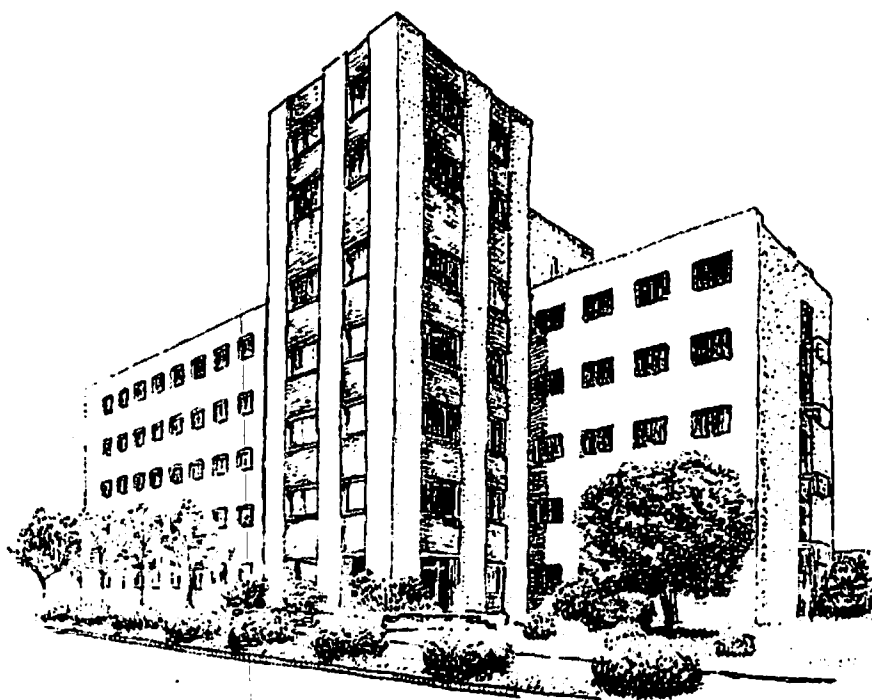


愛知県心身障害者二〇二一

発達障害研究所年報

第41号

平成24年度



序 文

平成24年度は発達障害研究所開設40周年の年となりました。開設時からこれまで、生命科学、情報科学、医療工学など、心身の発達障害の研究と医療に密接に関係する科学技術が進歩してきましたが、特に最近10年の進歩は目覚ましいものがあります。一方、社会や経済の状況も大きく変化し、心身の発達に障害のある人々を取り巻く環境は、様々な面で急速に変化しています。愛知県心身障害者コロニーでは、このような社会の変化に対応するため、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。中央病院やこぼと学園など諸施設の改築もその一つです。発達障害研究所の改築については、新センターを利用される方々の安全と研究所の保安に最大限の配慮をしつつ、中央病院と一体構造になるように基本設計を進めました。転換後、発達障害研究所は新センター研究部門を担いますが、新センターの中核になる中央病院と文字通り一体となって、心身の発達に障害のある人々を支えて行くために、所員一同一層の努力をいたします。愛知県民の皆様はじめ、関係各位のご理解とご支援をお願いいたします。

平成24度も「平成23～26年度研究所活動計画」に沿い研究所の運営・管理を行い、研究活動を進めました。県民の皆様が研究所を知っていただき、開かれた研究所を目指して、コロニーサイエンス教室（平成24年10月7日「たのしいサイエンス」）、公開セミナー2012（平成24年12月7日「自閉症の病態理解の進展」）、県民講座（平成25年2月2日「障害のある人が、地域で安心、安全に暮らすために一強度行動障害のある人への支援」）を開催しました。また、研究所ホームページの充実に努めました。平成24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24年度は、3名が転出・退職しました。また、1名が闘病かなわず志半ばにして死亡退職しました。御冥福を祈ります。一方、採用・転入は7名でした。後任の採用に鋭意努めています。共同研究者として21名を受けました。人事異動と研究交流の項に記載しています。

最後に年報第41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25年 4月

愛知県心身障害者コロニー
発達障害研究所長

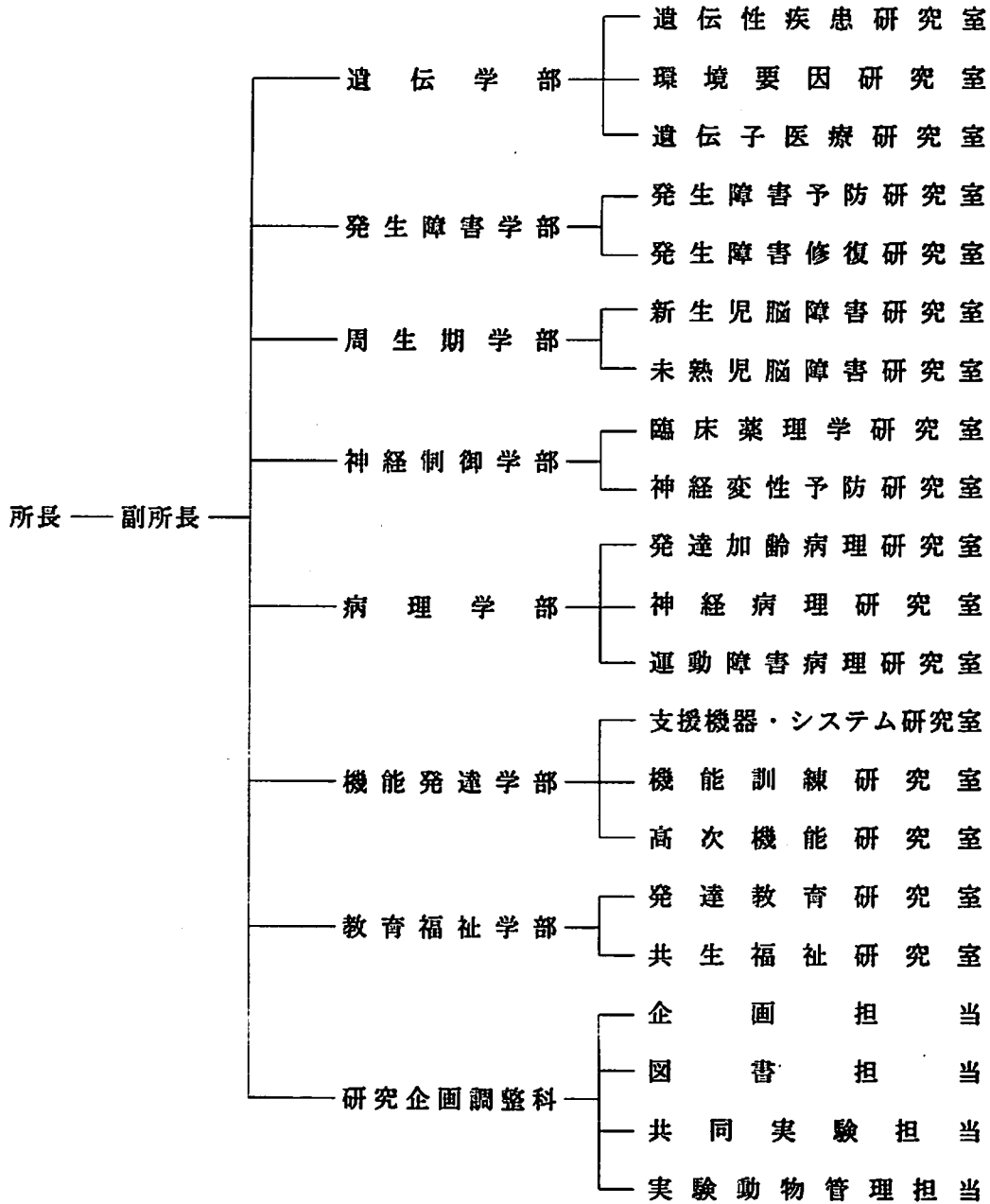
細 川 昌 則

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	20
6. 病理学部	27
7. 機能発達学部	32
8. 教育・福祉学部	38
B 病理組織診断・病理解剖	43
III 研究企画調整科	44
IV 委員会活動	46
A 特別委員会	46
B 各種委員会	48
C 管理委員会	51
V 研究交流	53
VI 人事異動	57

I 組織構成

A 研究所の組織



B 所員構成

所長 細川 昌則

副所長 若松 延昭

部・研究室	部 長	室 長	研 究 員	研究助手*
遺伝学部 遺伝性疾患研究室 環境要因研究室 遺伝子医療研究室	(兼) 若松 延昭		福士 大輔 山田 憲一郎	木村 礼子 野村 紀子(育知) 山農 重里佐(任知)
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 深松 木 亨	
周生期学部 新生児脳障害研究室 未熟児脳障害研究室	東 雄二郎		時田 義人 中西 圭 子 高木 肇	松井 ふみ子
神経制御学部 臨床薬理学研究室 神経変性予防研究室	永田 浩一	田畑 秀典	伊東 秀記 稲熊 裕誠 水野	森下 理香
病理学部 発達加齢病理研究室 神経病理研究室 運動障害病理研究室	(兼) 細川 昌則	(兼) 島田 厚良 榎戸 靖	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 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		竹澤 大史 長谷川 桜子	
研究企画調整科 企 画 担 当 図 書 担 当 実 験 動 物 管 理 担 当 研 究 業 務 担 当	科 長 (兼) 山田 裕一		研究助手 柏井 明子(再任) 山賀 雅彦(臨任) 藤 吉 幾 子 青井 隆行	青野 幸子(再任) (嘱)羽佐田 浩 江 (嘱)岩本川 郁 子 (嘱)青川 安 章 (嘱)富田 原 弥 (嘱)飯尾 生 子 (嘱)西尾 有 利 (嘱)里中 崎 子 (嘱)熊谷 中 亨 子

* 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 25 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

平成24年度、所長研究室に以下の3名の共同研究者を受け入れた。①「痛覚スコア問診票を用いた自閉症児・者の痛覚評価法の開発（濱武通子；愛知県一宮保健所）」、②「心身障害のリハビリテーションを想定した絵文字と音楽を組み合わせたサウンドセル・システムの開発と評価（佐野彦彦；星城大学大学院健康支援学研究科）」、③「モデルマウスを用いた皮膚・毛髪老化の組織学的・生化学的評価系の開発（佐倉正明；京都産業大学総合生命科学部）」。①の研究はコロニー中央病院、②は春日台養護学校、研究所病理学部門、③は研究所病理学部門の連携を得て遂行することができた。③の研究においては、ミトコンドリア機能不全により高酸化的ストレス状態が生産持続するSAMP1系統の、高齢マウス皮膚に、ヒト皮膚の光老化と同様の組織変化ならびに、炎症性サイトカインmRNAとメタロプロテイナーゼmRNAの発現プロファイルが認められることを明らかにした。この実験モデル動物は、皮膚老化研究の新規のバイオリソースとして有用であるのみならず、高酸化的ストレス状態の関与が想定されるダウン症候群患者のような障害者に、加齢において生じる、皮膚、血管、結合組織の変化を理解するためのヒントを与えてくれる。

研究業績

原著論文

- Hasegawa-Ishii S¹, Shimada A, Inaba M², Li M², Shi M², Kawamura N, Takei S³, Chiba Y, Hosokawa M, Ikehara S² (1)Research Fellow of the Japan Society for Promotion of Science, 2)Kansai Medical Univ, 3)Koshien Univ) : Selective localization of bone marrow-derived ramified cells in the brain adjacent to the attachments of choroid plexus. *Brain Behav Immun* 29 : 82-97, 2013.
- Takei S¹, Hasegawa-Ishii S², Uekawa A¹, Chiba Y, Umegaki H³, Hosokawa M, Woodward DF¹, Watanabe K¹, Shimada A (1)Koshien Univ, 2)Research Fellow of the Japan Society for Promotion of Science, 3)Nagoya Univ, 4)Allergan Inc., USA) : Immunohistochemical demonstration of increased prostaglandin F_{2a} levels in the rat hippocampus following kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 218 : 295-304, 2012.

