

愛知県心身障害者二〇二一

発達障害研究所年報

第40号

平成23年度



序 文

東日本大震災から1年が経過しました。未曾有の地震、津波、原子力発電所の事故の際に被災し、今なお御苦労が続いている皆様に心からお見舞いを申し上げるとともに、一日も早い復興を祈ります。

平成23年8月には、研究機関評価会議（外部評価）を経て、「平成23～26年度研究所活動計画」を策定しました。本活動計画に沿って研究所の運営・管理を行い、研究活動を推進しています。

県民の皆様が研究所を知っていただくために、平成23年度も、コロニーサイエンス教室（平成23年10月2日「楽しいサイエンス」）、公開セミナー2011（平成24年2月10日「神経系と免疫系の細胞間相互作用」）、県民講座（平成24年2月18日「地域で安心、安全に暮らすために一知的障害者の転倒事故を防ぐ」）を開催し、また、研究所ホームページの充実に努めました。平成23年度の各学部の研究成果、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、また御指導、御批判いただける事を願っております。

平成23年度は、定年や任期満了により4名が退職し、7名が転出・異動しました。一方、採用・転入は9名でした。後任の採用に鋭意努めています。また、22名の共同研究者を受けました。人事異動と研究交流の項に記載しています。

研究所は開設以来40年が経過しました。開設当時と比べ、社会構造や経済状況は大きく変化し、生命科学ならびに医療の技術は著しく進みました。心身の発達障害を取り巻く状況も様々な面で急速に変化しています。このような情勢に対応して、愛知県心身障害者コロニーでは、医療支援部門、研究部門、地域療育支援部門から構成される新しいセンターに転換するための準備がすすめられています。発達障害研究所は新センター研究部門を担い、センターの中核になる中央病院と一体となって心身の発達に障害のある人を支えるために、所員一同一層の努力をいたします。愛知県民の皆様はじめ、関係各位のご理解とご支援をお願いいたします。

最後に年報第40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24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 部門別研究	5
1. 所長研究室	5
2. 遺伝学部	6
3. 発生障害学部	12
4. 周生期学部	15
5. 神経制御学部	19
6. 病理学部	24
7. 機能発達学部	29
8. 教育福祉学部	35
B 病理組織診断・病理解剖	41
III 研究企画調整科	42
IV 委員会活動	44
A 特別委員会	44
B 各種委員会	45
C 管理委員会	48
V 研究交流	50
VI 人事異動	53

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	木村 礼子 野村 紀子(有短) 山農 亜里佐(任短)
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 鈴木 美穂	青木 英子
周生期学部 新生児脳障害研究室 未熟児脳障害研究室	東 雄二郎		時田 義人 中西 圭子 高木 豪	松井 ふみ子
神経制御学部 臨床薬理学研究室 神経変性予防研究室	永田 浩一		伊東 秀記 稲熊 裕晃 西村 嘉	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	島田 厚良 榎戸 靖	千葉 陽一 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	鈴木 伸治		塚原 玲子 伊東 保志 中村 みほ 平井 真洋	
教育福祉学部 発達教育研究室 共生福祉研究室	(兼) 鈴木 伸治	舟橋 厚	竹澤 大史 長谷川 桜子	
研究企画調整科	科長 (兼) 山田 裕一		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			藤吉 幾子	(嘱)羽佐田 浩江 (嘱)岩本 郁子
共同実験担当			花井 敦子	(嘱)青川 安代 (嘱)富田 章子
実験動物管理担当			青井 隆行	(嘱)西崎 有利子 (嘱)石井 さなえ
研究業務担当				(嘱)村松 友佳子 (嘱)飯田 沙依亜

* 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24年3月31日現在

II 研 究 活 動

A 部門別研究

1. 所 長

研究の概況

細川 昌則

自閉症の徴候は様々であり、一つの連続した障害、「自閉症スペクトラム障害」という概念でとらえられている。自閉症の発症メカニズムはほとんど明らかになっていないが、遺伝的要因が強く、しかも、多くの遺伝子が関わると考えられている。当研究室は、このような複雑な障害である自閉症の診断と治療に貢献するため、自閉症児・者の末梢血でエクソン3スキップ型*CADPS2*遺伝子の発現が高率に観察された報告を基に、*CADPS2*遺伝子のエクソン3スキップと自閉症スペクトラム障害の関連を検討してきた。これまでのコロニー中央病院を受診している方々のご協力を得て行った研究では、*CADPS2*遺伝子のエクソン3スキップは、自閉症児群だけでなく非自閉症児群にも認められ、自閉症の原因とは考えにくいことが明らかになった。また、この型の遺伝子発現を認めた人の年齢は、自閉症児群、非自閉症児群ともに、全員が10歳未満であり、*CADPS2*遺伝子が脳の成長期に、特異な発現制御を受けている可能性があることを明らかにした。

今年度は、*CADPS2*遺伝子のエクソン3スキップを有する自閉児・者が、自閉症スペクトラム障害の中で1群を形成する可能性を探るために、コロニー中央病院を受診した自閉症児・者の協力を得て、*CADPS2*遺伝子のエクソン3スキップの有無と行動様式の関係を検討した。

自閉症児・者における*CADPS2*遺伝子のスプライシングと行動様式の関係について

濱武通子¹、稲熊 裕²、吉村育子³、吉田 太³、小森 拓⁴、定方哲史⁵、古市貞一⁵、細川昌則、仙波禮治⁶

コロニー中央病院を受診している自閉症児・者88名の協力を得て、血液中*CADPS2*遺伝子のエクソン3スキップと行動様式の関係調べた。自閉症に特徴的な行動様式については、PARS (PDD-ASJ Rating Scale, 第1版、日本自閉症協会)を用いた。さらに、血液中BDNF濃度との相関を検討した。88名のうち4名に*CADPS2*遺伝子のエクソン3スキップを認めたが、これまでの報告よりも低い頻度であった。4名の行動様式として、「視線が合わない」、「言葉の遅れがある」、「ごっこ遊びをしない」、「痛みや熱さなどに鈍感であったり、敏感である」の徴候が、正常な*CADPS2*遺伝子を持つ自閉症児・者よりも軽度である

傾向があった。血液中のBDNF濃度と自閉症児・者の行動様式の関係は明らかではなかった。

¹一宮保健所、²神経制御学部、³中央病院、⁴こぼと学園、⁵理化学研究所、⁶東海学園大

研 究 業 績

原 著 論 文

Furukawa A¹, Kawamoto Y², Chiba Y, Takei S³, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Yoshikawa K⁴, Hosokawa M, Oikawa S⁵, Kato M², Shimada A (¹Suzuka Univ of Medical Sci, ²Chubu Univ, ³Nagoya Univ, ⁴Saitama Medical Univ, ⁵Mie Univ) : Proteomic identification of hippocampal proteins vulnerable to oxidative stress in excitotoxin-induced acute neuronal injury. *Neurobiol Dis* 43 : 706-714, 2011.

学 会 発 表

Hamatake M¹, Inaguma Y, Yoshimura I², Yoshida F², Komori T², Sadakata T³, Furuichi T³, Hosokawa M, Semba R⁴ (¹Ichinomiya Health Center, ²Central Hospital, ³RIKEN, ⁴Tokaigakuen Univ) : Relationship between *CADPS2* splicing pattern and serum BDNF level in autism. ISN. ESN. 2011 : 23rd Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (Athens, Greece) 2011.8.31.

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）

2011.4.1.～2012.3.31.

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）

2011.4.1.～2012.3.31.

細川昌則：あいちシルバークレッジ講師（愛知県福祉協議会）

2011.4.1.～2012.3.31.

教 育 活 動

細川昌則：先天異常の病理総論（愛北看護専門学校）

2011.11.14.～2011.12.5.

2. 遺伝学部

研究の概況

若松 延昭

遺伝学部では、重度知的障害が見られる様々な疾患の病因を解明するために、症例の遺伝子、染色体解析と疾患マウスモデルを用いた研究を行っている。すなわち、①発症に関与する単一遺伝子の同定と変異解析、②染色体に欠失、転座、逆位などの構造異常が見られる疾患、あるいは姉妹染色分体の形成や分離の機能異常が見られる疾患の同定と病態解明、③当部門で疾患より同定した遺伝子変異を導入した遺伝子改変マウス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。

染色体異常は先天性疾患の主要な病因のひとつである。これまでに欠失症候群や重複症候群など染色体の構造異常を伴った多くの症候群が知られており、様々な臨床症状が見られる。一方、病因不明の発達障害の中には通常のGバンド法などの染色体検査では異常が同定されない症例も多く存在する。その中には、細胞周期に伴う染色体の動態（染色体サイクル）に異常が見られるものが含まれる。当部門では、未知の重度知的障害症例から染色体サイクルの異常を同定するために、1) モナストール（中心体の分離を阻害）を用いたリンパ芽球の単極性染色体整列異常、2) サイトカラシンB（細胞質分裂を阻害）処理による染色体の凝縮異常、3) 6例の小頭症（頭囲<-3SD）の染色体の異数性数（aneuploidy, $2n=46$ 以外の細胞）に関する解析を行った。本年度樹立したリンパ芽球株は7株で、本年度までに合計105株となった。本7症例のリンパ芽球には、単極性染色体整列の異常は認められなかった。同様に、本年度までの22症例と健常者3例のリンパ芽球の解析では、染色体の凝縮異常は同定できなかった。2症例の小頭症に染色体の異数性（コントロールの3倍以上の比率）が見られた。

疾患モデルマウスを用いた研究では、当部門で出生直後より著明な脳萎縮と基底核の異常が見られる家族性疾患より同定した、*SLC19A3*のミスセンス変異を導入したホモのノックインマウスを作製した。ヒトと同様に通常量（大過剰でない）のビタミンB1を含む飼料で作製したホモの本遺伝子改変マウスが致死となるか否かの研究を開始した。

疾患の遺伝子解析では、コロニー中央病院で治療・療育している患者を中心に、重度精神遅滞が見られる症例の病因遺伝子の同定と機能解析を行っている。(1) 既知の遺伝子疾患の解析として、a) プリン代謝異常症として、レッシュナイハン症候群の病因遺伝子*HPRT1*の変異解析とPRPP合成酵素の遺伝子*PRPS1*解析を行った。b) 知的障害、手もみ動作、運動障害を呈する進行性の神経疾患で

あるレット症候群の*MECP2*遺伝子変異解析と、重度精神遅滞、運動発達遅滞と特徴的な顔貌に小頭症、てんかん、先天性心疾患、ヒルシュブルグ病が多様に合併するモワットウィルソン症候群の病因遺伝子*ZFH1B*の遺伝子解析を昨年に引き続いて行った。(2) また、未知の病因遺伝子の同定を目指して、a) BRESEK/BRESHECK症候群の病因遺伝子を同定し、学術誌に掲載した。またb) ヒトおよびマウス脳では他の器官と比べて長いPLEKHA5タンパク質が作られていることを明らかにし、学術誌に掲載した。c) 良性家族性乳児性けいれんの原因遺伝子の解明では新たに網羅的変異解析を行った。さらに、d) 知的障害、成長障害と染色体逆位（5p13.1-p15.1）が見られる症例の断点部位の同定を開始した。

今年度は、武田科学振興財団研究助成金（1件）、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）（1件）、文部科学省科学研究費補助金：基盤研究（B）（1件）、基盤研究（C）（2件）、痛風財団研究助成（1件）の研究助成金を受け、研究を進展させた。

染色体の異数性が見られる重度知的障害の解析

富士大輔、木村礼子、水野誠司¹、熊谷俊幸²、若松延昭

染色体の異数性（aneuploidy）は、細胞の染色体数（46本）に増減が見られる状態であり、これまでに知的障害が見られる様々な先天異常症において、異数性が報告されている。

我々は、原因不明の知的障害の病態解明のために、染色体の異数性に注目して研究を行っている。昨年までに、頭囲が-3SD以下の原因不明の小頭症2症例について、それぞれ200細胞以上のリンパ芽球の染色体数をカウントし、染色体数が46本以外の細胞の割合を算出した。その結果、2症例ともに同細胞の比率が健常者（ $6.3 \pm 1.0\%$ ）の約2倍に増加し、本2症例には異数性が認められた。本年度は、さらに6症例の小頭症の解析を行った。その中の2症例（姉弟例）に異数性（18.5%、20.5%と健常者の約3倍）が認められた。さらに、6症例のリンパ芽球について、原発性小頭症1（MCPH1）の診断に用いられるサイトカラシンB処理を行い、染色体の凝縮異常が見られる細胞を同定した。その結果、昨年までに解析した2症例と同様に、本6症例もその比率は6.5~9.0%と診断基準（29~36%）を大きく下回ったことから、これらは原発性小頭症1ではないことが明らかになった。

原発性小頭症の原因として、中心体の形成に関与するタンパク質であるCDK5RAP2、CENPJ、STILの異常が報告されている。これらのタンパク質の異常は、細胞分裂中期において、細胞赤道面での姉妹染色分体の整列異常を引き起こすと考えられる。本年度までに解析した原因

不明の小頭症8症例では、染色体の異数性が見られたのは4症例で、見られないのも4症例があった。前者は、中心体や姉妹染色分体の整列の異常により異数性が生じ、それが小頭症に関連すると考えられた。一方、異数性が見られない小頭症は、脳の形成異常により小頭症が発症したと考えられた。

¹中央病院、²こばと学園

単極性染色体整列検査法を用いた染色体の構築や分離に異常がある症例のスクリーニング (6)

木村礼子、福士大輔、水野誠司¹、熊谷俊幸²、若松延昭

原因不明の知的障害には、染色体の構築過程や娘細胞への姉妹染色分体の分配に異常が見られる疾患が存在し、G-band法などの通常の染色体検査法では、これらの異常の同定は困難である。

我々はこれらの異常を有する疾患を同定する目的で、モノストールを用いた染色体の整列異常検査法(単極性染色体整列検査法)を行っている。すなわち、患者の培養リンパ芽球にモノストール(中心体の分離を阻害)を投与して細胞分裂を中期で停止させ、同細胞をカバーグラス上に遠心固着したのち、抗 α -tubulin抗体を用いた免疫染色を行い、細胞赤道面で染色体整列異常が見られる細胞の割合を算出している。健常者のリンパ芽球では、分裂中期の染色体は赤道面で環状に並び、動原体と中心体を結ぶ車軸状の紡錘糸が確認できる。一方、整列異常が見られるリンパ芽球では、染色体の環状整列が崩れ、紡錘糸の分布が不均一となる。

今年度は、コロニー中央病院などから提供された7症例について、リンパ芽球の細胞株を樹立した。この7症例に加え、昨年までに未解析であった6症例(計13症例)について染色体整列異常の解析を行った。昨年までの本解析から、健常者で整列異常が見られる細胞の比率は11.2 \pm 3.7%である。一方、13症例についてそれぞれ200細胞以上解析した結果、染色体の整列異常を示す細胞は、ZEB2の異常が疑われた1症例で21.5%、原因不明の小頭症(頭囲が-6.4SD)1症例で22.8%、SLC19A3の異常が疑われた1症例で27.4%認められた。ZEB2の異常やSLC19A3の異常では、染色体の整列異常は認められないので、今回の症例に認められた異常値は、標本ごとに整列異常の頻度にはばらつきがあり、サンプル作成時のアーティファクトが影響した可能性が考えられた。

以上より、本検査法により軽度の染色体整列異常(コントロール細胞の2倍程度)が見られる場合はアーティファクトの可能性も考慮し、コントロールの3倍以上の染色体整列異常が見られる疾患のスクリーニングが重要と考えられた。

¹中央病院、²こばと学園

巨大結腸症、魚鱗癬様皮膚症状を伴う精神遅滞の病因遺伝子の同定

山田憲一郎、内木美沙子¹、水野誠司²、木村礼子、山田裕一、若松延昭

我々は巨大結腸症に魚鱗癬様皮膚症状、頭部脱毛、重度精神運動発達遅滞と脳・頭部・脊椎・腎の形成異常を伴う症例を経験した。本疾患はBRESEK/BRESHECK症候群と呼ばれる病因不明のきわめて稀な疾患である。本症例の他に3例だけが報告されている。これらの4症例は全て男児であり、最初の報告の2症例が異父兄弟であることより、本疾患はX染色体劣性疾患が強く疑われた。

一方、X染色体劣性疾患には、魚鱗癬、脱毛と羞明を3主徴とするIFAP (Ichthyosis follicularis with artichia and photophobia) 症候群があり、BRESEK/BRESHECK症候群と脱毛と皮膚症状が類似している。IFAP症候群の病因遺伝子MBTPS2は、最近明らかになった。さらにIFAP症候群の一部の症例には、巨大結腸症、精神遅滞、脳梁欠損などのBRESEK/BRESHECK症候群の症状も見られるので、本症例のMBTPS2の変異解析を行った。その結果、ミスセンス変異(c.1286G>A, [p.Arg429His])を同定した。本変異はIFAP症候群のもっとも重篤な症例で報告されている変異であった。以上より、MBTPS2変異によりBRESEK/BRESHECK症候群が発症することが明らかになり、MBTPS2変異が同定されたBRESEK/BRESHECK症候群を、BRESEK/IFAP症候群と呼ぶことを提唱した。以上の研究成果を誌上で発表後、OMIMからBRESEK Syndromeが削除され、以前のOMIM番号は、IFAP症候群の中に組み込まれた。

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)の援助を受けた。

¹名古屋大・医、²中央病院

重度精神運動発達遅滞の病因候補遺伝子であるPLEKHA5の発現

山田憲一郎、山田裕一、若松延昭

我々は重度の精神運動発達遅滞を呈する症例の染色転座部位の解析により、本症例の病因候補遺伝子としてPLEKHA5及びPNISR遺伝子を同定した。PLEKHA5及びPNISRの機能を明らかにするために、本年度はヒト及びマウスにおけるPLEKHA5の発現部位及び発現様式の解析を行った。

NCBI reference sequenceに登録されているマウス及びヒトPLEKHA5のcDNAを比較したところ、マウスではヒトのcDNAにはみられない5つのエクソン(挿入部位は3か所)が含まれていた(long-form、L-*PLEKHA5*)。5つのエクソンに相当するDNA配列は、ヒトゲノム中にも見つかるこ

とから、この差異はスプライシングバリエーションである可能性を考え、ヒト脳cDNAライブラリーを用いてL-*PLEKHA5* mRNAの検索を行った。その結果、L-*PLEKHA5* mRNAを同定し、ヒトにおいてもL-*PLEKHA5* mRNAの発現が認められた。次にRT-PCR及びマウスPlekha5抗体を用いたウェスタンブロットにより、ヒト及びマウスにおけるPLEKHA5の発現部位を解析した。L-*PLEKHA5*は脳特異的に発現しており、心、肺、腎、肝、脾臓、小腸では、挿入の無いshort form (S-*PLEKHA5*) が発現していることが明らかとなった。マウス脳におけるPlekha5の発現は、胎生13.5日 (E13.5) ではS-*Plekha5*が多く、E15.5ではエクソンが一つ挿入されたM-*Plekha5*とL-*Plekha5*の発現が上昇し、E17.5ではほぼL-*Plekha5*のみになり、出生後はL-*Plekha5*のみになることが明らかとなった。L-*PLEKHA5*は脳神経の発達に伴い発現上昇し、脳神経特異的に発現していることから、L-*PLEKHA5*は脳において重要な働きをしていることが示唆された。HEK293細胞を用いた発現実験においてL-*PLEKHA5*及びS-*PLEKHA5*は、共に細胞質に局在し、両方のアイソフォームに含まれるPHドメインは、イノシトールリン脂質 (PIP, PI (3,4) P2) に結合することを明らかにした。

同定したL-*PLEKHA5*のcDNA配列は、5'及び3'-endまで全長を明らかにし、NCBI reference sequence¹に登録した。(accession number, AB642244)

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (B) 及び武田科学振興財団の援助を受けた。

新生児・乳児期に発症する良性の家族性けいれんの遺伝子解析

山田裕一、山田憲一郎、野村紀子、山根亜里佐、熊谷俊幸¹、若松延昭

本研究は、愛知県心身障害者コロニー中央病院で加療中の新生児および乳児性けいれんの大家族に注目し、その病因遺伝子の解明すること、そして原因遺伝子変異の簡便な検出法を確立して、遺伝子診断法として臨床の場に還元することを目的とした。発達遅滞や精神遅滞の見られない良性家族性乳児性けいれんの原因遺伝子としては、カリウムチャンネルやナトリウムチャンネルの遺伝子が考えられる。家系の連鎖解析で病因遺伝子座をD2S142とD2S335間 (最大Lodscore 2.1) に絞り込んだ。この染色体2q23-24領域にはナトリウムチャンネル遺伝子群 (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A*) が座位していた。これら候補遺伝子の変異解析から得られた新たな病因候補遺伝子*SCN7A*の塩基置換 (IVS18+7A>G) が原因変異である確証を得るために、変異によるスプライシング異常の可能性を検索した。Bリンパ芽球を株化した培養細胞を用いたmRNA

の解析や、*SCN7A* cDNAに塩基置換部位を含むイントロン18の一部を組み込んだミニキメラジーンを構築してベクターに組み込んだ発現実験では、候補となる塩基置換 (IVS18+7A>G) が異常mRNAを発現するという確証は得られなかった。また本症は常染色体優性遺伝ということで、遺伝子の欠失の可能性も視野に入れ、新たにアレイCGH分析を行ったが、原因となり得るような染色体欠失は認められなかった。現在、他の遺伝子変異が原因であることも考慮して、家系内の罹患者と非罹患者の全遺伝子のエクソーム解析を行い、分析データの解析中である。今後さらに、異常mRNAの確認実験をすすめるとともに、他の遺伝子変異の可能性も視野に入れて研究を進めて原因探求に努める。

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こばと学園

先天性プリン代謝異常症に関わる2酵素遺伝子 (*HPRT1*, *PRPS1*) の変異解析

山田裕一、野村紀子、山根亜里佐、山田憲一郎、若松延昭

*HPRT*が先天的にほぼ完全に欠損すると、高尿酸血症に、不随意運動、筋硬直、精神遅滞、特異的な自咬症を呈するLesch-Nyhan症候群 (LNS) を発症し、部分欠損では高尿酸血症となり、神経症状を有する症例も見られる。我々は永年これら欠損症の*HPRT*遺伝子 (*HPRT1*) を解析して変異を同定し、出生前遺伝子診断や家系の保因者診断に供与している。一方PRPP合成酵素はその亢進症が高尿酸血症の原因として知られ、酵素サブユニットの1つであるPRPS-Iの遺伝子 (*PRPS1*) にミスセンス変異が同定されている。さらに欠損症としては、精神遅滞、聾、視力喪失、易感染性で早期死亡のArts症候群に酵素活性の著しい低下と低尿酸血症をきたすミスセンス変異が、難聴、視力低下を伴うX連鎖性のCharcot-Marie-Tooth病 (CMTX5) に部分欠損のミスセンス変異が、また、無症候性の難聴の原因変異としても*PRPS1*のミスセンス変異が同定された。本年度も*HPRT1*とともに*PRPS1*の遺伝子解析を行った。

*HPRT*欠損症について、Lesch-Nyhan症候群3例と部分欠損疑似例3例の*HPRT1*遺伝子解析を行い、Lesch-Nyhan症候群1例に既知の変異を同定した。他の2例は酵素活性の著しい低下がみられたが翻訳領域に変異を認めず、遺伝子異常については詳細を検討中である。部分欠損疑似例3例には変異がなく、亢進症が同様の症状を示すPRPP合成酵素の遺伝子 (*PRPS1*) の分析を進めたが、いずれの症例も変異は認められなかった。今後、PRPP合成酵素欠損症のArts症候群、CMTX5を含め、さらに遺伝子解析を進めて行きたい。

本研究の一部は公益財団法人「痛風財団」の研究助成による。

遺伝子異常症の変異解析：MECP2 および ZEB2 遺伝子変異

野村紀子、山田裕一、山農亜里佐、山田憲一郎、水野誠司¹、熊谷俊幸²、黒澤健司³、岡本伸彦⁴、平木洋子⁵、若松延昭

手もみなどの手の常同運動、自閉傾向、知的障害を主症状とする進行性の神経疾患、レット症候群 (RTT) の原因遺伝子MECP2や、精神運動発達遅滞と眼間開離などの特異的な顔貌に、ヒルシユスブルグ病、てんかん、小頭症、心奇形などを併発し、常染色体優性遺伝形式を呈するMowat-Wilson症候群 (SIP1 異常症) の原因遺伝子ZEB2 (ZFHX1B) など、既知の遺伝子異常症の変異解析を本年度もコロニー中央病院および県内外施設からの依頼に応じて行った。

本年度もRTTの典型例、疑似例合わせて17例を分析しRTT確定診断に寄与したが、4例に既知の遺伝子変異 (R270X, 1例; R306C, 2例; A378V, 1例) と、1例に7塩基欠失の新変異 (758del7-bp, 253fs285X) を同定した。ZEB2の変異解析は9例の遺伝子解析を行い、2例に既知変異 (R695X) を同定し、3例にZEB2遺伝子の全欠失および部分欠失を確認した。

これまでにMECP2の変異解析は203例について行い、93例の変異を確認した。ZEB2では124例を解析して典型例72例に50の遺伝子変異を見だし、22例でZEB2の一部または全域にわたる染色体の小欠失を認めている。両疾患とも遺伝子変異と臨床症状との相関に興味もたれるが、これを解明するには今後のさらなるデータの蓄積が必要と考える。

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (B)、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)の援助を受けた。

¹中央病院、²こばと学園、³神奈川県立こども医療センター、⁴大阪府立母子保健総合医療センター、⁵広島市こども療育センター

研究業績

原著論文

Mizuno S¹, Fukushi D, Kimura R, Yamada K, Yamada Y, Kumagai T¹, Wakamatsu N (Ctrl Hosp) : Clinical and genomic characterization of sibling with a distal duplication of chromosome 9q [9q34.1-qter]. *Am J Med Genet A*, 155A : 2274-2280, 2011.

