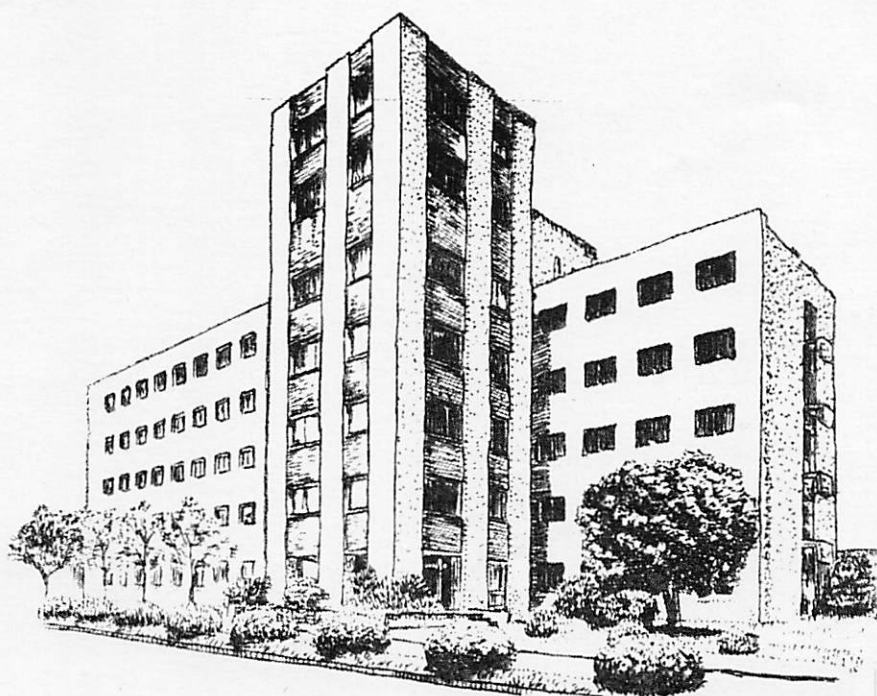


愛知県心身障害者フコ二一

# 発達障害研究所年報

第43号

平成26年度



# 序 文

愛知県心身障害者コロニーでは、愛知県医療療育総合センター（仮称）に転換するための第Ⅰ期工事として、重心病棟、リハビリ棟の建設工事が平成26年5月24日から始まりました。平成28年2月に完成し、3月に開所する予定です。その後、Ⅱ期工事として中央病院、発達障害研究所が入る本館棟の建設が平成28年9月から平成30年7月にかけて進められる予定です。発達障害研究所は、新センターの中核になる中央病院と一体となって、心身の発達に障害のある人々を支えて行くために、所員一同一層の努力をいたします。愛知県民の皆様はじめ、関係各位のご理解とご支援をお願いいたします。

平成26年度も「平成23～26年度発達障害研究所活動計画」に沿って研究所の運営・管理を行い、研究活動を進めました。県民の皆様が研究所をよりよく知っていただくために、コロニー祭ではサイエンス教室（平成26年10月5日「やってみようサイエンス」）を養楽荘東棟で開催し多くの来訪者に実験や観察を楽しんでいただきました。平成26年12月19日には管理棟講堂において、発達障害研究所公開セミナー 2014「発達障害における臨床・基礎研究のインターフェイス」を開催いたしました。平成27年2月14日には県民講座を栄ガスビルの栄ガスホールにおいて「人を診てヒトを観る—摂食嚥下機能の障害と対応—」を開催し159名の方々に御参加いただきました。抄録、報告等は研究所HPに掲載しています。また、中央病院との連携の一環として中央病院、こぼと学園、研究所の三施設合同研究会を平成27年3月13日に開催しました。

各学部の平成26年度の研究成果、業績は、年報の部門別研究の項に記載しています。関係諸機関、研究者の皆様が参考にしていただける事を、また御指導、御批判いただける事を願っております。

平成26年度は、2名が転出・退職しました。一方、採用・転入は5名でした。後任の採用、欠員の補充に鋭意努力しています。共同研究者として大学等より17名を受け入れました。人事異動と研究交流の項に記載しています。さらに、コロニー中央病院との連携を進めるため、中央病院・こぼと学園の医師を、研究所7部門の非常勤研究員（兼務）として研究者登録を行いました。科学研究費補助金の申請に共同研究者として参加いただく事、また研究代表者として科学研究費補助金を申請される事を期待しています。

最後に年報第43号の発刊にあたり、研究所員各位、特に記録広報委員各位に感謝します。

平成27年4月

愛知県心身障害者コロニー  
発達障害研究所長

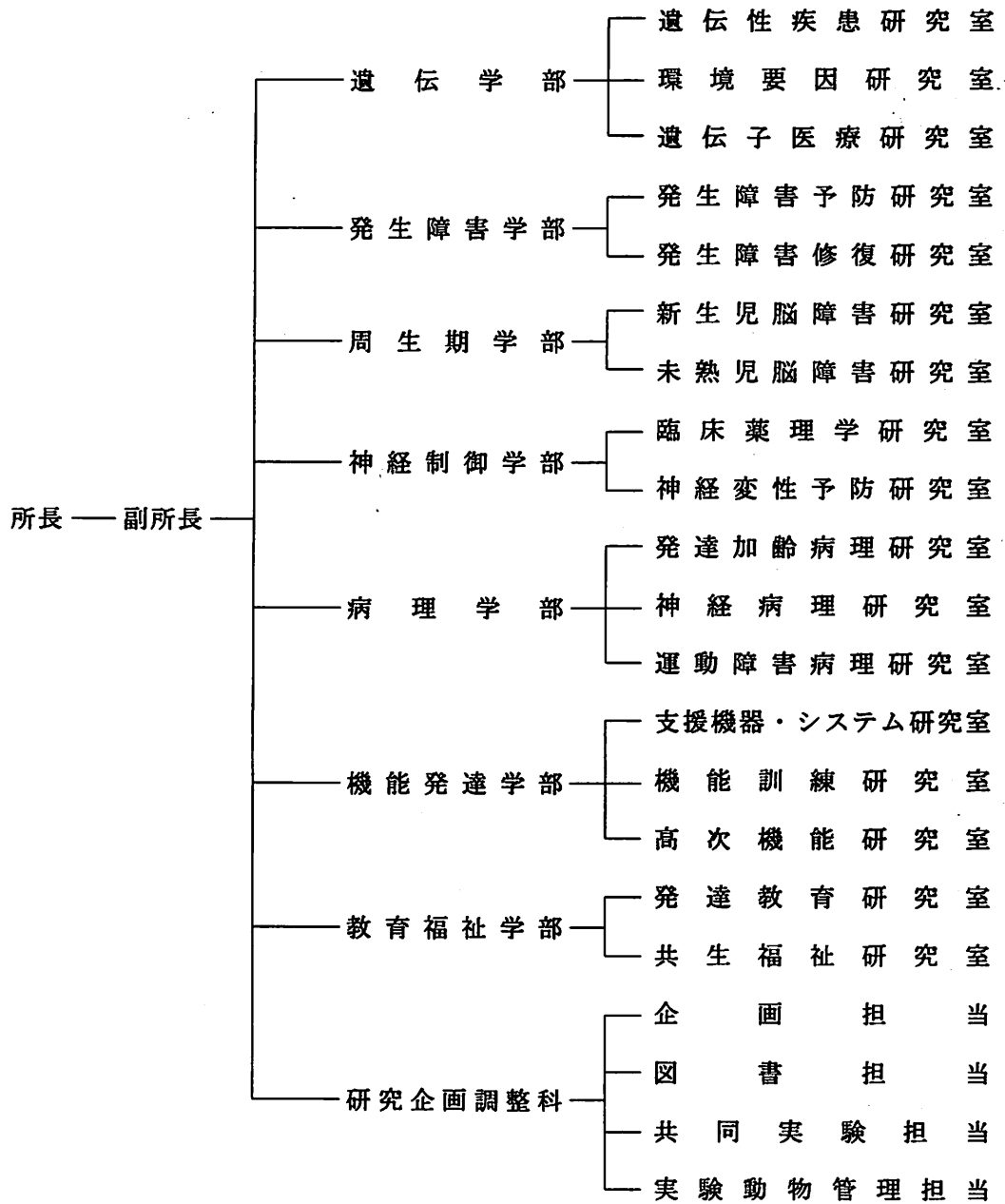
細川昌則

# 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	7
1. 所長研究室	7
2. 遺伝学部	8
3. 発生障害学部	13
4. 周生期学部	16
5. 神経制御学部	21
6. 病理学部	27
7. 機能発達学部	32
8. 教育・福祉学部	35
C 病理組織診断・病理解剖	42
III 研究企画調整科	43
IV 委員会活動	45
A 特別委員会	45
B 各種委員会	47
C 管理委員会	50
V 研究交流	52
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 奇秀 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	松井 ふみ子
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 稲熊 裕誠 水野 誠	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	(兼) 島田 厚良 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	(兼) 永田 浩一		伊東 保志 中村 みほ	
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	舟橋 厚	竹澤 大史 長谷川 桜子	
研究企画調整科	科長 (兼) 中山 敦雄		研究助手	
企画担当			柏井 明子(再任) 山賀 雅彦(臨任) 藤吉 幾子	青野 幸子(再任)
図書担当			青井 隆行	(嘱)羽佐田 浩 (嘱)岩本 郁 (嘱)青川 安 (嘱)富田 章 (嘱)鈴木 子 (嘱)飯尾 生 (嘱)唐澤 隆 (嘱)岸 宗 (嘱)田村 綾
共同実験担当				江子代子 香生俊 明隆 一郎
実験動物管理担当				菜
研究業務担当				

\* 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 27 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"> <li>・コロニー年度始め式（1日）</li> </ul> <p>5月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究所員歓送迎会（親和会）（16日）</li> <li>・コロニー改築第Ⅰ期工事開始（24日）</li> </ul> <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・動物実験委員会 開催（22件の審査・承認）（9日）</li> <li>・動物実験セミナー「ヒト統合失調症モデルマウスであるDGCR8遺伝子欠損マウスの樹立と解析」（講師 中部大学 岩本隆司 教授）（13日）</li> </ul> <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究者評価実施（～10月）（平成23年度～25年度の研究成果が対象）</li> <li>・組換えDNA実験安全委員会 開催（6件の審査・承認）（11日）</li> <li>・共同研究セミナー「脳特異的キナーゼCdk5の活性制御と神経突起形成における役割」（講師 首都大学東京 久永眞市 教授）（26日）</li> </ul> <p>8月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・愛知県職員組合研究所分会・研究助手会 所属長交渉（1日）</li> <li>・コロニー非常伝達訓練（29日）</li> </ul> <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コロニー防災訓練（1日）</li> <li>・科学研究費助成事業公募要領等説明会（24日）</li> <li>・研究所年報（ISSN-1340-7236）第42号発行（配布先 490施設）</li> </ul> <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コロニー祭にてサイエンス教室「やってみようサイエンス」を開催（5日）</li> <li>・e-radにおいて中央病院・こばと学園医師を研究者登録（7日）</li> </ul> <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・共同研究セミナー「大脳基底核、前脳基底核におけるドーパミンおよびドーパミン受容体の機能と生後発達変化」（講師 東京慈恵会医科大学 初山俊彦 教授）（1日）</li> <li>・公開学術セミナー2014「発達障害における臨床・基礎研究のインターフェイス」開催（19日）（講師 名古屋大学 尾崎紀夫 教授、自治医科大学 山形崇倫 教授、慶応大学 高橋孝雄 教授、コロニー研究所 田畑秀典 室長）</li> </ul> <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コロニー仕事始め式（4日）</li> <li>・コロニー委員監査（7日）</li> <li>・知的財産研修会（講師 愛知県知的所有権センター 盛田謙三 コーディネーター）（19日）</li> <li>・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練（23日）</li> </ul> <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・県民講座「人を診てヒトを観る-摂食嚥下機能の障害と対応-」開催（14日）（講師 中央病院 石黒 光 前部長、コロニー研究所 伊東保志 主任研究員、中央病院、佐久本 毅 看護師長）</li> <li>・中央病院および発達障害研究所倫理審査委員会 開催（9日）（新規21件、変更申請10件の審査・承認）</li> <li>・共同研究セミナー 「光で行動を操作する ～光遺伝学を用いた神経回路研究～」（講師 名古屋大学環境医学研究所 山中章弘 教授）（25日）</li> </ul> <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中央病院・こばと学園・研究所三施設合同研究会 開催（13日）</li> <li>・研究所所内セミナー 開催（12-13日）</li> <li>・研究所機関評価のための作業を開始</li> <li>・研究所離任式（31日）</li> </ul> <p>研究所ホームページの1か月平均アクセス数は21,851回</p>
---------------------	--



遺 伝 学 部	愛知県コロニーや愛知県下の医療機関で加療している重度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) レッシュナイハン症候群、2) モワット・ウィルソン症候群と3) アミノ酸の1つであるバリンの代謝に関与する HIBCH タンパク質の欠損症について、その研究成果を海外の学術誌で発表した。
発生障害学部	発達障害者由来の iPS 細胞作製を継続し、自閉症児・者から譲与いただいた抜歯髄をもとに初期化細胞を樹立した。 Cornelia de Lange 症候群といった遺伝子異常に起因する知的障害児・者由来の iPS 細胞作製のため、コロニー中央病院、あいち小児保健医療総合センターと協力して歯髄収集を進めた。
周 生 期 学 部	当学部では、脳の発達障害の研究のために、主にラットやマウス等のモデル動物を用いて研究を行っている。本年度は1) 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を、名古屋大学のグループとの共同研究として発表した。2) モワット・ウィルソン症候群のモデルマウスとして、SIP1 遺伝子の de novo 型変異 (ヒトで多く観察される突然変異) マウスを作製し、解析を行った。
神経制御学部	当学部では、コロニー中央病院、第二青い鳥学園、名古屋大学医学部、名古屋市立大学医学部、自治医科大学など、県関係の医療機関との共同研究を行なった。これらの機関で見出された発達障害の原因遺伝子の働きを研究し、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5報の論文として発表された。学会発表も28回を数えた。
病 理 学 部	早産児の脳性麻痺、知的障害の原因になる脳室周囲白質軟化症、ならびに先天性脂質代謝異常により脳白質障害を生じるニーマンピック病C型の発症メカニズムの研究を進めた。脳の白質障害の病態を詳細に解析できる、新しい病態モデルマウスおよびオリゴデンドロサイト初代培養系を確立した。これらの成果を学会、学術誌に発表した。中央病院と連携し、障害児・者の病理診断を行った。
機能発達学部	脳機能や運動機能の発達と障害病態の解明、支援への研究部門。ウィリアムズ症候群等知的障害を持つ児の中央病院外来診療と認知機能の検討を継続し、本年は遺伝的病態が同一でも認知機能発達の個人差が大なることを示した。また、意思表示が困難な重度の運動障害をもつ人のための意思表示システム開発の検討、摂食嚥下障害の筋音図による評価法の検討を実施中。
教育福祉学部	自閉症スペクトラム障害のある子ども (ASD 児) が犬とふれあう際の笑顔を定量的に測定し、笑顔が ASD 児の社会的コミュニケーション行動を促進することを明らかにし、ASD 児の意思や快感情 (笑顔) に即して相互作用できるロボットシステムを開発した。また発達障害のある子どもの家族支援、指導者研修、子育て研修などを各市町村で実践し、発達に障害のある人が医療を受けやすくする工夫、知的障害と認知症の関連、ASD 児のこぼれを育てる方法などの研究も行った。

### ＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 11 編	(原著論文) 28 編	(学会発表) 84 報	(その他の印刷物) 18 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：5,512 万円		(厚生労働省科学研究費補助金) 2 件 総額：490 万円	(民間助成金) 4 件 総額：505 万円
人 事 異 動	(採用・転入者) 5 名	(転出・退職者) 2 名	(共同研究者受入) 17 名	

## B 部門別研究

### 1. 所長研究室

#### 研究の概況

細川 昌則

平成26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。詳細は病理学部の概況、個別研究に記載した。所長として2名の共同研究者を受け入れた。

#### 研究業績

##### 原著論文

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）

2014.4.1.～2015.3.31.

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）

2014.4.1.～2015.3.31.

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）

2014.4.1.～2015.3.31.

## 2. 遺伝学部

### 研究の概況

若松 延昭

遺伝学部では、重度知的障害が見られる様々な疾患の病因を解明するために、症例の遺伝子・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。すなわち、①発症に関与す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疾患の病態解明、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、5番染色体短腕逆位、12番染色体短腕と20番染色体短腕の相互転座の染色体解析を行い、病因遺伝子を同定するために逆位や転座断点部位の絞り込みを行った。なお本年度樹立したリンパ芽球株は6株で、本年度までに合計142株となった。

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*のミスセンス変異を導入したホモのノックインマウス、ヘテロノックインマウスと野生型(WT)マウスを通常のCE-2とビタミンB1量を減少した食餌で飼育し、生存期間や血中および脳のB1量の測定を昨年に引き続いて行った。

疾患の遺伝子解析では、コロニー中央病院や愛知県下で加療・療育している患者を中心に、重度精神遅滞が見られる症例の病因遺伝子の同定と機能解析を行った。1) 既知の疾患の遺伝子診断では、重度精神運動発達遅滞、特徴的な顔貌に小頭症、てんかん、先天性心疾患、ヒルシュブルグ病などが多様に合併する3例のモワット・ウィルソン症候群の病因遺伝子(*ZEB2*)の変異解析を昨年に引き続いて行い、1例よりナンセンス変異を同定した。新たに、過成長症候群である*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS)の原因遺伝子*PIK3CA*のモザイク変異の解析を行い、1例より変異を同定した。さらに、先天性白内障、小眼球、性腺低形成が見られるマイクロ症候群より、*RAB3GAP1*の2つのエクソンに複合ヘテロ接合性変異を同定した。

2) 病因不明の基底核疾患の病因解明では、エキソーム解析を用いて分枝鎖アミノ酸であるバリンの代謝に関与する二つの遺伝子の欠損症を同定した。すなわち、感染時に著しいケトアシドーシスが見られ、5歳までに死亡したリー脳症の姉妹症例から*HIBCH*遺伝子のミスセンス変異を同定し、研究成果を学術雑誌で発表した。さらに、別のリー脳症の姉弟症例のSNP連鎖解析と全エキソーム解析を行い、*ECHS1*遺伝子に新規のミスセンス変異を

同定した。

3) 神経変性疾患に関与する分子であるシスタチンCのタンパク質分解機構に及ぼす影響を解析する研究を開始した。

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)(2件)・若手研究(B)(1件)、痛風財団研究助成(1件)の研究助成金を受け、研究を進展させた。

### 重度知的障害を呈する二分脊椎の病因解明

若松延昭、福士大輔

二分脊椎は無脳症、頭蓋脊椎破裂とともに、神経管閉鎖障害(neural tube defects; NTD)(OMIM #182940)の主要な疾患の1つであり、脊柱管を形成する脊椎骨の先天的な形成不全のために脊髄が脊椎の外に出て、様々な神経障害が見られる。本年度、解析を行った症例は重度知的障害、多発奇形と低身長が見られる姉・弟例であり、姉にはキアリ2型の二分脊椎が見られたが2歳8か月で死亡している。本疾患は胎生期の脊椎や脳などの様々な器官の形成に関与する遺伝子(タンパク質)の異常が病因と考えられる。以下の研究実績を得た。1) Gバンド法による姉と弟の染色体解析では異常が見られなかったが、弟のアレイCGH解析で、2番染色体短腕末端部(18.77Mb)の重複と5番染色体短腕末端部(17.89Mb)の欠失を同定した。2) 弟のリンパ芽球を用いてFISH解析を行った結果、2番染色体短腕のDNA断片が5番染色体短腕のDNA断片部位に転座して入れ替わることで、2番染色体短腕のDNA断片量が過剰になっていた。以上より両親の一方に2番染色体短腕(2p)と5番染色体短腕(5p)に均衡転座があると考えられた。3) 染色体の断点部を含むDNA断片をPCRで増幅後、断点部位を決定した。4) 3)のプライマーを用いて、家系員のゲノムDNAを解析した結果、父と健康な兄に2pと5pに均衡転座が認められた。以上の解析結果より、姉にも弟と同じ染色体異常(2番染色体短腕のトリソミーと5番染色体のモノソミー)があると考えられた。2p末端のトリソミー(重複)と5p末端のモノソミー(欠失)が見られるNTDは今までに海外から4例報告されている。さらに2p末端のトリソミーと他の染色体のモノソミー(15q(長腕)末端、9p(短腕)末端など)でもNTDが見られることより、本症の病因は2p末端部の18.77Mbの重複と考えられた。

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)の援助を受けた。

## 染色体の構造異常が見られる重度知的障害の病因説明 (3)

福士大輔、山田憲一郎、野村紀子、水野誠司<sup>1</sup>、若松延昭

染色体の構造異常である逆位や相互転座を伴う知的障害の病因遺伝子の同定を目指し、今年度も2症例の解析を行った。

症例1は5歳女性で、重度知的障害や成長障害を主訴とする。Gバンド法では5番染色体短腕5p13.1と5p15.1にそれぞれ断点を持つ逆位と診断されたが、昨年度のFISH解析でp13.1側の断点はp11領域内にあることを明らかにした。今年度は、昨年度絞り込んだ断点候補領域について、BACクローンや遺伝子のゲノム配列を用いたFISHでさらなる絞り込みを行った。その結果、p11側の断点領域を約40kbに絞り込んだが、同領域内に遺伝子は局在しなかった。一方p15.1側は、断点をLOC101929454遺伝子内の約3.2kbの範囲に絞り込んだ。本症例は、Gバンドレベルで父親にも同様の逆位が見られるので、今後、父親の断点部位も同定し本症例の断点部位と比較する予定である。

症例2は2歳男性で、軽度知的障害と自閉症を主訴とする。Gバンド法では12番染色体短腕(12p11.2)と20番染色体短腕(20p11.2)でそれぞれ切断が起きた相互転座であると判明しており、両親は正常核型である。従って、本症例は*de novo*の染色体構造異常であり、転座断点部位に病因遺伝子が局在する可能性が高い。今年度は主にBACクローンを用いたFISHにより、12番染色体の断点部位を12p12.1内の約3.1Mbの領域に、20番染色体は20p12.3内の約2Mbの領域に絞り込んだ。12番染色体の断点領域内には16個の遺伝子、20番では13個の遺伝子がそれぞれ局在していた。

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)の援助を受けた。  
<sup>1</sup>中央病院

## マイクロ症候群にみられる脳形成不全の病因説明

鈴木 香、横地健治<sup>1</sup>、若松延昭

マイクロ症候群(Warburg Micro Syndrome)は重度知的障害、小頭症、多小脳回、脳梁形成不全と白内障を主症状とする常染色体劣性遺伝の疾患である。これまでに本症候群は4個の病因遺伝子、*RAB3GAP1*(2q21.3)、*RAB3GAP2*(1q41)、*RAB18*(10p12.1)と*TBC1D20*(20p13)が同定されている。海外での144家系の変異解析では、変異の頻度は*RAB3GAP1*(41%)が一番高かった(Handleyら、2013)。しかしながら本邦における本症候群の病因については未だ不明である。この度聖隷三方ヶ原病院にて定額不安定、視覚行動なし、先天性白内障、小眼球、性腺低形成を認める本症候群疑いのある兄妹の受診があっ

たため、当患者らの病因遺伝子の同定を行った。

方法：兄の血液よりDNAを抽出後エキソーム解析を行い、同定した変異の解析を家系員で行った。さらに、本兄妹の血液検体からBリンパ球を精製し、EBウイルスを感染させてリンパ芽球細胞株を作製した。

結果：*RAB3GAP1*の第7エクソンにミスセンス変異、第12エクソンにナンセンス変異を同定した(複合ヘテロ接合性変異)。この部位におけるいずれの変異も新規であった。妹に同じ2箇所の変異、父親に前者、母親には後者の変異が同定された。

考察：今回我々が変異を同定した*RAB3GAP1*は、*RAB*タンパク質の一種である*RAB18*の活性化(GTP/GDP結合変換)を担うGEF(グアニヌクレオチド交換因子)として機能している。最近、*RAB3GAP1*はERの膜形成に関与すると報告された(Gerondoroulosら、2014)ことから、我々は*RAB3GAP1*が細胞内のオートファジー機構に関与する可能性があると考え、オートファゴソームマーカーであるLC3の発現を指標に、本症候群に特異的なオートファジー機能の解析を開始した。兄妹のリンパ芽株を用いてオートファジーカスケードの異常の有無を解析する。

