学歯学部非常勤講師

2019.4.1.~2020.3.31.

4. 分子病態学

研究の概況

永田浩一

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

発達障害の多くは染色体や遺伝子の異常が原因となっており、ASDやIDおよび乳幼児てんかんに関連する遺伝子の多くは、大脳皮質構築やシナプス形成・機能において重要な役割を果たす。本年度も私共は、小児神経・発達障害の臨床への積極的な貢献を目指して、当センター中央病院あいち小児保健医療総合センター、自治医科大学、名古屋大学精神科、名古屋市立大学小児科、などとの共同研究を推進した。これらの機関から提供された遺伝子解析情報を基に、種々の病態関連遺伝子の分子機能解析を遂行した。本年度の成果としては、ASDやIDを含む発達障害の責任遺伝子として知られるPOGZおよびRhoファミリーGTP結合タンパク質の分子細胞生物学的解析に関して得られた知見を原著論文として発表した。一方、自治医科大学で見出されたASDの責任遺伝子候補PER3の変異による病態形成メカニズムを解明し論文発表を行った。

共同研究の具体的な成果として、神戸学院大学との共同研究で発達期の脳形成における神経-血管相互関連の分子機構の一端を解明して原著論文として報告した。

一方、発達障害の研究をより一層推進するために、大脳皮質形成メカニズムの解明や新規の実験技術の構築・導入にも力を注いだ。ヒトの脳発生過程では莫大な数の神経細胞が産生され、ヒトの高度な精神活動の基礎を形成する。その仕組みの理解は、発達障害の発症機序を理解する上で

重要である。これまでの解析で、ヒトが巨大脳を獲得した背景としてJag1遺伝子の発現量亢進が示唆された。本年度も引き続きその分子機構の解明に努めた。また、アストロサイトの発生異常と発達障害発症との関連を探索した。アストロサイトは脳内に最も豊富に存在するグリア細胞で、シナプス形成等に関与し、脳高次機能獲得に必須の役割を果たす。しかし、その発生機構はほとんど不明であった。これまで私共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、この過程には2つのケモカイン受容体に関わることを明らかにした。本年度は発達障害発症リスクを増加させる新生児脳虚血のマウスモデルを用い、そのアストロサイト発生機構への影響を解析した。

今年度は新規採用として、浜田奈々子博士がリサーチレジデントとして4月に採用された。その後、浜田博士は、前年度をもって退職した水野誠主任研究員の後任として、12月に研究員として採用された。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究B 1件、基盤研究C 3件、若手研究B 2件)、医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業 2件、および民間より2件の助成を受けた。本年度の成果は、国際学術誌に3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24回を数えた。

Gαilの大脳皮質発生における機能解明

浜田奈々子、岩本郁子、河村則子、永田浩一

Gタンパク質はGTPまたはGDPを結合して活性のON/OFFを行うことにより、細胞内情報伝達に関与する。GNAIIは三量体Gタンパク質G_{i1}のαサブユニットGα_{il}をコードする遺伝子で、近年、大規模な遺伝学的解析により、7例のミスセンス変異が報告された。患者の87%に頭蓋骨サイズ・指の異常があり、50%に大脳低形成、言語障害が見られる。Gα_{il}の細胞内シグナル伝達における役割はよく理解されているが、大脳皮質神経細胞の発生、発達における機能は不明である。そこで本研究ではGα_{il}が神経発達と神経回路網の形成に果たす役割の解明を試みた。

マウス発達期のGα_{il}の発現プロファイルを行い、胎生期の脳皮質全体、特に脳室帯の分裂期の細胞では一過性に強い発現が観察された。また、生後も脳全体に発現し、成獣ではニューロピルに発現が見られた。子宮内胎仔脳電気穿孔法によりGα_{il}発現抑制ベクターを導入し、脳室帯での細胞増殖を解析したところ、Gα_{il}を発現抑制した細胞では、細胞周期の長さが延長し、幹細胞の細胞周期抑制が促進されていた。また、神経細胞移動では最終配置には影響を及ぼさないが、発現抑制により神経細胞移動の遅れが観察された。移動中の細胞では、コントロールと比較し

て先端突起が長く、また中心体と核との距離が長くなって
いたことから、これらの形態異常が細胞移動遅延の原因と
考えられた。さらに、樹状突起形成においては、発現抑制
において、著しい樹状突起形成阻害が観察された。本研究
で観察された機能異常が、大脳低形成や言語障害の原因と
なっている可能性が示唆された。また、G α 11は微小管結
合分子であるダイニン複合体と結合することから、G α 11
が微小管の制御を通して細胞分裂や細胞移動を調節して
いることが示唆され、今後の分子メカニズムの解明が期待
される。

小頭症原因遺伝子 CEP152 の脳発生における機能解明 浜田奈々子、岩本郁子、河村則子、水野誠司¹、永田浩一

CEP152は中心体結合タンパク質であり、中心体の複製
に必須の役割を担う。また、小頭症の原因遺伝子としてよ
く知られており、常染色体劣性遺伝にて疾患を発症する。
当中央病院では小頭症患者の全エクソーム解析により、
CEP152の新規の機能喪失型変異を見出した。CEP152の
中心体複製機構については知見があるが、遺伝子異常が引
き起こす小頭症の病態メカニズムは殆ど研究されていな
い。そこで我々は、CEP152の脳発生における機能解明に
着手した。

ウサギポリクローナルCEP152抗体を作製し、マウス発
達期の発現解析を行ったところ、幹細胞が密集する脳室帯
で、中心体マーカータンパクである γ -tubulinとの共発現
が観察された。中心体での発現は分裂期の細胞でのみ観察
され、分裂後から成熟までのどの過程においても中心体で
の発現は見られなかった。一方で、核での染色が胎生期か
ら成熟期の神経細胞で観察された。また、マウス子宮内胎
仔脳遺伝子導入法を用いてCEP152の発現抑制を行ったと
ころ、大脳皮質神経細胞移動が障害された。今後、レスキ
ュー実験、患者由来変異体解析を行う予定である。さらに
iGONAD法を用いたノックアウトマウスを作出したが、
胎生致死となることから、今後はヘテロマウスの解析を行
う予定である。核に染色が観察されたことについて、同一
分子が異なる細胞機能を有する例として、 β -Catenin(核
内転写因子かつ細胞接着因子)やNR1D1(転写因子かつ
細胞形態制御因子)の存在が既に知られている。本研究で
はCEP152の多面的機能の発見も視野に入れて解析を試み
る。

¹中央病院

ヒト特有の神経細胞産生様式と Jag1 遺伝子との関連 田畑秀典、八谷剛史¹、榊原康文¹、下田耕治²、林 周宏¹、 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。その仕組みの理解は発達障
害の病態解明に重要である。これまでに我々は脳室下帯発
達に関わる遺伝子として Jag1 を同定した。Jag1 の発現様
式は種間で大きく異なり、マウスではまばらに弱く、霊長
類では密に強く発現する。この発現強度の違いが、脳室下
帯発達の種差をもたらすことが示唆された。我々はその責
任領域として、第1イントロンから第2エクソンを含んで
第2イントロンの最初の約800bpまでを同定した。この領
域は霊長類で高度にGCリッチになっており、全体として
大きな CpG アイランドを形成していた。本年度は慶應大
理工学部との共同研究により、進化解析を追加し、祖先種
の想定される相同領域からマウスではGC塩基対が減少す
る方向、霊長類では増加する方向に進化したことが予想さ
れた。つまり、げっ歯類では脳が小さくなる方向、霊長類
では大きくなる方向に進化したことが示唆される。また、
この領域に結合する転写調節因子の解析を進め、ヒト配列
で特異的に結合する分子の候補を得た。候補分子の中には
ヒトで知的障害を伴う小頭症原因遺伝子が含まれていた。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

アストロサイト前駆細胞の移動様式とその攪乱因子 田畑秀典、佐々木恵¹、稲熊 裕、伊東秀紀、林 周宏¹、 竹林浩秀²、依馬正次³、池田一裕⁴、永田浩一、仲嶋一範¹

アストロサイトは脳内に最も豊富に存在する細胞であ
り、シナプス伝達の調節やシナプス形成過程に積極的に関
わる。その発生機構の解明は、神経発達障害を理解する上
で不可欠となってきている。我々は大脳皮質発生過程にお
いて、アストロサイト前駆細胞が、移動方向を頻繁に変え
ながら速く移動する不軌道性移動と、血管を足場とした移
動をスイッチしながら皮質板に侵入し配置することを観
察した。また、この血管に沿った移動にはケモカイン受容
体として知られる Cxcr4、および Cxcr7 が関与すること
を見出した。本年度は、(1)投稿先の編集者から、スライ
ス培養で見られたアストロサイト前駆細胞の移動様式が生
体内で存在することを証明するよう要求されたので、これ
に答えるため、生理学研究所との共同研究で、2光子レー
ザ一頭顕微鏡による観察のセットアップを進めた。またその