Chiba Y, Takei S, Kawamura N, Kawaguchi Y, Sasaki K¹, Hasegawa-Ishii S, Furukawa A, Hosokawa M, Shimada A (1)Kyushu Univ) : Immunohistochemical localization of aggresomal proteins in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38 : 559-571, 2012.

Sakura M^{1,2}, Chiba Y, Kamiya E¹, Furukawa A³, Kawamura N, Niwa M¹, Takeuchi M², Hosokawa M (1)Hoyu Co., Ltd, 2)Kyoto Sangyo Univ, 3)Suzuka Univ of Medical Sci) : Spontaneous occurrence of photoaging-like phenotypes in the dorsal skin of old SAMP1 mice, an oxidative stress model. *Exp Dermatol* 22 : 62-64, 2013.

河村則子, 千葉陽一, 佐倉正明¹, 細川昌則 (1ホーユー) : アミロイドのコンゴレッド染色標本観察における封入剤の影響. *実験病理組織技術研究会誌* 21 : 65-73, 2012.

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）

2012.4.1~2013.3.31.

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）

2012.4.1~2013.3.31.

細川昌則：あいちシルバーカレッジ講師（愛知県福祉協議会）

2012.4.1.~2013.3.31.

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）

2012.12.3~2012.12.19.

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遺伝子を同定し、病態と発症機序を解明するために、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がある疾患を同定するために、昨年引き続き、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) 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15株で、本年度までに合計120株となった。その中の12症例のリンパ芽球の単極性染色体整列を解析したが、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4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。

疾患モデルマウスを用いた研究では、当部門で出生直後より著明な脳萎縮と基底核の異常が見られる家族性疾患より同定した、*SLC19A3*のミスセンス変異を導入したホモのノックインマウス、ヘテロノックインマウスと野生型（WT）マウスを通常のCE-2とビタミンB1量を減少した食餌で飼育し生存期間を解析した。その結果、ホモのノックインマウスはビタミンB1量を減少した食餌では短命であり、WTマウスに比べてビタミンB1に感受性が高いことが明らかになった。

疾患の遺伝子解析では、コロニー中央病院で加療・療育している患者を中心に、重度精神遅滞が見られる症例の病因遺伝子の同定と機能解析を行っている。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*とPRPP合成

酵素の遺伝子*PRPS1*の変異解析を行った。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、ヒルシュスプルン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*ZEB2*の遺伝子解析を昨年に引き続いて行った。さらに、2) 未知の発達異常の病因解明では、a) 当部門が病因遺伝子を明らかにしたBRESEK/BRESHECK症候群の病態解明を目指した研究に着手した。b) 運動ニューロン疾患症状を呈する成人型Sandhoff病の生化学的解析を行い、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を目指して、症例の全エキソーム解析を行った。d) 副甲状腺機能低下症を伴ったミトコンドリア三頭酵素欠損症の遺伝学的、生化学的解析を行い、学術誌に投稿した。e) 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を同定した。f) 家族性のXq28重複症候群の断点部位を決定し、重複の分子機構を明らかにした。g) *ZEB2*タンパク質のC末端部に変異を持つモワット・ウィルソン症候群の病態解明に着手した。h) モワット・ウィルソン症候群の治療法の開発を目指して、Zeb2-GFPレポーターノックインマウスの初代培養海馬神経細胞を用いた研究を開始した。

今年度は、武田科学振興財団研究助成金（1件）、文部科学省科学研究費補助金：基盤研究（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、石原尚子²、熊谷俊幸³、若松延昭

我々は昨年度までに、頭囲が-3SD以下の原因不明の小頭症8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、染色体の異数性が見られる細胞の割合を算出した。その結果、4症例で染色体数が46本より増減する細胞の比率が健常者（ $6.3 \pm 1.0\%$ ）の約2倍に増加していることを確認した。また、症例のリンパ芽球に対し、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、昨年度までに8症例全ての解析を終了し、いずれも凝縮異常が見られる細胞の比率は6.5~12.9%と診断基準（29~36%）を大きく下回ったことから、8症例とも原発性小頭症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。そこで、中心体の成熟に関与するAurora Aタンパク質に着目し、異数性が見られる4症例のリンパ芽球に対し、抗Aurora A抗体、抗 γ -tubulin抗体を用いた免疫染色を行った。その結果、4症例とも中心体でのAurora Aタンパク質の分布や中心体の個数に、健常者との有意差が認められなかった。以上より、異数性が見られる4症例では、中心体に関与するタンパク質の異常が病因である可能性が低いと考えられた。

¹中央病院、²名古屋大・医、³こばと学園

家族性のXq28重複症候群の重複機構の解明

福士大輔、山田憲一郎、木村礼子、熊谷俊幸¹、若松延昭

易感染性が見られ青年期までに死亡するXq28重複症例について、これまでにLICAMからEMDまでの約0.5Mbの断片が重複していることを明らかにしたが、そのメカニズムについては不明であった。そこで、重複する2つの断片の染色体上での配置について、患者のリンパ芽球由来の間期核を用いた解析を行った。断片内の5'側に局在するBACクローンと3'側に局在するTKTL1のゲノムDNAを用いたFISH解析より、重複する2つの断片は順向きに縦列配置していることが明らかになった。次に、重複領域の両末端および両断片の接合部の塩基配列を決定した。その結果、断片は約488kbであり、重複領域の両末端の塩基配列に異常は認められず、断片接合部ではEMD側に32bpの欠失が見られ、さらに2bpのmicrohomologyが2箇所見られた。断片接合部の塩基配列は、患者やその母、祖母の3世代で安定して保存されていた。以上より、本疾患の重複はFoSTeS (fork stalling and template switching)あるいはBIR (break induces replication)で形成されたと考えられた。

¹こばと学園

染色体の構造異常が見られる重度知的障害の病因解明

福士大輔、木村礼子、水野誠司¹、若松延昭

知的障害には様々な合併症が見られる。しかし、症候群などの共通する所見がない場合は、個々の症例から病因遺伝子を同定することは困難である。我々は、染色体の構造異常である、逆位や*de novo*の均衡型相互転座を伴う重度知的障害の3症例について病因遺伝子の同定を目指しており、今年度はその1例目の解析を行った。

症例は5歳女性で、重度知的障害や低身長(成長障害)を主訴とする。Gバンド解析より、5番染色体短腕に腕内逆位inv(5)(p13.1.15.1)が見られ、父親にも類似の逆位

が認められた。従って、病因解明には、最初に症例の逆位の断点を同定し、父親と比較することが必要である。そこで患者のリンパ芽球から得られた染色体標本に対し、断点候補領域に局在するBACクローンや遺伝子のゲノムDNAを用いてFISHを行い、断点部位の絞り込みを行った。その結果、13.1側の断点部位を約2.4Mbの領域に、15.1側の断点部位を約0.8Mbの領域に絞り込んだ。13.1側の領域には、GHR (growth hormone receptor)などの15個の遺伝子が局在することが明らかになった。本解析により、父子間で同じ染色体の構造異常が見られる場合は、症例に生じた新たな点突然変異が症状に関連すると示唆される。

¹中央病院

単極性染色体整列検索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 (7)

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。そこで我々は患者の培養リンパ芽球に対し、中心体の分離を阻害するモナストールを用いた単極性染色体整列検索法を行っている。これにより正常なリンパ芽球では、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15症例(健常者3症例を含む)について、リンパ芽球の細胞株を樹立した。そのうち12症例について染色体の整列異常の解析を行った。健常者で整列異常が見られる細胞の割合は11.0 \pm 2.3%である。一方、12症例についてそれぞれ200細胞以上解析した結果、30%以上の整列異常を呈する疾患は同定できなかった。今後も、コントロール細胞の2倍程度の異常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

モワット・ウィルソン症候群の治療法の開発にむけて

福原弥生、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭

モワット・ウィルソン症候群(MWS)は重度知的障害、特徴的な顔貌と小頭症を3主徴とする常染色体優性遺伝の疾患であり、第2番染色体長腕に位置するZEB2 (SIPI) 遺

伝子のハプロ不全により発症する。本研究では、Zeb2-GFP レポーターノックインマウスの初代培養海馬神経細胞を用いたケミカルセレクションを行い、Zeb2の発現量を増加させる化合物の網羅的検索を行う。MWS患者の片方のアレルにある正常のZEB2発現量を増加させる化合物を同定できれば、同化合物の投与により重度知的障害の改善が期待される。本年度は、ケミカルセレクションを行う際の蛍光測定条件を確立するため、測定に用いる細胞数と蛍光強度との相関性を検討した。初めにZeb2-GFP cDNAを導入したHEK293細胞を用いて細胞数と蛍光強度の相関性を検討したところ、細胞数増加に伴い蛍光強度が直線性に増加し、蛍光測定の感度と測定可能範囲が明らかとなった。次にZeb2-GFPヘテロマウス胎仔 (E17.5) から単離した初代培養海馬神経細胞を用いて、同様の解析を行った。細胞は96 well plateで培養し、マイクロプレートリーダーを用いて蛍光強度を測定した。その結果、生細胞の状態では、培養液をPBSに置換して測定を行っても野生型胎仔と比較して蛍光強度の差は見られなかった。そこで、細胞を固定した後、抗GFP抗体で染色して蛍光強度の増強を行ったところ、野生型胎仔と比較して細胞数増加 (1×10^4 – 1×10^6 cells/well) に伴い蛍光強度が増加する傾向が見られた。しかし、本研究で用いた細胞数では野生型胎仔 (コントロール) との蛍光強度の差が小さく、1 well当たり 1×10^5 個以上の細胞数が必要になった。従って、蛍光強度を増加する目的で、ホモマウス同士の交配により得られるホモマウスの胎仔海馬を用いた研究の必要性が示唆された。本研究は文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 (スタートアップ)) の援助を受けた。

モワット・ウィルソン症候群の新規フレームシフト型変異症例の病態解明

福原弥生、山田憲一郎、山田裕一、岡本伸彦¹、若松延昭

当部門では、国内の多くの病院からの依頼を受け、モワット・ウィルソン症候群 (MWS) の変異解析を行っている。これまでに、同定された遺伝子変異は全て、染色体の欠失あるいは、C末のZinc finger domain (Zn-C) (1001-1076番目) よりも上流で翻訳が停止する機能喪失型変異であった。しかし今回、3608番目の塩基から5'-CAGAC-3' 5塩基が欠失し、1203番目のコドンからフレームシフトが起こっている症例が見つかった (1203fsl233X)。本変異では、正常では1215番目にある翻訳停止コドンを通り、1233番目が翻訳停止コドンとなる。Zn-CよりもC末での変異であり、既知の機能ドメインをすべて有すると考えられることから、変異ZEB2タンパク質の性状に

興味を持たれた。そこで、N末端にFLAGタグを付加した野生型ZEB2と本変異を持つZEB2をHEK293細胞で発現させ、抗FLAG抗体を用いたウェスタンブロット解析を行った結果、変異ZEB2は野生型ZEB2と比較して発現量が著明に低下していることが明らかとなった。次にZEB2の機能である転写調節活性を検討した。ZEB2により転写調節を受けているE-cadherinプロモーターの下流にLuciferaseを接続したベクターをZEB2発現ベクターと同時にHEK293細胞に導入し、Luciferase活性を測定した。野生型ZEB2は、ベクターのみを導入したコントロールと比較して、約2.5倍の転写活性が見られたが、変異ZEB2はコントロールとほぼ同様であった。以上より、本症例で同定された変異ZEB2はZn-Cまでの機能ドメインを有するが、C末のフレームシフトにより不安定であり、なおかつ転写調節活性も低下し、他のMWS症例と同様に機能喪失型の変異であることが明らかとなった。