<sup>1</sup>聖隷三方原病院

## HIBCH (3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase) 欠損症の解析

山田憲一郎、内木美紗子<sup>1</sup>、星野 伸<sup>2</sup>、北浦靖之<sup>3</sup>、近藤雄介<sup>3</sup>、野村紀子、木村礼子、福士大輔、山田裕一、下澤伸行<sup>4</sup>、山口清次<sup>5</sup>、下村吉治<sup>3</sup>、三浦清邦<sup>1</sup>、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り、HIBCHの機能不全によるHIBCH欠損症は劣性遺伝の疾患であり、現在までに4例が報告されている。ホモの欠失の1症例は、特徴的な顔貌、心臓と脊椎の奇形が見られ幼児期に死亡している。ミスセンス変異、またはスプライス変異の3例では、幼児期に低緊張、退行、発達遅滞、ケトアシドーシスと脳MRIにおいて基底核に異常が認められた。我々は、非典型Leigh脳症の姉妹例から、HIBCHの基質結合部位に新規のミスセンス変異を同定した。2症例ともに重度の発達遅滞があり、脳MRIにおいて淡蒼球に異常信号が認められた。感染時に著しいケトアシドーシスが見られたが、髄液中の乳酸・ピルビン酸は正常であった。両症例ともに5歳以前に死亡した。患者はホモ接合性、両親はヘテロ接合性であった。患者のリンパ芽球及び、変異HIBCHを発現したHEK293細胞のHIBCH活性を測定した結果、リンパ芽球では35%、変異HIBCHを発現したHEK293細胞では22%にHIBCH活性が低下していることが明らかとなった。また、変異HIBCHの基質に対するKmは、野生型に比較し

て約5倍に上昇しており、本症例はHIBCH欠損症であることが明らかとなった。HIBCHの活性低下により、バリン代謝の中間体であるメタクリリル-CoAが発熱などでバリンの代謝が亢進したときにミトコンドリア内に蓄積し、SH化合物(基)と強く結合して還元状態を低下させ、さらに様々な酵素活性を阻害すると考えられた。本研究成果は*Mol Genet Metab Rep* 1:455-60.に発表した。

<sup>1</sup>名古屋大・医・院、<sup>2</sup>春日井市民病院、<sup>3</sup>名古屋大・院・生命農学研究科、<sup>4</sup>岐阜大・生命科学総合研究支援センター、<sup>5</sup>島根大・医

## ECHS1 (Short-chain enoyl-CoA hydratase) 欠損症の同定

山田憲一郎、相場佳織<sup>1</sup>、北浦靖之<sup>2</sup>、近藤雄介<sup>2</sup>、野村紀子、中村勇治<sup>1</sup>、福土大輔、山口清次<sup>3</sup>、下村吉治<sup>2</sup>、横地健治<sup>4</sup>、若松延昭

我々は、出生時に筋緊張低下が見られ、生後1年頃よりジストニア、発達遅滞と発熱を伴う感染時に脳MRIにおいて基底核の異常信号が増強し、症状の増悪が認められた家族例(姉弟)のSNP連鎖解析とエキソーム解析を行い、分枝鎖アミノ酸の代謝と脂肪酸のβ酸化に関与するミトコンドリア酵素(ECHS1)に新規のミスセンス変異を2つ同定した。患者は2つの変異の複合ヘテロ接合性、両親は片方のヘテロ接合性であった。β酸化とバリン代謝経路の基質(クロトニル-CoA、メタクリリル-CoA)を用いて、患者皮膚線維芽細胞のECHS1酵素活性を測定した結果、症例ではECHS1の両基質に対する酵素活性が著しく低下していることが明らかになった。野生型ECHS1を患者皮膚線維芽細胞に導入すると、ECHS1酵素活性が上昇したが、変異ECHS1(2種)を導入してもECHS1酵素活性の上昇は認められなかった。以上から本症例はECHS1欠損症であることが明らかとなった。ECHS1欠損症では、HIBCH欠損症と同様にバリン代謝の中間体であるメタクリリル-CoAがミトコンドリア内に蓄積し、SH化合物(基)と強く結合して還元状態を低下させ、さらに様々な酵素活性を阻害することが病因と考えられる。

<sup>1</sup>豊橋市民病院、<sup>2</sup>名古屋大・院・生命農学研究科、<sup>3</sup>島根大・医、<sup>4</sup>聖隷三方原病院

## シスタチンCが関与する細胞内タンパク質分解機構の解明

鈴木康予、山田憲一郎、野村紀子、山農亜里佐、若松延昭

シスタチンC(CST3)は分泌性のタンパク質で、脳脊髄液や血液など広く生体内体液中に存在することが知られている。CST3のmature formは120個のアミノ酸からな

る塩基性タンパク質で、細胞外に分泌されたのち、再度細胞内に取り込まれることが報告されている。我々は、グリア細胞から分泌されたCST3が、神経細胞におけるα-synucleinの蓄積に影響を及ぼすことを明らかにし、誌上で発表している。CST3は中枢神経系において少なくとも以下の2つの機序によって、タンパク質分解の調節に関与することが知られている。1)細胞へのCST3の投与によりオートファジーが誘導される。2)CST3がカタレプシンBなどのチオール(SH)プロテアーゼに対する内在性阻害因子として直接作用する。従って、α-synucleinの蓄積にはCST3によるタンパク質分解の調節が関与すると考えられる。本年度は、細胞内CST3の動態とCST3が及ぼすオートファジーへの影響を解析した。まず、ヒトのCST3配列をクローニングし、発現系を構築した。CST3はHEK293細胞を用いて、CMVプロモーター制御下で一過性に発現させた。CST3の分泌を調べるため、トランスフェクションから48時間後に、培養液を無血清のEBSSに交換し、その後18時間培養して、培養上清と細胞を回収してプロット解析を行った。その結果、合成された全長のCST3は速やかにプロセシングされて細胞外に分泌されることがわかった。一方、mature formのCST3を発現させても細胞外への分泌が認められないことを確認した。また、分泌されたCST3の構造を調べるため、CELLUFINE GCL-2000を用いたゲル濾過クロマトグラフィーによる分画を行ったところ、CST3は培養液中に単量体で存在していることがわかった。さらに、精製したCST3を加えた血清入りDMEM培地でHEK293細胞を培養し、CST3投与後、経時的に細胞を回収し、オートファジーのマーカーであるLC3の変化を調べた。CST3投与後6時間以降で、オートファゴソーム形成の指標であるLC3-IIの増加がみられ、CST3によるオートファジーの誘導が確認された。

本研究は文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)の援助を受けた。

## 研究業績

### 著書・総説

山田裕一、若松延昭：HPRT欠損症(Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群)。別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28「神経症候群III-その他の神経疾患を含めて-(第2版)」, pp632-6, 2014.

若松延昭、平木洋子<sup>1</sup>(<sup>1</sup>広島市こども療育センター)：Mowat-Wilson症候群。別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群IV-その他の神経疾患を含めて-(第2版)」, pp613-6, 2014.

山田晴生<sup>1</sup>、足立哲夫<sup>2</sup>、山田裕一、今井裕一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>愛知医大、

<sup>2</sup>岐阜薬大) : 腎性貧血にESA製剤の切り替え投与に伴う炎症指標の推移. 腎とフリーラジカル第12集 (東京医学社), pp58-61, 2014.

山田晴生<sup>1</sup>, 足立哲夫<sup>2</sup>, 山田裕一, 今井裕一<sup>1</sup> (愛知医大, <sup>2</sup>岐阜薬大) : Teriparatide投与による腎でのExtracellular Superoxide Dismutase (EC-SOD) 産生誘導. 腎とフリーラジカル第12集 (東京医学社), pp86-9, 2014.

山田裕一 : 遺伝子変異診断. 特集「痛風・核酸代謝における検査・診断法の進歩」, 高尿酸血症と痛風 23 (1) : 30-6, 2015.

## 原著論文

Kaneko K<sup>1</sup>, Iwamoto H<sup>1</sup>, Yasuda M<sup>1</sup>, Inazawa K<sup>1</sup>, Yamaoka N<sup>1</sup>, Fukuuchi T<sup>1</sup>, Tamura Y<sup>1</sup>, Uchida S<sup>1</sup>, Mawatari K<sup>1</sup>, Nakagomi K<sup>1</sup>, Yamada Y, Fujimori S<sup>1</sup> (Teikyo Univ) : Proteomic analysis to examine the role of matrix proteins in a gouty tophus from a patient with recurrent gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33 : 199-207, 2014.

Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Wakamatsu N, Matsuda Y<sup>1</sup>, Yamauchi T<sup>1</sup>, Ueda T<sup>1</sup>, Hasegawa H<sup>2</sup>, Nakamura M<sup>2</sup>, Ichida K<sup>2</sup>, Kaneko K<sup>3</sup>, Fujimori S<sup>3</sup> (Fukui Univ, <sup>2</sup>Tokyo Univ Pharm Life Sci, <sup>3</sup>Teikyo Univ) : Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiencies : *HPRT1* mutations in new Japanese families and PRPP concentration. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33 : 218-22, 2014.

吉本武史<sup>1</sup>, 姫野隆洋<sup>1</sup>, 竹島慎一<sup>1</sup>, 音成秀一郎<sup>1</sup>, 山田憲一郎, 山田裕一, 栗山 勝<sup>1</sup> (脳神経センター大田記念病院) : 痙攣と精神運動遅滞を主訴としたhypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase 部分欠損症の一例. 臨床神経学 54 : 892-6, 2014.

Suzuki Y, Jin C<sup>1</sup>, Iwase T<sup>2</sup>, Yazawa I<sup>1</sup> (National Center for Geriatrics and Gerontology, <sup>2</sup>Nagoya City Kosein Med Welfare Ctr) :  $\beta$ -III Tubulin fragments inhibit  $\alpha$ -synuclein accumulation in models of multiple system atrophy. *J Biol Chem* 289 : 24374-82, 2014.

Yamada K, Naiki M<sup>1</sup>, Hoshino S<sup>2</sup>, Kitaura Y<sup>3</sup>, Kondo Y<sup>3</sup>, Nomura N, Kimura R, Fukushi D, Yamada Y, Shimozawa N<sup>4</sup>, Yamaguchi S<sup>5</sup>, Shimomura Y<sup>3</sup>, Miura K<sup>1</sup>, Wakamatsu N (Nagoya Univ Grad School Med, <sup>2</sup>Kasugai Municipal Hosp, <sup>3</sup>Nagoya Univ, <sup>4</sup>Gifu Univ, <sup>5</sup>Shimane Univ) : Clinical and biochemical characterization of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) deficiency that causes Leigh-like disease and ketoacidosis. *Mol Genet Metab Rep* 1 : 455-60, 2014.

Hasegawa H<sup>1</sup>, Shinohara Y<sup>1</sup>, Nozaki S<sup>1</sup>, Nakamura M<sup>1</sup>, Oh

K<sup>2</sup>, Namiki O<sup>2</sup>, Suzuki K<sup>3</sup>, Nakahara A<sup>4</sup>, Miyazawa M<sup>5</sup>, Ishikawa K<sup>6</sup>, Himeno T<sup>7</sup>, Yoshida S<sup>8</sup>, Ueda T<sup>9</sup>, Yamada Y, Ichida K<sup>1</sup> (Tokyo Univ Pharm Life Sci, <sup>2</sup>Showa Univ, <sup>3</sup>Toyohashi Med Ctr, <sup>4</sup>Univ Miyazaki, <sup>5</sup>Kochi Health Sci Ctr, <sup>6</sup>Iwate Med Univ, <sup>7</sup>Brain Attack Ctr Ota Memorial Hosp, <sup>8</sup>Nara Pref General Med Ctr, <sup>9</sup>Univ Fukui) : Hydrophilic-interaction liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of erythrocyte 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Chromatography B* 976-977 : 55-60, 2015.

## その他の印刷物

長谷川 弘<sup>1</sup>, 篠原佳彦<sup>1</sup>, 中村真希子<sup>1</sup>, 山田裕一, 市田公美<sup>1</sup> (東京薬大) : ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ活性欠損症フェノタイプにおける赤血球中5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸濃度測定の有用性. 痛風と核酸代謝 38 : 99, 2014.

## 学会発表

Yamada K, Naiki M<sup>1</sup>, Hoshino S<sup>2</sup>, Kitaura Y<sup>1</sup>, Kondo Y<sup>1</sup>, Nomura N, Kimura R, Fukushi D, Yamada Y, Shimomura Y<sup>1</sup>, Miura K<sup>1</sup>, Wakamatsu N (Nagoya Univ, <sup>2</sup>Kasugai Municipal Hosp) : A case of siblings with Leigh-like disease caused by 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency. European Human Genetics Conference (Milano Italy) 2014.6.1.

村上智美<sup>1</sup>, 渡邊誠司<sup>1</sup>, 山田憲一郎, 若松延昭, 柳澤敦広<sup>2</sup>, 高梨潤一<sup>3</sup>, 奥村良法<sup>1</sup>, 愛波秀男<sup>1</sup> (静岡県立こども病院, <sup>2</sup>焼津市立総合病院, <sup>3</sup>東京女子医科大) : 乳児期に緩徐に発症したSLC19A3遺伝子変異を有する1例. 静岡小児神経研究会 (浜松) 2014.7.5.

鈴木康子, 金成 花<sup>1</sup>, 矢澤 生<sup>1</sup> (国立長寿医療センター) : 多系統萎縮症におけるオリゴデンドロサイト由来シタチンCが神経細胞の $\alpha$ -synuclein蓄積を誘導する. 日本神経科学大会 (横浜) 2014.9.11.

山田晴生<sup>1</sup>, 足立哲夫<sup>2</sup>, 山田裕一, 今井裕一<sup>1</sup> (愛知医大, <sup>2</sup>岐阜薬大) : Extracellular Superoxide Dismutase (EC-SOD) ヘパリン結合領域の遺伝的多型性が血液透析の予後に及ぼす影響. 腎とフリーラジカル研究会 (名古屋) 2014.9.20.

山田憲一郎, 内木美紗子<sup>1</sup>, 星野 伸<sup>2</sup>, 北浦靖之<sup>1</sup>, 近藤雄介<sup>1</sup>, 野村紀子, 木村礼子, 福士大輔, 山田裕一, 下澤伸行<sup>3</sup>, 山口清次<sup>4</sup>, 下村吉治<sup>1</sup>, 三浦清邦<sup>1</sup>, 若松延昭 (名古屋大, <sup>2</sup>春日井市民病院, <sup>3</sup>岐阜大, <sup>4</sup>島根大) : HIBCH (3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase) 欠

損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析.日本生化学会大会(京都)2014.10.18.

山田憲一郎, 内木美紗子<sup>1</sup>, 星野 伸<sup>2</sup>, 北浦靖之<sup>1</sup>, 近藤雄介<sup>1</sup>, 下澤伸行<sup>3</sup>, 山口清次<sup>4</sup>, 下村吉治<sup>1</sup>, 三浦清邦<sup>1</sup>, 若松延昭 (<sup>1</sup>名古屋大, <sup>2</sup>春日井市民病院, <sup>3</sup>岐阜大, <sup>4</sup>島根大): HIBCH欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析.日本先天代謝異常大会(仙台)2014.11.14.  
福士大輔, 山田憲一郎, 野村紀子, 内木美紗子<sup>1</sup>, 木村礼子, 山田裕一, 熊谷俊幸<sup>2</sup>, 山口久美子<sup>3</sup>, 三宅能成<sup>3</sup>, 若松延昭 (<sup>1</sup>名古屋大, <sup>2</sup>こぼと学園, <sup>3</sup>一宮市民病院): 家族性Xq28重複症候群の染色体重複機構の解明.日本人類遺伝学会大会・日本遺伝子診療学会大会(東京)2014.11.22.

若松延昭: チアミントランスポーター, SLC19A3欠損症とその病態解明.ビタミンB研究委員会研究協議会(大阪)2014.11.22.

## 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)

2014.4.1.~2015.3.31.

### 海外活動

若松延昭: 2014年度ヨーロッパ人類遺伝学会に出席, 研究発表(イタリア)

2014.5.31.~6.3.

山田憲一郎: 2014年度ヨーロッパ人類遺伝学会に出席, 研究発表(イタリア)

2014.5.31.~6.3.

### 3. 発生障害学部

#### 研究の概況

中山 敦雄

発生障害学部は将来的に細胞病態学部へ移行することを視野に入れ、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を進めようとしている。このためには発達障害の方々の神経細胞を頂いて調べることが必要だが、それは現実的ではない。しかし、近年の幹細胞に関する知見の増大と体細胞初期化技術の進歩により、発達障害の方の別の体細胞、すなわち採取のご協力が得られやすい血液細胞などから人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を作製し、これを適切な培養条件下で神経細胞へと分化させることが可能になりつつある。当学部も将来的に発達障害者由来の培養神経細胞を研究対象として活用できる様にするために、新しい技術の導入と整備に重点を置いて来た。

具体的には自閉症を中心に発達障害の方々が治療目的で行う抜歯の際に、歯とともに摘出される歯髄の供与をお願いし、これから増殖能の高い歯髄幹細胞を株化し凍結ストックとして蓄積を進めている。さらにこの歯髄幹細胞を材料としたiPS細胞の樹立と、iPS細胞から神経細胞への分化誘導を試みて来た。抜歯は採血程には頻繁に行われなため、歯髄幹細胞の蓄積が急速に充実することは望めないものの、今年度も歯髄の収集を継続し歯髄幹細胞ストックの積み上げが進められた。さらに今年度はiPS細胞作製のプロトコールに従って数株の歯髄幹細胞から初期化細胞クローンを得ることができた。これら歯髄の収集、歯髄幹細胞株の樹立は部門全員が協力して行い、歯髄の提供医療機関としてコロニー中央病院歯科、大府小児保健医療総合センター口腔外科、豊田記念病院歯科口腔外科のご協力を頂いている。iPS細胞の作製と神経細胞への分化誘導実験には主に松木が従事しており、詳細は個別研究を参照されたい。

上記のヒト材料の整備、充実を目指した研究以外に、従来までの自閉症感受性遺伝子ニューロリギン4Xの発現制御に関する研究、脱アセチル化酵素の脳機能・神経発達における役割の解明を目指した研究も継続して行われた。

自閉症に関しては、社会性やコミュニケーションといった複雑な高次神経機能の障害であることから、その病態は未知の部分が多く、中間表現型としての脳や神経細胞の形態学的、機能的変化もほとんどわかっていない。一方で臨床遺伝学的解析から自閉症の染色体異常や原因遺伝子、感受性遺伝子の候補が多数報告されており、原因に関する情報は増加の一途をたどっている。我々は稀な家族性自閉症の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を進めて来たが、発現解析と転写制御のアウトラインに関しては論文としてまとめを待つ段階で、今年度は補完的な実験を行うに留まった。一方miRNAによる転写調節と翻訳修飾に関しては飯尾が精力的な解析を進めており、その詳細は個別研究に譲る。

翻訳後修飾の中で近年注目を集めているのがタンパクのアセチル化修飾で、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はその命名とは異なり非ヒストン蛋白のアセチル化制御が主要な機能と考えられ、特に神経系で重要な役割を担うことが示唆されている。本年度も引き続きHDAC6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ている。またHDAC6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TSC2遺伝子産物とのクロストークについての新たな知見を川口が見いだしている。

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。

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 4件の研究助成と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、深田斉秀、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NLGN4X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。本年度はこれらを論文としてまとめるために当部門で作成したNLGN4X遺伝子産物ニューロリギン4に対する抗体の特異性の再検討と、NLGN4X遺伝子転写制御域のメチル化解析を対象検体を増やして実施するという補完的な実験のみを実施した。

#### 自閉症原因遺伝子ニューロリギン4Xのエピジェネティクスによる発現制御機構の解析

飯尾明生、松木 亨、青木英子、中山敦雄

ヒト自閉症原因遺伝子ニューロリギン4X (NLGN4X) は、シナプス後膜に存在し、シナプス形成に関与していると考えられている。ニューロリギンの発現とその機能は、興奮性・抑制性シナプスのバランスを保つことに重要で、自閉症では、このバランスの崩れが発症につながると考えられている。そこで、NLGN4Xの発現がどのようなメカニズムで調節されているのか明らかにすること



を目的とし、エピジェネティックな発現調節機構について解析した。NLGN4Xの翻訳を抑制するmiR-23aは、自閉症に関連した遺伝子群の発現を制御するDNA修復酵素TOP1の翻訳を阻害した。一方、TOP1阻害薬は他の自閉症関連遺伝子と同様にNLGN4Xの転写も阻害した。パイオインフォマティクスにより神経関連遺伝子の近傍には多くのncRNAの存在が明らかになっているが、NLGN4Xでも逆鎖から発現する約4kbのlncRNAを同定した。TOP1阻害薬によりlncRNAの発現はAngelman syndrome原因遺伝子UBE3Aと同様に増加した。UBE3Aの逆鎖lncRNAであるUBE3A-ATSはUBE3Aの転写を抑制することが知られている。そこでNLGN4XのlncRNAをノックダウンしたところ、NLGN4Xの発現が逆に増加した。現在、このlncRNAを介したNLGN4Xの発現制御メカニズムについて解析中である。

## 自閉症関連因子 TSC2 の働きと HDAC6

川口禎晴、竹島京子

結節性硬化症の患者では高頻度で自閉症などの発達障害を合併することから、その原因遺伝子であるTSC2 (tuberous sclerosis complex 2) は自閉症を含む発達障害の関連因子としても知られている。TSC2の働きとしてオートファジーに関わるmTOR (ラパマイシンの標的分子) を阻害することが報告されており、この働きによりタンパク質合成の促進や細胞増殖などに関わっている。近年、結節性硬化症の患者の脳神経細胞では微小管の異常が報告されており、TSC2欠損細胞では微小管のアセチル化異常が見出された。我々はこのTSC2の機能欠損がもたらす微小管のアセチル化異常について微小管脱アセチル化酵素であるHDAC6に着目しその関連を調べている。既に我々はHDAC6のノックダウン細胞や阻害剤投与ではアセチル化微小管の増加を報告したが、今回TSC2ノックダウン細胞を作製し検討した結果、この細胞においても同様にアセチル化微小管の増加を観察した。この増加はラパマイシンで打ち消されたことから、アセチル化微小管の増加にはmTORを介したシグナル伝達系の関与が考えられた。一方、TSC2の過剰発現細胞ではアセチル化異常は見られなかった。興味深いことにHDAC6はTSC2と結合することが見出され、微小管の脱アセチル化酵素として働くのみでなくTSC2に直接働きかける可能性が示唆された。

## HDAC6 欠損マウスに観察されるドーパミン神経系の異常

深田斉秀、竹島京子、中山敦雄、川口禎晴

これまでに私たちは、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、HDAC6の活性がマウスの情動行動に影響することを見いだしている。本マウスの解析により、動物の情動行動のコントロールについて新たな知見が得られると期待できる。

本年度は、HDAC6欠損マウスが呈する覚醒剤応答異常に着目し、ドーパミン神経系の機能について解析を行った。野生型マウス、HDAC6欠損マウスを用いて、ドーパミン受容体のアゴニスト、アンタゴニストに対する応答性を、尾懸垂試験、オープンフィールド試験により評価した。また各脳領域におけるドーパミン受容体、トランスポーター、合成酵素、ドーパミン受容体下流の細胞内シグナル伝達分子の発現量について野生型マウスと比較した。これらの解析により、HDAC6欠損マウスは、ドーパミンのアゴニスト、アンタゴニストに対する応答が野生型マウスと比較して強いこと、線条体におけるドーパミンD2受容体とその下流にあるシグナル分子の発現量が有意に増加していることが判明した。以上の結果から、ドーパミンD2受容体のシグナル伝達にHDAC6が関与する可能性が強く示唆された。D2受容体は、抗精神病薬の標的であり、統合失調症の病態と深く関係していることから、ドーパミン神経伝達におけるHDAC6の働きを明らかにすることで、新しい治療戦略の創出に繋がることが期待できる。

## 発達障害の分子機構解明のための iPS 細胞の樹立と利用

松木 亨、深田斉秀、中山敦雄

発達障害には多くの疾患が含まれ、近年社会的にも着目されている。しかし、単一遺伝子の変異により発症とその分子機構が明らかになっている発達障害は限定されている。そのため、発達障害関連因子が関与する分子機構を明らかにする事は、発達障害の理解を前進させると共に、診療技術や治療戦略のより一層の発展が期待できる。更に現在では、iPS細胞の発見と技術革新により、患者由来の細胞を直接使用することが容易となっている。

このような状況から、発生障害学部では、ストックしているヒト歯髄幹細胞を用い、iPS細胞の安定した作成を実現するために研究を進めてきた。iPS細胞作製にあたり、エレクトロポレーションによるエピソーマルベクターを導入する手法を採用し、iPS細胞の作成を試みてきた。その結果、現在、3名の自閉症患者由来の歯髄細胞から幹細胞マーカー陽性のiPS細胞を4系統単離することに成功している。現在、これらのiPS細胞の三胚葉への分化能を検証するため、テラトマ形成実験を進めている。一方で、得られたiPS細胞から神経細胞への分化誘導を行っており、自閉症由来iPS細胞および標準iPS細胞として一般的

に用いられている、201B7株が共に神経細胞へ分化する事を確認している。

今後、同様の手法を用いて自閉症由来歯髄細胞と共に原因因子が特定されている疾患細胞由来のiPS細胞から分化誘導した神経細胞を用い、発達障害のメカニズム解明を進めていく。

## 研究業績

### 原著論文

Yamaguchi S<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Kamamoto M<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Shibata A<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Higashi Y, Jezewski PA<sup>2</sup>, Nakayama A, Shimozato K<sup>1</sup>, Tokita Y (1Aichi-Gakuin Univ, 2Univ of Alabama) Characterization of novel MSX1 mutations identified in Japanese patients with nonsyndromic tooth agenesis. *PLOS ONE* 9, e102944. DOI : 10.1371/journal.pone.0102944. 2014.