ためのベクター開発を行なった。(2) 血管ガイド移動における Cxcr4/7 シグナルの役割をさらに追求した。これらの分子のアストロサイト前駆細胞での発現を HCR 法により証明した。また、CRISPR/Cas9 の系により、Cxcr4 と Cxcr7 のどちらかを遺伝子破壊しても、血管から外れることを観察した。さらに (3) 移動様式の違いと発生運命の相関のさらなる解析に注力した。不軌道性移動を示した細胞をスライス培養上で標識し、これを分散培養に移して、個々の標識細胞の運命を連続的に追跡した。その結果、やはり不軌道性移動を示した細胞からはアストロサイトが分化することが証明された。

¹慶應大、²新潟大、³滋賀医大、⁴生理研

海馬歯状回の発達における X 連鎖知的障害関連分子 CNK2 の機能

伊東秀記、森下理香、野田万理子、永田浩一

CNK2 (CNKSR2, MAGUIN) は、低分子量 G タンパク質活性調節分子と結合するスキヤホールド分子として知られている。知的障害とてんかんを併発する複数の患者家系において CNK2 の遺伝子変異が報告されているが、神経系組織における機能については不明な点が多い。そこで、私共は、CNK2 の性状機能解析を進めている。培養細胞に CNK2 と各種の結合分子を発現させたところ、低分子量 G タンパク質 ARF の活性化因子 CYTH2 によって CNK2 の発現が増加することがわかった。CNK2 の発現は、プロテアソーム阻害剤によって増加したが、CYTH2 共存下ではその作用が減弱していたことから、CYTH2 による CNK2 の発現増加にはユビキチン/プロテアソーム系が関与していると考えられた。一方、*in vivo* エレクトロポレーション法により CNK2 をノックダウンすると、歯状回顆粒細胞の局在異常が観察された。また、CYTH2 をノックダウンした場合にも同様の結果が観察された。CNK2 あるいは CYTH2 のノックダウンによって局在が異常となった細胞では、成熟した歯状回顆粒細胞のマーカーである calbindin の発現が低下していた。これらのことから、CNK2 と CYTH2 は、新生仔期マウス脳の歯状回顆粒細胞の局在や分化を協調的に制御していると考えられた。

オートファジー関連分子 WDR45 の大脳皮質形成における機能解明

野田万理子、岩本郁子、田畑秀典、伊東秀記、永田浩一

WDR45 はオートファジーに必須の分子であり、X 染色体上に位置している。近年、神経変性疾患である static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in

adulthood (SENDA) 患者で新たに WDR45 遺伝子の変異が見られることが報告された。SENDA は早期小児期からの非進行性の知的障害と、成人期に急速に進行する神経変性症状を呈する疾患である。SENDA 患者由来リンパ芽球では、WDR45 タンパク質の発現が著しく減少し、オートファジー機能の低下が報告されている。一方で、中枢特異的 WDR45 欠損マウス神経細胞では、軸索の膨化は見られたものの明確な神経変性は認められていない。さらに最近になって、原因が不明な重度発達障害患者 4000 人以上の全ゲノム解析から、WDR45 の *de novo* 変異が報告されている。しかしこれまでに発達期における WDR45 の発現・機能解析は全く行われていない。

そこで本研究では、大脳発達期における WDR45 の役割を明らかにすることを目的とした。マウス脳において WDR45 は発生の初期段階から一定量発現しており、成体では大脳皮質から単離した神経終末(プレ・ポスト側双方)にも存在することが明らかとなった。次に、子宮内胎児電気穿孔法を用い、RNAi による WDR45 発現抑制抑制を行なったところ、大脳皮質興奮性神経細胞の移動・配置はほぼ正常だったが、成熟神経細胞の形態に異常が見られた。以上のことから、WDR45 は皮質興奮性神経細胞の成熟に重要な役割を果たし、その機能障害が SENDA の病態と関連する可能性が示された。

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

野田万理子、下島圭子¹、南原利彦²、山本俊至¹、北島康司²、永田浩一

自閉性障害 (ASD) は先天性の疾患とされているが、ASD を始めとした発達障害患者で多く見られる染色体構造異常を有した細胞の *in vivo* 環境での振る舞い方、についてはこれまで殆ど明らかにされてこなかった。そこで本研究では、発達障害患者より樹立した疾患 iPS 細胞またはそこから分化させた神経幹細胞 (NPC) を用いて、マウス胎仔脳への細胞移植を行い、脳組織発達過程における細胞の遊走能や成熟度への影響を検討した。これまでの解析で、健常 NPC を赤色ラベルしていた mCherry の細胞毒性が次第に見られ、疾患 NPC との長期間比較解析が困難となっていた。そこで、non-label の健常 NPC または疾患 NPC それぞれを別腹の E14 マウス胎児脳の側脳室内腔にインジェクションし、ラベルによる細胞毒性の影響を排除した上で、比較解析を行った。生後 30 日目の脳を解析したところ、移植した細胞は健常または疾患 NPC いずれの場合でも、脈絡叢内に多く存在していた他、大脳皮質や線条体などの脳実質内に散在している様子が認められた。さらに、大脳皮質に存在する NPC を種々の分化マーカーで共染色

を行ったところ、健常NPCはNestin（神経幹細胞マーカー）が陰性かつNeuN（成熟神経細胞マーカー）陽性となる細胞の割合が多く、疾患NPCはNestin陽性かつNeuN陰性となる細胞が多かった。従って、マウス脳に移植したヒト由来NPCの移動能は、NPCの由来によって大きな違いが見られなかったが、生着したNPCは健常であれば、そのまま分化・成熟するのに対し、疾患由来の場合は、分化・成熟が抑制されることが明らかとなった。

¹東京女子医大、²大阪大・医

研究業績

原著論文

- Ito H, Morishita R, Mizuno M, Tabata H, Nagata K: Rho family GTPases, Rac and Cdc42, control the localization of neonatal dentate granule cells during brain development. *Hippocampus* 29:569-578, 2019.
- Komabayashi-Suzuki M¹, Yamanishi E², Watanabe C^{1,2,3}, Okamura M¹, Tabata H, Iwai R^{1,2}, Ajioka I⁴, Matsushita J⁵, Kidoya H⁵, Takakura N⁵, Okamoto T⁶, Kinoshita K⁷, Ichihashi M⁶, Nagata K, Ema M^{3,8}, Mizutani K^{1,2} (Kobe Gakuin Univ, ²Doshisha Univ, ³Shiga Univ, ⁴Tokyo Med and Dent Univ, ⁵Osaka Univ, ⁶Kobe Gakuin Univ, ⁷Shiga Med Ctr Res Inst, ⁸Kyoto Univ): Spatiotemporally Dependent Vascularization Is Differently Utilized among Neural Progenitor Subtypes during Neocortical Development. *Cell Rep* 29: 1113-1129, 2019.
- Ibaraki K, Hamada N, Iwamoto I, Ito H, Kawamura N, Morishita R, Tabata H, Nagata K: Expression Analyses of POGZ, A Responsible Gene for Neurodevelopmental Disorders, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 41: 139-148, 2019.
- 野田万理子, 永田浩一: 「小児疾患特異的 iPS 細胞による中枢神経系の in vivo モデルの確立」に向けて. AMED 疾患 iPS 拠点 II 小児難病拠点第3回ミーティング (大阪) 2019.3.6.
- 永田浩一, 森下理香, 水野 誠, 河村則子, 田畑秀典, 伊東秀記: 知的障害・自閉症病態関連遺伝子 MacroD2 の脳神経組織における性状解析. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋) 2019.5.31.
- Hamada N, Ogaya S¹, Nakashima M², Nishijo T³, Sugawara Y⁴, Iwamoto I, Ito H, Maki Y¹, Shirai K⁵, Baba S⁶, Maruyama K¹, Saito H², Kato M⁷, Matsumoto M⁸, Momiyama T³, Nagata K (Ctrl Hosp, ²Hamamatsu Univ, ³Jikei Univ, ⁴Soka Municipal Hosp, ⁵Tsuchiura Kyodo Hosp, ⁶Seirei-Hamamatsu Gen Hosp, ⁷Showa Univ, ⁸Yokohama City Univ): De novo PHA-CTR1 mutations in West Syndrome and their pathophysiological effects. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (名古屋) 2019.5.31.
- Kato K¹, Miya F², Hamada N, Negishi Y¹, Kishimoto N³, Ozawa H³, Ito H, Hori I¹, Hattori A¹, Okamoto N⁴, Kato M⁵, Tsunoda T², Kanemura Y⁶, Kosaki K⁷, Takahashi Y⁸, Nagata K, Saitoh S¹. (Nagoya City Univ, ²Tokyo Medical Dental Univ, ³Shimada Ryoiku Cntr, ⁴Osaka Women's and Children's Hosp, ⁵Showa Univ, ⁶Osaka Natl Hosp, ⁷Keio Univ, ⁸Nagoya Univ): MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. (シンポジウム) 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋) 2019.5.31.
- Kato K¹, Miya F², Hamada N, Negishi Y¹, Kishimoto N³, Ozawa H³, Ito H, Hori I¹, Hattori A¹, Okamoto N⁴, Kato M⁵, Tsunoda T², Kanemura Y⁶, Kosaki K⁷, Takahashi Y⁸, Nagata K, Saitoh S¹. (Nagoya City Univ, ²Tokyo Medical Dental Univ, ³Shimada Ryoiku Cntr, ⁴Osaka Women's and Children's Hosp, ⁵Showa Univ, ⁶Osaka National Hosp, ⁷Keio Univ, ⁸Nagoya Univ): MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. (一般口演) 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋) 2019.5.31.
- 田畑秀典, 八谷剛史^{1,2}, 下田耕治², 林 周宏², 永田浩一, 榎原康文², 仲嶋一範² (岩手医大, ²慶應大): 幹細胞性を司る遺伝子の転写活性によるヒト脳巨大化への役割. 第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.25.
- 伊東秀記, 森下理香, 水野 誠, 田畑秀典, 永田浩一: 海馬歯状回顆粒細胞の発達における Rac と Cdc42 の機能. 第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.25.
- 野田万理子, 田畑秀典, 伊東秀記, 永田浩一: 時計遺伝子 Per3 の大脳皮質形成における機能解明. 第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.25.
- 永田浩一, 茨木京子, 水野 誠, 岩本郁子, 田畑秀典, 伊東秀記: マウス脳におけるグアニンヌクレオチド交換因子 ARHGEF9 の発現解析. 第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.26.
- 浜田奈々子, 岩本郁子, 河村則子, 田畑秀典, 永田浩一: 大脳皮質神経細胞の樹状突起形成における Gαi1 の役割. 第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学大会 (Neuro2019) (新潟) 2019.7.26.

