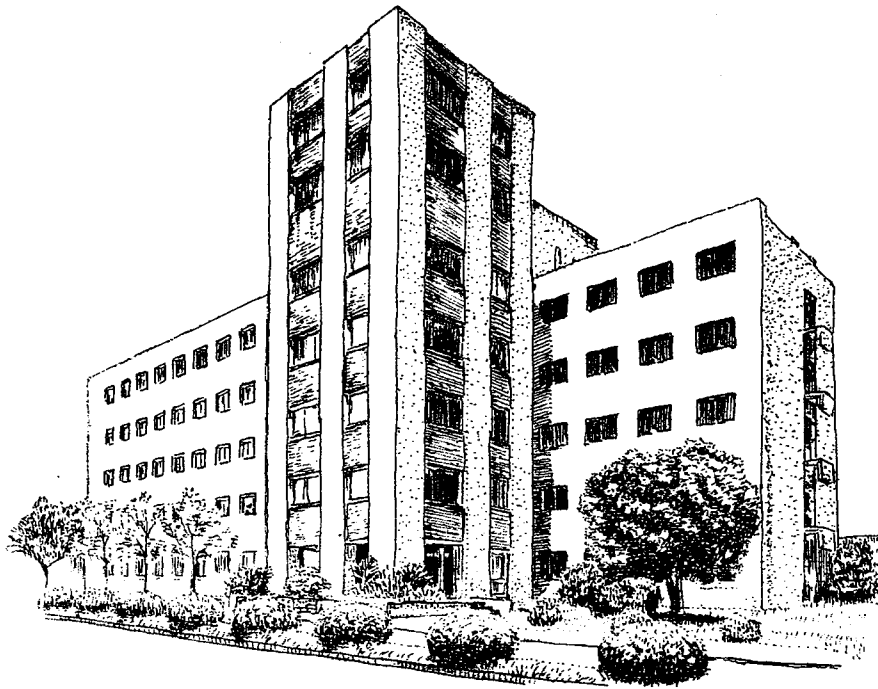


愛知県心身障害者二〇二一

発達障害研究所年報

第44号

平成27年度



序 文

愛知県医療療育総合センター（仮称）への再編にむけて、第Ⅰ期工事として平成26年5月24日から始まった重心病棟（こぼと棟）、リハビリセンター棟の建設工事は、平成28年2月に完成しました。2月22日にコロニーに新棟が引き渡され、3月にリハビリセンター棟の運用が始まりました。6月25日には、大村秀章愛知県知事ならびに、多くの来賓の出席のもとに開棟式が行われます。こぼと学園の利用者の方々が6月末に新棟に移動した後、Ⅱ期工事として、旧こぼと学園の解体、中央病院、発達障害研究所、地域療育支援部門、事務部門が入る本館棟の建設が、平成28年7月から平成30年10月にかけて進められる予定です。改築を通して、発達障害研究所は新センターの中核になる中央病院と文字通り一体となります。これからも心身の発達に障害のある人々を支えて行くために、所員一同なお一層の努力をいたしますので、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27年度は、「平成23～26年度発達障害研究所活動」の事後評価、「平成27～30年度発達障害研究所活動計画」の事前評価を、研究所機関評価会議（外部委員4名）により行いました。平成26年12月から準備を始めましたが、平成27年11月～28年1月事後評価会議の実施、2月に事前評価会議の実施と約半年遅れました。機関評価会議委員の提言を基に修正した「平成27～30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、研究活動を進めます。年報の最後に研究所活動計画の概要を掲載いたしましたのでご覧ください。

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27年10月4日「やってみようサイエンス」）を開催し、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27年12月25日にはコロニー管理棟講堂において、発達障害研究所公開セミナー 2015「脳の発達と病態におけるグリア細胞の役割」を開催いたしました。平成28年2月6日には県民講座を栄ガスビル栄ガスホールにおいて「人を診てヒトを観る―染色体の異常から発達の遅れをさぐる―」を開催し108名の方々に御参加いただきました。抄録、報告等は研究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9月25日、平成28年3月3日に開催しました。中央病院との組織的な連携が少しずつではありますが進んでいます。

平成27年度は、5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8名を受けました。人事異動と研究交流の項に記載しています。

各学部の平成27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、研究者の皆様のご参考にしていただける事を、御指導、御批判いただける事を願っております。また、皆様のご意見を基に記録広報委員会、将来計画委員会において、年報の紙面の改善に努めております。紙面につきましても御意見をいただける事を願っております。

最後に年報第44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28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

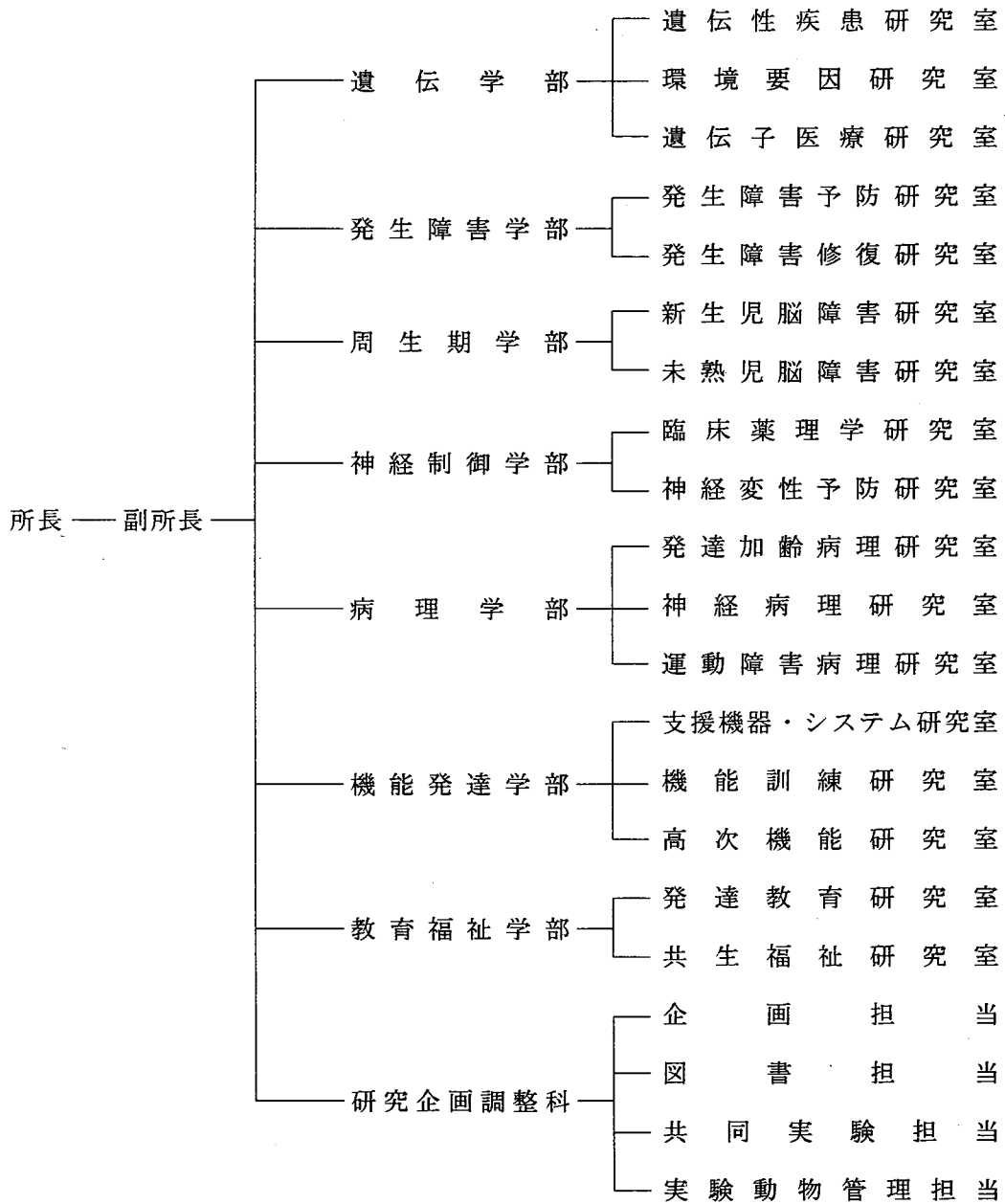
目 次

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	11
1. 所長研究室	11
2. 遺伝学部	12
3. 発生障害学部	16
4. 周生期学部	20
5. 神経制御学部	25
6. 病理学部	32
7. 機能発達学部	37
8. 教育福祉学部	40
C 病理組織診断・病理解剖	45
III 研究企画調整科	46
IV 委員会活動	48
A 特別委員会	48
B 各種委員会	50
C 管理委員会	53
V 研究交流	56
VI 人事異動	60

付録 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所
平成27～30年度研究所活動計画（要約）

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 齐秀 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 西崎 有利子 中西 圭子 高木 豪	
神経制御学部 臨床薬理学研究室 神経変性予防研究室	永田 浩一	田畑 秀典	伊東 秀記 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)	青野 幸子(再任)
図書担当			鋤柄 秀幸	(嘱)羽佐田 浩江 (嘱)岩本 郁安 (嘱)青川 安子 (嘱)富田 章子 (嘱)鈴木 香生 (嘱)飯尾 明 (嘱)岩井 みどり (嘱)茨木 京子 (嘱)岸 宗一郎 (嘱)田村 綾菜
共同実験担当			青井 隆行 水谷 友香	
実験動物管理担当				
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 28 年 3 月 31 日現在

Ⅱ 研 究 活 動

A 研究所活動の概要

研究所の1年間 の主な活動	<p>4月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー年度初め式・辞令交付式・着任者挨拶（1日）
	<p>5月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親和会歓送迎会（15日） ・健康管理講演会（19日）
	<p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動物実験講習会（17日）
	<p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・科学研究費助成金取扱説明会（29日）
	<p>8月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・防災訓練（伝達訓練）（28日）
	<p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・防災訓練（1日） ・副知事来訪 部門代表意見交換会（10日） ・研究倫理研修会・科学研究費補助金申請説明会（25日） ・第2回中央病院・こばと学園・研究所三施設合同研究会（中央病院イブニングセミナー）開催（25日）
	<p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロニー祭 サイエンス教室（4日）「やってみようサイエンス」開催 ・研究倫理研修会（中央病院医師等）（5日） ・健康福祉部長意見交換会（所属長・施設長等）（13日） ・総長意見交換会（20日） ・学術振興会実地検査（科学研究費補助金適正使用）（30日）
	<p>11月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国税局立ち入り検査（免税アルコール使用状況）（11日） ・共同研究セミナー「体内時計の発生機構と発達障害～Rett症候群モデルマウスの解析から見えたこと～」(講師 京都府立医科大学 八木田和弘教授)（11日） ・研究所機関評価会議 第1回会議（26日） ・春日井警察署調査（防犯対策・安全対策）（27日）
	<p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事務局監査（1日） ・県議会議員来訪（10日） ・親和会総会（22日） ・公開セミナー2015「脳の発達と病態におけるグリア細胞の役割」開催（25日） （講師 新潟大学 竹林浩秀教授、研究所 榎戸 靖室長、山梨大学 小泉修一教授、 国立精神・神経医療研究センター 和田圭司部長） ・仕事納め（28日）
	<p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・仕事始め（4日） ・研究所機関評価第2回会議（14日） ・放射性同位元素取扱等業務従事者教育訓練（21日）
	<p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・辞令交付式（1日） ・県民講座「人を診てヒトを観るー染色体の異常から発達の遅れをさぐるー」開催（6日） （講師 研究所 福士大輔研究員、中央病院 稲葉美枝医長、田中修一医長） ・春日井市立入り調査（劇毒物保管状況）（16日） ・研究所機関評価第3回会議（17日） ・中央病院・研究所倫理審査委員会開催（29日）
	<p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第3回中央病院・こばと学園・研究所三施設合同研究会開催（3日） ・研究所所内セミナー開催（3, 4日） ・共同セミナー「Molecular basis of neurogenetic syndromes ～臨床と基礎研究の連携について～」(講師 大阪府立母子保健総合医療センター 岡本伸彦部長)（4日） ・研究所退任者挨拶（31日）

遺 伝 学 部	愛知県コロニーなどの医療機関で加療している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) モワット・ウィルソン症候群、2) 染色体の構造異常が見られる症例、3) 過成長症候群 (PROS)、4) チアミントランスポータ (SLC19A3) 欠損症と5) パリンの代謝に関与する ECHS1 欠損症の研究を行い、5) の研究成果を海外の学術誌で発表した。
発生障害学部	自閉症および単一遺伝子変異で引き起こされる知的障害等の患児／者からの iPS 細胞作製とその解析を目指して、本年度は iPS 細胞作製系と iPS 細胞からの神経系細胞分化誘導系を確立した。他、自閉症原因遺伝子の一つニューロリギン4X の発現制御の解析、情動行動の調節に関与すると考えられる蛋白アセチル化制御因子 HDAC6 の機能解析を進めた。
周 生 期 学 部	当学部では、主にマウスやラット等のヒト疾患モデル動物を用いて研究を行っている。本年度は昨年度に引き続き、①モワット・ウィルソン症候群のモデルマウスである SIP1 遺伝子変異マウスに関する研究、②ラットモデルを用いた臍帯血移植による低酸素虚血性脳症治療の研究、③脳の組織構築や機能に関与する遺伝子や、それらの変異マウスの研究、等を行った。
神経制御学部	当学部では、コロニー中央病院、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、県内外の医療機関との共同研究を行った。これらの機関で見出された発達障害の原因遺伝子の働きを研究し、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7報の論文として発表された。国内外の招待講演や学会発表も25回を数えた。
病 理 学 部	ニーマンピック病C型、脳室周囲白質軟化症に関し、オリゴデンドロサイト系譜細胞の分化、ミクログリアの応答について研究が進展した。また、内側側頭葉てんかんの共同研究を行った。これらの成果を学会、学術誌に公表した。遺伝学部、中央病院、あいち小児センターと共同で segmental overgrowth disorders の診断に寄与した。中央病院の病理解剖業務を支援した。
機能発達学部	脳機能や運動機能の発達とその障害病態の解明を行い、支援につなげる研究を目指す研究部門である。本年度、機能訓練研究室では、摂食嚥下障害の評価や予防に関する研究を行った。高次機能研究室では、ウィリアムズ症候群、カブキ症候群知的障害を持つ児の認知機能の縦断的検討を継続し、本年度は日本語語彙発達における認知領域別の機能特性の影響を検討した。中央病院における外来も継続実施した。
教育福祉学部	自閉症スペクトラム障害 (ASD) のある子どもが地域社会で生き生きと自信を持って対人・コミュニケーション行動を促進するための支援方法についての研究を行った。具体的には動物介在活動を題材に ASD 児の快感情を笑顔識別インターフェースにより定量的に測定し、ASD 児の笑顔生起と face to face 行動の同期性について解析し、学会発表等を行った。ASD 児の意思や快感情に即興的に相互作用できるロボットシステムをより精緻なものに改良した。発達障害のある子どもの家族の支援方法、発達に障害のある人への医療提供体制充実、障害児の体力、知的障害のある人の認知症、ASD 児の発話分析や継続的な支援効果などについての研究を行った。またペアレント・メンター養成研修や子育て研修、重症心身障害児者実態調査などの行政機関との連携も行った。

＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 8編	(原著論文) 24編	(学会発表) 76報	(その他の印刷物) 10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：4,730万円	(厚生労働省科学研究費補助金) 1件 総額：110万円	(民間助成金) 0件 総額：0万円	
人 事 異 動	(採用・転入者) 5名	(転出・退職者) 5名	(共同研究者受入) 8名	

※「研究費の獲得状況」欄の件数・金額は、繰越・延長分を含まない

研究業績一覽

英文原著論文

- Choi JK¹, Zhu A¹, Jenkins BG¹, Hattori S², Kil KE¹, Takagi T, Ishii S³, Miyakawa T², Brownell AL¹ (Harvard Medical School, ²Fujita Health Univ, ³RIKEN) : Combined behavioral studies and in vivo imaging of inflammatory response and expression of mGlu5 receptors in schnurri-2 knockout mice. *Neurosci Lett* 609 : 159–64, 2015.
- Giridharan VV¹, Thandavarayan RA², Arumugam S³, Mizuno M, Nawa H⁴, Suzuki K⁴, Ko KM⁵, Krishnamurthy P², Watanabe K³, Konishi T³ (¹Nattraja College of Pharm, ²Houston Methodist Res Inst, ³Niigata Univ of Pharm and Applied Life Sci, ⁴Niigata Univ, ⁵Hong Kong Univ of Sci and Tech): Schisandrin B ameliorates ICV-infused amyloid β induced oxidative Stress and neuronal dysfunction through inhibiting RAGE/NF- κ B/MAPK and up-regulating HSP/Beclin expression. *PLoS One* 10 : e0142483, 2015.
- Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H, Nagata K: Role of the cytoplasmic isoform of RBFOX1/A2BP1 in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *Mol Autism* 6 : 56, 2015.
- Hashimoto H¹, Yuasa S¹, Tabata H, Tohyama S¹, Seki T¹, Egashira T¹, Hayashiji N¹, Hattori F¹, Kusumoto D¹, Kunitomi A¹, Takei M¹, Kashimura S¹, Yozu G¹, Shimojima M¹, Motoda C¹, Muraoka N¹, Nakajima K¹, Sakaue-Sawano A², Miyawaki A², Fukuda K¹ (Keio Univ, ²RIKEN): Analysis of cardiomyocyte movement in the developing murine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 464 : 1000–7, 2015.
- Inaguma Y, Ito H, Iwamoto I, Matsumoto A¹, Yamagata T¹, Tabata H, Nagata K (¹Jichi Med Univ): Morphological characterization of Class III phosphoinositide 3-kinase during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 49 : 28–33, 2016.
- Johmura Y¹, Sun J¹, Kitagawa K², Nakanishi K, Kuno T¹, Naiki-Ito A¹, Sawada Y¹, Miyamoto T¹, Okabe A³, Aburatani H³, Li SF⁴, Miyoshi I¹, Takahashi S¹, Kitagawa M², Nakanishi M¹. (¹Nagoya City Univ, ²Hamamatsu Univ, ³Univ of Tokyo, ⁴Dalian Univ) : SCF(Fbxo22)-KDM4A targets methylated p53 for degradation and regulates senescence. *Nat Commun* 7 : 10574, doi:10.1038/ncomms10574, 2016.
- Kanatani S¹, Honda T¹, Aramaki M¹, Hayashi K¹, Kubo KI¹, Ishida M¹, Tanaka DH¹, Kawauchi T¹, Sekine K¹, Kusuzawa S¹, Kawasaki T², Hirata T², Tabata H, Uhlén P³, Nakajima K¹ (Keio Univ, ²NIG, ³Karolinska Inst) : The COUP-TFII/Neuropilin-2 is a molecular switch steering diencephalon-derived GABAergic neurons in the developing mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 112 : E4985–94, 2015.
- Kouchi Z: Monoacylglycerol lipase promotes Fcy receptor-mediated phagocytosis in microglia but does not regulate LPS-induced upregulation of inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 464 : 603–10, 2015.
- Lee SA¹, Kim SM¹, Suh BK¹, Sun HY¹, Park YU¹, Hong JH¹, Park C¹, Nguyen MD², Nagata K, Yoo JY¹, Park SK¹ (Pohang Univ, ²Univ Calgary): Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) regulates dysbindin function by enhancing its stability. *J Biol Chem* 290 : 7087–96, 2015.
- Lee JY¹, Kawaguchi Y, Li M², Kapur M², Cho SJ¹, Kim HJ¹, Park SY¹, Zhu H³, Yao TP² (¹Chungnam National Univ, ²Duke Univ, ³Kentucky Univ) Uncoupling of protein aggregation and neurodegeneration in a mouse ALS model. *Neurodegenerative Disease* 15 : 339–49, 2015.
- Omilusik KD¹, Best JA¹, Yu B¹, Goossens S², Weidemann A³, Nguyen JV¹, Seuntjens E⁴, Stryjewska A⁴, Zweier C⁵, Roychoudhuri R⁵, Gattinoni L⁵, Bird LM⁵, Higashi Y, Kondoh H⁶, Huylebroeck D⁴, Haigh J², Goldrath AW¹ (Univ of California, ²Monash Univ, ³Friedrich-Alexander Univ, ⁴KU Leuven, ⁵NIH, ⁶Kyoto Sangyo Univ): Transcriptional repressor ZEB2 promotes terminal differentiation of CD8+ effector and memory T cell populations during infection. *J Exp Med*. 212 : 2027–39, 2015.
- Shibata A¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Kimura M¹, Tatematsu T¹, Miyachi H¹, Matsushita M², Kitoh H², Ishiguro N², Nakayama A, Higashi Y, Shimojima K¹, Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²Nagoya Univ) Characterisation of novel RUNX2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 31(1) : 61–7, doi:10.1093/mutage/gev-57, 2016.
- Shinagawa T¹, Huynh LM¹, Takagi T, Tsukamoto D¹, Tomaru C¹, Kwa HG¹, Dohmae N¹, Noguchi J² and Ishii S¹ (RIKEN, ²NIAS): Disruption of Th2a and Th2b genes causes defects in spermatogenesis. *Development* 142 : 1287–92, 2015.
- Takagi T, Nishizaki Y, Matsui F, Wakamatsu N, Higashi Y : *De novo* inbred heterozygous *Zeb2/Sip1* mutant mice uniquely generated by germ-line conditional knockout exhibit craniofacial, callosal and behavioral defects

- associated with Mowat–Wilson syndrome. *Hum Mol Genet* 24 : 6390–402, 2015.
- Tatematsu T¹, Kimura M¹, Nakashima M², Machida J¹, Yamaguchi S¹, Shibata A¹, Goto H¹, Nakayama A, Higashi Y, Miyachi H¹, Shimozato K¹, Matsumoto N², Tokita Y (1Aichi-Gakuin Univ, 2Yokohama City Univ) An aberrant splice acceptor site due to a novel intronic nucleotide substitution in MSX1 gene is the cause of congenital tooth agenesis in a Japanese family. *PLoS One* 10(6) : e0128227, doi:10.1371/journal.pone.0128227, 2015.
- Yamada K, Aiba K¹, Kitaura Y², Kondo Y², Nomura N, Nakamura Y¹, Fukushi D, Murayama K³, Shimomura Y², Pitt J⁴, Yamaguchi S⁵, Yokochi K⁶, Wakamatsu N (1Toyohashi Municipal Hosp, 2Nagoya Univ, 3Chiba Children's Hosp, 4Murdoch Children's Res Inst, 5Shimane Univ, 6Seirei-Mikatahara General Hosp) : Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *J Med Genet* 52 : 691–8, 2015.
- Yang Z¹, Matsumoto A¹, Nakayama K¹, Jimbo FE¹, Kojima K¹, Nagata K, Iwamoto S¹, Yamagata T¹ (1Jichi Med Univ): Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev* 38 : 91–9, 2016.
- Yasumi T¹, Inoue M¹, Maruhashi M¹, Kamachi Y¹, Higashi Y, Kondoh H², Uchikawa M¹ (1Osaka Univ, 2Kyoto Sangyo Univ) : Regulation of trunk neural crest delamination by δ EF1 and Sip1 in the chicken embryo. *Dev Growth Differ* 58 : 155–237, 2016.

和文原著論文

- 加藤 篤¹, 伊東保志, 田中 恵¹, 鴨狩たまき¹, 松井かおる¹, 橋本広季¹, 石黒 光¹ (1中央病院) : 重心身障害児(者)における歯科治療時のストレス評価—唾液 α アミラーゼ活性値・筋電図・筋音図を用いて—。障害者歯科 36(2) : 88–95, 2015.
- 熊谷享子¹, 長谷川桜子(1名古屋女子大) : 保育士養成課程における学びが統合保育に関わる将来的行動に与える響。名古屋女子大学紀要(人文・社会編)62 : 217–23, 2016.
- 竹澤大史, 幸 順子¹(1名古屋女子大) : 自閉症スペクトラム障害(ASD)のある幼児の母親の育児ストレスとソーシャルサポート—母親と子どもの属性との関連について—。名古屋女子大学紀要(人文・社会編)62 : 239–50, 2016.
- 舟橋 厚, Gruebler A¹, 青木 健², 門根秀樹³, 鈴木健嗣^{3, 4}(1エッセックス大, 2中部アニマルセラピー協会, 3筑波大, 4日本科学技術振興機構) : 動物介在療法への応用を視野に入れた動物介在活動中の自閉症スペクトラム障がい児の笑顔を定量的に解析する試み。日本動物介在教育療法学会誌 6 : 8–17, 2015.
- 松田安史¹, 山田裕一, 若松延昭, 三澤美和², 江川克哉², 山内高弘¹, 中村真希子³, 長谷川弘³, 市田公美³, 田孝典¹(1福井大, 2長浜赤十字病院, 3東京薬大) : 分子遺伝学的検査にて本邦初の変異と家族内発症が明らかになった Lesch-Nyhan variant の一家系。痛風と核酸代謝 39 : 121–8, 2015.
- 村松友佳子, 夏目淳¹, 中村みほ(1名古屋大) : 脳室周囲白質軟化症の 1 例における認知および言語能力の討。脳と発達 47(5) : 363–9, 2015.