Mutoh N, Kitajima S, Ichihara S¹ (Meijo Univ) : Apoptotic cell death in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* induced by valproic acid and its extreme susceptibility to pH change. *Biosci Biotechnol Biochem* 75 :

1113-1118, 2011.

Kaneko K¹, Yoshida N¹, Okazaki K¹, Yamanobe T¹, Hachisu H¹, Yamaoka N¹, Yasuda M¹, Ogata N¹, Yamada Y, Uchida S¹, Fujimori S¹ (Teikyo Univ) : Urinary stone analysis in a patient with hyperuricemia to determine the mechanism of stone formation. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1072-1076, 2011.

Yamada Y, Wakamatsu N, Taniguchi A¹, Kaneko K², Fujimori S² (Tokyo Women's Med Univ, Teikyo Univ) : Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) mutations in Asian population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1248-1255, 2011.

Yamaoka N¹, Inazawa K¹, Inagawa S¹, Fujimori S¹, Yasuda M¹, Mawatari K¹, Nakagomi K¹, Yamada Y, Kaneko K¹ (Teikyo Univ) : Simultaneous determination of purine and pyrimidine metabolites in HPRT-deficient cell lines. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1256-1259, 2011.

Taniguchi A¹, Yamada Y, Hakota M², Sekita C¹, Kawamoto M¹, Kaneko H¹, Yamanaka H¹ (Tokyo Women's Med Univ, Yasuda Women's Univ) : Molecular characterization of deletion in the HPRT gene in a patient with Lesch-Nyhan syndrome. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1266-1271, 2011.

Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Naiki M, Fukushi D, Wakamatsu N, Taniguchi A¹, Kaneko K², Fujimori S² (Tokyo Women's Med Univ, Teikyo Univ) : Molecular analysis of X-linked inborn errors of purine metabolism: HPRT1 and PRPS1 mutations. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1272-1275, 2011.

Yamada K, Nomura N, Yamano A, Yamada Y, Wakamatsu N. Identification and characterization of splicing variants of PLEKHA5 (Plekha5) during brain development. *Gene* 492 : 270-275, 2012.

Naiki M¹, Mizuno S², Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M³, Okamoto N⁴, Makita Y⁵, Seishima M⁶, Wakamatsu N (Nagoya Univ, Ctrl Hosp, Red Cross Nagoya Daiichi Hosp, Osaka Med Ctr Res Inst Maternal Child Health, Asahikawa Med Univ, Gifu Univ) MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet A* 158A : 97-102, 2012.

山田晴生^{1,2}, 足立哲夫³, 山田裕一, 三浦直人², 亀井克典¹, 今井裕一² (生寿会かわな病院, 愛知医大, 岐阜薬大) : Flow Cytometryを用いたミノリピンの細胞周期調節作用の検討. *新薬と臨床* 60 : 2405-2412, 2011.

その他の印刷物

谷口教夫¹, 山田裕一, 関田千恵子¹, 川本 学¹, 金子裕隆¹, 山中 寿¹ (1東京女子医大): HPRT遺伝子exon 1を含む、広範囲の欠失を認めたLesch-Nyhan症候群の1家系例. 痛風と核酸代謝 35: 75, 2011.

山田裕一: 先天性プリン代謝異常症に関わる2酵素 (HPRT, PRPPS) の遺伝子解析. 痛風財団平成22年度研究助成に対する概要報告書 24: 14-15, 2012.

若松延昭: Mowat-Wilson症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」平成23年度総括分担研究報告書 (全60p) 2012.

若松延昭: Mowat-Wilson症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業」平成22年度~23年度総合研究報告書 (全76p) 2012.

学会発表

水野誠司¹, 西恵理子¹, 村松友佳子, 若松延昭 (1中央病院): Mowat-Wilson症候群の耳介形態. 日本先天異常学会学術集会 (東京) 2011.7.22.

平木洋子¹, 山田裕一, 若松延昭 (1広島市こども療育センター): Mowat-Wilson症候群の成長・発達における特性と課題. 日本小児神経学会 (岡山) 2011.7.23.

山田裕一, 山田憲一郎, 三浦清邦¹, 野村紀子, 山農亜里佐, 熊谷俊幸¹, 若松延昭 (1中央病院): 新生児・乳児期に発症する良性の家族性けいれんの遺伝子解析. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.22.

山田憲一郎, 山田裕一, 若松延昭: 運動ニューロン疾患の症状を呈する成人型Sandhoff病の β -hexosaminidase活性に対するpyrimethamine効果. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.22.

山田晴生¹, 足立哲夫², 山田裕一, 三浦直人¹, 今井裕一¹ (1愛知医大, 2岐阜薬大): ピタバスタチンによるLDL結合SAAを指標とした抗炎症効果と腎保護作用. 腎とフリーラジカル研究会 (徳島) 2011.10.2.

Yamada Y, Yamada K, Mizuno S¹, Nishi E¹, Ishihara N², Akimaru N³, Urano M³, Matsuda K³, Okamoto N³, Hiraki Y⁴, Wakamatsu N (1Ctrl Hosp, 2Nagoya Univ, 3Res Inst Osaka Med Ctr Maternal Child Health, 4Hiroshima City Children's Ctr, Health Dev): Molecular analysis of ZEB2 responsible for the Mowat-Wilson syndrome. International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.

Yamada K, Miura K¹, Hara K², Suzuki M¹, Nakanishi K, Kumagai T¹, Ishihara N, Yamada Y, Kuwano R², Tsuji

S³, Wakamatsu N (1Ctrl Hosp, 2Niigata Univ, 3Univ Tokyo): A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.

富永牧子¹, 古谷憲好¹, 榎本啓典¹, 岩崎陽子², 今高城治³, 鈴木 宏³, 若松延昭, 黒澤健司¹ (1神奈川県立こども医療センター, 2横須賀市立市民病院, 3獨協医大): 欠失型Mowat-Wilson症候群の2症例. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司¹, 西恵理子¹, 石原尚子², 今高城治³, 鈴木由香⁴, 鮫島希代子⁵, 秋丸憲子⁶, 松田圭子⁶, 岡本伸彦⁶, 平木洋子⁷, 若松延昭 (1中央病院, 2名古屋大, 3獨協医大, 4愛媛大, 5群馬県立小児医療センター, 6大阪府立母子保健総合医療センター, 7広島市こども療育センター): Mowat-Wilson症候群におけるZEB2遺伝子解析. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.

山田憲一郎, 山田裕一, 野村紀子, 山農亜里佐, 若松延昭: 運動ニューロン疾患を呈する成人型Sandhoff病のHex A活性に対するPyrimethamineの効果. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.

山田裕一, 若松延昭: 遺伝病診療: HPRT欠損症診断. シンポジウム1「核酸代謝の研究はいかに生命科学の発展に寄与したか」. 日本痛風・核酸代謝学会 (奈良) 2012.2.16.

篠原佳彦¹, 野崎早弥子¹, 長谷川弘¹, 山田裕一, 市田公美¹ (1東京薬大): 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法による赤血球中ホスホリボシルピロリン酸の定量法の開発. 日本痛風・核酸代謝学会 (奈良) 2012.2.16.

篠原佳彦¹, 野崎早弥子¹, 長谷川弘¹, 山田裕一, 市田公美¹ (1東京薬大): 赤血球中ホスホリボシルピロリン酸のLC-MS/MSを用いた直接定量. 日本薬学会年会 (札幌) 2012.3.30.

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)
2011.4.1.~2012.3.31.

海外活動

若松延昭: 第12回国際人類遺伝学会/米国人類遺伝学会

第61回年会に出席，研究発表（カナダ）

2011.10.11.～2011.10.16.

山田憲一郎：第12回国際人類遺伝学会／米国人類遺伝会
学第61回年会に出席，研究発表（カナダ）

2011.10.11.～2011.10.16.

山田裕一：第12回国際人類遺伝学会／米国人類遺伝会学
第61回年会に出席，研究発表（カナダ）

2011.10.11.～2011.10.16.

3. 発生障害学部

研究の概況

中山 敦雄

発生（胎児形成）は、一つの受精卵から人の体が形成されるという極めて神秘的に満ちた生命現象であり、細胞の増殖・移動・分化が遺伝情報に規定されて極めて複雑に進行する。発生障害、すなわち発生過程の破綻や変調は先天奇形の原因になるのみでなく、出生後に顕かになってくる発達障害にも直接的、間接的に影響を与えている。発生障害学部はこういった疾病や障害の基盤となる発生過程の破綻や変調の詳細を明らかにし、その知見を臨床に還元することを目的として研究を行っている。

具体的なテーマとしては自閉症感受性遺伝子ニューロリギン4Xとその産物に焦点を当てた研究、脱アセチル化酵素の脳機能・神経発達における役割の解明を目指した研究、その異常が発達障害の大きな要因の一つと考えられるに至っているエピジェネティックな遺伝子発現制御に関しての基盤的研究を進めている。

自閉症に関しては、社会性やコミュニケーションといった複雑な高次神経機能の障害であることから、その生物学的な病態の理解はまだ先のことと考えられる。一方で臨床遺伝学的解析から自閉症の原因遺伝子や感受性遺伝子の候補が多数報告されており、原因に関する情報は増加の一途をたどっている。当部門で進めている自閉症感受性遺伝子ニューロリギン4Xもその一つで、遺伝子発現解析と発現制御の解析をこの数年進めて来た。発現解析に関してはようやく抗体の特異性を示すデータが得られ、ゴールが見えて来た。さらに、自閉症病態理解のための材料としてiPS細胞の作製を計画し、本年度はその予備的な実験を開始した。この研究には中山、深田、青木（研究企画調整科）が主に携わっている。

翻訳後修飾の中で近年注目を集めているのがタンパクのアセチル化修飾で、リン酸化修飾による様々な生理機能の制御に比べると已然未知の部分が多い。ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）6はその命名とは異なり非ヒストンタンパクのアセチル化制御が主要な機能と考えられ、特に神経系で重要な役割を担うことが示唆されている。川口、深田、花井（研究企画調整科）が解析を進めているHDAC6ノックアウトマウスの行動解析から、HDAC6欠損は動物に抗うつ状態を招くものであることが判り、HDAC6特異的阻害剤の投与でも同様の行動変化が観察された。本年度はこの結果を論文公表することが出来た。

自閉症を主に多くの発達障害の発症には、複数遺伝子の発現変調を引き起こすエピジェネティック制御の破綻が大きな要因の一つと考えられるようになってきた。エピジェネティック制御の本態の一つ、DNAメチル化の新

たな役割を明らかにするために、ジーンボディメチル化に関する基盤的研究も進めている。これは「さきがけ」研究課題として主に鈴木が従事している。

以上の詳細については個別研究の項目を参照されたい。

本年度の人事異動として年度末に長年部門の研究を進めて来た青木（研究企画調整科）が定年退職を迎えた。また、同じく年度末に任期付研究員の鈴木が任期を終了し、基礎生物学研究所に移動した。

本年度も実験遂行にあたっては竹島京子さん、小原円さん、吉成晶子さんに実験補助業務をしていただいた。

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として若手研究B1件、基盤研究C1件、科学技術振興機構から「さきがけ」研究1件の研究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 遺伝子発現解析と発現制御因子の解析

中山敦雄、深田斉秀、青木英子

発現制御因子の解析としては、前年度までにヒトニューロリギン（NLGN）4X遺伝子には複数のプロモーターが存在し、その最も5'側に位置するプロモーターが主要プロモーターであることを明らかにして来た。この主要プロモーターの活性は重複したCCAAT/Enhancer Binding Protein（C/EBP）の結合コンセンサスを含む28塩基対領域に絞込まれたが、ゲルシフトアッセイではこの領域にC/EBPが結合する証拠は得られなかった。データベース解析によりこの28塩基対に結合する可能性があるHOXA1、Pax2、Oct1、NF-AT、SRY、Evi1といった他の制御因子についての解析を次年度に進めることとした。NLGN4X遺伝子産物ニューロリギン4の発現については、当部門で作製した抗体を用いて脳を中心に組織分布の解析を完了しており、神経細胞に主に発現し、特に室傍核、視索上核といったナノペプチド産生細胞に強く発現することが明らかになっている。しかし、この抗体ではWestern blottingによる内在性タンパクの検出が出来ず、抗体の特異性に対する十分なreliabilityが得られていなかった。今年度はリコンビナントニューロリギン4による抗体吸収実験を行い、この結果組織染色の陽性像がニューロリギン4特異的であることの確証が得られた。

発達障害者由来iPS細胞の樹立と解析

中山敦雄、川口禎晴、深田斉秀、青木英子

自閉症スペクトラムは遺伝的要因が発症に大きく影響する行動異常症で、脳神経系の機能障害でもある。しか

し疾患の特性のために、死後脳などのヒト材料を用いた神経系の形態学的、生化学的解析には大きな制約を受けてきた。当部門ではこの制約に対するブレイクスルーとして人工多能性幹細胞 (iPS細胞) 作製技術を活用し、複数の自閉症者由来iPS細胞を樹立し、そのiPS細胞を神経細胞に分化誘導して自閉症スペクトラムでの神経細胞異常の解析を行うこととした。iPS細胞作製のための体細胞としては歯髄細胞に着目し、中央病院で実施される自閉症者からの抜歯の際に歯髄を採取する計画とした。本年度はこの研究を進めるための準備段階に留まり、中央病院歯科との協議、倫理審査と組換えDNA実験審査を進めた。一方で、既に中央病院歯科から一例の歯髄提供を受ける機会に恵まれたため、予備実験として歯髄細胞の分離、培養を行った。その結果、臼歯に比して歯髄量が乏しい切歯からでも増殖能の高い細胞を分離、培養することが可能であった。これは形態と増殖能から歯髄幹細胞と考えられた。今後は細胞の表現型解析とiPS細胞を介さずに神経細胞への分化誘導が可能かどうかの検討を進めて行く。

遺伝子内 DNA メチル化による転写制御の役割

鈴木美穂、吉成晶子、小原円、中山敦雄

DNAに直接付加されるメチル化修飾は、哺乳類の細胞の分化・維持に必須であることがわかっている。DNAメチル基転移酵素DNMT3aによるDNAのメチル化修飾は、遺伝子プロモーターに限らず遺伝子内部 (PolIIによる転写領域) にも存在し、*Dnmt3a*遺伝子に変異のある神経細胞では遺伝子発現が異常になることが報告されている。しかし、遺伝子内DNAメチル化がどのように遺伝子発現を正しく制御しているのかは、まだ明らかになっていない。私たちは、遺伝子内メチル化がイントロンのスプライシング機構を調節しているという可能性について研究を行った。マウスES細胞を用いて、4-チオウリジンによる新生RNAのバルスラベル実験を行い、スプライシングの効率を調べた。野生型細胞と*Dnmt*変異細胞より新生RNAを分離し、新生RNAにスプライシングされずに残っているイントロンの量をqPCRで測定した。複数の遺伝子を調べた結果、転写直後の段階では、*Dnmt*変異細胞ではイントロンがスプライシングされずに残存している割合が高いことがわかった。したがって、遺伝子内部のDNAメチル化は、転写伸長領域のエピジェネティックな環境を整え、co-transcriptional splicingを促進する機構だということが示唆された。引き続き、遺伝子内部メチル化のレベルの違いによってalternative splicingが調節されている可能性についても検討していきたい。

タンパク質の可逆的アセチル化制御から見た情動障害の分子基盤研究

川口禎晴、深田斉秀、竹島京子、花井敦子

これまで我々は、多機能脱アセチル化酵素であるヒストン脱アセチル化酵素6 (HDAC6) の活性消失がマウスに情動行動異常を誘発することを明らかにし、さらにこの分子メカニズムを解明するために、マウスの脳および神経系細胞に特異的なHDAC6の標的分子 (基質) の探索を試み、候補となる分子としてCaMK2とミトコンドリアに存在するピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC) のサブユニットE1を見出した。今年度はこれら分子の機能がHDAC6の活性消失により影響を受けるかどうかを検証した。PDC-E1は既にアセチル化される分子であることが報告され、この分子の機能不全はミトコンドリアのATP産生に影響を及ぼすことが分かっている。この事実をもとにHDAC6ノックアウトマウスの脳においてPDC-E1の機能不全が起きているかをピルビン酸の代謝抑制を指標に検討したところ、ノックアウトマウスではピルビン酸の蓄積が見られPDC-E1の機能不全が示唆された。一方、CaMK2においてはその自己リン酸化の程度を指標に検討した結果、HDAC6阻害剤存在下の細胞ではリン酸化レベルの低下が見出された。これらのことから、HDAC6の活性消失はPDC-E1の機能を抑制しミトコンドリアのATP産生に影響を及ぼすこと、同時にCaMK2の活性低下を引き起こして神経活動に影響を及ぼすことが推察された。

HDAC6 活性抑制はマウスの抗うつ様行動を誘発する

深田斉秀、花井敦子、竹島京子、川口禎晴

私たちは昨年度までに、HDAC6遺伝子欠損マウスが抗うつ様行動を示すこと、HDAC6阻害剤が抗うつ様様の活性を有することを見いだした。HDAC6は細胞質性脱アセチル化酵素で、特に脳で強い発現が観察されるものの、脳機能における役割は不明である。本年度は、HDAC6の脳における働きを明らかにするための解析を昨年度からひきつづいて行った。

マウス脳におけるHDAC6発現細胞の同定を、2重蛍光免疫染色法により試みたところ、HDAC6陽性細胞は特に縫線核に集中しており、セロトニン作動性神経細胞のマーカーであるTPH2を発現する細胞と一致した。このことからHDAC6はセロトニン神経細胞で強く発現していることが判明した。次にHDAC6遺伝子欠損マウスの平常時活動量について検討したところ、野生型マウスと同等であることが判明した。このことから、HDAC6遺伝子欠損マウスが示す行動異常は、単なる活動量の亢進ではなく、情

動のコントロールに異常が生じたためと推察された。本年度は以上の結果をこれまでのデータに追加して、論文発表を行った。

研究業績

著書・総説

中山敦雄、青木英子：各論「広汎性発達障害」モノグラフ病気の分子形態学 186-188, 2011.

原著論文

Hamatake M, Miyazaki N, Sudo K, Matsuda M, Sadakata T¹, Furuya A¹, Ichisaka S², Hata Y², Nakagawa C, Nagata K, Furuichi T¹, Katoh-Semba R (¹RIKEN, ²Tottori Univ) : Phase advance of the light-dark cycle perturbs diurnal rhythms of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 protein levels, which reduces synaptophysin-positive presynaptic terminals in the cortex of juvenile rats. *J Biol Chem* 286 : 21478-21487, 2011.

Kamamoto M¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Kimura M¹, Ono T², Jezewski PA³, Higashi Y, Nakayama A, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²RIKEN, ³Alabama Univ) : Clinical and functional data implicate the Arg (151) Ser variant of MSX1 in familial hypodontia. *Eur J Hum Genet* 19 : 844-850, 2011.

Kamamoto M¹, Machida J¹, Miyachi H¹, Ono T², Nakayama A, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²RIKEN) : A novel mutation in the C-terminal region of RUNX2/CBFA1 distal to the DNA-binding runt domain in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40 : 434-437, 2011.

Fujikawa A¹, Fukada M, Makioka Y¹, Suzuki R¹, Chow JPH¹, Matsumoto M¹, Noda M¹ (¹NIBB) : Consensus substrate sequence for protein-tyrosine phosphatase receptor type Z. *J Biol Chem* 286 : 37137-37146, 2011.

Fukada M, Hanai A, Nakayama A, Suzuki T¹, Miyata N¹, Rodriguiz RM², Wetsel WC², Yao TP², Kawaguchi Y (¹Nagoya City Univ, ²Duke Univ) : Loss of deacetylation activity of Hdac6 affects emotional behavior in mice. *PLoS ONE* 7(2) : e30924. doi : 10.1371/journal.pone.0030924 2012.