¹大阪府立母子保健総合医療センター

海馬初代培養神経細胞を用いたMBTPS2変異により発症する重度知的障害の病態解明

山田憲一郎、福原弥生、中西圭子¹、山田裕一、若松延昭

我々は、重度精神運動発達遅滞に巨大結腸症、魚鱗癬様皮膚症状、頭部脱毛と脳・頭部・脊椎・腎の形成異常を伴うBRESEK/BRESHECK症候群の症例が、IFAP症候群の病因遺伝子であるMBTPS2遺伝子のミスセンス変異 (c.1286 G>A, [p.Arg429His]) により発症することを明らかにしている。本年度は、本症例に見られる知的障害の病態を明らかにする目的で、マウス胎児脳から得られる海馬初代培養神経細胞 (以下、培養神経細胞) を用いて、以下の解析を行った。Mbtps2をノックダウンするsiRNAとGFPを共発現するベクターを培養神経細胞に導入し、免疫染色法によりGFP陽性の細胞を解析した。その結果、Mbtps2をノックダウンした細胞では、GFPが神経細胞内にdot状に分布する細胞の割合がコントロールのベクターを導入した細胞の約2.5倍に増加していた。MBTPS2は、ERストレスのシグナル伝達を仲介し、ERストレスの解消に寄与していることから、GFPがdot状に分布する細胞はGFPが変性タンパク質として蓄積しており、アポトーシスの過程にあると考えられた。そこで、同細胞をアポトーシスのマーカーである活性化型Caspase-3抗体で染色すると、GFPがdot状に分布する細胞の大部分に活性化型Caspase-3の発現が見られた。以上より、変異によりMBTPS2の機能が低下している本症例では、胎内の脳形成期において、ERストレスによる神経細胞死が起きている可能性が示唆された。現在、ERストレスシグナル伝達経路の下流の転写因子であるATF6に注目し、Mbtps2をノックダウンした培養神経細胞

胞に神経細胞の核に移行する活性化型ATF6を共発現させて、本症例の治療を目指した解析を行っている。

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 周生期

末梢神経障害と副甲状腺機能低下症を伴ったミトコンドリア三頭酵素 (MTP) 欠損症

内木美紗子¹、越知信彦²、加藤有介³、Jamiyan Purevsuren⁴、山田憲一郎、原 紳也⁵、木村礼子、山田裕一、熊谷俊幸⁶、山口潤次⁴、若松延昭

乳児期より副甲状腺機能低下症が見られ、後に末梢神経障害と横紋筋融解症が出現した二卵性双生児例を経験した。連鎖解析で病因遺伝子座を決定後、β鎖をコードする*HADHB*に(c.1175C>T, [p.A392V])変異を同定した。生化学的解析では、2症例のLCKT活性は各々コントロールの14%と5%に低下し、免疫沈澱実験ではα鎖との8量体形成が著しく低下していた。β鎖の異常による副甲状腺機能低下症は、本症例以外ではN389D変異だけが報告されている。MTP蛋白質の構造解析では、N389とA392は共に活性中心の非常に近くに位置し、両変異はα鎖とβ鎖の会合ではなく、活性中心の構造に影響を与えたと考えられる。しかし、β鎖の変異の位置と副甲状腺機能低下症の関係は不明であり、今後の症例の蓄積が重要である。近年、MTP欠損症の治療法が開発されており、神経筋型 (neuromyopathic phenotype) は他の遺伝性末梢神経疾患との鑑別診断が重要である。

¹名古屋大・医・院、²第二青い鳥学園、³徳島文理大・健康科学研究、⁴島根大・医、⁵トヨタ記念病院、⁶こばと学園

新生児・乳児期に発症する良性的家族性けいれんの遺伝子解析

山田裕一、山田憲一郎、福士大輔、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(*SCN14*, *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。ごく最近になってIVS18+7A>Gが非常に稀な遺伝子多型(A:0.992, G:0.008)であるとの報告があり、遺伝子の欠失の可能性も視野に入れ、新たにアレイCGH分析を行ったが異常は認められなかった。また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って、他の原因変異を検索したが明確な結論は得られなかった。IVS18+7A>Gは遺伝子多型であったとしても、その確率は0.8%と非常に低く、疾患は良性で家系で罹患が確認されない例もあることから、疾患との関連が否定された訳ではない。現在、この塩基置換は新生児および乳児性けいれんの要因の一つであり、発症にはさらに何らかの要因が関与しているのではないかと考えている。

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、山農亜里佐、山田憲一郎、木村礼子、福士大輔、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。世界中で同定された*HPRT1*変異は500以上となったが、本年度も日本人4家系に変異を同定した。

Lesch-Nyhan症候群およびHPRT部分欠損症の6家系を分析し、原因となる4変異を同定した。Lesch-Nyhan症候群1例では第6エクソンG1塩基がTT2塩基に変わる新たなフレームシフト変異(456G>TT, 152fs154X)が同定された。この変異はこれまでに報告のない新たな変異であった。もう1例では第7イントロンの塩基GがTに変わる一塩基置換(532+5G>T)で、スプライシング異常が起き、第7エクソン47塩基をスキップする異常mRNAが認められ、フレームシフト(163fs166X)を生じることが明らかになっ

た。部分欠損2家系にはそれぞれミスセンス変異 (D20V, H60R) を同定したが、1家系では3兄弟がすべて変異 (D20V) を有していた。ミスセンス変異D20Vと、スプライシング異常のフレームシフト変異532+5G>Tは、欧米での報告があるが本邦初の変異であった。またH60Rは、過去に症状を示さないミスセンス変異として報告されていた。部分欠損疑似例2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の変異解析を進めたが、いずれの症例も変異は認められなかった。

本研究の一部は公益財団法人「痛風財団」の研究助成によった。

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、福原弥生、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、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離離などの特異的な顔貌に、ヒルシュスブルグ病、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 (SIPI 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。

本年度はRTTの典型例、疑似例合わせて10例を分析しRTT確定診断に寄与したが、1例に既知の遺伝子変異 (R294X) を認めたのみで、他の9例には変異がないことを確認した。ZEB2の変異解析は6例の遺伝子解析を行い、1例に既知の変異 (R695X)、2例に新変異 (Q271X, 3608del 5-bp) を同定し、1例に遺伝子の部分欠失を確認した。フレームシフト (1203fs1233X) を起こす5塩基欠失は、これまでにないC末での変異で臨床症状との関連に興味もたれた。

これまでにMECP2の変異解析は224例について行い、95例の変異を確認した。ZEB2では129例を解析して典型例75例に51の遺伝子変異を見だし、23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を解明するためには、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) 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

研究業績

著書・総説

Fukushi D, Mizuno S¹, Yamada K, Kimura R, Yamada Y, Kumagai T¹, Wakamatsu N (CtrlHosp) : Aneuploidy and intellectual disability. in Aneuploidy in Health and Disease, Storchova Zed, InTech-Open Access Publisher (Rijeka, Croatia), pp 107-122, 2012.

山田裕一 : PRPP合成酵素遺伝子PRPS1の遺伝子異常に起因する4つの症候群. 痛風と核酸代謝36 : 1-8, 2012.

山田裕一 : ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 「先天代謝異常症候群 (第2版) 一病因・病態研究. 診断治療の進歩一」(上), pp 573-583, 2012.

山田晴生¹, 山田裕一, 足立哲夫², 今井裕一¹ (愛知医大, ²岐阜薬大) : 塩酸ジラゼブの細胞周期・フリーラジカル産生に及ぼす影響. 腎とフリーラジカル第11集 (東京医学社), pp 127-133, 2013.

山田晴生¹, 足立哲夫², 山田裕一, 三浦直人¹, 今井裕一¹ (愛知医大, ²岐阜薬大) : ピタバスタチンによるlow density lipoprotein (LDL) 結合serum amyloid A (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第11集 (東京医学社), pp 170-175, 2013.

山田裕一 : HPRT欠損症 (Lesch-Nyhan症候群). 先天代謝異常ハンドブック (中山書店), II各論, 12章プリン・ピリミジン代謝異常, 遠藤文雄 編, pp 282-283, 2013.

山田裕一 : HGPRTaseの遺伝子異常と女兒例の発見. 特集「日本が貢献した世界的新知見」, 高尿酸血症と痛風 21(1) : 27-32, 2013.

原著論文

Yamada K, Takado Y¹, Kato YS², Yamada Y, Ishiguro H¹, Wakamatsu N (Akita Red Cross Hosp, ²Tokushima Bunri Univ) : Characterization of the mutant β -subunit of β -hexosaminidase for dimer formation responsible for the adult form of Sandhoff disease with the motor neuron disease phenotype. *JBiochem* 153 : 111-119, 2013.

その他の印刷物

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 (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ピロリン酸の定量法の開発. 痛風と核酸代謝36: 41, 2012.

山田裕一, 若松延昭: 遺伝病診療: HPRT欠損症診断. 「核酸代謝の研究はいかに生命科学の発展に寄与したか」. 痛風と核酸代謝36: 134, 2013.

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23年度研究助成に対する概要報告書 27: 8, 2013.

学会発表

井上佳世¹, 三島裕子¹, 大町和美¹, 山本悠斗¹, 若松延昭, 岡本伸彦¹ (大阪府立母子保健総合医療センター): Mowat-Wilson症候群の遺伝カウンセリング症例報告. 日本遺伝カウンセリング学会 (松本) 2012.6.9.

Mizuno S¹, Naiki M², Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M³, Okamoto N⁴, Makita Y⁵, Seishima M⁶, Wakamatsu N (1Ctrl Hosp, 2Nagoya Univ Sch Med, 3Jpn Red Cross Nagoya Daiichi Hosp, 4Osaka Med Ctr Res Inst Maternal Child Health, 5Asahikawa Med Univ, 6Gifu Univ Sch Med) BRESEK/BRESHECK syndrome and IFAP syndrome are allelic disorder caused by mutation in *MBTPS2*. European Human Genetics Conference 2012 (Nürnberg, Germany) 2012.6.24.

福士大輔, 木村礼子, 山田憲一郎, 福原弥生, 内木美紗子¹, 石原尚子¹, 水野誠司², 熊谷俊幸³, 山田裕一, 若松延昭 (1名古屋大, 2中央病院, 3こぼと学園): 異数性が見られる未知の知的障害の細胞遺伝学的解析. (財)染色体学会 (旭川) 2012.10.6.

山田晴生¹, 足立哲夫², 山田裕一, 今井裕一¹ (1愛知医科大学, 2岐阜薬科大): 腎性貧血にエポエチンβ-エポエチンκの切り替えに伴う炎症指標の推移. 腎とフリーラジカル研究会 (東京) 2012.10.6.

山田裕一, 山田憲一郎, 福原弥生, 木村礼子, 福士大輔, 水野誠司¹, 黒澤健司², 岡本伸彦³, 若松延昭 (1中央病院, 2神奈川県立こども医療センター, 3大阪府立母子保健総合医療センター): Mowat-Wilson症候群の原因となる新たなZEB2遺伝子変異. 日本人類遺伝学会 (東京) 2012.10.26.