著書・総説

- Kouchi Z: Physiological role of endocannabinoid-hydrolyzing enzymes in brain development and neurodegeneration. *Biochem & Physiol* 4(4) : 180, doi : 10.4172/2168-9652.1000180, 2015.
- Kouchi Z: Intracellular effectors of synaptic dysfunction and neuroinflammation in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Int J Pathol & Clin Res* 2 : 21, 2016.
- Kouchi Z: Function of 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzymes in brain development and neurodegenerative disease. *J Sci Med Cell & Dev Biol* 4 : 1017, 2016.
- Tabata H: Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. *Front Neurosci* 9 : doi : 10.3389/fnins.2015.00114, 2015.
- 浜田奈々子, 稲熊 裕, 永田浩一: 発達障害の背景として的大脑皮質構築異常。生化学 87 : 205–8, 2015.
- 長谷川桜子: 成人期以降のダウン症者の心理・行動機能の低下予防—認知症—。ダウン症者とその家族でつくる豊かな生活, 菅野敦・橋本創一・小島道生(編著)(福村出版), pp. 86–94. 2015.
- 長谷川桜子: 重症心身障害児(者)医療。小児科臨床 48 : 2235–9, 2015.
- 山田裕一: Lesch-Nyhan 症候群(HPRT 欠損症)。「今日の小児治療指針(第 16 版)」第 6 章 先天代謝異常, 医学書院, pp. 228–9, 2015.

その他の印刷物

- 塩田 心¹, 竹澤大史(1—宮児童相談センター) : ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響3—KBPA

- の結果から見る知識の定着—. 日本行動分析学会第 33 回年次大会発表論文集, 29, 2015.
- 竹澤大史, 塩田 心¹, 金井友愛²(¹一宮児童相談センター, ²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(5). 日本心理学会第 79 回大会発表論文集(CD-ROM), 2015.
- Tamura A, Tsunemi K¹, Ogawa S^{2,3}, Yoshikawa S², & Masataka N² (¹Iwaki Junior College, ²Kyoto Univ, ³JSPS): Referential communication of children with autism spectrum disorder. *JSLs 2015 Conference Handbook*, 166-7, 2015.
- 田村綾菜: 自閉症スペクトラム障害のある児童の言語的な表示規則の使用に関する探索的検討—P-F スタディの図版を用いて—. 日本教育心理学会第 57 回総会発表論文集, 339, 2015.
- 田村綾菜: 言語的な表示規則を用いる場面の探索的検討—P-F スタディの図版を用いて—. 日本心理学会第 79 回大会発表論文集, 1069, 2015.
- 田村綾菜: 発達障害のある児童への学習支援の実践を振り返って. 一般社団法人日本 LD 学会第 24 回大会発表論文集, 179-80, 2015.
- 田村綾菜: コラム9「感情表出の発達」. 教育認知心理学の展望, 子安増生・楠見 孝・齊藤智・野村理朗(編)(ナカニシヤ出版), 139, 2016.
- 三浦清邦¹, 長谷川桜子, 吉田 太², 松葉佐正³(¹名古屋大, ²中央病院, ³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誌 40: 61-6, 2015.
- Nagata K : VOICES; A Tribute to Alan Hall : Remembrances from Hall Lab Members. *Dev Cell*. 33 : 491-3, 2015.
- Nagata K : IN Memoriam ; Tribute to Aian Hall. *J Cell Biol* 209 : 475-9, 2015.

1. 首先，我们来看一下这个函数的定义域。由于函数中含有分式，因此分母不能为零。解不等式 $x^2 - 1 \neq 0$ ，得到 $x \neq 1$ 且 $x \neq -1$ 。所以函数的定义域为 $x \in \mathbb{R}, x \neq \pm 1$ 。

2. 接下来，我们求函数的导数。对 $y = \frac{x^2 + 1}{x^2 - 1}$ 求导，使用商的求导法则：
$$y' = \frac{(x^2 + 1)'(x^2 - 1) - (x^2 + 1)(x^2 - 1)'}{(x^2 - 1)^2}$$
$$= \frac{2x(x^2 - 1) - (x^2 + 1) \cdot 2x}{(x^2 - 1)^2}$$
$$= \frac{2x(x^2 - 1 - x^2 - 1)}{(x^2 - 1)^2}$$
$$= \frac{2x(-2)}{(x^2 - 1)^2}$$
$$= -\frac{4x}{(x^2 - 1)^2}$$

3. 然后，我们求函数的极值。令 $y' = 0$ ，即 $-\frac{4x}{(x^2 - 1)^2} = 0$ ，解得 $x = 0$ 。当 $x = 0$ 时， $y = \frac{0^2 + 1}{0^2 - 1} = -1$ 。因此，函数在 $x = 0$ 处取得极小值 $y = -1$ 。

4. 最后，我们求函数的渐近线。当 $x \rightarrow \pm 1$ 时，分母 $x^2 - 1 \rightarrow 0$ ，分子 $x^2 + 1 \rightarrow 2$ ，因此函数有垂直渐近线 $x = 1$ 和 $x = -1$ 。当 $x \rightarrow \pm\infty$ 时， $y = \frac{x^2 + 1}{x^2 - 1} \rightarrow 1$ ，因此函数有水平渐近线 $y = 1$ 。

B 部門別研究

1. 所長研究室

研究の概況

細川 昌則

平成27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。

研究業績

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）

2015.4.1.～2016.3.31.

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）

2015.4.1.～2016.3.31.

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）

2015.4.1.～2016.3.31.

細川昌則：名古屋大学脳とこころの研究センター 研究推進のための連携に関する会議 委員（名古屋大学）

2015.4.1.～2016.3.31.

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と自閉症スペクトラム症の病因を解明するために、各症例の遺伝子・タンパク質・染色体解析と疾患マウスモデルを用いた研究を行っている。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、重度知的障害と成長障害が見られる5番染色体短腕逆位の症例、自閉症スペクトラム症が見られる12番染色体短腕と20番染色体短腕の均衡型相互転座症例とNager症候群の3症例の病因を解明するために染色体解析を行った。その結果、5番染色体逆位の症例は、逆位断点部位が健常な父親と同一であるため本逆位が病因とは関連が無いこと、12番と20番染色体の相互転座の症例は、断点部位がSOX5内にあることから本症はSOX5欠損症であること、Nager症候群は1q21.2に見られる病因遺伝子SF3B4を含む約347kbの微小欠失が病因であることを明らかにした。なお本年度樹立したリンパ芽球株は11株で、本年度までに合計153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、SLC19A3のノックアウトマウスと野生型 (WT) マウスを通常の食餌であるCE-2とビタミンB1量を減少した食餌で飼育し、脳における神経細胞の異常の有無を解析した。また、これらのモデルマウスの脳組織に異常が認められるか否かを調べるため、神経細胞特異的分子であるNeuNをマーカーとした免疫組織化学により、主に視床領域にてNeuN陽性細胞を数値化し、疾患モデルマウスでのビタミンB1欠乏時の脳組織への影響について解析している。

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、重度精神遅滞あるいは自閉症スペクトラム症が見られる症例の病因遺伝子の同定と機能解析を行っている。1) 既知の疾患の遺伝子診断では、重度精神運動発達遅滞、特徴的な顔貌に小頭症、てんかん、先天性心疾患、ヒルシュスプルング病などが多様に合併する11例のモワット・ウィルソン症候群の病因遺伝子 (ZEB2) の変異解析を昨年引き続いて行い、5例よりナンセンス変異、2例よりフレームシフ

ト変異を同定した。

2) エキソーム解析により分枝鎖アミノ酸であるバリンの代謝に関与するECHS1欠損症を病因不明の基底核疾患の姉弟症例より同定し、学術雑誌で発表した。

3) 過成長症候群であるPIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) 症例において原因遺伝子PIK3CAの活性化変異を同定し、病変部におけるPI3K/AKT/mTOR経路の活性化が確認された。患部皮膚から樹立された線維芽細胞株を疾患モデルとして用いた薬剤スクリーニングを開始した。

4) 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の解析を引き続き行った。

5) 病因不明の原発性小頭症の病因遺伝子のエキソーム解析を開始した。

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) (4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、鈴木康予、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; NTDs) (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性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。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。昨年度は弟症例に2番染色体短腕のトリソミーと5番染色体短腕のモノソミーを明らかにした。この染色体異常の組合せと2番短腕のトリソミーでもNTDsが報告されており、本症例 (姉) の病因は2番染色体短腕の重複 (18.77Mb) と考えられた。そこで、この重複領域に含まれる遺伝子に注目し、トランスジェニックマウスの作製に着手した。

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みられる重度知的障害の病因解明 (4)

福士大輔、山田憲一郎、鈴木 香、野村紀子
稲葉美枝¹、水野誠司¹、若松延昭

染色体の構造異常が見られる知的障害の症例について、今年度は3症例の解析を行った。

症例1は5歳女性で、5番染色体短腕5p11と5p15.1間での逆位があり、重度知的障害と成長障害が見られる。

今年度のFISH解析および塩基配列決定法により、逆位の断点部位をp11側は非遺伝子領域内に、p15.1側はLOC101929454遺伝子内に同定した。本逆位は健康な父親でも見られ、断点部位も同じであった。以上より、本症例の逆位は症例とは関連がないことが明らかになった。そこで家系員3名のエクソーム解析を行い、病因候補遺伝子を複数の遺伝子に限定した。症例2は5歳男性で、12番と20番染色体の両短腕12p12.1と20p12.3間で*de novo*の均衡型相互転座があり、軽度知的障害と自閉症が見られる。今年度は、12pの転座断点をSOX5のエクソン6近傍の約24kbの領域内に、20pの断点を非遺伝子領域内(約50kb)に絞り込んだ。以上より、本症例は*de novo*の均衡型相互転座が見られる2例目のSOX5欠損症である。症例3は3歳男性で、顕著な下顎低形成、中程度の発達遅滞が見られるNager症候群の症例である。Gバンド核型は正常で病因遺伝子であるSF3B4の塩基配列に変異は認められなかった。そこでSF3B4を含む微小欠失を想定し、同遺伝子を含むBACクローンを用いたFISH解析とSNPアレイ解析を行った。その結果、SF3B4を含む1q21.2に約347kbの欠失を同定した。本欠失領域にはSF3B4の他に18個の遺伝子が局在しており、複数の遺伝子が本症の成長障害や高度難聴と関連していることが示唆される。

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。
¹中央病院

疾患モデルマウスを用いた SLC19A3 異常症の病態解明と治療法へのアプローチ

鈴木 香、山田憲一郎、辻 愛¹、柴田克己¹、若松延昭

愛知県コロニー中央病院にて受診された生後2か月半よりてんかん性の攣縮を呈し、脳MRI画像において大脳基底核の両側に異常信号のみられた患者およびその家系内4名の患者について、当研究室にて遺伝学的解析を行った結果、本疾患は水溶性ビタミンを細胞内へ取り込むチアミントランスポーター遺伝子SLC19A3の変異疾患であり、SLC19A3遺伝子320番目のグルタミン酸がグルタミンに変化するホモ接合性ミスセンス変異で発症する常染色体劣性遺伝性疾患であることを先に報告した。現在、ウェルニッケ脳症等のSLC19A3異常症はチアミン投与による治療が行われているが、SLC19A3遺伝子の変異とチアミンの投与量、その時期と症状との関係については未だ明らかになっていない。そこで我々は本症の病態を解明するため、患者と同じ変異を持つ*Slc19a3*/E314Q(ヒトE320Q変異と相同)ノックインマウス(KI)を作製、また同時に、Null変異体と同じ変異である*Slc19a3*ノックアウトマウス(KO)を入手、それらの発症とビタミン投与時期との関係を調べた。その結果、患者の病態モデルであるKI及び*Slc19a3*欠損変異のKOではチアミン含有量の多い通常餌(CE-

2:チアミン含有量1.7mg/100g)飼育で1年以上生存することが明らかになった。一方、チアミン含有量が通常の35%程度の制限餌で飼育した場合、KIでは平均20日、KOでは平均7日で死亡した。通常餌及び制限餌を与えたKI・KO両マウスの血中及び脳中チアミン量を測定したところ、通常及び制限餌いずれもKI・KOで血中・脳中チアミン量が野生型と比較し減少していることが分かった。さらに通常餌を与えたマウスと比較して、制限餌を投与したKI・KOの視床内側下核及び視床腹側核では、神経細胞特異的分子マーカーであるNeuNの免疫陽性細胞数が減少していることが分かった。このことから、本件患者モデルであるKIでは、チアミン制限を行うと平均20日の間に、主に視床領域にて神経細胞が減少していると示唆された。これら患者の変異モデルである*slc19a3*/E314Qマウス及び*Uslc19a3*欠損マウスを用いたチアミン摂取量・期間及び神経変性機構の知見をさらに得ることで、今後のSLC19A3異常症患者の治療に役立てる。

¹滋賀県立大・人間文化学部・生活栄養学科

ECHS1 の生化学的解析と軽症型 ECHS1 欠損症の病態解明

山田憲一郎、相場佳織¹、北浦靖之²、近藤雄介²、野村紀子、中村勇治¹、福士大輔、村山 圭³、下村吉治²、James Pitt⁴、山口清次⁵、横地健治⁶、若松延昭

Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1)は、ミトコンドリアでの脂肪酸のβ-酸化や分枝鎖アミノ酸の異化に関与する重要な酵素である。ECHS1欠損症は常染色体劣性遺伝の疾患であり、パリン代謝経路のmethacrylyl-CoAがミトコンドリアに蓄積し、主として脳細胞の機能障害を起こすと考えられる。症例は出生時に筋緊張低下があり、生後7か月頃よりジストニアと脳MRIで両側基底核に異常信号が認められている。家系員のSNP連鎖解析とエクソーム解析より同定した2つのミスセンス変異(複合ヘテロ接合性)の発現実験では、ECHS1酵素活性が著明に低下していた。患者皮膚線維芽細胞のECHS1活性は~7%に低下しており、本症例はECHS1欠損症と診断した。精製したECHS1の5つの代謝経路の基質に対する親和性は、crotonyl-CoAが最も高く、tiglyl-CoAが最も低かった。症例の尿中にmethacrylyl-CoAの代謝産物であるN-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine (ACC)の特異的な増加を認めた。ECHS1欠損症ではパリン代謝異常に関連する多くの代謝物質が報告されているが、軽症型の尿ではACCが特異的に増加しており、ACCは軽症から重症の本症の診断に有効であると考えられた。

¹豊橋市民病院、²名古屋大・院・生命農学研究科、³千葉県こども病院 代謝科、⁴Victorian Clinical Genetics Services, Murdoch Childrens Research Institute, Australia、⁵島根大・医、⁶聖隷三方原病院科

PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の診断および治療に関する検討

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

PIK3CAはPhosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) の活性サブユニットであり、細胞増殖やタンパク質合成などを制御するPI3K/AKT/mTOR経路に関与する。近年、様々な組織の過成長を伴う疾患群がPIK3CAの活性化変異により引き起こされることが明らかになり、PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) という疾患概念が提唱された。本研究ではPROSの症例を経験し、疾患モデル細胞を用いて治療に関する検討を行った。症例は下肢に非対称の肥大を呈する3歳女児である。治療的外科手術で摘出された病変組織由来のゲノムDNAからPIK3CAの(c.3140A>G, [p.H1047R]) モザイク変異を同定し、本患者はPROSと診断された。Multiplex PCR法によって組織ごとにPIK3CA変異のモザイク率を算出すると、患部組織の重症度とPIK3CA活性化変異のモザイク率に正の相関が認められた。また、病変部におけるPI3K/AKT/mTOR経路の活性化が確認された。そこで、治療の標的としてPI3K/AKT/mTOR経路に着目し、病変部の皮膚組織から樹立した線維芽細胞株を用い、各種薬剤がタンパク質のリン酸化に及ぼす影響を調べた。第一候補としてAKT/mTORの活性阻害剤を解析した結果、正常細胞へも影響を及ぼすため小児での使用には適切でないことがわかった。

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

研究業績

著書・総説

山田裕一：Lesch-Nyhan症候群（HPRT欠損症）。「今日の小児治療指針（第16版）」第6章 先天代謝異常，医学書院，pp.228-9，2015.

原著論文

Yamada K, Aiba K¹, Kitaura Y², Kondo Y², Nomura N, Nakamura Y¹, Fukushi D, Murayama K³, Shimomura Y², Pitt J⁴, Yamaguchi S⁵, Yokochi K⁶, Wakamatsu N (1Tooyohashi Municipal Hosp, 2Nagoya Univ, 3Chiba Children's Hosp, 4Murdoch Children's Res Inst, 5Shimane Univ, 6Seirei-Mikatahara General Hosp) : Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form

of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency : significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl) cysteine excretion. *J Med Genet* 52 : 691-8, 2015.

Takagi T, Nishizaki Y, Matsui F, Wakamatsu N, Higashi Y : *De novo* inbred heterozygous *Zeb2/Sip1* mutant mice uniquely generated by germ-line conditional knockout exhibit craniofacial, callosal and behavioral defects associated with Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mol Genet* 24 : 6390-402, 2015.

松田安史¹、山田裕一、若松延昭、三澤美和²、江川克哉²、山内高弘¹、中村真希子³、長谷川弘³、市田公美³、上田孝典¹ (1福井大、2長浜赤十字病院、3東京薬大) : 分子遺伝学的検査にて本邦初の変異と家族内発症が明らかになったLesch-Nyhan variantの一家系。痛風と核酸代謝 39 : 121-8, 2015.

学会発表

Wakamatsu N, Yamada K, Naiki M¹, Hoshino S², Kitaura Y¹, Kondo Y¹, Nomura N, Kimura R, Fukushi D, Yamada Y, Shimozawa N³, Yamaguchi S⁴, Shimomura Y¹, Miura K¹ (1Nagoya Univ, 2Kasugai Municipal Hosp, 3Gifu Univ, 4Shimane Univ) : Clinical and biochemical characterization of patients with HIBCH deficiency. 第56回日本神経学会学術大会(新潟) 2015.5.20.

鈴木康予、榎戸 靖、山田憲一郎、若松延昭、水野誠司¹、花田直樹²、森下 剛³ (1中央病院、2花田こどもクリニック、3あいち小児保健医療総合センター) : PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の1症例。第103回東海臨床遺伝・代謝懇話会(名古屋) 2015.6.30.

水野誠司¹、榎戸 靖、森下 剛²、花田直樹³、山田憲一郎、若松延昭 (1中央病院、2花田こどもクリニック、3あいち小児保健医療総合センター) : 著しい下肢の過成長と部分的皮下脂肪組織の増殖を呈するPROS (PIK3CA-related Overgrowth Spectrum) の1例。第55回日本先天異常学会(横浜) 2015.7.25.

Pitt J¹, Peters H², Yaplito-Lee J², Boneh A², Ferdinandusse S³, Ruiters J³, Wanders RJA³, Kok F⁴, Boy R⁵, Korman SH⁶, Fitzsimons PE⁷, Crushell E⁷, Hughes J⁷, Yamaguchi S⁸, Goto Y⁹, Wakamatsu N, Yamada K, Yokochi K¹⁰, Chen BC¹¹, Ngu LH¹¹ (1Murdoch Childrens Res Inst, 2RCH, 3Academic Medical Ctr, 4Mendelics Genomic Analysis, 5Rio de Janeiro State Univ, 6Shaare Zedek Med Center, 7Temple Street Children's Univ Hosp, 8Shimane Univ, 9National Ctr for Neur and Psych, 10Seirei-Mikatahara General Hosp, 11Kuala Lumpur Hosp) : Leigh disease and the valine pathway. Annual Symposium 2015, Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism

(Lyon, France) 2015.9.4.

榊原崇文¹, 高木久美子², 越智聡史¹, 竹下佳弘², 山田憲一郎, 若松延昭, 嶋 緑倫¹ (1奈良県立医大, 2大和高田市立病院): Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease (BBGD) と診断した幼児例. 第58回日本小児神経学会近畿地方会 (大阪) 2015.10.24.

福士大輔, 水野誠司¹, 稲葉美枝¹, 鈴木 香, 野村紀子, 鈴木康子, 山田憲一郎, 若松延昭 (1中央病院): SF3B4 の欠失が見られるNager症候群の1症例. 日本人類遺伝学会第60回大会 (東京) 2015.10.16.

若松延昭, 山田憲一郎, 北浦靖之¹, 近藤雄介¹, 野村紀子, 村山 圭², 山口清次³, 下村吉治¹, 横地健治⁴, James Pitt⁵ (1名古屋大, 2千葉県こども病院, 3島根大, 4聖隷三方原病院, 5マードックこども研究所): 軽症Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) 欠損症の生化学的解析: 診断に有効な化合物の同定. 第57回日本先天代謝異常学会総会 (大阪) 2015.11.12.

山田憲一郎, 相場佳織¹, 北浦靖之², 近藤雄介², 野村紀子, 中村勇治¹, 福士大輔, 村山 圭³, 下村吉治², James Pitt⁴, 山口清次⁵, 横地健治⁶, 若松延昭 (1豊橋市民病院, 2名古屋大, 3千葉県こども病院, 4マードックこども研究所, 5島根大, 6聖隷三方原病院): ヒトECHS1の生化学的解析と軽症型ECHS1欠損症の病態解明. BMB2015・第88回日本生化学会大会・第38回日本分子生物学会年会合同大会 (神戸) 2015.12.3~12.4.

鈴木康子, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 花田直樹¹, 森下 剛², 水野誠司³, 若松延昭 (1花田こどもクリニック, 2あいち小児保健医療総合センター, 3中央病院): PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の病態解明. BMB2015・第88回日本生化学会大会・第38回日本分子生物学会年会合同大会 (神戸) 2015.12.3.

鈴木康子, 水野誠司¹, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 稲葉美枝¹, 村松友佳子¹, 花田直樹², 森下 剛³, 若松延昭 (1中央病院, 2花田こどもクリニック, 3あいち小児保健医療総合センター): PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の1症例. 第27回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 (岐阜) 2015.12.5.

大澤彦太¹, 谷口敦夫¹, 金子裕隆¹, 関田千恵子¹, 市川奈緒美¹, 豊野美幸², 山田裕一, 齋藤加代子¹, 瀬戸洋平¹, 山中 寿¹ (1東京女子医大, 2秋田県立医療療育センター): HPRT1の近傍の遺伝子を含む広範囲の欠失が認められたLesch-Nyhan diseaseの1例. 日本痛風・核酸代謝学会 (豊中) 2016.2.18.

講演など

若松延昭: 病因を同定した中央病院の難治性疾患. 平成27年9月中央病院イブニングセミナー (三施設合同

研究会) (春日井) 2015.9.25.

鈴木康子: 病気を知る研究~治療法を見つけるために~. 静岡サイエンススクール「サイエンス・オータムプログラム2015」キャリアデザインワークショップ (静岡) 2015.11.15.

山田憲一郎: バリン代謝異常症の病態解明と診断及び治療戦略. 日本薬学会 東海支部 特別講演会 (名古屋) 2016.1.15.

福士大輔: 染色体の異常についての基礎知識. 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 県民講座 (名古屋) 2016.2.6.

若松延昭: 小児基底核疾患研究の進歩 (バリン代謝異常症, チアミントランスポーター異常症). 島根大学小児科セミナー (島根) 2016.2.9.

Suzuki Y: Clinical characterization of a patient with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). 第8回 NAGOYAグローバルリトリート (名古屋) 2016.2.12.

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) 2015.4.1.~2016.3.31.