学会発表

深田斉秀、花井敦子、竹島京子、中山敦雄、川口禎晴 : HDAC6脱アセチル化活性抑制はマウスの抗うつ様行動を誘発する。日本神経科学大会(横浜) 2011.9.16.
鈴木美穂、吉成晶子、小原円、重信秀治¹、中山敦雄 (¹基生研) : カタユウレイボヤのgene bodyメチル化と遺伝子発現。日本遺伝学会大会(京都) 2011.9.20.

教育活動

川口禎晴 : 遺伝子操作論 (中部大学) 2011.7.7.

川口禎晴 : 遺伝実験動物学 (中部大学) 2011.12.12.

中山敦雄 : 神経生化学 (名古屋大学大学院医学研究科) 2011.4.13.~2012.3.31.

中山敦雄 : 病理学 (名古屋大学医学部) 2011.4.13.~2011.9.30.

4. 周生期学部

研究の概況

東 雄二郎

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

最近、*zfx1* 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。これに関して、ノックアウトマウス等を用いた解析を行うために、そのコンディショナルノックアウトマウスの作製に必要な δ EF1 遺伝子の flox allele の作製を継続中である。実際にこのようなモデルマウスを用いることで低酸素虚血性脳症の分子的理解が進むことが期待できる。また、このファミリーに属するもう一方の因子である SIP1 は、本研究所遺伝学部において Mowat-Wilson 症の原因遺伝子であることが明らかにされてきた。Mowat-Wilson 症患者のほぼ全員において知的障害や小頭症を伴うこと等から、SIP1 および δ EF1 の出生後の脳における機能に関して、コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析も始められている。またそれら遺伝子の機能を知る上で、出生後も含めた脳内における発現パターンの情報は必須であり、その解析も行っている。特に SIP1 に関しては Mowat-Wilson 症患者は *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解析にも取り組んでいる。

さらに当学部では、従来からプロテオグリカンの脳における機能に関する研究が精力的にすすめられてきた。特に当部門で発見されたニューログリカンC (以下、NGC と略す) と呼ばれるプロテオグリカンについては、今年度も幾つかの側面からその脳における機能について研究が行われた。その一つは、ニューログリカンCとFGFが結

合する可能性について、生化学的・細胞生物学的に解析した。その結果、NGCはある種のFGFと結合すること、またNGCの神経細胞上での局在とFGFの局在が一致することを見出した。神経組織におけるFGFの生理機能は、神経幹細胞の増殖をはじめとして、シナプス構造の形成に関与することが報告されているが、その際NGCとの相互作用が重要な役割を担っている可能性を示している。一方でNGCノックアウトマウスでは自発行動量が増加すること、且つメタンフェタミンに対して野生型マウスと異なる反応を示すことを見出しており、精神神経疾患とNGCの何らかの関係が示唆されている。

周生期学部では、新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) などの周生期脳障害に対する新規治療法の開発をめざして、HIEモデルラットを用いて研究を進めている。HIEでは、特に興奮性アミノ酸により神経細胞死が増強されると考えられているが、この細胞死を抑制する因子として高硫酸化型コンドロイチン硫酸CS-Eが明らかにされており、その作用機序を解析中である。このような研究は虚血性脳障害に対する新規治療薬の開発につながることを期待される。また臨床応用へのより現実的な可能性を考え、臍帯血細胞の移植を行ない、その後の行動学的な評価に改善がみられるかどうかの検討も行っている。臍帯血細胞によって、組織学的、行動学的改善が観察されるようであれば、臨床応用的価値は高くまたそのメカニズムは基礎医学的に大変興味深い。

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。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、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) 4件、若手研究 (B) 1件、および民間より2件の研究助成を受けた。尚、本年度4月から高木 豪 研究員を迎え、研究員は3名となった。

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

東雄二郎、松井心み子、高木 豪、西崎有利子、
時田 誠人、中西圭子

周生期の仮死は、低酸素性虚血性脳症 (HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy) を引き起こし、脳性麻痺の原因

となる。HIEの*in vitro*実験系において、転写制御因子 $\delta EF1$ ノックアウトマウスの胎生後期大脳皮質ニューロンは、野生型と比較し細胞死を引き起こしやすいことが報告されている。また、新生仔7日齢ラットの脳では、低酸素虚血処理約90分後から $\delta EF1$ の発現が上昇し、 $\delta EF1$ は低酸素虚血による細胞死から神経細胞を保護するシグナルを誘発していることが示唆されている。

本研究では、*in vivo*でのHIEに $\delta EF1$ が実際に関与しているのかを、遺伝子改変マウスを用いて解析する。 $\delta EF1$ ノックアウトマウスは生後死亡してしまうため、新生仔における機能の解析は不可能である。そこで本研究では、低酸素性虚血性脳症を始め、周生期から成体において特に中枢神経系における $\delta EF1$ の機能を知るべく、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 $\delta EF1$ コンディショナルノックアウトマウスを作製し解析を行うことで、その機能解明に迫ることを計画している。本年度は、昨年度にひきつづき、 $\delta EF1$ のコンディショナルノックアウトマウスの作製を行った。その結果、標的 $\delta EF1$ floxアレルが生殖系列細胞に導入されたキメラマウスを同定し、最終的にそれに由来する $\delta EF1$ flox(ex6)マウスを樹立することに成功した。現在はこのマウスコロニーの繁殖とコンディショナルノックアウトを行うために、分化した神経細胞で特異的creを発現するtau-creや、核内ホルモン類似体(タモキシフェン)でcreの発現をnestinプロモーター依存的に誘導できるnestin-creERT2と交配中である。

モワット・ウィルソン症候群の原因遺伝子 SIP1 の発現と機能

西崎有利子、松井ふみ子、東雄二郎

モワット・ウィルソン症候群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と相互作用して転写機能を調節する転写因子である。本年度は、初期胚(1)と周生期(2)の2点に特に着目して解析を行った。(2)初期胚では、SIP1は神経板や神経堤で発現し、そのノックアウトマウス(SIP1^{-/-})は神経管閉鎖不全の表現型を呈する。本研究では、神経管閉鎖不全による二分脊椎症の発症メカニズムの知見を得ることを目的として、SIP1^{-/-}の解析を行っている。胎生8日目のSIP1^{-/-}胚では、神経板におけるSox2の発現低下と、神経板細胞の細胞極性不全が観察された。また、ノックアウト胚では、神経管が形成されるべき胚背部に異所的な小泡形成が見られ、その上皮様の細胞には、未分化神経細胞マーカーであるSox2と上皮細胞のマーカーであるE-cadherinの発現が共存していた。これらの結果から、SIP1の欠失により細胞極性

が消失した神経板の細胞は、神経管閉鎖の細胞運動を起こせず、さらにSox2の発現低下により神経分化にも異常をきたし、E-cadherin陽性の上皮様小泡を形成したと考えられた。今後さらに、SIP1が細胞極性をどのように制御しているのか解析を進める予定である。(2)モワット・ウィルソン症候群における精神運動発達遅滞の病因の解明を目指して、SIP1の脳内における発現部位の特定を行った。SIP1の遺伝子座にin-frameでGFPを挿入したレポーターノックインマウスを用いて解析を行った。GFP抗体によって検出されるSIP1の発現は、新生仔の海馬、大脳皮質、小脳等で見られ、脳梁や海馬采のオリゴデンドロサイト、縫線核のセロトニン神経などでも確認された。今後、周生期以降の発達段階や成体における発現分布を調べると共に、これらのSIP1発現細胞の分化におけるSIP1の役割について解析を行い、モワット・ウィルソン症候群の病態との関わりについて明らかにしたいと考えている。

CAG-Cre Tgマウスを用いたde novo型Sip1ヘテロ変異マウスの作製

高木 豪、東雄二郎

先天性の重度知的障害を含む発達障害の一つであるMowat-Wilson syndromeは、転写制御因子をコードするSip1遺伝子の変異により生じる。この症候群では、知的障害に加え、巨大結腸症、心臓や尿生殖器の形成異常などを併発する。

このMowat-Wilson syndromeの発症機構を知るために、この症候群のモデルマウスを使った解析は有効である。その有力な候補としてSip1遺伝子変異マウスが挙げられるが、これまでは系統維持されたSip1変異マウスを用いて解析が行われてきた。しかしMowat-Wilson syndromeは、多くがde novo型のSip1遺伝子の突然変異により生じる。そこで、新規にde novo型のSip1変異マウスを作製する系を立ち上げた。恒常的にCreを発現するCAG-Cre TgマウスとSip1^{+/flox}マウスを掛け合わせ、受精卵の段階でSip1ヘテロ変異をde novoに生じさせた。この系を用いて交配を行った結果、系統維持された変異マウスの結果と異なり、約4割のde novo型の変異マウスは出生後、数日以内に死亡することが分かった。一方、新生児期を乗り越えられた変異マウスは成獣まで到達したが、少なくともマウスでMowat-Wilson syndromeと相関性のある成長遅延が観察された。このことから、系統維持された変異マウスより、de novo型の変異マウスが、Mowat-Wilson syndromeのモデルマウスとして適切である可能性を示した。

高硫酸化型コンドロイチン硫酸 CS-E の神経保護作用

中西圭子、伊藤美春¹、佐藤義朗¹、大平敦彦²

新生児低酸素性虚血性脳症など虚血性脳障害では、低酸素状態による神経細胞死のみならず、遊離された興奮性アミノ酸により神経細胞死が増強されると考えられている。この興奮性神経細胞死を抑制する分子は、虚血性脳障害に対する新規治療薬の有力候補となりうる。これまでに私達は、高硫酸化型コンドロイチン硫酸CS-Eが興奮性神経細胞死を抑制することを明らかにしてきたが、その機序は未だ不明である。今年度は、CS-Eの神経保護作用機序を探るため、種々の検討を行った。

ラット胎仔脳から神経細胞を採取・培養し、興奮性アミノ酸であるNMDAによる神経細胞死をLDH assayにて評価した。この系でNMDA添加前にCS-Eを添加しておくこと、細胞死が抑制される。種々のキナーゼ阻害剤で前処理したところ、CaMKII及びPKC阻害剤により細胞死は抑制されたが、これらの阻害剤存在下でもCS-Eはさらに細胞死を抑制した。またCS-Eにはpleiotrophin, BDNF等の増殖因子が結合するが、そのなかでBDNFが興奮性神経細胞死を抑制した。CS-Eをビオチン化し細胞に添加したCS-Eを可視化したところ、CS-Eは核濃縮した一部のTuj1陽性細胞に接着した。これらの結果から、CS-Eは細胞死の進行を遅らせる、あるいは死にかけている細胞から放出される毒性因子等を抑制することにより、神経細胞死を抑制している可能性が示唆された。

¹名古屋大、²愛知医大

発達障害における Neuroglycan C プロテオグリカンの役割

山内 忍¹、中西圭子、時田義人

ニューログリカンC (NGC) は神経系に発現しているコンドロイチン硫酸プロテオグリカンである。これまでに我々はNGCが神経細胞のスパインに局在し、NGCノックアウトマウスの自発行動量が増加することをみだしている。また他の研究グループから、新生児期のNGCノックアウトマウスのシナプス機能の異や、正常ラットへのメタンフェタミン投与がNGCの脳内発現量の上昇をもたらすことも報告されている。

一方、多くの研究からモノアミンやグルタミン酸などのシナプス機能の異常は、うつ病や統合失調症のみならず、ADHDや自閉症など発達障害にも関与することが示唆されている。また、NGCと統合失調症との関連を示す遺伝学的解析も報告されている。さらに最近、FGFファミリーの中にはシナプス構造の形成に関与する分子が存在する

ことが報告されており、各種の神経疾患の病因へのFGFの関与が示唆されている。

これらの知見から発達障害の原因の一端を明らかにする目的で、NGCとFGFの結合に関する実験と、向精神薬によるNGC、FGFの発現変動について解析を行った。その結果、幾つかのFGFがNGCと結合することをみだし、また脳の特定期域でこれらのFGFが向精神薬の投与により発現変動することを明らかにした。これらの結果から、NGCやFGFが神経疾患の発症に関与している可能性が示唆された。

¹獨協医大・医

先天性の永久歯欠損家系の遺伝学的解析

木村将士¹、山口聖士¹、柴田章夫¹、釜本宗史¹、町田純一郎¹、下郷和雄¹、時田義人

永久歯の一部を先天的に欠く部分性無歯症は発症頻度の高い先天性疾患の一種である。部分性無歯症は、幾つかの疾患でみられる症候群の一症状のみならず、他の症状を伴わない非症候群性も知られている。ヒトの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、MSX1やPAX9などのホメオティック遺伝子が原因遺伝子として明らかにされている。

今年度も昨年度に引き続き愛知学院大学歯学部と共同で、愛知県内に在住する非症候群性部分性無歯症の遺伝子解析を行った。その結果、智歯4本を含む12本の永久歯の欠損を呈する患者からMSX1のホメオドメインの直前に停止コドンを生じる新規の遺伝子変異を発見した。この変異は、家系内で同症状を示す患者でも認められた。

ホメオドメインは種を超えて高度に保存されているDNA結合ドメインであることから、この変異はMSX1の転写制御機能の消失の原因となると考えられる。また、ホメオドメインは転写制御因子が機能するために必要な核への分子輸送に関与することも報告されている。そこで、この変異MSX1遺伝子を培養細胞に導入し細胞内局在の解析を行った。その結果、正常なMSX1蛋白質は核に局在するにもかかわらず、変異型MSX1は細胞質に留まり核に移行できないことが確認された。

¹愛知学院大・院・歯

研究業績

原著論文

Kamamoto M¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Kimura M¹, Ono T², Jezewski PA³, Higashi Y, Nakayama A, Shimozato

K¹, Tokita Y (Aichi Gakuin Univ, ²Riken, ³Univ of Alabama) : Clinical and functional data implicate the Arg (151) Ser variant of MSX1 in Familial Hypodontia. *Euro J Hum Genet* 19 : 844-50, 2011.

Staton TL¹, Lazarevic V¹, Jones DC¹, Lanser AJ¹, Takagi T, Ishii S, Glimcher¹ (Harvard Sch Publ Heal, ²Riken) : Dampening of death pathways by schnurri-2 is essential for T-cell development. *Nature* 472 : 105-109, 2011.

Kurima K¹, Hertzano R², Gavrilova O¹, Monahan K¹, Shpargel KB¹, Nadaraja G¹, Kawashima Y¹, Lee KY¹, Ito T¹, Higashi Y, Eisenman DJ², Strome SE², Griffith AJ¹ (NIH, ²Univ Maryland) : A noncoding point mutation of zeb1 causes multiple developmental malformations and obesity in twirler mice. *PLoS Genet* 7 : e1002307, 2011.

Harada N¹, Watanabe Y¹, Yoshimura Y¹, Sakumoto H¹, Makishima F¹, Tsuchiya M¹, Nakanishi K, Nakanishi M², Aoki Y¹ (Chugai Pharma, ²Nagoya City Univ) : Identification of a checkpoint modulator with synthetic lethality to p53 mutants. *Anticancer Drugs* 22 : 986-994, 2011.

Yamada Y¹, Yoshida F¹, Hemmi H¹, Ito M¹, Kakita H¹, Yoshikawa T¹, Hishida M¹, Iguchi T², Seo T², Nakanishi K (Central Hospital, ²Hoshigaoka Maternity Hospital) : Atypical social development in NICU survivors at 12 months. *Pediatr Int* 53 : 858-866, 2011.

Weng Q^{1,2}, Chen Y¹, Wang H¹, Xu X¹, Yang B², He Q², Shou W³, Chen Y⁴, Higashi Y, van den Berghe V⁵, Seuntjens E⁵, Kermie SG⁶, Bukshpun P⁷, Sherr EH⁷, Huylebroeck D⁵, Lu QL¹ (Univ Texas, ²Zhejiang Univ, ³Indiana Univ, ⁴Shanghai Inst Bio Sci, ⁵KULeuven, ⁶Columbia Univ, ⁷Univ California) : Dual-mode modulation of Smad signaling by Smad-interacting protein Sip1 is required for myelination in the central nervous system. *Neuron* 73 : 713-728, 2012.

学会発表

中村寛則¹, 高雄啓三², 遠山桂子¹, 高木 豪, 石井俊輔³, 宮川剛^{1,2} (藤田保健衛生大, ²生理研, ³理研) : マイクロアレイデータベースを利用したalpha-CaMKIIヘテロ欠損マウスとSchnurri-2欠損マウスの海馬の遺伝子発現解析. 日本神経科学大会 (横浜) 2011.9.16.

高雄啓三¹, 萩原英雄², 小林克典³, 大平耕司², 遠山桂子², 高木 豪, 石井俊輔⁴, 宮川剛^{1,2} (生理研, ²藤田保健衛生大, ³日本医科大, ⁴理研) : Schnurri-2ノックアウトマウスにおける統合失調症に関連した大脳皮質の異常. 日本神経科学大会 (横浜) 2011.9.16.

青野幸子¹, 時田義人, 松井ふみ子, 米田雅彦², 渡辺英治¹ (基生研, ²愛知県立大学) : ニューログリカンC-KOマウスの脳タンパクに対する向精神薬の影響. 日本神経化学会大会 (加賀市) 2011.9.26.

山口聖士¹, 町田純一郎^{1,2}, 釜本宗史³, 木村将士¹, 中山敦雄, 東雄二郎, 宮地斉¹, 時田義人, 下郷和雄¹ (愛知学院大学歯学部, ²トヨタ記念病院, ³姫路赤十字病院) : ヒト先天性歯牙欠損症の分子遺伝学的解析. 日本口腔科学会中部地方部会 (名古屋市) 2011.10.1.

林達成¹, 南部由希子¹, 眞野浩人¹, 東雄二郎, Kristin V², Danny H², 清水章¹, 菅井学¹ (京都大, ²KULeuven) : B細胞における転写因子SIP1の機能: B細胞の成熟とAID発現制御. 日本免疫学学術集会 (千葉) 2011.11.27.

中西圭子, 伊藤美春¹, 佐藤義朗¹, 大平敦彦². (名古屋大, ²愛知医大) : 高硫酸化コンドロイチン硫酸CS-Eの神経保護活性に関する研究. 日本生理学会大会 (松本) 2012.3.30.

講演など

時田義人: 小牧市医師会・歯科医師会教育講演 (小牧市) 2011.7.30.

時田義人: 永久歯の数を制御する分子機構 (教育講演). 日本口腔科学会中部地方部会 (名古屋市) 2011.10.1.

教育活動

中西圭子: 神経科学 (名古屋市立大学医学部) 2011.4.1.~2012.3.31.

時田義人: 顎顔面外科学 (愛知学院大学歯学部) 2011.4.1.~2012.3.31.

5. 神経制御学部

研究の概況

永田 浩一

神経制御学部門は、知的障害や自閉症の原因となる神経機能障害を引き起こすメカニズムを分子レベルで明らかにし、関連する分子の遺伝子解析や蛋白質の測定等による診断法の確立を目指している。さらに、薬剤を用いた効率的な神経機能の改善や、神経変性の予防、進行防止等の治療法確立を目標に研究を進めている。今年度は若手研究員が大きく羽ばたき、篠田友靖研究員が名古屋大学医学部助教、田口紋子リサーチレジデントが日本大学医学部研究員として新天地に赴任した。一方、研修生として水谷陽子大学院生（岐阜大学医学部）と平林智樹さん（中部大学生命科学部）を迎えた。また、山内雅裕大学院生（岐阜大学医学部）が原著論文を作成して学位を取得した。

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、知的障害に関しては原因遺伝子の多くが神経シナプスの形成や機能発現に関与することが知られている。臨床薬理学研究室では、神経細胞の形態とシナプスの形成を制御する細胞内情報伝達機構の解析を行った。特に細胞骨格関連分子（Septin）と極性関連アダプター蛋白質（Dysbindin, ArgBP2）に焦点を当てた研究を展開した。

Septinは神経細胞の発達や極性維持・決定に重要な役割を果たす細胞骨格関連蛋白質である。臨床的には神経発達障害や神経・精神疾患との関連が示されている。今年度は、Septin結合蛋白質候補を網羅的に探索することでDrebrinやDoublecortinなど、神経機能や神経発生に必須の分子群を同定し、生化学的・分子細胞学的解析を行っている。また、Sept 8, Sept 9のノックアウトマウスの作成および解析に着手した。一方、子宮内胎仔脳遺伝子発現法を用いて、発達期の脳皮質構築におけるSeptinの機能をマウス個体および分子レベルで解析した。

Dysbindinは統合失調症リスク因子であり、前シナプスにおける神経伝達物質放出への関与が報告されている。私共は、Dysbindinが後シナプスにも存在し、神経発達期のスパイン形成に関与する可能性を示している。今年度はDysbindinの結合蛋白質をスクリーンし、Dysbindinが細胞周期の制御に関与する可能性を得た。特にサイクリンとの関連性に着目しながら解析を進めた。さらにDysbindinが脳皮質形成（神経細胞移動）に果たす役割にも着目し、ライブイメージングを用いた解析を開始した。ArgBP2は神経伝達物質の放出やシナプスにおけるシグナル伝達に関与すると考えられている。この蛋白質の性状・機能解析の結果を原著論文として報告した。

神経変性予防研究室では、ミオパチーを中核症候とし、

常染色体劣性遺伝で、小脳萎縮、精神運動発達遅滞、幼児期発症の両側性白内障を特徴とする疾患であるマリネスコ・シェーグレン症候群（MSS）の遺伝子解析を中心とした研究を進めた。近年、MSSの原因としてHSPA5（BiP/HSP70）のco-chaperoneであるSIL1の変異が明らかとなった。SIL1は小胞体に局在する糖蛋白質でHSPA5のATPaseドメインに結合しnucleotide exchange factorとして働き、蛋白質の折りたたみに関与する。SIL1の遺伝子変異は日本人を含む多様な人種において複数種類の変異が報告されている。本年度は、私達が見つけた新規の変異がもたらす細胞障害性について培養細胞を用いた実験を行い病態との繋がりを検討した。

本年度は、新規の研究も開始した。発達期の脳皮質形成は血管形成と不可分である。そこで、神経組織形成と血管形成の双方に必須の役割を果たす分子の同定と作用機構を解明すべく、血管を蛍光で可視化出来る遺伝子改変マウスを導入し、発達期脳における血管形成のアトラス作製に着手した。さらに、脳皮質形成障害を示すReelerマウスなども導入し、脳皮質形成における血管・神経ネットワークの形成機構の解析を開始した。

今年度は文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究1件、若手研究B2件）、日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究B1件、基盤研究C2件、挑戦的萌芽研究1件）、その他の財団などより3件の助成を受けた。