Nagata K-I, Hamada N: Pathophysiological mechanism of PHACTR1 mutations causing West Syndrome, an infantile epilepsy with intellectual disability. 27th International Society for Neurochemistry Meeting (Montreal, Canada) 2019.8.7.

野田万理子: 時計遺伝子 Per3 の大脳皮質形成における機能解明. 名古屋大学脳とこころの研究センター 第4回拡大ワークショップ (名古屋) 2019.9.18.

伊東秀記, 森下理香, 田畑秀典, 永田浩一: 海馬歯状回の発達における Rac と Cdc42 の機能. 第92回日本生化学会大会 (横浜) 2019.9.19.

永田浩一, 茨木京子, 伊東秀記, 水野 誠, 岩本郁子, 河村則子, 森下理香, 田畑秀典: 発達障害関連分子 POGZ の脳発達段階における免疫組織化学的解析. 第51回日本臨床分子形態学会学術集会 (久留米) 2019.9.20.

野田万理子, 岩本郁子, 田畑秀典, 伊東秀記, 山形崇倫¹, 永田浩一 (¹自治医大): 時計遺伝子 Per3 の大脳皮質形成における機能解明. 第51回日本臨床分子形態学会学術集会 (久留米) 2019.9.20.

浜田奈々子, 大萱俊介¹, 牧 祐輝¹, 丸山幸一¹, 永田浩一 (¹中央病院): 小児難治性てんかん原因遺伝子の病態生理解析. 第51回日本臨床分子形態学会学術集会 (久留米) 2019.9.20.

Nagata K-I, Noda M, Iwamoto I, Ito H, Tabata H: Role of Per3, a circadian clock gene, in brain development. The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (Daegu, Korea) 2019.9.22.

Miyauchi A¹, Noda M, Matsumoto A¹, Goto M¹, Kojima K¹, Osaka H¹, Jimbo E¹, Nagata K, Yamagata T¹ (¹自治医大): Circadian-relevant gene PERIOD3 is related to autism spectrum disorder and has function neuronal development. ASHG 2019 Annual Meeting (Houston, USA) 2019.10.16.

Nagata K-I, Noda M, Iwamoto I, Tabata H, Ito H: Role of Per3, a circadian clock gene, in corticogenesis. Neuroscience 2019 (Chicago, USA) 2019.10.21.

永田浩一: 包括的解析バッテリーを用いた発達障害の分子病態研究. 久留米大学小児科グラウンドラウンド (久留米) 2019.11.29.

永田浩一: in vivo/in vitro 解析バッテリーを用いた病態関連遺伝子の解析. 第10回自閉症学研究会 (京都) 2020.1.25.

浜田奈々子: De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. 第1回 CIBoG リトリート (大府) 2020.2.7.

野田万理子: Role of WDR45, the autophagy-related gene, in the development of mouse cerebral cortex. 第1回 CIBoG リトリート (大府) 2020.2.7.

講演など

永田浩一, 吉川 徹¹, 森由美子² (¹中央病院, ²ボストン東スクール): 発達障害児の心と行動一ありのままに生る. 尾張地区公立高等学校 PTA 連合会総会 (江南) 2019.5.10.

その他の研究活動

海外活動

永田浩一: 第27回国際神経化学会年會に出席・発表 (カナダ) 2019.8.4.~8.8.

永田浩一: 第10回 IBRO 世界神経科学大会に出席・発表 (韓国) 2019.9.21.~9.25.

永田浩一: 北米神経科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国) 2019.10.19.~10.23.

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) 2019.4.1.~2020.3.31.

5. 障害システム研究部

研究の概況

乾 幸二

旧機能発達学部と旧教育・福祉学部が合併して障害システム研究部となりました。木田、伊東、小林、ボルギルの4人からなる高次脳研究室と、長谷川と清野の教育・福祉研究室の二室で構成されています。

高次脳機能研究室では、引き続き介在細胞機能の非侵襲的計測に取り組んでいます。聴覚誘発脳電位を用いた計測の健常人データが集まり、再現性を確認しました。来年度から本格的に臨床研究を始める予定です。また、今年度は室長の着任に伴い、注意の病態生理評価法の開発や脳ネットワーク解析に着手しました。筋電図・筋音図を用いた研究では、引き続き嚥下機能の計測・評価方法に関する研究に取り組みました。同時に行った全国重症心身障害児(者)施設入所者実態調査の結果からも、誤嚥性肺炎は重度の身体障害をもつ方々の重要な問題の一つであり、嚥下機能の評価はその予防に繋がると考えています。その他、新たな取り組みとして瞬目反射を用いた新奇ペアルス抑制パラダイムにも挑戦しています。反射の早期R1成分を指標にして筋音図で計測を行い、抑制機能を評価するものです。

教育・福祉研究室は旧教育・福祉学部の活動を継承し、障害のある人の地域生活に欠かすことのできない医療へのアクセシビリティ(利用しやすさ、アクセスのしやすさ)向上に向けた研究や、発達に障害のある子どもの家族支援に関する研究等を行いました。芸術分野への参画のあり方に関する研究にも引き続き取り組みましたが、新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、インタビュー調査等の一部の研究活動を自粛しました。また今年度は、平成28年の児童福祉法改正にともない医療的ケア児(日常生活を営むために医療を要する障害児)の支援に関する地方公共団体への要請が高まったのを受け、県障害福祉課が対象者数や支援ニーズに関する実態調査を実施しました。これに対して、要請に応じて、助言等の協力を行いました。報告書が障害福祉課のウェブサイト上で公表されています。関心のある方にはぜひご覧ください。

なお、これらの研究は、名古屋大学、三重大学、愛知医科大学、岐阜大学、中部療護センター、自然科学研究機構生理学研究所、中部大学、星城大学、大阪電気通信大学、朝日大学、あさひ病院、和歌山大学、アトリエ インカーブ、中央病院および日本重症心身障害福祉協会と共同で行っています。また3名の客員研究者(三田、中村、幸)を受け入れました。

本年度は、文部科学省科学研究費14件(代表8件、分担6件)および民間研究資金2件の研究助成を受けました。

感覚記憶を計測するパラダイム

乾 幸二、杉山俊介¹、竹内伸行²、絹川友章³、西原真理²

現在、聴覚系(echoic memory)と触覚系(haptic memory)での感覚記憶を計測する研究を行なっています。感覚記憶は持続が数秒と短く、意思でコントロールできない性質のため、通常の心理物理実験では観察が困難です。刺激提示-記憶-保持-想起という手順の間にも貯蔵が失われてしまうためです。脳機能計測を使うとしても、血流・代謝を指標にする手法は時間分解能が秒単位であるため、役に立ちません。特殊なパラダイム下での脳活動を脳波や脳磁図を用いて記録することで、短期記憶の挙動を明瞭に観察することができます。感覚記憶は自己への感覚入力のリアルタイムモニターと、その性質を利用して記憶の様子を客観的に知ることができます。

¹岐阜大・医、²愛知医大・医、³名古屋大・医

脳磁図および脳波を用いた注意・意識の神経機構の解明 木田哲夫

本年度より当研究部門にて研究活動を開始した。これまでに当部門では、脳における低次の感覚情報処理の神経機構を検証し、その検査法を開発してきた。一方、感覚情報処理は高次機能としての注意制御や認知制御に多大な影響を受ける。多くの発達障害では、感覚情報処理に加えて、高次機能が損なわれているとされるが、その病態生理検査法は確立されていない。そこで注意の神経機構を検証し、その知見に基づいて検査法を確立することを将来的な目標に据え、新たな研究を立ち上げている段階である。基盤となる方法論として脳波や脳磁図などの神経生理学的方法論を採用した。脳波や脳磁図はヒトを対象とした非侵襲的な脳活動計測法であり、時間分解能に優れ、多チャンネル計測により脳活動の発生源を特定することができる。特に本研究では、高次脳機能をより詳細に検証するため、脳活動に対して全脳網羅的なネットワーク解析を行う。本年度は、ネットワーク解析を行うための解析システムの構築を行った。脳活動データに対して、前処理、誘発反応解析、スペクトル解析、信号源解析、脳領域間結合解析、ネットワーク解析を行うための解析システムを構築し、注意課題遂行中の脳活動データ(テストデータ)の予備的解析を行った。その結果、ネットワークにおける局所分離度の指標であるクラスター係数、つながりの強さの指標である次数、ハブ度合いの指標である媒介中心性の時間-空間一周波数動態を可視化することができた。今後はこのシステムを用いて注意課題遂行中の脳活動の計測・解析を進めることにより感覚情報処理から高次機能に至るまで様々な神経機構について検証し、検査法確立に向けた基礎的知見を得