3. 発生障害学部

研究の概況

中山 敦雄

発生障害学部は平成30年度に細胞病態学部へ移行する予定であるため、発達障害を引き起こす神経細胞の異常を明らかにし、その異常の軽減や改善に結びつく研究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調べることが理想的だが、現状の科学レベルでは困難である。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、すなわち採取が可能な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ってきた。当学部も発達障害者由来の培養神経細胞を研究対象として活用することを目的に、技術の導入と整備を進めている。

具体的には自閉症スペクトラム障害 (ASD) 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。本年度はこの歯髄幹細胞から樹立した未分化細胞をマウスへ移植しテラトマ産生を確認した。これにより作製した未分化幹細胞はヒトの身体を形成する全ての種類の細胞への分化能を有することが証明され、本学部でのiPS細胞作製技術確立の確証を得た。またこのiPS細胞から神経細胞系への分化誘導も可能となり、これを材料とした実験でデータを得ることが出来た。一方ASD症例由来のiPS細胞を研究に活用するためには各症例の多様な遺伝学的背景と複雑な臨床症状の把握が不可欠であるが、この部分は現在の収集システムでは不十分であるため、自閉症スペクトラム障害に拘らず単一遺伝子変異による知的障害の症例からの歯髄収集にも力を注いでいる。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、従来までの自閉症原因遺伝子の一つニューロリギン4X遺伝子の発現制御に関する研究、非ヒストン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。

ASD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。一方で欧米を中心とした大規模な臨床遺伝学的解析からASDの遺伝子異常についてはかなり明らかになりつつある。我々はこれまで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、本年度は論文としてまとめたものの公表には至らなかった。この課題は中山、飯尾が主に進めており、その詳細は個別研究に譲る。

タンパク翻訳後修飾の中で新たに注目を集めている一つにアセチル化修飾があるが、リン酸化修飾による様々な生理機能の制御に比べると已然未知の部分が多い。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 6は細胞質蛋白のアセチル化制御が主要な機能と考えられ、特に神経系に多く存在する。本年度も引き続き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た。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詳細を川口が解析した。

上記の他、中央病院小児神経科症例の解析等の共同研究を行った。

上記の実験遂行にあたっては、昨年度に引き続き青木英子さんと、竹島京子さんに実験補助業務をお願いした。

人事異動としては、本年度末をもって飯尾明生がリサーチレジデントの任期を満了し、名古屋大学精神医学講座の特別研究員に転じた。

今年度の研究資金として日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) 3件の研究助成と1件の民間資金の助成を受けて研究を進めた。

自閉症原因遺伝子ニューロリギン4X 遺伝子の発現分布とその制御機構の解析

中山敦雄、飯尾明生、松木 亨、青木英子

これまで稀な家族性自閉症の原因遺伝子である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①我々が明らかにしてきたRett障害原因遺伝子産物MeCP2によるNLGN4X遺伝子のエピジェネティックな転写抑制が、MeCP2ノックダウンでどのように変化するかを検討した。その結果、HeLa細胞などの培養細胞株やヒトの初代線維芽細胞ではMeCP2ノックダウンによりNLGN4X遺伝子の異常転写が引き起こされることが明らかになった。この異常転写はこれまで同定してきた二つのプロモーターのうち、非CpG islandプロモーターが活性化されることで引き起こされる。②iPS細胞などの未分化幹細胞から神経系細胞への分化誘導系が確立したため、この系を用いて細胞分化に伴うNLGN4X遺伝子プロモーター活性の変化を検討した。その結果未

分化状態では非CpG islandプロモーターが働き、神経系への分化によりNLGN4X遺伝子の転写はCpG islandプロモーターに依存してくることが明らかになった。この結果はヒト脳発生過程での両プロモーターの活性化状況と良く相関するものであった。

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。高浸透圧ストレスは、NLGN4Xを発現する視床下部室傍核、視索上核に存在するAVP/OXT神経でのAVP/OXT分泌を促進する。そこでNLGN4Xの浸透圧感受性を調べたところ、負荷14時間よりmRNA量が増加し、24時間以降タンパク量が増加した。この増加はAVP/OXTに比べかなり遅い変化であった。一方、NLGN4Xの発現上昇はmTORシグナルの阻害剤PP242により抑制されたことから、高浸透圧ストレスがmTORシグナルを介してNLGN4Xの転写翻訳促進に働いていることが考えられた。NLGN4XとAVPの関係を確かめるため、siRNAによりNLGN4Xをノックダウンすると、AVPの分泌上昇が観察された。また、NLGN4Xの免疫沈降により、リソゾームタンパク質の結合が観察された。このことから、NLGN4XはAVP分泌顆粒のターンオーバーに働いている可能性が考えられた。

自閉症関連因子 TSC2 のアセチル化による機能制御

川口禎晴、竹島京子

我々はタンパク質の可逆的アセチル化による分子機能制御から神経機能異常や疾患を理解する目的で、自閉症などの疾患関連因子に着目しそのアセチル化の可能性を探っている。アセチル化はリジンに起こる翻訳後修飾の一つで、各分子にはアセチル化が起こりうるリジンが幾つか存在する。今回、自閉症関連因子TSC2分子を調べたところ、候補となるリジンが2つ存在することを見出した。このリジン部位の点突然変異を導入したTSC2変異体を作製し、培養細胞に発現させた分子を調べた結果、そ

のうちのひとつのリジンがアセチル化される部位であることを確認した。このアセチル化不全変異体ではTSC2の機能的抑制を示すリン酸化レベルの低下(結果として分子の働きの促進を意味する)を観察し、実際にTSC2のmTORシグナリング制御が亢進したことから、この部位のアセチル化はTSC2分子の働きを負に制御する可能性が考えられた。興味深いことに、細胞質性脱アセチル化酵素のHDAC6を試験系に高発現させるとTSC2のアセチル化が減少したことから、HDAC6が生体内におけるTSC2の脱アセチル化酵素として働いている可能性が考えられた。これらの結果はTSC2分子が可逆的アセチル化により機能制御されていることを示唆している。

ALSに見られるタンパク質凝集体とHDAC6の働き

川口禎晴、Joo-Yong Lee¹, Tso-Pang Yao¹

ALS(筋萎縮性側索硬化症)はSOD遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患であり、SOD分子の変異体が神経細胞内にタンパク質凝集体を形成し神経の働きを抑制することが原因の一つと考えられている。我々は細胞内凝集体のクリアランスに関連するHDAC6とSOD変異体由来のタンパク質凝集体の蓄積との関連を調べるためにHDAC6発現抑制細胞や遺伝子欠損マウス、およびALSモデルマウスを用いて研究を行った。その結果、HDAC6発現抑制細胞ではSOD変異体由来のタンパク質凝集体が著しく蓄積したことからHDAC6はこの凝集体のクリアランスに関与することが示された。タンパク質凝集体の細胞内クリアランスの一つにリソゾーム系による分解が考えられており、HDAC6はこれら凝集体をリソゾームに誘導する役割を担うことが示唆された。また、ALSモデルマウスをHDAC6遺伝子欠損マウスと交配させて得られたマウスにおいてもSOD変異体由来タンパク質凝集体の著しい蓄積が誘発され、脊髄の運動ニューロンの減少と歩行や物をつかむ力などの運動機能の低下が観察された。これらのことからHDAC6はALS疾患形成に伴うタンパク質凝集体の蓄積と神経変性による運動機能の低下に関与することが明らかとなった。またHDAC6はタンパク質凝集体による神経変性疾患を治療するための標的分子となることが考えられた。

¹デューク大学

HDAC6欠損マウスが示すド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

私たちは、ヒストン脱アセチル化酵素6 (HDAC6) 欠損マウスの解析から、HDAC6の活性が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関する新しい知見が得られると期待できる。

本年度は、昨年度見いだしたHDAC6欠損マウスのドパミン神経系の異常について、詳細な解析を進めた。行動薬理的解析により、D1型及びD2型ドパミン受容体アゴニストに対する応答性、後シナプスドパミン受容体の反応性を検討し、免疫組織染色により、ドパミン神経系におけるHDAC6の発現様式を解析した。またHDAC6欠損マウスの各脳領域におけるドパミン代謝についても検討した。これらの解析により、HDAC6欠損マウスは、ドパミン代謝は正常であるが、後シナプスにおけるD2型ドパミン受容体の応答が変化していること、新規性に対して高い応答性を示すこと、が明らかとなった。HDAC6はドパミン神経細胞の投射先である中型有棘神経細胞に発現が認められたことから、D2型ドパミン受容体のシグナルにHDAC6を介したタンパク質のアセチル化修飾が関与すると推察される。

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。樹立したiPS細胞については順次テラトーマ形成及び未分化マーカーの発現チェックを行う事で多能性の検証を進めている。現在では、iPS細胞から神経細胞への分化誘導と共に2ヶ月間の長期培養を行う事でシナプスの形成を確認することが出来ている。

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。

Reelin-Dab1 シグナルによるゴルジ体構造制御が神経系の発達と機能に果たす役割

松木 亨、飯尾明生、中山敦雄

我々がこれまで研究を進めているReelin-Dab1シグナルは、大脳皮質形成や発達後の神経活動に重要な役割を担っている事が知られている。加えて、近年これらの神経イベントにおいてゴルジ体構造のダイナミクス制御の重要性が明らかになりつつある。代表的なものとして、神経細胞発達時のゴルジ体伸長や長期増強に関与するゴルジ小胞が知られている。

これまでに我々は、Reelin-Dab1シグナルによるゴルジ体伸長時にcis-ゴルジ体タンパク質である、GM130のSer300が特異的にリン酸化を受けることを質量分析により見出している。このSer300はPKCやPKAによってリン酸化されることが予測されている。そこで、PKA, PKC epsilon, PKC zetaについてReelin刺激後の活性化状態を調べたところ、PKC epsilonの活性が刺激に反応して増加することが分かった。一方で、PKC epsilonはStk25, GM130と相互作用することも見出している。これらの発見は、Reelin刺激によるPKC epsilonの活性化がゴルジ体タンパク質GM130のリン酸化を介してゴルジ体構造を制御している可能性を示唆している。

今後は、GM130のリン酸化とゴルジ体構造制御を介してReelin-Dab1シグナルから始まるシグナル経路がどのように脳の発達や高次脳機能へ関与しているのか、それらの分子機構の全体像を明らかにする事を目指す。

研究業績

原著論文

Lee JY¹, Kawaguchi Y, Li M², Kapur M², Cho SJ¹, Kim HJ¹, Park SY¹, Zhu H³, Yao TP² (¹Chungnam National Univ, ²Duke Univ, ³Kentucky Univ) Uncoupling of protein aggregation and neurodegeneration in a mouse ALS model. *Neurodegenerative Disease* 15 : 339-49, 2015.

Tatematsu T¹, Kimura M¹, Nakashima M², Machida J¹, Yamaguchi S¹, Shibata A¹, Goto H¹, Nakayama A, Higashi Y, Miyachi H¹, Shimozato K¹, Matsumoto N², Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²Yokohama City Univ) An aberrant splice acceptor site due to a novel intronic nucleotide substitution in MSX1 gene is the cause of congenital tooth agenesis in a Japanese family. *PLoS One* 10(6) : e0128227, doi : 10.1371/journal.pone.

0128227, 2015.

Shibata A¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Kimura M¹, Tatematsu T¹, Miyachi H¹, Matsushita M², Kitoh H², Ishiguro N², Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K¹, Tokita Y (1Aichi-Gakuin Univ, 2Nagoya Univ) Characterisation of novel RUNX2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 31(1) : 61-7, doi : 10.1093/mutage/gev-57, 2016.

学会発表

- 中山敦雄, 深田斉秀, 飯尾明生, 青木英子, 正木茂夫 :
自閉症感受性遺伝子NLGN4Xの発現解析とその制御機構. 第104回日本病理学会総会 (名古屋) 2015.5.2.
- 松木 亨 : 発達障害研究のための歯髄幹細胞バンクの構築. 第88回日本組織培養学会大会 (広島) 2015.5.26.
- 深田斉秀, 竹島京子, 中山敦雄, 川口禎晴 : Hdac6欠損マウスで観察されるドーパミン神経系の異常. 第38回日本神経科学大会 (神戸) 2015.7.30.
- 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 (招待講演). 第2回霊長類への展開に向けた幹細胞・発生・エピゲノム研究 (京都大学霊長類研究所&中部幹細胞クラブ研究会) (犬山) 2015.9.2.
- Iio A, Matsuki T, Aoki E, Nakayama A : Multiple regulatory mechanisms of autism susceptibility gene, NLGN4X, expression by non-coding RNAs. 第38回日本分子生物学会年会 (神戸) 2015.12.3.

講演など

- 中山敦雄 : 自閉症の生物学的研究の潮流と限界. 胎児・新生児神経研究会 (浜松) 2015.12.6.

教育活動

- 中山敦雄 : 神経生化学 (名古屋大学大学院医学研究科)
2015.4.10.~2016.3.31.
- 中山敦雄 : 病理学 (名古屋大学医学部)
2015.4.10.~2016.9.30.

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 δ EF1が、低酸素虚血性脳症（HIE）における細胞死に対して細胞保護的な機能を果たしているという知見が得られた。当研究室では、これまでにコンディショナルノックアウトマウスの作製に必要な δ EF1遺伝子の*flox* alleleの作製に成功しており、そのマウスを用いた*in vivo*での解析を行うこと等で、低酸素虚血性脳症の分子的理解への貢献が期待できる。また最近、この δ EF1が脳下垂体後葉の形成に関与することを見出し、これに関する研究も進められている。一方、このファミリーに属するもう一つの因子であるSIP1は、本研究所遺伝学部においてMowat-Wilson症候群の原因遺伝子であることが明らかにされて来たが、特にMowat-Wilson症候群患者は*de novo*のヘテロ変異欠損（ハプロ不全）により発症することから、SIP1の*de novo*ヘテロ変異マウスを作製しその表現型の解析に取り組んでいる。また縫線核や大脳皮質におけるSIP1の機能について、コンディショナルノックアウトマウスやそれらの初代培養神経細胞等を用いて解析中である。

周生期学部では、新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）などの周生期脳障害に対する新規治療法の開発をめざした研究も進めている。近年、iPS細胞や組織特異的な幹細胞を用いた再生医療は様々な分野で期待されているが、HIEに対しても臍帯血幹細胞等を用いた研究が始まっている。新生児にとっても最も安全な幹細胞源である臍帯血を血流内に移植することで、脳損傷あるいはそれに由来する四肢麻痺が軽減される例が報告され始めているが、その

効果については未だ検討の余地が残るところである。当部門では、より現実的な臨床応用である臍帯血幹細胞移植がHIEに対して有用であるのかを、ラットモデルを用いてその組織学的且つ行動学的な評価に改善がみられるかどうか検討を行っている。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キナーゼに関する研究も行われている。特にそのSAD-Aキナーゼにおいては、発達期の脳において固有の機能を持ち、大脳皮質の正常な層構造の形成に必須の因子であることが明らかになってきており、SAD-Aキナーゼの機能について、さらなる研究の展開が期待される。

愛知学院大学歯学部との共同研究として行われている先天性歯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、MSX1の第1イントロンにスプライス異常を伴う新規塩基変異を見出し、これにより、第2エクソン直前に7塩基の挿入が生じたmRNAが産生され、フレームシフトによりホメオドメインが欠失した変異MSX1が産生されることを見出した。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。

以上本年度の研究成果を概説したが、さらに詳細な結果に関しては以下の個別研究を参照されたい。尚、本年度6月より水谷友香が動物管理室との兼任として当学部研究助手に配属された。また、10月よりリサーチレジデントの岩井みどりが着任した。外部研究資金は、文部科学省科学研究費補助金の基盤研究（C）3件、および民間より1件の研究助成を受けた。

Mowat-Wilson症候群の病態形成における大脳興奮性神経の機能異常の関与の検討

高木 豪、水谷友香、東雄二郎

症候群型の重度知的障害の一つであるMowat-Wilson症候群は、SIP1遺伝子の*de novo*変異により生じる。しかしMowat-Wilson症候群の諸症状がどのような種類の細胞の異常が主要な原因となって引き起こされるかよく分かっていない。そこでSip1遺伝子の高い発現がみられる細胞の一つである大脳皮質の興奮性神経細胞に着目し、この細胞の機能異常がMowat-Wilson症候群の病態形成に関わっているか検討した。具体的には大脳興奮性神経細胞特異

的なSip1ヘテロ変異マウスを作製し、行動学的解析を行った。これまでの研究でMowat-Wilson症候群のモデルマウスは不安様行動、新規環境における運動活性の低下、社会性行動の低下などが観察されたが、大脳興奮性神経細胞特異的なSip1ヘテロ変異マウスでは新規環境下での運動活性の低下や社会性行動の低下は観察されなかった。また高架式十字迷路による不安性行動を評価する試験では、逆に不安様行動の低下が観察された。このような結果からSip1の異常は生体へ複雑な影響を与えていることを示唆された。Sip1の異常はそれぞれのタイプの神経関連の細胞に個別の生理的な活性変化をもたらし、病態症状は様々な種類の生理的活性変化の影響が統合されて個体として現れる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の機能と役割

西崎有利子、水谷友香、中西圭子、時田義人、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- β 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や、セロトニン神経における突起伸長に役割を担っていることをこれまでに見出だしていた。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) を作成し、行動解析を行った。その結果、Sip1 cKOマウスはオープンフィールド試験において、壁沿いや影領域に居る時間が対照群と比較して長い傾向が観察された。明暗箱テストでも同様に、Sip1 cKOマウスは暗箱にいる時間が有意に長かった。Sip1 cKOマウスは、不安傾向にあると考えられ、セロトニン神経の分布や機能に異常があることの結果であると示唆された。

また、Sip1のスパイン形成における役割を明らかにする目的で、Emx1-Creマウスを用いた大脳皮質特異的Sip1 cKOを作成し、ゴルジ染色を行った。その結果、Sip1 cKOの脳では、対照群と比較して、脳室が大きく大脳皮質が薄いにも関わらず、樹状突起スパインの数が多く、比較的成熟したスパインが多い傾向が見られた。シナプス刈り込みの異常等の可能性も含めて、Sip1の新たな役割を示唆するものとして興味深い結果であると考えている。

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移植の効果

中西圭子、伊藤美春¹、佐藤義朗¹、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、臨床においては脳低温療法が行われているが、重症例には効果が乏しく新規治療法の開発が期待されている。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に対して有用であるかどうかラットモデルを用いて検討している。

GFPトランスジェニックラット胎仔 (E19) 臍帯血より有核細胞層を採取・培養、増殖させた。これを日齢7に右頸動脈結紮・低酸素負荷を行ったHIEモデルラットに、受傷3日後に腹腔内投与した。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 (4週齢) において脳パラフィン切片を作製し、活性化ミクログリアマーカーであるED1免疫染色、血管内皮細胞糖鎖を特異的に認識するTomato lectin染色を行った。対照群と比較し臍帯血細胞投与群障害側脳では、単位面積あたりのED1陽性細胞数が減少していた。一方、運動野におけるTomato lectin染色では、有意な差は認められなかった。これらの結果から、臍帯血由来細胞投与がHIEにおける活性化ミクログリアの集積を抑えている可能性が示唆された。

¹名古屋大・医

低酸素性虚血性脳症モデルマウスにおける δ EF1の機能解析へ向けて

岩井みどり、高木 豪、西崎有利子、時田義人、中西圭子、水谷友香、東雄二郎

周生期の仮死は、低酸素性虚血性脳症 (HIE : hypoxic-ischemic encephalopathy) を引き起こし、脳性麻痺の原因となる。HIEの*in vitro*実験系において、転写制御因子 δ 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 δ EF1の発現が上昇し、 δ 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 δ 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。 δ 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 δ EF1機能を知るべく、同時期中枢神経系における詳細な発現パターンの解析、および δ 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、 δ EF1遺伝子の第6エクソンをloxP配列で挟んだ形の δ EF1 flox (ex6) マウスの作製を完了した。現在はこのマウス系統と、大脳皮質において特異的にcreを発現するEmx1-creを用いて、大脳皮質特異的なコンディショナルノックアウトマウスの作製し、その有効性を検討している。その結果ホモ欠失個体においても生存可能ということが判明した。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。

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、堀 裕生¹、服部円香¹、伊東 剛¹、丹伊田浩行²、城村由和¹、山田 薫¹、岸 将史³、中西 真¹、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ひき起こすことが知られている。しかしながら、近年、統合失調症や自閉性疾患の患者・患児において大脳皮質形成異常をひき起こす遺伝子変異が複数報告され、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す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。マウスではSAD-AおよびSAD-Bがあり、その各々の単独ノックアウト (KO) マウスでは明らかな表現型はないが、ダブルKO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。また、SAD-Bはシナプス小包の分泌に重要な役割をしていることも報告されている。我々は、SAD-A単独KOマウスを作製しC57BL6系統に戻し交配したところ、このマウスは生後早期に死亡し大脳皮質形成異常を持つことを明らかにしてきた。

今年度はSAD-B単独KO マウスをC57BL6系統に戻し交配し解析した。SAD-B単独KOマウスはこれまでの報告と同様、正常に成長し生殖可能であった。また、マウス脳切片を作製したところ、明らかな大脳皮質形成異常は認められなかった。以上の結果から、2つのキナーゼは発達期脳において固有の機能をもつことが示唆された。

¹名古屋市大・医、²浜松医大・医、³新潟大・医歯薬

下垂体形成における δ EF1の機能解析

東雄二郎、岩井みどり、水谷友香、高木 豪、中西圭子

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

本年度は、 δ EF1の部分欠損変異マウスである δ EF1 Δ C727マウスのホモ変異において下垂体後葉形成を観察した。その結果、微細ではあるが、pituicyteや正中隆起神経束における形成不全を観察した。 δ 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 δ EF1タンパクの発現や、関連する分子マーカ等を含めた詳細な解析を行う必要がある。

先天性永久歯欠損の遺伝学的解析

立松 忠¹、時田義人

一部の永久歯を先天性に欠く部分性無歯症はヒトにおいて発症頻度の高い先天性疾患の一つである。部分性無歯症は、遺伝性疾患の一症状として生じる症候群性に加え、他の疾患を伴わない非症候群性も知られている。非症候群性の部分性無歯症は一般に常染色体優性遺伝であ

り、欠損する歯の本数により多数歯欠損と少数歯欠損症に分類されている。これまでにホメオボックス遺伝子であるMSX1やPAX9などが永久歯欠損の原因遺伝子として明らかにされている。

本年度は、先天性の永久歯の欠損以外に特筆すべき臨床所見を認めない11-17本の永久歯の欠損を呈する4名を含む家系の遺伝学的解析を行い、MSX1の第1イントロンにスプライス異常を伴う可能性のある新規塩基変異を発見した。さらに生化学的解析により第2エクソン直前に7塩基の挿入が生じたmRNAが産生され、フレームシフトによりホメオドメインが欠失した変異MSX1が産生されることを証明した。ホメオドメインは転写制御因子であるMSX1のDNA結合活性を担う機能ドメインである。今回見出した変異は、そのドメイン構造を消失していることから、疾患の原因となると考えられる。さらに、今回解析を行った家系内で、塩基置換と永久歯欠損の一致がみられた。以上の結果から、MSX1の活性が遺伝子変異により消失し、永久歯の歯胚の発生を障害することが示された。

¹愛知学院大・歯

研究業績

原著論文

Takagi T, Nishizaki Y, Matsui F, Wakamatsu N, Higashi Y : *De novo* inbred heterozygous Zeb2/Sip1 mutant mice uniquely generated by germ-line conditional knockout exhibit craniofacial, callosal and behavioral defects associated with Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mol Genet.* 24 : 6390-402, 2015.

Omilusik KD¹, Best JA¹, Yu B¹, Goossens S², Weidemann A³, Nguyen JV¹, Seuntjens E⁴, Stryjewska A⁴, Zweier C⁵, Roychoudhuri R⁵, Gattinoni L⁵, Bird LM⁵, Higashi Y, Kondoh H⁶, Huylebroeck D⁴, Haigh J², Goldrath AW¹ (¹Univ of California, ²Monash Univ, ³Friedrich-Alexander Univ, ⁴KU Leuven, ⁵NIH, ⁶Kyoto Sangyo Univ) : Transcriptional repressor ZEB2 promotes terminal differentiation of CD8+ effector and memory T cell populations during infection. *J Exp Med.* 212 : 2027-39, 2015.

Choi JK¹, Zhu A¹, Jenkins BG¹, Hattori S², Kil KE¹, Takagi T, Ishii S³, Miyakawa T², Brownell AL¹ (¹Harvard Medical School, ²Fujita Health Univ, ³RIKEN) : Combined behavioral studies and in vivo imaging of inflammatory response and expression of mGlu5 receptors in schnurri-2 knockout mice. *Neurosci Lett* 609 : 159-64, 2015.

Shinagawa T¹, Huynh LM¹, Takagi T, Tsukamoto D¹, Tomaru

C¹, Kwa HG¹, Dohmae N¹, Noguchi J² and Ishii S¹ (¹RIKEN, ²NIAS) : Disruption of Th2a and Th2b genes causes defects in spermatogenesis. *Development* 142 : 1287-92, 2015.

Shibata A¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Kimura M¹, Tatematsu T¹, Miyachi H¹, Matsushita M², Kitoh H², Ishiguro N², Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²Nagoya Univ) : Characterization of novel RUNX2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 31 : 61-7, doi : 10.1093/mutage/gev057, 2016.

Tatematsu T¹, Kimura M¹, Nakashima M², Machida J¹, Yamaguchi S¹, Shibata A¹, Goto H¹, Nakayama A, Higashi H, Miyachi H¹, Shimozato K¹, Matsumoto N², Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²Yokohama City Univ) : An aberrant splice acceptor site due to a novel intronic nucleotide substitution in MSX1 gene is the cause of congenital tooth agenesis in a Japanese family. *PLoS ONE*, 10(6) : e0128227, doi : 10.1371/journal.pone.0128227, 2015.

Yasumi T¹, Inoue M¹, Maruhashi M¹, Kamachi Y¹, Higashi Y, Kondoh H², Uchikawa M¹ (¹Osaka Univ, ²Kyoto Sangyo Univ) : Regulation of trunk neural crest delamination by δ EF1 and Sip1 in the chicken embryo. *Dev Growth Differ* 58 : 155-237, 2016.

Johmura Y¹, Sun J¹, Kitagawa K², Nakanishi K, Kuno T¹, Naiki-Ito A¹, Sawada Y¹, Miyamoto T¹, Okabe A³, Aburatani H³, Li SF⁴, Miyoshi I¹, Takahashi S¹, Kitagawa M², Nakanishi M¹ (¹Nagoya City Univ, ²Hamamatsu Univ, ³Univ of Tokyo, ⁴Dalian Univ) : SCF (Fbx22)-KDM4A targets methylated p53 for degradation and regulates senescence. *Nat Commun* 7 : 10574, doi : 10.1038/ncomms10574, 2016.

学会発表

Nakamura M, Kurahashi N¹, Muramatsu Y, Tokita Y, Miyake N, Matsumoto N, Mizuno S¹ (¹Ctrl Hosp) : Disparities in cognitive domains seen in patients with Kabuki syndrome. (Selected poster presentation) 11th European Paediatric Neurology Society Congress. (Vienna, Austria) 2015.5.29.

杉山裕一朗¹, 佐藤義朗¹, 北瀬悠磨¹, 鈴木俊彦¹, 近藤大貴¹, 中西圭子, 辻 雅弘², 早川昌弘¹ (¹名古屋大, ²国立循環器病センター) : 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおける由来別同種間葉系幹細胞投与の効果 第1報 治療効果について. 日本周産期・新生児医学会学術集会 (福岡) 2015.7.11.