セブチン SEPT1 の抗体作成と性状解析：神経機能との関連性

永田浩一、岩本郁子、水谷陽子¹、伊東秀記、森下理香、田口紋子

セブチンは神経系に多量に存在する細胞骨格関連蛋白質で哺乳類には14種類の遺伝子（SEPT1-14）が存在する。SEPT1は神経組織に存在し、アルツハイマー病での蛋白質異常発現が報告されているが、その性状は解析されてこなかった。一方、セブチンは神経細胞内でヘテロ複合体を形成して機能することが知られているが、SEPT1は他のセブチンとの複合体を形成しないという報告がある。そこで、SEPT1の神経機能を解析する目的で2種類のウサギポリクローナル抗体を作製し、その性状評価を行った。SEPT1全長を抗原とした抗体（anti-Sept1-FL）とC末端の15アミノ酸を抗原とした抗体（anti-Sept1-pep）はウエスタンブロットでSEPT1を特異的に認識した。ついで、ラット脳組織における蛋白質発現を検討したところ、脳梁の抑制性神経細胞や網膜視神経細胞で発現が観察された。一方、興味深いことに、化学発癌によるラットgliomaモデルにおいて、発症前の活性化astrocyteで高発現することが示された。SEPT1以外のセブチンの発現増加は認め

られなかった。これらの知見より、SEPT1は神経組織の変性時に起こるグリア細胞の活性化に関与することが示唆された。

¹岐阜大院・医

セブチン結合蛋白質候補 Drebrin の抗体作成と性状解析

永田浩一、岩本郁子、水谷陽子¹、伊東秀記、森下理香、田口紋子

私共は、セブチン結合蛋白質候補としてDrebrinを見出している。Drebrinは、神経組織に大量に存在するアダプター蛋白質であり、アクチン繊維の束化を介して樹状突起の形成に必須の蛋白質であることが知られているが、発達期の神経組織における機能は不明である。そこで、DrebrinのC末端236アミノ酸を抗原としてウサギポリクローナル抗体の作成を試みた。抗血清からアフィニティーカラム精製して特異抗体を得た。ウエスタンブロット解析の結果、Drebrinは成獣マウスの臓器に広く分布し、マウス中枢神経系においては胎生期から成獣に至るまで強く発現していた。また、組織染色の結果、Drebrinは、マウス大脳の傍室帯の幹細胞に強く発現すると共に、ES細胞から分化した神経組織にも強く発現することが示された。

¹岐阜大院・医

神経系細胞のNGF情報伝達経路におけるMAGI-1の機能解析

伊東秀記、森下理香、岩本郁子、永田浩一

MAGIファミリータンパク質は、PDZドメイン、WWドメインおよびグアニレートキナーゼドメインを有する分子で、MAGI-1、MAGI-2、MAGI-3の3種類が知られている。私共は、神経組織における機能がよくわかっていないMAGI-1の機能解析を進め、p75NGF受容体(p75NTR)と結合し、PC12細胞におけるNGF依存的突起伸長を制御していることを明らかにしている。今年度は、NGFによって活性化される情報伝達経路におけるMAGI-1の機能解析を進めた。PC12細胞においてNGFは、TrkAおよびp75NTRと結合し、Shc/Ras/ERK経路を活性化することが知られている。Shcは、分子内にグリシン/プロリンリッチ領域を有し、MAGI-1のWWドメインと相互作用する可能性が考えられた。そこで、哺乳動物細胞過剰発現系を用いた免疫沈降法により解析したところ、両者の結合が確認できた。また、MAGI-1をRNAi法により発現抑制したPC12細胞では、NGFによるShcおよびERKの活性化が有意に抑制されていた。これらのことから、MAGI-1は、

p75NTRおよびShcと結合し、NGFによるShc/Ras/ERK経路の活性化を制御することにより、突起伸長を調節していると考えられた。

統合失調症発症脆弱性因子 dysbindin-1 とサイクリンの結合解析

伊東秀記、森下理香、岩本郁子、永田浩一

私共は、これまでに統合失調症発症脆弱性因子dysbindin-1がアクチン細胞骨格を制御するWAVE2/Abi-1と結合し、神経細胞の樹状突起形成を制御することを明らかにしている。Dysbindin-1の新規機能を明らかにするため、タンパク質相互作用データベースにより結合タンパク質を検索したところ、細胞周期調節に関与するサイクリンDを陽性分子として見いだした。Dysbindin-1とサイクリンDの結合は生化学的な証明がなされていないことから解析を開始した。サイクリンDには3種類の分子D1、D2、D3が知られているため、これらの分子とdysbindin-1の結合を、哺乳動物細胞過剰発現系を用いた免疫沈降法により解析したところ、dysbindin-1はすべてのサイクリンD分子と結合することがわかった。リコンビナント蛋白質を用いた試験管内結合実験でもdysbindin-1とサイクリンDの結合が見られたことから、両者は直接結合すると考えられた。また、結合領域のマッピングを行ったところ、dysbindin-1のC末端側とサイクリンDのC末端側の領域が結合には重要であることがわかった。現在、このdysbindin-1とサイクリンDの結合の生物学的意義について解析を進めている。

大脳構築過程における血管網形成の可視化

西村嘉晃、稲熊 裕、田口紋子、岩本郁子、永田浩一

脳形成期において神経組織の構築とほぼ時期を同じくして血管網形成が行われる。これは脳組織に必須の酸素や栄養の供給を行うためであると考えられる。知的障害をはじめとする発達障害は胎児期における脳形成の異常を原因とするものが多いため、これまで脳形成の機構に関する研究が盛んに行われてきた。しかし、そのほとんどは神経組織の形成に焦点をあてたものであり、血管網の構築や血管網と神経組織との関わりについては知見が乏しい。その理由の一つとして、哺乳類の脳組織は不透明であるため解析が困難であるということがあげられる。実際、脳血管網形成の研究は、ほとんどゼブラフィッシュ(体全体が透き通って見える生物)で行われてきたにすぎない。本研究テーマでは、マウス胎仔脳を用いて脳血管網形成の観察を試みた。血管の可視化は、発生のステー

ジを追って物側から尾側へ向かって冠状断の切片を作り、これを血管内皮細胞のマーカーであるIsolectin B4で染色した。この際、通常の凍結切片による薄切では血管網が持つ三次元構造の情報を失ってしまうため、振動刃ミクロトームによる厚切切片の作成を行った。これをコンピュータ上で立体再構築することにより血管網を再現した。さらに、昨年度確立したライブイメージング技術を活用して血管網形成の様子のリアルタイム観察を始めている。今後は脳形成における血管網形成と神経組織形成の関連について解析を進める予定である。

脳神経発達におけるシャペロン・コシャペロン蛋白質の役割

稲熊 裕、西村嘉晃、田口紋子、岩本郁子、永田浩一、鈴木基正¹、熊谷俊幸²

小児神経領域において、てんかん・けいれんと精神遅滞は大きな割合を占める。これらの症状は互に関連しており、原因の共通性が示唆される。その共通する病態は脳神経回路の機能障害である。このような脳神経回路の機能障害の原因のひとつとして、大脳皮質形成過程における神経細胞の移動障害が明らかとなっている。

近年、私達が研究を進めてきたコシャペロン (SIL1) が関与するヒト遺伝子変異疾患“マリネスコ・シェーグレン症候群”においてもてんかんや精神遅滞が存在することから、今回、子宮内胎仔脳遺伝子導入による遺伝子発現のノックダウンとそのレスキュー実験を行い、シャペロンならびにコシャペロンが大脳皮質形成過程の細胞移動において重要な役割を果たしている可能性を見出した。これまでシャペロンあるいはコシャペロンが、大脳皮質形成過程でどのように関与するかという報告はなく、脳神経発達障害における新たな視点を提起できると考えている。

¹あいち小児保健医療総合センター、²こぼと学園

研究業績

著書・総説

稲熊 裕、永田浩一：大脳皮質形成障害、病気と分子形態学 (日本臨床分子形態学会編) pp 189-191, 2011.

篠田友靖、伊東秀記：子宮内胎仔脳遺伝子導入法、病気と分子形態学 (日本臨床分子形態学会編) pp 192-193, 2011.

伊東秀記、永田浩一：統合失調症脆弱性遺伝子産物 Dysbindin-1の機能—病態との関連性。日本神経精神

薬理学雑誌 31 : 35-40, 2011.

Nishimura YV, Shinoda T, Inaguma Y, Ito H, Nagata K : Application of in utero electroporation and live imaging in the analyses of neuronal migration during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 45 : 1-6, 2012.

伊東秀記：統合失調症発症脆弱性因子dysbindin-1の生理機能。神経化学 51 : 3-9, 2012.

原著論文

Kojima D^{1,2}, Mori S¹, Torii M¹, Wada A³, Morishita R, Fukada Y¹ (¹Tokyo Univ, ²Japan Sci Tech Agency, ³Kobe Pharm Univ) : UV-sensitive photoreceptor protein OPN5 in humans and mice. *PLoS ONE* 6 : e26388, 2011.

Hamatake M, Miyazaki N, Sudo K, Matsuda M, Sadakata T¹, Furuya A¹, Ichisaka S², Hata Y², Nakagawa C, Nagata K, Furuichi T¹, Katoh-Semba R (¹RIKEN, ²Tottori Univ) : Phase advance of the light-dark cycle perturbs diurnal rhythms of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 protein levels, which reduces synaptophysin-positive presynaptic terminals in the cortex of juvenile rats. *J Biol Chem* 286 : 21478-21487, 2011.

Takeuchi R¹, Soga M¹, Inaguma Y, Ohtsuka K¹ : (¹Chubu Univ) Characterization of a novel mammalian co-chaperone, DnaJB7, an HSP40 family member. *Therm Med* 27 : 9-23, 2011.

Murase K¹, Ito H, Kanoh H¹, Sudo K, Iwamoto I, Morishita R, Soubeyran P², Seishima M¹, Nagata K (¹Gifu Univ, ²INSERM) : Cell biological characterization of a multi-domain adaptor protein, ArgBP2, in epithelial NMuMG cells, and identification of a novel short isoform. *Med Mol Morphol* 45 : 22-28, 2012.

その他の印刷物

永田浩一：ことばのページ DISC1 生化学 83 (7) : 656.

伊東秀記：ことばのページ Dysbindin 生化学 83 (8) : 764.

学会発表

シンポジウム

Nagata K, Shinoda T, Nishimura YV, Ito H : Role of the septin in neural cell migration during brain development. International Society of Neurochemistry 23rd Biennial Meeting Symposium "Septin Research and Neuronal

Disease" (Athens, Greece) 2011.8.31.

西村嘉晃, 星野幹雄¹, 永田浩一, 仲嶋一範², 川内健史²
(¹国立精神・神経医療研究センター, ²慶應大): ライ
ブイメージを用いた発生期大脳皮質における神
経細胞移動の制御機構の解析. 日本臨床分子形態学会
学術集会 (大阪) 2011.9.10.

Shinoda T, Ito H, Kaibuchi K¹, Nagata K (¹Nagoya Univ) :
Role of septin family molecules on cortical neuronal
migration-Analyses using in utero electroporation and
proteomic approaches. 54th Annual Meeting of Japanese
Society for Neurochemistry Symposium "Approaches
for the elucidation of septin functions in neurons and glia"
(Ishikawa) 2011.9.26.

ワークショップ

Ito H, Morishita R, Shinoda T, Iwamoto I, Sudo K, Nagata
K : A Novel function of Dysbindin-1, a schizophrenia
risk factor, supporting neurodevelopmental hypothesis.
International Society of Neurochemistry 23rd Biennial
Meeting, Satellite Meeting "The Glutamatergic
Synapse" (Heraklion, Greece) 2011.9.3.

一般演題

Murase K¹, Ito H, Sudo K, Iwamoto I, Morishita R, Kanoh
H¹, Seishima M¹ Nagata K (¹Gifu Univ) : Possible role
of an adaptor protein, ArgBP2, in the tight junction
maintenance of epithelial cells. The 71st Annual Meeting
of the Society for Investigative Dermatology (SID)
(Phoenix, USA) 2011.5.5.

山内雅裕¹, 岡田英之¹, 藤岡 圭¹, 森 一郎¹, 池田貴英¹,
花本貴幸¹, 宇野嘉弘¹, 森田浩之¹, 梶田和男¹, 石塚
達夫¹, 永田浩一 (¹岐阜大) : p140Capのラ氏島におけ
る分布および役割の検討. 日本糖尿病学会年次学術集
会 (札幌) 2011.5.19.

Yamauchi M¹, Usui T¹, Takahashi N¹, Okada H¹, Fujioka
K¹, Mori I¹, Ikeda T¹, Hanamoto T¹, Uno Y¹, Morita
H¹, Kajita K¹, Nagata K, Ishizuka T¹ (¹Gifu Univ) :
Role of p140 Cas-associated protein (Cap) in insulin
secretion of islet beta cell. American Diabetes Association
71th Scientific Sessions (San Diego, USA) 2011.6.25.

西村嘉晃, 稲熊 裕, 田口紋子, 伊東秀記, 永田浩一 :
Possible involvement of Rap1 signaling and septins in
angiogenesis and brain development. 「血管と神経」新
学術領域会議 (熊本) 2011.8.20.

Hamatake M, Inaguma Y, Yoshimura I¹, Yoshida F¹, Komori
T¹, Sadakata T², Furuichi T², Hosokawa M, Semba

R (¹Ctrl Hosp, ²RIKEN) : Relationship between CADPS2
splicing pattern and serum BDNF level in autism.
International Society of Neurochemistry 23rd Biennial
Meeting (Greece) 2011.8.31.

村瀬香奈¹, 伊東秀記, 加納宏行¹, 須藤香織, 岩本郁子,
森下理香, 清島真理子¹, 永田浩一 (¹岐阜大) : 上皮
細胞の極性形成・維持におけるアダプター蛋白質ArgBP2
の役割. 日本臨床分子形態学会学術集会 (大阪)
2010.9.9.

山内雅裕¹, 梶田和男¹, 須藤香織, 伊東秀記, 石塚達夫¹,
永田浩一 (¹岐阜大) : アダプター蛋白質p140Capのラッ
ト腺臓ランゲルハンス島における分布および役割の
検討. 日本臨床分子形態学会学術集会 (大阪) 2010.9.9.

伊東秀記, 森下理香, 西村嘉晃, 篠田友靖, 岩本郁子,
須藤香織, 永田浩一. 神経突起伸長におけるMAGI-1
の機能解析. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.23.

Ito H, Morishita R, Nishimura YV, Shinoda T, Iwamoto
I, Nagata K : Functional analysis of Dysbindin, a
schizophrenia risk factor, in dendritic spine formation.
American Society for Cell Biology Annual Meeting
(Denver, USA) 2011.12.6.

Nishimura YV, Inaguma Y, Taguchi A, Ito H, Nagata K :
Angiogenesis in the developing cerebral cortex. The
1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting (日本血管
生物医学会学術集会) (東京) 2011.12.10.

セミナー

Nagata K, Ito H : Regulation of neuronal development by
septin small GTPases and dysbindin. McGill University
(Montreal, Canada) 2011.12.1.

永田浩一 : 大脳皮質発達におけるセプチンの役割. 新潟大
学大学院特別講義 2012.3.22.

その他の研究活動

海外活動

永田浩一 : 国際神経化学会およびサテライト・ミーティ
ング「グルタミン酸シナプス」に出席・発表 (ギリ
シャ) 2011.8.27.~2011.9.7.

永田浩一 : 米国細胞生物学会年会に出席・発表、および
マギル大学 (モントリオール) で招待セミナー (ア
メリカ合衆国・カナダ)

2011.11.30.~2011.12.9.

学術雑誌顧問委員など

永田浩一：The Journal of Biochemistry

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）

2011.4.1.～2012.3.31.

永田浩一：解剖学（藤田保健衛生大学医学部医学科）

2011.4.1.～2012.3.31.

永田浩一：総合診療内科学（岐阜大学医学部医学科）

2011.4.1.～2012.3.31.

6. 病理学部

研究の概況

細川 昌則

病理学部では、心身の発達障害のメカニズム、障害のある子供や成人が発症する病気のメカニズムを、遺伝子から個体レベルにわたる幅広い視野で、分子細胞生物学から組織形態解析学や実験動物学にいたる、多種多様な方法を組み合わせて研究している。発達障害研究所は、当面の重点研究課題を「自閉症」と「重度知的障害」に定めており、病理学部では、知的障害のある子供や成人の中枢神経系の変性メカニズムを、急性期と慢性期の両面から検討を進めている。これらは、「重度知的障害」に直接的に関連した研究で、研究成果は周産期脳障害の医療ならびに高齢知的障害者の医療に貢献し、また、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。

平成23年度の主要な研究分野とその研究成果を表1に示す。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。これまでの中枢神経系の急性・慢性神経変性メカニズムに関する研究の流れの中で、本年度は急性期脳傷害過程におけるアラキドン酸カスケードの役割、グリア細胞の役割、神経細胞・グリア細胞相互作用を明らかにする研究が、脳室周囲白質軟化症の動物モデル系／培養細胞モデル系、脳アミノ酸代謝異常の動物モデル系を用いて進展した。慢性期脳障害におけるミクログリアの役割を明らかにする研究は、骨髄由来細胞が脳内に進入する経路の同定、進入細胞の特性解析に展開され、免疫系と神経系の新たな相互関係の提唱に向かっている。平成23年8月、5月にそれぞれ、室長1名、研究員1名が加わり、分子細胞病理学の側面から中枢神経系病理学研究的な展開が開始された。

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】 神経細胞が急性および慢性に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特徴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】 剖検脳組織、子宮内感染と低酸素・虚血の合併による脳室周囲白質軟化症モデルラット、ホモシスチン尿症モデル：CBS遺伝子欠損マウス、慢性神経変性モデル：SAMP10マウス、ならびにこれらのモデル動物由来培養神経／グリア細胞を用い、器官・組織・細胞・分子・遺伝子各レベルの構造・物質・機能変化を探索する。病理組織学、免疫組織・細胞化学、分子細胞生物学、分子遺伝学、行動薬理学などの手法を用いる。</p> <p>【平成23年度の成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ LPS投与ラットから出生した新生仔より得られたオリゴデンドロサイト前駆細胞の、低酸素虚血や興奮毒性刺激への反応性が検討された。 ・ ラット大脳組織の分子レベルの変化に着目したPVLモデルでは、ミクログリアのMAGLの発現が低下しTREM1発現が亢進することを明らかにした。 ・ ホモシスチン尿症モデルのCBS遺伝子欠損マウスを用い、病態とアストロサイトのメチオニン代謝異常の関連を明らかにした。 ・ 骨髄由来細胞が脳内に進入する経路を同定し、進入した細胞の同定を進めた。
<p>中枢神経系の急性期傷害過程におけるアラキドン酸カスケードの役割に関する基礎研究</p>	<p>【背景・目的】 脳組織は脂質に富み、ロイコトリエンやプロスタグランジンなどの脂質メディエーターが多く産生されているが、その機能は明らかではない。本研究では、脂質メディエーターの中枢神経系における直接的な機能と、それらの中枢神経系の急性期傷害における役割を探索し、新たな治療法の開発を目指している。</p> <p>【方法】 脳傷害モデルラット・マウスの脳組織、初代培養グリア・神経細胞でのアラキドン酸カスケードの諸酵素の局在と発現変化、ならびに各脂質メディエーターの脳内分布を、生化学・免疫組織細胞化学などを用いて探索する。</p> <p>【平成23年度の成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PGF₂α合成酵素遺伝子欠損マウスでは、cuprizoneにより誘導される中枢神経の脱髄・再髄鞘化が野生型マウスに比べ軽微であることを示した。

外科病理診断学の立場からの研究と臨床病理業務

(1) 中央病院を受診・入院する、またはコロニーを利用する、心身に発達障害のある子供や成人の病理組織診断を行い、コロニーで行われる医療に貢献している。(2) 中央病院・こばと学園からの要請で病理解剖を行い、解剖所見、最終診断、コメントを御遺族や医師・医療従事者に提供している。(3) 臨床病理検討会(CPC)を中央病院と共同で開催し、病理解剖を通して得られた知識をコロニー内の医療従事者に還元している。(4) 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病理医のもとに一括管理し、愛知県心身障害者コロニー脳・組織保存機構の中心的役割を果たしている。このため研究員と研究助手は、資格や技能に応じて全員がそれぞれの役割を果たしている。詳細は本年報「病理解剖」の項を参照。

1年間の動き

人事他：

平成23年度は、部長1名(所長兼任)、室長2名(榎戸 靖運動障害病理研究室長は8月1日着任)、研究員2名(河内 全研究員は5月1日着任)、リサーチレジデント1名、共同研究者1名、実験補助員2名の9名で臨んだ。

外部機関との共同研究：

- (1) 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学・葛谷雅文教授「骨髄内骨髄移植による加齢性神経変性とサルコペニアの実験的治療」
- (2) 関西医科大学共同研究講座・幹細胞異常症学・池原進教授、内科学第一講座・稲葉宗夫講師「骨髄内骨髄移植によるミクログリア再生と神経幹細胞補充を介した脳老化病態の制御」
- (3) 甲子園大学栄養学部・渡部紀久子教授「プロスタグランジンF_{2α}の神経機能」
- (4) 新潟大学脳研究所・柿田明美准教授「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」
- (5) 藤田保健衛生大学医学部・黒田 誠教授「神経変性疾患に関する人体病理学的研究」
- (6) ホーユー株式会社総合研究所「モデルマウスを用いた脱毛防止剤・皮膚老化防止剤の効果の評価系の開発」

研究助成金の獲得：

文部科学省、日本学術振興会 5件：基盤研究(C)代表3件；島田厚良、榎戸 靖、千葉陽一、若手研究(B)代表2件；河内 全、石井さなえ

民間助成金 1件；平成23年度 ネスレ栄養科学会議研究助成：榎戸 靖

脱髄・再髄鞘化過程における prostamide / prostaglandin F synthase の関与

島田厚良、石井さなえ、武井史郎¹、千葉陽一、渡部紀久子²、David F. Woodward³、細川昌則

早期産児の脳性麻痺の原因である脳室周囲白質軟化症ではオリゴデンドロサイト前駆細胞が興奮毒性や炎症メディエーターの標的となり、髄鞘化の遅延や低形成が生じる。昨年度は、銅キレート剤であるcuprizoneをマウスに投与して脳に脱髄・再髄鞘化を誘導すると、病巣部で炎症メディエーターのひとつであるプロスタグランジン(PG) F_{2α}の合成酵素prostamide/prostaglandin F synthase (PM/PGFS)の発現変動が起こることを見出した。本年度は、脱髄・再髄鞘化過程におけるPM/PGFSの役割を明らかにするため、PM/PGFSノックアウトマウス(KO)を作製し、野生型とKOに脱髄・再髄鞘化を誘導して病変を比較検討した。0.2% cuprizone配合飼料を6週間摂取させ(脱髄期)、その後通常飼料に切り替えて6週間飼育した(再髄鞘化期)。実験開始4、6、12週後にマウスを灌流固定し、脳のパラフィン切片を作製して髄鞘染色・免疫染色を施した。その結果、通常状態における髄鞘はKOでも野生型と同様に形成された。野生型では4週後に脳梁の一部に脱髄が生じた。6週後には脳梁の広範囲に脱髄巣を形成して、活性化ミクログリアと反応性アストロサイトが集積した。12週後には再髄鞘化に伴ってグリアの反応は収束した。一方、KOでは4、6週後とも顕著な脱髄巣は形成されず、グリアの応答も微弱であった。今後は脱髄・再髄鞘化過程のどの時点でどの細胞にPM/PGFSやPGF_{2α}が発現するのか、また、どの細胞がPGF_{2α}を受容するのか等を明らかにし、脱髄・再髄鞘化におけるPGF_{2α}を介した細胞間相互作用を解明したい。