Yamada Y, Yamada K, Fukushi D, Miura K¹, Nomura N, Yamano A, Kumagai T², Wakamatsu N (1Nagoya Univ Sch Med, 2Ctrl Hosp): Molecular analysis of benign familial neonatal-infantile convulsion in a Japanese family. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (San Francisco, USA) 2012.11.9.

山田裕一, 山田憲一郎, 福原弥生, 木村礼子, 福士大輔, 水野誠司¹, 黒澤健司², 岡本伸彦³, 若松延昭 (1中央病院, 2神奈川県立こども医療センター, 3大阪府立母

子保健総合医療センター): Mowat-Wilson症候群の原因となる新たなZEB2遺伝子変異. 日本生化学会大会 (福岡) 2012.12.16.

山田憲一郎, 福原弥生, 水野誠司¹, 内木美紗子², 木村礼子, 山田裕一, 中西圭子, 若松延昭 (1中央病院, 2名古屋大): BRESEK/BRESHECK症候群の原因遺伝子 (*MBTPS2*) の脳発達における機能解析. 日本生化学会大会 (福岡) 2012.12.16.

内木美紗子¹, 越知信彦², 加藤有介³, Jamiyan Purevsuren⁴, 山田憲一郎, 原 紳也⁵, 木村礼子, 山田裕一, 熊谷俊幸⁶, 山口清次⁴, 若松延昭⁵ (1名古屋大, 2第二青い鳥学園, 3徳島文理大, 4島根大, 5トヨタ記念病院, 6こぼと学園) 末梢神経障害と副甲状腺機能低下症を伴ったミトコンドリア三頭酵素 (MTP) 欠損症. 東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2013.2.12.

山田裕一, 若松延昭: HPRT欠損症の原因となる新たなHPRT1遺伝子変異. 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2013.2.15.

松田安史¹, 岸 慎治¹, 山内高弘¹, 吉田 明¹, 上田孝典¹, 山田裕一, 三澤美和², 江川克哉², 中村真希子³, 市田公美³ (1福井大, 2長浜赤十字病院, 3東京薬大): 若年発症の高尿酸血症・痛風により判明したLesch-Nyhan-variantの一家系症例. 日本痛風・核酸代謝学会 (東京) 2013.2.15.

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)

2012.4.1.~2013.3.31.

海外活動

山田裕一: 米国人類遺伝学会第62回年會に出席, 研究発表 (米国)

2012.11.7.~2012.11.11.

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体の先天奇形を引き起こすのみでなく、出生後に頭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、非ヒストン脱アセチル化酵素の脳機能・神経発達における役割の解明を目指した研究、発達障害での神経細胞異常を明らかにするために幹細胞の作製、保存とこれを神経細胞に分化させる研究を進めている。

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、その病態は未知の部分が多く、中間表現型としての脳や神経細胞の形態学的、機能的変化もほとんどわかっていない。一方で臨床遺伝学的解析から自閉症の染色体異常や原因遺伝子、感受性遺伝子の候補が多数報告されており、原因に関する情報は増加の一途をたどっている。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、その遺伝子発現解析からニューロリギン4蛋白が特に社会性を発揮するために重要な脳部位で働いていることを示唆する結果が得られた。またそのエピジェネティック発現制御で自閉症状を呈するRett症候群の原因遺伝子MECP2の産物が働いていることが明らかになり、自閉症状を引き起こす分子異常のクロストークが示唆された。これらニューロリギン4の発現解析は深田、中山が、ニューロリギン4X転写制御は飯尾が主に解析を進めた。

さらに今年度は、自閉症者から抜歯後の歯髄を提供頂き、複数の歯髄幹細胞クローン作製を行った。この歯髄幹細胞を用いて（1）直接神経細胞に分化誘導し、自閉症での神経細胞の変化を解析する（2）リプログラミング因子の導入によりiPS細胞を作製し、これから神経細胞に分化誘導して解析する、という二つの研究へと展開して行く。非自閉の方から提供頂いたコントロールと併せ、歯髄幹細胞クローンの作製と神経細胞への直接誘導は深田が、iPS細胞作製は1月に着任した松木が主に進めたが、部門の中心的な仕事として全員が関与している。

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蛋白の可逆的アセチル化制御が主要な機能と考えられ、特に神経系で重要な役割を担うことが示唆されている。本年度も引き続きHDAC6ノックアウトマウスの行動異常のメカニズムの解析を深田が、脳内でのHDAC6の標的（基質）の探索を川口が進めた。

本年度は長年当部門の研究に参加してきた花井（研究企画調整科）が在任中に亡くなるという悲しい出来事を経験した。かねてより病氣療養中であったが、闘病空しく亡くなった花井助手の冥福を祈るとともにご家族への哀悼の意をここに記しておきたい。一方で年度当初から飯尾が、1月から松木が着任し、上記の如く研究を進行させている。実験遂行にあたっては、昨年度退職した青木英子さんと、引き続き竹島京子さんに実験補助業務をお願いした。

今年度の研究資金として日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究C3件の研究助成と民間資金の助成を受けて研究を進めた。

自閉症原因遺伝子ニューロリギン4X 遺伝子発現解析

中山敦雄、深田齊秀、青木英子

稀な家族性自閉症の原因遺伝子であるNLGN4X遺伝子がコードするニューロリギン4の発現について、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行い、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。今年度は自閉症者の身体的中間表現型との関連に着目し脳以外での組織分布解析をさらに進めた。その結果、消化管、肺、腎臓等の外分泌腺細胞に少数のニューロリギン4陽性細胞が観察された。また甲状腺を除く内分泌系細胞、すなわち下垂体、膵ランゲルハンス島、副腎髄質細胞に陽性細胞が観察された。特にランゲルハンス島ではその辺縁部の細胞にニューロリギン4の顕著な発現が見られ、その分布からグルカゴン陽性細胞（α細胞）の可能性が示唆された。このためミラー切片によりグルカゴン、インスリンとニューロリギン4の共局在の有無を検討したところ、ニューロリギン4陽性細胞の一部はグルカゴンを産生していることが示された。一方、インスリンを産生している細胞はほとんど見られなかった。ニューロリギン2はインスリン陽性細胞に発現し、その分泌に関与していることが報告されており、グルカゴン分泌でニューロリギン4が同様の機能を有していることが推測された。

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

飯尾明生、青木英子、中山敦雄

自閉症原因遺伝子ニューロリギン4X (NLGN4X) は、抑制性シナプス後膜に存在し、シナプス形成に関与していると考えられている。ニューロリギンの発現とその機能は、興奮性・抑制性シナプスのバランスを保つことに重要で、自閉症では、このバランスの崩れが発症につながると考えられている。そこで、NLGN4Xの発現がどのようなメカニズムで調節されているのか明らかにすることを目的とし、転写及び転写後レベルでの発現調節機構について解析した。エキソン1Aの5'近傍に存在する主要プロモーターに対して、1Aから3'側に存在するCpGプロモーターが成人脳では優位に働き、メチル化で活性を失うこと、活性化には、DNAの脱メチル化だけではなくヒストンのアセチル化が必要なこと、転写因子Sp1により発現調節されていること、低酸素やカニン酸刺激反応性であることがわかった。一方、mRNAの3'非翻訳領域に、自閉症で発現が亢進しているmicroRNA-23a (miR-23a) の結合部位を見出し、miR-23aにより翻訳が抑制されること、5'非翻訳領域にIRES様構造をもち、キャップ非依存的に翻訳が調節されることがわかった。

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、深田齊秀、竹島京子

我々は脳の発達段階に多く発現するHDAC6 (ヒストン脱アセチル化酵素6) が脳機能にどのように関わっているかを明らかにするため、HDAC6ノックアウトマウスを用いて研究を進めてきた。その結果、HDAC6の活性消失はマウスに抗うつ様行動 (あたかも抗うつ薬を投与されたかの行動) を引き起こすことを明らかにした (Fukada, et al, PLOS ONE, 2012)。このことはHDAC6が関わるタンパク質の脱アセチル化反応は情動を司る神経機能の発揮と深く関連することを意味している。そこで我々は脳内でHDAC6が最も多く発現しているセロトニン神経細胞に着目して細胞機能の異常を調べたところ、この神経細胞では他の部位の神経細胞と比べて細胞内にピルビン酸が蓄積している結果を得た。このことはHDAC6欠損によりセロトニン神経細胞ではミトコンドリアのエネルギー代謝に異常を来していることを意味する。続いて我々はその分子メカニズムを探るためにピルビン酸代謝に関わるピルビン酸脱水素酵素複合体タンパク質に焦点を当てて調べたところ、HDAC6欠損や活性消失ではそれらタンパク質分子の発現量や分子間相互作用には異常は見られ

なかったことから、ピルビン酸の蓄積はピルビン酸脱水素酵素複合体の量的異常に起因するものではなく、むしろ質的異常 (活性化等) の可能性が考えられた。

以上の結果から、HDAC6活性消失によるマウス抗うつ様行動異常は縫線核セロトニン神経細胞のエネルギー代謝不全が原因の一つと考えられた。

発達障害者の神経細胞解析方法の開発・研究

深田齊秀、松木亨、飯尾明生、中山敦雄

発達障がい児 (者) の医療、療育の充実には、病態理解を深めることが必要です。当研究所で重点的に研究が進められている自閉症では、発生期の脳に何らかの異常が生じていると考えられます。しかしながら研究の対象となる脳については、それを構成する神経細胞を非侵襲的に患者から入手することは不可能です。このため、患者の神経細胞でどのような異常が生じているかについてはほとんど分かっていません。

近年、皮膚などの細胞から、体を構成するすべての細胞に分化可能な人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を誘導する方法が確立されました。数は少ないものの、iPS細胞から機能的な神経細胞を誘導した事例も報告されています。

当部門では、iPS細胞を誘導する元になる細胞として、抜歯後の知歯 (親知らず) 等から採取可能な歯髄幹細胞に注目し、現在自閉症患者からの採取、培養、保存を進めています。今年度は、自閉症患者5例、健常者コントロール15例から歯髄幹細胞を得ました。今後は、歯髄幹細胞からiPS細胞の樹立を順次行い、研究者へ細胞を提供できる環境を整備していく予定です。また患者由来歯髄幹細胞、iPS細胞から神経細胞への分化誘導を行い、解析を進めることで、細胞レベルの病態解明を目指します。

研究業績

原著論文

- lio A, Ohguchi K¹, Iinuma M², Nozawa Y³, Ito M⁴ (¹Sugiyama Jogakuen Univ, ²Gifu Pharm Univ, ³Tokai Gakuin Univ, ⁴Tokyo Metro Inst Gerontol) : Hesperetin upregulates ABCA1 expression and promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages. *J Nat Prod* 75 : 563-566, 2012.
- lio A, Ito M¹, Itoh T², Terazawa R³, Fujita Y⁴, Nozawa Y⁵, Ohsawa I⁴, Ohno K¹, Ito M⁴ (¹Nagoya Univ, ²Kinki Univ, ³Gifu Univ, ⁴Tokyo Metro Inst Gerontol, ⁵Tokai Gakuin Univ) : Molecular hydrogen attenuates fatty acid uptake

and lipid accumulation through downregulating CD36
expression in HepG2 cells. *Med Gas Res* 3 : 6, 2013.

教育活動

川口禎晴：遺伝子操作論（中部大学） 2012.7.5.

川口禎晴：遺伝実験動物学（中部大学） 2012.12.17.

中山敦雄：神経生化学（名古屋大学大学院医学系研究科）
2012.4.13.～2013.3.31.

中山敦雄：病理学（名古屋大学医学部）
2012.4.13.～2012.9.30.