### 学会発表

川口禎晴, 深田斉秀, 竹島京子, 中山敦雄 : 抗うつ様行動を示すHDAC6ノックアウトマウスの脳セロトニン神経細胞におけるエネルギー代謝異常. 日本神経科学大会 (横浜) 2014.9.12.

Iio A, Matsuki T, Aoki E, Nakayama A : The expression of autism-susceptibility gene NLGN4X is regulated by miR-23a. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2014.11.27.

### 講演など

松木 亨 : LKB1-Stk25-GM130 signaling axis is required for the regulation of neuronal migration. 第7回Nagoya グローバルリトリート (あいち健康プラザ) 2015.2.13.

## 教育活動

川口禎晴 : 遺伝子操作論 (中部大学)

2014.6.16.

中山敦雄 : 神経生化学 (名古屋大学大学院医学研究科)  
2014.4.11.~2015.3.31.

中山敦雄 : 病理学 (名古屋大学医学部)

2014.4.11.~9.30.

## 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、*zfhx1*転写制御因子ファミリーの一つである $\delta$ 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 $\delta$ 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 $\delta$ 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SIP1遺伝子の機能を知る上で、出生後も含めた脳内における発現パターンの情報は必須であり、SIP1-EGFPノックインマウスを用いてその詳細な解析も行なわれ、その結果をもとに、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等を用いて解析中である。

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。臍帯血細胞によって改善が確実に観察されるようであれば、臨床応用の価値は極めて高い。また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もち、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牙異常の研究においては、歯の形成の初期に重要な役割を担っているMSX1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MSX1の機能との関連性は興味深い。今年度は、同様に永久歯形成にも異常を呈するが、さらに鎖骨頭蓋異形成を呈する患者よりRUNX2転写因子の新たな変異を見出している。本研究は脳障害や脳形成の研究とは異なるが、先天性遺伝性疾患の発症機序の理解という点で周生期学部の研究に幅を持たせるものとなっている。

以上本年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。尚、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、厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合研究事業)1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 $\delta$ EF1の機能解析へ向けて

東雄二郎、松井心み子、高木 毅、西崎有利子、時田義人、中西圭子

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 $\delta$ EF1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 $\delta$ EF1の発現が上昇し、 $\delta$ EF1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 $\delta$ EF1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。 $\delta$ EF1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 $\delta$ EF1機能を知るべく、同時期の中枢神経系における詳細な発現パターンの解析、および $\delta$ EF1コンディショナルノックアウトマウスを作製し解析を行うことで、その機能解明に迫ることを計画している。これまでに、 $\delta$ EF1のコンディショナルノックアウトマウスの作製に必要な $\delta$ EF1 flox (ex6) マウス (第6エクソン6をloxP配列で挟んだ形をしたアレルを有するマウス。Creの存在で第6エクソンを欠失させることが可能) を樹立することに成功した。本年度はこのマウスのコンディショナルノックアウトの可能性を検討するために、分化した神経細胞で特異的creを発現するtau-creや、核内ホルモン類似体 (タモキシフェン) でcreを発現するnestin プロモーター依存的に誘導できるnestin-creERT2と交配し、検討を行った。その結果、tau-creマウスは、精子形成過程でcreを発現し、オス由来であると組織特異性が失われることや、出生直後はまだその発現が弱いということが判明した。また、nestin-creERT2に関しては、タモキシフェンの投与による流産等が多く、これら2つのcreマウスを用いることは本解析には不相当であることがわかった。そこで新たに大脳皮質において特異的にcreを発現するEmx1-creを用いてその有効性を検討した結果、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。今後はEmx1-creによるコンディショナルノックアウトの個体を用いて、低酸素性虚血性脳症に対する影響を観察する予定である。

## 下垂体形成における $\delta$ EF1の機能解析

東雄二郎、松井心み子、西崎有利子、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、生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、様々な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、 $\delta$ EF1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、 $\delta$ EF1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。 $\delta$ EF1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、今後さらに $\delta$ EF1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。

## 重度知的障害を伴う先天性発達障害Mowat-Wilson syndromeのモデルマウスを用いた行動学的解析

高木 豪、東雄二郎

ヒトの先天性の病気や障害の理解に、モデル動物を使った研究は非常に有効である。しかし、モデルマウス自体が強い疾患関連症状や成長遅延を示す場合、系統維持することが難しくなることがある。シンドローム型の重度知的障害であるMowat-Wilson syndromeはZn-finger型転写因子のSIP1遺伝子の*de novo*変異が原因となり引き起こされる。このモデルマウスである*Sip1*ヘテロ変異マウスは純系のC57BL/6系統の遺伝背景では系統維持することが難しかった。そこで我々は、この問題を克服するために、系統維持を必要としない*de novo*変異型の*Sip1*ヘテロ変異マウスを作製する系を構築し、その結果として安定的にこのマウスを得ることができるようになった。本年度は、この*Sip1*ヘテロ変異マウスにおいて、Mowat-Wilson syndromeで見られる重度知的障害と関連する症状が観察されるかどうか調べるために、行動解析を行った。その結果、*Sip1*ヘテロ変異マウスは、open field試験において自発行動量の低下を、高架式十字迷路試験では不安様行動を、3チャンパー試験では社会性行動の低下を示すことを明らかにした。しかし、重度知的障害との関連を想定

した学習記憶を調べる実験では、少なくとも恐怖条件付けを用いたシャトルアボイダンス試験において異常は観察されなかった。一方、空間認知に対する学習記憶を調べるバーンズ迷路実験において、実験を繰り返すことによりSip1ヘテロ変異マウスが顕著な不動反応を示すことが見出され、本マウスにおける情動の変化が学習記憶能力に影響を及ぼす可能性が考えられた。

## モワット・ウィルソン症候群の原因遺伝子 Sip1 の機能解析

西崎有利子、中西圭子、松井ふみ子、東雄二郎

モワット・ウィルソン症候群 (MOWS) の原因遺伝子であるSip1 (Smad interacting protein 1) は、TGF- $\beta$ スーパーファミリーのシグナル伝達を担うSmadと相互作用して、下流遺伝子の発現を制御する転写因子である。MOWSにおける精神運動発達遅滞の病因・病態の解明を目指して、Sip1の脳神経系における機能解析を行っている。Sip1の脳内における発現は大脳皮質、海馬が主要部位であるが、縫線核セロトニン神経においても発現していることをこれまでに見出した。本年度は、縫線核セロトニン神経におけるSip1の役割を解明するために、縫線核において特異的にCreリコンビナーゼを発現するPet1-Creマウスを用いて、縫線核特異的にSip1を欠失したコンディショナルノックアウトマウス (cKO) を作出した。縫線核特異的なSip1 cKOは、セロトニン含有神経繊維の密度が低い傾向が観察された。さらに詳細な解析のために、Sip1ヘテロ変異マウスから採取した縫線核周辺細胞を初代培養し、セロトニン抗体で染色して解析を行った。その結果、同腹仔の対照脳と比較して、Sip1ヘテロ脳由来のセロトニン神経繊維の数が有意に減少し、セロトニン神経細胞数や繊維の長さについても減少傾向が見られた。大脳皮質の初代培養系においても、Sip1-siRNAによるSip1のノックダウンを行ったところ、樹状突起、及び、軸索、共に伸長が抑制されていた。これらの結果から、Sip1は神経細胞の突起伸長に重要な役割を担い、その機構は神経細胞全般で共通したものであると示唆された。現在、その分子機構について解析を行っている。

## 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投与

中西圭子、伊藤美春<sup>1</sup>、佐藤義朗<sup>1</sup>、東雄二郎

脳性麻痺の主な原因のひとつである新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) に対して臨床的に脳低温療法が行われており、一定の評価を得ているが、重症例に対しては効果

が乏しく新規治療法の開発が急務の課題となっている。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、HIEに対する治療法となりうるのかどうか、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臍帯血より有核細胞層を採取・培養し、右頸動脈結紮・低酸素負荷を行ったHIEモデルラットに、腹腔内投与した。これまでの結果で、臍帯血由来細胞投与により脳梗塞面積の減少、運動機能の改善がみられるが、その効果には個体差があることがわかっている。今年度は、臍帯血由来細胞を投与したHIEモデルラットの脳パラフィン切片を作製し、マイクログリアマーカーであるIba1、アストロサイトマーカーであるGFAP免疫染色を行った。シャム手術群と比較しHIE群では、Iba1陽性細胞およびGFAP陽性細胞の梗塞巣周囲への著明な集積が観察されたが、臍帯血由来細胞投与群と対照群とで明らかな違いは認められなかった。これらの結果から、HIEラットに対する臍帯血由来細胞投与がマイクログリアや反応性アストロサイトの遊走に影響を与えている可能性は低いと考えられた。

<sup>1</sup>名古屋大

## 神経特異的 SAD キナーゼの大脳皮質形成における機能の解析

中西圭子、丹伊田浩行<sup>1</sup>、城村由和<sup>2</sup>、山田 薫<sup>2</sup>、岸 将史<sup>3</sup>、中西 真<sup>2</sup>、東雄二郎

大脳皮質形成異常は、滑脳症や脳異所形成など脳奇形症候群の主な原因であり、知的障害やけいれんなどを引き起こすことが知られている。一方、近年、統合失調症や自閉性疾患などの患者・患児において、大脳皮質形成異常を引き起こす遺伝子の変異がいくつか報告され、大脳皮質形成異常は脳奇形症候群のみならず精神神経疾患とも関連がある可能性が指摘されている。

SADキナーゼは、神経細胞の極性形成に関与するセリンスレオニンキナーゼであると考えられている。マウスではSAD-AおよびSAD-Bがあり、その各々の単独欠損(KO)マウスでは明らかな表現型はないが、両者の二重欠損マウスは生後2時間以内に死亡することが報告されている。我々は、SADキナーゼの発達期脳における機能を詳細に解析するため、SAD-A KOマウスを作製しC57BL6系統に戻し交配した。すると、これまでの報告とは異なり、単独KOマウスでも生後早期に死んでしまうことがわかった。このSAD-A KOマウス脳切片を作製しHE染色を行ったところ、KOマウスでは大脳皮質の層構造が不明瞭であった。また、胎生期にBrdUを投与した脳切片のBrdU染色では、KOマウスでは脳表層に到達しているBrdU陽性細胞数が少

なかった。このことは、SAD-Aキナーゼは発達期の脳において固有の機能を持ち、大脳皮質形成に重要な役割を果たしていること、またこのKOマウスは新たな大脳皮質形成異常のモデルマウスとなる可能性があることを示唆している。

<sup>1</sup>浜松医大・医、<sup>2</sup>名古屋市立大・医、<sup>3</sup>新潟大・医歯薬

## 鎖骨頭蓋異形成症からみいだしたポリアラニンドメインの伸長を伴う変異 RUNX2 の解析

柴田章雄<sup>1</sup>、立松 忠<sup>1</sup>、木村将士<sup>1</sup>、時田鏡人

鎖骨頭蓋異形成症は、膜性骨である頭蓋骨と鎖骨の低形成を主な特徴とする20万人に1人の割合でみられる希な先天性疾患である。また原因遺伝子はRUNX2と呼ばれる転写因子の変異で、常染色体優性遺伝であることが報告されている。

これまでに明らかにされたRUNX2遺伝子の変異は、ほとんどが機能ドメインにアミノ酸置換を伴うか、停止コドンやフレームシフトを生じさせる塩基置換である。

本年は、鎖骨頭蓋異形成症の症例の遺伝学的解析から新奇変異2症例を見いだした。新奇変異の一つは、RUNTドメインと呼ばれる機能ドメインにアミノ酸置換を新生する塩基置換であった。もう一つは興味深いことに、RUNX2分子の17残基のアラニンリピートが20残基に伸長した変異であり、ポリアラニン病の一つに分類できる症例であった。そこで、培養細胞内に17~27のアラニン残基をもつRUNX2を発現させ、凝集体の形成を解析した。その結果、20残基を超えるアラニン構造を持つRUNX2はユビキチン化され、凝集体を核外に形成することを確認した。これらの結果は、この変異RUNX2分子が原因となることを示す。また、本症例はRUNX2のアラニンリピートの伸長による鎖骨頭蓋異形成症としては世界で二例目である。

<sup>1</sup>愛知学院大・歯

## 研究業績

### 原著論文

Machida J<sup>1</sup>, Nishiyama T<sup>2</sup>, Kishino H<sup>3</sup>, Yamaguchi S<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Shibata A<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Kamamoto M<sup>1</sup>, Yamamoto K<sup>1</sup>, Makino S<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Shimozato K<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, Aichi Medical Univ, Univ of Tokyo) Genetic Epidemiology of Tooth Agenesis in Japan: A Population-and Family-based Study. *Clin Genet* DOI: 10.1111/cge.12456. 2014.  
Yamaguchi S<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Kamamoto M<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Shibata

A<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Higashi Y, Jezewski PA<sup>2</sup>, Nakayama A, Shimozato K<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, Univ of Alabama) Characterization of novel MSX1 mutations identified in Japanese patients with nonsyndromic tooth agenesis. *PLOS ONE* 9, e102944. DOI: 10.1371/journal.pone.0102944. 2014.

Kimura M<sup>1</sup>, Tokita Y, Machida J<sup>1</sup>, Shibata A<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Tsurusaki Y<sup>2</sup>, Miyake M<sup>2</sup>, Saito H<sup>2</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Shimozato K<sup>1</sup>, Matsumoto N<sup>2</sup>, Nakashima M<sup>2</sup> (Aichi-Gakuin Univ, Yokohama City Univ) A Novel PITX2 Mutation Causing Iris Hypoplasia. *Hum Genome Variation* 1, Article number: 14005. DOI: 10.1038/hgv.2014.5. 2014.

Shinagawa T<sup>1</sup>, Takagi T, Tsukamoto D<sup>1</sup>, Tomaru C<sup>1</sup>, Huynh LM<sup>1</sup>, Sivaraman P<sup>1</sup>, Kumarevel T<sup>1</sup>, Inoue K<sup>1</sup>, Nakato R<sup>2</sup>, Katou Y<sup>2</sup>, Sado T<sup>3</sup>, Takahashi S<sup>4</sup>, Ogura A<sup>1</sup>, Shirahige K<sup>2</sup>, Ishii S<sup>1</sup> (RIKEN, Tokyo Univ, Kyusyu Univ, Tsukuba Univ): Histone variants enriched in oocytes enhance reprogramming to induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 14: 217-27, 2014.

Hattori T<sup>1</sup>, Sato Y<sup>1</sup>, Kondo T<sup>1</sup>, Ichinohashi Y<sup>1</sup>, Sugiyama Y<sup>1</sup>, Yamamoto M<sup>1</sup>, Kotani T<sup>1</sup>, Hirata H<sup>1</sup>, Hirakawa A<sup>1</sup>, Suzuki S<sup>1</sup>, Tsuji M<sup>2</sup>, Ikeda T<sup>3</sup>, Nakanishi K, Kojima S<sup>1</sup>, Blomgren K<sup>4</sup>, Hayakawa M<sup>1</sup> (Nagoya Univ, NCVC, Mie Univ, Karolinska Inst) Administration of umbilical cord blood cells transiently decreased hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Dev Neurosci* 37: 95-104, 2015.

### 学会発表

佐藤義朗<sup>1</sup>、服部哲夫<sup>1</sup>、近藤大貴<sup>1</sup>、Alkisti Mikrogeorgiou<sup>1</sup>、杉山裕一朗<sup>1</sup>、小谷友美<sup>1</sup>、辻 雅弘<sup>2</sup>、中西圭子、早川昌弘<sup>1</sup> (名古屋大、国立循環器病研究センター): 臍帯血細胞を用いた周産期低酸素性虚血性脳症に対する治療。臍帯血による再生医療研究会学術集会(東京) 2014.7.12.

佐藤義朗<sup>1</sup>、中西圭子、伊藤美春<sup>1</sup>、早川昌弘<sup>1</sup> (名古屋大): メチルキサンチンは発達脳における神経新生を抑制する。日本神経科学大会(横浜) 2014.9.11.

Shibata A<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Yamaguchi S<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Miyachi H<sup>1</sup>, Higashi Y, Nakayama A, Shimozato K<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ): Novel mutation in RUNX2/CBF-alpha-1 with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. Annual meeting of American society of human genetics. (San Diego, USA) 2014.10. 19.

Machida J<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Shibata A<sup>1</sup>, Kimura M<sup>1</sup>, Yamaguchi S<sup>1</sup>, Abe Y<sup>2</sup>, Yasui K<sup>2</sup>, Kitagawa A, Makino S<sup>2</sup>, Miyachi

H<sup>1</sup>, Shimozato K<sup>1</sup>, Nishiyama T<sup>2</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, <sup>2</sup>Aichi Medical Univ) : Candidate gene analysis of non-syndromic tooth agenesis in Japanese. Annual meeting of American society of human genetics. (San Diego, USA) 2014.10.20.

近藤大貴<sup>1</sup>, 佐藤義朗<sup>1</sup>, 杉山裕一朗<sup>1</sup>, 鈴木俊彦<sup>1</sup>, 北瀬悠磨<sup>1</sup>, 片岡英里奈<sup>1</sup>, 伊藤美春<sup>1</sup>, 齊藤明子<sup>1</sup>, 孫田みゆき<sup>1</sup>, 村松友佳子<sup>1</sup>, 辻 雅弘<sup>2</sup>, 中西圭子, 早川昌弘<sup>1</sup> (名古屋大, <sup>2</sup>国立循環器病研究センター) : 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおける骨髄単核球静脈内投与の治療効果. 日本未熟児新生児学会・学術集会 (松山) 2014.11.12.

Rasouly MH<sup>1</sup>, Chan S<sup>1</sup>, Pisarek-Horowitz A<sup>1</sup>, Nishizaki Y, Higashi Y, Lu W<sup>1</sup> (Univ Boston) : Loss of *Zeb2* Causes Glomerulocystic Kidney Disease in Mice. Annual meeting of the American Society of Nephrology (Philadelphia, PA) 2014.11.13-16.

林 達成<sup>1</sup>, 南部由希子<sup>1</sup>, 眞野浩人<sup>1</sup>, Comijn J<sup>2</sup>, 東雄二郎, Verschuere K<sup>2</sup>, Huylebroeck D<sup>2</sup>, 清水 章<sup>1</sup>, 菅井 学<sup>1</sup> (京都大, <sup>2</sup>Leuven Univ) : 転写因子 Sip1 による IL-7 シグナルおよび免疫グロブリン遺伝子組換えの制御. 日本分子生物学会年会 (横浜) 2013.11.26.

## その他の研究活動

### 特許取得

#### 国内特許取得

神経細胞の細胞死抑制剤等. 特許 第5622346号, 発明者 (大平敦彦、佐藤義朗、中西圭子、前田浩) 2014年10月3日登録.

### 海外活動

時田義人 : American Society of Human Genetics Meeting 発表 (San Diego, U.S.A.) 2014.10.18-22.

## 教育活動

時田義人 : 愛知学院大学歯学部非常勤講師

2014.4.1~2015.3.31.

中西圭子 : 神経科学 (名古屋市立大学医学部)

2014.4.1~2015.3.31.