¹名古屋大、²甲子園大、³Allergan Inc. (米国)

脳アミノ酸代謝異常によって生じる発達障害メカニズムの解析

榎戸 靖、河内 全、細川昌則

グルコース/乳酸シャトルによる糖代謝や、グルタミン/グルタミン酸回路による神経伝達物質の生合成など、

ニューロンとアストロサイトが行う相補的な代謝相互作用は、脳の恒常性維持や高次機能の発現と密接に関わるとされるが、その分子基盤や異常による病態メカニズムは依然明らかでない。これまで我々は、精神発達遅滞やてんかん、人格障害等を症状とする先天性代謝異常疾患であるホモシスチン尿症の責任遺伝子、シスタチオニンβ-シターゼ (CBS) の脳神経系での働きについて解析を行ってきた。CBSは、メチオニン代謝の鍵酵素の一つであり、葉酸代謝やS-アデノシルメチオニンの生合成に深く関わることから、脳神経系のエピジェネティックな遺伝子発現調節や精神・神経疾患の発症メカニズムに重要な役割を演じていると考えられている。免疫組織染色の結果、CBSは脳代謝の中心的役割を担うアストロサイトならびに神経幹細胞で特異的に発現していることが示された。また、CBS遺伝子欠損マウス脳内で、メチオニンならびにホモシステインの顕著な濃度上昇と神経幹細胞の分化異常が観察された。以上の結果は、脳内のメチオニン代謝が、ニューロンとアストロサイトによる相補的な相互作用によって制御されている事を意味するとともに、CBS遺伝子欠損マウスにおいて、メチオニン回路の異常と関連した脳発達障害が生じていることを示している。今後、アストロサイトのメチオニン代謝異常による神経細胞の非自律的な細胞死のメカニズムならびにエピジェネティックな遺伝子発現変動によるニューロンの機能異常について解析を行っていく予定である。

母体へのLPS投与によるin vitro PVLモデル構築の試み

千葉陽一、島田厚良、河内 全、榎戸 靖、武井史郎¹、石井さなえ、細川昌則

脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia; PVL) は、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (oligodendrocyte precursor cell; OPC) や未熟オリゴデンドロサイト (premyelinating oligodendrocytes; preOL) が興奮性アミノ酸、サイトカイン、フリーラジカルにより傷害されることがその主な病態で、低酸素/虚血と子宮内感染が主要な危険因子として知られている。当部門では、母ラットにlipopolysaccharide (LPS) を投与し、出生した仔を低酸素虚血に曝露することにより、PVLモデルを作製することに成功した。LPS投与のみではOPC/preOLの細胞死はみられないことから、LPS投与により誘発される子宮内炎症環境により、胎仔のOPC/preOLの性質が変化し、その後の低酸素虚血や興奮毒性刺激に対して脆弱になるのではないかと、という仮説を立てた。これを検証するため、LPSを投与した母ラットから出生した新生仔よりOPCを単離し、培養条件下での性質を検討した。その結果、分化誘導に

対する反応はLPS群とコントロール群で差はなかったが、preOLに分化させた状態でカイニン酸 (300 μM) 処理すると、LPS群で生存率が低い傾向が見られた。今後、どのような炎症性因子がこのようなOPC/preOLの性質の変化をもたらすのかについて検討を進める予定である。

¹名古屋大・医

低酸素炎症環境下のミクログリアにおける脂質代謝酵素の発現解析

河内 全、榎戸 靖、千葉陽一、島田厚良、細川昌則

脳室周囲白質軟化症 (PVL) 等の炎症環境下においてミクログリアは脳内環境を制御し、その性質の変化が病変の進行を制御すると考えられる。ミクログリアにおいて、ホスホリパーゼCの下流に位置する脂質メディエーターや免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) は炎症環境を制御する主要なシグナル系を担うと考えられる。この仮説を検証するために胎児期のLPS投与に続く右頸動脈結紮及び低酸素 (LPS+H/I) 処理を施したラットによるin vivo PVLモデルを用いて、種々の脂質メディエーター代謝酵素群やIgSF関連分子の発現の変化を解析した。その結果、LPS+H/I処理した大脳組織において炎症性サイトカインの産生に重要なTREM1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1) の発現が亢進し、2-アラキドノイルグリセロール分解酵素の一種MAGL (Monoacylglycerol lipase) の発現が低下することを見出した。この発現変化がミクログリアに由来するか否かについてLPS処理及び低酸素条件下で培養した単離ミクログリアを用いて解析した結果、LPS或いは低酸素依存的にMAGLの発現が低下し、TREM1が誘導されることを見出した。今後は炎症環境下のミクログリアでの脂質代謝酵素の発現メカニズムや生理機能を解析する予定である。

骨髄由来細胞が健常脳に進入する新たな経路の組織学的同定

石井 さなえ、島田 厚良、武井 史郎¹、千葉 陽一、細川 昌則

自閉症や統合失調症を含む多くの精神・神経疾患には免疫系の異常が関与する。さらに近年、健常脳においても、免疫系が学習記憶など脳機能に影響することが明らかにされた。そこで、免疫系細胞は頭蓋内のいずれかの部位において脳実質の細胞と細胞間相互作用を行い、脳機能を調節するのではないかと考え、まず骨髄由来免疫系細胞が頭蓋内のどの部位に進入するかを明らかにしたいと考えた。GFP遺伝子導入C57BL/6マウス (GFP-B6)

をドナー、B6をレシピエントとした骨髄内骨髄移植を行い、その2週、1、4、8カ月後にマウスを固定し、免疫染色にてドナー由来細胞の頭蓋内分布を明らかにした。その結果、骨髄由来細胞は髄膜、脈絡叢、血管周囲腔と、血液脳関門が不完全である脳質周囲器官には移植後早期に進入した。血液脳関門が正常に形成されている脳実質の大部分の領域には移植後8カ月経過してもほとんど進入しなかった。しかしながら複数の離散的な小領域に限定して進入し、樹状の突起を有する形態を示した。進入領域は脈絡叢付着部位近傍の領域であると考えられた。進入した骨髄由来細胞はIba-1を発現したが、アストロサイトマーカー、オリゴデンドロサイトマーカー、ニューロンマーカーは発現しなかったため、骨髄系の有突起細胞に分化したと考えられた。今後は、髄常脳実質に常に進入する骨髄系細胞の性質や機能を明らかにし、免疫系と神経系の相互作用とその破綻がもたらす病態の理解を深めたい。

¹名古屋大・医・院

研究業績

著書・総説

島田厚良, 石井さなえ: 免疫系と神経系の接点から老化促進モデルマウスをとらえる。日本老年医学会雑誌 48: 439-446, 2011.

島田厚良, 石井さなえ: 脳と免疫系の相互作用という観点から老化促進モデルマウスをとらえる。基礎老化研究 36: 13-20, 2012.

Shimada A, Hasegawa-Ishii S: Senescence-accelerated mice (SAMs) as a model for brain aging and immunosenescence. *Aging Dis* 2: 414-435, 2011.

榎戸 靖, 岡澤 均: ポリグルタミン病におけるDNA修復異常. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト 特集 DNA損傷応答ネットワークと疾患* 38: 21-24, 2012.

榎戸 靖: 発達障害と神経変性に関わる新たな神経細胞死メカニズム。日本神経精神薬理学雑誌 32: 31-35, 2012.

原著論文

Kouchi Z, Fujiwara Y¹, Yamaguchi H^{1,2,3}, Nakamura Y¹, Fukami K¹ (¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²National Cancer Center Research Institute, ³PRESTO, Japan Science and Technology Agency): Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase typeII beta is required for vitamin D receptor-dependent E-cadherin

expression in SW480 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 408: 523-529, 2011.

Furukawa A¹, Kawamoto Y², Chiba Y, Takei S³, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Yoshikawa K⁴, Hosokawa M, Oikawa S⁵, Kato M², Shimada A (¹Suzuka Univ of Medical Sci, ²Chubu Univ, ³Nagoya Univ, ⁴Saitama Medical Univ, ⁵Mie Univ): Proteomic identification of hippocampal proteins vulnerable to oxidative stress in excitotoxin-induced acute neuronal injury. *Neurobiol Dis* 43: 706-714, 2011.

Yamaguchi H^{1,2,3}, Yoshida S¹, Muroi E^{1,2}, Yoshida N^{1,2}, Kawamura M¹, Kouchi Z, Nakamura Y¹, Sakai R², Fukami K¹ (¹Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, ²National Cancer Center Research Institute, ³PRESTO, Japan Science and Technology Agency): Phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by p110alpha regulates invadopodia formation. *J Cell Biol* 193: 1275-1288, 2011.

Hoshino S¹, Kurishima A¹, Inaba M¹, Ando Y¹, Fukui T¹, Uchida K¹, Nishio A¹, Iwai H¹, Yokoi T¹, Ito T¹, Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Li M¹, Okazaki K¹, Ikehara S¹ (¹Kansai Med Univ): Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice by immunoregulatory dendritic cells. *J Gastroenterol* 46: 1368-1381, 2011.

その他の印刷物

河内 全: 生化学「ことば」84: 143, 2012.

学会発表

古川絢子¹, 柿田明美², 千葉陽一, 武井史郎, 石井さなえ, 河村則子, 細川昌則, 高橋 均², 島田厚良 (¹鈴鹿医療科学大, ²新潟大): 内側側頭葉てんかん患者の海馬における酸化損傷タンパク質の解析。日本神経病理学会(京都) 2011.6.3.

石井さなえ, 武井史郎¹, 稲葉宗夫², 千葉陽一, 古川絢子³, 河村則子, 細川昌則, 島田厚良 (¹名古屋大, ²関西医科大学, ³鈴鹿医療科学大): 老化促進モデルマウスに見られるサイトカインを介した神経保護的グリア応答機能の低下。日本神経病理学会(京都) 2011.6.4.

武井史郎¹, 石井さなえ, 上川篤志², 千葉陽一, 河村則子, Woodward DF³, 渡部紀久子⁴, 島田厚良 (¹名古屋大, ²関西医科大学, ³アラガン社, ⁴東亜大): カイニン酸誘導てんかん発作に伴う海馬プロスタグランジンF2・産生亢進の免疫組織学的解析。日本神経病理学会(京都) 2011.6.4.

Hasegawa-Ishii S, Takei S¹, Shimada A (1Nagoya Univ) :
Defects in cytokine-mediated neuroprotective glial
responses to excitotoxic hippocampal injury in
senescence-accelerated mouse. 18th Annual Meeting of
The PsychoNeuroImmunology Research Society (Chicago)
2011.6.9.

石井さなえ, 稲葉宗夫¹, 武井史郎², 河村則子, 千葉陽一,
細川昌則, 島田厚良 (1関西医科大, 2名古屋大) : SAMP
10に見られるサイトカインを介した神経保護的グリ
ア応答の低下. SAM研究協議会 (岐阜) 2011.7.8.

千葉陽一, 武井史郎¹, 石井さなえ, 細川昌則, 島田厚良,
小森 拓² (1名古屋大, 2こぼと学園) : 学習の遅れと
歩行障害で発症し, 多彩な神経症状が進行した男性
の剖検例. 日本神経病理学会東海・北陸地方会 (長
久手) 2011.9.10.

Takei S¹, Hasegawa-Ishii S, Uekawa A², Furukawa A³,
Chiba Y, Kawamura N, Hosokawa M, Woodward DF⁴,
Watanabe K⁵, Shimada A (1Nagoya Univ, 2Kansai Med
Univ, 3Suzuka Univ of Medical Sci, 4Allergan, 5Koshien
Univ) : Immunohistochemical demonstration of enhanced
prostaglandin F_{2α} production following kainic acid-induced
seizures in rat hippocampus. 12th International Confer-
ence on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and
Related Diseases (Seattle) 2011.9.19.

榎戸 靖, 長谷川弘¹, 河内 全, 千葉陽一, 島田厚良,
細川昌則 (1東京薬科大) : アストロサイト系譜細胞の
代謝異常によって生じる神経発達障害メカニズムの
解析. 日本生化学会大会 (京都) 2011.9.24.

講演 など

島田厚良 : 日本の基礎老化研究の現状と展望. 日本基礎
老化学会シンポジウム (野田市) 2011.10.8.

島田厚良 : 脳と免疫系のインターフェイス. 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 (春日
井) 2012.2.10.

榎戸 靖 : 発達障害と神経変性に関わる新たな神経細胞死メ
カニズム. 脳の医学・生物学研究会 (名古屋) 2011.8.6.

榎戸 靖 : 神経系における新たな領域にどう挑むのか?
日本神経化学会大会 若手研究者育成セミナー (金
沢) 2011.9.28.

榎戸 靖 : ニューロン-アストロサイト相互作用の異常と
発達障害. 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 (春日井) 2012.2.10.

千葉陽一 : 知的障害のある成人の転倒リスクを評価する.
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) 2012.2.18.

その他の研究活動

地域活動

島田厚良, 千葉陽一 : 病理組織診断 (中央病院)
2011.4.1.~2012.3.31.

千葉陽一 : 神経内科外来 (中央病院)
2011.4.1.~2012.3.31.

学術雑誌顧問委員など

榎戸 靖 : 日本神経化学会「神経化学」誌出版広報委員,
日本生化学会「生化学」誌 企画委員.

榎戸 靖 : 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員・
国際事業委員会書面審査員

教育活動

榎戸 靖 : 神経科学 (名古屋市立大学医学部医学科)
2011.8.1.~2012.3.31.

千葉陽一 : 神経病理学 (藤田保健衛生大学医学部)
2010.4.1.~2011.3.31.

千葉陽一 : 病理学 (公立春日井小牧看護専門学校)
2011.10.6.~2012.2.23.

7. 機能発達学部

研究の概況

鈴木 伸治

医学にはご存知のように、リハビリテーション医学という分野があります。そしてわが国には日本リハビリテーション医学会という歴とした学会が存在し、私も専門医の認定を受けている当事者の一人です。私は資料を引用し、この年報の冒頭に毎年次のように書いてきました。「障害とは人と物的環境および社会的環境との間の相互関係の結果生じる多次元の現象です・・・障害がある人たちの完全参加を実現させるためには、疾患、外傷の治療や続発する障害へのリハビリテーションを含む医学だけでは完結せず、環境因子、個人因子および健康状態を包括的に解決していかなければなりません^{1,2)}。」私がいうまでもなく、リハビリテーション医学の発展には学際的な交流が不可欠です。しかし、日本リハビリテーション医学会はリハビリテーションに携わる医師のみの会であり、理学療法士、作業療法士、あるいは言語療法士の会員はほとんどいません。

ところで私事で恐縮ですが、障害がある人の医療に従事しよう決心したきっかけは、昭和61年9月10～13日、青森で開催された日本リハビリテーション医学会の医師卒後研修「脳性麻痺のリハビリテーション³⁾」で中村隆一氏の講義に感銘を受けたからです。昨年、中村隆一氏はリハニュースで次のように述べています⁴⁾。「健康増進だし、健康という資産をつけさせろという意味ではリソースなんだよと。そういうのをリハと呼ぶか呼ばないかは別としても、そういうところへもっとコミットしていく必要がある。そのときに医者でござい、治してあげますという顔はだめなんです。参加する、普通の社会への参加です。それがICFの大きなテーマにつながる・・・要するになにかを治して帰るんだよというのではない世界があるわけですね。」これは正に当学部が行ってきた研究のコンセプトに近いものであることに気づきはっとしました。かのホーキング博士は2011年WHOから発行されたWorld Report on Disability⁵⁾の序文を次のように書き出しています：「Disability need not be an obstacle to success. 一障害が成功への障壁である必要はない（拙訳）」。

障害がある人たちを取り巻く医学の世界にも外からは見えにくい複雑な背景があるわけですが、愛知県心身障害者コロニーは村地俊二先生ら多くの先輩達が、数十年も前に当研究所を拠点とし、障害の軽減のための学際的な研究を開始したその先見の明には実に驚かされます。そのコンセプト²⁾は今日でもまったく古びていません。当研究所にあって当機能発達学部は、医学、体育学、および工学などの学際的な連携によって、障害の原因となる

心身機能・身体構造をはじめ、障害から生じる参加および活動の制限に関する臨床的、実学的研究を分担して参りました。愛知県心身障害者コロニーはまもなく再編されますが、今こそ研究に携わる私たちが先人の示した原点に再び立ち、障害がある人たちの完全参加の実現をめざすべきです。以下に各研究室における本年度の研究成果の概要を述べますが、ご批判等をお寄せいただければ研究員一同望外の喜びです。

支援機器システム研究室は、意思や意図が交感神経系の反応にどのように結びついているか調べています。今年度は、汗腺を支配する皮膚交感神経の伝導時間を推定し、随意動作の中枢指令より早く交感神経系への指令が起きる可能性を見出しました。この研究は、重度の運動障害を持つ人が随意動作以外の方法で意思表示を行うシステムの開発につながるものです。

機能訓練研究室は、名古屋大学大学院（理学療法学）の里中氏が行った脳性麻痺者における最大下運動試験の妥当性に関する研究がArchives of Physical Medicine and Rehabilitationに掲載されました。里中氏は当学部で行った一連の研究により名古屋大学より博士の学位を授与されました。名古屋短期大学の寺田教授がおこなっている車椅子ダンスの身体活動と有酸素運動能について研究成果の一部をVista2011で報告したところ反響があり、海外の研究者と活発な意見交換を行いました。運動機能評価に関する研究では、伊東研究員が、昨年に引き続き筋音図の研究を行っております。筋音図は、身体活動の駆動力を生じる骨格筋の収縮機能評価に有効な生体信号であり、本年度は、動的運動中の計測を可能にする新しいセンサーの開発に成功しました。

高次機能研究室は発達の障害をもたらすメカニズムを脳機能の観点から明らかにすることにより科学的な療育に寄与することを目指しています。今年度は従来より行っているウィリアムズ症候群について、顔認知のメカニズムを神経生理学的に検討した所見をまとめるとともに、比較的苦手とされている視空間認知や、過度のなれなれしさとも表現される社会性の認知の発達について、より客観的な指標を用いて定型発達小児と比較検討するプロジェクトを開始しました。

今年度は、カナダから平井真洋氏が高次機能研究室の研究員として赴任しました。リサーチレジデントの村松友佳子医師が任期終了で退職いたしました。

今年度、当学部が研究の推進のため連携した他施設は、こばと学園、中央病院、名古屋大学医学部大学院、名古屋大学医学部整形外科、旭川医科大学整形外科、名古屋短期大学、名古屋経済大学短期大学部、名古屋工業大学、大阪電気通信大学、自然科学研究機構生理学研究所、幸田町健康福祉部、岡崎市小児科医会、理研東海ゴム・人間共存ロボット連携センター（RTC）国立精神・神経医療

研究センター精神保健研究所です。

日本学術振興会の公的研究資金の援助を受けました。

- 1) 世界保健機構 (WHO), 国際生活機能分類—国際障害者分類改訂版, 2001. 一日本語版; 中央法規出版 2002.
- 2) 村地俊二, リハビリの根底に復権の思想. 中日新聞夕刊 1983.5.8
- 3) 中村隆一, 脳性麻痺の理学療法, 第 25 回医師卒後研修会, 講義要旨, 日本リハビリテーション医学会編, p34-35, 1986.
- 4) 中村隆一他, フロンティアからフロンティアヘーリハニューズ No.51, Oct 15. 2011. 日本リハビリテーション医学会
- 5) Hawking SW, Foreword. World Report on Disability. 2011. World Health Organization. Geneva, Switzerland.