たいと考えている。

重症心身障害児(者)施設実態調査システム・新版の報告およびリンク版の開発

伊東保志、三田勝己¹

日本重症心身障害福祉協会は、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、「個人チェックリスト」(1978年度開始)に引き続き、2015年度からは「個人チェックリスト・新版」(以下、新版)を用いて調査を行ってきた。集計の結果、2017年度時点での施設回答率は88.8%に留まり、いくつかの調査項目で最大11.5%の不適切入力があり、データベースの精度に課題があることが明らかになった一方で、以下のような結果を得た。すなわち、2017年4月1日時点での施設在所要者数は10,809名であった。また、調査を開始した2015年4月1日から2017年4月1日までの施設退所者数は640名、うち死亡者が390名であった。死亡原因は肺炎をはじめとする呼吸器系の疾患が最も多く、死亡者の約3割を占めた。在所要者の年齢は40~60歳が最も多く、零歳から80歳にわたって広く分布し、80歳以上も若干名存在した。大島の分類では、1の該当者が圧倒的に多く、次いで、2、5、10の順に推移した。超・準超重症児(者)判定では、「それ以外」の該当者が最も多く、一方、超重症児(者)と準超重症児(者)の該当者はいずれも約1,000名であった。

ところで、同協会は上述の「個人チェックリスト」以外にも全国公法人立重症心身障害児(者)施設に対する複数の実態調査を行っており、その一つ、「超重症児者・準超重症児者実態調査」(以下、実態調査)を「個人チェックリスト」と一体化・電子化させた「個人チェックリスト・リンク版」(以下、リンク版)を新たに開発し、2020年度より調査を実施することとなった。リンク版の開発にあたって、電子化を進めるとともに、調査項目の見直し・比較検討を行った。結果、実態調査の調査項目は、入所要者個人に関する調査と施設運営に関する調査に大別され、また、調査項目のほとんどが新盤の項目と重複あるいは推定・算出できるものであった。本年度は、これらの検討結果と新版での課題を踏まえ、リンク版の入力インターフェイスを含む基本プログラムの開発を行った。

¹星城大・リハビリテーション

嚥下咽頭期の顎二腹筋の筋電図と筋音図の時間-周波数解析

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

嚥下障害や誤嚥は重症心身障害児(者)や高齢者における深刻な課題の一つである。誤嚥の直接的原因の一つには、嚥下の咽頭期における顎二腹筋をはじめとする嚥下関連筋の不十分な収縮活動がある。そこで、我々は、筋電図(以下、EMG)と筋音図(以下、MMG)を用いて嚥下関連筋の収縮機能を分析し、それに基づいて嚥下機能評価の指標を確立することを目指している。本年度は、昨年度に引き続き、短時間フーリエ変換法を用いた時間-周波数解析を嚥下咽頭期の顎二腹筋から導出したEMGとMMGに対して行い、加齢による顎二腹筋活動の変化について検討を行った。

被検者は、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19歳から73歳までの成人男性20名とした。彼らには、研究への参加に先立ち、本計測の目的および危険性についての説明を行い、その後、書面による参加への同意を得た。実験では、椅子座位の被検者に5mlのプリン(硬さ、1579.2N/m²)を口腔内に投入し、その後、合図とともに一息に飲み込ませた。MMGは左顎二腹筋前腹上の皮膚に貼付した小型加速度計を用いて、またEMGは筋の走行に沿って加速度計の両側に貼付した表面電極を用いてそれぞれ導出した。加えて、喉仏付近に設置したマイクロフォンにより嚥下音を記録した。EMGとMMGの時間-周波数解析の結果、嚥下のための顎二腹筋の活動期間には、加齢に伴う有意な変化は見られなかった。一方、EMGとMMGの振幅がピークに達して筋が最も強く収縮している時刻と嚥下音が発生する時刻の間の時間差は、年齢とともに指数関数的に増加する傾向が見られた。一般に、嚥下関連筋の活動と食べ物を飲み込むタイミングのずれが誤嚥の発生率を高めることが知られており、本結果は、EMGとMMGがその指標になり得ることを示唆している。

¹朝日大、²中部大、³星城大、⁴名古屋女子大、⁵大阪電通大

実験心理学的手法を用いた発達研究—乳児および児童を対象として

小林 恵

令和元年度は、実験心理学的手法を用いた乳児および児童を対象とした発達研究を行った。社会的コミュニケーションや運動能力の基盤となる知覚・認知機能の発達過程の解明を目的とし、顔などの視覚刺激に対する乳児および児童の反応を注視行動や脳活動から検討するものである。

・近赤外分光法を用いた注意欠如多動症 (ADHD) 児童の表情認知の解明：これまで注意欠如多動症では注意・抑制機能の障害に加えて表情認知障害も明らかにされてきたが、その神経基盤および治療薬 (コンサータ) の及ぼす効果は明らかでなかった。そこで中央大学や自治医科大学などと共同で、ADHD児の表情観察中の脳活動を計測した。笑顔に対しては一貫して右下後頭回が活動する一方で、怒り顔では治療薬の服用後にのみ左下後頭回が反応したことから、治療薬の服用が表情知覚を改善すると考えられる。

・乳児を対象とした研究では、研究所内プレイルームに視覚実験用設備を作成し、年度末から実験を数件開始した。知覚・認知発達を乳児の注視行動から検討するもので、顔や身体の知覚・認知発達を調べる実験を行った。例えば、ヒトの歩行を表す少数の光点運動からヒトの弁別ができるかを生後5～7ヶ月を対象に実験を行った。

加速度計を用いた瞬目反射の計測

バヤスガラン ポルギル、伊東保志、乾 幸二

令和1年度は下記の研究課題に取り組んでいました。

- 1) 迷走神経刺激療法 (VNS) による脳緩電位の信号源推定、
- 2) 侵害刺激の瞬目反射に R1 成分 (2つの成分の早期反応) があるか、
- 3) 瞬目反射の R1 成分を用いた2連発刺激の新しいパラダイム、
- 4) 体性感覚定常状態 (somatosensory steady state response) の信号源推定、
- 5) てんかん患者の抑制機能です。そのうち3)について紹介します。加速度計の利点は電気刺激のアーチファクトが混入しないことです。瞬目反射の R1 成分は乏シナプス反射で、安定している為、加速度計を用いた2連発刺激抑制パラダイムは抑制機能の評価手段として有望です。

心身の発達に障害のある人を分け隔てなく診療する 医師の育成に関する研究

長谷川桜子

世界保健機関 (2011) は、障害のある人はない人に比べ必要な医療を拒否される傾向が3倍近かった等の世界健康調査の結果を受け、保健医療の専門家教育に障害関連の情報を含めるよう提言した。しかしこの分野の教育に関する研究はまだあまり蓄積されていない。これまで、当センターで1日間の臨床実習を行うA大学の医学科学生を対象としてその効果を検証し、比較的短期間の実習でも、将来に心身の発達に障害のある人 (障害児 (者)) を分け隔てなく診療する可能性を高めうることを示してきた。このたび他の医療機関で半日間の障害児 (者) 医療臨床実習を行っているB大学の学生からも研究への参加同意が得られたので、その効果に

ついて検討した。

先行研究により障害児 (者) を分け隔てなく診療する可能性に影響すると考えられている自信、態度などを測定する質問への回答を、実習の前・後に依頼した。得られた85名からの7段階評定の有効回答を点数化し、前・後の点数を比較した。その結果、B大学の学生においてもA大学の学生と同様に、実習後に統計的に有意に、障害児 (者) を分け隔てなく診療する自信等を反映する質問の点数が高まっていた。しかし一方で、診療可能性に関わる他の要因 (態度等) の点数の変化はA大学ほど明らかではなかった。半日間という非常に短い期間の実習でも、障害児 (者) を分け隔てなく診療する医師の育成につながる事が確認できたが、その効果の程度は、時間とそれともなう内容の制約に応じたものにならざるを得ない可能性がある。

障害者による芸術活動に使用される語に関する意識調査 清野智子、長谷川桜子

障害者による芸術活動に使用される「障害者アート」などの障害が付加された語は、芸術のメインストリームから障害者とその成果物の分離を招く恐れがあるなどとして、有識者の間で議論が続いている。本研究では、昨年度に引き続き芸術活動を行う障害者およびその成年後見人または家族を対象にこれらの語に対する意向調査を行った。