杉山裕一朗¹, 佐藤義朗¹, 北瀬悠磨¹, 鈴木俊彦¹, 近藤大

貴¹, 中西圭子, 辻 雅弘², 早川昌弘¹ (¹名古屋大,
²国立循環器病センター): 新生児低酸素性虚血性脳症
モデルラットにおける由来別同種間葉系幹細胞投与
の効果 第2報 体内動態について. 日本周産期・
新生児医学会学術集会 (福岡) 2015.7.11.

佐藤義朗¹, 近藤大貴¹, 服部哲夫¹, 北瀬悠磨¹, 杉山裕一
朗¹, 鈴木俊彦¹, 山本美知郎¹, 平田 仁¹, 鈴木 哲¹,
水野正明¹, 中西圭子, 辻 雅弘¹, 早川昌弘¹ (¹名古屋大,
²国立循環器病センター): 骨髄単核球静脈内投
与は新生仔ラットの低酸素性虚血性脳傷害を軽減す
る. 日本炎症・再生医学会 (東京) 2015.7.22.

Tatematsu T¹, Kimura M¹, Nakashima M², Machida J¹,
Yamaguchi S¹, Shibata A¹, Gotoh H¹, Nakayama A,
Higashi Y, Miyachi H¹, Shimozato K¹, Matsumoto N²,
Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²Yokohama City Univ):
An aberrant splice acceptor site due to a novel intronic
nucleotide substitution in MSX1 gene is the cause of
congenital tooth agenesis in a Japanese family. Annual
meeting of American society of human genetics. (Baltimore,
USA) 2015.10.6-10.

高木 豪, 東雄二郎: Cre-LoxPシステムを利用した*de novo*
変異型ヒト疾患モデルマウスの作製. 日本分子生物
学会年会 (神戸) 2015.12.2.

林 達成¹, 南部由希子¹, 眞野浩人¹, ジャン キョンジン¹,
東雄二郎, クリステイン ヴァーシェーレン², ダニー
ハイレボーエック², 清水 章¹, 菅井 学¹ (¹京都大,
²Leuven 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 (神戸) 2015.12.2.

中西圭子, 伊藤美春¹, 佐藤義朗¹, 東雄二郎 (¹名古屋大):
周生期脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹
細胞移植の検討. 日本生理学会大会 (札幌) 2016.3.24.

教 育 活 動

時田義人: 愛知学院大学歯学部非常勤講師

2015.4.1.~2016.3.31.

中西圭子: 神経科学 (名古屋市立大学医学部)

2015.4.1.~2016.3.31.

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。今年度は唐澤隆俊リサーチレジデントがキョーリン製薬に就職し、後任として茨木京子博士が国立長寿医療研究センターより赴任した。本年度も引き続いて、“発達障害の病因・病態分子解析バッテリー”を駆使したin vivoとin vitroの包括的な解析を遂行した。具体的には、マウス宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて研究対象遺伝子の発現を抑制・促進し、大脳皮質発生期の神経細胞移動、軸索伸長、樹状突起網形成、細胞周期、海馬歯状回顆粒細胞の形態形成をex vivoで観察すると共に、初代培養海馬神経細胞を用いたシナプス形態、生化学・分子細胞生物学的解析を加えた。神経細胞の局在・形態異常が観察された場合には、ライブイメージ観察で詳細に解析し、さらに、行動解析や電気生理学的解析（慈恵医大との共同研究）も行った。私共の強みは、一連の実験を包括的に完結できる点にある。この解析バッテリーを主軸に共同研究を効果的に運用し、知的障害・自閉性疾患の病態関連分子に関する具体的な研究成果を挙げることで臨床との連携を推進した。

発達障害の多くは染色体や遺伝子の異常が原因となっており、自閉性疾患や知的障害に関連する遺伝子の多くが、大脳皮質構築やシナプス形成・機能において重要な役割を果たすことが知られている。本年度も私共は、小児神経・発達障害の臨床への積極的な貢献を目指して、コロニー中央病院、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た。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した。本年度の成果としては、自閉性障害の病態関連遺伝子であるLin-7B、および、知的障害の病態関連遺伝子PI3KC3に関して得られた知見を原著論文として発表した。また、中央病院で見出されたWest症候群の新規原因遺伝子PHACTR1や知的障害の原因遺伝子候補MED13Lの病態機能解析なども進展した。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、慶應義塾大学、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、RBFOX1の遺伝子変異が神経発達障害を引き起こす分子機能の一端を解析し原著論文として報告した。さらに、重篤な知的障害を伴う早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群）の原因遺伝子であるMunc18-1の病態機能解析も開始した。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を理解する上で必須である。昨年度までに霊長類脳室下帯の発達に関わる遺伝子の候補としてJaglを同定した。Jaglは種間で発現量が大きく異なり、これにより脳室下帯の発達を調節していると考えられた。そこで本年度はJagl遺伝子の転写調節領域の解析を進め、種間の違いをもたらず領域を特定した。またグリア細胞の発生機序に関する研究にも進展があった。グリア細胞の一種であるアストロサイトは、脳内に最も豊富に存在する細胞として知られる。近年、アストロサイトが高次脳機能に関与することが次々に明らかにされ、発達障害との関連も示唆されるが、その発生過程は多くの点が不明である。昨年度までに我々はアストロサイト前駆細胞が特徴的な移動様式により大脳灰白質内に広がること、これらの細胞はしばしば血管に沿って移動することを明らかにした。本年度はその分子実体を解明した。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究C 3件、若手研究B 1件、挑戦的萌芽研究 1件、学術振興会特別研究員研究費 1件）、医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業、その他の財団などより3件の助成を受けた。

自閉性障害・知的障害原因遺伝子 Rbfox1 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¹、粉山俊彦¹、永田浩一

Rbfox1 (A2BP1, Foxl1) は、alternative splicing制御因子であり、神経組織の分化、発達、さらに神経機能発現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 (ASD)、知的障害、てんかん等の発達障害患者から多数同定されている。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

は全く知見がない。そこで、ASDにおけるRbfox1の病態学的意義を理解するために、発達期の大脳皮質形成過程におけるRbfox1の機能を解析した。これまでに、Rbfox1の発現抑制が大脳皮質神経細胞の移動障害を引き起こし、それらの神経細胞では核と中心体の距離が異常に長くなっていること、神経細胞発達過程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および対側皮質への進入が抑制されること、また、同じファミリーに属するRbfox2、3の発現抑制は神経細胞の移動には関与しないこと、を明らかにした。さらに、慈恵医科大学との共同研究で電気生理学実験を遂行し、興味深い知見を得た。すなわち、Rbfox1を発現抑制した大脳皮質神経細胞では、抑制性シナプス後電流の頻度、振幅が抑制され、興奮性シナプス後電流の頻度も低下していた。さらにNMDA受容体が殆ど機能していないことが明らかとなり、これら一連の機能異常がASDの背景になっている可能性が示された。

¹ 慈恵医大・薬理

Gαi2 遺伝子の大脳皮質形成への関与と発達障害

浜田奈々子、根岸 豊¹、水野 誠、田畑秀典、斉藤伸治¹、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る。Gαi2はGタンパク質のαサブユニットであり、アデニル酸シクラーゼ活性の抑制機能が知られている。名古屋市立大学で発達遅滞が認められる女兒において、Gαi2の1アミノ酸置換を伴うde novoの変異が見出されたため、この分子が大脳皮質発生に果たす役割の解析を行なった。子宮内電気穿孔法によりGαi2発現抑制ベクターを導入後、3 (E17)、5 (P0)、12 (P7) 日に仔の脳を取り出し、皮質神経細胞の局在を観察した。E17では発現抑制により神経細胞移動の遅れが見られた。しかしP0、P7では目的の位置に移動を完了していたことから、Gαi2の機能抑制は大脳皮質神経細胞の移動遅延を引き起こすことが明らかになった。この遅れは、神経幹細胞の細胞周期の遅れによるものではなかった。そこで移動遅延の原因解明のために共焦点顕微鏡ライブイメージングを行った結果、移動中の細胞が正常な二極性形態を維持出来ず、先端突起が枝分かれした多極性様形態をとることが観察された。そしてその結果、細胞の移動速度が低下し、移動遅延が引き起こされることが示唆された。現在、子宮内電気穿孔法により、大脳皮質興奮性神経細胞でGαi2を発現抑制したマウスの行動解析を遂行中である。

¹ 名古屋市大・医

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

浜田奈々子、大萱俊介¹、岩本郁子、加藤光広²、永田浩一

当中央病院と昭和大学で、West症候群の患者からPHACTR1遺伝子においてアミノ酸置換を伴う2種類のde novo変異が見出された。PHACTR1はアクチンおよび脱リン酸化酵素（PP1）と結合する蛋白質で、シナプス機能や樹状突起・軸索の形態維持に関与すると考えられている。今回見出されたPHACTR1の変異はいずれもPP1およびアクチンとの結合領域に位置しており、これらとの相互作用の異常が発症に関与していると考えられる。しかし、大脳発達におけるPHACTR1の生理機能も、遺伝子変異がもたらすてんかん、知的障害の病態メカニズムも全く不明である。そこで我々は、PHACTR1の大脳皮質形成における機能解明に着手した。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いてPHACTR1の発現抑制を行ったところ、神経幹細胞の細胞周期、分化速度、神経細胞の移動には異常は見られなかったが、神経細胞の発達過程で樹状突起の分岐が強く抑制された。樹状突起形成障害は成熟ニューロンでも観察された。また、患者から見出された変異蛋白質ではアクチン結合能の減弱が観察された。本研究で観察された異常がWest症候群の背景となっている可能性が示唆された。

¹ 中央病院、² 昭和大・医

大田原症候群原因遺伝子 STXBP1 (Munc18-1) の大脳皮質形成における機能解析

浜田奈々子、岩本郁子、田畑秀典、永田浩一

大田原症候群は新生児期に発症する難治性のでんかんで、知的障害を伴う。近年、原因遺伝子の一つとしてSTXBP1 (Munc18-1) が報告された。STXBP1は神経伝達物質放出に関わる分子である。STXBP1変異は、てんかンを伴わない知的障害患者からも同定されており、変異のバリエーションにより、様々な症状を呈すると考えられる。最近、STXBP1変異をもつ患者の外科手術により摘出された病巣部位において、皮質の層構造異常が報告された。そこで我々は、大脳皮質層形成におけるSTXBP1の機能解明を試みた。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いてSTXBP1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。移動障害は、RNAi抵抗性のSTXBP1によりレスキューされたが、蛋白質リン酸化酵素PKCによるリン酸化・脱リン酸化部位の変異体ではレスキューされなかった。また、STXBP1結合分子であるSyntaxin1Aは移動障害を改善した。さらに初代培養大脳皮質神経細胞でSTXBP1を発現抑制すると、接着分子N-カドヘリンの細胞

表面局在が減少した。これはSTXBP1が神経伝達物質の放出だけでなく、接着因子等の輸送に関与することを示唆し、STXBP1が神経細胞移動においてN-カドヘリンの細胞内輸送に関与している可能性を示す。

ヒト特有の神経細胞産生様式とJag1遺伝子との関連

田畑秀典、八谷剛史¹、榊原康文¹、永田浩一、仲嶋一範²

ヒトは進化過程において巨大な脳を獲得し、高度な社会性や言語能力、精神活動を可能にした。このような巨大脳の発生機序を探ることは、様々な精神発達障害の発症メカニズムを理解することにつながる。大脳皮質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、神経細胞の圧倒的な産生を可能にしている。我々はマウス脳室下帯にも神経幹細胞が少ないながら存在し、しかもその脳室帯からの産生は内側部よりも外側部で多いことを報告した。このような違いを生じる分子機構の解明は、ヒトが巨大脳を獲得した発生学的な根拠を明らかにすることにつながる。そこで我々は、マウス大脳皮質脳室帯の内側部と外側部で発現量の異なる遺伝子を探索し、Jag1遺伝子を重要な候補として同定した。Jag1はマウスでは脳室下帯にまばらにしか発現しないが、霊長類では密に強く発現する。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、この発現強度の違いがヒトの脳室下帯発達に寄与した可能性が示唆された。ヒトJag1遺伝子上流域、下流域を単離し、マウス胎仔脳に導入したところ、マウスの相同領域を用いた場合と比較して高い転写活性が得られた。本年度はヒトとマウスの転写調節領域の解析をすすめ、ヒトで転写活性が高くなるための重要な領域を特定することに成功した。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

大脳皮質グリア前駆細胞の移動様式

田畑秀典、佐々木恵¹、稲熊 裕、伊東秀記、竹林浩秀²、依馬正次³、池中一裕⁴、永田浩一、仲嶋一範¹

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、通常の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、神経細胞よりも速い移動速度で、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と名付けた。様々な細胞系譜解析から、これらの細胞は（1）大脳皮質アストロサイトへ分化すること、（2）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、（3）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た。本年度は血管に沿った移動の分子実体を解明するため、不軌道性移動細胞と血管内皮細胞の共培養に阻害剤を加える実験、およびin vivoにおけるノックダウン実験を行い、候補分子を同定した。

¹慶應大、²新潟大、³滋賀医大、⁴生理研

大脳皮質形成におけるPIK3C3の機能解析

稲熊 裕、田畑秀典、浜田奈々子、伊東秀記、水野 誠、岩本郁子、羽根信子、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遺伝子座に変異があり知的障害を示す臨床症例の情報からPIK3C3が神経系発生において果たす役割について検討した。症例では染色体18q12.3でPIK3C3のエクソン5~23の欠損があり、表皮母斑、白内障、学習障害が認められた。【方法】マウス胎仔脳への子宮内エレクトロポレーションにより神経細胞内のPIK3C3の発現をノックダウンしたとき、大脳皮質形成過程の細胞の形態や移動にどのような影響を及ぼすかについて調べた。【結果】PIK3C3をノックダウンすると大脳皮質形成に必要な神経細胞の移動が著明に障害されるとともに対側への軸索伸長も障害された。これらの表現型は野生型PIK3C3を発現させることによって回復したが、臨床症例の遺伝子変異を模倣したN末端側C2ドメイン（172アミノ酸）を欠損させた変異型では回復しなかった。なお、PIK3C3のノックダウンによる神経幹細胞の増殖サイクルへの影響は認められなかった。【考察】これらのことからPIK3C3は神経細胞の移動や軸索伸長に重要であり、PIK3C3の機能障害が学習障害に関連することが示唆された。

脳神経組織におけるSEPT1の性状解析

伊東秀記、森下理香、永田浩一

セプチンは、脳組織に豊富に存在する酵母から哺乳類まで保存されたGTP結合蛋白質である。これまでに、ダウン症や統合失調症の患者の脳で、いくつかのセプチン分子の発現に異常が見られることなど、セプチンと精神神経疾患との関連が指摘されている。私共はSEPT8がシナプス小胞関連分子の相互作用を制御することや、SEPT14が大脳皮質形成過程における神経細胞の移動に関わることなどを明らかにしてきた。今年度は、脳神経組織における性状機能について、ほとんど知られていないSEPT1の性状解析を行った。独自に作製したSEPT1を選択的に検出する抗体を用いて、胎生期から生後発達期のマウス脳におけるSEPT1の発現変化を、ウェスタンブロット解析により検討した。その結果、胎生期では分子量50kDa程度のアイソフォームが弱く発現しているのみであったが、生後8日になると分子量60kDa程度のアイソフォームが発現し、生後30日まで2種類のアイソフォームの著しい増加が見られた。また、蛍光抗体法により初代培養マウス海馬神経細胞におけるSEPT1の局在を解析したところ、幼若神経細胞では、細胞体および神経突起に局在し、成熟神経細胞では、シナプスにおける局在が見られた。これらのことから、SEPT1は、神経突起の伸長やシナプス形成において重要な役割を果たしていると推測されるため、機能解析実験を進めている。

統合失調症関連分子dysbindin-1によるサイクリンD1の細胞内動態の制御

伊東秀記、森下理香、永田浩一

蛋白質間相互作用データベースによりdysbindin-1結合分子の探索を行い、細胞周期制御に関わるサイクリンD3を結合候補分子として見いだした。統合失調症患者の鼻粘膜由来の神経前駆細胞ではサイクリンD1の発現が高くなっていることなど、細胞周期調節異常と統合失調症発症との関連が指摘されている。そこで、dysbindin-1とサイクリンDの結合の性状機能解析を行った。COS細胞の過剰発現系を用いた免疫沈降法により、3種類のサイクリンD分子（サイクリンD1、D2、D3）と、3種類のdysbindin-1アイソフォーム（dysbindin-1A、-1B、-1C）の結合を解析した。その結果、dysbindin-1AとサイクリンD1が最も強く結合することが分かった。サイクリンD1をNIH3T3細胞に一過性に発現させると、多くの細胞で核における局在が見られたが、dysbindin-1Aを共発現させると、サイクリンD1の細胞質への移行が観察された。HEK293細胞において、サイクリンD1とdysbindin-1ノックダウンベク

ターを同時に遺伝子導入すると、サイクリンD1の発現量が増加した。これらのことから、dysbindin-1は、サイクリンD1と結合し、サイクリンD1の細胞内動態を制御すると考えられた。

NR1D1遺伝子の発達期における大脳皮質形成への関与

水野 誠、後藤昌英¹、山形崇倫¹、永田浩一

NR1D1 (Nuclear receptor subfamily1, group D, member1)は核内受容体の一つである。核内受容体とは、細胞内タンパク質の一種であり、リガンドが結合することで核内に移行し、DNAに直接結合して、細胞核内でのDNA転写を調節する受容体である。核内受容体は遺伝子スーパーファミリーを形成しており、発生、発達や代謝などに関与している。NR1D1はオーファン核内受容体に属し、ROPE配列に結合して転写を阻害する。NR1D1は発現リズムに関与し、遺伝子欠損マウスでは、恒常条件で短い活動周期を示し、光への反応が変化しており、概日行動リズムに関与することが示唆されている。本研究では、典型的な自閉症様症状を示し、重度の知的障害がある成人女性において、NR1D1に父性遺伝の変異が認められた。この女性には他にも睡眠障害、攻撃性を示し、発語はないことが認められた。そこで、大脳皮質形成過程に対するNR1D1の機能を解析する目的として、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。NR1D1の発現を抑制した結果、大脳皮質形成の過程で神経細胞の移動が遅れることがわかった。これにRNAi抵抗型の野生型NR1D1を発現させると移動障害は回復したが、変異型NR1D1では回復しなかった。以上の結果から、自閉症様障害に関与するNR1D1は、大脳皮質形成過程の細胞移動において、重要な役割を持つ可能性があることを見いだした。

¹自治医大

研究業績

著書・総説

Tabata, H: Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. *Front Neurosci* 9: doi: 10.3389/fnins.2015.00114, 2015.

浜田奈々子, 稲熊 裕, 永田浩一: 発達障害の背景としての大脳皮質構築異常. *生化学* 87: 205-8, 2015.

原著論文

- Lee SA¹, Kim SM¹, Suh BK¹, Sun HY¹, Park YU¹, Hong JH¹, Park C¹, Nguyen MD², Nagata K, Yoo JY¹, Park SK¹ (¹Pohang Univ, ²Univ Calgary) : Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) regulates dysbindin function by enhancing its stability. *J Biol Chem* 290 : 7087-96, 2015.
- Kanatani S¹, Honda T¹, Aramaki M¹, Hayashi K¹, Kubo K-I¹, Ishida M¹, Tanaka DH¹, Kawauchi T¹, Sekine K¹, Kusuzawa S¹, Kawasaki T², Hirata T², Tabata H, Uhlen P³, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²NIG, ³Karolinska Inst) : The COUP-TFII/Neuropilin-2 is a molecular switch steering diencephalon-derived GABAergic neurons in the developing mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 112 : E4985-94, 2015.
- Hashimoto H¹, Yuasa S¹, Tabata H, Tohyama S¹, Seki T¹, Egashira T¹, Hayashiji N¹, Hattori F¹, Kusumoto D¹, Kunitomi A¹, Takei M¹, Kashimura S¹, Yozu G¹, Shimojima M¹, Motoda C¹, Muraoka N¹, Nakajima K¹, Sakaue-Sawano A², Miyawaki A², Fukuda K¹ (¹Keio Univ, ²RIKEN) : Analysis of cardiomyocyte movement in the developing murine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 464 : 1000-7, 2015.
- Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H, Nagata K : Role of the cytoplasmic isoform of RBFOX1/A2BP1 in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *Mol Autism* 6 : 56, 2015.
- Giridharan VV¹, Thandavarayan RA², Arumugam S³, Mizuno M, Nawa H⁴, Suzuki K⁴, Ko KM⁵, Krishnamurthy P², Watanabe K³, Konishi T³ (¹Natraja College of Pharm, ²Houston Methodist Res Inst, ³Niigata Univ of Pharm and Applied Life Sci, ⁴Niigata Univ, ⁵Hong Kong Univ of Sci and Tech) : Schisandrin B ameliorates ICV-infused amyloid β induced oxidative Stress and neuronal dysfunction through inhibiting RAGE/NF- κ B/MAPK and up-regulating HSP/Beclin expression. *PLoS One* 10 : e0142483, 2015.
- Inaguma Y, Ito H, Iwamoto I, Matsumoto A¹, Yamagata T¹, Tabata H, Nagata K (¹Jichi Med Univ) : Morphological characterization of Class III phosphoinositide 3-kinase during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 49 : 28-33, 2016.
- Yang Z¹, Matsumoto A¹, Nakayama K¹, Jimbo FE¹, Kojima K¹, Nagata K, Iwamoto S¹, Yamagata T¹ (¹Jichi Med Univ) : Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev* 38 : 91-9, 2016.

学会発表

- 越知信彦¹, 三宅紀子², 深井綾子², 稲熊 裕, 松本直通² (¹第二青い鳥, ²横浜市大) : 自閉症患者におけるアレイCGHによるゲノム構造解析—その原因遺伝子との関連. 日本小児科学会 (大阪) 2015.4.17.
- Hamada N, Ito H, Tabata H, Nagata K : Filling the gap between gene abnormality and pathophysiology of CNS developmental disorders; comprehensive analyses of RBFOX1 as a model. Cortical Evolution Conference (Toledo, Spain) 2015.5.18.
- Tabata H, Hachiya T², Nagata K, Sakakibara Y¹, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²Iwate Med Univ) : Functional screening of the candidate genes involving in the expansion of subventricular zone and the evolutionary analysis of them. Cortical Evolution Conference 2015 (Toledo, Spain) 2015.5.18.
- 稲熊 裕, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一 : 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. 日本実験動物学会総会 (京都) 2015.5.28.
- Matsumoto A¹, Inaguma Y, Nakano Y¹, Yang ZL¹, Nakayama K¹, Sakamoto S¹, Jimbo EF¹, Iwamoto S¹, Nagata K, Yamagata T¹ (¹自治医大) : TIMELESS mutation in a patient with autism spectrum disorder (ASD) and circadian rhythm disorder. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2015.5.28.
- 永田浩一, 森下理香, 岩本郁子, 伊東秀記 : マウス海馬神経細胞におけるシナプス可視化とライブイメージ実験法の確立. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2015.5.29.
- 山本俊至¹, 下島圭子^{1,2}, 金子博之¹, 岡本伸彦³, 斎藤 潤⁴, 北畠康司⁵, 永田浩一, 矢田俊彦⁶, 小坂 仁⁶, 山形崇倫⁶ (¹東京女子医大, ²さきがけ, ³大阪府立母子保健総合医療センター, ⁴京都大, ⁵大阪大, ⁶自治医大) : 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. 日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2015.5.29.
- Tabata H, Sasaki M¹, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H², Ema M³, Ikenaka K⁴, Nagata K, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²Niigata Univ, ³Shiga Univ of Med Sci, ⁴NIPS) : Blood vessel-guided cell migration in the developing cerebral cortex. 日本発生生物学会大会 (つくば) 2015.6.3.
- Tabata H, Sasaki M¹, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H², Ema M³, Ikenaka K⁴, Nagata K, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²Niigata Univ, ³Shiga Univ of Med Sci, ⁴NIPS) : Blood vessel-guided cell migration during late cortical plate development. 日本神経科学大会 (神戸) 2015.7.28.
- Nagata K : Comprehensive approach to understand physiological role of SIL1, a gene causing intellectual disability.