4. 周生期学部

研究の概況

東 雄二郎

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

最近、*zfhx1*転写制御因子ファミリーの一つである δ EF1が、低酸素虚血性脳症（HIE）における細胞死に対して細胞保護的な機能を果たしているという知見が得られた。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。

周生期学部では、新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）などの周生期脳障害に対する新規治療法の開発をめざした研究も進めている。近年、iPS細胞や組織特異的な幹細胞を用いた再生医療は様々な分野で期待されているが、HIEに対しても臍帯血幹細胞等を用いた研究が始まっている。新生児にとっても最も安全な幹細胞源である臍帯血を血

流内に移植することで、脳損傷あるいはそれに由来する四肢麻痺が軽減される例が報告され始めているが、その効果については未だ検討の余地が残るところである。当部門では、より現実的な臨床応用である臍帯血幹細胞移植がHIEに対して有用であるのかを、ラットモデルを用いてその組織学的且つ行動学的な評価に改善がみられるかどうか検討を行っている。臍帯血細胞によって改善が確実に観察されるようであれば、臨床応用の価値は極めて高い。またその作用メカニズムは未知な部分が多く生物学的に大変興味深い。

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。

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。

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、松井ふみ子、高木 豪、西崎有利子、時田鏡人、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 δ EF1ノックアウトマウスの胎生後期大脳皮質ニューロンは、野生型と比較し細胞死を引き起こしやすいことが報告されている。また、新生仔7日齢ラットの脳では、低酸素虚血処理約90分後から δ EF1の発現が上昇し、 δ EF1は低酸素虚血による細胞死から神経細胞を保護するシグナルを誘発していることが示唆されている。

本研究では、*in vivo*でのHIEに δ EF1が実際に関与しているのかを、遺伝子改変マウスを用いて解析する。 δ EF1ノックアウトマウスは生後死亡してしまうため、新生仔における機能の解析は不可能である。そこで本研究では、低酸素性虚血性脳症を始め、周生期から成体において特に中枢神経系における δ EF1機能を知るべく、同時期中枢神経系における詳細な発現パターンの解析、および δ EF1コンディショナルノックアウトマウスを作製し解析を行うことで、その機能解明に迫ることを計画している。昨年度、 δ EF1のコンディショナルノックアウトマウスの作製に必要な δ EF1 flox (ex6) マウス(第6エクソンをloxP配列で挟んだ形をしたアレルを有するマウス。Creの存在で第6エクソンを欠失させることが可能)を樹立することに成功した。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を発現するnestin プロモーター依存的に誘導できるnestin-creERT2と交配し、生後も生存可能であるか、検討中である。生存可能ということが判明すれば、これらの個体を用いて、低酸素性虚血性脳症に対する影響を観察する予定である。

下垂体形成における δ EF1の機能解析

東雄二郎、松井心み子、高木 豪、西崎有利子、
時田義人、中西圭子

脳下垂体は、脊椎動物においては個体の発育に必要な成長ホルモンを始め、成体機能の調節やその恒常性を担う各種ホルモンを産生する最も重要な内分泌腺である。脳下垂体は、神経下垂体 neurohypophysis と腺下垂体 adenohypophysis とからなり、マウスにおいては、腺下垂体は初期胚における咽頭後部口蓋上皮の外胚葉性突起(ラトケ嚢: Rathke's pouch) から、また神経下垂体は間脳神経上皮細胞から由来し、それぞれ、下垂体前葉、中葉(中間部)を腺下垂体が、後葉を神経下垂体が形成する。現在までに、様々の因子が下垂体の形成に必須であることが明らかとなっているが、下垂体後葉の形成に必須である因子はそれほど多くはない。筆者らは、 δ EF1が下垂体の特にその後葉の形成過程において重要な役割を担って

いることを、 δ EF1ノックアウトマウスを用いた解析から明らかにしてきた。本年度は、発生過程のどの時期から下垂体形成過程に異常が観察されるか、胎生12、14、16日の胎仔を用いて解析を行った。その結果、胎生12日におけるラトケ嚢と漏斗(各々、下垂体前中葉と後葉の原基)の各組織はほぼ正常に形成されるが、その後、下垂体後葉を構成するpituicyteの増殖が正常に起こらないと考えられ、すでに胎生14日で野生型と比較して明らかな低形成が観察された。今後は下垂体後葉形成過程におけるpituicyteの増殖能の検討や、 δ EF1タンパクの発現と関連する分子マーカー等を含めた詳細な解析を行う必要がある。

モワット・ウィルソン症候群の原因遺伝子SIP1の発現と機能解析

西崎有利子、松井心み子、東雄二郎

モワット・ウィルソン症候群(MWS)の原因遺伝子であるSIP1は、TGF-betaスーパーファミリーのシグナル伝達を担うSmadと相互作用し、下流の遺伝子発現を調節する転写因子である。今年度は、(1)MWS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細胞の特定と機能解析を行った。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、抗GFP抗体により発現を検出した。小脳では、分子層と顆粒層の境界に、SIP1発現細胞が観察され、それらは、Sox2を発現し神経突起を顆粒層側に伸ばすパーグマンガリア細胞であることが明らかになった。また、大脳皮質においては、分裂後の細胞でSIP1の発現が見られた。特に、第5層のSIP1発現細胞は、Ctip2を発現する皮質脊髄運動神経と相補的な発現を示し、脊髄以外の投射先をもつと示唆された。さらに、睡眠、情動、痛覚、学習等の機能に関与している脳幹部縫線核のセロトニン神経においてもSIP1が発現しており、これらとMWSの症状との関連について明らかにするための機能解析を行っている。(2)SIP1ノックアウトマウス(SIP1^{-/-})は、初期胚で神経管閉鎖不全となる。そこで、SIP1^{-/-}を二分脊椎症のモデル動物として解析し、その治療や予防に貢献することを目指している。SIP1^{-/-}胚では、神経管の閉鎖が起こるべき背側領域で、BMPシグナルが正常に入力されていないこと、及び、神経管の閉鎖腔側の極性が正常に形成されず、アクチン-ミオシンによる細胞収縮が障害されていることが明らかになった。

モワット・ウィルソン症候群の病態理解に向けたモデルマウスの開発

高木 豪、東雄二郎

先天性発達障害のモワット・ウィルソン症候群 (MWS) はSIP1遺伝子の突然変異により生じる。MWSの病態を分子レベルで理解し、その治療法を考える上で、ヒトの病態と同様の症状を示すモデルマウスの確立が望まれる。昨年より、MWSのモデルマウスの候補として、Cre-LoxPの系を用いて*de novo*型のSIP1変異マウスを作製し、その有用性を検討している。昨年度にCAG-Creを用いてSIP1変異マウスを作製したが、その後の解析中に我々の用いていたCAG-Creマウス自体において低頻度ながら歯の過形成が観察された。そのため、このシステムの利用は必ずしも適切ではないことが分かった。そこで本年度はヒトMWSで実際の突然変異が生じるステージに相当する精子の段階で特異的に遺伝子変異を誘導できるProtamine-Creマウスを用いてSIP1変異マウスを作製した。その結果、この変異マウスにおいて、ヒトMWSでも見られるような頭部骨格形成の変化が観察された。また低頻度であるが、ヒトMWSと同様なシビアな脳梁欠損が観察された。さらに脳梁形成異常を分子レベルで調べるために、脳梁が完成する1日前の16.5日胚において、脳梁形成に必須な分子L1camをマーカーとしてaxonの伸長のパターンを調べたところ、著しい異常が観察された。このような結果は、ヒトMWSの病態形成の理解に向けた今後の研究の礎となると思われる。

新生児脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞療法

中西圭子、伊藤美香¹、佐藤駿朗¹、東雄二郎

新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) は、生産児1000人のうち1.5人が罹患し、脳性麻痺の主な原因のひとつである。HIEに対する治療として脳低温療法の効果が報告され、臨床でも行われるようになってきているが、重症例に対する効果は乏しく新規治療法の開発が切望されている。近年、幹細胞を用いた再生医療は様々な分野で期待され、HIEに対してもヒト臍帯血幹細胞を用いた実験報告が散見されるが、その効果については未だ議論のあるところである。私たちは、新生児にとって最も安全で臨床に応用しやすい幹細胞源である臍帯血幹細胞が、HIEに対して有用であるかどうか、ラットモデルを用いて検討した。

胎生19日齢のGFPトランスジェニックラット胎仔より臍帯血を採取、有核細胞層を分離し、4種類の増殖因子存在下で培養増殖させた。生後7日齢のSDラットに右頸動脈結紮および低酸素負荷を行い (HIEモデル)、受傷3日

後に、増殖させた臍帯血有核細胞を腹腔内投与した。そして3週間後に行動学的・形態学的評価を行った。

増殖させた臍帯血有核細胞のうち、77%が幹細胞マーカーであるCD133陽性であった。細胞投与したHIEモデル群では対照群に比較し、脳の梗塞面積が減少し、運動機能は改善していたが、個体によるばらつきが大きかった。

以上の結果から、HIEモデルラットにおいて臍帯血幹細胞の投与が有用であることが示唆された。今後臨床に応用していくためには、個体差の原因や幹細胞による梗塞軽減機序を明らかにしていく必要がある。

¹名古屋大

Neuroglycan C プロテオグリカンの役割

山内 忍¹、時田鏡人

ニューログリカンC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。脳内のニューログリカンCの発現量が向精神薬の投与により変化することが国内外の研究グループから報告されている。これらの研究は、ニューログリカンCが薬物中毒の成立や神経疾患に関与する可能性を示唆している。また、実際にニューログリカンC遺伝子の変異と統合失調症との関連を示す遺伝学的な解析結果も報告されている。

我々は発達障害の原因の一端を明らかにする目的で、ニューログリカンCと結合する分子を探索し、すでに繊維芽細胞増殖因子ファミリーの一部とニューログリカンCが結合することをみいだしている。繊維芽細胞増殖因子ファミリーの中には、シナプス構造の形成に関与することが報告されていることから、繊維芽細胞増殖因子とニューログリカンCの結合性の変化がシナプス機能の低下に起因する各種神経疾患に関与する可能性が示唆される。

本年度は、ニューログリカンCと結合する繊維芽細胞増殖因子がシナプス形成に関与する可能性についてラット初代培養神経細胞を用いて検討し、繊維芽細胞増殖因子が特定のシナプスの形成を促進する可能性を見いだした。これらの結果は、NGCやFGFが神経疾患の発症に関与している可能性を示唆する。

¹獨協医大・医

口腔内疾患の遺伝学的解析

木村将士¹、山口聖士¹、柴田章夫¹、立松 忠¹、町田純一郎¹、下郷和雄¹、時田鏡人

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。

本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が変異を見出すことはできなかった。

また、平行して口腔粘膜の角化障害である家族性白色海綿状母斑の症例の遺伝子解析も行った。本症の原因遺伝子であるケラチン遺伝子keratin4とkeratin13の変異解析から、keratin4に3ヌクレオチドの欠失変異を見出した。さらに、この変異蛋白質を培養細胞に発現させ免疫細胞染色を行うことにより、変異ケラチン分子は細胞内で凝集することをみいだした。この結果から、この遺伝子変異はケラチン繊維の形成異常をもたらす遺伝的要因であることを確認した。

¹愛知学院大・歯

研究業績

著書・総説

Sato Y¹, Nakanishi K, Hattori R¹, Ichinohashi Y¹, Blomgren K², Oohira A¹, Hayakawa M¹ (¹Nagoya Univ Hosp, ²Univ Gothenburg) : Stem cell therapies CNS diseases -can they save babies with brain injuries? *No To Hattatsu* 43 : 201-205, 2011.