本年度は、芸術活動を行う2名の障害者へ第3回目の面接調査を行った。Aさんは、第1回目の面接において曖昧な回答を示したが、第2・第3回目の面接においては、「私のような絵を描いている障害者は少ないためアピールできる」などの理由により、特に対外的に自分の活動を紹介する際には、障害が付加された語の使用を希望した。一方Bさんは、第2回目の面接までは、「障害が付加された語は聞き慣れない」などの漠然とした理由により障害が付加されていない語を支持していた。しかし、社会的注目度が高いイベントに日本を代表するアーティストの一人として選出された後に行った第3回目の面接においては、「障害をアピールしていたら私は選ばれていなかった」と分析した上で、自身の活動や作品を「障害者アートではなくアートと呼ばれたい」と繰り返して述べた。

間隔をあげ同内容の調査を三度行うことにより、調査対象者は使用される語に対する自身の考えを整理でき理由付けが明確になったと考えられる。これまで得られた2名の障害者への3回の面接調査と16件の家族への質問紙調査の結果から、障害が付加された語だけでなく障害が付加されていない語の使用を希望する障害者や家族の存在が明らかになった。支援者には、当事者の希望が反映されるよう多様な選択肢を用意することが求められる。

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

幸 順子

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

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

ピア・グループサポートの対話記録の分析より明らかになった10代後半以降の発達障害児とその子育てに関する課題として、本人への障害告知のあり方、本人の自己意識の発達（自己の特性の客観化や自己受容）、障害手帳の取得、親子きょうだい葛藤、親からの精神的および生活の上での自立、学校関係（不登校傾向を含む）と学業、社会的関係、ゲーム・スマホ利用、サークル活動や趣味・関心事、アルバイト、進学と就労、友人や異性との関係、性教育などの領域における課題が挙げられる。多くの課題領域において発達障害児特有の課題と一般的発達課題とが混在している様子が窺われた。

研究業績

著書・総説

Mochizuki H¹, Inui K, Kakigi R² (1Univ Miami, 2NIPS): Pain- and Itch-Related Magnetic Fields. Supek S, Aine C (Eds) *Magnetoencephalography* 977-995, 2019.

乾 幸二：痛覚関連誘発電位。日本臨床神経生理学学会（編）誘発電位測定マニュアル 3-70, 2019.

木田哲夫：加齢に伴う認知機能低下に及ぼす身体活動の影響およびそのメカニズム。医学の歩み 270, 19654-19658, 2019.

原著論文

Sugiyama S¹, Kinukawa T², Takeuchi N³, Nishihara M³, Shioiri T¹, Inui K (1Gifu Univ, 2Nagoya Univ, 3Aichi Med Univ): Tactile cross-modal acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Integr Neurosci* 13: 72, 2019.

Sugiyama S¹, Kinukawa T², Takeuchi N³, Nishihara M³, Shioiri T¹, Inui K (1Gifu Univ, 2Nagoya Univ, 3Aichi Med Univ): Change-related acceleration effects on auditory steady-state response. *Front Syst Neurosci* 13: 53, 2019.

Kinukawa T¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Nishiwaki N¹, Inui K (1Nagoya Univ, 2Aichi Med Univ, 3Gifu Univ): Properties of echoic memory revealed by auditory-evoked magnetic fields. *Sci Rep* 9: 12260, 2019.

Motomura E¹, Inui K, Kawano Y¹, Nishihara M², Okada M¹ (1Mie Univ, 2Aichi Med Univ): Effects of sound-pressure change on the 40 Hz auditory steady-state response and change-related cerebral response. *Brain Sci* 9: 203, 2019.

Takeuchi N¹, Kinukawa T², Sugiyama S³, Inui K, Kanemoto K¹, Nishihara M¹ (1Aichi Med Univ, 2Nagoya Univ, 3Gifu Univ): Suppression of somatosensory evoked cortical responses by noxious stimuli. *Brain Topogr* 32: 783-793, 2019.

森寺峻義¹, 伊藤孝弘¹, 和坂俊昭¹, 木田哲夫, 平田晃正¹ (1名古屋工大)：リードフィールド行列に基づいた Matching Pursuit法による脳活動部位推定に関する実験評価（電磁界理論）。信学技報 119: 207-212, 2019.

Hirokawa M¹, Funahashi A², Itoh Y, Suzuki K¹ (1Univ Tsukuba, 2Nippon Sport Sci Univ): Adaptive behavior acquisition of a robot based on affective feedback and improvised teleoperation. *IEEE Trans Cogn Develop Syst* 11: 405-413, 2019.

Kobayashi M, Ikeda T¹, Tokuda T², Monden Y^{1,2,3}, Nagashima M¹, Mizushima S G², Inoue T⁴, Shimamura K⁴, Ujiie Y², Arakawa A⁴, Kuroiwa C⁴, Ishijima M¹, Kishimoto Y², Kanazawa S⁵, Yamagata T¹, Yamaguchi M K², Sakuta R⁴, Dan F² (1Jichi Med Univ, 2Chuo Univ, 3Int Univ Hlth & Welf, 4Dokkyo Med Univ, 5Japan Womens Univ): Acute administration of methylphenidate differentially affects cortical processing of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder children as studied by functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics* 7: 025003, 2020.

学会発表

Kobayashi M, Nagashima M¹, Tokuda T², Ikeda T¹, Monden Y^{1,2,3}, Kanazawa S⁴, Yamaguchi MK², Sakuta R⁵, Yamagata T¹, Dan F² (1Jichi Med Univ, 2Chuo Univ, 3Int Univ Hlth & Welf, 4Japan Womens Univ, 5Dokkyo Med Univ): The neural basis underlying impaired recognition of angry expression in ADHD children measured by near-infrared spectroscopy. Vision Sciences Society Annual Meeting (Florida, USA) 2019.5.18.

田中絵実¹, 木田哲夫, 柿木隆介², 寶珠山稔¹ (1名古屋大,
²生理研): 視聴覚同時変化時のモダリティ間のカテゴリーの一致・不一致による脳磁場活動への影響. 日本神経科学大会 (新潟) 2019.7.27.

西村悟子¹, 長谷川桜子, 山本崇裕¹, 川本典生¹, 深尾敏幸¹ (1岐阜大): 医学科1年生に対する重症心身障がい児 (者) 医療教育の効果に関する研究. 日本医学教育学会大会 (京都) 2019.7.27.

長谷川桜子, 西村悟子¹, 山本崇裕¹, 熊谷享子², 三浦清邦³, 深尾敏幸¹ (1岐阜大, ²豊橋創造大, ¹中央病院): 医学科1年生に対する障害児 (者) 医療教育の効果. 日本医学教育学会大会 (京都) 2019.7.27.

Kobayashi M, Nagashima M¹, Tokuda T², Ikeda T¹, Monden Y^{1,2,3}, Kanazawa S⁴, Yamaguchi MK², Sakuta R⁵, Yamagata T¹, Dan F² (1Jichi Med Univ, ²Chuo Univ, ³Int Univ Hlth & Welf, ⁴Japan Womens Univ, ⁵Dokkyo Med Univ): Identifying cortical area for processing of emotional facial expressions in ADHD children measured by near-infrared spectroscopy. Asia-Pacific Conference on Vision (大阪) 2019.7.31.

和坂俊昭¹, 木田哲夫 (1名古屋工大): 手指運動時における一次体性感覚野の活動促進. 日本運動生理学会大会 (広島) 2019.8.24.

伊東保志, 藤原 周¹, 安林幹翁², 久保金弥³, 長谷川義美⁴, 赤滝久美⁵, 三田勝己⁴ (1朝日大, ²中部大, ³名古屋女子大, ⁴星城大, ⁵大阪電通大): 嚙下中の顎二腹筋の筋音図と筋電図の時間-周波数解析. 生体医工学シンポジウム (徳島) 2019.9.6.

清野智子: 障害者による芸術活動に使用される呼称に関する意識調査—障害当事者と家族の声. 障害学会大会 (京都) 2019.9.7.

小林 恵, 池田尚広¹, 徳田竜也², 長嶋雅子³, 門田行史^{1, 2, 3}, 金沢 創⁴, 山口真美², 作田亮一⁵, 山形崇倫¹, 檀一平太² (1自治医大, ²中央大, ³国際医療福祉大, ⁴日本女子大, ⁵獨協医大): ADHD児童における表情認知の神経基盤—近赤外分光法による検討一. 日本心理学会大会 (大阪) 2019.9.11.

小林 恵: fNIRSによる顔認知の発達と障害の検討 (シンポジウム「心理学における脳科学—基礎と臨床をつなぐfNIRS研究」(話題提供)). 日本心理学会大会 (大阪) 2019.9.12.

Sugiyama S¹, Nishihara M², Inui K (1Gifu Univ, ²Aichi Med Univ): Memory-based and cross-modal acceleration effects on auditory steady-state response. Neuroscience 2019 (Chicago, USA) 2019.10.19.

森寺峻義¹, 伊藤孝弘¹, 和坂俊昭¹, 木田哲夫, 平田晃正¹ (1名古屋工大): リードフィールド行列に基づいた Matching Pursuit法による脳活動部位推定に関する実

験評価. 電子情報通信学会電磁界理論研究会 (佐賀) 2019.11.8.

森寺峻義¹, 伊藤孝弘¹, 和坂俊昭¹, 木田哲夫, 平田晃正¹ (1名古屋工大): リードフィールド行列に基づいた体性感覚誘発電位による脳波源推定に関する実験評価. 電子情報通信学会総合大会 (広島) 2020.3.18.