- 25th ISN meeting (Cairns, Australia) 2015.8.24.
- Hamada N, Ito H, Tabata H, Nagata K: RBFOX1, an autism causal gene plays an essential role in cortical development. 25th ISN meeting (Cairns, Australia) 2015.8.26-27.
- 稲熊 裕、伊東秀記、田畑秀典、永田浩一：マウス脳神経系の発達過程におけるPIK3C3の免疫組織化学的発現解析. 日本獣医学会 (十和田) 2015.9.8.
- 浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典、永田浩一：Rbfox1, an autism causal gene, plays an essential role in cortical development. 日本神経化学学会大会 (大宮) 2015.9.11.
- Tabata H, Sasaki M¹, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H², Ema M³, Ikenaka K⁴, Nagata K, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²Niigata Univ, ³Shiga Univ of Med Sci, ⁴NIPS) : Interaction between glia and blood vessels during cortical development. 日本神経化学学会大会 (大宮) 2015.9.11.
- 永田浩一、浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典：大脳皮質形成における自閉症原因遺伝子RBFOX1の機能. 日本臨床分子形態学会学術集会 (長崎) 2015.9.19.
- 永田浩一、稲熊 裕、伊東秀記、岩本郁子、田畑秀典：マウス脳発達過程におけるTimelessの免疫組織学的解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (長崎) 2015.9.19.
- 伊東秀記、森下理香、永田浩一：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Racの役割. 日本臨床分子形態学会学術集会 (長崎) 2015.9.19.
- Hamada N, Ito H, Tabata H, Nagata K : Comprehensive approach with an analytical battery to elucidate pathophysiological role of RBFOX1/A2BP1, a "hub" gene in the ASD gene transcriptome network. Society for Neuroscience Meeting (Chicago) 2015.10.21.
- 田畑秀典、佐々木恵¹, 稲熊 裕、伊東秀記、竹林浩秀², 依馬正次³, 池中一裕⁴, 永田浩一、仲嶋一範¹ (¹慶應大, ²新潟大, ³滋賀医大, ⁴生理研) : 皮質脳室帯由来グリア前駆細胞のダイナミックな移動様式. 日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会 (BMB 2015) (神戸) 2015.12.1.
- 伊東秀記、森下理香、永田浩一：生後に産生された海馬歯状回神経幹 (前駆) 細胞の移動における低分子量Gタンパク質Racの機能. 日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会 (BMB2015) (神戸) 2015.12.1.
- Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H : Abnormal cortical neuron migration by perturbed nucleus-centrosome coupling underlies the pathophysiology of autism with abnormality in RBFOX1/A2BP1 gene. ASCB Annual Meeting (San Diego, USA) 2015.12.14.
- 浜田奈々子、田畑秀典、永田浩一：Essential role of Munc18-1 in neuronal migration during cortical development. 名古屋グローバルリトリート (大府) 2016.2.12.
- Tabata H, Hachiya T², Nagata K, Sakakibara Y¹, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²Iwate Med Univ) : Functional screening of the candidate genes involved in the expansion of the subventricular zone in primates using mouse embryos. 大脳新皮質構築終了国際シンポジウム「Neocortical Organization III」(東京) 2016.2.11.
- 田畑秀典、佐々木恵¹, 稲熊 裕、伊東秀記、竹林浩秀², 依馬正次³, 池中一裕⁴, 永田浩一、仲嶋一範¹ (¹慶應大, ²新潟大, ³滋賀医大, ⁴生理研) : グリア前駆細胞の移動様式と血管との関連. 日本解剖学会総会・全国学術集会 (郡山) 2016.3.28.

講演など

田畑秀典：細胞挙動から探る大脳皮質発生機構. 生命デザインセミナー. 首都大学東京 (東京) 2015.7.17.

その他の印刷物

Nagata K : Voices; A Tribute to Alan Hall : Remembrances from Hall Lab Members. *Dev Cell* 33 : 491-3, 2015.

Nagata K : In Memoriam; Tribute to Alan Hall. *J Cell Biol* 209 : 475-9, 2015.

その他の研究活動

海外活動

永田浩一：キーストーン分子細胞生物学シンポジウムに出席・発表 (アメリカ合衆国) (※昨年度未掲載分) 2015.3.15.~22.

永田浩一：Cortical Development Conferenceに出席・発表 (スペイン) 2015.5.16.~23.

田畑秀典：Cortical Development Conferenceに出席・発表 (スペイン) 2015.5.16.~23.

永田浩一：国際神経化学学会とサテライトシンポジウムに出席・発表 (オーストラリア) 2015.8.20.~29.

浜田奈々子：国際神経化学学会に出席・発表 (オーストラリア) 2015.8.21.~28.

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) 2015.10.16.~23.

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）

2015.12.11.～18.

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）

2015.4.1.～2016.3.31.

永田浩一：解剖学（藤田保健衛生大学医学部医学科）

2015.4.1.～2016.3.31.

永田浩一：総合診療内科学（岐阜大学医学部医学科）

2015.4.1.～2016.3.31.

6. 病理学部

研究の概況

細川 昌則

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

病理学部において行われている中枢神経系の変性メカニズムに関する研究は、発達障害研究所が平成27～30年度の重点研究課題としている「自閉症スペクトラム障害/

自閉スペクトラム症」と「知的障害」に直接関連し、その研究成果は、心身の発達障害を理解し、障害のある子供や成人の生活の質（QOL）を向上させるための医療や療育の基盤を形成するものと考えている。

中枢神経系の急性および慢性神経変性メカニズムに関する研究の流れの中で、平成27年度は、ニーマンピック病C型（NPC）、脳室周囲白質軟化症（PVL）、内側側頭葉てんかんが研究対象となり、オリゴデンドロサイト系譜細胞の分化、ミクログリアの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。

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>〔目的〕 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>〔方法〕 剖検・切除脳組織、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、ならびに培養神経／グリア細胞モデル系を用い、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>〔平成27年度の成果〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NPCの原因遺伝子NPC1が、オリゴデンドロサイト（OL）の分化制御に直接関わる細胞内シグナル伝達経路を正に制御することを明らかにした。 ・ モデル実験系を用い、NPCでは細胞内コレステロール輸送異常によりOL前駆細胞（OPC）からOLへの分化が著しく阻害されること、この時OPC分化関連miRNAの発現量が顕著に低下することを明らかにした。 ・ 発達期の脳でOL系譜細胞を選択的に脱落させたマウスを用い、OL系譜細胞の変性・脱落による脳の障害過程および、傷害後の回復過程について検討を進めている。 ・ ラット新生仔を用いたPVLモデル動物の脳で、神経炎症応答に関わるMAGLタンパク質の発現が、患側では一過性に、対側では持続的に上昇する事を観察した。 ・ 内側側頭葉てんかん患者の外科切除組織を用い、海馬で発現量が変動するタンパク質、および、酸化損傷を受けるタンパク質の検出を進めた。
---	---

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・こばと学園からの要請で行う病理解剖を中央病院の中央検査部と協力して行い、コロニーで行われる医療に貢献した。(2) 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27年度は、部長1名(所長が兼任)、室長2名(1名は中央病院中央検査部長が兼任)、研究員2名、リサーチレジデント1名、実験補助員2名で臨んだ。遺伝学と神経制御学部に配属された研究助手2名に夫々週1日研究支援を受けた。中央病院医師3名を非常勤研究員(兼務)として受け入れた。

外部機関との共同研究：

- (1) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学・道川誠教授「代謝異常によって生じる脳発達障害の分子病態メカニズムの解析」
- (2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科神経生物・解剖学分野・竹林浩秀教授「ニューロン-オリゴデンドロサイト相互作用の異常が惹起する脳発達異常の分子病態解析」
- (3) 川崎医科大学医学部・松田純子教授「疾患モデルマウスを用いた小児脱髄性白質障害の分子病態解析」
- (4) 米国コロラド大学医学部・Wendy Macklin教授「髄鞘形成不全の分子病態解析とその治療応用」
- (5) 静岡県立大学 食品環境研究センター・若林敬二教授、石井さなえ研究員、薬学部薬科学科統合生理学分野・海野けい子准教授「脳と免疫系の相互作用の仕組み」
- (6) 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」
- (7) 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」
- (8) 新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター デジタル医学分野・柿田明美教授「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」
- (9) 鈴鹿医療科学大学 薬学部・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」

- (10) 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的ストレスマウス」

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3件【基盤研究(B)代表1件、基盤研究(C)代表1件、若手研究(B)代表1件】、文部科学省科学研究費補助金1件【新学術領域研究：分担1件】の研究助成を得た。

オリゴデンドロサイトの分化異常が惹起する脳発達異常の病態解析

榎戸 靖、岸宗一郎、稲村直子、細川昌則

オリゴデンドロサイト(OL)の分化・ミエリン化は、①神経幹細胞より派生したOL前駆細胞の増殖、②標的とする神経軸索への移動と分裂停止、③成熟OLへの分化とミエリン(髄鞘)形成、からなる多段階のプロセスを経て行われ、その破綻は髄鞘形成不全や脱髄を症状とする疾患の原因となる。しかし、その詳細は依然明らかでない。本年度は、前年度に引き続き、OLに備わるコレステロール供給経路のうち、エンドソーム/ライソソームを介した細胞内輸送経路がどの様にOLの分化・ミエリン化を制御しているかに着目し、それらの異常を病因とする、ニーマンピック病C型(NPC)でみられる髄鞘形成不全の詳細な分子病態解析をおこなった。その結果、NPCの原因遺伝子であるNPC1がOLの分化制御に直接関わる細胞内シグナル伝達経路を正に制御していることを明らかにした。さらに、薬剤処理によってNPC様の病態を誘導したOLの分化異常が、コレステロールキレート剤の一つによって回復することを明らかにした。今後、それら薬剤の作用機序に関する詳細な解析を行っていきたい。

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、稲村直子、細川昌則、榎戸 靖

コレステロールの取込み・細胞内輸送は発達期の髄鞘形成に重要な役割を果たすと考えられている。ニーマンピック病C型(NPC)は、後期エンドソーム/ライソソームを介した細胞内コレステロール輸送の異常によって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。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とされるが、そのメカニズムは未だ明らかでない。一方こうした中、OLの分化がい

くつかのmicroRNA (miRNA) によって制御されていることが報告され、それらのヒト疾患への関与が注目されている。本研究では、NPCにみられるOL分化異常とmiRNAとの関係に着目し、*in vitro*解析を行った。その結果、細胞内コレステロール輸送異常によってOPCからOLへの分化は著しく阻害され、この時、OPC分化関連miRNAの発現量が顕著に低下することが分かった。さらに、OL分化関連miRNAを強制発現させることにより、OL分化異常が回復することを見出した。以上の結果は、NPCの治療法開発・創薬にmiRNAが有効な標的分子となる可能性を示唆している。

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、榎戸 靖、細川昌則

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な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、現在もあまり解析が進んでいない。我々はタモキシフェン (TM) 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OLが活発に髄鞘を形成し始める時期にTMを投与しOlig2を発現する細胞で組換えによりジフテリアトキシンA遺伝子の発現を誘導することによりOL系譜細胞を時期特異的かつ選択的に脱落させた。その結果、TMを投与したマウスでは投与終了後に脳梁が薄い傾向が観察され、また脳梁でのCCI陽性OLの減少やミエリン関連タンパク (MBP, PLP) の遺伝子発現の低下がみられた。現在、投与終了後さらに成長したマウスでOLの数の回復がみられるか解析を進めている。この研究は、脳の発達期のOL系譜細胞の分化・成熟の異常がもたらす未だ有効な治療法の無いヒト疾患の病態解明並びに治療法の開発にも重要な知見を与えることが期待される。

脳室周囲白質軟化症モデルにおけるモノアシルグリセロールリパーゼの生理機能

河内 全、榎戸 靖、細川昌則

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は、脳室周囲が細胞死を起

こし、皮質脊髄路が損傷することにより、ミクログリアの活性化を伴う運動失調を引き起こすが、その分子機構は不明な点が多い。低酸素性虚血性脳症 (HIE) モデルではMAGL阻害剤URB602で処理すると梗塞巣の縮小が見られ、認知機能の低下が抑制されることが知られている。MAGLは2-AGを分解してアラキドン酸を産生する酵素であり、種々の神経変性疾患が呈する炎症反応において重要であることが明らかにされているが、その分子機序は疾患により多岐にわたると考えられる。我々はミクログリア由来のMAGLがLPSによる炎症反応過程に伴うサイトカインの産生に必須でないが、Fcγレセプターを介する貪食能を活性化する機能を有することを示してきた。今回右頸動脈結紮と低酸素 (H/I) 処理によるラットPVLモデルを用いて、H/I処理後の結紮側大脳組織で3日目にMAGL蛋白質の発現上昇が一過的に見られる一方で、反対側大脳組織で発現の増加が持続するパターンが見出された。LPSによるミクログリアの活性化時にMAGLが蛋白質レベルで安定化するが、今回見出された知見は新規なMAGLの発現制御機構を示すものであり、MAGLが両大脳半球に跨る低酸素負荷時の応答ネットワークで機能することを示唆する。

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、河内 全、稲村直子、岸宗一郎、島田厚良

ラット新生仔を用いたPVLモデル動物の大脳で、神経炎症応答に関わるMAGLタンパク質の発現が、患側では一過性に上昇するに対して対側においては持続的に上昇する事を観察した。対側も神経炎症状態にある可能性が考えられ、その病理学的な意義を検討している。ニーマンピック病C型 (NPC) の本態を解明する研究では、原因遺伝子NPC1はオリゴデンドロサイト (OL) の分化制御に直接関わる細胞内シグナル伝達経路を正に制御していること、その際にオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) の分化関連miRNAが関わること、NPC様のOLの分化異常が、コレステロールキレート剤によって回復することが明らかにされた。さらに分化・成熟過程にあるOL系譜細胞を選択的に変性・脱落させることができるマウスを用い、白質障害後の脳の変化を経時的に検討する研究が進行している。これらの研究は、PVLの白質障害過程において、OPC/OLの細胞死に加え、これらの細胞の分化の障害が関わる可能性を検討するための手がかりを与える。

内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化におけるタンパク質の発現変動と酸化損傷

島田厚良

【目的】海馬硬化は内側側頭葉てんかんの焦点における病理像で、神経細胞の繰り返す発火によって組織は慢性的な興奮毒性に晒されていると考えられる。海馬硬化組織では興奮毒性に起因する酸化ストレスにより特定のタンパク質が傷害され、焦点形成に関わる可能性がある。我々は、内側側頭葉てんかん患者の外科切除組織を用いて、海馬で発現量が変動するタンパク質、および、酸化損傷を受けるタンパク質の検出を進めている。【方法】海馬硬化の程度をWatsonらの分類に従って評価し、Grade IVを15例、対照としてGrade 0/Iを13例用いた。各症例の海馬CA1領域と、それに隣接する側頭葉新皮質領域から抽出したタンパク質を二次元電気泳動にて展開した。領域のそれぞれについて、各スポットにおけるタンパク質発現量を定量化し、Grade IVとGrade 0/Iとで比較した。また、抗体を用いて酸化損傷タンパク質のみを検出し、その量をGrade IVとGrade 0/Iとで定量的に比較した。【結果と考察】海馬ではGrade 0/Iに比してGrade IVで有意に増加するタンパク質スポットが8個、減少するタンパク質が24個認められた。側頭葉新皮質ではGrade IVで増加するタンパク質は認められず、減少するタンパク質が2個認められた。また、海馬ではGrade 0/Iに比してGrade IVで酸化損傷が増加するタンパク質を3個検出した。側頭葉新皮質では、Grade IVで酸化損傷の増加は認められなかった。以上の結果は、海馬特異的に生じるタンパク質の変化を反映している。今後は、これらのタンパク質のLC-MS/MSによる同定を進め、海馬硬化の病態を明らかにしたい。

研究業績

著書・総説

Kouchi Z : Physiological role of endocannabinoid-hydrolyzing enzymes in brain development and neurodegeneration. *Biochem & Physiol* 4(4) : 180, doi : 10.4172/2168-9652.1000180, 2015.

Kouchi Z : Intracellular effectors of synaptic dysfunction and neuroinflammation in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Int J Pathol & Clin Res* 2 : 21, 2016.

Kouchi Z : Function of 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzymes in brain development and neurodegenerative disease. *J Sci Med Cell & Dev Biol* 4 : 1017, 2016.

原著論文

Kouchi Z : Monoacylglycerol lipase promotes Fc γ receptor-mediated phagocytosis in microglia but does not regulate LPS-induced upregulation of inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 464 : 603-10, 2015.

学会発表

Hasegawa-Ishii S¹, Inaba M², Li M², Umegaki H³, Ikehara S², Shimada A (1Univ of Shizuoka, 2Kansai Medical Univ, 3Nagoya Univ) : Cytokine-mediated increase of bone marrow cell recruitment into the brain in neurodegeneration. 第104回日本病理学会総会 (名古屋) 2015.4.30~5.2.

千葉陽一¹, 小森 拓², 吉田 太³, 足立香織⁴, 難波栄二⁴, 武井史郎⁵, 石井さなえ⁶, 榎戸 靖, 細川昌則, 島田厚良 (1香川大, 2こぼと学園, 3中央病院, 4鳥取大, 5浜松医大, 6静岡県立大) : 前頭側頭葉優位の脳萎縮と広範なLewy小体の出現をみたNiemann-Pick病C型の一剖検例. 第104回日本病理学会総会 (名古屋) 2015.4.30~5.2.

細川昌則, 佐倉正明^{1,2}, 千葉陽一³, 河村則子, 古川絢子⁴, 榎戸 靖, 竹内 実¹ (1京都産業大, 2ホーユー (株), 3香川大, 4鈴鹿医療科学大) : マウス背部皮膚における光老化と生理的老化 : 病理組織学的所見とサイトカイン発現パターン. 第104回日本病理学会総会 (名古屋) 2015.4.30.

Hasegawa-Ishii S¹, Inaba M², Umegaki H³, Shimada A (1Univ of Shizuoka, 2Kansai Medical Univ, 3Nagoya Univ) : Endotoxemia-induced cytokine reactions by hippocampal astrocytes mediated by cells in the brain-immune interface. PsychoNeuroImmunology Research Society's 22th Annual Scientific Meeting, (Seattle, Washington, USA) 2015.6.3~6.

鈴木康予, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 若松延昭, 水野誠司¹, 花田直樹², 森下 剛³ (1中央病院, 2花田こどもクリニック, 3あいち小児保健医療総合センター) : PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の1症例. 第103回東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2015.6.30.

細川昌則, 佐倉正明^{1,2}, 千葉陽一³, 河村則子, 古川絢子⁴, 榎戸 靖, 竹内 実¹ (1京都産業大, 2ホーユー (株), 3香川大, 4鈴鹿医療科学大) : SAMP1系統マウス皮膚の光老化モデルとしての意義. 第30回老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会研究発表会 (岐阜) 2015.7.5.

Enokido Y, Kishi S, Inamura N : Lysosomal dysfunction in oligodendrocyte causes leukodystrophy. 新学術領域

「グリアアセンブリ第2回夏のワークショップ」(岡崎) 2015.7.10.

Kishi S, Inamura N, Enokido Y: Serum miRNA: A useful diagnosis for white matter injury? 新学術領域「グリアアセンブリ第2回夏のワークショップ」(岡崎) 2015.7.11.

Shimada A, Hasegawa-Ishii S¹, Inaba M², Li M², Umegaki H³, Ikehara S² (¹Univ of Shizuoka, ²Kansai Medical Univ, ³Nagoya Univ): Dynamics of bone marrow-derived cells relevant to the brain-immune cell-cell interactions under non-inflammatory conditions (脳と免疫系の細胞間相互作用における骨髄由来細胞の動態と分化). 第38回日本神経科学大会(神戸) 2015.7.28~31.

Hasegawa-Ishii S¹, Inaba M², Li M², Umegaki H³, Ikehara S², Shimada A (¹Univ of Shizuoka, ²Kansai Medical Univ, ³Nagoya Univ): Changes in profiles of brain cytokines associated with enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain in neurodegeneration (神経変性における脳内サイトカイン環境変化と骨髄由来細胞の脳への進入亢進). 第38回日本神経科学大会(神戸) 2015.7.28~31.

Kishi S, Kouchi Z, Inamura N, Chiba Y¹, Michikawa M², Takebayashi H³, Hosokawa M, Enokido Y (¹Kagawa Univ, ²Nagoya City Univ, ³Niigata Univ): Impaired late endosomal/lysosomal lipid trafficking attenuates oligodendrocyte differentiation and myelination in Niemann-Pick disease type C. 第58回日本神経化学学会大会(埼玉) 2015.9.13.

鈴木康予, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 花田直樹¹, 森下 剛², 水野誠司³, 若松延昭 (¹花田こどもクリニック, ²あいち小児保健医療総合センター, ³中央病院): PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の病態解明. BMB2015 (第38回分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会 合同大会)(神戸) 2015.12.3.

鈴木康予, 水野誠司¹, 榎戸 靖, 山田憲一郎, 稲葉美枝¹, 村松友佳子¹, 花田直樹², 森下 剛³, 若松延昭 (¹中央病院, ²花田こどもクリニック, ³あいち小児保健医療総合センター): PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の1症例. 第27回日本整形外科学会骨系統疾患研究会(岐阜) 2015.12.5.

Kishi S: Impaired late endosomal/lysosomal lipid trafficking attenuates oligodendrocyte differentiation mediated by reduction of differentiation-related microRNA. 第8回 NAGOYAグローバルリトリート(大府) 2016.2.12.

講演など

島田厚良: SAMマウスにおける脳・免疫系相互作用の老

化による変容. 第37回日本基礎老化学会シンポジウム(東京) 2015.10.31.

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) 2015.4.1.~2016.3.31.

学術雑誌顧問委員など

榎戸 靖: 日本生化学会「生化学」誌企画委員

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

河内 全: 「Austin Pathology」Editorial Board Member

海外活動

島田厚良: PsychoNeuroImmunology Research Society's 22th Annual Scientific Meeting に出席, 1演題発表(アメリカ合衆国、シアトル) 2015.6.3.~6.

教育活動

榎戸 靖: 神経科学(名古屋市立大学医学部医学科) 2015.4.1.~2016.3.31.

榎戸 靖: 生命科学(中京学院大学看護学部看護学科) 2015.4.1.~9.30.

島田厚良: 神経・臨床心理(島根大学医学部・嘱託講師) 2015.4.1.~2016.3.31.

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) 2015.4.1.~2016.3.31.

7. 機能発達学部

研究の概況

中村 みほ

機能発達学部は本来、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。しかしながら、支援機器システム研究室所属研究員が25年度をもって定年により引退し、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たことから、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。支援機器システム研究室の研究員ポストは他部門に流用されており、機能発達学部としての欠員ポストは部長ポストに加え高次機能研究室の研究員ポスト1席となりますが、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、現在の構成員は昨年度に続き2名のみとなっております。

機能訓練研究室では、日常生活に欠かせない身体運動機能の向上および計測・評価に関する研究を行っており、近年は、その評価指標として主に筋音図なる信号に注目をしております。本年度は、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、筋音図を応用した新しい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。そのほか、日本全国の重症心身障害児施設実態調査データベースの電子入力システムの開発にも取り組んでいます。

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まいりました。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障害メカニズムの理解とその対応の向上につながると考えております。また、さらに、医学の分野から手を広げて学際的な研究を行うことがより広い病態理解と療育につながると考え実践しております。今年度はウィリアムズ症候群における縦断的な検討成果をまとめる段階とかがえ、特に日本語語彙発達における認知領域別の機能特性の影響を明らかにすべく検討を加えました。また、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国際学会での発表をいたしました。また、昨年度個別研究の項で報告した“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”に関する検討を

まとめ、国際誌に論文提出中です。

本年度、当学部が研究の推進のため連携した他施設は、中央病院、名古屋大学医学部小児科、大阪電気通信大学、星城大学、朝日大学、朝日大学PDI岐阜歯科診療所、自然科学研究機構生理学研究所、幸田町健康福祉部、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所です。

ウィリアムズ症候群幼児における日本語語彙表出

中村みほ、村松友佳子、梅村紋子¹、松山順子²、水野誠司¹

ウィリアムズ症候群（以下WS）における表出言語は、比較的得意な分野とされるが、初期発達は遅れ、また、視空間認知に関わる語の獲得の遅れが欧米言語において指摘されている。各認知領域に関わる語彙獲得過程を日本語において検討した。

研究協力の同意が得られたWS患者の保護者にマッカーサー言語発達質問紙（語と文法）の記入を依頼。定型発達における36か月の言語表出レベルに至るまで数か月ごとに言語表出の記録をさせたWSの幼児7名（初回参加時月齢平均43.7+/-6.3m、女児4名）を対象に言語表出が36か月レベル時点での各言語領域の表出を定型発達と比較したところ、「位置と場所」、「時間」の表出言語が他の領域に比して有意に低値であった。

WSにおける初期の日本語の言語表出においても、欧米言語と同様、視空間認知障害を反映する「位置と場所」に関わる語彙の表出が遅れていた。また、「時間」の語彙に関わる観察は新知見であり、WSにおいて指摘されている頭頂葉機能の障害を反映する可能性がある。ヒトの言語獲得における認知発達との関連を示唆するものとして興味深い。今後より客観的かつ詳細な検討を要する。

¹中央病院、²幸田町

筋電図と筋音図を用いた嚥下機能評価法の確立

伊東保志、浦田裕介¹、藤原 周¹、安林幹翁²、久保金弥³、三田勝己^{3,4}

摂食嚥下は日常生活に欠かせない身体動作であり、その機能の減退はQOLの低下につながる。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。筋の機能評価には筋電図がよく用いられる。筋電図とは筋の電気的な活動を反映する信号である。一方、筋音図は、筋の機械的活動の陰影であり、ゆえに、筋電図とは別の側面から筋活動を捉え得ることが可能であり、近年では、筋機能評価の新しい指標として注目されている。

実験に先立ち、一般的なスクリーニング検査の一つ、

反復唾液嚥下テスト（このテストでスコアが3未満は“嚥下障害の疑いあり”と診断される）を実施し、このテストのスコアが3以上の嚥下機能に障害を持たない健常成人38名を被験者とした。実験では、被験者に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（EMG）と筋音図（MMG）、および咽頭音の計測を行った。結果、咽頭音の記録に嚥下反射に伴って発生する嚥下音を観察でき、これを目印にして筋電図と筋音図の振幅の増加（バースト）を捉えることができた。それぞれの信号においてバースト発生期間中の積分値（iEMGとiMMG）を求め、これらをバーストの強度を表す指標と定義した。iEMGおよびiMMGの振る舞いを分析したところ、いずれも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った。一方、それらの比（iMMG/iEMG）は、飲み込む食品の種類や量によって変化することはなかったが、反復唾液嚥下テストのスコアとの間に相関関係を示した。両信号の機序を考慮すれば、iMMG/iEMGは活動する筋の電気-機械変換効率を表す指標と考えられる。ゆえに、本結果は、嚥下反射時の顎二腹筋の活動効率は嚥下する食品の特性には影響を受けないことを示すとともに、iMMG/iEMGによる嚥下機能評価の可能性を示唆するものであった。

¹朝日大・歯、²中部大・生命科学、³星城大・医療技術、⁴北海道療育園

研究業績

原著論文

- 加藤 篤¹、伊東保志、田中 恵¹、鴨狩たまき¹、松井かおる¹、橋本広季¹、石黒 光¹（¹中央病院）：重症心身障害児（者）における歯科治療時のストレス評価—唾液αアミラーゼ活性値・筋電図・筋音図を用いて—。障害者歯科 36(2), 88-95, 2015.
- 村松友佳子、夏目 淳¹、中村みほ（¹名古屋大）：脳室周囲白質軟化症の1例における認知および言語能力の検討。脳と発達 47(5) : 363-9, 2015.