原著論文

Nakanishi K, Ito M¹, Sato Y¹, Oohira A¹ (JNagoya Univ Hosp) : A highly-sulfated chondroitin sulfate, CS-E, adsorbs specifically to neurons with nuclear condensation. *Neurosci Res* 74 : 223-9, 2012.

Suzuki K¹, Yokoyama C¹, Higashi Y, Daikoku T², Mizoguchi S¹, Saika S¹, Yamada G¹ (¹Wakayama Med Univ, ²Univ Cincinnati Coll Med) : Wakayama symposium : epithelial-mesenchymal interaction regulates tissue formation and characteristics : insights for corneal development. *Ocul Surf* 10 : 217-220, 2012.

McKinsey GL¹, Lindtner S¹, Trzcinski B², Visel A³, Pennacchio LA³, Huylebroeck D⁴, Higashi Y, Rubenstein JL¹ (¹Univ California, ²Univ Michigan Med, ³Lawrence Berkeley National Lab, ⁴Univ Leuven) : Dlx1&2-dependent expression of Zfhx1b (Sip1, Zeb2) regulates the fate switch between cortical and striatal interneurons. *Neuron* 77 : 83-98, 2013.

学会発表

中西圭子、伊藤美春¹、佐藤義朗¹、大平敦彦² (¹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. 日本神経科学大会 (名古屋) 2012.9.18.

一ノ橋祐子¹、佐藤義朗¹、齋藤明子¹、伊藤美春¹、渡辺貴美¹、早川昌弘¹、中西圭子、若槻明彦²、大平敦彦² (¹名古屋大、²愛知医大) : 新生仔ラットにおける低用量デキサメサゾンによる神経発達. 日本神経科学大会 (名古屋) 2012.9.19.

Aono S¹, Tokita Y, Matsui F, Yoneda M², Watanabe E¹ (¹基生研, ²愛知県立大学) : Repression of Hyperactivity by Methamphetamine in Mice Deficient Neuroglycan C, a Brain-Specific Chondroitin Sulfate Proteoglycan. 日本神経科学会 (名古屋) 2012.9.21.

Machida J¹, Nishiyama T², Kamamoto M¹, Yamaguchi S¹, Kimura M¹, Shibata A¹, Yamamoto K¹, Makino S¹, Miyachi H¹, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Nagoya City Univ) : Population based study of permanent teeth agenesis in Japanese schoolchildren. American Society of Human Genetics Meeting. (San Francisco, U.S.A.) 2012.11.7.

Kimura M¹, Nagao T¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Shibata A¹, Takeuchi G¹, Miyachi H¹, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ) : A recurrent mutation of keratin 4 gene causing white sponge nevus in a Japanese family. American Society of Human Genetics Meeting. (San Francisco, U.S.A.) 2012.11.8.

中西圭子、伊藤美春¹、佐藤義朗¹ (¹名古屋大) : 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞投与. 日本未熟児新生児学会・学術集会 (熊本) 2012.11.26.

服部哲夫¹、佐藤義朗¹、杉山裕一朗¹、伊藤美春¹、近藤大貴¹、齋藤明子¹、津田弘之¹、藤巻英彦¹、一ノ橋祐子¹、小谷友美¹、中西圭子、早川昌弘¹ (¹名古屋大) : 新生児低酸素性虚血性脳症に対するヒト臍帯血由来単核球を用いた幹細胞療法. 日本未熟児新生児学会・学術集会 (熊本) 2012.11.26.

東雄二郎、高木豪、西崎有利子、松井ふみ子、中西圭子、時田義人 : δ EF1/zeb1は下垂体形成に必須である. 日本分子生物学会 (福岡) 2012.12.11.

高木豪、東雄二郎 : *de novo*型Sip1ヘテロ変異マウスを用いたMowat-Wilson syndromeのモデル動物としての有用性の検討. 日本分子生物学会年会 (福岡) 2013.12.11.

山田憲一郎、福原弥生、水野誠司¹、内木美沙子²、木村礼子、山田裕一、中西圭子、若松延昭 (¹中央病院、²名古屋大) : BRESEK/BRESHECK症候群の病因遺伝子 (MBTPS2) の脳発達における機能解析. 日本生化学会 (福岡) 2012.12.15.

講演など

時田義人：硬組織の発生と先天性疾患（特別講演）愛知
学院大学歯学会（名古屋）2012.9.8.

東雄二郎：名古屋大学医学部グローバルCOE第38回プロ
グレスレポート会議（名古屋）2013.2.20.

教育活動

中西圭子：神経科学（名古屋市立大学医学部）
2012.4.1～2013.3.31.

時田義人：口腔外科学（愛知学院大学歯学部）
2012.4.1～2013.3.31

5. 神経制御学部

研究の概況

永田 浩一

神経制御学部は、知的障害や自閉症の病態形成メカニズムを分子レベルで明らかにし、神経機能の改善や発達障害の新規診断・治療法の確立に貢献する研究を遂行している。今年度は西村嘉晃研究員が同志社大学助教として転出した。一方、新規採用として、田畑秀典室長が慶応義塾大学医学部より、水野誠主任研究員が新潟大学脳研究所より赴任した。田畑室長は子宮内胎仔脳遺伝子導入法 (*in utero* electroporation, IUE) の開発者であり、水野主任研究員はマウスおよびラット行動解析の専門家である。また、嘱託研究員として岐阜県国際バイオ研究所より浜田奈々子氏を迎えた。優秀な人材を得たことにより、生化学・分子細胞生物学に加えて共焦点顕微鏡ライブイメージングや行動解析まで多様な実験技術を駆使することで、分子から動物個体レベルまで一貫した研究の遂行が可能となった。一方、水谷陽子研修生(岐阜大学医学部大学院生)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、自閉症や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。そこで、自閉症や知的障害の原因遺伝子としてSIL1(蛋白質の品質管理に関与)、A2BP1(神経細胞における蛋白質の翻訳やRNAの安定性に関与)、Lin7(神経細胞の極性関連分子)に着目し、これらの分子の遺伝子変異に基づく機能異常と大脳皮質形成障害に焦点を当てた研究を展開した。SIL1はマリネスコ・シェーグレン症候群(MSS; 知的障害を伴う常染色体劣性遺伝病)の原因遺伝子である。私共は、中央病院との連携によりMSSの原因となる新規SIL1遺伝子変異を見出した。さらに、包括的な機能解析により、SIL1の機能障害が発達期大脳皮質の興奮性神経細胞の形態・移動障害を引き起こすことがMSSで知的障害の背景となる可能性を提示した。A2BP1については、特異抗体を作成して生化学的・分子細胞生物学的解析を行うと共に、IUEを用いて、発達期の大脳皮質構築におけるA2BP1の機能を解析した。Lin7に関しては、臨床遺伝学的解析により自閉性障害と知的障害の病態に関与する可能性を見出した。そこで、IUEによる機能解析と生化学・分子細胞生物学的解析により、Lin7が大脳皮質形成に必須の役割を果たすことを明らかにした。一方、神経発達障害との関連が示唆されている細胞骨格関連蛋白質Septin(Sept)の機能解析、および大脳皮質発達期の神経血管ネットワーク形成の研究も継続した。Sept8およびSept9のノックアウトマウスを作出し形態・生化学・行動解析を開始すると共に、大脳皮質の発達障害を呈するマウスモデルとしてReeler, Yotari,

転写因子SIP1ノックアウトマウスなども導入し、大脳皮質形成障害が血管ネットワークの形成に与える影響を解析した。

大脳皮質神経細胞は脳室近傍の脳室帯・脳室下帯から産生される。ヒトの脳発生過程においては脳室下帯が著しく発達し、皮質神経細胞の莫大な産生を可能にしている。その仕組みの理解は、大脳皮質構築の異常に基づく発達障害の発症機序の理解に必須である。そこで、脳室下帯からの神経産生の分子機構の解析を遂行している。一方、発生期マウスの脳室下帯で分裂する集団の一部に、特徴的な移動様式をとる細胞が存在する。これらの細胞は移動方向をランダムに転換しながら比較的速い速度で動き回るため、不軌道性移動(erratic migration)と名付け、その実体解明にも取り組んでいる。一方、IUEを用いて、マウス生後新生神経細胞の移動と知的障害病因候補分子の関係性の解析も開始した。生後脳において、側脳室脳室下帯で新生した神経細胞はRostral Migratory Stream(RMS)と呼ばれる経路に沿って嗅球へと移動し、抑制性ニューロンへと分化することが知られている。本年度は、低分子量G蛋白質Rhoの関連シグナルが生後脳RMSの神経細胞移動に関与する可能性を見出し、解析を継続中である。

今年度は文部科学省科学研究費補助金(新学術領域研究1件)、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究B1件、基盤研究C3件、挑戦的萌芽研究1件)、その他の財団などより3件の助成を受けた。

蛋白質折りたたみに関与するコシャペロン蛋白質の脳神経発達における役割

稲熊 裕、浜田奈々子、西村嘉晃¹、岩本郁子、永田浩一、鈴木基正²、熊谷俊幸³

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。これらの症状は互いに関連しており、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、昨年度、私達は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。本年度はさらに実験例数を増やし確証を得るとともに、SIL1遺伝子とHSPA5遺伝子(シャペロン)の

発現の組合せについても検討し、蛋白質折りたたみ過程に果たす各々の役割についても明らかにした。さらにこれらの知見の基盤として共焦点顕微鏡ライブイメージングも進めている。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少なく、これらの研究は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同志社大、²あいち小児保健医療総合センター、³こばと学園医

大脳皮質形成と血管新生の相互連関についての解析

稲熊 裕、田畑秀典、浜田奈々子、伊東秀記、水野 誠、岩本郁子、森下理香、原 明¹、目加田和之²、依馬正次³、永田浩一

発生初期 (E1-12) 抑制性ニューロン移動とそれに伴う血管新生は、共通の転写因子 (Pax6, Dlx1/2, Nkx2.1) によって制御されることが知られている。一方、成獣マウスで、脳虚血時に生じる新生ニューロンが血管を足場に移動したり、脳室下帯で新生したニューロンが嗅球に到達した際、血管を足場に嗅球表面へ移動することが示されている。さらに、私達は、これまでに *in vitro* で、1) 血管内皮細胞由来のエンドセリンが神経系前駆細胞の増殖を促進し、2) 増殖した前駆細胞は、ニューロン、アストロサイトの他、平滑筋細胞にも分化することを報告している。これらのことを総合すると神経系と血管系との間には、発生初期から成熟期を通して、形態的・機能的な相互関係が存在すると考えられるが、大脳皮質形成の主役たる興奮性ニューロンが脳室帯に誕生し脳表面に放射状に移動する発生後期 (E13-18) の分子機構については知見が乏しい。そこで、私達は「血管と神経」を結びつける可能性のある分子として低分子G蛋白質Rap1と細胞骨格蛋白質Septinに着目した。Septin分子ファミリーのメンバーであるSept8は発達依存的にニューロンに、Sept9は発達期を通して主としてアストロサイトに発現する。成体脳では、毛細血管のほとんどがアストロサイトによって覆われており、アストロサイトは血管機能に必須と考えられている。また、アストロサイトの新生・局在化はE16以降に始まるとされている。これらのことを踏まえて、私達は発生後期を中心にニューロン、アストロサイトと血管形成の関連についてSept8、Sept9、Rap1のノックアウトマウスを用いた解析を行うことを計画し、現在、Sept8、Sept9の各コンディショナル・ノックアウトマウスの導入・繁殖、および各種のCreマウスとの交配を進めている。