随意動作準備過程と皮膚交感神経発射活動 (skin sympathetic nerve activity, SSNA)

塚原玲子、桑原裕子¹、岩瀬 敏¹

手掌や足底など無毛部皮膚の発汗は精神性発汗といわれ、情動や注意・判断などの認知活動と関連している。さらに、われわれは随意動作の開始や意図と結びついて発汗が起きることを報告してきた。自律神経系の活動によって起きる発汗が、体性神経系の活動である随意動作を反映することから、われわれは随意動作によらないコミュニケーション・チャンネルとして精神性発汗および皮膚電位反応 (交感神経皮膚反応) に注目し、発汗に係る神経活動である SSNA を分析している。

今年度は、随意動作を起こす中枢コマンドの関与を検討するため、①Go/No-go課題における SSNA パーストの出現様相の分析②中枢処理時間と皮膚交感神経節後遠心線維の伝導時間の推定をおこなった。SSNA パーストの平均出現率は、Go 試行では 75%、No-go 試行では 37% であった。Go 試行では、パースト潜時と EMG 反応時間は有意な正の相関を示した。筋放電からの平均パースト潜時は 546ms で電気刺激により誘発したパースト潜時より短く、さらに単純反応動作のばあいよりも短かった。節後遠心線維の伝導時間は約 530~700ms と推定され、随意的筋放電開始前に交感神経節にコマンドが到達していると考えられた。このことから、動作前の corticospinal excitation に先行して交感神経系の中枢性コマンドがおきていると推察された。

¹愛知医科大・医

障害者の身体活動と体力に関する研究—障害者の全身持久力向上のための身体活動

里中綾子¹、鈴木伸治、河村守雄¹

有酸素運動能はわれわれの生活の資質の向上や疾病の予防に重要であると考えられている。ACSM (American College of Sport Medicine) ガイドラインではできれば毎

日中等度の強度以上の運動を 30 分以上実施することが推奨されている。しかし、合衆国における調査ではこの基準を満たす健常者は人口のわずか 5% にすぎなかった。実際に社会参加している障害者でも ACSM のガイドラインの基準を満たしている割合はかなり低いと予想される。すなわち、相当多くの障害者は低身体活動であり、低身体活動から続発する低体力であると推察される。21 年度まで、運動生理学の領域における常識と反し、脳性麻痺非アスリート成人では、エアロビックフィットネスが日常身体活動の強度や時間とは相関がなく、日常生活における連続心拍数の頻度分布図における歪み度と相関し ($r = -0.56$, $n = 18$)、有酸素運動に至らない短時間の身体活動の蓄積がエアロビックフィットネスを向上させることを明らかにし、この知見は 2011 年 4 月 Gazz Med Ital に掲載された。さらに脳卒中やその他のインペアメントを含む被験者を加え、この歪み度に性、年齢などを説明変量として加え重回帰分析を行った結果、やはり歪み度は性や年齢とともに有意であることを明らかにした。23 年度はこれら一連の研究の下支えとなる最大下運動の脳性麻痺者に対して実施する妥当性を初めて明らかにし 2012 年 3 月 Archives of Physical Medicine and Rehabilitation に掲載された。以上のように平成 17 年から始めた研究成果がようやく出始めてきた。24 年度以降は、この研究をさらに発展させ、軽度~重度にいたる障害がある人の NEAT、すなわち non-exercise activities thermogenesis が有酸素運動能に及ぼす影響を詳しく明らかにしていく予定である。

¹名古屋大・医・院

車いす利用者の簡易エネルギー消費量推定

鈴木伸治、里中綾子¹、寺田恭子²、森田良文³

歩行可能な人では簡易に身体活動で消費されるエネルギーを推定する万歩計などの健康機器が利用できる。一方、車いす利用者では万歩計は利用できない。身体活動によるエネルギー消費は身体活動における筋活動などの総和である。そこで、われわれはある特定の筋収縮の物理的変化を電気信号に変換し、えられた電気信号を生理学的なエネルギー消費のデータをリファレンスとし、全身の身体活動によるエネルギー消費を推定することが可能であると仮説をたてた。この原理を利用し、筋収縮を検知する機器を開発し、車いす利用者においても万歩計か、それ以上の精度で消費エネルギーを推定しようと考えている。21 年度までに実験プロトコルが確立できた。22 年度はストレーンゲージを用いた予備実験を行ったが、センサーの疲労が激しく良い成果は得られなかった。22 年度はストレーンゲージより有望と思われる圧力センサーに関する情報を得て試作機の開発を進めていたが、研究

資金が確保できていないため現在休止中である。目下研究資金の確保が課題である。

¹名古屋大・医・院、²名古屋短大、³名古屋工業大

車いすダンスと体力に関する研究

寺田恭子¹、里中綾子²、鈴木伸治

車いすダンスに関する研究はほとんど皆無である。21年度実施した予備的研究では電動車いすを用いた車椅子ダンスを行う45歳の重度脳性麻痺者が典型的に過ごす平日および車いすダンス競技会のそれぞれの機会に連続心拍数を測定した。連続心拍数の測定結果から平日はほとんど安静に生活をしてきた。しかし、車いすダンス競技会では心拍数は150拍/分以上が8分間以上持続していた。最大酸素摂取量は1120ml/minと同年代の女性に比べ低値ではなかったが、電動車いすを用いたダンスは高い強度の有酸素運動となっていることが推定された。22年度は競技中の連続写真の分析から電動車いす上で体幹の激しい動きが観察された。彼女の有酸素運動能やダンスパフォーマンスをさらに向上させる電動車いすの改造についても着手した。また22年度は両手が使える普通型車椅子を利用するトップクラスのダンサー2名の身体活動と有酸素運動能の測定を行い、同時に心理テストも実施した。23年度は、二分脊椎、脊髄損傷がある6名の車椅子アスリートの最大酸素摂取量を測定した。また車椅子ダンスの振り付け動作の際の動作筋電図を計測した。これら研究成果の一部をVista2011で報告し、活発な議論が交わされた。今後データの集積により車椅子ダンサーの競技パフォーマンスを向上させる戦略についての知見も得られる可能性がある他、過去10年の障害者スポーツにおける車椅子ダンスに対する差別、偏見を払拭できると考える。

¹名古屋短大、²名古屋大・医・院

動的運動中の筋機能評価のための新しい筋音図センサーの開発

伊東保志、武貞征孝¹、赤滝久美²、渡壁 誠³、田勝己^{4,5}、鈴木伸治

日常生活における身体活動の駆動力は、骨格筋が発生する筋力である。よって、骨格筋の収縮機能を評価することには大きな意義があると考えられる。近年、骨格筋機能評価の新しいツールとして、筋音図が注目されている。筋音図とは、活動する骨格筋上の皮膚に現れる微細な振動現象を記録したものである。我々は、昨年を引き続き、この筋音図に注目し、その計測方法と臨床への応用につ

いて研究を行ってきた。

本年度は、コンデンサマイクロフォンに注目し、動的運動中の筋音図計測を可能にする新しい筋音図センサーの開発を試みた。本センサーは、硬質プラスチック・シリンダの一端に小型の低周波型エレクトレット・コンデンサマイクロフォンが埋め込まれた構造をしており、シミュレータを用いた実験により、シリンダによって形成される空気室を介して皮膚の振動を検出できることが確認された。また、ダイナミックな体の動作の影響を受けにくいことが明らかになり、動的運動中の筋音図センサーとして有用であることも示唆された。その一方で、空気室のサイズがセンサーの周波数応答特性に影響を及ぼすことが明らかになり、5~100Hzに周波数成分を持つ筋音図を計測するためには、少なくとも、直径20mm、長さ15mm以上を必要とすることが示唆された。

¹奈良先端科学技術大学院大、²大阪電通大・医療福祉工、³北海道教育大・教育、⁴星城大・医療技術、⁵理研東海ゴム連携センター

ウィリアムズ症候群、カブキ症候群における認知機能 —社会性の認知を中心に—

中村みほ、村松友佳子、平井真洋、倉橋宏和¹、水野誠司¹

ウィリアムズ症候群は認知機能の分野ごとのばらつきが大きいことが着目され、高次脳機能との関連、遺伝子との関連を含めこの十余年研究が進んできている。一方他の先天異常疾患や学習障害をはじめとする他疾患を持つ児においても、類似の認知機能のばらつきを認めることが臨床的には散見される。

一方、ごく最近になって責任遺伝子の検討が進んできたカブキ症候群についてはまだ研究がすすかないが、我々はウィリアムズ症候群を対象に実施してきた手法を応用して、その認知機能の検討を進めている。カブキ症候群においてもウィリアムズ症候群に類似する認知分野ごとのばらつきを示し、視空間認知障害を疑わせる症状を示す一方、表層的な症状の類似にもかかわらず、顔認知、心の理論の発達など、社会性の認知についてはウィリアムズ症候群とは異なる結果を示すことが明らかとなった。今後、ヒトの社会性の認知メカニズムの発達を検討するうえで、興味深い所見と考える。

以上からも、社会性の認知については、より分析的にそのメカニズムに迫る必要があると考える。我々は、従来行ってきた顔認知のメカニズムの神経生理学的検討、言語発達メカニズムの心理学的検討をさらに推し進めるとともに、社会性の認知の様々な要素を抽出しうる課題を作成し、定型発達者と比較する検討を今年度から開始している。

¹中央病院

ウィリアムズ症候群患児(者)におけるアイトラッカーを用いた視覚探索課題の予備的検討

平井真洋、中村みほ、村松友佳子、水野誠司¹

遺伝性疾患であるウィリアムズ症候(WS)群患児(者)は他人に対する特異な選好(hypersociability: 過度のなれなれしさ)を有し、特に顔に対する選好があることが繰り返し報告されているが、いずれも言語報告に基づくものなどが多く、眼球運動などの生理指標を用いた知見は少ない。

本研究では、行動データと眼球運動データを同時計測するシステムを構築し、新たな解析手法も開発の上、WS患児(者)における顔に対する選好を定量的に評価することを試みている。具体的には、乳児および児童の眼球運動が簡便に計測可能なアイトラッカー(Tobii, Tobii Technology Inc, Sweden)を用い、視覚探索課題中の眼球運動を計測することにより、課題に関係の無い顔刺激を「どのように」注視するかについて行動指標と併せて解析した。結果、WS患児(者)においては課題に無関係な顔刺激を定型発達群よりもより注視することが示されつつある。

現在、同時に近隣の小学校の児童の方々からのご協力を頂き、統制群の実験を遂行中である。現時点において105名のご参加を頂いている。更に調査へのご参加を頂く予定であり、これにより定型発達群とWSにおける、他者(顔)への選好のメカニズムの相違を更に明らかにしていく予定である。また、現在他の研究プロジェクトを同時に遂行しており、WSにおける社会認知のメカニズムについて検討している。

¹中央病院

研究業績

原著論文

- Satonaka A¹, Suzuki N, Kawamura M¹ (1Nagoya Univ) : The relationship between aerobic fitness and daily physical activities in nonathletic adults with athetospastic cerebral palsy. *Gazz Med Ital* 170 : 103-112, 2011.
- Satonaka A¹, Suzuki N, Kawamura M¹ (1Nagoya Univ) : Validity of submaximal exercise testing in adults with athetospastic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehab* 93 : 485-489, 2012.
- 武貞征孝¹, 赤滝久美², 伊東保志, 三田勝己^{3,4}, 佐藤哲夫¹, 湊小太郎¹ (1奈良先端科学技術大学院大, 2大阪電気通信大, 3川崎医療福祉大, 4理研-東海ゴム人間共存ロボット連携センター) : 級内相関係数を用いた横隔膜筋音図信号の再現性評価と最適導出位置の検

討. 生体医工学 49 : 17-24, 2011.

須藤元喜¹, 上野加奈子¹, 矢田幸博¹, 武貞征孝², 赤滝久美³, 伊東保志, 三田勝己^{4,5} (1花王株式会社, 2奈良先端科学技術大学院大, 3大阪電気通信大, 4川崎医療福祉大, 5理研-東海ゴム人間共存ロボット連携センター) : 下肢の細胞外水分貯留と筋収縮一誘発EMG, MMGによる評価一. 日本生理人類学会誌 16 : 93-98, 2011.

Hirai M, Saunders DR¹, Troje NF¹ (1Queen's University) : Allocation of attention to biological motion : local motion dominates global shape. *J Vis* 11(3)4 : 1-11, 2011.

Hirai M, Chang DH¹, Saunders DR¹, Troje NF¹ (1Queen's University) : Body configuration modulates the usage of local cues to direction in biological-motion perception. *Psychol Sci* 12 : 1543-1549, 2011.

その他の印刷物

- Terada K¹, Satonaka A², Terada Y³, Suzuki N (1Nagoya College, 2Nagoya Univ, 3Nagoya Keizai Daigaku Univ) : Cardiovascular responses of wheelchair dancers during dance. Part 1. *Vista 2011 Booklet*, p.103, 2011. available on line at International Paralympic Committee.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2相山女学園大) : 電気刺激により誘発される精神性発汗は認知電位に依存する. *発汗学* 18 : 93-95, 2011.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2相山女学園大) : 随意動作発現に伴う精神性発汗と中枢性運動指令との関係. *Space Utilization Research* 27 : 129-131, 2011.

学会発表

- 中村みほ, 早川文雄¹, 辻 健史¹, 加藤 徹¹, 村松友佳子, 平井真洋 (1岡崎市民病院) : 22q11.21欠失症候群における認知機能—ウィリアムズ症候群との比較の下に—。小児神経学会総会(横浜) 2011.5.27.
- 村松友佳子, 中村みほ, 夏目 淳¹ (1名古屋大) : VIQがPIQに比して比較的高値であったPVLの1例における認知処理と言語能力に関する検討。小児神経学会総会(横浜) 2011.5.27.
- 塚原玲子, 桑原裕子¹, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登², 青木久 (1愛知医科大, 2相山女学園大) : Go/No-go 課題における皮膚交感神経活動。日本マイクロナューログラフィ学会(横浜) 2011.6.18.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹,

- 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 随意動作発現に伴う皮膚交感神経活動と高次脳機能—効果器反応による考察—。日本マイクロニューログラフィ学会 (横浜) 2011.6.18.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 電気刺激により賦活化される皮膚交感神経活動と高次脳機能—発汗神経活動と血管収縮神経活動について—。日本マイクロニューログラフィ学会 (横浜) 2011.6.18.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 皮膚循環に関与する皮膚交感神経活動と高次脳機能との関連。Neurocardiology Workshop (東京) 2011.7.30.
- Terada K¹, Satonaka A², Terada Y³, Suzuki N (1Nagoya College, 2Nagoya Univ, 3Nagoya Keizai Daigaku Univ) : Cardiovascular responses of wheelchair dancers during dance. Part 1. Vista 2011 Scientific Conference (Bonn) 2011.8.31.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 電気刺激により誘発される精神性発汗は認知電位に依存する。日本発汗学会総会ワークショップ「皮膚交感神経活動と発汗」(長久手) 2011.9.3.
- 伊東保志, 武貞征孝¹, 赤滝久美², 渡壁 誠³, 三田勝己^{4, 5} (1奈良先端科学技術大学院大, 2大阪電気通信大, 3北海道教育大, 4川崎医療福祉大, 5理研—東海ゴム人間共存ロボット連携センター) : Effects of air chamber dimensions on condenser microphone output during mechanomyographic measurements. 生体・生理工学シンポジウム (草津) 2011.9.21.
- 武貞征孝¹, 赤滝久美², 伊東保志, 三田勝己^{3, 4}, 佐藤哲大¹, 湊小太郎¹ (1奈良先端科学技術大学院大, 2大阪電気通信大, 3川崎医療福祉大, 4理研—東海ゴム人間共存ロボット連携センター) : Determination of appropriate recording area of mechanomyogram in diaphragm and its reliability. 生体・生理工学シンポジウム (草津) 2011.9.21.
- 塚原玲子, 桑原裕子¹, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登², 青木久 (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : Go/No-go 課題における皮膚交感神経活動 (skin sympathetic nerve activity, SSNA) と筋放電開始の時間関係。日本臨床神経生理学会 (静岡) 2011.11.10.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 随意的筋収縮と電気刺激による筋収縮に伴う皮膚交感神経活動と誘発電位との関係—発汗神経活動と血管収縮神経活動の比較—。日本臨床神経生理学会 (静岡) 2011.11.12.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 随意的筋収縮と誘発性筋収縮に伴う皮膚交感神経活動—発汗神経活動と血管収縮神経活動の比較—。日本宇宙航空環境医学会大会 (つくば) 2011.11.24.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 皮膚交感神経活動 (SSNA) の賦活化と高次脳機能。自律神経生理研究会 (東京) 2011.12.3.
- 平井真洋, Chang D¹, Saunders D², Troje N³ (1University of Birmingham, 2Harvard Medical School/Schepens Eye Research, 3Queen's University) : Biological motion 知覚における local inversion effect の身体構造による変調。日本基礎心理学会 (横浜) 2011.12.4.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 皮膚交感神経と体性感覚誘発電位—精神的・身体的負荷に対する評価法としての皮膚交感神経活動—。宇宙利用シンポジウム (東京) 2012.1.23.
- 伊東保志, 武貞征孝¹, 赤滝久美², 渡壁 誠³, 三田勝己^{4, 5} (1奈良先端科学技術大学院大, 2大阪電気通信大, 3北海道教育大, 4川崎医療福祉大, 5理研—東海ゴム人間共存ロボット連携センター) : コンデンサマイクロフォン型筋音図センサの検討。日本電気生理運動学会大会 (寝屋川) 2012.3.4.
- 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤登² (1愛知医科大, 2椋山女学園大) : 認知と体性感覚が関与する電気刺激による皮膚交感神経活動; 発汗神経活動と血管収縮神経活動の比較。日本生理学会大会 (松本) 2012.3.29.

講演など

- 中村みほ : 言葉の発達について—1歳半検診事後療育指導グループ講演 (幸田町) 2011.7.8, 2011.10.28, 2012.1.27.
- 中村みほ : 言葉の発達について—歳半検診事後療育指導グループ講演 (岡崎) 2011.7.14, 2012.1.12.
- 平井真洋 : 他者行為知覚における階層的処理仮説とその発達の変化—バイオロジカルモーションを用いた研究— 京都大学 (京都) 2011.7.14.
- 中村みほ : 春日台養護学校研修会講演 2011.8.1.
- 平井真洋 : 他人に敏感な私達の脳 ~いつからどのようにそうなるのか?~ 中部大学 (春日井) 2011.10.12.
- 平井真洋 : 他者行為 (バイオロジカルモーション) 知覚機構の機能的解剖 : 階層的処理仮説の検証とその発達/発達障害による変化 ~心理物理実験および脳機能計測による実証研究~ 東京大学 (東京). 2011.12.3.

中村みほ：すくすくこうたっ子講座「子育てを応援する
話～明日からの子育てに役立つヒント～」(幸田町)
2012.1.27.

塚原玲子：重度運動障害とinformation and communication
technology (ICT) Yes/No動作サインから随意動作に
よらない意思伝達システムまで。日本アンドロイド
の会福祉部例会(東京)2012.2.11.

平井真洋：バイオリジカルモーション知覚機構の機能的
解剖：階層的処理仮説の検証と発達による変化。
京都大霊長研(犬山)2012.3.25.

その他の研究活動

地域活動

中村みほ：中央病院 小児神経科 外来
2011.4.1.～2012.3.31.

教育活動

鈴木伸治：整形外科学(愛知総合看護専門学校)
2011.4.1.～2012.3.31.

鈴木伸治：生活環境論(名古屋大学医学部保健学科)
2011.4.1.～2012.3.31.

伊東保志：在宅情報管理システム論(日本福祉大学福祉
工学科)
2011.4.1.～2011.9.30.

伊東保志：ものづくり論基礎(星城大学リハビリテーショ
ン学部)
2011.4.1.～2012.3.31.

伊東保志：ものづくり論応用(星城大学リハビリテーショ
ン学部)
2011.4.1.～2012.3.31.

中村みほ：小児系疾病論(愛知県立大学)
2011.10.1.～2012.3.31.

8. 教育・福祉学部

研究の概況

舟橋 厚

2011年3月11日に発生し、東日本に未曾有の被害をもたらした東日本大震災から1年以上経過しました。まだまだ復興も道半ばであり、過酷で辛い状況に日本全体がはまり込んでいます。

ただ、この1年、人と人との「こころの絆」の大切さを深くこころに刻むとともに、震災からの復興にボランティア等として具体的なアクションを起こした方も沢山いらっしゃったことと思います。

この時期だからこそ「人の心のありかた」を扱う教育福祉学部が「人として生きる価値」や「生きる意味」を多くの人々とともに考え、「生きがいや幸せ」を探る努力（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（飯田）の研究活動を兼任部長の鈴木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研修事業や発達障害児支援検討保育所事業に携わったり、愛知県立春日台養護学校のサポートネットワーク会議に出席するなど、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には“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関係を謎解きすることが大切です。

療育の日常エピソードを脳理論からわかり易く論じた記事や「療育相談コーナー」の掲載を「教育と福祉の特別支援ジャーナル」（コレール社）で今年度も継続し、ご家族や支援者の方々が障害のあるご本人をよりよく理解し受容できるように支援しました。

快情動場理論の実証のため、昨年に引き続き、動物介在活動（アニマル・アシスティッド・アクティビティー）のうちのドッグ・アシスティッド・アクティビティーを題材として1）自閉症児に対する測定、2）普通児に対する測定、3）自閉症児とその兄弟の2名同時測定を延べ60名以上に対して行いました。動物介在活動中に各自に生起する笑顔を笑顔識別インターフェース（筋電図）により定量的に測定し、この測定結果の分析から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検討しました。この研究は筑波大学大学院情報工学科人工知能研究室との共同研究です。

春日台養護学校ではPTA役員のお母様方のご協力を得て、障害のあるお子さんのコミュニケーション行動が養護学校入進学前後でどのように変化するかを量子力学的な数理解析法で分析する縦断的研究を昨年度に引き続き、今年度も遂行しました。この研究結果の一部は日本自閉症スペクトラム学会において研究発表しました。

さらに、昨年度に愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるシンポジウム実行委員会のメンバーとして行った、県内の障害福祉サービス事業所等を対象とした意識・実態調査の分析をさらに進めるとともに、集計結果をWeb上で一般公開しました。日本学術振興会の科学研究費助成を受けて「知的障害者用認知症スクリーニング尺度の標準化」（基盤研究C）に引き続き取り組んだ他、

研究分担者として1件の萌芽研究にも取り組みました。

障害のある方々の息遣いを感じられる研究をめざして

教育・福祉学部は、心身の発達にどのような障害がある方に対しても、研究をする側・される側がお互いに人として尊重し合い、「ぬくもり」を感じながら、思いやりの精神を大切にして研究を推進しています。障害のある方の意志や主体性、本人の生きがい、自己実現などに本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な微細な、しかし重要な特性や現象にも気づくことができると考えます。なぜならば、心身の発達に障害のある人々が現実に生活している姿から、真実を学ぼうとする姿勢はものごとを科学的に追究する科学者として根本的に必要な研究態度だと考えるからです。

教育・福祉学部が本年度中、研究の推進のために連携した諸施設等はコロニー中央病院、コロニー養楽荘、コロニーこぼと学園、春日台養護学校、コロニー運用部、県障害福祉課などです。

発達障害のある子どもを担当する保育士を対象とした研修プログラムの開発

竹澤大史

保育園による発達障害のある子どもの受け入れが進む中、発達障害の知識や支援スキルをもつ保育士の養成を目指した研修プログラムの充実が求められている。しかし、発達障害に関する研修プログラムの形式や内容について検討し、またその効果を検証した研究はまだ少ない。そこで本研究では、発達障害のある園児を担当する保育士を対象とした研修プログラムを試行し、その効果を検証する。

研究参加者は、愛知県内の公立保育園の保育士179名 (M:F=9:170, Age: 21~57)。研修プログラムの内容は、①発達障害及び支援方法に関する講義、②行動観察・ケースカンファレンス、③ワークショップ形式の研修会であった。プログラムの開始時及び終了時に、保育士効力感尺度を用いて測定を実施した。

プログラムの終了時、実験群の保育士効力感得点有意に上昇し、統制群の得点との間に有意差がみられた。このことから、発達障害に関する研修プログラムに参加した経験が、担当保育士の効力感に影響を及ぼした可能性が示唆される。今後は、プログラムの形式や内容、測定方法等を改善し、より効果的な実施方法を検討していく。

自閉症児の快感情が彼らのコミュニケーション行動促進や問題行動減少に与える影響について—動物介在活動を題材とした笑顔識別インターフェースによる定量的検討—

舟橋 厚、胥木 健¹、Anna Gruebler²、門根秀樹²、倉本尚美²、鈴木健嗣²

自閉症児9名(小4~中3)・普通児3名に対して、動物介在活動(ドッグ・アシスティッド・アクティビティ:DAA)をコロニー発達障害研究所内で実施し(約2ヶ月に1回のセッション)、笑顔識別インターフェース(特許2010-006094 筑波大学大学院情報工学研究科人工知能研究室)を用いて、DAA前、中、後の笑顔生起量などを電気生理学的に定量的に測定し、同時に参加児童の行動・表情をビデオ録画した。DAAは本人と母親とドッグ3頭(ポメラニアン雌2, チワワ雌1)がサークル内(9.6m²)に入り、個別実施した。自閉症児は約1年間で4~5回のDAAを、普通児は2~3回のDAAを経験した。笑顔識別インターフェースの解析によりDAAの回を重ねるにつれ、各自閉症児のDAA中の笑顔量が増加した。ビデオ解析結果から、笑顔生起と同期して社会的な行動(touching the dog, dog coming on the knee の受容, holding the dog)が多数観察され、それらの行動は笑顔量の増加とともに増加したが、一方、問題行動はセッションを重ねるにつれ減少した。4~5回目のDAAから、「犬に触る・なでる」だけではなく、より高度な社会的行動である「犬を抱く」も主体的に出来るようになり、うち、1名はこれらの社会的な行動の生起量(秒)が普通児のレベル近くにまで到達した。今回の結果から自閉症児に生起する快感情には彼らの問題行動減少や社会的コミュニケーション能力の促進に対してポジティブな影響があることが示唆された。