学会発表

- Nakamura M, Kurahashi N¹, Muramatsu Y, Tokita Y, Miyake N², Matsumoto N², Seiji Mizuno¹（¹Aichi Prefectural Colony Central Hospital, ²Yokohama City Univ）：Disparities in cognitive domains seen in patients with Kabuki syndrome. 11th European pediatric neurology society congress (Austria Center Vienna) 2015.5.29.
- Funahashi A, Hirokawa M¹, Itoh Y, Suzuki K^{1,2}（¹Univ of

Tsukuba, ²Japan Sci and Tech Agcy）：Quantitative analysis on the Synchronization of smiles with face-to-face behaviors of children with autism spectrum disorder during robot-assisted activities. 日本神経科学大会（神戸）2015.7.28.

舟橋 厚、廣川暢一¹、伊東保志、鈴木健嗣^{1,2}（¹筑波大、²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児に生起する笑顔とface-to-face行動の同期。日本自閉症スペクトラム学会研究大会（札幌）2015.8.22.

伊東保志、浦田裕介¹、藤原 周¹、安林幹翁²、久保金弥³、赤滝久美⁴、三田勝己³（¹朝日大、²中部大、³星城大、⁴大阪電通大）：Assessment of swallowing function using surface electromyography and mechanomyography, ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム2015（飯塚）2015.9.4.

橋本広季¹、加藤 篤¹、伊東保志、石黒 光¹（¹中央病院）：表面筋電図と心拍数を指標とした、静的弛緩誘導法による過緊張緩和に対する効果の検討。第32回日本障害者歯科学会総会および学術大会（名古屋）2015.11.7.

舟橋 厚、青木 健¹、廣川暢一²、伊東保志、鈴木健嗣^{2,3}（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）：動物介在療法への応用を視野にいたした動物介在活動中およびロボット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と社会的行動の関連性—笑顔識別インタフェースによる定量的解析—。動物介在教育・療法学会学術大会（東京）2015.11.7.

講演など

- 中村みほ：保護者向け講演会「きょうだい児支援について」（一宮市立いずみ学園）2015.11.26.
- 中村みほ：保護者向け講演会（岡崎市めばえの家）2016.2.9.
- 中村みほ：子ども発達サポート事業スキルアップ研修会 保育・療育関係者向け講演会（岡崎市福祉事業団）2016.2.9.
- 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）2015.6.26., 2015.11.27., 2016.2.26.
- 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）2015.6.19.
- 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）2015.10.29., 2015.11.30.

その他の研究活動

地域活動

中村みほ：愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児神経科言語発達外来 2015.4.1.～2016.3.31.

海外活動

中村みほ：11th European pediatric neurology society congress
に出席、発表 (Austria Center Vienna)
2015.5.27.～30.

教育活動

中村みほ：小児系疾病論 (愛知県立大学看護学部)
2015.10.1.～2016.3.31.

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)
2015.10.1.～2016.3.31.

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)
2015.10.1.～2016.3.31.

伊東保志：計測工学 (中部大学生命健康科学部)
2015.10.1.～2016.3.31.

8. 教育・福祉学部

研究の概況

舟橋 厚

東日本大震災から5年以上経過しましたが「復興もまだ道半ば」というところでしたが、残念ながら2016年4月中旬に熊本で激甚災害が発生してしまいました。東日本大震災の教訓が熊本の地震災害に生かされている面も多々あるかと思いますが、大地震を無事に生き延びたにもかかわらず、狭い車の中で寝泊まりするうちに、エコノミークラス症候群により命を落とす被災者の方々がいて、さらには乳幼児の泣き声を回りの方々に気兼ねして、避難所の外で乳幼児とともに過ごすお母さんがいらっしやるという報道を見聞きするにつれ、報道や情報の質の大切さ、人と人との「こころの絆」の大切さを痛感します。

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。私たちは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、心理的および福祉的支援に関する研究、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東が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きましたら、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しょうか？ 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現実です。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、この数年間にわたり、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として実施してきた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昨年同様没頭しました。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した。また、ロボット介在療育・療法を目指した基礎的な研究をさらに推進し、ASD児の意思や快感情に調和してロボットがアドリブでASD児と相互作用できるロボットシステムをより精緻なものとししました。このシステム「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」中の定量測定実験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、さらに、ASD児の共感性の発達を解析するために、「他者とのアイコンタクト」の指標として「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、昨年度に県障害福祉課が実施した調査と過去の調査の比較から、地域で生活する重症心身障害児者の実態と、今後重要性を増すであろう支援について考察しました。さらに、今年度も昨年度に引き続き、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、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、自己実現などに本当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で微細な、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、コロニーこぼと学園、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。また、ご支援いただいた春日井市立神屋小学校に感謝申し上げます。

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 2

竹澤大史、成瀬朋子¹、野口菜那美¹、吉川 徹²

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

参加者は、コロニー中央病院でASD圏の診断を受けた幼児15名 (M:F=2:13, CA:61.20±11.09m, DQ:81.72±17.19) の養育者15名 (M:F=0:15, CA:37.60±4.13y)。期間は平成25年7月から27年3月まで。講義とグループワークで構成されるセッション (1回約2時間) を9回実施した。開始時、終了時、終了時から約3か月後に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。終了時、KBPACの正答数が有意に上昇し ($t=5.02$, $p<0.01$) 維持される傾向がみられた。PSI得点では有意な変化はみられなかったが、BDI-IIの総得点及び下位尺度 (身体-感情、認知) 得点が有意に低下し (それぞれ、 $t=2.50$, $p<0.05$; $t=2.16$, $p<0.05$; $t=2.30$, $p<0.05$) 維持される傾向がみられた。

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、抑うつ感の軽減につながる可能性が示唆された。

¹中央病院ハビリテーション室、²中央病院児童精神科

動物介在活動中の自閉症児の笑顔と Face to face 行動の同期に関する検討

舟橋 厚、青木 健¹、廣川暢一²、伊東保志³、鈴木健嗣^{4,5}

自閉症スペクトラム障害のある子ども (ASD児) と普通児が動物介在活動中に生起させる笑顔と face to face 行動の関係を4回のセッション (7か月) で、笑顔識別インタフェースにより定量的に解析をした。Face to face 行動は「動物介在活動中に座位の子どもの体幹から50cm以内の距離にいる動物 (犬) の顔部位を見ること」と定義し、子どもが動物と自発的にアイコンタクトすることに関連する行動の指標とした。児童は個別に動物介在活動に参加し、丸いサークルフェンス (80cm×56cmの四角フェンスを12枚連結) 内で35~40分間、母親およびドッグセラピストとともに小型セラピー犬 (3頭) とふれあった。実験手続きは前回までの報告と同様である。セッション中、フィールドカメラで録画した被験児の行動、特に、Face to face行動に関連する行動についてダートフィッシュ行動解析ソフトで解析し、犬と触れ合う際にASD児が示す笑顔とFace to face行動の関係を検討した。第1セッションでは、コントロール児は多数のFace to face行動を示したがASD児はFace to face行動をほとんど示さなかった。次に、普通児では笑顔とFace to face行動の同期が第1セッションから多数観察され、第4セッションで、さらに笑顔とFace to face行動の同期は増加した。一方、ASD児では全セッションを通じて笑顔とFace to face行動の同期はほとんど観察されなかった。しかし笑顔の増加とポジティブな社会的行動の増加に明白な相関が認められたASD児については本人の第1セッションと比較して第4セッションで笑顔とFace to face行動の同期が増加した。笑顔とFace to face行動の同期は他者に対する共感と関係の深い行動指標であると考えられるので、今回の結果はASD児の共感的行動を促進するための有効な療育ツールに動物介在活動がなりうることを示唆している。

¹中部アニマルセラピー協会、²筑波大システム情報系、³機能発達、⁴筑波大サイバニクス研究センター、⁵日本科学技術振興機構

地域で生活する重症心身障害のある人たちの実態

長谷川桜子

2005年と2014年の愛知県在宅重症心身障害児者実態調査の結果を比較し、地域で生活している重症心身障害のある人たちの現状と今後の見通しについて考察した。2度の調査ともに、病院または施設に3か月以上の入院・入所をしていない人を在宅者とし、県内（名古屋を除く）に住所を有する人全員を対象とした、郵送による無記名式質問紙法調査であった（有効回答率：2005年53.5%、2014年68.8%）。

地域で生活する重症心身障害のある人は、2005年の1,131人から1,474人へと、1.3倍に増加していた。また、各世代の人数の変化から、今後も増加傾向が続くと推察された。60歳以上が10人から33人に増加するなど比較的高齢な人の増加や、人工呼吸器を使用している人が2.8%から5.9%に増加するなど医療的ケアを必要とする人の増加傾向も示された。人口呼吸器使用者の割合の増加は、18歳以上（2005年2.0%、2014年3.9%）に比べ、18歳未満（2005年4.1%、2014年9.2%）で著しかった。今後の住居の希望については、全体では、施設希望者の割合が1.1倍、グループホーム希望者の割合が1.3倍に増えるとともに、「わからない」の選択率は減少していた。一方で、50歳以上に限ると「わからない」の選択率は1.7倍に増加しており、回答記入者との関係では、父母でなく、兄弟姉妹が記入した場合に、「わからない」とした回答が統計的に有意に多かった。

地域において、今後も重症心身障害のある人の増加が見込まれること、また、高齢化にともない兄弟姉妹が家族内のキーパーソンに移行する中で、代弁者や家族としての判断に戸惑っている現状や、これに対する介入の必要性が示唆された。

日常的な体力トレーニングが知的障害のある青年の持久力と主観的運動強度に及ぼす影響

田村綾菜、里中綾子¹、長谷川桜子、細川昌則、鈴木伸治²

知的障害のある人はスポーツや身体活動に参加する機会が少なく、その結果、心肺持久力を含む体力の低下につながりやすいと考えられている。そのため、知的障害のある人を対象に運動の機会を提供することは重要である。本研究では、知的障害のある青年を対象とした日常的な体力トレーニングの効果を検証するため、持久力に及ぼす影響に加え、運動をどのくらいきつく感じるかを表す主観的運動強度に及ぼす影響について検討した。参加者は、春日台職業訓練校の在籍者のうち、参加を希望した38名（女性8名、男性30名、年齢15～25歳：平均17.4±

2.1歳）であった。体力トレーニングはカリキュラムの一環として組み込まれており、参加者は1日1時間、ラジオ体操や筋力トレーニング、ランニングなどを週5日行った。訓練校入校時とそれから約半年後の2回、自転車エルゴメーターによる最大下運動負荷テストを実施し、持久力と主観的運動強度を測定した。分析の結果、知的障害のある青年の平均持久力は基準値に対して約80%程度の水準であり、半年間では有意な変化はみられなかった。他方、主観的運動強度については、客観的な運動強度よりもきつく感じる人が減り、楽に感じる人が有意に増えていた。このことから、日常的な体力トレーニングの取り組みは運動に対する心理的耐性を高める効果がある可能性が考えられる。

¹名古屋大院・医、²常葉大・保健医療

研究業績

著書・総説

長谷川桜子：成人期以降のダウン症者の心理・行動機能の低下予防—認知症—。ダウン症者とその家族でつくる豊かな生活、菅野敦・橋本創一・小島道生（編著）（福村出版），pp.86-94，2015。

長谷川桜子：重症心身障害児（者）医療。小児科臨床 48：2235-9，2015。

原著論文

舟橋 厚，Gruebler A¹，青木 健²，門根秀樹³，鈴木健嗣^{3,4}（¹エセックス大，²中部アニマルセラピー協会，³筑波大，⁴日本科学技術振興機構）：動物介在療法への応用を視野に入れた動物介在活動中の自閉症スペクトラム障がい児の笑顔を定量的に解析する試み。日本動物介在教育療法学会誌 6：8-17，2015。

熊谷享子¹，長谷川桜子（¹名古屋女子大）：保育士養成課程における学びが統合保育に関わる将来的行動に与える影響。名古屋女子大学紀要（人文・社会編）62：217-23，2016。

竹澤大史，幸 順子¹（¹名古屋女子大）：自閉症スペクトラム障害（ASD）のある幼児の母親の育児ストレスとソーシャルサポート—母親と子どもの属性との関連について—。名古屋女子大学紀要（人文・社会編）62：239-50，2016。

その他の印刷物等

三浦清邦¹，長谷川桜子，吉田 太²，松葉佐正³（¹名古屋

大, 2中央病院, 3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誌 40 : 61-6, 2015.

Tamura A, Tsunemi K¹, Ogawa S^{2,3}, Yoshikawa S², Masataka N² (1Iwaki Junior College, 2Kyoto Univ, 3JSPS) : Referential communication of children with autism spectrum disorder. *JSLs 2015 Conference Handbook*, 166-7, 2015.

田村綾菜 : 自閉症スペクトラム障害のある児童の言語的な表示規則の使用に関する探索的検討—P-Fスタディの図版を用いて—. 日本教育心理学会第57回総会発表論文集, 339, 2015.

塩田 心¹, 竹澤大史 (1—宮児童相談センター) : ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響3—KB PACの結果から見る知識の定着—. 日本行動分析学会第33回年次大会発表論文集, 29, 2015.

竹澤大史, 塩田 心¹, 金井友愛² (1—宮児童相談センター, 2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 (5). 日本心理学会第79回大会発表論文集 (CD-ROM), 2015.

田村綾菜 : 言語的な表示規則を用いる場面の探索的検討—P-Fスタディの図版を用いて—. 日本心理学会第79回大会発表論文集 (CD-ROM), 2015.

田村綾菜 : 発達障害のある児童への学習支援の実践を振り返って. 一般社団法人日本LD学会第24回大会発表論文集, 179-80, 2015.

田村綾菜 : コラム9 「感情表出の発達」. 教育認知心理学の展望, 子安増生・楠見 孝・齋藤智・野村理朗 (編) (ナカニシヤ出版), 139, 2016.

学会発表

Takezawa T, Haraguchi, H¹ Yoshikawa, T², Ogura, M³, Adachi, J⁴, Inoue, M⁵ (1NCNP, 2Cent Hosp, 3Naruto Univ of Edu, 4Hokkaido Univ, 5Tottori Univ) : Development of a Parent Mentor Training Program in Japan. International Meeting for Autism Research (Salt Lake City, U.S.A.) 2015.5.14.

Tamura A, Tsunemi K¹, Ogawa S^{2,3}, Yoshikawa S², Masataka N² (1Iwaki Junior College, 2Kyoto Univ, 3JSPS) : Referential communication of children with autism spectrum disorder. *JSLs2015 (Oita)* 2015.7.18.

長谷川桜子, 熊谷享子¹, 門野 泉², 田村綾菜, 三浦清邦^{2,3} (1名古屋女子大, 2名古屋大, 3豊田市こども発達センター) : 心身の発達に障害のある人の地域医療充実に向けた1日間の臨床実習の効果—計画的行動理論質問紙を用いて—. 日本医学教育学会大会 (新潟)

2015.7.24.

Funahashi A, Hirokawa M¹, Itoh Y, Suzuki K^{1,2} (1Univ of Tsukuba, 2Japan Sci and Tech Agcy) : Quantitative analysis on the Synchronization of smiles with face-to-face behaviors of children with autism spectrum disorder during robot-assisted activities. Annual meeting of the Japan Neuroscience Society (Kobe) 2015.7.28.

Hirokawa M¹, Funahashi A, Pan Y¹, Suzuki K^{1,2} (1Univ of Tsukuba, 2Japan Sci and Tech Agcy) : Automated measurement of smile and face-to-face behavior of children with autism spectrum disorder during robot-assisted activity. Annual meeting of the Japan Neuroscience Society (Kobe) 2015.7.28.

舟橋 厚, 廣川暢一¹, 伊東保志, 鈴木健嗣^{1,2} (1筑波大, 2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児に生起する笑顔とface-to-face行動の同期. 日本自閉症スペクトラム学会研究大会 (札幌) 2015.8.22.

塩田 心¹, 竹澤大史 (1—宮児童相談センター) : ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響3—KB PACの結果から見る知識の定着—. 日本行動分析学会年次大会 (日野) 2015.8.29.

田村綾菜 : 自閉症スペクトラム障害のある児童の言語的な表示規則の使用に関する探索的検討—P-Fスタディの図版を用いて—. 日本教育心理学会総会 (新潟) 2015.8.26.

長谷川桜子, 三浦清邦^{1,2}, 吉田 太³, 夏目 淳², 麻生幸三郎⁴ (1豊田市こども発達センター, 2名古屋大, 3中央病院, 4こぼと学園) : 愛知県における在宅重症心身障害児者の実態調査 (1)—概要と人数の増加, 高齢化について—. 日本重症心身障害学会学術集会 (東京) 2015.9.19.

三浦清邦^{1,2}, 長谷川桜子, 吉田 太³, 夏目 淳², 麻生幸三郎⁴ (1豊田市こども発達センター, 2名古屋大, 3中央病院, 4こぼと学園) : 愛知県における在宅重症心身障害児者の実態調査 (2)—医療について—. 日本重症心身障害学会学術集会 (東京) 2015.9.19.

吉田 太¹, 長谷川桜子, 三浦清邦^{2,3}, 夏目 淳³, 麻生幸三郎⁴ (1中央病院, 2豊田市こども発達センター, 3名古屋大, 4こぼと学園) : 愛知県における在宅重症心身障害児者の実態調査 (3)—介護者について—. 日本重症心身障害学会学術集会 (東京) 2015.9.19.

田村綾菜, 長谷川桜子, 夏目 淳¹, 三浦清邦^{1,2} (1名古屋大, 2豊田市こども発達センター) : 障害児(者) 専門医療機関における1日間の臨床実習の意義. 日本重症心身障害学会学術集会 (東京) 2015.9.19.

竹澤大史, 塩田 心¹, 金井友愛² (1—宮児童相談センター, 2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 (5). 日本心理学会大会 (名古屋)
2015.9.22.

田村綾菜: 言語的な表示規則を用いる場面の探索的検討—
P-Fスタディの図版を用いて—. 日本心理学会大会 (名
古屋) 2015.9.24.

田村綾菜: 発達障害のある児童への学習支援の実践を振
り返って. 日本LD学会大会 (福岡) 2015.10.11.

舟橋 厚, 青木 健¹, 廣川暢一², 伊東保志, 鈴木健嗣^{2,3}
(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): 動物介在療法への応用を視野にいたした
動物介在活動中およびロボット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と社会的行動
の関連性—笑顔識別インタフェースによる定量的解
析—. 動物介在教育・療法学会学術大会 (東京)
2015.11.7.

講演など

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援. 発達障害児
支援検討保育所事業 (稲沢) 2015.5.29.

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 (安城) 2015.6.12.

竹澤大史: 子どもの行動とABC分析. 発達障害児支援検
討保育所事業 (高浜) 2015.6.15.

竹澤大史: 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 (高浜) 2015.6.18.

竹澤大史: 子どもの行動とABC分析. 発達障害児支援検
討保育所事業 (稲沢) 2015.6.22.

竹澤大史: 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 (稲沢) 2015.6.30.

舟橋 厚: 「知的障害を主とする重複障害児教育の実際」
平成27年度愛知県特別支援教育講座講演会 (東郷町)
2015.7.27.

小川詩乃^{1,2}, 田村綾菜 (¹京大, ²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
2015」(京都) 2015.10.17.

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) 2015.11.26.

その他の研究活動

学術集会主催

熊谷享子¹, 長谷川桜子 (¹名古屋女子大): 臨床発達生理
心理研究交流会 (名古屋) 2016.2.27.~28.

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)
2015.4.~2016.3.

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) 2015.4.~2016.3.

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)
2015.4.~2016.3.

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)
2015.4.~2016.3.

舟橋 厚: 春日台養護学校 学校評価委員会 評議員 (コ
ロニー) 2015.4.~2016.3.

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) 2015.4.~2016.3.

竹澤大史: 春日井市子育て教室アドバイザー (春日井)
2015.5.~2016.2.

竹澤大史: 発達障害児支援検討保育所事業アドバイザー
(コロニー) 2015.5.~2016.3.

竹澤大史: 愛知県ペアレント・メンター等活動推進連絡
会 (名古屋) 2015.5.21.

海外活動

竹澤大史: 国際自閉症研究会議 (IMFAR) に出席・発表
(アメリカ合衆国) 2015.5.13.~15.

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) 2015.4.5.~9.30.

田村綾菜: 保育福祉論 (名古屋女子大学短期大学部保
育学科) 2015.4.1.~9.30.

田村綾菜: 障がい児保育1 (名古屋女子大学短期大学部
保育学科) 2015.4.1.~9.30.

田村綾菜: 障がい児保育2 (名古屋女子大学短期大学部
保育学科) 2015.10.1.~2016.3.31.