## 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。本年度は、発達障害の病態関連分子の解析をバッテリー化し、生化学・分子細胞生物学から共焦点顕微鏡ライブイメージングや行動解析まで*in vivo*と*in vitro*の包括的な実験系を構築した。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、*ex vivo*および*in vitro*ライブイメージ観察で詳細に解析し、さらに、必要に応じて行動解析も行った。私共の強みは、一連の実験を全てグループ内で完結できる点にある。この解析システムを効果的に運用し、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ている。

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。私共は数年来、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、第二青い鳥学園、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との共同研究を推進している。これらの機関から提供された遺伝子解析情報を基に、10種類以上の遺伝子の病態機能解析を遂行中である。その成果が実を結び始め、本年度は、自閉性障害の病態関連遺伝子であるLin-7B、および、Timelessに関して得られた知見を原著論文として発表した。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、東京女子医大、東京医科歯科大学、新潟大学、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/A2BP1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。私共は、自家製の特異抗体を用いた形態学的解析の成果を論文発表しているが、本年度は引き続き、RBFOX1/A2BP1の遺伝子変異が神経発達障害を引き起こす分子機能を解析中である。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の病態機能解析も開始した。Munc18-1は、成熟シナプスにおける神経伝達物質の放出で重要な役割を果たすことが知られている。一方、胎生期の脳にも発現すること、その遺伝子異常が知的障害を引き起こすことから、大脳皮質発生に必須の役割を果たすことが想定される。

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の理解に必須である。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を同定した。Jag1の発現比較を行うと、マウスでは脳室下帯ではまばらな発現を認めるのみであるが、霊長類では脳室下帯においても強い発現を認めた。両者の発現の違いがヒト固有の脳発生に繋がった可能性がある。そこで本年度はJag1遺伝子の転写調節領域の解析を進めた。一方、発生期マウスの脳室下帯で分裂する集団の一部に、移動方向をランダムに転換しながら比較的速い速度で動き回る細胞群（不軌道性移動細胞；大脳皮質アストロサイトへ分化）がある。本年度は、不軌道性移動細胞が血管に沿って移動することを観察した。

海馬は記憶・学習において重要な機能を担うことから、海馬歯状回の顆粒神経細胞の形態・移動に着目して知的障害・自閉性疾患の病因候補分子の分子病態解析を遂行した。生後マウス脳へのエレクトロポレーション法により疾患関連遺伝子の発現抑制を行なうと、歯状回の神経新生や神経細胞移動・形態に障害が認められた。現在、さらなる解析を継続中である。

今年度は文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究2件）、日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究B1件、基盤研究C3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）、その他の財団などより3件の助成を受けた。

### ヒト特有の神経細胞産生様式と Jag1 遺伝子との関連

田畑秀典、八谷剛史<sup>1</sup>、榊原康文<sup>1</sup>、永田浩一、仲嶋一範<sup>2</sup>

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。ヒト発生過程においては脳室下帯が著しく発達し、これにより爆発的な数の神経細胞が産生され、ヒトの高度な精神活動の基盤を形成する。我々は脳室下帯の神経幹細胞がマウスにも少ないながら存在し、その産生は内側皮質脳室帯よりも外側皮質脳室帯において多いことを報告した。



このことは、マウスにおいて、脳室下帯神経幹細胞の産生は領域ごとに調節されていることを示唆しており、その分子機構を知ることは、ヒトの高度な精神活動の発生学的な根拠の解明に繋がると考えられた。そこで我々は、マウス内側、および外側皮質脳室帯の発現プロファイルをマイクロアレイ法により解析し、最終的にJag1遺伝子を重要な候補として同定した。Jag1はマウスにおいては脳室下帯にまばらに存在するのみであるが、ヒト脳室下帯には密に強く発現し、またJag1は隣接する細胞のNotch受容体に作用して未分化性を維持させる働きを持つことから、この発現強度と密度の違いがヒトとマウスの脳室下帯の発達の違いに大きく寄与することが示唆された。本年度は両者の転写調節領域を単離し、転写開始点から約1.5kbの領域がヒトとマウスの発現量の決定的な違いをもたらすことを解明した。現在、慶應義塾大学理工学部との共同研究において、この領域を含むJag1転写調節領域の多量ゲノム比較による進化解析が進行中である。

<sup>1</sup>慶應大・理工、<sup>2</sup>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<sup>1</sup>、稲熊 裕、伊東秀記、竹林浩秀<sup>2</sup>、依馬正次<sup>3</sup>、池田一裕<sup>4</sup>、永田浩一、仲嶋一範<sup>1</sup>

大脳皮質には神経細胞の10倍にもおよぶ数のグリア細胞が存在し、なかでもアストロサイトはその主要構成要素であり、神経細胞の生存維持のみならず、シナプス伝達の調節やシナプス形成過程にも関わる。またアストロサイトの機能不全は、自閉症やうつ病等の精神疾患の原因となることが近年、示唆されている。これまで神経細胞の発生機序は詳しく解析され、その詳細が明らかになりつつあるが、グリアの発生には不明な点が多く残されている。我々は大脳皮質形成過程における皮質神経細胞の移動様式を観察する過程で、通常放射方向に移動する細胞(神経細胞)以外に、これまで記載の無い奇妙な移動様式をとる細胞の存在に気付いた。これらの細胞は皮質形成過程後期(マウスの妊娠15日目以降)に認められ、最大で120 $\mu$ m/時間という非常に速い速度で、移動方向をランダムに転換させながら皮質内へ移動する。我々は、この移動様式を不軌道性移動(erratic migration)と名付けた。様々な細胞系譜解析から、我々は、この不軌道性移動細胞は最終的には大脳皮質アストロサイトへ分化することを明らかにした。本年度は、不軌道性移動細胞は出生前の比較的短い期間に脳室帯を離れ、皮質内へと移動すること、出生後の脳室帯に由来するグリアは不軌道性移動を伴わず、白質内の線維性アストロサイトやオリゴデンドロサイトに分化すること、不軌道性移動細胞は皮質に向かう途中で血管を足場として移動することを

観察し、これらの統計的な解析を行った。

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

## 脳神経系におけるPIK3C3の発現解析

稲熊 裕、伊東秀記、岩本郁子、田畑秀典、永田浩一

Phosphoinositide 3-kinase Class III (PIK3C3)は小胞輸送あるいはオートファジーや栄養状態のセンシングの制御因子として働く。今回、私達はPIK3C3に対する特異抗体を作製しマウス脳の発達過程におけるPIK3C3の発現について形態学的解析を行ったので報告する。ウェスタン・ブロット解析において、PIK3C3は胎生中期に高い発現を示し、胎生後期から生後にかけて徐々に減少した。胎生16日目のマウス脳の免疫組織化学的解析においては皮質神経細胞の軸索に強い発現が認められた。海馬神経細胞の初代培養3日目(div)において、PIK3C3は細胞体、核、軸索ならびに神経突起に発現が認められた。また、21 divにおいては、点状の発現も観察され、一部はシナプスのマーカーであるシナプトフィジンと共局在した。今回得られた結果は、PIK3C3が皮質形成期中枢神経系で発現することを示し、また、神経発達のために生理的な役割を果たしていることを示唆している。

## マウス海馬歯状回の生後発達における低分子量Gタンパク質の機能解析

伊東秀記、森下理香、永田浩一

低分子量Gタンパク質は、細胞内のアクチン細胞骨格を制御し、神経細胞の突起伸長、樹状突起スパインの形成、大脳皮質神経細胞の移動に関わることが知られている。また、X連鎖性知的障害の病因候補分子として、低分子量Gタンパク質の活性制御因子やエフェクターなどが多数同定されている。今年度は、私共が確立した生後マウスを用いたエレクトロポレーションによる遺伝子導入法により、マウス海馬歯状回の生後発達における低分子量Gタンパク質の機能解析を行った。低分子量Gタンパク質の一つであるRacにはRac1、Rac2、Rac3の3種類の分子が存在し、これらのうち、Rac1とRac3は大脳皮質神経細胞の発達において重要な役割を果たしていることが知られている。生後0-1日マウスの脳室内にGFP発現ベクターとRac1、Rac3の発現抑制ベクターを注入しエレクトロポレーションを行い、飼育を継続し21日後に歯状回におけるGFP発現細胞の分布を観察した。その結果、Rac1およびRac3の発現抑制により、歯状回顆粒細胞層に分布する細胞が減少し、歯状回/歯状回門の境界や歯状回門に分布する細胞が増加していた。他の低分子量Gタンパク質であるCdc42の

発現抑制による新生歯状回神経細胞の移動障害は見られなかった。今後、マウス海馬歯状回の生後発達におけるRac1およびRac3の機能について、詳細な解析を進めていく予定である。

## Gαi2遺伝子の発達期における大脳皮質形成への関与と発達障害

水野 誠、根岸 豊<sup>1</sup>、齋藤伸治<sup>1</sup>、永田浩一

神経系では、多くの神経伝達物質やホルモンなどが細胞機能を調節しているが、この調節機能の多くは、細胞内のGTP結合タンパク質 (Gタンパク質) を介した経路で行われている。Gタンパク質は、大別すると、三量体Gタンパク質と低分子量Gタンパク質の2つがある。三量体Gタンパク質は、α、β、γのヘテロ複合体でαサブユニットがGTPase活性を持っている。αサブユニットは、機能等により4つ (αs、αi、αq、α12) に分けられ、Gαiの作用は、アデニル酸シクラーゼの抑制などである。発達遅滞が見られる女兒において、GNAI2 (Gαi2の遺伝子) の*de novo*のnonsynonymous変異が認められた。そこで、大脳皮質形成過程に対するGαi2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標的遺伝子発現のノックダウンとレスキュー実験を行った。Gαi2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延した。これにRNAi抵抗型の野生型Gαi2を発現させると移動障害は回復したが、変異型Gαi2では回復しなかった。次に、発達後の行動解析を行った。自発運動量は変化が認められなかったが、社会性行動に変化を示し、シャトル回避学習が障害されていた。以上の結果から、Gαi2が大脳皮質形成過程の細胞移動および成長後の学習機能において、重要な役割を持つ可能性があることを見いだした。

<sup>1</sup>名古屋市大・医

## 脳内炎症誘発性の認知情動変化に対するプロスタグランジンの関与

水野 誠、永田浩一

プロスタグランジンは痛みや炎症など多くのストレスシグナルに関与する重要な因子である。様々な神経変性疾患のみならず、認知機能障害でも脳内炎症プロセスがその認知行動異常に関与することが示唆されている。そこで、発達段階において脳内で誘導されたプロスタグランジンが認知や情動にどのように影響を与えているのかの検討を行っている。プロスタグランジンを誘発するためにリポポリ多糖 (LPS) (100 μg/kg) を妊娠マウス(妊娠

14、15日)へ投与した後、仔マウスを使用する。誕生後に成熟になるまで飼育し、実験に使用した。プロスタグランジンE2受容体阻害剤をLPSと同時に投与した場合、LPS単独で投与した時に見られる行動異常(社会性行動、認知行動)が変化するのかの解析を行った。その結果、プロスタグランジンE2受容体阻害剤をLPSと同時に投与し、その仔の行動解析を行ったところ、社会性行動異常と認知機能障害が改善していた。このことから、LPSによって生じる行動異常はプロスタグランジンE2受容体シグナルを介していることが示唆された。

## 自閉性障害・知的障害原因遺伝子RBFOX1/A2BP1の機能解析

浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典、岩本郁子、森下理香、西條琢磨<sup>1</sup>、靱山俊彦<sup>1</sup>、永田浩一

RBFOX1/A2BP1は、スプライス制御因子であり、神経組織の分化、発達において必須の役割を担う。実際、RBFOX1遺伝子の欠失や重複が、自閉性障害、知的障害、てんかん等の発達障害の原因となる。しかしRBFOX1の機能不全が発達障害の病態を形成するメカニズムについては不明である。私共は発達期の大脳皮質形成過程におけるRBFOX1の機能を解析している。今年度は、発達期から成熟期にかけての神経細胞の形態解析を行うと共に、移動障害の実態を詳細に解析するために共焦点顕微鏡ライブイメージングを行った。子宮内胎仔脳遺伝子導入法によりRBFOX1を発現抑制した脳切片のライブイメージングを行い、幹細胞から分裂した新生ニューロンが中間帯から皮質板へと移動し、皮質内を脳表面へと移動する様子を観察した。その結果、RBFOX1の機能が阻害された大脳皮質神経細胞では、1) 中間帯から皮質板へ移行できない、2) 皮質板へ移行できた場合でも移動速度が遅れる、という表現型が観察された。時空間的な移動様式の解析から、細胞の移動機構の1つである中心体による核の引き上げの障害が推測された。実際、移動中の神経細胞の核と中心体の距離を測定したところ、RBFOX1の発現抑制でこの距離が異常に長くなっていた。またRBFOX1を発現抑制した大脳皮質神経細胞では、発達期において樹状突起の分岐が減少し、対側に伸びる軸索の伸長も抑制された。現在、慈恵医科大学との共同研究で興奮性および抑制性シナプスの機能を解析中である。

<sup>1</sup> 慈恵医大・薬理

## 大田原症候群原因遺伝子STXBP1の大脳皮質形成における機能解析

浜田奈々子、伊東秀記、森下理香、岩本郁子、永田浩一

大田原症候群は新生児期に発症する難治性のでんかんで、知的障害を伴う。近年、原因遺伝子の一つとしてSTXBP1が報告された。STXBP1がコードする蛋白質Munc18-1は神経伝達物質放出に関わる分子で、神経伝達物質を内包したシナプス小胞が前シナプスの細胞膜に融合する際にSyntaxin1と共役して、融合と放出を調節している。STXBP1変異は、てんかんに伴わない知的障害患者からも同定されており、変異の種類により、様々な臨床症状を呈すると考えられる。最近、STXBP1変異を有するてんかん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、Munc18-1の大脳皮質形成における機能解明に着手した。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いてMunc18-1の発現抑制を行ったところ、大脳皮質神経細胞の移動障害が観察された。この移動障害は正常型Munc18-1の過剰発現によりレスキューされたが、大田原症候群の原因となる変異体ではレスキューされなかった。また、Munc18-1と共役するSyntaxin1の発現抑制においてもMunc18-1発現抑制の場合と同様の神経細胞移動障害が確認された。現在、大田原症候群の原因となる変異が神経細胞移動・形態に及ぼす影響についてライブイメージなどを用いて解析中である。

## 自閉症関連遺伝子Migfilinの神経細胞移動における重要性

唐澤隆俊、田畑秀典、稲熊 裕、岩本郁子、永田浩一

Migfilinはアクチン結合タンパク質であるFilaminと結合し、細胞形態の調節や細胞接着に関与することがわかっている。最近、共同研究を行なっている名古屋大精神科においてMigfilin遺伝子(FBLIM1)の欠失が自閉症患者で初めて見出された。Filaminが大脳皮質形成期における神経細胞の移動に必要であることが報告されていることから、Migfilinも神経細胞移動に重要である可能性が提起された。本研究では、Migfilinが大脳皮質形成期における神経細胞移動に重要であるか解明するために、子宮内胎仔脳エレクトロポレーションにより神経移動の解析を行った。まず、マウス発達期の脳におけるMigfilinの発現量をウェスタンブロットで解析したところ、胎生17.5日において発現のピークが確認された。胎生14日におけるMigfilinのノックダウンによって神経細胞の移動に障害が起きるか調べたところ、生後2日目の段階で顕著な遅滞が見られた。RNAiベクターと共にRNAi耐性型Migfilinをマウス脳室帯幹細胞に導入すると、神経細胞移動遅滞がレス

キューされることが確認された。このことから、Migfilinがマウス大脳皮質形成時の神経細胞移動に必要であることが示唆される。現在、Migfilinが大脳皮質発生期における神経細胞の形態形成・局在・分化にどのような役割を果たしているかを解析中である。

## 研究業績

### 著書・総説

Ito H, Morishita R, Tabata H, Nagata K : Roles of Rho small GTPases in the tangentially migrating neurons. *Histol Histopathol* 29 : 871-9, 2014.

### 原著論文

Mizutani Y<sup>1</sup>, Iwamoto I, Kanoh H<sup>1</sup>, Seishima M<sup>1</sup>, Nagata K (1Gifu Univ) : Expression of Drebrin, an actin binding protein, in basal cell carcinoma, trichoblastoma and trichoepithelioma. *Histol Histopathol* 29 : 757-66, 2014.

Hashimoto H<sup>1</sup>, Yuasa S<sup>1</sup>, Tabata H, Tohyama S<sup>1</sup>, Hayashiji N<sup>1</sup>, Hattori F<sup>1</sup>, Muraoka N<sup>1</sup>, Egashira T<sup>1</sup>, Okata S<sup>1</sup>, Yae K<sup>1</sup>, Seki T<sup>1</sup>, Nishiyama T<sup>1</sup>, Nakajima K<sup>1</sup>, Sakaue-Sawano A<sup>2</sup>, Miyawaki A<sup>2</sup>, Fukuda K<sup>1</sup> (1Keio Univ, 2RIKEN) : Time-lapse imaging of cell cycle dynamics during development in living cardiomyocyte. *J Mol Cell Cardiol* 72 : 241-9, 2014.

Nishimura YV<sup>1,2</sup>, Shikanai M<sup>1</sup>, Hoshino M<sup>3</sup>, Ohshima T<sup>4</sup>, Nabeshima Y<sup>5</sup>, Mizutani K<sup>2</sup>, Nagata K, Nakajima K<sup>1</sup>, Kawauchi T<sup>1,6</sup> (1Keio Univ, 2Doshisha Univ, 3NCNP, 4Waseda Univ, 5FBRI, 6PRESTO) : Cdk5 and its substrates, Dcx and p27kip1, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons. *Development* 141 : 3540-50, 2014.

Joliot V<sup>1</sup>, Ait-Mohamed O<sup>1</sup>, Battistl V<sup>1</sup>, Pontis J<sup>1</sup>, Philipot O<sup>1</sup>, Robin P<sup>1</sup>, Ito H, Ait-Si-Ali S<sup>1</sup> (1Paris Diderot Univ) : The SWI/SNF subunit/tumor suppressor BAF47/INI1 is essential in cell cycle arrest upon skeletal muscle terminal differentiation. *PLoS One* 9 : e108858, 2014.

Jiang M<sup>1</sup>, Wang Q<sup>1</sup>, Karasawa T, Koo JW<sup>1,2</sup>, Li H<sup>1</sup>, Steyger PS<sup>1</sup> (1Oregon Health Sci Univ, 2Seoul Natl Univ) : Sodium-glucose transporter-2 (SGLT2; SLC5A2) enhances cellular uptake of aminoglycosides. *PLoS One* 9 : e108941, 2014.

Ito H, Morishita R, Iwamoto I, Nagata K : Establishment of an in vivo electroporation method into postnatal newborn neurons in the dentate gyrus. *Hippocampus* 24 :

1449-57, 2014.

- Karasawa T, Lombroso PJ<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Yale Univ) : Disruption of striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) function in neuropsychiatric disorders. *Neurosci Res* 89 : 1-9, 2014.
- Mizuno M, Matsumoto A<sup>1</sup>, Hamada N, Ito H, Miyauchi A<sup>1</sup>, Jimbo EF<sup>1</sup>, Momoi MY<sup>1</sup>, Tabata H, Yamagata T<sup>1</sup>, Nagata K (<sup>1</sup>Jichi Med Univ) : Role of an adaptor protein Lin-7B in brain development: possible involvement in autism spectrum disorders. *JNeurochem* 132 : 61-9, 2015.
- Inaguma Y, Ito H, Hara A<sup>1</sup>, Iwamoto I, Matsumoto A<sup>2</sup>, Yamagata T<sup>2</sup>, Tabata H, Nagata K (<sup>1</sup>Gifu Univ, <sup>2</sup>Jichi Med Univ) : Morphological characterization of mammalian Timeless in the mouse brain development. *Neurosci Res* 92 : 21-8, 2015.
- Kato T<sup>1</sup>, Abe Y<sup>1</sup>, Hirokawa S<sup>1</sup>, Iwakura Y<sup>1</sup>, Mizuno M, Namba H<sup>1</sup>, Nawa H<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Niigata Univ) : Neurobehavioral differences between mice receiving distinct neuregulin variants as neonates; impact on sensitivity to MK-801. *Curr Mol Med* 15 : 222-36, 2015.

## 学会発表

- Inaguma Y, Tabata H, Higashi Y, Hattori M<sup>1</sup>, Nagata K (<sup>1</sup>Nagoya City Univ) : Possible molecular and architectural relationship between brain development and angiogenesis. International Vascular Biology Meeting 2014 (Kyoto) 2014.4.14.
- 稲熊 裕, 浜田奈々子, 田畑秀典, 伊東秀記, 水野 誠, 永田浩一 : SIL1欠損神経細胞の移動に関するライブイメージング解析. 日本実験動物学会総会 (札幌) 2014.5.14.
- 浜田奈々子, 稲熊 裕, 田畑秀典, 西村嘉晃, 伊東秀記, 水野 誠, 大野欽司<sup>1</sup>, 永田浩一 (<sup>1</sup>名古屋大) : SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjögren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. 日本生化学会中部支部例会 (名古屋) 2014.5.24.
- Inaguma Y, Hamada N, Mizuno M, Ito, H, Tabata H, Nagata K : SIL1-HSPA5 chaperone system plays an important role in the developing cerebral cortex. Cortical Development Conference (Crete, Greece) 2014.5.23.
- Tabata H, Sasaki M<sup>1</sup>, Takebayashi H<sup>2</sup>, Ema M<sup>3</sup>, Ikenaka K<sup>4</sup>, Nagata K, Nakajima K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ, <sup>2</sup>Niigata Univ, <sup>3</sup>Shiga Univ of Med Sci, <sup>4</sup>NIPS) : The migration of glial progenitors derived from the cortical ventricular zone. Cortical Development Conference (Crete, Greece) 2014.5.25.
- 松本 歩<sup>1</sup>, 楊 志亮<sup>1</sup>, 中山一大<sup>1</sup>, 神保恵理子<sup>1</sup>, 岩本禎彦<sup>1</sup>, 永田浩一, 山形崇倫<sup>1</sup> (<sup>1</sup>自治医大) : 発達障害患者における時計関連遺伝子の変異解析. 日本小児神経学会学術集会 (浜松) 2014.5.30.
- 永田浩一, 浜田奈々子, 松本 歩<sup>1</sup>, 山形崇倫<sup>1</sup> (<sup>1</sup>自治医大) : 自閉症スペクトラム障害の病態関連遺伝子の機能解析. 日本小児神経学会学術集会シンポジウム “変貌する自閉症スペクトラム障害の医療：病態に立脚した診断から治療へ” (浜松) 2014.5.31.
- Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H : Possible role of A2BP1, an autism-related molecule, in developing cerebral cortex. FENS Forum (Milan, Italy) 2014.7.8.
- Mizuno M, Nagata K : Antipsychotic potential of antioxidative agents in model for schizophrenia. FENS Forum (Milan, Italy) 2014.7.8.
- 稲熊 裕, 浜田奈々子, 永田浩一 : 脳神経系におけるコシヤペロン蛋白質の役割を*in vivo*, *ex vivo*で解析する. 東海実験動物研究会 (名古屋) 2014.8.30.
- Tabata H, Sasaki M<sup>1</sup>, Takebayashi H<sup>2</sup>, Ema M<sup>3</sup>, Ikenaka K<sup>4</sup>, Nagata K, Nakajima K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ, <sup>2</sup>Niigata Univ, <sup>3</sup>Shiga Univ of Med Sci, <sup>4</sup>NIPS) : The unique migratory properties of glial progenitors derived from the cortical ventricular zone. 日本神経科学学会大会 (横浜) 2014.9.12.
- 浜田奈々子, 田畑秀典, 伊東秀記, 永田浩一 : 自閉症・知的障害リスク分子A2BP1の脳皮質形成における機能解明. 日本神経科学学会大会 (横浜) 2014.9.12.
- 西村嘉晃<sup>1,2</sup>, 鹿内弥磨<sup>1</sup>, 星野幹雄<sup>3</sup>, 大島登志男<sup>4</sup>, 鍋島陽一<sup>5</sup>, 水谷健一<sup>2</sup>, 永田浩一, 仲嶋一範<sup>1</sup>, 川内健史<sup>1,6</sup> (<sup>1</sup>慶應大, <sup>2</sup>同志社大, <sup>3</sup>国立精神・神経医療センター, <sup>4</sup>早稲田大, <sup>5</sup>先端医療センター, <sup>6</sup>JST・さきがけ) : Cdk5は移動神経細胞に特異的な“dilation”の形成と核の形態変化を制御する. 日本神経化学学会大会 (奈良) 2014.9.29.
- 永田浩一, 浜田奈々子, 伊東秀記, 田畑秀典 : 自閉症原因遺伝子A2BP1の脳皮質形成における機能解析. 日本神経化学学会大会 (奈良) 2014.10.1.
- 伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子, 永田浩一 : エレクトロポレーション法による生後マウス海馬歯状回における神経新生の解析. 日本神経化学学会大会 (奈良) 2014.10.1.
- 水野 誠, 松本 歩<sup>1</sup>, 浜田奈々子, 山形崇倫<sup>1</sup>, 永田浩一 (<sup>1</sup>自治医大) : 自閉症性障害におけるLin7B遺伝子の関与. 日本神経化学学会大会 (奈良) 2014.9.30
- 伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子, 永田浩一 : 生後発達期のマウス海馬歯状回における神経新生の分子機構. 日本生化学会大会 (京都) 2014.10.16.

浜田奈々子, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一: 自閉症・知的障害原因遺伝子A2BP1の脳皮質形成における機能解析. 日本生化学会大会(京都) 2014.10.16.

永田浩一, 伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子: 発達期におけるマウス海馬神経細胞のイメージング技術開発.

日本臨床分子形態学会学術集会(東京) 2014.10.17.

Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H: Role of A2BP1, a candidate gene for ASD, in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. Neuroscience 2014 (Washington, USA) 2014.11.18.

西村嘉晃<sup>1,2</sup>, 鹿内弥磨<sup>1</sup>, 星野幹雄<sup>3</sup>, 大島登志男<sup>4</sup>, 鍋島陽一<sup>5</sup>, 水谷健一<sup>2</sup>, 永田浩一, 仲嶋一範<sup>1</sup>, 川内健史<sup>1,6</sup> (慶應大, <sup>2</sup>同志社大, <sup>3</sup>国立精神・神経医療センター, <sup>4</sup>早稲田大, <sup>5</sup>先端医療センター, <sup>6</sup>JST・さきがけ): 発生期のマウス大脳皮質においてCdk5とJNKは異なる様式で神経細胞に特徴的な移動パターンを決定する. 日本分子生物学会年会(横浜) 2014.11.26.

Ito H, Morishita R, Iwamoto I, Nagata K: Establishment of an in vivo electroporation method into postnatal newborn neurons in the dentate gyrus. ASCB Annual Meeting (Philadelphia, USA) 2014.12.7.

Tabata H, Sasaki M<sup>1</sup>, Takebayashi H<sup>2</sup>, Ema M<sup>3</sup>, Ikenaka K<sup>4</sup>, Nagata K, Nakajima K<sup>1</sup> (Keio Univ, <sup>2</sup>Niigata Univ, <sup>3</sup>Shiga Univ of Med Sci, <sup>4</sup>NIPS): Unique migration of glia progenitors during the cortical plate development in mice. International Symposium of Neurovascular Wiring (Kyoto) 2015.1.28.

Hamada N, Ito H, Tabata H, Nagata K: Comprehensive approach with an analytical battery to understand pathophysiological role of A2BP1/RBFOX1, a "hub" gene in the ASD gene transcriptome network. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Pathways of Neurodevelopmental Disorders (Tahoe City, USA) 2015.3.18.

## 講演など

永田浩一: 神経発達障害関連分子と皮膚構造・疾患との接点. 平成26年岐阜大学大学院セミナー(岐阜) 2014.5.10.