講演など

三田勝己¹, 伊東保志 (1星城大): 個人チェックリスト・新版 調査経過報告 (福祉問題検討委員会・実態調査部会). 令和元年度日本重症心身障害福祉協会全国施設協議会 (水戸) 2019.5.31.

木田哲夫: エクササイズと脳: 体育スポーツ科学における展望. 日本体育学会第70回大会シンポジウム「エクササイズと脳: 至適運動から高強度トレーニングまで」(横浜) 2019.9.11.

その他の研究活動

海外活動

小林 恵: 第19回国際視覚科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国) 2019.5.17.~23.

特許

国内特許

脳活動検出システム、脳活動検出システムを利用した脳活動の解析方法、そのような脳活動の解析方法による個人特性の評価方法及び個人の見え方の評価方法. 鈴木雅也・熊谷直也・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許第6675535号 (令和2年3月13日登録)

大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法. 鈴木雅也・長江泉希・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介, 特許第6678864号 (令和2年3月23日登録)

国際特許

抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也, シンガポール27330001SG1 (令和2年1月9日査定)

抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也, オーストラリアAU2016279532 (令和2年1月10日査定)

痛覚刺激装置. 乾 幸二・竹島康行・根木 潤, 特許番号: アメリカUS10543356B2 (令和2年1月28日登録)

学会委員など

木田哲夫：日本学術会議 委員
木田哲夫：日本生理学会 評議員
木田哲夫：日本臨床神経生理学会 代議員
木田哲夫：日本生体磁気学会 評議員・理事
木田哲夫：日本体力医学会 評議員・庶務委員長・
総務委員・編集委員
木田哲夫：日本運動生理学会 評議員・監事

学術雑誌委員など

木田哲夫：「Brain Topography」誌 編集委員
木田哲夫：「Frontiers in Human Neuroscience」誌
Human Neuroscience Archives Section 編集委員
木田哲夫：「Frontiers in Human Neuroscience」誌
Cognitive Neuroscience Section 編集委員
木田哲夫：「Frontiers in Human Neuroscience」誌
Brain Imaging and Stimulation Section 編集委員
木田哲夫：「The Journal of Physical Fitness and Sports
Medicine」誌 編集委員

地域活動

長谷川桜子：「愛知県医療的ケア児者の実態調査」協力者
2018.4.1.～2019.3.31.
長谷川桜子：中央病院看護部倫理審査委員会外部委員
2018.4.1.～2019.3.31.

教育活動

木田哲夫：心理学特論（早稲田大学大学院文学学術院）
2019.8.26.～29.
木田哲夫：生理学（筑波大学） 2019.9.25.～26.
木田哲夫：形態機能学（岡崎市看護専門学校）
2019.4.7.～7.31.
伊東保志：計測工学（中部大学生命健康科学部）
2019.10.1.～2020.3.31.
伊東保志：基礎工学実習（中部大学生命健康科学部）
2019.10.1.～2020.3.31.

Ⅲ 研究企画調整科

永田 浩一

研究企画調整科科长は、前年度に引き続き分子病態研究部永田部長が兼任することとなった。研究助手の各研究室への配置は昨年度に準じて行われた。また、それぞれの資格や技能に応じて、専任あるいは兼任として、企画、実験動物、RI、情報関連機器、生化学共同機器などの運営・運用・管理を担当した。実験用動物管理担当には一般職非常勤職員2名が、また、RI管理担当には1名が11月末まで臨時任用職員として、12月より正規職員として配属された。また、文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した3名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度も企画調整業務は稲熊裕が担当し、新規に配属された吹原訓子とともに発達障害研究所の事務全般を処理した。

庶務業務：各種起案、各種報告書作成、所内周知、所員の福利・厚生、生協関連、郵便物・宅配物の集配、来訪・問い合わせへの対応など。

経理業務：賃金・報償費・役務費などの予算執行、旅費の請求・支給等の確認。

用度関係：物品購入問い合わせ・物品出納通知の整理、備品台帳の管理など。

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

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

本年度は、新センターへの移行に伴い様々な業務量が非常に大きかったが、職員の尽力により無事に完遂することができた。

実験用動物管理・運営業務

獣医師である水谷友香が中心となり実験用動物の飼育管理業務を担当した。実務の補助として青井隆行、青川安代、富田章子の3名とアルバイトの池田かず子を加えた5名体制で飼育管理業務を遂行した。昨年度末に新実験動物施設への移転が完了後、施設内の消毒を経て、4月には可動する体制が整った。新施設では

SPF環境下での動物実験や飼育が可能となった。5月より受精卵からの個体化が進むと同時に、動物の搬入も始まり徐々に飼育頭数が増え、年度末での飼育頭数は、マウス637頭、ラット2頭となっている。また、令和元年度の実験用動物の導入数は、マウス813頭、ラット77頭であった。SPF環境に対応するため新たなルールを策定し利用者への講習会を実施するとともに、限られた予算の中で合理的な運営と工夫に努めた。微生物モニタリングも検査項目と実施回数を増やし、本実験動物施設では感染症の汚染が無くSPF環境が維持されていることが確認された。令和2年3月10日(火)には、実験動物施設利用者27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。

放射性同位元素使用施設管理・運営業務

放射性同位元素使用施設の管理は江田志磨が担当し、法令に基づいた次のような業務を行った。1)放射性同位元素に関する帳簿、施設利用者に関する記録、施設の汚染検査や点検の記録等を作成した。2)2019年8月に放射性廃棄物の日本アイソトープ協会への引き渡しを行った。3)2019年9月より新放射線施設の運用を開始した。4)2020年1月に旧放射線施設の汚染検査及び除染を行った。5)2020年2月に旧放射線施設を廃止した。6)2020年2月末に江田が講師となり、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。

図書室管理・運営業務

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

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

資料の管理について、令和元年度においては、前年度末に実施した移転の事後作業の一環として、雑誌の配置を調整する作業を実施した。令和2年3月末現在の蔵書冊数は約3万9千冊である。

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

究機関、出版社等から得られた情報も活用している。

有料データベースとして、平成18年度よりエルゼビア社のフルテキストデータベース「Journals Consult (Science Direct)」を利用しており、文献の検索およびフルテキストのダウンロードが可能である。ダウンロードは年間200件で、重要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」や国立国会図書館が提供する「NDL オンライン」の遠隔複写サービスを利用するなどして、年間120件余の複写依頼を行った。

この他に、カラー・コピー機1台の維持・管理およびその集計業務を行っている。

IV 委員会活動

A 特別委員会

予算委員会

委員長 長谷川桜子

委員 伊東秀記、木田哲夫、福士大輔、川口禎晴、
田中基樹

研究所の予算に関することを取り扱う委員会である。県から配分された研究費について、決算・予算案の作成と運営会議への提出、効率的執行のための調整等を行った。新センター発足ならびに部門再編後における初めての予算のため、委員長の所属部門からもう1人予算委員を抛出してもらい、様々な問題に対応できるよう委員長はその役割に専念した。実際に例年以上に多様な調整を行いながらの活動となった。

まず、図書室が研究所の施設であること等から、中央病院分を合わせたセンター全体の電子ジャーナル予算が研究所に配分された。これにより次年度以降の施設別の雑誌選定作業等が混乱すると予想されたため、運用部に病院分の切り離しを要請し、後期予算で調整された。

次に、動物委員会が要求する実験動物飼育施設の運営・維持にかかる需用費が移転にともない激増し、各研究部門に配分できる需用費が激減する恐れが生じた。間接経費等による支出を求めることも視野に入れて協議した結果、安定した運営費確保と動物舎を使用しない部門への配慮を両立させるため、動物委員会に配分する需用費は動物舎を使用する4部門が抛出することとなった。

その他、委員数の減少により、予算査定は各グループを3人から2～3人に減らして実施した。また10月の消費税増税により予算に不足が生じた委員会があったことから、これに対応する調整も行った。昨年度に続き、使用賃借料によるセキュリティサポート終了間近のPCソフトの更新も実施した。

人事委員会

委員長 中山敦雄

委員 永田浩一、浅井真人、乾 幸二、
林 深（6月より）、榎戸 靖、伊東秀記、
山田憲一郎（5月まで）

本委員会は、主に研究所の採用・昇任人事に関することを審議し、運営会議に候補者の推挙と昇任の推薦を行う役割を担っている。平成31年度～令和元年度は、分子病態研究部門の研究員選考2件、同リサーチレジデント選考1件、細胞病態研究部門リサーチレジデント選考2件、障害システム研究部門リサーチレジデント選考1件を行った。上記の選考のうち、細胞病態研究部門リサーチレジデント1件のみが年度内に選考が完了せず、次年度に持ち越された。残りの5件で選考された候補者は運営会議、および本庁での承認ののち最終的に採用されることとなった。さらに県職員からの補充が困難なRI担当研究助手（放射線取り扱い主任者資格を要する）の候補者を発達障害研究所で選考する特別選考を行い、これも採用が決定された。

将来計画委員会

委員長 永田浩一

委員 中山敦雄、乾 幸二、浅井真人、伊東秀記、
榎戸 靖、山田憲一郎

本委員会は、主に県予算中央備品費や科学研究補助金間接経費等の研究所中央経費の使途に関する審議を行っている。また、今年度は新センター本館での業務に必要な事項（実験動物施設の管理など）も適宜協議した。