¹中部アニマルセラピー協会、²筑波大学・院・システム情報工学・人工知能研

発達障害児のコミュニケーション行動を母親の概念変化から可視化する—量子力学的数理解析法による検討—

舟橋 厚

自閉症児の感情状態を正しく把握し、パーソン・センタード支援を行うために、母親が「障害のある自分の子どものコミュニケーション行動の変化を感情面(概念)からどう捉えているか」を昨年同様に量子力学的数理解析法(クリエイティブ ブレインズ社 鈴木一彦 特許第3335602号)で解析した。今回はH養護学校入学前、1年後、2年後の調査に継続してご協力いただいた母親4

の変化過程を検討した。障害児のコミュニケーション行動に関する「概念」15を用意し、それぞれの項目を2つずつ一対比較法でパソコン提示し、それぞれの関連度を4択で選択させた。「アイコンタクト」、「笑顔」、「親との接触」、「他者とのコミュニケーション」、「学校」の5項目について検討したところ、4名中3名は養護学校での生活が進むにつれて5項目間の相関係数はより高くなり、かつ、これらの項目はすべて快感ゾーンに存在した。ただ、1名については入学前から4年後までは5項目同士の関係は、他の3名と同様に相関係数が高くなる変化を快感ゾーン内で示した。しかし2年後では、以前は快感ゾーンに存在した「学校」、「他者とのコミュニケーション」がネガティブゾーンに移動し、これら2項目が「親との接触」、「笑顔」と相関係数-0.999で対峙した。母親への面接の結果、1年目の穏やかで受容的な担任から、2年目ではきばきと厳しく非受容的な担任に代わったため、こどもが大変不安定になったことが判明した。今回の結果から概念や情動などのこころの「状態」を把握するために量子力学的解析法は大変に鋭敏な方法であり、結果を視覚的に把握できる有効な手段であることが示唆された。

ヘルパー事業所における非医療職による医療的ケアの実施と連携訪問看護事業所および看護資格所持職員の有無

長谷川桜子

「愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるアンケート調査」(回収数215)の集計過程で、医療資格をもたない職員(非医療職)がたんの吸引等の医療的ケアを行っていたヘルパー事業所は、看護資格をもつ職員がいる割合も、連携している訪問看護事業所がある割合も高い傾向を認めた。そこで、連携訪問看護事業所や看護資格をもつ職員の存在が、非医療職による医療的ケアの推進とどのように関連するかを統計的に探る目的で、質的変数のグラフィカルモデリングを用いて更に分析を行った。

結果、1)事業所が非医療職員による医療的ケアを実施しているか否かに直接に影響していた変数は、「過去1か月の医療的ケアを要する重度肢体不自由児者の利用有無」と「職員が医療的ケアに関する研修を受ける機会の有無」だけであった。2)連携している訪問看護事業所があるか否かは、「過去1か月の医療的ケアを要する重度肢体不自由児者の利用有無」と「職員が医療的ケアに関する研修を受ける機会の有無」にともに強く関連していた。すなわち、連携している訪問看護事業所があることは、非医療職員が医療的ケアを実施していることに関して、間接的ではあるが、比較的強く影響するようだった。

3)事業所に看護資格をもつ職員がいるか否かは、「過去1か月の医療的ケアを要する重度肢体不自由児者の利用有無」との直接的関連が強かったが、「職員が医療的ケアに関する研修を受ける機会の有無」にはあまり影響しておらず、すなわち非医療職員が医療的ケアを実施するか否かへの影響は、連携している訪問看護事業所の有無ほどには強くないようだった。

2012年4月から、これまでボランティア的に行われてきたヘルパーによるたんの吸引等が業務の一環として行えるようになる。看護との連携はそのための事業所要件ともなっていることから、ヘルパー事業所と訪問看護事業所との連携を支援するしくみを用意することが、非医療職による医療的ケアを推進するために特に有用と思われる。

こころの居場所に関する研究

飯田沙依亜、甲村和三、長谷川桜子、竹澤大史、幡垣加恵、舟橋 厚

近年、学校生活への適応と居場所の関係が注目されている。学校生活において自分の居場所を見つけられない辛さを訴える学生が増えており、不登校等の問題行動との関連が指摘されている。学校生活における居場所は多くの友人関係の中に認められている。発達障害を抱える学生は、コミュニケーションや社会性の障害をもち、クラスメートとの人間関係に困難を抱える場合が少なくない。その分、居場所のなさを感じ、不適応を示すリスクも高いと考えられる。

そこで本研究では居場所づくりを支援するため、まず居場所がどのように形成されるのかを明らかにすることを目的に、家庭と大学でそれぞれ居場所を感じる要因を調査した。調査は12月に県内の私立大学で実施され、大学生114名の回答を得た。大学において居場所を感じる要因としては先行研究と同様、概して友人と一緒に過ごす時間、友人からの受容経験が最もよく挙げられた。学年による違いに注目すると、低学年では大学において居場所を感じる要因は、友人と一緒に過ごす時間等、友人関係の中に居場所が集中していた。一方、高学年では、家庭での居場所を感じる要因と同様に、慣れ親しんだ空間や自分の持ち物などが含まれるようになり、居場所を感じる要因が分散していることが示された。このことから新しい環境で人はまず人間関係の中で居場所を見つけ、そこでの安心感をもとに、徐々に自らの居場所を拡大していくことが示唆された。

¹愛知工業大学

研究業績

原著論文

- Iida S, Nakao T¹, Ohira H² (Univ of Ottawa, Nagoya Univ) :
Implicit attenuation of subsequent emotion by cognitive activity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11 : 476-484, 2011.
- 甲村和三¹, 飯田沙依亜 (愛知工業大) : 大学生活において居心地の良さを感じる要因—大学生を対象とした自由記述法を用いて—。愛知工業大学研究報告47 : 133-137, 2012.

その他の印刷物

- 長谷川桜子 : 愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるアンケート調査—問い合わせや依頼への対応状況 一部再集計結果 (訪問系 & 非訪問系) —。愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるシンポジウム実行委員会, 2011. <http://aichipmd.umin.jp/data/reanalysis/re110627_Q13Q15.pdf>
- 長谷川桜子 : 愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるアンケート調査—訪問系事業の地域・圏域別集計結果—。愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるシンポジウム実行委員会, 2011. <http://aichipmd.umin.jp/data/regional/homehelp_regional110704.pdf>
- 長谷川桜子 : 愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるアンケート調査—非訪問系事業の地域・圏域別集計結果—。愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるシンポジウム実行委員会, 2011. <http://aichipmd.umin.jp/data/regional/institution_regional110704.pdf>
- 長谷川桜子 : 愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるアンケート調査—地域・圏域別集計結果について—。愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるシンポジウム実行委員会, 2011. <<http://aichipmd.umin.jp/data/regional/readme110705.pdf>>
- 長谷川桜子 : 愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるアンケート調査—事業類型別集計結果 (非訪問系のみ) —。愛知県の重症心身障害児者の医療的ケアを考えるシンポジウム実行委員会, 2011. <http://aichipmd.umin.jp/data/group/institution_group.pdf>
- 飯田沙依亜, 大平英樹¹, 舟橋 厚 (名古屋大) : 認知的活動による不快感情の抑制—閾下呈示された感情刺激の処理への影響—日本感情心理学学会第19回・日本パーソナリティ心理学学会第20回合同大会発表論文集, p141, 2011.
- 加藤 香¹, 吉川 徹², 竹澤大史 (自閉症協会, 名古屋

大) : 愛知県下ペアレントメンターにおける相談内容の推移. 日本自閉症スペクトラム学会第10回記念研究大会論文集, p110, 2011.

- 山崎志野¹, 竹澤大史 (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 (1). 日本心理学会第75回大会発表論文集, p354, 2011.
- 甲村和三¹, 飯田沙依亜 (愛知工業大) : 居場所感に基づく大学生のキャンパスライフへの適応に関する研究 日本心理学会第75回大会発表論文集, p1196, 2011.
- 竹澤大史 : 育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援. 春日井市の「子育て教室」の経緯と現状. 日本発達心理学会第23回大会発表論文集, p77, 2012.
- 泉麻秩子, 竹澤大史, 塩田 心¹, 吉川 徹², 長谷川桜子, 吉村育子³ (療育支援課, 名古屋大, 中央病院) : 広汎性発達障害のある子どものコミュニケーションにおける療育サービスとその評価法について③—母子相互関係に焦点をあてて—。日本発達心理学会第23回大会発表論文集, p219, 2012.
- 竹澤大史 : 平成23年度短期療育型入所支援モデル事業報告書. 愛知県心身障害者コロニー, 2012.
- 飯田沙依亜, 大平英樹¹, 舟橋 厚 (名古屋大) : 認知課題遂行の後作用—認知機能への影響—. 基礎心理学研究 : 30 (2), p227, 2012.

学会発表

- 水上喜美子¹, 長谷川桜子, 堅田明義² (仁愛大, 中部学院大) : 高齢者脳波に関する検討—創造性と知的機能との関連—. 日本生理心理学会大会 (高知) 2011.5.22.
- 岡本直美¹, 水上喜美子¹, 長谷川桜子, 堅田明義² (仁愛大, 中部学院大) : 高齢者の余暇活動に関する検討 (1) —活動種目および活動数による心身の健康度の差異—. 日本作業療法学会 (大宮) 2011.6.25.
- 安ノ井宏隆¹, 竹澤大史 (療育支援課) : 発達障害者支援開発事業 (親子支援プログラム) の開発—愛知県自閉症協会のピア・カウンセリングの実践例として—. 日本家族心理学学会大会 (鹿児島) 2011.8.28.
- 飯田沙依亜, 大平英樹¹, 舟橋 厚 (名古屋大) : 認知的活動による不快感情の抑制—閾下呈示された感情刺激の処理への影響—. 日本感情心理学学会・日本パーソナリティ心理学学会合同大会 (京都) 2011.9.4.
- 舟橋 厚 : 発達障害児のコミュニケーション行動の変化を可視化する—量子力学的数理解析法による検討—. 日本自閉症スペクトラム学会大会 (名古屋) 2011.9.11.
- 加藤 香¹, 吉川 徹², 竹澤大史 (自閉症協会, 名古屋大) : 愛知県下ペアレントメンターにおける相談内容の推移. 日本自閉症スペクトラム学会大会 (名古屋)

2011.9.11.

水上喜美子¹, 長谷川桜子, 堅田明義² (1仁愛大, 2中部学院大): 高齢者の創造性(領域と特性)に関する検討—性別と社会参加の側面から—. 日本心理学会大会(東京) 2011.9.15.

飯田沙依重, 手塚洋介¹ (1大阪体育大): ワークショップ「心理学研究における感情を問う」(企画者). 日本心理学会大会(東京) 2011.9.16.

山崎志野¹, 竹澤大史 (1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(1). 日本心理学会大会(東京) 2011.9.16.

甲村和三¹, 飯田沙依重 (1愛知工業大): 居場所感に基づく大学生のキャンパスライフへの適応に関する研究. 日本心理学会大会(東京) 2011.9.16.

Hasegawa S, Miura K¹, Makino T², Ishida K³, Matsui N⁴, Hashimoto H⁵, Suzuki M⁶, Adachi T⁷, Kamei K⁷, Tada M⁸, Shimizu A⁸, Yoshida T¹, Harumi S⁹, Yoshikawa M¹⁰ (1Toyota Municipal Child Dev Ctr, 2Soc welf juridical person Apatheia, 3Soc welf juridical person Kashinoki Fukushima, 4Soc welf juridical person Sawarabikai, 5Toyota Municipal Support Ctr for Persons with Disabil, 6Aichi Children's Health and Med Ctr, 7Network Nagoya on Med, Welf, Health, and Educ, 8Soc welf juridical person Aikouen, 9Aichi Shukutoku Univ, 10Aichi Prefectural Univ): The requirements for promoting safe provision of medical care as support of daily living by paid carer who has no healthcare professional license: suggestions from a survey of service/support providers in Aichi Prefecture. The first Asia-Pacific regional roundtable on Profound Intellectual and Multiple Disabilities (Kyoto) 2011.10.20.

飯田沙依重, 大平英樹¹, 舟橋 厚 (1名古屋大): 認知課題遂行の後作用—認知機能への影響—. 日本基礎心理学会大会(神奈川) 2011.12.4.

泉麻秩子, 竹澤大史, 塩田 心¹, 吉川 徹², 長谷川桜子, 吉村育子³ (1療育支援課, 2名古屋大, 3中央病院): 広汎性発達障害のある子どものコミュニケーションにおける療育サービスとその評価法について③—母子相互関係に焦点をあてて—. 日本発達心理学会大会(名古屋) 2012.3.9.

竹澤大史: 春日井市の「子育て教室」の経緯と現状. シンポジウム「育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援」(話題提供). 日本発達心理学会大会(名古屋) 2012.3.11.

講演など

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援—保育園にお

ける支援方法について—. 発達障害児支援検討保育所事業(瀬戸) 2011.5.19.

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援—保育園における支援方法について—. 発達障害児支援検討保育所事業(大口) 2011.6.13.

舟橋 厚: 知的障害児教育の実際—知的障害を主とする重複障害—. 平成23年度愛知県特別支援学校10年経験者研修講演会(東郷町) 2011.07.21.

竹澤大史: 自閉症スペクトラム障害のある人への支援方法について. はるひフォーラム(コロニー) 2011.7.28.

竹澤大史: 発達・知能検査の内容と評価. 愛知県自閉症協会事例検討会(名古屋) 2011.10.16.

竹澤大史: 自閉症スペクトラム障害のある人への支援. 養楽荘(コロニー) 2011.12.1.

その他の研究活動

地域活動

舟橋 厚: 障害児アニマル介在活動(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)

2011.4.~2012.3.

竹澤大史: 春日台養護学校・はるひ学園サポートネットワーク会議(コロニー)

2011.4.~2012.3.

舟橋 厚: 春日台養護学校 学校評価委員会評議員(コロニー)

2011.4.~2012.3.

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)

2011.4.~2012.3.

竹澤大史: 短期療育型入所支援事業支援会議(コロニー)

2011.4.~2012.3.

竹澤大史: 春日井市子育て教室アドバイザー(春日井)

2011.5.~2012.2.

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)

2011.5.~2012.3.

竹澤大史: ペアレントメンター養成講座インストラクター(名古屋)

2011.7.2.~3., 2012.2.25~26.

竹澤大史: はるひ学園・はるひフォーラムアドバイザー(コロニー)

2011.7.~2012.2.

竹澤大史: 愛知県ペアレントメンター等活動推進連絡会メンバー(名古屋)

2011.9.16.

教育活動

飯田沙依亜：こころの科学（愛知工業大学）

2011.4.1.～2012.3.31.

飯田沙依亜：心理学（中部学院大学通信教育）

2011.4.1.～2012.3.31.

飯田沙依亜：心理学実験A・B（中部学院大学通信教育）

2011.4.1.～2012.3.31.

舟橋 厚：動物介在健康医学（中部大学生命健康科学部
生命医科学科）

2011.4.12.～2011.9.30.

飯田沙依亜：教育心理学（愛知工業大学）

2011.10.1.～2012.3.31.

飯田沙依亜：生徒指導論（愛知工業大学）

2011.10.1.～2012.3.31.

B 病理組織診断・病理解剖

島田厚良、千葉陽一

中央病院の外科病理診断および病理解剖は、研究所の業務の一環として、病理学部の島田および千葉が担当している。

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23年4月から平成24年3月までに105件あった。中央病院における診療科数の減少により、ここ2年間は病理組織検査の件数が大幅に減少しているものの、昨年度よりは微増傾向にある。手術・生検標本について術中迅速診断も含めた病理組織診断を行った。症例の内訳としては、脳性麻痺に多い胃食道逆流などに伴う上部消化管の炎症や腫瘍の有無を検索する生検、消化管悪性腫瘍の生検や外科切除標本などが主体であった。大・小腸の神経組織が先天性に欠損しているヒルシュスプルング病・類縁疾患の診断とその除外診断を目的とした生検、切除切片の作製と染色は中央病院中央検査部病理室の安井、森が行い、免疫組織化学的染色は当研究所病理学部が担当した。コンサルテーション体制としては、長崎病理診断科との連携を良好に保っている。

病理解剖

中央病院・こばと学園からの病理解剖依頼は0件であった。

Ⅲ 研究企画調整科

山田 裕一

研究企画調整科は、平成23年度も遺伝学部山田裕一室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、病理解剖などの運営・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や厚生労働省管轄の研究資金の間接経費により雇用した2名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度企画担当は再任用された柏井明子と青野幸子が共に発達障害研究所の事務全般を処理した。

- ・庶務業務：各種起案、各種報告書作成、所内周知、所員の福利・厚生、生協関連、郵便物・宅配物の集配、来訪・問い合わせへの対応など。
- ・経理業務：賃金・報償費・役務費などの予算執行、旅費の請求・支給等の確認。
- ・用度関係：物品購入伺い・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、（独）科学技術振興機構の研究資金、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・調整などがある。

文部科学省科学研究費補助金が今年度から一部基金化され補助金と助成金の2本立てとなり繰越が簡単になった部分もあるが手続きが面倒になった部分もあった。また、前年度疑義のあった事例2件については正式に学術振興会へ報告書を提出したところ19年度の1件についてのみ返還を求められたので返納した。

今年度も文部科学省科学研究費補助金等の支払経理事務を担当する職員として、笠原明子を文部科学省や厚生労働省管轄の研究資金の間接経費で雇用した。また厚生労働省の事務処理と企画事務の補助業務を担当する職員として古川修嗣を同様に間接経費で雇用した。

また昨年度からスタートした県費による物品の直接調達システムは、なお不備な点もあるが、物品購入計画を提出することで、事務用品等に関しては見通しがたつようになった。

庶務・経理業務は益々煩雑化、複雑化、専門化している。柏井、青野は笠原や古川、その他賃金職員の協力を得ながら、研究所運営システムの改善を図ってき

た。各種研究支援業務は山賀雅彦が担当し、今年度はホームページが格段にレベルアップした。本年度からは山田科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

実験用動物の飼育管理業務は花井敦子、青井隆行、青川安代、富田章子の4名が担当した。11月末より花井が療養休暇で、中心となる獣医を欠くこととなったが、青井がリーダーシップをとって3名で対応し業務を遂行した。現在マウス約2,600頭、ラット約120頭、ウサギ8羽を飼育している。パリアシステムを備えないコンベンショナルな施設で、良好な飼育環境を維持していくことは大変難しい。その上、限られた予算の中で合理的な運営をしていかねばならず、消毒薬の使用方法などにも工夫を重ねている。その結果、今年度も微生物モニタリングにより、新規の感染症の汚染がないことが確認された。また実験動物の新規導入申請は、マウス81件（409頭）、ラット28件（38頭）、ウサギ7件（15羽）を数えた。平成24年3月13日には動物舎利用者27名が参加して動物慰霊祭を執り行い、研究のために尊い生命を捧げてくれた動物たちに感謝の意を表した。

図書室管理・運営業務

図書室の業務は藤吉幾子と羽佐田浩江が担当した。

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

資料の管理については、4万冊を超える蔵書で閲覧室・書庫が飽和状態のため、資料の除籍作業や移動作業に時間を費やしている。また所蔵雑誌の調査を行い、6年ぶりに雑誌目録の内容を更新した。

情報検索は、インターネットにより国立情報学研究所が提供する「CiNii Articles」、米国医学図書館が提供する「PubMed」等を利用している。また、利用者に対しては、他の図書館・出版社及び書店等から入手した情報の提供も行っている。

有料データベースとして、平成18年度よりエルゼビア社のフルテキストデータベース「Journals Consult (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約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100件の複写依頼を行った。

この他に、コピー機2台（うちカラーコピー機1台）の維持・管理およびその集計業務を行っている。

研究支援室

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

- 1) 研究支援：情報関連機器の設置・修理、分散ネットワーク処理技術とセキュリティー強化対策を実施。図書文献検索機能を外部へ開放した。
- 2) 広報：県民講座・各種セミナー開催のお知らせをホームページへ掲載すると同時にポスターや抄録を作成・発送した。
- 3) 情報管理：所内では、所内掲示板、7学部専用データベース・伝言ページの新規サーバでの運用開始。
- 4) 情報機器保守運用：通信速度を12Mbpsから47Mbpsへ変更。

放射性同位元素使用施設管理・運營業務

放射性同位元素使用施設の管理は松井ふみ子が担当した。今年度は放射性同位元素安全取扱講習会の開催、ベックマン液体シンチレーションカウンターの保守点検、屋上排気設備へパフィルタの交換を行った。ベックマン液体シンチレーションカウンターは購入後20年が経過しており、更新が必要となっている。

年々、研究施設ならびに研究用大型機器の老朽化が進んでいる。研究者および研究助手は、使用中に事故が起きないように機器の管理の強化と安全な使用に、万全の注意をもって携わっている。しかしこれにも限度があり、本年度も機会がある度に更新の必要性を訴え、22年度のガンマカウンターの更新に続き、23年度は動物舎の高圧蒸気滅菌機が更新されたが、まだ耐用年数を大幅に超えた大型機器が多々あり、今後も切に要望して行くつもりである。

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や厚生労働科学研究費補助金の間接経費による事務担当の雇用や、緊急雇用対策費での賃金職員の雇用により、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。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 千葉陽一
委員 福士大輔、伊東秀記、川口禎晴、
時田義人、伊東保志、長谷川桜子
オブザーバー 柏井明子

長年続いた人当研究費のカットは本年度はなかったものの、研究所全体への年間の予算配分額は前年度比で需用費が10%、備品費が35%、旅費が15%カットされるなど、外部資金なしには研究室運営に最低限必要な経費も賄えない厳しい環境での予算運営を引き続き余儀なくされた。予算執行は全体に適切に行われ、研究所全体で赤字となる費目はなかった。本年度は、放射性廃棄物の処理費用に関しては別に役務費が追加配分された。本年度の備品整備費は、図書室のコンピューターの更新に使用した以外は各部門へ再配分された。