¹岐阜大院・医、²理研 BRC、³筑波大院・人間総合科学

神経組織構築の異常が血管形成に与える影響について

稲熊 裕、田畑秀典、浜田奈々子、伊東秀記、水野 誠、岩本郁子、森下理香、東 雄二郎、高木 豪、西村嘉晃¹、服部光治²、水谷健一¹、永田浩一

大脳皮質形成期における血管ネットワーク形成の実体、および神経組織 (グリア細胞を含む) と血管ネットワークの構造的・機能的相互作用は未解明な部分が多い。そこで、私達は大脳皮質形成障害を示すことが知られているマウスモデルの表現型に着目して研究を進めた。マウスモデルとして *reeler* (*reeler*欠損)、*yotari* (*Dab1*欠損) および *SIP1* コンディショナル・ノックアウトマウス (*cKO*) を用いて、大脳皮質形成障害が血管ネットワーク形成に与える影響を解析した。*reeler* マウスは大脳皮質6層構造の形成異常が生ずるが脳重量はほぼ正常であることが知られており、脳出血の頻度が高いことが知られている。*reeler* と *Dab1* は、私達が同時に研究を進めている *Rap1* の上流で働く分子であり、表現型として類似した大脳皮質形成障害を示す。*Rap1* は、神経細胞では C3G、RA-GEF1 によって、血管内皮細胞では *Epac*、RA-GEF1 によって活性化される神経系と血管系に共通した分子であり神経-血管の共通したシステムを考える上で興味深い。一方、転写因子 *SIP1* は大脳皮質形成に必須であり、その遺伝子欠損は知的障害・小頭症を伴う Mowat-Wilson 症候群の原因となる。形態学的解析の結果、*reeler* マウスおよび *yotari* マウスにおいては、大脳皮質形成の異常に伴って血管ネットワークの形成にも異常が生じていることが分かった。*SIP1-cKO* マウスはタモキシフェンによってグリア細胞で特異的に発現を制御することが可能なシステムである。胎生期にタモキシフェン投与すると大脳皮質は非常に薄くなったが層構造自体は保たれていた。血管ネットワークについては脳表面に対して垂直に走行する血管が著明に減少し秩序だった構造が失われていた。単位面積当たりの血管密度に変化は認められなかった。これらの結果から 1) 血管ネットワークが正常に形成されるためには、正常な大脳皮質層構造の形成が必要であること、2) 血管ネットワーク形成は大脳皮質形成とリンクしており、大脳皮質の形成が不十分なきには血管形成も抑制され、結果として大脳皮質内の血管密度は一定に保たれることが示唆された。

¹同志社大、²名古屋市大院・薬

共焦点顕微鏡ライブイメージングによる大脳皮質形成障害の分子病態解析

浜田奈々子、田畑秀典、稲熊 裕、水野 誠、伊東秀記、永田浩一

【目的】大脳皮質形成期には、脳室下帯で生まれた神経細胞が、多極性から双極性に形態を変化させた後に脳表面に向かって垂直に移動する。この秩序だった神経細胞移動が障害されると知的障害の原因となる。私共は、知的障害を主症状とする常染色体劣性遺伝疾患マリネスコ・シェーグレン症候群 (MSS) をモデルとして、大脳皮質形成異常 (神経細胞の移動障害) の分子病態メカニズムの形態学的解析を行った。【結果】MSSの主要な原因として小胞体シャペロンをコードするSIL1遺伝子の変異が報告されている。子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて発達期のマウス大脳皮質でSIL1を発現抑制し、固定切片を作成して観察したところ神経細胞の移動障害が観察された。そこで、移動障害の実態を詳細に解析するために共焦点顕微鏡ライブイメージングを行った。その結果、SIL1の機能が阻害された大脳皮質神経細胞では、1) 大脳皮質形成期の神経細胞が多極性形態から双極性形態に移行できない、2) 双極性形態に移行してきた場合にも大脳皮質表面に向かう直線的移動ができない、3) 大脳皮質内を移動中の神経細胞が異常な形態変化を繰り返す、という表現型が認められた。【結論】これらの結果は、SIL1の機能障害の程度がMSSにおける知的障害の重症度に関連することを示唆する。

自閉性障害、知的障害原因遺伝子A2BP1の抗体作成と性状解析：神経機能との関連性

浜田奈々子、伊東秀記、岩本郁子、森下理香、田畑秀典、永田浩一

A2BP1 (Ataxin 2-binding protein 1) はRNAに結合してmRNA-splicingを制御する蛋白質である。自閉性疾患に置けるハプロ遺伝子であることが報告されると共に、知的障害、ADHD、統合失調症でも遺伝子レベルの異常 (遺伝子破壊、ハプロ不全) が報告されている。そこで本研究では、A2BP1が大脳皮質形成に果たす役割を明らかにすることを目的として解析を行った。最初にA2BP1特異抗体を作製して解析したところ、A2BP1は発達期の脳で特徴的な発現様式を示し、脳以外の組織でも発現が認められた。また、大脳皮質組織染色では、分化終了後の神経細胞の核に強い局在が認められ、分裂途中の神経幹細胞には存在しなかった。初代培養海馬神経細胞を用いて細胞内分布を調べたところ、核以外にも細胞質、軸索、樹状突起に局在が認められた。特に樹状突起では斑点状の分布が

観察されたが、シナプトフィジンやPSD95との共局在は認められず、シナプス以外の局所的集積と考えられた。興味深いことに、発生期のマウス大脳皮質でA2BP1の発現を抑制すると、神経細胞の局在障害が観察された。

Lin7遺伝子の発達期における大脳皮質形成への関与と発達障害

水野 誠、松本 歩¹、山形崇倫¹、浜田奈々子、永田浩一

Lin7はPDZタンパク質として、線虫で発見され、線虫の陰門形成に必要な分子として同定された。このタンパク質は、PDZ領域で、PDZ領域を含むさまざまなタンパク質と結合し、細胞膜の安定化や活性調節、細胞増殖、分化にも関与している。哺乳類のLin7は上皮細胞において、GABA受容体に結合し局在を決定している。脳内では、Lin7はL27ドメインでCASK、APBA1と結合し、タンパク複合体を形成し、細胞接着におけるシナプス小胞のエキソサイトーシスに関与することが報告されている。共同研究を行っているヒトの臨床研究において、自閉症障害者にLin7B遺伝子の重複が認められた。また、知的障害者においてLin7A遺伝子の欠失が見られることが分かった。そこで、大脳皮質形成過程に対するLin7の機能を解析する目的として、子宮内胎仔脳遺伝子導入による標的遺伝子発現のノックダウン実験とそのレスキュー実験を行った。その結果、Lin7の遺伝子発現を大脳皮質形成過程で抑制すると細胞移動障害が起こり、レスキュー実験において、細胞移動障害が回復した。これらの結果からLin7は発達期における大脳皮質形成に重要な役割を持つ可能性のあることを見いだした。

¹自治医大

脳内炎症誘発性の認知情動変化に対するプロスタグランジンの関与

水野 誠、永田浩一、那波宏之¹

プロスタグランジンは痛みや炎症など多くのストレスシグナルに関与する重要な因子である。アルツハイマー病などの神経変性疾患のみならず、認知機能障害でも脳内炎症プロセスがその認知行動異常に関与することが示唆されている。そこで、発達段階において脳内で誘導されたプロスタグランジンが認知や情動にどのように影響を与えているのかの検討を行っている。プロスタグランジンを誘発するためにリポポリ多糖 (LPS) (100 µg/kg) を妊娠ラット (妊娠14、15日) へ投与した後、仔ラットを使用する。誕生後に成熟になるまで飼育し、実験に使用した。今年度は、行動実験 (自発運動量、プレパルスインヒビショ

ン、社会性行動、認知行動を行った。LPS投与群では運動量が亢進していた。さらに、プレパルスインヒビションの異常が見られた。社会性行動試験では、LPS投与群で新規動物に対する応答時間と回数が減少していた。以上のように、LPSを母体へ投与した場合、その仔に行動異常が生じていた。今後は、成熟後に見られる行動変化を誘導するメカニズムについて検討する予定である。

¹新潟大学

大脳皮質形成過程における脳室下帯分裂細胞の産生機構の解析

田畑秀典、榊原康文¹、永田浩一、仲嶋一範²

大脳皮質神経細胞は脳室に面した脳室帯、もしくはこれに隣接する脳室下帯から産生される。霊長類、特にヒトの脳発生過程においては脳室下帯が著しく発達し、皮質神経細胞の莫大な産生を可能にしている。その仕組みの理解は、ヒトの脳発生機構を解明する上で必須であるばかりではなく、その乱れにより生じる発達障害の発症機序の理解に、重要な基礎的知見を提供する。脳室下帯の発達は、そこに存在する神経幹細胞の脳室帯からの産生増加と、脳室下帯に入ってから未分化性の維持機構に依存すると考えられる。このようなヒト特有の発生機構はヒトを研究対象としなければ解明が困難であるが、我々は発生期マウス大脳皮質においても、その基本構造は共通していることを見だし、またマウスにおいて脳室下帯分裂細胞の脳室帯からの産生が、皮質の外側部分で多く、内側部分で少ないことを観察した。このような領域間の違いを生み出す分子機構を解明することにより、ヒト脳室下帯の発達の仕組みを理解する重要な手がかりが得られると考えられた。両者の遺伝子発現をマイクロアレイ法により比較することで、38個の候補遺伝子を得た。ここからさらに子宮内電気穿孔法による機能解析を行い、4つの重要な候補を得た。

¹慶應義塾大・理工、²慶應義塾大・医

皮質脳室帯に由来するグリア前駆細胞の移動様式

田畑秀典、佐々木恵¹、竹林浩秀²、池田一裕³、永田浩一、仲嶋一範⁴

大脳皮質には神経細胞の約10倍ものグリア細胞が存在し、神経細胞の生存や正常な神経伝達に重要な役割を果たす。グリア細胞は中胚葉性のミクログリアと神経上皮/脳室帯に由来するマクログリアに大別され、後者はさらにアストロサイト、およびオリゴデンドロサイトが含まれる。特に皮質脳室帯に由来するマクログリアは大脳皮

質グリアの大多数を占めることが予想されるにも関わらず、その産生や移動がどのように達成されるのかはほとんど分かっていない。我々は発生期マウス大脳皮質において、脳室下帯で分裂する集団の一部に、特徴的な移動様式をとるものが含まれることを見出した。これらの細胞は移動方向をランダムに転換しながら比較的速い速度で動き回るため、不軌道性移動 (erratic migration) と名付けた。これらは単離して培養するとほとんどがアストロサイトに分化すること。さらにOlig2-CreERマウス (グリア前駆細胞がラベルされるマウス) において子宮内電気穿孔法により皮質脳室帯由来細胞を重ねてラベルし、二重ラベルされた皮質脳室帯由来グリア前駆細胞をタイムラプスすると、ほとんどが不軌道性移動を示すこと、二重ラベルされた細胞の発生運命を生後脳で確認すると、ほとんどがアストロサイトに分化していたことから、不軌道性移動はまさに幼若アストロサイトの移動様式であることが強く示唆された。