本委員会での主要な審議事項は以下のとおり。

1. 研究助手配属がない部門への賃金補助に関して
2. 令和元年度初度備品予算要求の方針に関して
3. 間接経費により支出が認められた主な経費：マウス脳へのウイルスベクター導入装置購入費、動物舎における消耗品購入費、実験動物学会総会旅費、配属助手の人件費、暗室カーテンの設置費など

共同研究委員会

委員長 田畑秀典

委員 伊東保志、稲村直子、鈴木康予、
飯田真智子

本委員会は、所内セミナーおよび共同セミナーの開催に携わり、また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。

県民講座は、例年よりも早い12月15日に「これからの障害者医療」というテーマで開催された。新センター発足から初めての県民講座となり、総長の講和、各施設長から機構紹介、中央病院から1名、研究所から1名の講演が行われ、定員150名のところ111名の参加者があった。所内セミナーはプログラム、および抄録集作成まで準備したが、COVID-19感染症対策により次年度以降に開催延期となった。本年度開催された共同セミナーは4件であった。2月3日本年度の共同研究申し込みは11件、研修申し込みは0件であった。

記録広報委員会

委員長 深田 齊秀

委員 福士大輔、高木 豪、長谷川桜子、
野田万理子、稲熊 裕

年報47号の編集、発行、送付、ならびに業績集の作成を行った。これらの作業には、吉崎嘉一氏にも加わっていただいた。医療療育総合センターHP内の発達障害研究所ウェブサイト (<https://www.pref.aichi.jp/addc/index.html>) の管理を担当した。また、医療療育総合センターの広報委員会に、深田と福士が委員として参加し、センター機関誌「そよ風通信」の創刊及び編集、センターHPの管理運営、センターパンフレットの作成に携わった。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 時田義人
委員 松木 亨、河内 全、野田万理子、小林 恵
司 書 鋤柄秀幸

例年通り購入雑誌の選定と購入書籍の選定を行った。
また、電子ジャーナルの契約等を行った。

安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 山田憲一郎、川口禎晴、吉崎嘉一

例年と同様に、実験廃液の管理、毒・劇物および向精神薬の管理を行った。今年度は、これまで予算の制約から旧研究所棟で永年に渡り保管されていた、大量の不要試薬の廃棄を運用部施設係の協力を得て行うことができた。また、旧研究所棟の解体工事に関連する、有害化学物質等の使用状況について調査を行った。

RI 委員会

委員長 山田憲一郎
委員 中山敦雄、榎戸 靖、高木 豪、江田志磨

厳格な規則のもとに放射性同位元素使用施設および施設内の機器の管理運営を行なった。前年度に引き続き、本年度も研究所移転に関わる活動が中心となった。施設管理では、新施設の使用前点検を行い、設備に問題がないことを確認した後、運用を開始した。また、旧施設の汚染検査と除染を行った後、旧施設を廃止し、その措置を原子力規制委員会に報告した。機器管理では、移設した機器の点検と調整を行った。施設運営では、新施設の運用方針と管理方法について協議し、必要に応じて関連規則を改正した。

生理工作委員会

委員長 小林 恵
委員 加藤君子、飯田真智子

当委員会管理下の生理工作室（1階）の管理運営を行った。本年度は新棟への移転に伴い物品の整理を行った。さらに、大型真空集じん機・万能木土盤については、小型のものに更新された（万能木土盤はスライド丸ノコに更新）。令和元年度は物品整理に留まったが、経年劣化した消耗品も見受けられるため使用者の要望に従って徐々に刷新を考えたい。また現有機器を一層活用するためには、機械操作や安全管理を支援できる助手等（兼任）の再配置が望まれる。

情報関連機器委員会

委員長 深田斉秀
委員 田畑秀典、伊東保志、福士大輔、田中基樹、
稲熊 裕

昨年度末から、ネットワークの管理がセンター全体で行われるようになり、本委員会がこれまで担当してきたネットワークインフラの維持は業務から外れた。本年度は主に、プロバイダー契約、ホスティング契約及び、研究所員のメールアドレスの管理を行った。

臨床施設委員会

委員長 乾 幸二
委員 伊東秀記、山田憲一郎、川口禎晴、
時田義人

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

生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一

委員 鈴木康予、吉崎嘉一、稲村直子、森下理香

新研究棟に新規導入した機器、あるいは移設した機器の管理を行った。汎用される機器とほとんど利用されていない機器が混在している。

飼育頭数については、4月下旬からマウスの個体化が始まり、導入頭数も含めて徐々に飼育頭数が増加し、3月では637頭数となった。また慰霊祭は令和2年3月10日に執り行った。

組織培養委員会

委員長 時田義人

委員 松木 亨、加藤君子、伊東秀記

新センターへの移行に伴い、共通培養室の使用ルールの策定を行った。また共通培養室における組換え実験等の申請を行った。

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

組織形態委員会

委員長 稲村直子

委員 時田義人、鈴木康予、野田万理子

例年通り研究所の蛍光顕微鏡室（共通）に設置された正立蛍光顕微鏡、切片作成室（共通）に設置されたクライオスタットの保守を行っている。本年度はクライオスタットにフットスイッチを設置した。また切片作成室（共通）、蛍光顕微鏡室（共通）の管理も併せて行っている。

動物委員会

委員長 川口禎晴

委員 浅井真人、山田憲一郎、野田万理子、
水谷友香

本年度より新施設において SPF 環境下での実験動物の飼育・実験が始まった。実験動物の導入頭数はマウス・ラット合わせて890頭数、ウサギは0であった。

令和元年度 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	0	0	119	170	262	287	369	362	453	514	625	637
ラット	0	0	6	6	0	2	8	8	13	2	6	2
ウサギ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

令和元年度 実験動物新規導入状況

動物種	マウス	ラット	ウサギ
件数	268	25	0
頭数	813	77	0

実験動物(動物委員会)

マウス(近交系)

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

マウス(遺伝子改変)

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
B6;129- <i>Zfx1a</i> ^{tm1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfx1a</i> ($\delta EF1$)部分欠失
B6;129- <i>Zfx1a</i> ^{tm2Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfx1a</i> ($\delta EF1$)
B6;129- <i>Zfx1b</i> ^{tm1.1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F15	<i>Zfx1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>flox</i> マウス
B6; <i>Zfx1a</i> ^{tm1.1Yhi}	Idr	2014	F3	<i>Zfx1a</i> ($\delta EF1$) <i>flox</i> マウス

ラット

Slc:SD, Slc:Wistar

C 管理委員会

組換え DNA 実験安全委員会

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

組織改組に伴い、組換え DNA 実験安全規程の改訂を、運用部の協力を得て行った。年度当初の委員会では、13 件の組換え DNA 実験室申請および 9 件の組換え DNA 実験計画書が提出され、全て承認された。また、年度途中において 5 件の変更申請が提出され、全て承認された。今年度も、饗場弘二先生に所外委員を快くお引受けいただいた。

感染予防委員会

委員長 浅井真人
委員 榎戸 靖、時田義人

本委員会は、2019 年(平成 31 年) 3 月 1 日研究所が新棟 5 階に移設され動物実験施設が新設される前は実験動物管理小委員会、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ったが、実験動物管理小委員会が動物委員会と融合したため、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みから構成されることになった。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。

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 31 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

本委員会は、ヒトや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。本年度は特別審議を要する事案はなかった。

動物実験委員会

委員長 永田浩一
委員 福士大輔、飯田真智子

本委員会は、研究所で実施される動物実験が、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適切であるかを審査し、必要に応じて動物実験従事者に指導・助言している。本年度は、新規 26 件、終了 2 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平成 31 年 2 月 7 日に開催した。国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター研究所実験動物管理室の小木曾 昇室長を招聘し、「適正な実験動物管理の運用と動物実験の実施の円滑化」と題された講演を、令和元年度に動物実験を計画している全ての所員が受講した。

放射線同位元素安全管理委員会

委員長 永田浩一
委員 江田志磨、山田憲一郎、高木 豪

本委員会は、研究所長の委託を受け、管理責任のある所長および専任放射線取扱主任者を補佐し、放射線同位元素に関わる放射線事故を防止するための総合的対策を実行する。具体的には、①放射線同位元素にかかわる放射線事故への対応、②放射線予防規定の見直

し、③放射線同位元素の安全取扱いに関する啓発事業を行う。令和元年度は放射線事故や放射線同位元素の管理に関わる問題等は発生しなかったため、委員会の開催はなかった。

核燃料物質管理委員会

委員長 中山敦雄
委員 稲村直子、江田志磨、稲熊 裕

本委員会は、発達障害研究所が「核原料物質、核燃料物質および原子炉の規制に関する法律」に基づき平成 22 年度に国際規制物質の使用許可を得たことから、電子顕微鏡試料作成で使用する天然ウラン、トリウムなどの核燃料物質の管理を目的として発足した。平成 31 年度～令和元年度は管理下にある物質(酢酸ウラン、硝酸ウラン、酸化トリウム)の使用および納入はなかった。

知的財産等審議委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、川口禎晴、吹原訓子

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

平成 31 年度～令和元年度は 3 件の特許出願の要望があり、当審議委員会を 3 回開催した。これにより当研究所の特許出願件数は 3 件となった。ただし年度内には特許承認されておらず、保有件数は 0 件のままである。