人事委員会

委員長 若松延昭
委員 細川昌則、鈴木伸治、中山敦雄、
東雄二郎、永田浩一、山田裕一、
島田厚良、舟橋 厚

平成23年度の本委員会で、以下の人事を行った。

1. 発生障害学部、神経制御学部、遺伝学部、機能発達学部のリサーチレジデントの公募
2. 発生障害学部リサーチレジデントの1名の採用
3. 遺伝学部リサーチレジデント1名の採用
4. 機能発達学部リサーチレジデントの1名の採用

将来計画委員会

委員長 若松延昭
委員 細川昌則、鈴木伸治、中山敦雄、
東雄二郎、永田浩一、山田裕一、
島田厚良、舟橋 厚

平成23年度の本委員会で以下のことを決定した。

所長より委嘱をうけ、本委員会で平成23年度の科学研究費補助金等に係る間接経費の用途を決定した。その1割は、各部門の備品などの補修や更新に使用した。また、各種委員会と企画の要請を協議し、間接費を決定した。残りは、本研究費（科学研究費補助金等）の管理を行う事務員や臨時任用の雇用、各種委員会で維持・更新に必要な費用と共通に使用で

きる以下の機器の購入に使用した。1) ライカクリオスタット (CMI950)、2) リアルタイムPCR (バイオラッドCFX96)、3) RI室に超低温フリーザー (日本フリーザー-VT-208 MIBIO)。

共同研究委員会

委員長 伊東保志
委員 山田憲一郎、鈴木美穂、中西圭子、
篠田友靖 (8月まで)、永田浩一 (9月から)、
千葉陽一 (4月まで)、河内 全 (5月から)、
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1、2日に管理棟講堂において例年通り所員全員参加のもとに行われた。本年度の所内セミナーは討論時間を例年よりも長くした。本年度の共同セミナーは5件であり、そのうち3件は本委員会予算以外から報償費が支払われた。本年度の県民講座は、「地域で安心、安全に暮らすために一知的障害者の転倒事故を防ぐ」のテーマのもと3名の講師を迎えて行われた。本年度の共同研究申込みは22件、研修申込みは0件であった。その他、「知の拠点あいち」活動の一環として、あいち産業科学技術総合センターのオープン記念講演会にあわせて展示する研究所紹介パネルの準備を記録広報委員会と連携して行った。

記録広報委員会

委員長 稲熊 裕
委員 山田憲一郎、深田齊秀、時田義人、
塚原玲子、榎戸 靖、長谷川桜子

本年度の主な活動として、ホームページの更新、年報第39号の編集、発行、送付、ならびに業績集の作成を行った。年報の巻末には「平成23～26年度研究所活動計画(要約)」を掲載した。「コロニーだより」と研究所ホームページでは、大村知事のコロニー視察、県民講座、研究所公開セミナーの様子などを伝えた。昨年に続く「ルークーズレポート」の連載は「コロニーだより」11月号まで行った。産業労働部新産業課科学技術推進室の呼びかけにより、「あいち産業科学技術総合センター」が「知の拠点」にオープンするのに合わせ、共同研究委員会と連携して当研究所を紹介するパネル展示を行った。また、委員会としてホームページ改訂の検討を開始した。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 中西圭子
委員 福士大輔、深田斉秀、稲熊 裕、
河内 全、中村みほ、竹澤大史、
藤吉幾子（司書）

図書購入予算の減額が続いており、今年度も、いくつかの雑誌の削減を余儀なくされた。ついに、Nature・Scienceといった主要科学雑誌がコロニー図書室から姿を消してしまったことは大変残念である。以前より懸案であった所蔵図書のカビ対策は除湿器の設置・稼働によりクリーニングされ、ようやくすべての書庫が支障なく利用できるようになった。

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。廃液の検査、処理は、運用部施設系の協力を得て行った。

生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一
委員 山田憲一郎、深田斉秀、時田義人、
榎戸 靖、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。間接経費による生化学分析機器の更新・新規設置の可能性があり、機器類の管理に関して当委員会の役割が増大する可能性がある。

RI委員会

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

厳格な規則のもとにRI施設および施設内の機器の管理運営を行なった。今年度はベックマン液体シンチレーションカウンターの保守点検を行なった。また、2012年1月末には、研究所内にてパーキンエルマー/蕪木氏およびRI管理室/松井が講師となり、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。2012年2月には排水管の凍結により排水管の一部が破損したが、幸い同破損による放射能汚染はないことが確認された。しかし排水管の凍結防止策を強化する必要がある。

X線委員会

委員長 中西圭子
委員 福士大輔、松井ふみ子

本委員会ではX線照射装置、X線撮影装置の管理を行っているが、両装置ともに老朽化のため故障しており、使用できない状態となっている。使用したい旨の要望もあるが、既に部品の在庫がないため、修理不可能である。将来、廃棄手続きにも費用がかかる可能性がある。

組織培養委員会

委員長 時田義人
委員 鈴木美穂、西村嘉晃、千葉陽一、
福士大輔

例年通り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管理を行った。毎年の交換が推奨されているにもかかわらず、数年来交換されていなかったフィルターも含めミリポア社超純水装置、純水装置の消耗品の交換を行った。今回は消耗品交換と共に各機器の洗浄を行い、さらに各装置を接続するチューブ類に至るまでの部品交換も合わせて行った。組織培養に使用している機器の老朽化も深刻であり、研究用機器の維持に必要な最低限の予算が望まれる。

生理工作委員会

委員長 長谷川桜子
委員 福士大輔、中西圭子、伊東保志

当委員会管理下の電気生理室（3階）と生理工作室（地階）の管理運営を行った。生理工作室の浮遊粉塵対策として、図書室の空気清浄機を2週間借用した。集塵装置や工作機械が老朽化しつつあるが、研究所予算縮減のため、今年度も予算の申請を見送った。現有機器の一層の活用には、機械操作や作業の安全管理を支援できる助手等（兼任）の再配置が望まれる。

今年度は、療育医療総合センター（仮称）へ転換後の生理工作室のあり方に関する協議も行った。

臨床施設委員会

委員長 竹澤大史
委員 中村みほ

今年度もプレイルーム、面接室及び臨床生理検査室の管理・運営を行った。面接室の映像記録機器が故障したため、ハードディスク・DVDレコーダーを購入、設置した。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、鈴木美穂、時田義人、
榎戸 靖

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

組織形態委員会

委員長 島田厚良
委員 福士大輔、西村嘉晃、深田斉秀、
時田義人

透過型電子顕微鏡、クリオスタット、蛍光顕微鏡などの共通利用機器の管理を中心に活動した。種々の機器の性能を安定に保つため、随時保守・点検を行い、また、維持のために必要な消耗品などを補充している。

情報関連機器委員会

委員長 塚原玲子
委員 山田裕一、深田斉秀、時田直人、
西村嘉晃、千葉陽一、竹澤大史、
山賀雅彦

今年度研究所ネットワーク維持業務は研究企画調整課山賀が担当した。不正アクセスおよびウィルス感染等の報告はなかった。平成22年度3月時点での登録メールアドレスは93件であった。所外に向けて公開している研究所ウェブサイト (<http://www.inst-hsc.jp/>) へのアクセスは月平均3万3千回あまり、年間総計は約40万件であった。

剖検委員会

委員長 島田厚良
委員 福士大輔、中山敦雄、永田浩一

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、剖検記録の管理を行った。剖検業務を担当する研究助手が配属されなかった点は、来年度にむけての課題である。

動物委員会

委員長 島田厚良
委員 山田憲一郎、西村嘉晃、川口禎晴、
東雄二郎、花井敦子

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。長年懸案であった滅菌装置およびボイラーの新調が本年度実現した。一方、年度途中で研究助手の休職があり、また、一般消耗品の予算配分が減少する中で委員会活動は依然厳しい状況にある。不足分は科研費間接経費で補ったり、節約したりなどして運営を継続している。施設構造の老朽化が随所に現れているのは、従来通りである。

平成23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	2524	2668	2591	2603	2653	2552	2591	2720	2835	3041	3084	2874
ラット	88	107	99	105	102	76	87	105	97	119	127	122
ウサギ	10	14	15	16	16	15	13	9	9	9	8	8

平成23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	81	28	7
頭数	409	38	15

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+56	加齢性大脳萎縮
SAMR1 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2000	F32	正常老化対照
SAMP1 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2007	F117+11+18	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+19	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>Cspg5</i> ^{tm1} Idr	Idr	2002	F34	<i>Cspg 5</i>
B6;129 - <i>Zfhx1a</i> ^{tm1} Yhi	大阪大→Idr	2008	F21	<i>zfhx1a</i> (δ <i>EF1</i>) 部分欠失
B6;129 - <i>Zfhx1a</i> ^{tm2} Yhi	大阪大→Idr	2008	F21	<i>zfhx1a</i> (δ <i>EF1</i>)
B6;129 - <i>Zfhx1b</i> ^{tm1} .1Yhi	大阪大→Idr	2008	F10	<i>zfhx1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>flor</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 中山敦雄（安全主任者）、山田裕一、
伊東秀記、長谷川桜子、時田義人、
水谷隆治（元・名市大・薬）

平成23年度は、本委員会へ4件の新規計画書、1件の変更の申請があり、委員会ですべてを承認した（承認第11-1号～5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、島田厚良

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。

本年度も特に審議を要する事案はなく、動物の感染モニタリングも実施されなかった。

実験用動物管理小委員会

委員長 島田厚良
委員 永田浩一、高木 豪

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5件、飼育室の実験目的使用に関わる審議は1件であった。

感染動物実験安全小委員会

委員長 東雄二郎
委員 川口禎晁、稲熊 裕

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23年度は計画の申請はなかった。

バイオハザード対策小委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、山田憲一郎

平成23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2日に委員会を開催し、新規4件、継続15件、終了11件の審査を行った。審査の結果、一部に修正を求めたのち、全件を承認した。また、本年度の動物実験教育講習会を5月12日に開催した。講師として稲熊裕主任研究員を迎え、4月19日に京都府立医大で開催された「実験動物の福祉および動物実験に関する法令対応」セミナーについての報告を、平成20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。

放射性同位元素安全管理委員会

委員長 山田裕一
委員 松井ふみ子、山田憲一郎、山賀雅彦

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、放射性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放射性同位元素に関わる放射線事故への対応、②放射線予防規程の見直し、③放射性同位元素の安全取扱いに関する啓蒙事業を行う。平成23年度は松井が中心となり、「放射線障害予防規定実施細則」、「外来者の放射線施設利用に係る規程」、「放射線施設維持管理細則」、「作業環境測定要領」の、4つの規則の改正を行った。2月に異常低温凍結による排水槽排水管の破損が起きたが、幸い汚染はなく排水の停止で対応した。

核燃料物質管理委員会

委員長 山田裕一
委員 松井ふみ子、島田厚良

本委員会は、発達障害研究所が平成22年度、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、国際規制物資の使用許可を得たことから、電頭で使用する天然ウラン、トリウムなど核燃料物質の管理を目的として発足した。平成23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。

『ヒトおよびヒト材料を対象とする研究』倫理審査委員会

委員長 中山敦雄
所外委員 中元美佐（春日台養護学校親の会）、
水野誠司（中央病院）、筒井恵二（コ
ロニー運用部療育支援課）、加藤良夫（南
山大学法科大学院）
所内委員 鈴木伸治、東雄二郎、舟橋 厚、
中西圭子

平成23年度は新規申請9件、変更申請11件が委員会に提出された。審査の結果、新規申請分は3件が承認、5件が条件つき承認、1件は取り下げ（変更申請として再

提出）、となった。変更申請に関しては5件が承認、6件が条件つき承認となった。なお、これら個別の審査以外に以下の審議を行った。

(1) 申請される研究課題の開始当該年度末に審査結果が出る現在の審査進行に関しての問題点が指摘された。本来は次年度から開始予定の新規申請や次年度以降継続予定の変更申請（延長）を前年度中に審査することが望ましいが、特に新規申請は前年度のうちに研究計画を申請することは難しいという意見が出された。当面は当該年度と次年度の研究課題を受け付けながら徐々に次年度分の審査が主体になるように課題申請者に早めの申請書提出を促して行くこととした。

(2) 全エクソーム解析を行う研究計画の倫理審査が提出されたことを受け、「全エクソーム解析結果のフィードバックに関する指針」を以下のように定めた。

「全エクソーム解析結果のフィードバックに関する指針」

研究課題の目的に合致する遺伝情報以外の偶発的に得られた遺伝情報は、それがあつ種の疾患感受性や疾患発症危険因子等に関わるDNA提供者にとって有用となりうる情報であっても、基本的にそのフィードバックは行わないことを原則とする。

V 研 究 交 流

共同研究者 (平成23年4月1日～平成24年3月31日)

1. 青木 健 (中部アニマルセラピー協会)	23. 4 .1～24. 3.31 (教育福祉)
2. 渡部 眞三 (東北大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (周生期)
3. 佐川 宏恵 (名古屋大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (周生期)
4. 木村 将士 (愛知学院大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (周生期)
5. 山口 聖士 (愛知学院大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (周生期)
6. 仙波 りつ子 (理化学研究所)	23. 4 .1～24. 3.31 (神経制御)
7. 水谷 陽子 (岐阜大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (神経制御)
8. 武井 史郎 (名古屋大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (病 理)
9. 佐倉 正明 (ホーユー株式会社)	23. 4 .1～24. 3.31 (所 長)
10. 平林 知樹 (中部大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (神経制御)
11. 里中 綾子 (名古屋大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (機能発達)
12. 寺田 恭子 (名古屋短期大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (機能発達)
13. 馬淵 晃好 (名古屋大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (機能発達)
14. 森田 良文 (名古屋工業大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (機能発達)
15. 寺田 泰人 (名古屋経済大学)	23. 4 .1～24. 3.31 (機能発達)
16. 門根 秀樹 (筑波大学)	23. 5 .1～24. 3.31 (教育福祉)
17. Anna Gruebler (筑波大学)	23. 5 .1～24. 3.31 (教育福祉)
18. 鈴木 健嗣 (筑波大学)	23. 5 .1～24. 3.31 (教育福祉)
19. 佐野 芳彦 (星城大学)	23. 7. 1～24. 3.31 (病 理)
20. 泉 麻 秩子 (総合老人福祉施設ベルツリー)	23.10. 1～24. 3.31 (教育福祉)
21. 濱 武 通子 (愛知県一宮保健所)	23.12.20～24. 3.31 (所 長)
22. 柴 田 章夫 (愛知学院大学)	24. 2. 1～24. 3.31 (周生期)

共同セミナー

平成23年8月1日	浜島 信之 (名古屋大学大学院医学系研究科) 「わが国のゲノムコホート研究の現実と実施上の問題点」
平成23年10月4日	塩井 純一 (Mount Sinai School of Medicine) 「Neuroprotective function of progranulin and presenilines implicated in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease, respectively (前頭側頭型認知症及びアルツハイマー病に関わるプログランニューリン及びプレセニリンの神経保護的機能)」
平成23年10月31日	斉藤 伸治 (名古屋市立大学大学院医学研究科) 「ゲノム刷り込み現象と疾患: Prader-Willi症候群とAngelman症候群をモデルとして」
平成24年2月17日	水谷 健一 (同志社大学大学院脳科学研究科) 「神経幹神経におけるNotchシグナルの制御と機能」
平成24年2月23日	Helge Ewers (スイス連邦工科大学) 「A simple & versatile method for GFP-based single molecule superresolution microscopy (簡単で応用性のある、GFPシングル分子の高解像度観察を可能にする顕微鏡技術)」

所内セミナー

平成23年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成24年3月1日(木)、2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1日(木)
所長あいさつ (9:00～9:05)

遺伝学部 (9:05~10:25)

1. 若松 延昭 網羅的ゲノム変異解析を用いた小児難病の病因解明
2. 福士 大輔 染色体の異数性が見られる重度知的障害の解析
3. 山田憲一郎 巨大結腸症、魚鱗癬様皮膚症状を伴う精神遅滞の病因遺伝子の同定
4. 山田 裕一 遺伝病の病因遺伝子解析

休憩 (10:25~10:30)

教育福祉学部 (10:30~11:50)

1. 舟橋 厚 自閉症児の快感情とコミュニケーション行動との関連
—笑顔識別インターフェースによる検討—
2. 竹澤 大史 発達障害のある子どもを担当する保育士を対象とした研修プログラムの開発
3. 飯田沙依亜 居場所感の形成過程の解明に向けて
4. 長谷川桜子 障害福祉サービス事業所の非医療職による医療的ケアに対する取り組みに関連する要因

昼食休憩 (11:50~13:00)

機能発達学部 (13:00~15:00)

1. 鈴木 伸治 脳性麻痺者に対する最大下運動テストの妥当性
2. 伊東 保志 新たなコンデンサマイクロフォン型筋音図センサの提案、およびその有効性
3. 塚原 玲子 随意動作準備過程と皮膚交感神経発射
4. 中村 みほ カブキ症候群における認知機能
—ウィリアムズ症候群との比較における社会性の認知を中心に—
5. 平井 真洋 ウィリアムズ症候群患児(者)におけるアイトラッカーを用いた視覚探索課題の予備的検討
6. 村松友佳子 Williams 症候群 (WS) の前言語段階における社会性認知の発達と言語発達

休憩 (15:00~15:05)

発生障害学部 (15:05~16:25)

1. 中山 敦雄 部門研究とニューロリギン遺伝子解析の現状
2. 鈴木 美穂 遺伝子内DNAメチル化による転写制御の役割
3. 川口 禎晴 HDAC6の神経細胞における基質の探索
4. 深田 斉秀 受容体型チロシンフォスファターゼPtprzの基質特異性

第2日目 3月2日 (金)

周生期学部 (9:00~10:40)

1. 東 雄二郎 ZFX1転写制御因子ファミリーの脳における機能解明へ向けて
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の発現と機能
3. 高木 豪 CAG-Cre Tgマウスを用いたde novo型Sip1ヘテロ変異マウスの作製とその解析
4. 時田 義人 神経回路形成におけるNeuroglycan Cプロテオグリカンの役割
5. 中西 圭子 高硫酸化型コンドロイチン硫酸CS-Eの神経保護作用

休憩 (10:40~10:45)

神経制御学部 (10:45~12:05)

1. 永田 浩一 部門の総括および大脳発達と発達障害におけるセブチンの役割
2. 稲熊 裕 脳神経発達におけるシャペロン・コシャペロン蛋白質の役割
3. 西村 嘉晃 発生期大脳皮質における脳内環境の整備
4. 伊東 秀記 神経系細胞におけるMAGI-1の機能解析

昼食休憩 (12:05~13:30)

病理学部 (13:30~15:10)

1. 島田 厚良 脱髄・再髄鞘化過程におけるprostamide/prostaglandin F synthase の関与
2. 千葉 陽一 母体へのLPS 投与によるin vitro PVL モデル構築の試み

- 3. 河内 全 低酸素炎症環境下のミクログリアにおける脂質代謝酵素の発現解析
- 4. 榎戸 靖 アミノ酸代謝異常で生じる脳発達障害の病態メカニズム
- 5. 石井さなえ 神経変性過程における骨髄由来細胞の脳実質へのリクルートの亢進

所長 (15:10~15:30)

- 1. 細川 昌則 この1年の研究所活動

副所長あいさつ (15:30~15:35)

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

「神経系と免疫系の細胞間相互作用」

日 時：平成24年2月10日（金）午後1時～午後5時

場 所：心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム：

「ニューロン-アストロサイト相互作用の異常と発達障害」

榎戸 靖（心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部）

「脳と免疫系のインターフェイス」

島田 厚良（心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部）

「ミクログリアのサブタイプと毒性転換」

澤田 誠（名古屋大学環境医学研究所生体適応・防御研究部門）

「樹状細胞研究の歴史と今後」

稲葉 カヨ（京都大学大学院生命科学研究所高次生命科学専攻生体応答学分野）

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

「地域で安心、安全に暮らすために-知的障害者の転倒事故を防ぐ-」

日 時：平成24年2月18日（土）午後1時40分～午後4時30分

場 所：愛知芸術文化センター 12階 アートスペースA

プログラム：

講演Ⅰ「施設での高齢化等による移動能力の低下について」

加藤 雅美（コロニー養楽荘 主査）

講演Ⅱ「知的障害のある成人の転倒リスクを評価する」

千葉 陽一（研究所病理学部 主任研究員）

基調講演「知的障害者が地域で安心、安全に生活するには-転倒、外傷の調査、分析より-」

沖 高司（中部大学生命健康科学部理学療法学科 教授）

コロニー祭・サイエンス教室

「楽しいサイエンス」

日 時：平成23年10月2日（日）10:15~14:40（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23年4月1日～平成24年3月31日)

就職・転入者

平成23年 4月 1日	周生期学部未熟児脳障害研究室主任研究員	高木 豪 (理化学研究所から)
平成23年 4月 1日	神経制御学部臨床薬理学研究室研究員	篠田 友靖 (臨時任用)
平成23年 4月 1日	病理学部リサーチレジデント	石井さなえ (臨時任用から)
平成23年 4月 1日	研究企画調整科主任 (司書)	藤吉 幾子 (芸文図書館から)
平成23年 4月 1日	研究企画調整科専門員	柏井 明子 (再任用)
平成23年 4月 1日	研究企画調整科技師	青野 幸子 (再任用)
平成23年 5月 1日	病理学部運動障害病理研究室研究員	河内 全 (東京薬科大学から)
平成23年 5月 1日	機能発達学部高次機能研究室研究員	平井 真洋 (新規採用)
平成23年 8月 1日	病理学部運動障害病理研究室室長	榎戸 靖 (東京医科歯科大学から)

転出・退職者

平成23年 4月 1日	研究企画調整科専門員 (司書)	衆田 圭子 (芸文図書館へ)
平成23年 4月 1日	研究企画調整科専門員	濱武 通子 (一宮保健所へ)
平成23年 4月 1日	研究企画調整科嘱託	中山 聡子 (運用部へ)
平成23年 8月31日	神経制御学部臨床薬理学研究室研究員	篠田 友靖 (名古屋大学へ)
平成23年10月31日	神経制御学部リサーチレジデント	田口 紋子 (日本大学へ)
平成24年 3月31日	発生障害学部発生障害修復研究室研究員	鈴木 美穂 (退職)
平成24年 3月31日	神経制御学部神経変性予防研究室研究員	西村 嘉晃 (同志社大学へ)
平成24年 3月31日	研究企画調整科主任専門員	青木 英子 (退職)
平成24年 3月31日	病理学部リサーチレジデント	石井さなえ (退職)
平成24年 3月31日	機能発達学部リサーチレジデント	村松友佳子 (退職)
平成24年 3月31日	教育福祉学部リサーチレジデント	飯田沙依亜 (名古屋大学へ)

昇任・昇格

平成23年 4月 1日	同職課長級	舟橋 厚
平成23年 4月 1日	教育福祉学部共生福祉研究室主任研究員	長谷川桜子
平成23年 4月 1日	同職主任級	深田 斉秀

2012年9月 発行

発達障害研究所年報

第40号

2011

編集・発行者 愛知県心身障害者フコニ一発達障害研究所

〒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。