永田浩一: 発達障害の病態メカニズムの解析-ライブイメージング技術の適用. 平成26年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業「ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明と治療法開発」第一回班会議(東京) 2014.9.12.

田畑秀典: Jag1プロモーターの進化過程における変化とヒト脳巨大化との関連. 平成26年度新学術領域研究「大脳新皮質構築」班会議(京都) 2014.12.20.

田畑秀典, 稲熊裕, 永田浩一: 大脳皮質形成過程における細胞移動と血管網形成との相互作用. 平成26年「血管と神経」班会議(京都) 2015.1.30.

田畑秀典: 子宮内電気穿孔法とライブイメージングを用いた大脳皮質発生機構の解明. 名古屋市立大学大学院医学研究科 第59回分子研セミナー・第22回再生医学分野公開セミナー(名古屋) 2015.2.4.

## その他の研究活動

### 海外活動

永田浩一: Cortical Development Conferenceに出席・発表(ギリシャ共和国)

2014.5.20.~27.

田畑秀典: Cortical Development Conferenceに出席・発表(ギリシャ共和国)

2014.5.20.~27.

永田浩一: 9th FENS Forumに出席・発表(イタリア共和国)

2014.7.4.~11.

水野 誠: 9th FENS Forumに出席・発表(イタリア共和国)

2014.7.4.~11.

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)

2014.11.14.~21.

永田浩一: 米国細胞生物学会年会に出席・発表(アメリカ合衆国)

2014.12.5.~12.

### 学術雑誌顧問委員など

永田浩一: 日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員

### 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)

2014.4.1.~2015.3.31.

永田浩一: 解剖学(藤田保健衛生大学医学部医学科)

2014.4.1.~2015.3.31.

永田浩一: 総合診療内科学(岐阜大学医学部医学科)

2014.4.1.~2015.3.31.

## 6. 病理学部

### 研究の概況

細川 昌則

病理学部では、脳の発達障害の病態解析、成立機構の解明ならびに、その研究成果の治療方法開発への応用を目指し、脳組織が傷害される際に生じる組織や細胞の変化のメカニズムを、人体病理学・実験病理学の観点から、形態学的手法や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ることにより研究している。また、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、中央検査部と連携して行っている。

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23～26年

度の重点研究課題としている「自閉症」と「重度知的障害」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・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26年度も前年度に続き、脳室周囲白質軟化症（PVL）とニーマンピック病C型（NPC）が主な研究対象となり、炎症性サイトカイン、グリア細胞応答をキーワードにした研究が進展した（表1）。各研究成果についてはそれぞれの個別研究の項に詳述した。また、当研究所遺伝学部、コロニー中央病院小児内科、あいち小児保健医療総合センター形成外科と共同でsegmental overgrowth disordersの1症例の診断に寄与した。役割として本症例の真皮、皮下軟部組織から線維芽細胞を単離し、培養細胞検体を作製した。

表1. 主な研究分野とその目的、方法、成果

<p>知的障害のある人に認められる、中枢神経系の急性・慢性神経変性に関する研究</p>	<p><b>【目的】</b> 神経細胞が変性をきたすメカニズムを明らかにし、知的障害の原因となる急性期脳障害、ならびに高齢知的障害者が示す慢性的な中枢神経系の変化を理解する基盤を形成する。</p> <p><b>【方法】</b> 剖検脳組織、脳室周囲白質軟化症（PVL）の動物モデル、ニーマンピック病C型モデル動物（NPC1遺伝子欠損マウス）、慢性神経変性モデル動物（SAMP10マウス）、ならびにこれらのモデル動物由来培養神経／グリア細胞を用い、器官・組織・細胞・分子・遺伝子各レベルの構造・物質・機能変化を探索する。病理組織学、免疫組織・細胞化学、分子細胞生物学、分子遺伝学、行動薬理学などの手法を用いる。</p> <p><b>【平成26年度の成果】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ニーマン・ピック病C型の主要病態の一つが、オリゴデンドロサイト（OL）系譜細胞の異常が惹起する髄鞘形成不全であること明らかにした。</li> <li>・ 全身炎症状態においては、免疫系と脳のインターフェイスに位置する髄膜・脈絡叢のCXCL12陽性細胞、脈絡叢上皮、血管内皮が早期に応答し、多彩なサイトカインを介する細胞間相互作用をアストロサイト突起と行うことによって、免疫応答が脳に伝達されることを明らかにした。</li> <li>・ ミクログリア自律的なLPSによる炎症性サイトカインの産生にモノアシルグリセロールリパーゼ（MAGL）が必須ではないことを明らかにした。</li> <li>・ タモキシフェン投与によりCre依存的にオリゴデンドロサイト（OL）系譜細胞を選択的に脱落させることが可能なマウスを用い、分化・成熟過程にあるOL系譜細胞の変性・脱落による脳の障害過程の解析を行った。</li> <li>・ 後期エンドソーム／リソソームを介した細胞内コレステロール輸送が細胞自律的なオリゴデンドロサイトの分化制御に関与すると共に、それらの異常が髄鞘形成不全の一因である可能性を示した。</li> </ul>
---	---

### 人体病理学の立場からの研究と臨床病理診断業務

（1）中央病院における病理組織診断を中央検査部と連携して行い、コロニーで行われる医療に貢献している。  
（2）中央病院・こぼと学園からの要請で行う病理解剖を中央検査部と協力して行い、解剖所見、最終診断、コメ

ントを医師・医療従事者に提供している。（3）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いる。詳細は本年報「病理組織診断・病理解剖」の項を参照。

## 1年間の動き

### 人事他：

平成26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（稲村研究員は10月1日に着任）、リサーチレジデント1名、日本学術振興会特別研究員（RPD）1名、実験補助員2名で臨んだ。さらに中央病院医師3名を非常勤研究員（兼務）、外部研究機関より共同研究者3名を受け入れた。

### 外部機関との共同研究：

- (1) 関西医科大学共同研究講座・池原進教授、内科学第一講座・稲葉宗夫講師「脳と免疫系の相互作用の仕組み」
- (2) 名古屋大学医学系研究科地域在宅医療学・老年科学・梅垣宏行講師「脳と免疫系の相互作用の仕組み」
- (3) 新潟大学脳研究所・柿田明美教授、鈴鹿医療科学大学・古川絢子助教「ヒトてんかん原性脳組織における酸化損傷タンパク質の網羅的探索」
- (4) 名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学・浅井清文教授「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」
- (5) 京都産業大学総合生命科学部・竹内 実教授「高齢ダウン症者モデルとしての高酸化ストレスマウス」

### 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5件（基盤研究（B）代表1件、基盤研究（C）代表3件、特別研究員奨励費：1件、文部科学省科学研究費補助金1件（新学術領域研究：分担1件）の研究助成を得た。

## グリア細胞の異常が惹起する脳発達異常の病態解析

榎戸 靖、河内 全、岸宗一郎、稲村直子、細川昌則

近年注目される脳発達異常の病因として、「ニューロン-グリア相互作用の異常」が挙げられるが、その具体的なメカニズムは依然明らかでない。本年度は、細胞内コレステロール輸送の異常により発症するニーマン・ピック病C型（NPC）の主要病態の一つが、オリゴデンドロサイト（OL）系譜細胞の異常が惹起する髄鞘形成不全であることを報告した。NPCモデルマウス（NPC1遺伝子欠損マウス）の脳では、OLの分化・成熟が始まる生後10日齢からそれらがほぼ完了する生後3週齢にかけ、顕著な髄鞘形成不全が観察された。さらに、高感度コレステロール

検出プローブである $\theta$ 毒素D4サブユニット-EGFPを用い、OL内にコレステロールの異常蓄積が生じている事を明らかにした。NPC1欠損マウス脳ではOLの分化・成熟シグナルが低下している事から、髄鞘形成不全の原因は単なるコレステロール欠乏ではなく、OL系譜細胞の分化・成熟異常による事が示唆された。上記の結果に加え、これまで極めて困難とされてきたマウスOL前駆細胞（OPC）の純粋初代培養に成功した。これにより、NG2/PDGFR $\alpha$ 陽性OPCからMBP/MOG陽性OLへの分化を*in vitro*で再現する事を可能となる。本手法は、様々な疾患モデルマウスを用いた髄鞘形成/再髄鞘化異常の病態解析をおこなう上で、大きなブレークスルーとなると考えられる。

## 末梢の炎症を脳に伝達する機構としての髄膜・脈絡叢の重要性

島田厚良、石井さなえ<sup>1</sup>

全身の炎症が脳に及ぼす影響を知ることは発達期脳障害の理解につながる。そこで、末梢の炎症に応答し、脳内でサイトカインを産生する細胞と時間経過を明らかにした。成体雄マウスに内毒素LPSを腹腔投与し、1, 4, 24時間後に脾臓と海馬をホモジナイズして、33種のサイトカイン濃度を一斉定量出来るマルチプレックス解析を行い、saline投与1時間後の対照群と比較した。同じ時間経過でマウスを4%PFAにて灌流固定し、脾臓・海馬で検出したサイトカインとその受容体に対する免疫組織染色を行った。脾臓では15種のサイトカインの濃度がLPS投与1, 4時間後に上昇した。海馬では10種のサイトカイン（TNF- $\alpha$ , CCL2, CXCL1, CXCL2, IL-6, CXCL9, LIF, CXCL10, CCL11, G-CSF）がLPS投与後に増加したが、その経時変動パターンは脾臓とは異なった。LPS投与4時間後に、CCL2, CXCL1, CXCL2は、脈絡叢上皮細胞、脈絡叢間質・髄膜間質のCXCL12陽性細胞、脳血管内皮細胞が産生した。受容体であるCCR2, CXCR2はアストロサイトの突起/終末に発現していた。LPS投与4, 24時間後に増加したCXCL10は脈絡叢間質・髄膜間質のCXCL12陽性細胞、脳血管内皮細胞、アストロサイトが、また、CCL11はアストロサイトが産生した。LPS投与24時間後に増加したG-CSFはアストロサイトが広範に産生した。以上より、全身炎症が生じると、免疫系と脳のインターフェイスに位置する髄膜・脈絡叢のCXCL12陽性細胞、脈絡叢上皮、血管内皮が早期に応答し、多彩なサイトカインを介する細胞間相互作用をアストロサイト突起と行うことによって、免疫応答が脳に伝達されると考えられる。これに続くアストロサイトの広範なG-CSF産生は、神経保護的微小環境の形成を示唆している。

<sup>1</sup>日本学術振興会

## 低酸素性虚血性ストレス誘導時のモノアシルグリセロールリパーゼの役割

河内 全、榎戸 靖、細川昌則

ミクログリアにおいてモノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) はLPS依存的に転写が抑制されるが、プロテアソームによる分解から免れて安定化する。MAGLの発現制御を担う転写因子を明らかにする目的で種々の特異的阻害剤で処理した結果、Stat6がMAGLの転写調節を担っていることを明らかにした。更にStat6阻害剤AS1517499で処理した場合はLPS依存的なIL6及びTNF $\alpha$ の転写誘導の亢進が見られた。炎症条件下でNF $\kappa$ B/I $\kappa$ B阻害剤BAY11-7082で処理した場合には、LPSによるMAGLの転写抑制に部分的な回復が見られたことから、定常状態下のStat6依存的なMAGLの転写因子複合体は、LPSで活性化するNF $\kappa$ B複合体の一部の因子を共有することが示唆された。また初代培養ミクログリアでMAGLをsiRNAにより発現阻害した場合や内在性MAGLを有しないBV2細胞にMAGLを発現させた場合にコントロールと比較して炎症性サイトカインの発現誘導に影響が見られなかった。即ちLPS依存的なミクログリア自律的な炎症性サイトカインの産生にはMAGLが必須ではないことが示された。また炎症条件下におけるABHD12 ( $\alpha/\beta$  hydrolase-domain containing 12)の機能を調べるために、虚血状態でのミクログリアの活性化状態を模倣するlipoteichoic acid (LTA) やCoCl<sub>2</sub>を用いてBV2細胞を処理し、ABHD12の機能を阻害した時の低酸素炎症ストレスに関わる種々の分子やシグナル経路について解析を行った。

## 選択的オリゴデンドロサイト系譜細胞変性マウスの病態解析

稲村直子、岸宗一郎、細川昌則、榎戸 靖

分化・成熟過程のオリゴデンドロサイト (OL) 系譜細胞の変性・脱落は様々なヒト疾患の病因となる。例えばペリツェウス・メルツバッハー病のように先天性白質形成不全症を引き起こし、重度の精神・運動発達遅滞をもたらす。しかし、脱髄性疾患や脊髄損傷などの成熟後のOLの変性・脱落・再髄鞘化については多くの研究がなされているのに比べ、分化・成熟過程のOL系譜細胞の変性・脱落がもたらす脳発達異常については、現在あまり解析が進んでいない。私はタモキシフェン投与によりCre依存的にOL系譜細胞を選択的に脱落させることが可能なマウスを用い、分化・成熟過程にあるOL系譜細胞の変性・脱落を試みた。方法としてはこのマウスにOLが活発に髄鞘を形成し始める生後10日目から20日目までタモキシフェンを投与し組換えを誘導することによって、OL系譜細胞

を時期特異的かつ選択的に脱落させた。その後脳切片を作成し、髄鞘を染色するLuxol fast blueやOLのマーカーであるmyelin basic proteinの抗体で染色し、OL脱落による白質形成の影響を調べた。その結果、タモキシフェンを投与したマウスでは投与終了後の脳で脳梁が薄い傾向が観察され、現在更に解析を進めている。

## ニーマンピック病C型におけるオリゴデンドロサイト分化異常の分子病態解析

岸宗一郎、榎戸 靖

ニーマンピック病C型 (NPC) は、後期エンドソーム/リソソーム (LEs/LYs) を介した細胞内コレステロール輸送の異常で生じる劣性遺伝子疾患であり、進行性の神経変性と髄鞘形成不全を特徴とする。これまでNPCの髄鞘形成不全には、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) からオリゴデンドロサイト (OL) への分化異常が関係することが知られるが、そのメカニズムは不明である。こうした中、OLの分化に関係する細胞内シグナル伝達経路の存在が近年明らかになりつつある。以上の背景から、本研究では *in vitro* における細胞内コレステロール輸送異常がOL分化関連細胞内シグナル伝達経路に及ぼす影響を、U18666A (LEs/LYsを介する細胞内コレステロール輸送阻害剤) を用いて解析した。初代培養OPCの分化誘導時にU18666Aを処理することで、細胞内コレステロール蓄積を誘導し、OL分化関連シグナル伝達経路の活性を調べた。その結果、U18666Aがこれらシグナル伝達経路の活性化を抑制することを見出した。以上の結果は、LEs/LYsを介した細胞内コレステロール輸送が細胞自律的なOLの分化制御に関与すると共に、それらの異常が髄鞘形成不全の一因である可能性を示唆している。

## 脳室周囲白質軟化症 (PVL) の発症機構に関する研究

細川昌則、榎戸 靖、島田厚良、河内 全、稲村直子、岸宗一郎、石井さなえ<sup>1</sup>

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は、低出生体重児の周産期において最も頻度の高い脳障害で、脳室周囲の白質病変により、脳性麻痺、知的障害、認知・行動障害、自閉症スペクトラム障害を引き起こす。発症後の治療法は確立していない。現在低出生体重児の頻度は増加し続けており、PVLの診断・治療・予防が重要課題となっている。病理学部では上記の各個別研究の成果を、脳室周囲白質軟化症 (PVL) の発症機構を解明する観点から解釈し、応用を図ることを研究テーマの1つとしている。本年度は、1) これまで極めて困難であったマウスオリゴデンドロ



サイト (OL) の前駆細胞OPCの純粋初代培養に成功した。これにより、OPCからOLへの分化を*in vitro*で再現する事が可能となった。2) 全身炎症が生じると、免疫系と脳のインターフェイスに位置する髄膜・脈絡叢のCXCL12陽性細胞、脈絡叢上皮、血管内皮が、多彩なサイトカインを介する細胞間相互作用をアストロサイト突起と行うことによって、免疫応答が脳に伝達され、これに続きアストロサイトの広範なG-CSF産生により、神経保護的微小環境が形成されると考えられる。3) LPSに依存するミクログリアの炎症性サイトカインの産生にはMAGLが必須ではないことが示された。4) LEs/LYsを介した細胞内コレステロール輸送が細胞自律的なOLの分化制御に関与すると共に、それらの異常が髄鞘形成不全の一因である可能性を示唆された。5) タモキシフェン投与によりCre依存的にOL系譜細胞を選択的に脱落させることが可能なマウスを用い、分化・成熟過程にあるOL系譜細胞の変性・脱落が検討された。

<sup>1</sup> 日本学術振興会

## 研究業績

### 著書・総説

Hasegawa-Ishii S, Inaba M<sup>1</sup>, Li M<sup>1</sup>, Umegaki H<sup>2</sup>, Ikehara S<sup>1</sup>, Shimada A (1Kansai Medical Univ, 2Nagoya Univ) : Dynamics of bone marrow-derived cells relevant to the brain-immune cell-cell interactions under non-inflammatory conditions. *Current Trends in Neurology* 8 : 39-52, 2014.

### 原著論文

Matsuzaka Y<sup>1</sup>, Kishi S, Aoki Y<sup>1</sup>, Komaki H<sup>1</sup>, Oya Y<sup>1</sup>, Takeda S<sup>1</sup>, Hashido K<sup>1</sup> (1National Institute of Neuroscience) : Three novel serum biomarkers, miR-1, miR-133a, and miR-206 for Limb-girdle muscular dystrophy, Facioscapulohumeral muscular dystrophy, and Becker muscular dystrophy. *Environ Health Prev Med* 19 (6) : 452-8, 2014.

Unno K<sup>1</sup>, Yamamoto H<sup>1</sup>, Toda M<sup>1</sup>, Hagiwara S, Iguchi K<sup>1</sup>, Hoshino M<sup>1</sup>, Takabayashi F<sup>1</sup>, Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Hosokawa M, Higuchi K<sup>2</sup>, Mori M<sup>2</sup> (1Univ of Shizuoka, 2Shinshu Univ) : Novel frame-shift mutation in *Slc5a2* encoding SGLT2 in a strain of senescence-accelerated mouse SAMP10. *Biochem Biophys Res Commun* 454 : 89-94, 2014. doi : 10.1016/j.bbrc.2014.10.039

Hasegawa-Ishii S, Inaba M<sup>1</sup>, Li M<sup>1</sup>, Shi M<sup>1</sup>, Umegaki H<sup>2</sup>, Ikehara S<sup>1</sup>, Shimada A (1Kansai Medical Univ, 2Nagoya

Univ) : Increased recruitment of bone marrow-derived cells into the brain associated with altered brain cytokine profile in senescence-accelerated mice. *Brain Structure and Function* (2015). doi : 10.1007/s00429-014-0987-2

Sakura M<sup>1,4</sup>, Chiba Y<sup>2</sup>, Kamiya E<sup>1</sup>, Furukawa A<sup>3</sup>, Kawamura N, Niwa M<sup>1</sup>, Takeuchi M<sup>4</sup>, Enokido Y, Hosokawa M (1Hoyu Co Ltd, 2Kagawa Univ, 3Suzuka Univ Med Sci, 4Kyoto Sangyo Univ) : Differences in the histopathology and cytokine expression pattern between chronological aging and photoaging of hairless mice skin. *Modern Research in Inflammation* 3 : 82-89, 2014.

島田厚良, 石井さなえ : 知的障害および発達障害の病態形成に関与する脳と免疫系の相互作用. 中部大学現代教育学部紀要 第7号, 21-5, 2015.

### 学会発表

岸宗一郎, 河内 全, 細川昌則, 榎戸 靖 : ニーマンピック病C型におけるオリゴデンドロサイト分化関連マイクロRNAの解析. 日本生化学会中部支部例会・シンポジウム (名古屋) 2014.5.24.

Hasegawa-Ishii S, Ikehara S<sup>1</sup>, Inaba M<sup>1</sup>, Li M<sup>1</sup>, Shi M<sup>1</sup>, Takei S<sup>2</sup>, Shimada A (1Kansai Medical Univ, 2Hamamatsu Medical Univ) : Changes in profiles of brain cytokines associated with enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain in senescence-accelerated mice. *PsychoNeuroImmunology Research Society's Annual Scientific Meeting*, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2014.5.31.

石井さなえ, 稲葉宗夫<sup>1</sup>, 武井史郎<sup>2</sup>, 島田厚良 (1関西医科大学, 2浜松医科大学) : 末梢の炎症に反応する脳内サイトカイン受容・産生機構の組織細胞基盤. 日本神経病理学会総会 (東京) 2014.6.7.

古川絢子<sup>1</sup>, 柿田明美<sup>2</sup>, 千葉陽一<sup>3</sup>, 細川昌則, 樋口善博<sup>1</sup>, 高橋 均<sup>2</sup>, 島田厚良 (1鈴鹿医療科学大, 2新潟大, 3香川大) : 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化組織特異的な酸化損傷タンパク質の同定. 日本神経病理学会総会 (東京) 2014.6.7.

島田厚良, 石井さなえ, 稲葉宗夫<sup>1</sup> (1関西医科大学) : SAMマウスの神経変性に先行する脳内サイトカイン環境の炎症性変化. 日本基礎老化学会大会 (大府) 2014.6.27.

石井さなえ, 池原 進<sup>1</sup>, 稲葉宗夫<sup>1</sup>, 李 銘<sup>1</sup>, 石 明<sup>1</sup>, 島田厚良 (1関西医科大学) : SAMマウスにおける骨髄由来細胞の脳へのリクルート亢進に関与する脳内サイトカイン環境の変化. 日本基礎老化学会大会 (大府) 2014.6.26.

岸宗一郎, 河内 全, 細川昌則, 榎戸 靖 : ニーマンピック

ク病C型脳オリゴデンドロサイトにおける分化関連マイクロRNAの解析. 日本神経化学学会大会・日本生物学的精神医学会合同年会(奈良) 2014.9.29.

河内 全: 炎症誘導時のミクログリアにおけるモノアシルグリセロールリパーゼの生理的役割. 日本応用酵素協会研究発表会(大阪) 2014.11.10.

島田厚良、石井さなえ、稲葉宗夫<sup>1</sup>、李 銘<sup>1</sup>、石 明<sup>1</sup>、池原 進<sup>1</sup>(<sup>1</sup>関西医科大): 骨髄由来細胞の脈絡叢を経路とする脳への進入機構とその老化による変容. 日本解剖学会総会・学術集会(神戸) 2015.3.23.

## 講演など

岸宗一郎、榎戸 靖、河内 全、細川昌則: ニーマンピック病C型におけるオリゴデンドロサイト分化関連マイクロRNAの解析. 東海臨床遺伝・代謝懇話会(名古屋) 2014.6.24.

榎戸 靖: 放射線と脳の発達 —DNA修復異常疾患からの知見—. 日本神経化学学会大会・日本生物学的精神医学会合同年会シンポジウム(奈良) 2014.9.30.

榎戸 靖: 基礎生物学からの疾患研究へのアプローチ. [教育講演] 大阪大学理学部主催「理学への招待」(大阪) 2015.1.19.

島田厚良: SAMP10マウスの開発とモデル性検証そして新たな可能性. 日本エスエルシー代理店会議講演会(浜松) 2015.2.7.

榎戸 靖: DNAダメージを介したてんかん病態メカニズムの解明. てんかん治療研究振興財団研究報告会(大阪) 2015.3.6.

## その他の研究活動

### 地域活動

島田厚良: 病理組織診断および病理解剖(中央病院)  
2014.4.1~2015.3.31.

### 学術雑誌顧問委員など

島田厚良: 日本神経病理学会 定期刊行国際学術誌「Neuropathology」Editorial Board Member

島田厚良: 日本基礎老化学会 定期刊行学術誌「基礎老化研究」編集委員

榎戸 靖: 日本生化学会「生化学」誌企画委員

## 海外活動

島田厚良、石井さなえ: PsychoNeuroImmunology Research Society's 21th Annual Scientific Meeting に出席、1演題発表(アメリカ・フィラデルフィア、2013.6.5~8.)

## 教育活動

島田厚良: 神経・臨床心理(島根大学医学部・嘱託講師)  
2014.4.1~2015.3.31.

島田厚良: 知的障害者の生理・病理(中部大学現代教育学部・非常勤講師)  
2014.4.1~2015.3.31.

榎戸 靖: 神経科学(名古屋市立大学医学部医学科)  
2014.4.1~2015.3.31.