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。

医療総合センターとの間で昨年度より本格開始した連携病理診断では、105件の診断を行った。組織切片の作製と染色は、こば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27年4月から平成28年3月までに97件、筋生検の病理診断は6件であった。愛知県心身障害者コロニーとあいち小児保健

2) 病理解剖

平成27年4月から平成28年3月までに病理解剖は1件であった。撮影記録および組織保存は稲村が担当した。

表. 平成27年度の剖検症例

剖検番号	年齢性別	臨床診断（出所）	剖検診断	執刀医
662	22歳女	福山型先天性筋ジストロフィー、急性呼吸窮迫症候群（小児神経科）	<ol style="list-style-type: none"> 急性大葉性肺炎（赤色肝変期、両肺、左肺619g 右肺730g） びまん性肺胞傷害：左肺の上・下葉、および、右肺の上・中・下葉 胸水：左 383mL、右 135mL 全身骨格筋萎縮 福山型先天性筋ジストロフィー（臨床的診断確定済）による 右心室拡大 福山型先天性筋ジストロフィーに伴う心筋萎縮による 腔水症（1.による胸水に加え、3.による心嚢水 130mL、腹水 40mL） リンパ節腫大（頸部、傍気管支、気管分岐部、肺門部） Hemophagocytic lymphohistiocytosis（血球貪食性リンパ組織球症）の組織像 節内リンパ球減少、濾胞構造不明瞭 脾腫（軽度、175g） 脾臓内リンパ球減少、白脾髄不明瞭 貧血 脂肪肝 肥満症（皮下・内臓脂肪過多、ウエスト周囲長 90cm、BMI 25.8） 胃炎・食道炎（軽度） 	島田

Ⅲ 研究企画調整科

中山 敦雄

研究企画調整科は、平成27年度も発生障害学部中山部長が科長を兼任した。研究助手の各研究室への配置は昨年度に準じて行われた。また、それぞれの資格や技能に応じて、専任あるいは兼任として、企画、図書、実験動物、放射線同位元素、情報関連機器、生化学共同機器などの運営・運用・管理を担当した。研究企画調整科には4名の嘱託（実験用動物管理担当：2名、図書担当：1名、生化学用共同機器担当：1名）ならびに文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した3名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度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・役員費などの予算執行、旅費の請求・支給等の確認。
- ・用度関係：物品購入伺い・物品出納通知の整理、備品台帳の管理など。
- ・この他の重要な業務：文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び各種研究助成金などの事務処理、組換えDNA実験、RI管理などに係る関係省庁との連絡・調整など。さらに今年度は研究機関評価会議開催年であり、外部評価委員とのスケジュール調整・各種連絡、会場設営・資料作成、議事録作成業務を担当した。

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。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、今年度からは坂下邦子、秋草美奈を公的研究費補助金の間接経費で雇用した。また厚生労働省の事務処理と企画事務の補助業務を担当する職員として古川修嗣を同様に間接経費で雇用した。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。今年度から間接経費を県予算に組み込んで運用したため、執行がたいへん煩雑になった。

上記の様に庶務・経理業務は益々煩雑化、複雑化、専門化している。柏井、青野は坂下や古川、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つ

てきた。各種研究支援業務は山賀雅彦が担当した。

今年度も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・運営業務

今年度から新規採用（新卒）の水谷友香が待望の獣医師として研究所研究企画調整科に配属された。これにより実験用動物の飼育管理業務は、これまでの青井隆行、青川安代、富田章子の3名に水谷友香が加わり4名体制で業務を遂行した。27年度末の飼育頭数は、マウス2,734頭、ラット54頭、ウサギ2羽となっている。バリヤシステムを備えないコンベンショナルな施設で、良好な飼育環境を維持していくことは大変難しい。その上、限られた予算の中で合理的な運営をしていかねばならず、消毒薬の使用方法などにも工夫を重ねている。その結果、今年度も微生物モニタリングにより、新規の感染症の汚染がないことが確認された。また実験動物の新規導入申請は、マウス122件（488頭）、ラット2件（4頭）、ウサギ6件（12羽）を数えた。平成28年3月8日（火）には、動物舎利用者36名が参加して動物慰霊祭を執り行い、研究のために尊い生命を捧げてくれた動物たちに感謝の意を表した。

図書室管理・運営業務

図書室の業務は鋤柄秀幸と羽佐田浩江が担当した。

図書室では、資料の受入・整理、資料管理、情報検索及び文献複写事務等の業務を行っており、外国雑誌がその中心となっている。

資料の管理については、新施設の改築計画に伴い、その準備として、資料の除籍作業や移動作業を定期的に行っている。現在の蔵書冊数は約4万冊である。

情報検索では、インターネット上で国立情報学研究所が提供している「CiNii Articles」、同じく米国国立医学図書館が提供している「PubMed」などのデータベースを多く利用している。また、他の図書館や研究機関、出版社等から入手した情報の提供も行っている。

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

文献複写事務については、主に国立情報学研究所が提供する文献の相互貸借システム「NACSIS-ILL」により、

年間約120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ている。

- 1) 研究支援：ファイルサーバの一部を分析データ蓄積等の用途に開放した。知的財産権業務の支援を担当した。
- 2) 広報支援：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運営支援業務やポスター・抄録を作成・発送、機関評価会議支援を担当した。
- 3) 所内情報管理：所内掲示板ホームページ見直しと、災害時に備えたサーバ2台での並行運転とミラーリングディスク設置・電源切断時の自動復旧機能を運用するために準備をすすめている。
- 4) 情報機器保守運用：情報関連機器の新設・修理、分散ネットワーク管理とセキュリティー管理業務の遂行。

放射性同位元素使用施設管理・運営業務

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2015年9月に行った。3) 2016年1月末にパーキンエルマー・ジャパン社小川氏を講師に迎え、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。4) 改築に備え、古い物品の汚染検査を行った。今後もたくさんの物品の汚染検査を行う必要があり、現在汚染検査に使用している液体シンチレーションカウンターは修理を行い稼働させたが、購入後24年が経過しており、更新が必須となっている。

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、川口楨晴、高木 豪、田畑秀典、
伊東保志、長谷川桜子

年度当初の備品購入費が減額されたことで大きな混乱を招いたが、コロニー全体の予算から図書購入費を補うことで科研費申請機関としての最低予算額が維持された。これまで県には、当初予算の増額を継続して申し入れているが、事態は改善されていない。さらに本年度より、科学研究費間接経費の一部が県費として運用されることとなった。これにより、科研費使用にかかる改善策としてこれまで国が進めてきた年度を跨ぐ予算の繰越使用の範囲が狭まり、旧来の年度内予算使い切りの制度に逆戻りする懸念が生じている。県費全体の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。年度途中で新規採用された研究員の人当研究費は、中央経費に取り置きした需要費を充て、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27年度の本委員会で、以下の人事および人事選考に関する会議を行った。

1. 研究助手の配属
2. リサーチレジデントの選考要領の策定
3. 神経制御学部研究員の室長昇格
4. 神経制御学部研究員採用
5. 神経制御学部リサーチレジデント採用
6. 周生期学部のリサーチレジデント採用
7. 機能発達学部長選考
8. RI取扱主任者臨時任用職員の採用
9. 研究員選考要領改正案
10. 遺伝学部研究員選考
11. 発生障害学部リサーチレジデント選考

将来計画委員会

委員長 若松延昭

委員 細川昌則、中山敦雄、東雄二郎、永田浩一、
山田憲一郎、榎戸 靖、舟橋 厚、中村みほ

平成27年度の本委員会で以下のことを決定した。

- 1) 研究助手不在部門への賃金は県費賃金より配分額を決定して決めて執行する。
- 2) 所長より委嘱を受け、本委員会で平成27年度の科学研究費補助金に係る間接経費の用途を本委員会で決定した。共通に使用する培養インキュベーター、蒸留水発生装置、DNAシーケンサー、コピー機、動物舎の各種機器や装置の修理と所内インターネットサーバーの更新を間接費より支出する。
- 3) 研究所リーフレットを更新した。
- 4) 3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。
- 5) 新施設移行に伴うマウスSPF化の方針を決定した。

共同研究委員会

委員長 伊東保志

委員 福士大輔、松木 亨、時田義人、稲熊 裕、
稲村直子、竹澤大史

本委員会は、例年同様、所内セミナーおよび共同セミナーを開催し、県民講座の当日の会場運営を担当した。所内セミナーは3月3～4日に管理棟講堂にて例年通り所員全員参加のもとに行われた。また、3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、こばと学園との三施設合同研究会が開催され、本会の運営も担当した。

今年度は、2件の共同セミナーが開催された。

県民講座は、2月6日に「人を診てヒトを覗くー染色体の異常から発達の遅れをさぐるー」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。108名の参加者があり、盛会であった。

本年度の共同研究申し込みは9件、研修申し込みは0件であった。その他、2月3～4日に第2回メディカルメッセと合同開催された中部地区医療・バイオ系シーズ発表会に実行委員会として参加するとともに、施設紹介ブースにて当研究所の紹介を行った。

記録広報委員会

委員長 深田斉秀

委員 福士大輔、中西圭子、伊東秀記、河内 全、
伊東保志、長谷川桜子

年報43号の編集、発行、送付、ならびに業績集の作成を行った。機関誌「コロニーだより」の編集委員を福士が担当し、県民講座、コロニー祭サイエンス教室の様子等を伝えた。県民講座においては、ポスター発送等の事前準備を担当した。

所外向けに公開している研究所ウェブサイト (<http://www.inst-hsc.jp/>) の管理を行った。研究所ウェブサイトへのアクセス件数は、月平均7,600件、年間91,817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、鈴木康予、松木 亨、時田義人（5月19日まで）、西崎有利子（5月20日から）、河内 全、竹澤大史
図書室司書 鋤柄秀幸

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 伊東秀記、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。研究所改築の準備として、危険物倉庫内に保管されていた試薬を全て廃棄した。春日井消防署に危険物倉庫の使用休止届けを提出し、受理された。研究所改築が終了するまで、危険物倉庫の使用を休止する。また県当局の監査の指導に従って、研究所毒物劇物危害防止規定の改訂を行った。

RI委員会

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

厳格な規則のもとにRI施設および施設内の機器の管理運営を行なった。施設の老朽化に伴い、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、さらに、残る1台も故障のため使用不能となった。この液体シンチレーションカウンターの修理を行ったが、修理期間中はRI施設を使用中止にし、法令で定められた汚染測定は外部委託により行った。修理完了後、再びRI施設の使用を再開した。

生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一
委員 鈴木康予、松木 亨、中西圭子、稲村直子、森下理香

例年同様に生化共同機器の管理運営を行った。汎用される機器とほとんど利用されていない機器が混在している。

X線委員会

委員長 福士大輔
委員 中西圭子

今年度は、廃棄予定のX線照射装置などの重要物品の管理を引き続き行った。

情報関連機器委員会

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

研究所ネットワーク維持業務を担当した。不正アクセスはなかった。平成28年3月時点での登録メールアドレス件数は91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、稲村直子

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

臨床施設委員会

委員長 竹澤大史
委員 中村みほ

プレイルーム、面接室及び臨床生理検査室の管理・運営を行った。研究及び臨床で使用する目的で、個別式心理教育アセスメントバッテリーである日本版K-ABCⅡを購入した。プレイルーム及び面接室における臨床活動は、例年通り行われた。

DNA委員会

委員長 永田浩一
委員 山田憲一郎、松木 亨、西崎有利子、河内 全

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

生理工作委員会

委員長 長谷川桜子
委員 鈴木康予、中西圭子（5月19日まで）、
西崎有利子（5月20日から）、伊東保志

例年同様、当委員会管理下の電気生理室（3階）と生理工作室（地階）の管理運営を行った。掃除機が故障し工作室の清掃に支障をきたしていたため、予算申請を行い更新した。また、工作室の機能や貸出可能物品等の説明を所内周知用にまとめ、企画に提出した。取扱説明書の整備にも努めた。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。

動物委員会

委員長 東雄二郎
委員 水野 誠、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。

培養委員会

委員長 時田義人
委員 深田斉秀、伊東秀記、稲村直子、鈴木康予

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

組織形態委員会

委員長 時田義人
委員 深田斉秀、永田浩一、稲村直子、鈴木康予

2階に設置された蛍光顕微鏡の保守を行っている。本年度は蛍光装置の光源である水銀ランプを予備用の一つ購入したが交換の必要はなかった。

平成27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	2689	2540	2512	2500	2592	2745	2855	2697	2792	2938	2718	2734
ラット	81	59	63	63	53	62	52	43	64	65	52	54
ウサギ	4	4	4	8	8	8	2	2	2	4	2	2

平成27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	122	2	6
頭数	488	4	12

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	F35	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、高酸化的ストレス
SAMP11 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2007	F107+18+22	老化促進、高酸化的ストレス

その他研究に用いている系統：C57BL/6CrSlc, C57BL/6JJcl, C57BL/6JJmsSlc, Slc：ICR

マウス（遺伝子改変）

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
B6;129 - <i>Zfhx1a</i> ^{tm1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>zfhx1a</i> (δ <i>EF1</i>) 部分欠失
B6;129 - <i>Zfhx1a</i> ^{tm2Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>zfhx1a</i> (δ <i>EF1</i>)
B6;129 - <i>Zfhx1b</i> ^{tm1.1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F15	<i>zfhx1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>lox</i> マウス
B6; <i>Zfhx1b</i> ^{tm1.1Yhi}	Idr	2014	F3	<i>zfhx1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>lox</i> 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 田畑秀典、伊東秀記、舟橋 厚、高木 豪、
松木 亨、水谷隆治（元・名市大・薬）

平成27年度は、本委員会へ9件の組換えDNA実験計画書（2件の新規計画書、7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15-1号～15-9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無かった。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、水野 誠

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27年度の計画申請はなかった。

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27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23日に委員会を開催し、新規5件（マウス）、継続17件（マウス8、ラット6、ウサギ3件）の審査を行った。終了届けは7件（マウス6件、ウサギ1件）であった。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17日に開催した。本研究所の稲熊裕主任研究員を講師として、「これからのコロニー研究所における動物実験」と題された講演を、平成27年度に動物実験を計画している所員や研修生が受講した。

放射線同位元素安全管理委員会

委員長 中山敦雄

委員 松井ふみ子、山田憲一郎、高木 豪

本委員会は、研究所長の委託を受け、管理責任のある所長および専任放射線取扱主任者を補佐し、放射線同位元素に関わる放射線事故を防止するための総合的対策を実行する。具体的には、①放射線同位元素に関わる放射線事故への対応、②放射線予防規定の見直し、③放射線同位元素の安全取扱いに関する啓発事業を行う。平成27年度は放射線事故や放射線同位元素の管理に関わる問題等は発生しなかったため、委員会の開催はなかった。

核燃料物質管理委員会

委員長 中山敦雄

委員 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27年度は管理下にある物質（酢酸ウラン、硝酸ウラン、酸化トリウム）の使用および納入はなかった。

公正研究委員会

委員長 中山敦雄

委員 若松延昭、永田浩一

本委員会は文科省の「研究活動における不正行為等への対応に関するガイドライン」に従って定められた愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所研究倫理綱領、研究活動の不正行為に関する取扱規定、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公正研究委員会規定に基づき、平成27年度から設置された。平成27年度は本研究所員が筆頭著者である論文に研究不正疑義が発生し、本委員会の下に調査委員会を設置して1件の事案につき調査を行った。調査委員会の構成員は浅井滋生名古屋大学名誉教授（工学博士）、池田圭子弁護士（法律家）、岩本隆司中部大学教授（医学博士）ら3名の外部委員と中山敦雄研究企画調整課長（調査委員会委員長）、東雄二郎周生期学部

長の2名の所内委員とし、計3回の調査委員会を開催した。調査委員会の調査結果報告を受け、本委員会は当該論文の取扱、筆頭著者への処分、研究所としての対応策を所長に勧告した。

愛知県心身障害者コロニー中央病院および発達障害研究所倫理審査委員会

委員長 長坂昌登（中央病院）

副委員長 中山敦雄（研究所）

委員 東雄二郎、長谷川桜子、河内 全、鈴木康予（以上研究所）、吉田 太、水野誠司、島田厚良、鈴木恵子、伊藤弘和（以上中央病院）、異相武憲（外部委員弁護士）、池戸智美（外部委員患者関係者）

本委員会は中央病院と研究所の合同倫理審査委員会として平成26年度より設置され、平成27年度から本格的な活動を開始した。これに伴い研究所独自に設置していた『ヒトおよびヒト材料を対象とする研究』倫理審査委員会で審査を行ったきたヒトおよびヒト材料を対象とする研究の倫理的適合性は本委員会で審査されるようになった。平成27年度は中央病院からの審査申請23件、研究所からの審査申請12件（うち新規申請3件、変更/延長申請9件）を数回の予備審査委員会と平成28年2月29日開催の本審査委員会で審議した。研究所分の新規申請3件のについては2件が承認、1件が不承認と判定された。変更/延長申請9件については全て承認（条件つきを含む）と判定された。

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27年度は5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、川口禎晴、山賀雅彦

本委員会は、発達障害研究所員の勤務発明、特許出願、審査請求など研究所の知的財産等に関することを審議するために設置されている。平成27年12月14日に委員会を開催し、共同出願者から提案された「脳損傷改善剤」欧州特許の権利化放棄について審議した。引き続き平成28年1月12日に開催された心身障害者コロニー知的財産審査会において、同特許権を放棄する事とした。

愛知県試験研究機関連絡会議委員を共同研究委員会伊東保志主任研究員と記録広報委員会伊東秀記主任研究員に、中部バイオ・医療系シーズ研究会委員を共同研究委員会伊東保志主任研究員に委嘱した。

V 研 究 交 流

共同研究者

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| 1. 青木 健 (中部アニマルセラピー協会) | H27.06.18~H28.03.31 (教育福祉) |
| 2. 吉田 友昭 (藤田保健衛生大学) | H27.04.01~H28.03.31 (教育福祉) |
| 3. 服部 円香 (名古屋市立大学) | H27.04.01~H28.03.31 (周生期) |
| 4. 堀 裕生 (名古屋市立大学) | H27.04.01~H28.03.31 (周生期) |
| 5. 立松 忠 (愛知学院大学) | H27.04.01~H28.03.31 (周生期) |
| 6. 後藤 大輝 (愛知学院大学) | H27.04.01~H28.03.31 (周生期) |

特別共同研究者

- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| 1. 青野 幸子 (心身障害者コロニー運用部) | H27.04.01~H28.03.31 (発生障害) |
| 2. 山田 裕一 (心身障害者コロニー運用部) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |

非常勤研究員

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. 吉田 太 (心身障害者コロニー中央病院 内科) | H27.04.01~H28.03.31 (病 理) |
| 2. 水野 誠司 (同 小児内科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |
| 3. 倉橋 宏和 (同 小児神経科) | H27.04.01~H28.03.31 (機能発達) |
| 4. 山田桂太郎 (同 小児神経科) | H27.04.01~H28.03.31 (機能発達) |
| 5. 安藤 久實 (心身障害者コロニー) | H27.04.01~H28.03.31 (病 理) |
| 6. 丸山 幸一 (心身障害者コロニー中央病院 小児神経科) | H27.04.01~H28.03.31 (機能発達) |
| 7. 梅村 紋子 (同 小児神経科) | H27.04.01~H28.03.31 (機能発達) |
| 8. 倉橋 直子 (同 小児神経科) | H27.04.01~H28.03.31 (機能発達) |
| 9. 飯尾 賢治 (同 小児外科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |
| 10. 加藤 純爾 (同 小児外科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |
| 11. 新美 教弘 (同 小児外科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |
| 12. 田中 修一 (同 小児外科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |
| 13. 毛利 純子 (同 小児外科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |
| 14. 吉川 徹 (同 児童精神科) | H27.04.01~H28.03.31 (教育福祉) |
| 15. 鈴木 善統 (同 児童精神科) | H27.04.01~H28.03.31 (教育福祉) |
| 16. 小野 真樹 (同 児童精神科) | H27.04.01~H28.03.31 (教育福祉) |
| 17. 伊藤 弘紀 (同 運動平衡機能科) | H27.04.01~H28.03.31 (神経制御) |
| 18. 古橋 範雄 (同 運動平衡機能科) | H27.04.01~H28.03.31 (神経制御) |
| 19. 野上 健 (同 運動平衡機能科) | H27.04.01~H28.03.31 (神経制御) |
| 20. 長坂 昌登 (同 脳神経外科) | H27.04.01~H28.03.31 (周生期) |
| 21. 若山江里砂 (同 麻酔科) | H27.04.01~H28.03.31 (病 理) |
| 22. 加藤 篤 (同 歯科) | H27.04.01~H28.03.31 (発生障害) |
| 23. 橋本 広季 (同 歯科) | H27.04.01~H28.03.31 (発生障害) |
| 24. 麻生幸三郎 (心身障害者コロニーこぼと学園) | H27.04.01~H28.03.31 (機能発達) |
| 25. 稲葉 美枝 (心身障害者コロニー中央病院 小児内科) | H27.04.01~H28.03.31 (遺 伝) |

共同セミナー

平成27年11月11日 八木田和弘 (京都府立医科大学)

「体内時計の発生機構と発達障害 ～Rett症候群モデルマウスの解析から見えたこと～」

平成28年 3月 4日 岡本 伸彦 (大阪府立母子保健総合医療センター)

「Molecular basis of neurogenetic syndromes ～臨床と基礎研究の連携について～」

所内セミナー

平成27年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成28年3月3日(木)、3月4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3日(木)

所長あいさつ (09:00～09:05)

周生期学部 (09:05～10:25)

1. 東 雄二郎 周生期学部の研究概要とその成果
2. 西崎有利子 モワット・ウィルソン症候群の原因遺伝子Sip1の機能と役割
3. 高木 豪 Mowat-Wilson症候群における興奮性神経の病態への関与の検討
4. 中西 圭子 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の効果
5. 時田 義人 WNTシグナル分子の変異と外胚葉異形成症

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 ECHS1の生化学的解析と軽症型ECHS1欠損症の病態解明
3. 鈴木 香 疾患モデルマウスを用いたSLC19A3異常症の病態解明と治療法へのアプローチ
4. 福士 大輔 染色体の構造異常が見られる知的障害の病因解明
5. 鈴木 康予 PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) の診断および治療に関する検討

休憩 (12:15～13:30)

神経制御学部 (13:30～15:15)

1. 永田 浩一 部門の研究の総括
2. 浜田奈々子 大田原症候群の原因遺伝子Munc18-1の脳皮質形成における機能解明
3. 田畑 秀典 脳皮質アストロサイト前駆細胞の移動と配置における血管との相互作用
4. 伊東 秀記 海馬歯状回顆粒細胞の生後発達における低分子量Gタンパク質Racの機能
5. 水野 誠 脳皮質形成におけるNR1D1の関与
6. 稲熊 裕 脳皮質形成におけるPIK3C3の機能解析

第2日目 3月4日(金)

発生障害学部 (09:00～10:40)

1. 中山 敦雄 発生障害学部の研究の状況
2. 川口 楨晴 自閉症関連因子TSC2の可逆的アセチル化による機能制御
3. 深田 斉秀 HDAC6欠損マウスが示すドパミン神経系の異常
4. 松木 亨 神経系におけるReelinおよびStk25シグナルの役割ならびにヒト神経細胞の長期培養系の確立
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 動物介在活動中の自閉症児の笑顔とFace to face 行動の同期に関する検討
2. 長谷川桜子 地域で生活する重症心身障害のある人たちの実態
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 日常的な体力トレーニングが知的障害のある青年の持久力と主観的運動強度に及ぼす影響

休憩 (12:10~13:30)

機能発達学部 (13:30~14:10)

1. 伊東 保志 表面筋電図と筋音図を手掛りとした嚥下機能評価
2. 中村 みほ ウィリアムズ症候群幼児における日本語語彙獲得

休憩 (14:10~14:20)

病理学部 (14:20~16:00)

1. 榎戸 靖 オリゴデンドロサイト分化異常が惹起する脳発達障害の分子病態
2. 岸 宗一郎 後期エンドソーム/リソソームコレステロール輸送障害によるオリゴデンドロサイト分化異常に対するmicroRNAの効果
3. 稲村 直子 リソソーム病モデルマウスにおける白質障害の形態学的解析
4. 河内 全 脳室周囲白質軟化症モデルにおけるモノアシルグリセロールリパーゼの生理機能
5. 島田 厚良 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化におけるタンパク質の発現変動と酸化損傷

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)

三施設合同研究会

日 時 平成28年3月3日 (木) 午後5時~7時

場 所 愛知県心身障害者コロニー管理棟1階講堂

プログラム

開会のことば 研究所長 細川昌則

- I. 「発達障害」の診断はどこに向かうのか (17:05~17:35)

中央病院 児童精神科 吉川 徹

- II. 中央病院との連携の現況 (17:35~18:05)

- 1) West症候群の新規原因遺伝子PHACTR1の病態機能解析

- 2) 知的障害原因遺伝子MED13Lの病態機能解析

研究所 神経制御学部 永田浩一、稲熊 裕、伊東秀記、浜田奈々子

閉会のことば 副所長 若松延昭

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

「脳の発達と病態におけるグリア細胞の役割」

日 時 平成27年12月25日（金）午後1時～午後5時10分

会 場 心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム

- 講演1 「ジストニア症状を示すDystonia musculorumマウスにおけるグリア動態」
竹林 浩秀（新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経生物・解剖学分野）
- 講演2 「ライソゾーム病に見られる白質障害の新たな病態メカニズム」
榎戸 靖（発達障害研究所 病理学部）
- 講演3 「反応性アストロサイトによる脳機能の制御」
小泉 修一（山梨大学大学院総合研究部医学域 薬理学講座）
- 講演4 「グリア創薬をめざして」
和田 圭司（国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター）

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

「人を診てヒトを観るー染色体の異常から発達の遅れをさぐるー」

日 時：平成28年2月6日（土）

場 所：栄ガスビル ガスホール

プログラム：

- 講演Ⅰ 「染色体の異常についての基礎知識」
福士 大輔（発達障害研究所遺伝学部 研究員）
- 講演Ⅱ 「染色体疾患を考えるー検査の進歩と新たに分かってきたことー」
稲葉 美枝（コロニー中央病院 小児内科 医長）
- 講演Ⅲ 「染色体異常と小児外科疾患について」
田中 修一（コロニー中央病院 小児外科 医長）

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27年10月4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発達障害研究所

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27年4月1日～平成28年3月31日)

就職・転入者

平成27年4月1日	研究企画調整科技師（獣医師）	水谷 友香（新規採用）
平成27年4月1日	研究企画調整科専門員（司書）	鋤柄 秀幸（芸文図書館）
平成27年5月1日	周生期学部研究員	西崎有利子（新規採用）
平成27年10月1日	周生期学部リサーチレジデント	岩井みどり（新規採用）
平成28年2月1日	神経制御学部リサーチレジデント	茨木 京子（新潟大学）

転出・退職者

平成27年9月30日	神経制御学部リサーチレジデント	唐澤 隆俊（杏林製薬）
平成28年3月31日	周生期学部研究員	西崎有利子（横浜薬科大学）
平成28年3月31日	教育福祉学部室長	舟橋 厚（退職）
平成28年3月31日	神経制御学部主任研究員	稲熊 裕（退職）
平成28年3月31日	発生障害学部リサーチレジデント	飯尾 明生（名古屋大学）

昇任

平成27年4月1日	同職課長補佐級	時田 義人
平成27年4月1日	主任研究員	竹澤 大史
平成27年4月1日	研究企画調整科専門員	野村 紀子

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 平成27～30年度研究所活動計画（要約）

I-1 発達障害研究所の愛知県試験研究機関としての意義

発達障害研究所（以下研究所）は、平成27年度～30年度研究所活動の基本的な方針として、平成23年度～26年度研究所活動を継続し、さらに発展させることを目指します。また、平成30年度実施予定の、愛知県心身障害者コロニー（以下愛知県コロニー）の愛知県医療療育総合センター（仮称、以下新センター）への転換に向け、新センターにおいて研究を遅滞なく円滑に開始するため、改築、組織再編の準備を進めます。

研究所は、平成30年度に愛知県コロニーが、新センターへ転換した後も、医療支援部門（中央病院）、地域療育支援部門、並びに大学、医療機関等と連携して心身の発達の障害に関する研究を行い、研究成果を障害児・者並びに、家族、医療関係者、療育関係者等の支援者に還元します。また、地域における心身の発達障害児・者の生活の向上に貢献します。

愛知県の研究機関としての役割と特長

研究所は、コロニー中央病院、はるひ台学園等コロニー内の施設、並びに大学、医療機関との連携をさらに強化し、愛知県の精神発達障害医療体制、小児・周産期医療体制の構築に貢献します。