利益相反委員会

委員長 乾 幸二
委員 田畑秀典、長谷川桜子
異相武憲 (外部専門委員；弁護士)

本委員会は、「厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針」に基づき、発達障害研究所における利益相反について、透明

性を確保して適切に管理し、研究の公正性、客観性および研究に対する信頼性の確保と研究の活性化を目的として設置されている。令和元年度は 9 件の申請を受け審査を行い承認した。

愛知県医療療育総合センター倫理審査委員会

委員長 水野誠司 (中央病院)
委員 乾 幸二、浅井真人、鈴木康予 (以上研究所)、
吉川 徹、中西圭子、鈴木善統、水野芳子
(以上中央病院)
長嶺 賢 (運用部)
異相武憲 (外部委員弁護士)
池戸智美 (外部委員患者関係者)

本委員会は中央病院と研究所の合同倫理審査委員会として平成 26 年度より設置され、平成 27 年度から本格的な活動を開始した。本年度より、中央病院と研究所の全ての申請について本委員会の予備審査および本審査委員会で審議されるようになった。令和元年度は研究所 13 件、中央病院 16 件の計 29 件の申請があり、審査会を 5 回開催した。審査の結果、申請取り下げとなった 1 件を除いた 28 件中、25 件を承認、2 件を不承認、1 件を非該当とした。

公正研究委員会

委員長 永田浩一
委員 乾 幸二、浅井真人

本委員会は文科省の「研究活動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医療療育総合センター発達障害研究所 研究倫理綱領、研究活動の不正行為に関する取扱規定、愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 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。令和元年度は研究所内での科研費説明会の場で、公正研究に関するレクチャーを行った。不正行為の疑義は報告されず、調査活動等は行われなかった。

V 研究交流

共同研究者

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1. 岩田 悟 (中部大学) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 2. 飯尾 明生 (バイオゲート株式会社) | H31.04.01 ~R2.03.31 (細胞病態) |
| 3. 戸谷 明恵 (名古屋大学) | H31.04.01 ~R2.03.31 (細胞病態) |
| 4. 中西 圭子 (中央病院) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害モデル) |
| 5. 東 雄二郎 (運用部) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害モデル) |
| 6. 青木 義彦 (愛知学院大学) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害モデル) |
| 7. 足立 潤哉 (愛知学院大学) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害モデル) |
| 8. 竹澤 大史 (和歌山大学) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 9. 中村 みほ (岡崎市子ども発達センター) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |

特別共同研究者

- | | |
|----------|------------------------------|
| 1. 若松 延昭 | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 2. 山田 裕一 | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 3. 茨木 京子 | H31.04.01 ~R2.03.31 (分子病態) |
| 4. 三田 勝己 | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 5. 幸 順子 | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |

非常勤研究員

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1. 安藤 久實 (心身障害者コロニー) | H31.04.01 ~R2.03.31 (細胞病態) |
| 2. 吉田 太 (心身障害者コロニー中央病院 内科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (細胞病態) |
| 3. 水野 誠司 (同 小児内科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 4. 倉橋 宏和 (同 小児神経科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 5. 山田 桂太郎 (同 小児神経科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 6. 丸山 幸一 (同 小児神経科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 7. 倉橋 直子 (同 小児神経科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 8. 飯尾 賢治 (同 小児外科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 9. 加藤 純爾 (同 小児外科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 10. 新美 教弘 (同 小児外科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 11. 田中 修一 (同 小児外科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 12. 毛利 純子 (同 小児外科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |
| 13. 吉川 徹 (同 児童精神科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 14. 鈴木 善統 (同 児童精神科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 15. 小野 真樹 (同 児童精神科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害システム) |
| 16. 伊藤 弘紀 (同 運動平衡機能科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (分子病態) |
| 17. 野上 健 (同 運動平衡機能科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (分子病態) |
| 18. 長坂 昌登 (同 脳神経外科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (障害モデル) |
| 19. 加藤 篤 (同 歯科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (細胞病態) |
| 20. 稲葉 美枝 (同 小児内科) | H31.04.01 ~R2.03.31 (遺伝子医療) |

共同セミナー

令和元年10月15日 Prof. Sagiv Shifman (Department of Genetics, The Hebrew University of Jerusalem)

“Pogz deficiency leads to abnormal behavior, transcription dysregulation and impaired cerebellar physiology.”

令和元年11月19日 山川 和弘 (名古屋市立大学脳神経科学研究所・神経発達症遺伝学分野 教授)

「てんかん遺伝子と発症メカニズム」

令和2年2月21日 森 琢磨 (信州大学医学部分子細胞生理学教室 助教)

「CASK 欠損症候群モデルマウスにおけるシナプスバランス異常とその分子メカニズム」

令和2年3月6日 松崎 秀夫 (福井大学・子どものこころの発達研究センター 教授)

「自閉症の科学」

所内セミナー

平成31年度発達障害研究所・所内セミナーは新型コロナウイルス感染症対策として延期された。

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所公開セミナー

「てんかん慢性化とてんかん大発作瞬間の記述をもとめて」

日時 令和2年1月31日(金) 午後1時～午後5時10分

会場 医療療育総合センター 講堂

プログラム:

講演1 「薬剤・電撃による誘発無しで強直間代発作+両側海馬硬化(GTCS+HS)を必発するノックアウトマウス」
浅井 真人 (発達障害研究所障害モデル研究部部长)

講演2 「てんかん外科治療について」
臼井 直敬 (静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科 医長)

講演3 「てんかん焦点組織の生理学的多様性: 外科手術標本を用いた光学的イメージング解析」
北浦 弘樹 (新潟大学脳研究所病理学分野 特任准教授)

講演4 「自己組織臨界的な発火活動から見える大脳皮質の情報処理」
田中 琢真 (滋賀大学データサイエンス学部 准教授)

愛知県医療療育総合センター県民講座

「これからの障害者医療と療育 ～医療療育総合センターの新たな取り組み～」

日時: 令和元年12月15日(日)

場所: 電気文化会館イベントホール

プログラム:

講演I 機構紹介
吉田 太 (副総長兼病院長)

講演II 「生きる喜びを支えるリハビリテーション」
門野 泉 (リハビリテーション室長兼小児整形外科医長)

講演III 機構紹介
中山 敦雄 (発達障害研究所長)

講演IV 「わからなかった疾患をわかるようにする、そして治せるようにする」
林 深 (遺伝子医療研究部長)

講演V 機構紹介
川合 秀一 (療育支援センター長)

ふれあいフェスティバル・サイエンス教室

「ふれてみようサイエンス」

日時：令和元年10月2日（日）10:00-15:00（ふれあいフェスティバル）

会場：愛知県医療療育総合センター 本館棟2階講堂

対象：子供から大人まで

兼務

名古屋大学大学院医学研究科連携大学院

連携教授 中山 敦雄（細胞病態研究部）

連携教授 永田 浩一（分子病態研究部）

名古屋大学医学部

非常勤講師 中山 敦雄（細胞病態研究部）

名古屋市立大学医学部学

非常勤講師 榎戸 靖（細胞病態研究部）

中京学院大学看護学部

客員教授 榎戸 靖（細胞病態研究部）

広島大学

非常勤講師 松木 亨（細胞病態研究部）

愛知学院大学

非常勤講師 時田 義人（障害モデル研究部）

自然科学研究機構生理学研究所

客員教授 乾 幸二（障害システム研究部）

岡崎市看護専門学校

非常勤講師 木田 哲夫（障害システム研究部）

筑波大学

非常勤講師 木田 哲夫（障害システム研究部）

早稲田大学

非常勤講師 木田 哲夫（障害システム研究部）

中部大学

非常勤講師 伊東 保志（障害システム研究部）

VI 人事異動

(平成31年4月1日～令和2年3月31日)

就職・転入者

平成31年4月1日	障害システム研究部室長	木田 哲夫
令和元年5月16日	遺伝子医療研究部部長	林 深
令和元年8月1日	障害システム研究部リサーチレジデント	バヤスガラン・ボルギル
令和元年12月1日	研究企画調整科技師	江田 志磨
令和元年12月1日	分子病態研究部技師	濱田 奈々子

発令

平成31年4月1日	総務部人事局職員厚生課兼務	浅井 真人
平成31年4月1日	医療療育総合センター発達障害研究所研究企画調整科技師（臨時任用職員）	江田 志磨

転出・退職者

令和元年11月30日	研究企画調整科技師（臨時任用職員）	江田 志磨
令和元年11月30日	分子病態研究部リサーチレジデント	濱田 奈々子
令和2年3月31日	研究企画調整科技師	水谷 友香（瀬戸保健所）
令和2年3月31日	細胞病態研究部リサーチレジデント	上田 昌史（退職）

昇任・昇格

平成31年4月1日	同課長補佐級	川口 禎晴
平成31年4月1日	主任研究員	稲村 直子

2020年10月 発行

発達障害研究所年報

第48号

2019

編集・発行者 愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所

〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8

電話:0568-88-0811 FAX:0568-88-0829

Home page:

<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/>

E-mail:kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 有限会社 フジプリント

〒484-0962 愛知県犬山市字落添 30-1

電話:0568-67-4338 FAX:0568-67-8340

この冊子は再生紙を使用しました。