榎戸 靖: 生命科学(中京学院大学看護学部看護学科)  
2014.4.1~9.30.

## 7. 機能発達学部

### 研究の概況

中村 みほ

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、高次機能研究室の3室からなりますが、支援機器システム研究室は塚原主任研究員が25年度をもって定年による引退をされ、所属研究員が欠員となっております。また、さらに、26年度9月より鈴木伸治部長が常葉大学教授として異動され退職されました。

新規の研究スタッフ募集は新規部長の着任後に行うという研究所の意向から、現在は機能訓練研究室主任研究員伊東保志、高次機能研究室室長中村みほの2名のみが機能発達学部の所属員となっております。

機能訓練研究室は、鈴木部長が障害者の健康や体力についての研究をされてきました。そのような研究を通し、身体活動をすることによって身体活動を支える心肺機能を高め、日常生活の様々な活動で容易に疲労しない身体を作ることこそが、障害者の社会参加に不可欠であろうとの考えに基づくものと理解しております。26年8月をもって当研究所は退職されましたが、新任の地で継続して研究をされておられることと存じます。

伊東主任研究員は、日常生活に欠かせない身体運動機能の向上および計測・評価に関する研究を行うという研究室の目標のもと、本年度は、昨年度に引き続き、歯科治療行為に対するヒトの急性ストレス反応について分析を行い、意思表示が困難な重度の運動障害をもつ人のための意思表示システムの開発を検討しています。また、近年急増している摂食嚥下障害の評価、さらには予防やリハビリテーションへの応用を目指して、筋音図なる信号を導入して新たな嚥下関連筋の機能評価法の検討を行い、幾つかの有用な知見が得られています。

高次機能研究室は、ウィリアムズ症候群、カブキ症候群などの知的発達に遅れを持つ患者さんのご協力のもと、各疾患の認知特性を検討し、脳の機能との関連の元に病態を明らかにする研究を行ってきました。これらの疾患の病態を解明し、ヒトの脳の機能を探ることは、これらの疾患を持つ患者さんの療育に寄与するのみならず、より高頻度の疾患、例えば自閉症スペクトラムや学習障害などの発達障害の理解とその対応の向上につながると考えております。今年度はウィリアムズ症候群、カブキ症候群について、遺伝学的背景を明らかにしたうえで、認知機能の特性を明らかにすべく検討を加えました。27年度の国際学会での発表、論文発表を予定しております。

また、かつて研究室に在籍したリサーチレジデント村松友佳子の在籍中の症例検討についての論文指導を行い、

受理に至りました。(村松友佳子, 夏目 淳, 中村みほ 脳室周囲白室軟化症の1例における認知および言語能力の検討 脳と発達 in press)

### 一般的欠失をもつウィリアムズ症候群における視空間認知能力のばらつき

中村みほ、時田義人、村松友佳子<sup>1</sup>、水野誠司<sup>2</sup>

ウィリアムズ症候群は7q11.23部分の欠失を原因とする隣接遺伝子症候群である。認知機能のばらつきが大であり、視空間認知機能の障害が強いこと、社会性の認知においてhypersocialとも表現される人懐っこさを認めることなどが特徴とされている。それらの認知特性の原因究明にあたり、従来、非典型的な欠失を持つ患者の症状を、典型的な欠失を持つ患者群のそれと比較し、逸脱している症状の原因を遺伝的特徴の差に求める研究が多くなされている。今回我々は、ウィリアムズ症候群として一般的とされる欠失を持つ患者間においても、視空間認知障害等の臨床症状はばらつきが大変大きいことを示した。すなわち、臨床症状の差を単純に遺伝子の欠失の違いに帰する事には注意を要することが明らかとなった。

<sup>1</sup>名古屋大、<sup>2</sup>中央病院

### KMT2D変異が確認されたカブキ症候群の認知機能

中村みほ、倉橋直子<sup>2</sup>、時田義人、村松友佳子<sup>1</sup>、三宅紀子<sup>3</sup>、松本直通<sup>3</sup>、水野誠司<sup>2</sup>

カブキ症候群の原因遺伝子として、近年KMT2DとKDM6Aが報告され、KMT2Dの変異を認める割合が全体の55~80%をしめ、残りの9~14%がKDM6Aの変異によるとの報告がある。その主要な症状の一つに知的障害を認めるが、遺伝的背景が明らかになった例で認知症状について検討された報告は希少である。今回我々はKMT2Dに変異を持つ7名のカブキ症候群患者について、Kaufmann assessment battery for childrenを用いてその認知能力の検討を行った。認知処理過程下位項目の得意不得意の差が大であり、同時処理過程が継次処理過程に比してより苦手であることが明らかとなった。また、ウィリアムズ症候群に類似する視空間認知障害も認めた。

<sup>1</sup>名古屋大、<sup>2</sup>中央病院、<sup>3</sup>横浜市大

## 筋電図と筋音図を手掛かりとした嚥下関連筋の機能評価

伊東保志、浦田裕介<sup>1</sup>、藤原 周<sup>1</sup>、安林幹翁<sup>2</sup>、久保金弥<sup>3</sup>、赤滝久美<sup>4</sup>、三田勝己<sup>3,5</sup>

摂食嚥下は日常生活に欠かせない身体動作の一つである。本研究は、摂食嚥下に関連する筋の新しい機能評価法の確立を目指すものである。筋機能評価には筋電図がよく用いられるが、近年、筋電図とは異なる側面から筋活動を捉え得る信号として筋音図が注目されている。そこで、本年度は、嚥下反射時の顎二腹筋から導出した筋電図と筋音図の特徴を分析し、筋電図・筋音図による嚥下関連筋機能評価の可能性を探ることとした。実験では、嚥下機能に障害のない健常成人33名を被験者とし、量を規定した硬さの異なる4種類の食品の嚥下運動を行わせ、その際に顎二腹筋の筋電図と筋音図、および咽頭音の計測を行った。分析の結果、筋電図、筋音図ともに、筋活動時間と筋活動量の積に相当するパラメータ (Area) が、飲み込む食品の種類や量によって変化することが明らかとなり、筋電図と筋音図を用いて嚥下反射時の顎二腹筋の活動の変化を捉えられることが示唆された。加えて、筋電図と筋音図のAreaの比が筋の活動効率を反映することが明らかとなり、嚥下機能評価の指標として期待できることが示唆された。

<sup>1</sup>朝日大・歯、<sup>2</sup>中部大・生命科学、<sup>3</sup>星城大・医療技術、<sup>4</sup>大阪電通大、<sup>5</sup>RTC

## 筋電図と筋音図を用いた咀嚼筋の疲労の評価

伊東保志、久保金弥<sup>1</sup>、三田勝己<sup>1,2</sup>

咀嚼は、摂食嚥下の一過程であり、食物を歯で噛み砕くことで消化を助けるものであるが、それ以外にも様々な効果が期待されている。その一つが、脳への影響であり、マウスを使った実験では、爪楊枝を噛むことで海馬歯状回での細胞増殖のストレス誘発性抑制が妨げられることも報告されている。つまり、“噛むこと”が海馬、すなわち、記憶や認知に関連する機能に影響を及ぼすことが期待される。

我々は、最終的には、ヒトにおいて、“噛むこと”が脳にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目指しているが、最初の段階として、“噛む”という行為の程度を規定あるいは評価する方法の検討を行うこととした。具体的には、マウスピースを使った新たな咬合力センサを考案するとともに、咬筋の機能 (疲労耐性) を筋電図や筋音図を手がかりとして計測する方法について検討を行った。現時点での被検者数は3名で、データ数としては十分といえないが、咬筋の持続性随意収縮時に

いて時間経過に伴って両信号の振幅およびスペクトルが推移することは明らかとなった。

<sup>1</sup>星城大・医療技術、<sup>2</sup>RTC

## 研究業績

### 著書・総説

中村みほ：顔認知の発達とその障害。認知神経科学16：55-60, 2014.

### 原著論文

Hirai M<sup>1</sup>, Gunji A<sup>2</sup>, Inoue Y<sup>3</sup>, Kita Y<sup>3</sup>, Hayashi T<sup>3</sup>, Nishimaki K<sup>4</sup>, Nakamura M, Kakigi K<sup>4</sup>, Inagaki M<sup>3</sup> (<sup>1</sup>National Inst Physiol Sci, <sup>2</sup>Yokohama National Univ, <sup>3</sup>National Center Neurol psychol, <sup>4</sup>National Rehab Center Persons Disabil) : Differential electrophysiological responses to biological motion in children and adults with and without autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 8 : 1623-34, 2014.

Satonaka A<sup>1</sup>, Suzuki N, Kawamura M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ) : Aerobic fitness and skewness of frequency distribution of continuously measured heart rate in adults with brain injury. *Eur J Phys Rehabil Med*, 50 : 535-41, 2014.

### その他の印刷物

鈴木伸治：廃用症候群と過用症候群。連載「健康なカラダでLet's Dance!!」。月刊ダンスビュー, 27(7) : 40, 2014.

鈴木伸治：肩・腰・膝 (前篇)。連載「健康なカラダでLet's Dance!!」。月刊ダンスビュー, 27(8) : 56, 2014.

鈴木伸治：肩・腰・膝 (後編)。連載「健康なカラダでLet's Dance!!」。月刊ダンスビュー27(9) : 45, 2014.

### 学会発表

中村みほ, 村松友佳子<sup>1</sup>, 平井真洋<sup>2</sup>, 倉橋直子<sup>3</sup> (<sup>1</sup>名古屋大, <sup>2</sup>自治医大, <sup>3</sup>中央病院) : 視空間認知障害の神経心理学的検査法における小児標準データの作成を目指して。日本小児神経学会 (浜松) 2014.5.28.

Terada K<sup>1</sup>, Satonaka A<sup>2</sup>, Terada Y<sup>3</sup>, Suzuki N (<sup>1</sup>Nagoya College, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Nagoya Keizai Univ) : Training effect of wheelchair dance on aerobic fitness in bedridden individuals with severe cerebral palsy. World Congress of Biomechanics (Boston, USA) 2014.7.7.

Satonaka A<sup>1</sup>, Terada K<sup>2</sup>, Kawamura M<sup>1</sup>, Suzuki N (<sup>1</sup>Nagoya

Univ, <sup>2</sup>Nagoya College) : Effect of Physical Training on Aerobic Fitness and Body Mass Index in Mentally Challenged Teenagers. World Congress of Biomechanics (Boston, USA) 2014.7.8.

Hirokawa M<sup>1</sup>, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Univ of Tsukuba, <sup>2</sup>Japan Sci and Tech Agcy) : Design of Affective Robot-Assisted Activity for Children with Autism Spectrum Disorders. IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication (Edinburgh, UK) 2014.8.27.

廣川暢一<sup>1</sup>, 潘 雅冬<sup>1</sup>, 舟橋 厚, 伊東保志, 鈴木健嗣<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>筑波大, <sup>2</sup>日本科学技術振興機構) : ロボット介在活動における自閉症スペクトラム障がい児の社会的行動計測. 日本ロボット学会学術講演会 (博多) 2014.9.6.

伊東保志, 浦田裕介<sup>1</sup>, 藤原 周<sup>1</sup>, 安林幹翁<sup>2</sup>, 久保金弥<sup>3</sup>, 赤滝久美<sup>4</sup>, 三田勝己<sup>3,5</sup> (<sup>1</sup>朝日大, <sup>2</sup>中部大, <sup>3</sup>星城大, <sup>4</sup>大阪電通大, <sup>5</sup>RTC) : Electromyographic and mechanomyographic activities of digastric muscle during swallowing reflex. ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム2014, (横浜) 2014.9.18.

舟橋 厚, 青木 健<sup>1</sup>, 伊東保志, 鈴木健嗣<sup>2,3</sup> (<sup>1</sup>中部アニマルセラピー協会, <sup>2</sup>筑波大, <sup>3</sup>日本科学技術振興機構) : 動物介在活動中に自閉症スペクトラム障がい児に生起する笑顔の定量的解析—笑顔識別インタフェースを用いて—. 動物介在教育・療法学会学術大会 (京都) 2014.9.20.

Hirokawa M<sup>1</sup>, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Univ of Tsukuba, <sup>2</sup>Japan Sci and Tech Agcy) : Personal robot-assisted activity for children with spectrum disorders - a comparative study with animal-assisted activity. NEURO 2014, (Bremerhaven) 2014. 9.27.

加藤 篤<sup>1</sup>, 伊東保志, 田中 恵<sup>1</sup>, 鴨狩たまき<sup>1</sup>, 松井かおる<sup>1</sup>, 橋本広季<sup>1</sup>, 石黒 光<sup>1</sup> (<sup>1</sup>中央病院歯科) : 重症心身障害者における歯科治療のストレス評価の試み〜筋電図・筋音図・唾液αアミラーゼ活性値を用いて〜, 日本障害者歯科学会学術大会, (仙台) 2014.11.14.

## 講演など

中村みほ : 一宮保健所 慢性疾患児地域支援事業 (講演会) 「(慢性疾患児・長期療養児・発達障がい児らの) きょうだい達の心の健康〜みんなの健やかな育ちをめざして〜」 (一宮市) 2014.9.9.

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) 2014.6.13., 2014.12.12., 2015.2.13.

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. (岡崎市) 2014.10.16., 2015.3.19.

中村みほ : 子供の保健 (名古屋学芸大学ヒューマンケア学部) 2014.6.5., 2014.6.20.

中村みほ : 子供の病気 I (名古屋学芸大学ヒューマンケア学部) 2014.12.15., 2014.12.18.

伊東保志 : 愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所 県民講座「摂食嚥下のメカニズムとその評価について」 (名古屋) 2015.2.14.

## その他の研究活動

### 地域活動

中村みほ : 中央病院 小児神経科言語発達外来  
2014.4.1.~2015.3.31.

### 教育活動

中村みほ : 小児系疾病論 (愛知県立大学看護学部)  
2014.10.1.~2015.3.31.

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)  
2014.10.1.~2015.3.31.

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)  
2014.10.1.~2015.3.31.

伊東保志 : 計測工学 (中部大学生命健康科学部)  
2014.10.1.~2015.3.31.

## 8. 教育・福祉学部

### 研究の概況

舟橋 厚

2011年3月11日に発生した東日本大震災から4年以上経過しました。報道によると福島原発の放射能汚染は「コントロールできている（アンダー・コントロール）」そうですが、本当に順調に原発の放射能汚染の封じ込めは進んでいるのでしょうか？最近、原発の周辺でこの数か月前までの放射能レベルに比較して1000倍以上の放射能を観測する箇所が複数見つかり、どうやら、中性子線も出ているようで、建屋の地中に放置されている核燃料デブリが新たな反応段階にある可能性が指摘され、最悪のシナリオであるメルト・アウトも現実味を帯びてきています。改めて原子力を人間が制御することの困難さを痛感する昨今です。ただ、震災後の4年間、人と人との「こころの絆」の大切さを深くこころに刻むとともに、震災からの復興にボランティア等として具体的なアクションを起こした方も沢山いらっしまったことと思います。この時期だからこそ「人の心のありかた」を扱う教育福祉学部が「人として生きる価値」や「生きる意味」を多くの人々とともに考え、「生きがいや幸せ」を探す努力（研究）にリーダーシップを発揮する必要があると考えます。

心身の発達に障害のある方々が乳児期から高齢期にわたり、自らの個性を守り、育み、活かして、地域社会で家族や支援者の皆さんとともにADL（日常生活動作）やQOL（生活の質）を高め、生きがい（自己実現）のある人生を地域社会で創造するためには自然科学や人文・社会科学など、多くの学問分野を総動員することが必要です。科学的な研究姿勢とパーソン・センタード・ケアの両者を「療育科学」としてアウフヘーベン（止揚）することが心身に発達障害のある人々の人生に直接貢献することであり、教育福祉学部の重要な責務であると考えます。そこで、調査法、心理検査法、観察法、面接法などの行動科学的研究手法を駆使し、1）心身の発達に障害のある人の発達・学習支援に関する研究、2）これらの人々が主体的に地域住民と協力し合い、安心して社会参加し、人として尊敬されて生活するための社会的、教育的、心理的および福祉の支援に関する研究、3）コロニー内外において、療育支援者（施設や地域社会の療育担当職員やご家族など）の療育方法や上記の行動科学的研究手法に関する学術的支援、などを行うことを教育・福祉学部の基本研究戦略としました。

今年度は、室長1名（舟橋）、研究員2名（長谷川、竹澤）、リサーチレジデント1名（田村）の研究活動の一部を兼任部長の鈴木が年度の前半、数か月間支援する形で研究を行いました。

### 各研究室の研究活動

以下に各研究室の本年度の研究概要を述べますので、ご意見、ご要望などをいただけましたら、幸いです。

#### 発達教育研究室：

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んでいます。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ています。

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んでいます。

#### 共生福祉研究室：

障害のある人および家族が地域で安心して生活するために地域社会に足りないものはなんですか？日常の療育現場で重度知的障害や重度自閉症のある方が起こす“行動”は障害のない一般の方々からは“問題行動”と安易に誤認識されることが多いのは残念なことです。この“問題行動”を「のっぴきならない本人の心の叫び（情動の生起）」と考え、“問題行動”の背景にある心と脳の間関係を謎解きすることが大切です。

快情動場理論の実証のため、ここ数年間にわたり、動物介在療法を目指した動物介在活動を題材とした縦断的研究を実施しASD児および定型発達児に対する測定から得た定量的データを詳細に解析する作業に没頭しました。そして笑顔の量的変化と問題行動減少やコミュニケーション行動の促進との関連性についての結果を国際誌に投稿し、また関連するデータの一部を国内誌で公開しました。また、ロボット介在療法を目指した基礎的な研究としてASD児の意思や快感情に調和してロボットがアドリブで相互作用できるロボットシステムを開発しました。このシステムを使い「ASD児一人ひとりに寄り添う人型小型ロボットによる動物介在活動」中の定量測定で得たデータを解析し、結果をイギリスで開催された国際ロボット学会等で発表しました。さらに、ASD児の共感性発達を解析するため「他者とのアイコンタクト」の指標に「face-to-face 行動」を取り上げ、「face-to-face 行動」と笑顔のロボット介在活動中の同期生起（同期性）を解析し、結果の一部を学会発表および国際誌に発表しました。これらの研究は筑波大学大学院情報工学科人工知能研究室および中部アニマルセラピー協会との共同研究です。

この他、名古屋大学障害児（者）医療学寄附講座やコロニー中央病院等と共同で行っている、発達に障害のある人への医療提供体制充実に関する研究、春日台職業訓練校や機能発達学部等と連携した訓練生の体力研究、知的障害のある人の認知症に関する研究、等にも引き続き

取り組みました。また、県障害福祉課による重症心身障害児者実態調査について、アドバイザーの役割を担いました。さらに、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。

## 障害のある方々の息遣いを感じられる研究をめざして

教育・福祉学部は、心身の発達にどのような障害がある方に対しても、研究をする側・される側がお互いに人として尊重し合い、「ぬくもり」を感じながら、思いやりの精神を大切にして研究を推進しています。障害のある方の意志や主体性、本人の生きがい、自己実現などに本来に役に立つ療育科学としての研究を目指しています。

そのためには実験室的研究のみならず、療育の現場で障害のある方々の息遣いを感じながらのフィールド研究も大切です。

こうしたアプローチにより普段は見落としがちな微細な、しかし重要な特性や現象にも気づくことができると考えます。なぜならば、心身の発達に障害のある人々が現実に生活している姿から、真実を学ぼうとする姿勢はものごとを科学的に追究する科学者として根本的に必要な研究態度だと考えるからです。

教育・福祉学部が本年度中、研究の推進のために連携した諸施設等はコロニー中央病院、コロニー養楽荘、コロニーこばと学園、春日台特別支援学校、春日台職業訓練校、コロニー運用部、県障害福祉課などです。

## 自閉症スペクトラム障害 (ASD) のある幼児の養育者を対象としたペアレントトレーニングの効果<sup>2</sup>

竹澤大史、成瀬朋子<sup>1</sup>、鈴木希和子<sup>1</sup>、吉川 徹<sup>2</sup>、吉村育子<sup>2</sup>

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19名 (M:F=16:3, CA:5歳2か月±11か月, DQ:83.07±21.31) の養育者18名 (M:F=0:18, 38.56±6.45歳)。期間は平成25年7月から26年12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9回実施した。プログラムの前後にABAの知識テスト (KBPAC)、育児ストレス尺度 (PSI)、抑うつ尺度 (BDI-II) を実施し、測定結果の変化を調べた。

実施後、KBPACの正答数が有意に上昇した ( $t=5.04$ ,

$p<0.01$ )。また、PSIの総得点及び下位尺度 (親の側面) 得点が有意に低下 (それぞれ、 $t=1.91$ ,  $p<0.05$ ;  $t=1.90$ ,  $p<0.05$ ) するとともに、BDI-IIの総得点及び下位尺度 (認知) 得点が有意に低下した (それぞれ、 $t=2.30$ ,  $p<0.05$ ;  $t=2.34$ ,  $p<0.05$ )。

養育者がABAに関する知識やスキルを習得することによって、自身の養育についての考え方や行動に影響を与え、抑うつ感や育児ストレスの軽減につながる可能性が示唆された。

<sup>1</sup>中央病院ハビリテーション室、<sup>2</sup>中央病院児童精神科

## ロボット介在活動中の自閉症児に生起するロボットへの笑顔とアイコンタクト (face to face) の同期に関する定量的解析

舟橋 厚、廣川暢一<sup>1</sup>、伊東保志<sup>2</sup>、高野裕司<sup>3</sup>、Yadong Pan<sup>3</sup>、鈴木健嗣<sup>4,5</sup>

自閉症スペクトラム障害のある子ども (ASD児) 5名とコントロール児4名に対してロボット介在活動 (RAA) を個別で実施した。RAAは1セッション15分程度の時間、動物介在活動 (AAA) 後のポストセッションを利用して実施した。RAA中の各被験児の行動は1) フィールドビデオと、2) ロボットの頭部に搭載されたアイカメラビデオで同時に録画記録した。

フィールドビデオで撮影された各被験児の笑顔、ポジティブな社会的行動、そしてネガティブな社会的行動はDartFish行動解析ソフトを用いて解析を行った。次にロボットアイカメラに録画された映像から、各被験者が自発的にロボットに対してアイコンタクトをしたかどうかを知る1つの指標として、被験児がロボットの顔部分を見たかどうかをface to face行動として定義し、face to faceの生起箇所と生起持続時間を自動計測プログラムにより解析した。セッション中の笑顔量の比較でASD児の笑顔量とコントロール児の笑顔量の間には統計的有意差は認められなかった (マン・ホイットニーのU検定)。このことはASD児がRAA中は一般児と同等の笑顔を生起させることを示唆している。さらに、笑顔とface to faceの同期生起を解析したところ、コントロール群では笑顔とface to faceが同期して生起する場合がかなり多かったが、ASD児では笑顔とface to faceの生起が同期せず、両者の生起が時間的にずれる場合が多くコントロール群とASD群の間の笑顔とface to face行動の同期生起量 (秒) には、5%水準の有意差があることが確認された。 (マン・ホイットニーのU検定、 $p<0.05$ )

<sup>1</sup>筑波大・システム情報、<sup>2</sup>機能発達、<sup>3</sup>筑波大院・システム情報工学、<sup>4</sup>筑波大・サイバニクス研究センター、<sup>5</sup>日本科学技術振興機構

## ロボット介在活動中の自閉症スペクトラム障がいを持つ児童の笑顔表出および対面行動の自動計測

廣川暢一<sup>1</sup>、舟橋 厚、伊東保志<sup>2</sup>、高野裕士<sup>1</sup>、潘 雅冬<sup>1</sup>、鈴木健嗣<sup>3,4</sup>