我が国で唯一の、心身の発達障害に特化した研究を総合的に行う研究機関として、愛知県コロニー、あるいは愛知県下において医療・療育が行われている心身の発達障害児・者に、診断・治療・予防・療育、教育等に関する研究成果を提供し医療と療育に貢献します。

○研究所は、研究活動に加え、心身の発達障害児・者の医療と療育に参加し、直接県民の健康と福祉に貢献することを継続します。

○再編後は新センター研究部門として、医療支援部門、地域療育支援部門の臨床に従事する医師等メディカルスタッフ、心理士等支援スタッフと協同し、心身の発達障害に関する診断・治療・予防・支援・福祉に関する研究を行います。

○県下の大学、医療機関との連携を強化し、愛知県の精神発達障害医療体制、小児・周産期医療体制の整備に貢献します。

I-2 発達障害研究所の方向性

研究所は、心身の発達障害児・者を対象とし、「知的障害」と「自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害」の診断、治療、予防、療育などに関する研究を重点的に行い、その成果を臨床の場に還元します。今期の研究所

活動計画では、愛知県コロニー内、国内外の研究機関・医療機関・福祉施設との連携をさらに強化し、以下の研究を行います。

①脳の発達障害の発生機構およびその本態の解明と根治療法や予防法の開発

②知的障害と自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害の診断、治療法の確立

③多様化する脳の発達障害のある人への医療、教育、福祉に対する科学的支援

具体的には、

○愛知県コロニーの一員として、中央病院、こぼと学園、はるひ台学園などの臨床に従事する医師等メディカルスタッフ、心理士等支援スタッフと協同し、脳の発達障害に関する診断・治療・予防・支援・福祉に関する研究を行います。

○中央病院を受診する、小児難治性疾患、小児稀少疾患患者を対象とし、国の施策に沿った研究活動を行います。

○愛知県コロニーのキーワードになる遺伝子や遺伝子産物、疾患や障害を定め、戦術的・戦略的研究テーマを構築し、研究活動を集約します。

II-1 研究の重点化

平成23～26年度の研究所活動計画に引き続き、「研究テーマの重点化と効果的・効率的な研究」を推進し、その研究成果を県民に還元します。

○平成27～30年度は、これまでの重点研究課題、「重度知的障害」と「自閉症」を「知的障害」と「自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害」に変更し、研究の対象を拡げます。

○中央病院を受診する、小児難治性疾患、小児稀少疾患患者を主要な対象とします。

○愛知県コロニーのキーワードになる遺伝子や遺伝子産物、疾患や障害を定め、戦術的・戦略的研究テーマを構築し、研究活動を集約します。

○全ての研究者が何らかの形で戦術的・戦略的研究テーマに関わるようにします。

○新センターは精神発達障害医療の拠点を目指し、また在宅支援病床（NICU後方病床）と重心病床が設置されます。今後のニーズに応じて、障害児・者の地域生活支援に関する研究並びに脳の発達障害の（リ）ハビリテーションに関する研究を行います。

II-2 研究体制の整備

重点研究課題の「知的障害」と「自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害」に関係した戦術的・戦略的研究テーマを構築し、中央病院等の施設と連携して研究を進めるために必要な研究組織・体制を整備します。

○戦略的・戦術的研究テーマに関する研究活動を各部門が分担するために、部門内の各研究員の研究テーマを統一し、全ての研究員が戦術的・戦略的研究テーマに関わるようにします。

○中央病院、こばと学園の医師等メディカルスタッフが、戦術的・戦略的研究テーマに関する臨床研究を研究所と共同で行うために必要な制度を検討します。

①病院医師が競争的資金を申請する体制、獲得した科学研究費を運営・管理する体制を研究所に整備します。

②倫理委員会、利益相反委員会等の研究を審査する委員会を、中央病院と統合します。

③看護師等、医師以外のメディカルスタッフの研究活動への参加を促進する方法を検討します。

○愛知県コロニー外の研究機関・医療機関との共同研究を推進する連携体制を整備します。

○研究所活動、研究活動を効果的に促進する、研究所独自の職員の人事体制を検討します。

II-3 各学部の研究の方向性・役割

1. 遺伝学部

本研究期間に、重度知的障害の研究として、1) 発達遅滞と発熱による急性増悪が見られるバリン代謝異常症であるHIBCH欠損症とECHS1欠損症の治療法を明らかにします。2) 前研究活動計画を継続し、疾患モデルマウスを用いたSLC19A3欠損症の診断と治療に関する研究を行います。3) 原発性小頭症の病因を明らかにし、診断法を確立します。4) モワット・ウィルソン症候群などの既知の重度知的障害の遺伝子診断を行い、臨床診断に寄与します。

自閉症スペクトラム障害の研究では、1) SOX5転座症例の転座断点部位を明らかにし、遺伝子変異と症状の関係を明らかにします。

さらに、その他の研究として、1) リソソーム酵素と α シヌクレイン蓄積症の関連を明らかにします。2) 知的障害が見られる二分脊椎の病因を明らかにし、診断に寄与します。

上記研究の遂行に当り、中央病院などの愛知県下の病院や医療施設との連携はもちろん、広く国内の同施設と連携して研究を行います。また、広い視野で上記研究に従事できる人材を採用します。本研究成果は学術雑誌や研究所のホームページで報告し、患者家族や医療従事者に情報を提供し、医療に貢献します。

2. 発生障害学部

今期4年間も引き続き発達障害者由来iPS細胞の作製を継続して進めます。このiPS細胞から神経細胞を誘導し疾

患の細胞病態の解明を目指します。並行してエピゲノム制御因子を中心に自閉症原因遺伝子のヘテロ欠損ヒトiPS細胞ないしはES細胞を作製し、同様に神経細胞異常の解析を行います。

自閉症原因遺伝子産物NLGN4に関する研究は、ベジクル分泌での機能に焦点を絞り今期中での完了を目指します。NLGN4は視床下部オキシトシン、バズプレシン分泌細胞に強く発現しており、これらの社会性ホルモン分泌における役割の解明により、自閉症での社会性低下の病態基盤を明らかにします。

新たな課題として、これまでに培われた幹細胞から神経細胞への分化誘導技術を活かした稀少神経疾患の病態解析を進めます。既に中央病院の症例からComelia de Lange症候群(コヒーシン関連蛋白遺伝子変異)、小児小脳網膜変性症(ミトコンドリアアコニテース遺伝子変異)等の単一遺伝子疾患の細胞を得ています。対象を広げて行くために、名古屋大学、名古屋市立大学の小児神経グループとの共同研究のもと、IRUDで全ゲノム解析が行われた稀少疾患のiPS細胞作製と解析を進めます。

HDAC6欠損マウスで観察されたヒトの情動障害様行動異常に関しては、その原因となる神経伝達系や分子機序を解明し論文公表をもって完了します。

3. 周生期学部

(1) 知的障害に関する研究について 重度知的障害を伴うモワット・ウィルソン症候群の原因遺伝子ZEB2 (SIP1)の機能に関して、詳細な解析を進めます。①前期研究で樹立したモデルマウスを用いて、薬剤投与等による反応を検討し、薬理学、生理学的解析を行います。②モデルマウスに観察された行動異常が脳のどの部位に担われているか、コンディショナルノックアウト等を用いて解析します。③ZEB2はヒストンメチル化修飾因子と複合体を形成することから、ZEB2のエピジェネティックな作用を検討します。これらの研究により、病因とそのメカニズム、ひいては治療法の開発に、分子レベルを含めた視点から迫ることが期待できます。

(2) 周生期に関連する研究について 脳性麻痺の原因の一つである、低酸素性虚血性脳症に関する研究を継続して行います。①本症の遺伝的要因や分子メカニズムの解明に向けて、ZEB1 (δ EF1) 転写因子を対象にして、その低酸素状態への関与について、前期研究で得られたZEB1因子のコンディショナルノックアウト用マウスを用いて、低酸素に対する脆弱性に関して、個体レベルを含めて解析を行います。②前期研究において、低酸素性虚血性脳症モデルラットを用いて、ラット臍帯血を移植することで、組織学的且つ行動学的にも一定レベルの緩解が観察されました。本結果がどのようなメカニズムによって起こっているのか、検討を行います。本研究は、低酸素性

虚血性脳症の軽減に向けた治療の開発に繋がると期待できます。

4. 神経制御学部

コロニー中央病院、名古屋大学、名古屋市立大学、自治医科大学、東京女子医科大学との連携を推進します。すなわち、これらの機関より提供された遺伝学的解析情報をもとに解析対象分子を設定し、病態メカニズムの解析を遂行します。具体的には、PHACTR1, MED13L, NR1D1, PIK3C3, PER3, FBLIM1, MBD5, GNAI2を対象分子とします。さらに、既報論文からの情報により発達障害との関連が重要視される分子としてMUNC18-1, SHANK2, COPS7Aの解析も行います。期間内にこれらの解析結果を論文発表します。

研究手法としては、前年度までにセットアップした包括的解析バッテリーを用いて、大脳皮質発生期の神経細胞移動、軸索伸長、樹状突起形成、細胞周期、海馬歯状回顆粒細胞形態をin vivoとin vitroで解析します。必要に応じてマウス行動解析と電気生理解析も加えます。

一方、AMED研究費「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」の分担項目である疾患iPSの性状解析を行います。具体的には、疾患iPS細胞を発達期マウス大脳に微量注入し、どのように形態・性状変化を遂げてゆくのかを検討します。期間内に、iPS細胞の評価系としての意義があるかどうかを見定めたいと思います。

5. 病理学部

前回の研究所活動計画に引き続き、「自閉症スペクトラム障害」および「知的障害」に関連する、脳の発達異常の病理・病態解明ならびに、それらの治療法や診断法の開発を視野に置いた研究活動をおこないます。特に、発達期のニューロンとグリア細胞の相互作用の異常が惹起する精神・認知・運動機能障害の病態メカニズムを、分子レベルから個体レベルで明らかにします。また、県内外の医療・研究機関と連携し、稀少難治性小児疾患の診断及び病態解析業務に参加します。

(1) 稀少難治性小児疾患の診断及び病態解析業務への参加

コロニー中央病院、あいち小児保健医療総合センターを始めとする県内外の医療機関で見出された稀少難治性小児疾患の診断業務に参加し、患者由来の病理組織や細胞を用いた組織形態学的、細胞分子生物学的解析を行います。

(2) グリア細胞の障害による脳の発達異常の病態解析

グリア細胞の障害がもたらす脳の発達異常に注目し、剖検脳や疾患モデル動物を用いた病理・病態解析を行います。特に、中枢神経系の白質障害に注目し、新たな疾

患モデル動物や実験技術を確立するとともに、疾患の発症および進行に関わる治療標的候補分子を同定します。

(3) 中枢神経系白質障害の新たな診断・治療法の開発

中枢神経系白質障害の診断・治療法の開発につながる技術や薬剤を探索します。具体的には、疾患バイオマーカーの定量法の開発や、治療薬のスクリーニングならびに作用機序の解明を目指します。

6. 機能発達学部

機能発達学部は現時点で部長が不在であり、着任する部長の研究方針も不明であるため、現時点で部門全体としての活動計画を詳細に述べることは難しいと考えています。したがって在籍している2名の研究員の現状の研究をさらに促進させることを計画します。

機能訓練研究室では、引き続き身体運動機能の評価とリハビリテーションに関する研究を行います。平成27・28年度は、特に日常生活動作(ADL)の一つである摂食・嚥下機能の評価に焦点をあて、朝日大学PDI岐阜歯科診療所や星城大学に加えて、中央病院歯科なども連携して、重症心身障害児・者の摂食・嚥下障害問題に取り組む予定です。

高次機能研究室については、室長が28年度をもって退任するため、現在進行中の研究を収束させます。特に、現在検討中の、ウィリアムズ症候群幼児期の言語発達と、社会性の認知の調査研究を推し進めて、まとめる予定です。

なお、機能発達学部高次機能研究室において空席中の研究員ポストについては新部長着任以降、研究員を募集開始すると伺っています。

7. 教育福祉学部

他研究機関やコロニー内外の関係機関・施設等と連携し、心身の発達に障害のある児・者の生活の質を高める以下の研究を継続します。

○中央病院と連携して、1) 児童精神科医師等と共同で行っている自閉症スペクトラム障害のある子どもの家族の支援手法の開発、2) 重症心身障害児者の地域生活と医療ニーズに関する研究。

○養護学校・利用施設と連携して、1) 発達障害のある子どもの家族の支援手法の開発、2) 自閉症児のコミュニケーション能力の促進を目指した「ドッグやロボットとふれ合う際に」自閉症児に生起するa) 快感情と笑顔生起頻度の変化と社会的コミュニケーション能力の促進との関連、およびb) 笑顔とface to face行動の同期性などについての笑顔識別インタフェースによる電気生理解学的・定量的研究(27年度で終了)、3) 知的障害のある人を対象とした職業訓練校における体力トレーニングとその意義に関する研究、4) 知的障害者の認知症早期発見尺度

の作成、5) 自閉症スペクトラム障害のある子どもの発話を分析し、コミュニケーションの効率を促進する可能性のある特徴を検討し、継続的な学習支援・コミュニケーション支援を実施し、その効果について保護者を対象としたアンケート調査から検討する研究(28年度で終了)。

○名古屋大学大学院障害児(者)医療学寄附講座と連携して、障害児(者)医療教育の拡充に関する研究。

II-4 学術的成果の向上と公表の推進

1. 原著論文・学会発表の推進

各研究活動について、学術的成果として評価される原著論文として学術専門誌上に公開すること、並びに関連学会で口頭発表として公開することを推進します。

○毎年、研究員の研究活動と成果の評価を行います。

○毎年、原著論文の中から最優秀論文を、「所内セミナー」の発表の中から最優秀発表を選定し表彰します。

○現行の研究課題評価制度を見直します。

○研究成果の公表状況、研究費の取得状況などについて、研究員評価を行います。

2. 知的財産の創出

知的財産権が生じる研究成果について、積極的に成果の適切な保護と活用を図ります。また、福祉機器・医療機器メーカー、製薬企業等との共同開発研究・受託研究を行い、企業と共同で出願する特許件数の増加に努めます。

○リーフレットやHPを通して、研究成果並びに研究所が保有する研究材料・技術・知識・ノウハウなどの情報の公開に努めます。

○中部医療・バイオシーズ発表会ならびに愛知県試験研究機関連絡会議等に参加し、研究所の研究成果、研究所が保有する研究材料・技術・知識・ノウハウなどを企業等に紹介し、技術移転に努めます。

○所内研修などを通して、所員の知的財産意識の向上を図ります。

○研究所の研究と企業の開発研究をマッチングさせる機会を所員に提供します。

II-5 産官学との連携の推進

研究所は、心身の発達障害の医療と療育を支援する専門性の高い研究を目指して、コロニー内並びにコロニー外の医療機関、福祉施設、研究機関と連携を進め、心身の発達障害について、疾患関連遺伝子の探索から診断・治療法並びに支援技術の開発、福祉制度まで、専門機関として幅広い研究をすすめます。

医療支援部門、地域療育支援部門の臨床に従事する医

師や心理士等メディカルスタッフ、支援スタッフと協同して、脳の発達障害に関して、診断・治療・予防・福祉・教育などに関する研究を行います。

1. コロニー内施設との連携の推進

○愛知県コロニー諸施設との交流を進めます。医師に加え、中央病院看護師等のメディカルスタッフに研究所の活動を紹介し、交流する機会をこれまで以上に増します。

○中央病院の協力を得て、障害児(者)由来脳並びに全身諸臓器の組織・血液・iPS細胞等保存事業、ゲノムサンプリング事業等を、コロニーの重要事業として事業化されるように働きかけます。

2. コロニー外研究機関、民間企業との連携の推進

(1) 連携大学院

○名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻「神経生化学講座」を継続します。

(2) 大学・研究機関・医療機関などとの連携

○愛知県下の研究機関、医療機関、福祉機関並びに、関連研究(臨床に加えて基礎研究も含む)を実施している国内、国外の大学等研究機関との連携を進めます。

○障害児(者)由来脳並びに全身諸臓器の組織・血液・iPS細胞等保存事業、ゲノムサンプリング事業において効果的に検体が収集できるように、県下、県外の医療機関や大学との幅広い連携を進めます。

○愛知県が大学等と締結する連携協定に、県試験研究機関として参画します。

(3) 企業との連携の推進

○リーフレットやHPを通して、研究成果並びに研究所が保有する研究材料・技術・知識・ノウハウなどの情報の公開に努めます。

○中部医療・バイオシーズ発表会や愛知県試験研究機関連絡会議等に参加し、研究所の研究成果、研究所が保有する研究材料・技術・知識・ノウハウなどを企業等に紹介し、技術移転に努めます。

○研究所の研究を企業の開発研究とマッチングさせる機会を所員に提供します。

II-6 県民への研究成果の還元

研究所は、様々な形で研究成果を県民の皆様に還元することに努めています。

1. 医療・療育の現場の支援

所員が有する、資格、技術、知識を活かして、中央病院等愛知県コロニー諸施設の医療・療育の現場を支援します。

(1) 中央病院の医療支援

中央病院の外来並びに遺伝子・染色体解析等を分担します。

(2) 中央病院、はるひ台学園、市町村の療育支援

中央病院、はるひ台学園などを利用される障害のある方々並びに御家族を、専門知識を用いて支援します。療育や教育の現場に携わる方々の指導を行います。

(3) 中央病院の専門医療に貢献

知的障害や自閉症スペクトラム障害の診断法や治療法の開発研究の成果や中央病院の医師等との連携活動は、中央病院で行われる専門医療に直接的、間接的に貢献します。

2. 研究成果や情報の公表

研究所の研究活動に県民の理解を得、研究成果や研究を通して得た知識等を直接県民に還元する一環として、以下の事業に取組みます。

(1) 県民講座

研究の成果、研究に関連したトピックスなどをわかりやすく紹介するとともに、研究所員と障害のある人、家族や支援者との交流を深めるために行います。

講師は研究所員と中央病院の医師等メディカルスタッフを中心に、コロニー職員が講師を務めます。

(2) 公開セミナー

研究所の最新の研究成果と、それに関連する国内第一線の研究者による学術セミナーを行い、関連分野の研究者、大学院生と学術的交流をはかります。

(3) サイエンス教室

研究所の研究活動に関連する実験や観察の面白さを、小学生から大人まで幅広く体験してもらい、研究所を身近に感じてもらうために、コロニー祭の行事として行います。

(4) 研究所ホームページ

記録広報委員会と将来計画委員会により、県民にわかりやすく、親しみがもて、情報の質と量に優れ、学術情報源としても有用なホームページの製作に努めます。

(5) 研究所年報、パンフレット、リーフレット

研究所活動を紹介する印刷物として、年報、パンフレット、リーフレットを発行します。

研究所年報は、研究所の概要、研究所活動の状況、研究成果等の研究活動を広報する、主要な媒体です。パンフレットは、研究所組織や、研究所の理念、研究の方向性などを紹介します。リーフレットは、研究所の研究成果、研究所が保有する研究材料・技術・知識・ノウハウなどを紹介します。

II-7 人材の育成と確保

研究所活動、研究活動を活性化するために、人材の確

保に努めます。研究者の心身の発達障害への理解を深めるために、研究所内並びに所外の人材の育成に努めます。

(1) 共同研究者

○大学等研究機関との連携を強化し、大学院生の受け入れを促進します。

○企業との共同研究の主要部分を研究所で行い、企業から共同研究者の受け入れを図ります。

(2) 研修者、インターンシップ実習生

研究所が保有する技術、ノウハウを研究機関や企業等に伝えるため、所外より研究者、技術者等を短期間受け入れます。

(3) リサーチレジデント

研究活動の進捗を図るとともに、心身の発達障害を研究する研究者を育成するため、研究業務嘱託員制度を活用します。

(4) 任期付研究員（若手型）

心身の発達障害を研究する若い研究者を増やすために、また、限定された期間（最長5年）に特定の研究成果を確実に得るために本制度を活用します。

(5) 研究活動の促進に寄与する人事体制の構築

研究所の研究所活動、研究活動を効果的に促進するために、研究所独自の人事体制の構築を図ります。

○新規採用研究員等の処遇を国内の研究現場の現状に近づけることを目指します。

○研究員の定年退職後の再任用のあり方を検討します。

○高度化、専門化する研究支援業務を担当する研究助手の人材確保ができる制度の構築を図ります。

○外部資金を獲得し、人材を雇用する方策を模索します。

II-8 研究費の獲得

愛知県の財政の圧縮が進む中、県の経常研究費（人当研究費・運営事業費）は最低限度まで減少しています。経常研究費の確保を、県に働きかけるとともに、競争的外部研究資金の獲得額を増やすために以下の取組を継続します。

(1) 文部科学省科学研究費補助金

○学術的成果があがるように努め、成果の公表を推進し、研究業績の向上に努めます。

○研究費が適正に使用されるように、物品購入などの管理体制をさらに効果的・効率的な体制に改めていきます。

(2) 厚生労働省科学研究費補助金

○学術的成果があがるように努め、成果の公表を推進し、研究業績の向上に努める。

○愛知県心身障害者コロニー中央病院と連携し、小児難治性疾患、小児稀少疾患などを対象とした時宜にあった臨床研究を申請する努力をします。

○研究費が適正に使用されるように、物品購入などの管理体制をさらに効果的・効率的な体制に改めていきます。

(3) 企業からの共同研究費・受託研究費

○研究所が保有する技術・知識・ノウハウ・研究材料ならびに研究所の研究成果を、HP、リーフレット等で積極的に情報発信し、企業との共同研究を行う機会を増やすように努めます。

○研究所の研究を企業の開発研究とマッチングさせる機会を所員に提供します。

(4) その他

○全ての研究費が適正に使用されるように、適正経理、適正物品購入に努めるとともに、研究所活動、研究活動に携わる全関係者の定期的コンプライアンス研修、定期的内部監査を行います。

○民間の財団ならびに法人の研究助成募集情報を研究所員に周知し、研究員が研究助成金を獲得しやすい環境作りを継続します。

○大型研究費を獲得するための戦略・戦術を立案し、実行する全コロニーレベルの部署を、コロニー総長の下に設置します。

II-9 研究の倫理性と安全性の確保

発達障害研究所で行われる研究活動が、社会の常識並びに倫理に則り、また不測の事態により研究所内外に生じた物理的、身体的、社会的損害を最小限に留めるため、以下の措置を講じます。

1. 倫理審査

(1) ヒト並びにヒトの検体を対象とした研究

研究活動が、人間の尊厳と個人の人権を尊重し、十分な倫理的配慮がなされるように、研究計画（目的・手段等）を「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」において、国の倫理指針に基づき審査し、承認後に実施します。

(2) 動物実験

研究所機関内規定を策定し、研究活動の自己点検と、実験従事者の教育訓練を行います。また、科学的かつ動物福祉の観点から適正な研究であるように、研究計画（目的・手段等）を発達障害研究所動物実験委員会において、「愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所動物実験指針」に基づき審査し、承認後に実施します。

(3) 遺伝子組換え実験

DNA組換えを行う実験の安全性、生物多様性の確保のために、研究計画（目的・手段等）を、組換えDNA安全委員会での国の指針に基づき審査し、承認後に実施します。

(4) 利益相反

厚生労働省の指針に基づき、経済的な利益関係等により、研究所で行われる研究に必要なとされる公正かつ適正な判断が損なわれないようにするために、厚生労働科学研究に従事する研究者の利益相反を、利益相反委員会で審査します。

(5) 研究倫理

全ての研究活動の倫理性を確保するため、公正研究委員会による研究従事者の研修を定期的に行います。研究倫理に疑義が生じたときは、公正研究委員会が調査を行い、再発防止策を講じます。

上記の審査が、国内、国外の基準から外れないように、国の指針の改正等に応じて、規定・運用細則・申し合わせ等を適宜修正し、審査の効率的な運営と国内外の基準への適合性の確保を図ります。

2. 安全・危機管理

研究活動において生じることが想定される事故に対応し、研究所内並びに研究所周辺の人身の安全確保、研究所周辺の環境保全、事故に対する説明責任を果たすために、現在保有する危機管理マニュアルを、研究所を管理・運営する各種委員会において、適宜、より効果的なマニュアルに改めるなど、安全・危機管理体制の整備を継続します。

II-10 発達障害研究所の管理・運営体制の整備

コロニー再編計画によりコロニー内施設の機能の整備が進められます。中央病院、研究所を始めとする諸施設の改築は平成26年度末に始まり、30年度末まで続く予定です。また、改築に合わせて研究所組織の再編が行われます。コロニー再編計画に沿い、新センターの研究部門として、円滑な運営ならびに説明責任が果たせる管理・運営体制の整備を進めます。

改築、組織再編への対応

○研究活動の安全・危機管理、公正な研究活動、研究倫理や動物愛護、研究経費の適正な執行などの徹底が求められる中、研究支援業務の複雑化・高度化が急速に進んでいる状況に対応し、コロニー再編計画に沿って、円滑な研究所活動の管理・運営体制を保障する体制の整備を進めます。

○研究所として社会に説明責任が果たせるように、適正な運営・管理に努めます。

(平成28年6月)

2016年10月 発行

発達障害研究所年報

第44号

2015

編集・発行者 愛知県心身障害者フロンティア発達障害研究所

〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8

電話：0568-88-0811 FAX：0568-88-0829

Home page: www.inst-hsc.jp

E-mail: kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 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。