自閉症スペクトラム障がいを持つ児童（ASD児）のための療育における介入効果の評価方法として、表情表出や注視行動など被験児の社会的行動のビデオ映像を評価者が目視で分析する手法が一般的である。しかしながら、この手法には評定者の主観性や分析に掛かる労力、および複数の評定者間での一貫性といった問題がある。この問題に対し、装着型表情計測デバイスおよび小型の人型ロボット（NAO, Aldebaran Robotics社製）を用いてASD児の表情表出（特に笑顔）とロボットの顔を見る行動（対面行動）を自動的かつ同時に計測する手法を提案した。ASD児17名、普通児14名に対してロボット介在活動（Robot-assisted activity, RAA）を個別実施し、提案した自動計測手法を用いてRAA中の被験児の笑顔と対面行動を計測する実験を行った。実験はコロニー発達障害研究所にあるプレイルーム内のサークル（9.6㎡）で行った。サークル内には被験児、ロボットおよび保護者が入り、セラピストの緩やかな支援のもとでASD児がロボットと自由にインタラクションを行った。表情計測デバイスを用いて表情筋活動を計測できたASD児10名の第一回目のセッションについて解析を行った結果、10名中7名の笑顔に関して、自動計測と評定者による判定の結果が70%以上の一致率を示した（今回の報告はASD児のみの解析である）。また、笑顔とロボットの顔を見る対面行動の同期を解析したところ、全体的にはASD児は笑顔と対面行動の同期が少ないという従来の知見と同様の結果が得られたが、ASD児の数名については同期率が期待値よりも多い（または少ない）傾向が確認された。これらの結果から本自動計測手法により解析にかかる時間と労力が大幅に低減でき、かつ、個々のASD児の行動の諸相を定量的に把握する有効な手段であることが示唆された。

<sup>1</sup>筑波大院・システム情報工学、<sup>2</sup>機能発達、<sup>3</sup>筑波大・サイバニクス研究センター、<sup>4</sup>日本科学技術振興機構

## 障害児（者）医療臨床実習による医学生の変化—計画的行動理論の観点から—

長谷川桜子、熊谷享子<sup>1</sup>、三浦清邦<sup>2</sup>

「障害のある人は必要な医療の提供を拒否される傾向が障害のない人の3倍近い」とした世界健康調査を受け、WHO（2011）は、今後の方向性として、保健医療の専門家教育に障害関連の情報を含める必要があると発表した。しかし現状では、心身の発達に障害のある児・者（障害

児（者））に関する医療教育を全員に行っている機関は限られている。また、それが将来の診療行動の生起に寄与するかは検証されていない。本研究では、意図的行動の生起を説明・予測する理論として知られている『計画的行動理論』を用いて、医学生が障害児（者）医療の場における臨床実習を受けることで、障害児（者）を分け隔てなく診療する行動の生起可能性が高まるのか検討した。

医学科5年生を対象として、見学、講義、患児および保護者との面談等で構成した1日間の実習の前後それぞれに、計画的行動理論に基づき作成した障害児（者）を分け隔てなく診療する行動に関する質問紙を実施した。8か月間に実習に参加した74名のうち、無回答項目があった者等を除く57名について7段階評定の回答を点数化し、行動の生起を説明・予測する4要素（意図、態度、主観的規範、コントロール感）について前後の点数を比較した。結果、4要素の点数はいずれも、実習後に統計的に有意に上昇していた。この結果は実習によって障害児（者）を分け隔てなく診療する行動の生起可能性が高まったことを示すものであり、医学生全員がこれを経験することは、インクルーシブな医療環境の構築に有効と考えられた。

<sup>1</sup>大阪千代田短大、<sup>2</sup>名古屋大院・障害児（者）医療学寄附講座

## 自閉症スペクトラム障害（ASD）のある児童の情報伝達場面における発話分析

田村綾葉、常深浩平<sup>1</sup>、小川詩乃<sup>2</sup>、吉川左紀子<sup>3</sup>、正高信男<sup>4</sup>

本研究では、知的障害を伴わないASD児16名（M:F=15:1、平均年齢：10歳7か月±1歳1か月、FIQ:108.2±12.8）を対象に、複数の図形の中から特定の図形を選択できるように他者にヒントを出す課題を実施し、発話内容の分析によってASD児の言語コミュニケーションの特徴を探索的に調べた。児童の発話を「説明（ヒントとなる発話）」、「応答（聞き手の発話に答える発話）」、「その他」の3つに分類した後、「説明」と「その他」の内容をさらに細かく検討した。その結果、「説明」では図形の形状をそのまま描写するよりも何かに見立てた内容が多く、「その他」では言いよどみや独り言のような発話（Private Speech; PS）が多くみられた。また、言語コミュニケーションを支える認知能力のひとつである社会的視点取得の能力を測定し、発話との関連を検討した。その結果、社会的視点取得能力の高低によって全体の発話数に差はないものの、高群において「説明」の発話数が少なかったことから、高群の方が効率よく聞き手に情報を伝達できていたといえる。さらに、高群では「その他」の中で特にPSの発話数が多いことがわかった。先行研究において、PSの調整によって他者に伝えるメッセージの正確性が向上す



ることが示されており (San Martin, Montero, Isabel Navarro, & Biglia, 2014)、ASD児の言語コミュニケーションにおいてもPSに着目することが有効である可能性が示唆された。

<sup>1</sup>いわき短大、<sup>2</sup>京都大院・人環、<sup>3</sup>京都大・こころの未来研究センター、<sup>4</sup>京都大・霊長(類)研

## 研究業績

### 著書・総説

竹澤大史, 小松登則<sup>1</sup>, 万年育子<sup>2</sup> (<sup>1</sup>中央病院, <sup>2</sup>海部児童・障害者相談センター): 知的障害児入所施設における短期入所支援. 実践障害児教育2014年7月号: 23-6, 2014.

長谷川桜子: 知的障害者における認知症. 発達障害研究 36: 139-47, 2014.

長谷川桜子: 知能発達の障害とその支援. 特別支援児の心理学【新版】—理解と支援—, 梅谷忠勇・生川善雄・堅田明義(編著)(北大路書房), pp177-84, 2015.

### 原著論文

三浦清邦<sup>1</sup>, 松葉佐正<sup>2</sup>, 長谷川桜子, 小島勢二<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名古屋大, <sup>2</sup>熊本大): 医学部学生に対する重症心身障害児(者)医療教育の現状. 日本小児科学会雑誌 118: 952-7, 2014.

熊谷享子<sup>1</sup>, 長谷川桜子 (<sup>1</sup>大阪千代田短大) 保育士養成校学生への「障害児保育」の教育効果に関する検討—将来的行動予測に関する質問紙を用いて—. 大阪千代田短期大学紀要 43: 59-68, 2014.

竹澤大史, 幸 順子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名古屋女子大): 強度行動障害を示す児童と家族を対象とした知的障害児施設における有期限の入所支援—モデルケースの実践を通して—. 名古屋女子大学紀要(人文・社会編) 61: 223-36, 2015.

### その他の印刷物

塩田 心<sup>1</sup>, 竹澤大史 (<sup>1</sup>運用部療育支援課): ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響2—KBPAACの結果から見る知識の変化—. 日本行動分析学会第32回年次大会発表論文集, 108, 2014.

Hirokawa M<sup>1</sup>, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K<sup>1, 2</sup> (<sup>1</sup>Univ of Tsukuba, <sup>2</sup>Japan Sci and Tech Agcy): Design of affective robot-assisted activity for children with autism spectrum disorders. The 23rd IEEE International Symposium on

Robot and Human Interactive Communication, 365-70, 2014.

竹澤大史, 塩田 心<sup>1</sup>, 玉井一男<sup>1</sup> (<sup>1</sup>運用部療育支援課): 発達障害児の保育における研修プログラムの開発(4). 日本心理学会第78回大会発表論文集, 463, 2014.

塩田 心<sup>1</sup>, 竹澤大史 (<sup>1</sup>運用部療育支援課): 応用行動分析学の知識が保育士の効力感、ストレス、スキルに及ぼす影響. 日本心理学会第78回大会発表論文集, 465, 2014.

小倉正義<sup>1</sup>, 綾木香名子<sup>2</sup>, 原口英之<sup>3</sup>, 加藤 香<sup>4</sup>, 安達潤<sup>5</sup>, 吉川 徹<sup>6</sup>, 竹澤大史, 井上雅彦<sup>2</sup> (<sup>1</sup>鳴門教育大, <sup>2</sup>鳥取大, <sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>4</sup>愛知県自閉症協会, <sup>5</sup>北海道教育大学旭川校, <sup>6</sup>中央病院):ペアレント・メンター活動における実態とメンターの意識(1)—動機, 援助者利得, 負担感に着目した実態調査—. 第55回日本児童青年精神医学会総会抄録集, 240, 2014.

綾木香名子<sup>1</sup>, 原口英之<sup>2</sup>, 小倉正義<sup>3</sup>, 加藤 香<sup>4</sup>, 安達潤<sup>5</sup>, 吉川 徹<sup>6</sup>, 竹澤大史, 井上雅彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>鳥取大, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>3</sup>鳴門教育大, <sup>4</sup>愛知県自閉症協会, <sup>5</sup>北海道教育大学旭川校, <sup>6</sup>中央病院): ペアレント・メンター活動における実態とメンターの意識(2).—援助者利得に関連する要因の検討—. 第55回日本児童青年精神医学会総会抄録集, 241, 2014.

田村綾菜, 伊藤祐康<sup>1</sup>, 小川詩乃<sup>2,3</sup>, 吉川左紀子<sup>2</sup> (<sup>1</sup>国立障害者リハビリテーションセンター, <sup>2</sup>京都大, <sup>3</sup>日本学術振興会): 京都大学こころの未来研究センターにおける「発達障害の学習支援・コミュニケーション支援」プロジェクトの取り組み. 第55回日本児童青年精神医学会総会抄録集, 243, 2014.

田村綾菜: 児童の学習を支える力の育成・支援—「聞く」「話す」について—. 日本教育心理学会第56回総会論文集, 98-9, 2014.

竹澤大史, 幸 順子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>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3. 日本発達心理学会第27回大会発表論文集(CD-ROM), P 5-31, 2015.

幸 順子<sup>1</sup>, 竹澤大史 (<sup>1</sup>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4. 日本発達心理学会第27回大会発表論文集(CD-ROM), P 5-32, 2015.

田村綾菜, 常深浩平<sup>1</sup> (いわき短大): 自閉症スペクトラム児の発話と視点取得能力—図形伝達課題を用いた検討—. 日本発達心理学会第26回大会発表論文集(CD-ROM), P 2-62, 2015.

田村綾菜: 倫理審査の申請書から考えたこと. 日本発達

## 学会発表

三浦清邦<sup>1</sup>, 松葉佐正<sup>2</sup>, 長谷川桜子, 小島勢二<sup>1</sup>, 夏目 淳<sup>1</sup>, 石原尚子<sup>1</sup>, 水野誠司<sup>3</sup>, 丸山幸一<sup>3</sup>, 梅村紋子<sup>3</sup> (1名古屋大, 2熊本大, 3中央病院): 障害児(者)を支える人材の育成(医学部入学早期の実地研修など). 子ども支援シンポジウム『長期入院児の移行を支援する』. 日本小児科学会学術集会(名古屋) 2014.4.13.

舟橋 厚, 青木 健<sup>1</sup>, 廣川暢一<sup>2</sup>, 鈴木健嗣<sup>2,3</sup> (1中部アニマルセラピー協会, 2筑波大, 3日本科学技術振興機構): 自閉症スペクトラム障害児が犬あるいはロボットに初回遭遇した際の笑顔と社会的行動の比較—笑顔識別インタフェイスによる定量的解析と行動評定—. こども環境学会大会(京都) 2014.4.27.

三浦清邦<sup>1</sup>, 吉田 太<sup>2</sup>, 長谷川桜子, 麻生幸三郎<sup>3</sup>, 夏目淳<sup>1</sup>, 石原尚子<sup>1</sup>, 水野誠司<sup>2</sup>, 丸山幸一<sup>2</sup>, 梅村紋子<sup>2</sup>, 小島勢二<sup>1</sup> (1名古屋大, 2中央病院, 3こぼと学園): 重症心身障害児(者)医療の学生教育. 日本プライマリ・ケア連合学会学術大会(岡山) 2014.5.10.

塩田 心<sup>1</sup>, 竹澤大史 (1運用部療育支援課): ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響2-KBPACの結果から見る知識の変化—. 日本行動分析学会年次大会(弘前) 2014.6.29.

三浦清邦<sup>1</sup>, 松葉佐正<sup>2</sup>, 長谷川桜子, 小島勢二<sup>1</sup> (1名古屋大, 2熊本大): 医学部学生教育における重症心身障害児施設でのearly exposure(早期体験学習)実施に関するアンケート調査. 日本医学教育学会大会(和歌山) 2014.7.19.

長谷川桜子, 三浦清邦<sup>1</sup>, 松葉佐正<sup>2</sup> (1名古屋大, 2熊本大): 重症心身障害児施設における早期体験学習の有効性—目的達成度に関する教職員の評価から—. 日本医学教育学会大会(和歌山) 2014.7.19.

長谷川桜子, 熊谷享子<sup>1</sup>, 石原尚子<sup>2,3</sup>, 三浦清邦<sup>3</sup> (1大阪千代田短大, 2藤田保健衛生大, 3名古屋大): 計画的行動理論を用いた障害児(者)医療教育の効果の検討—臨床実習における変化から—. 日本医学教育学会大会(和歌山) 2014.7.19.

舟橋 厚, 青木 健<sup>1</sup>, 廣川暢一<sup>2</sup>, 鈴木健嗣<sup>2,3</sup> (1中部アニマルセラピー協会, 2筑波大, 3日本科学技術振興機構): 動物介在活動中に自閉症スペクトラム障害児に生じる笑顔と社会的行動の関連について—笑顔識別インタフェイスによる定量的解析と行動評定. 日本自閉症スペクトラム学会(京都) 2014.8.23.

廣川暢一<sup>1</sup>, 舟橋 厚, 伊東保志, 鈴木健嗣<sup>1,2</sup> (1筑波大, 2日本科学技術振興機構): 自閉症スペクトラム障がいをもつ児童のためのロボット介在活動—動物介在活

動との比較研究—. 日本自閉症スペクトラム学会(京都) 2014.8.23.

Hirokawa M<sup>1</sup>, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K<sup>1,2</sup> (1Univ of Tsukuba, 2Japan Sci and Tech Agcy): Design of Affective Robot-Assisted Activity for Children with Autism Spectrum Disorders. IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication (Edinburgh, UK) 2014.8.27.

廣川暢一<sup>1</sup>, 潘 雅冬<sup>1</sup>, 舟橋 厚, 伊東保志, 鈴木健嗣<sup>1,2</sup> (1筑波大, 2日本科学技術振興機構): ロボット介在活動における自閉症スペクトラム障がい児の社会的行動計測. 日本ロボット学会学術講演会(博多) 2014.9.6.

竹澤大史, 塩田 心<sup>1</sup>, 玉井一男<sup>1</sup> (1運用部療育支援課): 発達障害児の保育における研修プログラムの開発(4). 日本心理学会大会(京都) 2014.9.12.

塩田 心<sup>1</sup>, 竹澤大史 (1運用部療育支援課): 応用行動分析学の知識が保育士の効力感, ストレス, スキルに及ぼす影響. 日本心理学会大会(京都) 2014.9.12.

Hirokawa M<sup>1</sup>, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K<sup>1,2</sup> (1Univ of Tsukuba, 2Japan Sci and Tech Agcy): Personal robot-assisted activity for children with autism spectrum disorders: a comparative study with animal-assisted activity. 日本神経科学大会(横浜) 2014.9.12.

Funahashi A, Gruebler A<sup>1</sup>, Aoki T<sup>2</sup>, Hirokawa M<sup>3</sup>, Kadone H<sup>3</sup>, Suzuki K<sup>3,4</sup> (1Univ of Essex, 2Chubu Anim Assisted Ther Assoc, 3Univ of Tsukuba, 4Japan Sci and Tech Agcy): The smiles of children with autism spectrum disorder during animal-assisted activities may facilitate their positive social behaviors and decrease negative social behavior—Quantitative analysis with smile-detecting interface. 日本神経科学大会(横浜) 2014.9.13.

舟橋 厚, 青木 健<sup>1</sup>, 伊東保志, 鈴木健嗣<sup>1,2</sup> (1中部アニマルセラピー協会, 2筑波大, 3日本科学技術振興機構): 動物介在活動中に自閉症スペクトラム障がい児に生じる笑顔の定量的解析—笑顔識別インタフェイスを用いて—. 動物介在教育・療法学会学術大会(京都) 2014.9.20.

吉田 太<sup>1</sup>, 丸山幸一<sup>1</sup>, 長谷川桜子, 麻生幸三郎<sup>2</sup>, 三浦清邦<sup>3</sup> (1中央病院, 2こぼと学園, 3名古屋大): コロニー中央病院における初期臨床研修医受け入れの現状と効果の検証. 日本重症心身障害学会学術集会(京都) 2014.9.26.

三浦清邦<sup>1</sup>, 長谷川桜子, 松葉佐正<sup>2</sup> (1名古屋大, 2熊本大): 医師に対する重症心身障害児者医療教育について. シンポジウム『重症心身障害児(者)を支える職種の専門性向上』. 日本重症心身障害学会学術集会(京都) 2014.9.26.

小倉正義<sup>1</sup>, 綾木香名子<sup>2</sup>, 原口英之<sup>3</sup>, 加藤 香<sup>4</sup>, 安達潤<sup>5</sup>, 吉川 徹<sup>6</sup>, 竹澤大史, 井上雅彦<sup>2</sup> (鳴門教育大, <sup>2</sup>鳥取大, <sup>3</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>4</sup>愛知県自閉症協会, <sup>5</sup>北海道教育大学旭川校, <sup>6</sup>中央病院): ペアレント・メンター活動における実態とメンターの意識 (1) - 動機, 援助者利得, 負担感に着目した実態調査-. 日本児童青年精神医学会総会 (浜松) 2014.10.12.

綾木香名子<sup>1</sup>, 原口英之<sup>2</sup>, 小倉正義<sup>3</sup>, 加藤 香<sup>4</sup>, 安達潤<sup>5</sup>, 吉川 徹<sup>6</sup>, 竹澤大史, 井上雅彦<sup>1</sup> (鳥取大, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター, <sup>3</sup>鳴門教育大, <sup>4</sup>愛知県自閉症協会, <sup>5</sup>北海道教育大学旭川校, <sup>6</sup>中央病院): ペアレント・メンター活動における実態とメンターの意識 (2). - 援助者利得に関連する要因の検討-. 日本児童青年精神医学会総会 (浜松) 2014.10.12.

田村綾菜, 伊藤祐康<sup>1</sup>, 小川詩乃<sup>2,3</sup>, 吉川左紀子<sup>2</sup> (国立障害者リハビリテーションセンター, <sup>2</sup>京大, <sup>3</sup>日本学術振興会): 京都大学こころの未来研究センターにおける「発達障害の学習支援・コミュニケーション支援」プロジェクトの取り組み. 日本児童青年精神医学会総会 (浜松) 2014.10.12.

田村綾菜: 児童の学習を支える力の育成・支援-「聞く」「話す」について-. 日本教育心理学会総会 (神戸) 2014.11.8.

田村綾菜, 常深浩平<sup>1</sup> (いわき短大): 自閉症スペクトラム児の発話と視点取得能力-図形伝達課題を用いた検討-. 日本発達心理学会大会 (東京) 2015.3.20.

竹澤大史, 幸 順子<sup>1</sup> (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3-. 日本発達心理学会大会 (東京) 2015.3.21.

幸 順子<sup>1</sup>, 竹澤大史 (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4-. 日本発達心理学会大会 (東京) 2015.3.21.

## 講演など

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援-保育園における支援方法について-. 発達障害児支援検討保育所事業 (津島) 2014.5.13.

舟橋 厚: 「療育に活かす脳科学」平成26年度日本音楽療法学会中国支部学術研究大会講演会 (岡山) 2014.05.24.

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援-保育園における支援方法について-. 発達障害児支援検討保育所事業 (南知多) 2014.6.3.

長谷川桜子: ダウン症児の理解と支援. 愛知県障害児等療育支援事業 療育支援研修会 (東海) 2014.6.4.

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援-保育園における支援方法について-. 発達障害児支援検討保育所事業 (尾張旭) 2014.6.6.

竹澤大史: ABC分析とストラテジーシートの使い方. 発達障害児支援検討保育所事業 (津島) 2014.6.17.

竹澤大史: ABC分析とストラテジーシートの使い方. 発達障害児支援検討保育所事業 (南知多) 2014.6.20.

竹澤大史: ABC分析とストラテジーシートの使い方. 発達障害児支援検討保育所事業 (尾張旭) 2014.7.24.

舟橋 厚: 「知的障害を主とする重複障害児教育の実際」平成26年度愛知県特別支援教育講座講演会 (愛知県東郷町) 2014.07.28.

竹澤大史: 発達障害のある子どもの理解と支援. 豊田高等特別支援学校教員研修 (豊田) 2014.8.26.

田村綾菜, 小川詩乃<sup>1,2</sup> (京都大学大学院医学研究科, <sup>2</sup>日本学術振興会): こころの未来研究センターにおける発達障害児への学習支援実践の紹介. 京都大学こころの未来研究センター「支える人の学びの場 先生のためのこころ塾2014」(京都) 2014.9.7., 2014.11.2.

竹澤大史: 行動障害のある方の特性とその支援方法について. 尾張北部圏域障害福祉サービス従事者スキルアップ研修 (犬山) 2014.10.1.

竹澤大史: 強度行動障害のある方の特性とその支援方法について. 愛知県福祉人材センター強度行動障害支援研修 (名古屋) 2014.11.27.

竹澤大史: 強度行動障害のある方の特性とその支援方法について. 西三河北部障害保健福祉圏域会議 (豊田) 2015.2.3.

## その他の研究活動

### 地域活動

舟橋 厚: 障害児動物介在活動 (ドッグ) の実践研究 (中部アニマルセラピー協会と筑波大学大学院情報工学研究科人工知能研究室との共同研究)

2014.4.~2015.3.

竹澤大史: 北名古屋市保育研究会アドバイザー (北名古屋) 2014.4.~2015.3.

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)

2014.4.~2015.3.

舟橋 厚: 愛知県障害者自立支援協議会オブザーバー委員 (名古屋)

2014.4.~2015.3.

舟橋 厚: 愛知県障害者自立支援協議会地域生活移行推

進部会アドバイザー委員 (名古屋)

2014.4.～2015.3.

舟橋 厚：春日台養護学校 学校評価委員会 評議員 (コロニー)

2014.4.～2015.3.

竹澤大史：春日台養護学校校内支援アドバイザー (コロニー)

2014.4.～2015.3.

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)

2014.5.～2015.3.

竹澤大史：春日井市子育て教室アドバイザー (春日井)

2014.5.～2015.2.

長谷川桜子：愛知県重症心身障害児者の調査に関する検討会議出席 (コロニー)

2014.6.18., 2014.12.25.

竹澤大史：ペアレント・メンター養成講座応用研修インストラクター (大阪)

2014.9.27.～28.

竹澤大史：ペアレント・メンター養成講座ベーシック研修インストラクター (名古屋)

2015.1.24.～25.

竹澤大史：ペアレント・メンター養成講座応用研修インストラクター (名古屋)

2015.3.7.～8.

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)

2015.3.7.

## 教育活動

舟橋 厚：障害者脳生理学 (中部大学生命健康科学部スポーツ保健学科)

2014.4.12.～9.30.

竹澤大史：保育福祉論 (名古屋女子大学短期大学部保育学科)

2014.4.1.～9.20.

## C 病理組織診断・病理解剖

島田厚良

中央病院の外科病理診断および病理解剖は、中央病院中央検査部の島田厚良部長（兼・発達障害研究所病理学部神経病理研究室長）が、病院・研究所連携の一環として担当した。

### 1) 外科病理診断

中央病院における病理組織検査の件数は平成26年4月から平成27年3月までに89件、筋生検の病理診断は4件であった。また、愛知県心身障害者コロニーとあいち小児保健医療総合センターとの間で本年度に取り交わされ

た「病理組織検査診断業務に関する協定書」は平成27年3月より運用が開始され、同月中に8件の診断を行った。組織切片の作製と染色は、こぼと学園検査部の安田将吾と中央病院中央検査部の中田舞が担当し、特殊染色、免疫組織化学的染色は当研究所病理学部の石井さなえ（日本学術振興会特別研究員）が指導した。

### 2) 病理解剖

平成26年4月から平成27年3月までに病理解剖は0件であった。

# Ⅲ 研究企画調整科

中山 敦雄

研究企画調整科は、平成26年度は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2名の事務職員が配属された。

## 企画調整業務

今年度も企画担当は柏井明子と青野幸子が発達障害研究所の事務全般を処理した。

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

文部科学省科学研究費補助金はさらに基金化が進み、柔軟な使用が可能となったが、補助金と助成金の2本立てで、手続きが煩雑になった部分もあった。今年度も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、笠原明子を文部科学省管轄の研究資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。県費による物品の調達システムは、なお不備な点もあるが、事務用品等は比較的安価に納入されるようになった。

庶務・経理業務は益々煩雑化、複雑化、専門化している。柏井、青野は笠原や古川、その他賃金職員の協力を得ながら、研究所運営システムの改善を図ってきた。各種研究支援業務は8月末までは青野、古川と情報機器委員会がシステムの保守をバックアップし、ホームページの充実に努めたが11月より山賀雅彦が担当した。

本年度は中山部長が運用部課長会議のメンバーを務めた。

## 実験用動物管理・運營業務

実験用動物の飼育管理業務は、専任の獣医師不在のまままで臨任の補填も得られず、青井隆行、青川安代、冨田章子の3名が担当し、青井がリーダーシップをとって対応し業務を遂行した。26年度末の飼育頭数は、マウス約3,378頭、ラット80頭、ウサギ4羽となっている。バリア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103件（538頭）、ラット8件（27頭）、ウサギ5件（10羽）を数えた。平成27年3月10日（火）には、動物舎利用者34名が参加して動物慰霊祭を執り行い、研究のために尊い生命を捧げてくれた動物たちに感謝の意を表した。

## 図書室管理・運營業務

図書室の業務は藤吉幾子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、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4万2千冊である。また休養室（所内1階）で保管していた製本雑誌を図書室に移動するとともに調査を行った。これにより、平成23年度から実施してきた図書室所蔵雑誌の総点検が終了した。

情報検索は、インターネットにより国立情報学研究所が提供する「CiNii Articles」、米国医学図書館が提供する「PubMed」等を利用している。また、利用者に対しては、他の図書館・出版社及び書店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 (ScienceDirect)」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160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

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た。

- 1) 研究支援：情報関連機器の保守・運用とヘルプデスク業務及びセキュリティー管理業務を実施。
- 2) 広報支援：①. 県民講座・各種セミナー開催のお知らせをホームページへ掲載すると同時にポスターや抄録を作成・発送。②. 講座等で使用する補助画像（パワーポイント）の作成。
- 3) 所内情報管理：所内では、災害時に備え2台のサーバでの並行運転とバックアップ。
- 4) 情報機器保守運用：所内LAN運用見直しとファイアーウォール再構築による通信環境安定化の実現。Microsoftのサポート終了に伴う旧OS (Server 2003) の移行作業が今後の課題として残っている。

### 放射性同位元素使用施設管理・運營業務

放射性同位元素使用施設の管理は松井ふみ子が担当し、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2014年9月に行った。3) 2015年1月末に松井が講師となり、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。4) 改築に関して原子力規制庁に変更許可申請を行うための準備を開始し、原子力規制庁担当者との事前打ち合わせも始めた。5) 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るが、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購入後26年が経過しており、更新が必要となっている。

研究企画調整業務において本年度も、文部科学省科学研究費補助金の間接経費による事務担当の雇用などで、担当者の業務負担の軽減等の改善が図られたが、なお研究所の運営・管理にかかる煩雑な業務は増え続けている。欠員となっている研究助手の補填をはじめ、研究支援体制の整備は解決しなければならない懸案事項である。

# IV 委員会活動

## A 特別委員会

### 予算委員会

委員長 榎戸 靖  
委員 福士大輔、川口禎晴、高木 豪、  
伊東秀記、伊東保志、長谷川桜子

人当研究費は微増したものの、本年度から施行された消費税率の上昇分を補うには至らず、実質的な予算削減となった。このため、今年度研究所へ配分された県費（事業費）予算の総額は、ついに科研費申請機関として指定されるための基準のほぼ最下限となった。こうした理由から、本来、研究環境を充実させる目的で国から支給されている科学研費間接経費を県費不足分に充てて補うという事態となっている。予算執行は配分額の枠内で適切に行われ、研究所全体で赤字となる費目は生じなかった。本庁取置きとなった備品購入費は、動物行動解析装置の購入に充てられた。本年度途中で新規採用された研究員の人当研究費は、中央経費に取置きした需用費を充て、残額は部門へ配分した。

### 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、  
舟橋 厚、中村みほ

平成26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. 周生期学部のリサーチレジデントの公募と選考
2. 機能発達学部の研究員の公募と選考
3. 周生期学部の任期付研究員の公募と選考
4. 病理学部のリサーチレジデントの任期更新（2年間）
5. 神経制御学部のリサーチレジデントの任期更新（2年間）
6. 研究業務嘱託員選考要領の策定
7. 研究員（部長、室長、研究員、任期付研究員）選考要領の策定
8. 周生期学部の任期付研究員1名の採用

### 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、  
舟橋 厚、中村みほ

平成26年度の本委員会で以下のことを決定した。

- 1) 所内インターネットの環境整備について：新センター開設後も現中央病院とこばと学園と共同利用できるように、諸経費も含めて他施設長と検討するように所長に要望した。
- 2) 破損した飼育ゲージの購入について：新センターに移行時に現在のゲージは全て破棄するので、1) 現在の動物を減らしていく必要があり、2) 破損ゲージの補充に関してはその都度支払方法を検討することを確認した。
- 3) 研究助手不在部門への賃金について：部門で採用した日々雇用職員の賃金の一部を共通経費より補填することを決定した。
- 4) 所長より委嘱を受け、本委員会で平成26年度の科学研究費補助金に係る間接経費の用途を決定した。共同セミナー・動物実験セミナーの外部講師の報償費、飼育ゲージの購入費、動物舎洗浄機の点検費、ピプラトームの購入費、動物舎の動物撮影用カメラとカメラスタンド費、RI室のサーベイメーターの修理費、プレイルームの映像撮影装置の修理費、企画のPCとプリンターの更新費等。
- 5) 研究員評価規程ならびに記載・提出方法の改正案を作成した。
- 6) 三施設合同研究会を3月の所内セミナーの日に行うことを決定した。
- 7) 次年度に購入する備品（動物行動解析用ソフトとTobii アイトラッカー用解析装置）を決定した。

### 共同研究委員会

委員長 中西圭子  
委員 福士大輔、松木 亨、水野 誠、  
河内 全、伊東保志、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するとともに、県民講座および三施設合同研究会の当日の会場運営を担当した。

所内セミナーは3月12-13日に管理棟講堂にて例年通り



所員全員参加のもとで行われた。また、13日の所内セミナー後に、コロニー内での連携推進を目的として、中央病院、こぼと学園との三施設合同研究会が開催され、臨床症例の検討など活発な議論がなされた。

県民講座は、1月18日「人を診てヒトを観る—摂食嚥下機能の障害と対応—」というテーマで、中央病院から2名、研究所から1名の講師による講演が行われた。159名の参加者があり、盛会であった。

本年度は、3件の共同セミナーが開催された。本年度の共同研究申し込みは22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、高木 豪、稲熊 裕、河内 全、  
伊東保志、長谷川桜子

年報42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」の編集委員を高木が担当し、県民講座、コロニー祭サイエンス教室の様子等を伝えた。県民講座においては、ポスター発送、アンケートの作成・集計を担当した。

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アクセス件数は、月平均2万2千、年間では推定約26万件であった。

## B 各種委員会

### 図書委員会

委員長 水野 誠  
委員 中村みほ、山田憲一郎、松木 亨、  
時田義人、河内 全、竹澤大史  
図書室司書 藤吉幾子

例年同様に購入雑誌の選定を行った。図書の値上がり  
と予算の関係で、従来購入していた雑誌の一部を購入中  
止することにした。

### 安全委員会

委員長 山田憲一郎  
委員 田畑秀典、川口禎晴、高木 豪、河内 全

例年のように、危険物倉庫の管理運営、実験廃液の管  
理、毒・劇物および向精神薬の管理を行った。今年度も  
廃棄試薬の引き取りは行うことができず、次年度送りと  
なった。

### 生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一  
委員 山田憲一郎、松木 亨、時田義人、河内 全、  
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。

### 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、排水槽水位計の  
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。また2台の液  
体シンチレーションカウンターのうち1台が故障のため  
使用不能となっており、残る1台を用いて法令で定めら  
れた汚染測定を行っている。しかし、この液体シンチレ  
ーションカウンターも測定効率が低下しているため、早急  
に更新する必要がある。

### X線委員会

委員長 福士大輔  
委員 中西圭子、松井ふみ子

昨年度廃棄手続を終了したX線照射装置などの重要物品  
に加え、その他の不要物品の廃棄をほぼ終了した。

### 組織培養委員会

委員長 時田義人  
委員 福士大輔、深田斉秀、伊東秀記、河内 全

例年通り超純水作製装置のメンテナンスを行った。

### 生理工作委員会

委員長 伊東保志  
委員 福士大輔、中西圭子、長谷川桜子

療育医療総合センター（仮称）の建設に関わる作業と  
して、新生理工作室の設計図面や設備、申請備品の確認  
を行った。また、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。生理工作室  
の集塵装置や工作機械が老朽化しつつあるが、研究所予  
算縮減のため、今年度も更新申請を見送った。現有機器  
の一層の活用には、機械操作や作業の安全管理を支援で  
きる助手等（兼任）の再配置が望まれる。

## 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。プレイルームで使用する録画機器に不具合が生じたため、配線修理を行った。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。

## 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。

## 組織形態委員会

委員長 時田義人  
委員 福士大輔、深田斉秀、永田浩一、河内 全

本年度は、2F蛍光顕微鏡の水銀ランプの交換の必要はなかった。

## 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（11月から）

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27年3月時点での登録メールアドレス件数は90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。

## 剖検委員会

委員長 中山敦雄  
委員 福士大輔、永田浩一、榎戸 靖

剖検標本、臓器の保存・管理、剖検質の管理、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 稲熊 裕、川口禎晴、山田憲一郎、榎戸 靖、  
青井隆行

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26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	3306	3393	3498	3419	3512	3586	3622	3426	3481	3654	3509	3378
ラット	80	79	63	60	69	66	66	60	87	85	69	80
ウサギ	6	4	4	4	2	0	0	2	4	4	4	4

平成26年度 実験用動物新規導入状況

動物種	マウス	ラット	ウサギ
件数	103	8	5
頭数	538	27	10

実験動物（動物委員会）

マウス（近交系）

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
SAMP10 / Taldr	京都大→Ta→Idr	1998	F97+59	加齢性大脳萎縮
SAMR1 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2000	F24	正常老化対照
SAMP1 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2007	F117+11+21	老化促進、免疫老化、高酸化ストレス
SAMP11 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2007	F107+18+24	老化促進、高酸化ストレス

その他研究に用いている系統：C57BL/6CrSlc, C57BL/6Jlcl, C57BL/6JlmsSlc, 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>Cspg5</i> <sup>tm1</sup> Idr	Idr	2002	F37	<i>Cspg5</i>
B6;129 - <i>Zfxla</i> <sup>tm1</sup> Yhi	大阪大→Idr	2008	F24	<i>zfxla</i> ( $\delta$ EF1) 部分欠失
B6;129 - <i>Zfxla</i> <sup>tm2</sup> Yhi	大阪大→Idr	2008	F24	<i>zfxla</i> ( $\delta$ EF1)
B6;129 - <i>Zfx1b</i> <sup>tm1.1</sup> Yhi	大阪大→Idr	2008	F13	<i>zfx1b</i> (SIP1) 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 中山敦雄（安全主任者）、田畑秀典、  
伊東秀記、舟橋 厚、高木 豪、  
水谷隆治（元・名市大・薬）

平成26年度は、本委員会へ6件の組換えDNA実験計画書（1件の新規計画書、5件の実験従事者変更）の申請があった。本委員会ですべてを承認した（承認第14-1号～14-6号）。本年度も水谷隆治先生に所外委員をお願いした。

### 感染予防委員会

委員長 中山敦雄  
委員 東雄二郎、稲熊 裕

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なかった。遺伝子改変動物搬入に関わる審議は3件あった。

### 感染動物実験安全小委員会

委員長 稲熊 裕  
委員 東 雄二郎、川口禎晴

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26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 中山敦雄  
委員 永田浩一、山田憲一郎

平成26年度も当小委員会への諮問はなかったため、単独の委員会として活動は行わなかった。

### 動物実験委員会

委員長 永田浩一  
委員 中山敦雄、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6月9日に委員会を開催し、新規5件、継続17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6月13日に開催した。中部大学の岩本隆司教授を講師として、「ヒト統合失調症モデルマウスであるDGCR8遺伝子欠損マウスの樹立と解析」と題された講演を、平成26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。

## 核燃料物質管理委員会

委員長 中山敦雄  
委員 松井ふみ子、時田義人

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26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）の使用及び納入はなかった。

## 『ヒトおよびヒト材料を対象とする研究』倫理審査委員会

委員長 中山敦雄  
委員 東雄二郎、榎戸 靖、長谷川桜子

本年度から中央病院と合同の倫理審査委員会（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、以下合同倫理審査委員会）が設置され、本委員会は研究所からの倫理審査を予備審査する役割と、合同倫理審査委員会の構成員としての役割を担った。研究所分の予備審査委員会では新規申請6件のうち、1件が修正勧告、2件が条件つき承認、3件が承認という審査結果となった。また変更申請10件のうち、2件が条件つき承認、8件が承認という結果となった。修正勧告となった1件と条件つき承認となった4件（新規2件、変更2件）については、速やかに修正した申請書および条件を満たす様変更した申請書の再提出を受け、新規申請分6件、変更申請分10件すべてを承認可能として合同倫理審査委員会に報告した。その結果、合同倫理審査委員会では研究所からの申請分16件は全て承認された。

## 利益相反委員会

委員長 中山敦雄  
委員 若松延昭、榎戸 靖、中西圭子  
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。平成26年度は3件の申請を受け審査を行い承認した。

## 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、中西圭子（平成26年4月1日～12月8日）、川口禎晴（平成26年12月9日～平成27年3月31日）、青野幸子（平成26年4月1日～10月31日）、山賀雅彦（平成26年11月1日～平成27年3月31日）

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た。平成26年度は3回開催した。本年も「音式スイッチコントローラー」の特許権維持を希望し産業労働部と協議したが、調整が付かず、特許権維持を断念せざるを得なかった。平成26年12月9日の委員会において、研究所知的財産等審議委員会設置要綱を改正した。これに伴い愛知県試験研究機関連絡会議委員、中部バイオ・医療系シーズ研究会委員等を共同研究委員会より本委員会に移行した。

# V 研 究 交 流

## 共同研究者（平成26年4月1日～平成27年3月31日）

1. 青木 健（中部アニマルセラピー協会）	H26.04.01～H27.03.31（教育福祉）
2. 門根 秀樹（筑波大学）	H26.04.01～H27.03.31（教育福祉）
3. 廣川 暢一（筑波大学）	H26.04.01～H27.03.31（教育福祉）
4. 鈴木 健嗣（筑波大学）	H26.04.01～H27.03.31（教育福祉）
5. 高野 裕志（筑波大学）	H26.04.01～H27.03.31（教育福祉）
6. 山田 裕一（県庁）	H26.04.01～H27.03.31（遺 伝）
7. 西崎有利子（大阪薬科大学）	H26.04.01～H27.03.31（周 生 期）
8. 柴田 章夫（愛知学院大学）	H26.04.01～H27.03.31（周 生 期）
9. 立松 忠（愛知学院大学）	H26.04.01～H27.03.31（周 生 期）
10. 佐倉 正明（京都産業大学）	H26.04.01～H27.03.31（所長・病理）
11. 武井 史郎（浜松医科大学）	H26.04.01～H26.04.30（病 理）
12. 佐野 芳彦（星城大学）	H26.04.01～H27.03.31（病 理）
13. 安藤 久實（心身障害者コロニー）	H26.04.01～H27.03.31（病 理）
14. 青野 幸子（心身障害者コロニー）	H26.04.01～H27.03.31（発生障害）
15. 堀 裕生（名古屋市立大学）	H26.05.01～H27.03.31（周 生 期）
16. 鈴木 伸治（常葉大学）	H26.09.01～H27.03.31（所長・機能発達）
17. 後藤 大輝（愛知学院大学）	H26.10.01～H27.03.31（周 生 期）

## 共同セミナー

平成26年7月26日 久永 眞市（首都大学東京）

「脳特異的キナーゼCdk5の活性制御と神経突起形成における役割」

平成26年12月1日 初山 俊彦（東京慈恵会医科大学）

「大脳基底核、前脳基底核におけるドーパミンおよびドーパミン受容体の機能と生後発達変化」

平成27年2月25日 山中 章弘（名古屋大学環境医学研究所）

「光で行動を操作する ～光遺伝学を用いた神経回路研究～」

## 所内セミナー

平成26年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成27年3月12日（木）、3月13日（金）の両日、管理棟1F講堂において所員全員の出席のもと行われた。

第1日目 3月12日（木）

所長あいさつ（9:00-9:05）

周生期学部（9:05-10:25）

1. 東 雄二郎 部門研究の概要とZFHX1（ZEB）転写制御因子ファミリーの機能について
2. 高木 豪 Mowat-Wilson syndromeのモデル候補マウス、de novo Sip1 heterozygous mutant mouseの行動学的解析
3. 中西 圭子 SADキナーゼの大脳皮質形成における機能について
4. 時田 義人 トリプレット病としての鎖骨頭蓋異形成症

休憩（10:25-10:35）

遺伝学部（10:35-12:15）

1. 若松 延昭 本年度の遺伝学部の研究概要とその成果
2. 山田憲一郎 バリン代謝異常が見られるLeigh脳症の病因解明
3. 福士 大輔 染色体構造異常が見られる重度知的障害の病因解明
4. 鈴木 香 マイクロ症候群にみられる脳形成不全の病因解明
5. 鈴木 康予 シスタチンCが関与する細胞内タンパク分解機構の解明

休憩 (12:15-13:30)

神経制御学部 (13:30-15:30)

1. 永田 浩一 部門の研究の総括および発達障害原因遺伝子RBFOX1/A2BP1の解析
2. 田畑 秀典 ヒト、およびマウス大脳発生過程において神経細胞産生量の違いを決定する分子機構の解析
3. 稲熊 裕 マウスの脳の発達におけるTimeless発現の免疫組織化学的解析
4. 伊東 秀記 知的障害関連分子MBD5の神経発達における機能
5. 水野 誠 大脳皮質形成におけるGタンパク質Giの関与と行動解析
6. 唐澤 隆俊 自閉症関連遺伝子Migfilinの神経細胞移動における重要性

第2日目 3月13日 (金)

発生障害 (9:00-10:40)

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の働きとHDAC6
3. 深田 斉秀 HDAC6欠損マウスが呈する学習障害とドーパミン神経系の異常
4. 松木 亨 発達障害研究のための歯髄幹細胞バンクの構築とiPS細胞の樹立
5. 飯尾 明生 ニューロリギン4Xのエピジェネティクスによる発現制御機構の解析

休憩 (10:40-10:50)

教育福祉学部 (10:50-12:10)

1. 舟橋 厚 ロボット介在活動中の自閉症児に生起するロボットへの笑顔とアイコンタクト (face to face) の同期に関する定量的解析
2. 長谷川桜子 1日間の障害児(者)医療臨床実習による医学生の変化—計画的行動理論の観点から—
3. 竹澤 大史 自閉症スペクトラム障害のある幼児の養育者を対象としたペアレントトレーニングの効果
4. 田村 綾菜 自閉症スペクトラム障害のある児童の情報伝達場面における発話分析

休憩 (12:10-13:30)

機能発達学部 (13:30-14:10)

1. 伊東 保志 咀嚼筋の機能評価システムの検討
2. 中村 みほ ウィリアムズ症候群における視空間認知の縦断的発達

休憩 (14:10-14:20)

病理学部 (14:20-16:00)

1. 榎戸 靖 グリア細胞の異常が惹起する脳発達異常の病態解析
2. 岸 宗一郎 ニーマンピック病C型におけるオリゴデンドロサイト分化異常の分子病態解析
3. 稲村 直子 選択的オリゴデンドロサイト系譜細胞変性マウスの解析
4. 河内 全 低酸素性虚血性ストレス誘導時のモノアシルグリセロールリパーゼの役割
5. 島田 厚良 末梢の炎症を脳に伝達する機構としての髄膜・脈絡叢の重要性



休憩 (16:00-16:05)

所長 (16:05-16:25)

1. 細川 昌則 この1年の研究所活動

副所長あいさつ (16:25-16:30)

年間優秀論文賞発表 (16:30-16:35)

該当なし

### 三施設合同研究会

日 時 平成26年3月13日(金) 午後5時～7時

場 所 愛知県コロニー管理棟1階講堂

プログラム

開会のことば 細川 昌則 (発達障害研究所長)

講演1 「PHACTR1 遺伝子異常を認めたWest症候群の男児」

大萱 俊介 (中央病院 小児神経科)

講演2 「3歳児に一侧優位の歩容異常で発症し、2年の経過で独歩困難となった遺伝性ジストニアの女児例」

山田桂太郎 (中央病院 小児神経科)

講演3 「Arts症候群が疑われる男児例」

丸山 幸一 (中央病院 小児神経科)

講演4 「病因を同定した中央病院の難治性疾患」

若松 延昭 (発達障害研究所 遺伝学部)

閉会のことば 若松延昭 (発達障害研究副所長)

### 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公開セミナー

「発達障害における臨床・基礎研究のインターフェイス」

日 時 平成26年12月19日(金) 午後1時30分から午後5時20分

場 所 心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム

講演I 「自閉スペクトラム症のゲノム解析研究」

尾崎 紀夫 (名古屋大学医学部 精神医学・親と子どもの心療学分野)

講演II 「自閉症スペクトラムと概日リズム関連遺伝子」

山形 崇倫 (自治医科大学医学部 小児科)

講演III 「子宮内電気穿孔法を用いた大脳発生機構の解明、および発達障害関連分子のシステムティックな解析」

田畑 秀典 (発達障害研究所 神経制御学部)

講演IV 「大脳皮質の発生メカニズムと高次脳機能障害」

高橋 孝雄 (慶應義塾大学医学部 小児科)

### 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ー摂食嚥下機能の障害と対応ー」

日 時：平成27年2月14日(土) 午後1時35分～午後4時35分

場 所：栄ガスビル ガスホール

プログラム：

- 講演Ⅰ 「摂食嚥下障害の要因とその臨床所見についてー舌機能の乳児期から高齢者までー」  
石黒 光（コロニー中央病院 非常勤歯科医師）
- 講演Ⅱ 「摂食嚥下のメカニズムとその評価について」  
伊東 保志（研究所機能発達学部 主任研究員）
- 講演Ⅲ 「摂食嚥下障害の症状から観た食事介助方法について」  
佐久本 毅（コロニー中央病院 HCU病棟師長）

### コロニー祭・サイエンス教室

#### 「やってみようサイエンス」

日 時 平成26年10月5日（日）10：15-14：30（コロニー祭）

会 場 愛知県心身障害者コロニー養楽荘東棟

対 象 小学生から大人まで

### 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）

# VI 人 事 異 動

(平成26年4月1日～平成27年3月31日)

## 就職・転入者

平成26年4月1日	教育福祉学部リサーチレジデント	田村 綾菜 (昭和女子大学)
平成26年4月1日	遺伝学部リサーチレジデント	鈴木 香 (新規採用)
平成26年7月1日	遺伝学部研究員	鈴木 康予 (長寿医療研究センター)
平成26年10月1日	病理学部研究員	稲村 直子 (生理学研究所)
平成26年11月16日	研究企画調整科技師 (臨時任用)	山賀 雅彦

## 転出・退職者

平成26年8月31日	機能発達学部長	鈴木 伸治 (常葉大学へ)
平成27年3月31日	研究企画調整科主任専門員	松井ふみ子 (退職)

## 昇任・昇格・兼務

平成26年4月1日	兼研究企画調整科長	中山 敦雄
平成26年4月1日	同職補佐級	伊東 秀記
平成26年4月1日	同職主任級	松木 享
平成26年9月1日	兼機能発達学部長	永田 浩一
平成26年9月1日	兼教育福祉学部長	東 雄二郎

M E M O

2015年10月 発行

## 発達障害研究所年報

第43号

2014

**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](http://www.inst-hsc.jp)

E-mail: [kouhou@inst-hsc.jp](mailto:kouhou@inst-hsc.jp)

**印刷所** 株式会社印刷の洋光

〒486-0951 春日井市花長町1丁目3番地

電話：0568-31-1293 FAX：0568-33-9828

この冊子は再生紙を使用しました。