¹慶應義塾大・医、²新潟大院・医歯学、³生理学研究所・分子神経生理学

In vivoエレクトロポレーション法による生後脳における神経新生の解析

伊東秀記、森下理香、田畑秀典、岩本郁子、永田浩一

近年、個体を用いたエレクトロポレーション法は、マウスやラットなどの新生仔脳における神経新生を解析する手法として応用され始めている。生後脳において、側脳室脳室下帯 (SVZ) で新生した神経細胞は吻側移動経路 (Rostral Migratory Stream, RMS) と呼ばれる経路に沿って嗅球へと移動し、顆粒細胞や傍糸球細胞などの介在ニューロンへ分化することが知られている。私共は、生後脳における神経新生と知的障害病因候補分子の関係を明らかにすることを目指し、in vivoエレクトロポレーション法による解析を試みた。生後0~2日目のマウス脳室内にGFP遺伝子溶液を注入しエレクトロポレーションを行い、4~7日間後に脳を固定し組織切片を作製したところ、GFP標識された細胞は脳室周囲部、RMSおよび嗅球に局在していた。知的障害の病因候補遺伝子として、数多くのRhoファミリー低分子量Gタンパク質関連分子が同定されている。そこで、生後脳における神経新生におけるRacの機能解析を行った。RacノックダウンベクターあるいはRacドミナントネガティブ変異体を遺伝子導入したところ、嗅球へ到達する細胞の割合が減少することが分かった。現在、生後脳の神経新生に関与するRacのエフェクターおよび調節因子の探索を進めている。

統合失調症発症脆弱性因子dysbindin-1とサイクリンDの結合

伊東秀記、森下理香、岩本郁子、永田浩一

Dysbindin-1の新たな機能を見いだすことを目指し、蛋白質間相互作用データベースによるdysbindin-1結合分子の探索を行ったところ、細胞周期制御に関わるサイクリンDを見いだした。サイクリンDには、サイクリンD1、D2、D3の3種類の分子が知られている。哺乳動物細胞の過剰発現系を用いた免疫沈降法により検討したところ、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。最も研究が進んでいるサイクリンD1について、dysbindin-1との結合領域を免疫沈降法により検討したところ、サイクリンD1のC末端側の領域とdysbindin-1のC末端側の領域が相互作用していることがわかった。また、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D1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。NIH3T3細胞を血清除去培地で48時間培養後、増殖培地で培養したところ、5~10時間後にdysbindin-1とサイクリンD1の核における共局在が見られた。Dysbindin-1の核での局在を制御する分子内構造を検討したところ、N末端側に存在する核外移行シグナルとして機能しうるロイシンリッチな領域が重要であることがわかった。現在、このdysbindin-1とサイクリンD1の結合の生理機能について解析を進めている。

研究業績

総説

田畑秀典：子宮内電気穿孔法により見えて来た大脳皮質形成のメカニズム、*神経化学*52：22-30, 2013.

原著論文

Ito H, Morishita R, Sudo K, Nishimura YV, Inaguma Y, Iwamoto I, Nagata K : Biochemical and morphological characterization of MAGI-1 in neuronal tissue. *J Neurosci Res* 90 : 1776-1781, 2012.

Xie M¹, Yagi H¹, Kuroda K¹, Wang CC¹, Munekazu K¹, Zhao H, Sakakibara A², Miyata T², Nagata K, Iguchi T¹, Sato M¹ (¹Fukui Univ, ²Nagoya Univ) : WAVE2-Abi2 complex controls growth cone activity and regulates the multipolar-bipolar transition as well as the initiation of glia-guided migration. *Cerebral Cortex* 23 : 1410-1423, 2013.

Mizutani Y¹, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Kanoh H¹,

Seishima M¹, Nagata K (¹Gifu Univ) Possible role of a septin, SEPT1, in spreading in squamous cell carcinoma DJM-1 cells. *Biol Chem* 394 : 281-290, 2013.

Yamauchi M¹, Sudo K, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Murai T¹, Kajita K¹, Ishizuka T¹, Nagata K (¹Gifu Univ) : Localization of multidomain adaptor proteins, p140Cap and vinexin, in the pancreatic islet of a spontaneous diabetes mellitus model, Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Med Mol Morphol* 46 : 41-48, 2013.

Mizuno M, Sotoyama H¹, Namba H¹, Shibuya M¹, Eda T¹, Wang R¹, Okubo T¹, Nagata K, Iwakura Y¹, Nawa H¹ (¹Niigata Univ) : ErbB inhibitors ameliorate behavioral impairments of an animal model for schizophrenia : implication of their dopamine-modulatory actions. *Transl Psychiatry* 3 : e252, 2013.

招待講演

永田浩一：大脳皮質形成障害の分子機構解析-マリネスコ・シェーグレン症候群をモデルとして。神戸大学大学院先端医学セミナー（兼阪大GCOEセミナー）（神戸）2012.10.3.

田畑秀典：大脳皮質発生過程における脳室下帯分裂細胞の動態解析。「脳の医学・生物学研究会」（名古屋）2013.2.16.

Mizutani Y¹, Ito H, Seishima M¹, Nagata K (¹Gifu Univ) : Possible role of a septin, SEPT1, in spreading in squamous cell carcinoma DJM-1 cells. Septin2013 Conference (Hefei) 2013.3.15.

Nagata K : SIL1, a causative gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. Invited Seminar at Fudan University (Shanghai) 2013.3.19.

学会発表

シンポジウム

Ito H, Nagata K : Dysbindin regulates the dendritic spine formation : Evidence Supporting the neurodevelopmental hypothesis. Symposium "Molecular Basis of Schizophrenia : From the Susceptibility Genes" The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry (Kobe) 2012.10.2.

永田浩一：マリネスコ・シェーグレン症候群の原因遺伝子SIL1の分子形態学的解析。日本臨床分子形態学会総会・学術集会シンポジウム「小児神経の「臨床」における「分子・形態」アプローチ」（高知）2012.9.28.

一般演題

- Nagata K, Nishimura YV, Ito H, Taguchi A, Suzuki M¹, Iwamoto I, Morishita R, Hosokawa M, Kumagai T¹, Inaguma Y (¹Ctrl Hosp) : SIL1, a causative gene of Marinesco-Sjögren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. 8th FENS Forum (Barcelona) 2012.7.16.
- Nagata K, Inaguma Y, Nishimura YV, Taguchi A, Ito H, Hosokawa M, Suzuki M¹, Kumagai T¹ (¹Ctrl Hosp) : Essential role of SIL1, a causative gene of Marinesco-Sjögren syndrome, in the neuronal migration during corticogenesis. Neuroscience 2012 (New Orleans) 2012.10.17.
- Kawauchi T¹, Nishimura YV, Shikanai M¹, Nagata K, Nakajima K¹ (¹Keio Univ) : Molecular and cellular mechanisms for the locomotion mode and terminal translocation mode of neuronal migration. 日本神経科学学会 (名古屋) 2012.9.20.
- Kawauchi T¹, Nishimura YV, Shikanai M¹, Nagata K, Nakajima K¹ (¹Keio Univ) : Cdk5 plays multiple roles in cortical neuronal migration and morphological changes. 日本発生生物学会/日本細胞生物学会 合同大会 (神戸) 2012.9.20.
- Nagata K, Inaguma Y : Possible molecular and architectural relationship between brain development and angiogenesis. International Symposium 2012 Neuro-Vascular Wiring (Nara) 2012.11.12
- Mizutani Y¹, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Kanoh H¹, Seishima M¹, Nagata K (¹Gifu Univ) : A septin, Sept1, is involved in cell spreading of squamous cell carcinoma DJM-1 cells. 42nd Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (Venice) 2012.9.21.
- Mizutani Y¹, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Kanoh H¹, Seishima M¹, Nagata K (¹Gifu Univ) : Characterization of a septin, SEPT1, in squamous cell carcinoma DJM-1 cells. 日本研究皮膚科学会年次学術大会・総会. 2012.12.8.
- Mizutani Y¹, Kanoh H¹, Iwamoto I, Seishima M¹, Nagata K (¹Gifu Univ) : Expression of Drebrin, an actin binding protein, in basal cell carcinoma, trichoblastoma and trichoepithelioma. International Investigative Dermatology 2013 (Edinburgh) 2013.5.8.
- Dai M¹, Kim K¹, Nagata K, Trimble WS¹ (¹Hosp Sick Kids, Toronto) : The role of septin in ciliogenesis. ASCB 2012 Annual meeting (San Francisco) 2012.12.17.
- 田畑秀典, 八谷剛史¹, 永田浩一, 榎原康文¹, 仲嶋一範¹ (¹慶應大) : マウス大脳皮質発生過程における脳室帯分裂細胞の産生と維持の調節 (Regulation of the production and maintenance of the progenitors in the subventricular zone during the mouse cortical development). 日本神経科学大会 (名古屋) 2012.9.18.
- 永田浩一, 水谷陽子¹, 伊東秀記, 岩本郁子, 森下理香, 加納宏行¹, 清島真理子¹ (¹岐阜大) : セプチンSEPT1は有棘細胞癌DJM-1細胞の接着に関与する. 日本臨床分子形態学会 (高知) 2012.9.28.
- 伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子, 永田浩一 : 神経系組織におけるMAGI-1の性状機能解析. 日本臨床分子形態学会 (高知) 2012.9.29.
- 伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子, 永田浩一 : MAGI-1 controls the NGF-activated signal pathway and regulates neurite extension. 日本神経化学会 (神戸) 2012.9.30.
- 伊東秀記, 永田浩一 : Dysbindin-1 regulates the dendritic spine formation : Evidence supporting the neurodevelopmental hypothesis. 日本神経化学会 (神戸) 2012.10.2.
- Mizuno M, Nawa H¹ (¹Niigata Univ) : Antipsychotic potential of antioxidative agents in immune/inflammatory model for schizophrenia. Neuroscience 2012, (New Orleans, USA) 2012.10.16.
- Nagata K, Inaguma Y, Nishimura YV, Taguchi A, Ito, H, Suzuki, M¹, Hosokawa M, Kumagai T¹ (¹Ctrl Hosp) : Essential role of SIL1, a causative gene of Marinesco-Sjögren syndrome, in the neuronal migration during corticogenesis. Neuroscience2012 (New Orleans) 2012.10.17.
- 伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子, 永田浩一 : Dysbindin-1と結合する分子の探索と性状機能解析. 日本生化学会 (福岡) 2012.12.15.
- Nagata K, Inaguma Y, Nishimura YV, Ito, H, Suzuki, M¹, Hamada N, Mizuno M, Iwamoto I, Morishita R, Kumagai T¹ (¹Ctrl Hosp) : SIL1, a causative gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. ASCB 2012 Annual meeting (San Francisco) 2012.12.17.

その他

- 永田浩一, 稲熊 裕 : 大脳皮質形成と血管新生の相互連関の解析. 平成24年新学術研究領域「血管と神経」班会議 (奈良) 2012.11.14.

その他の研究活動

海外活動

永田浩一：8th FENS Forumに出席・発表（スペイン王国）

2012.7.12.～2012.7.20.

永田浩一：北米神経科学会年会に出席・発表（アメリカ合衆国）

2012.10.12.～2012.10.19.

永田浩一：米国細胞生物学会年会に出席・発表（アメリカ合衆国）

2012.12.14.～2012.12.21.

永田浩一：Septin2013における招待講演および復旦大学での招待セミナー（中国）

2013.3.13.～2013.3.20.

学術雑誌顧問委員など

永田浩一：日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員

教育活動

永田浩一：神経生化学（名古屋大学大学院医学研究科）

2012.4.1.～2013.3.31.

永田浩一：解剖学（藤田保健衛生大学医学部医学科）

2012.4.1.～2013.3.31.

永田浩一：総合診療内科学（岐阜大学医学部医学科）

2012.4.1.～2013.3.31.

6. 病理学部

研究の概況

細川 昌則

病理学部では、心身の発達障害が成立するメカニズム、心身の発達に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、平成23～26年度の重点研究課題を「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樞神経系の変性メカニズムについて、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、心身の発達障害を理解し、障害のある子供や成人の生活の質（QOL）を向上させるための医療や療育の基盤を形成するものと考えている。

中樞神経系の急性・慢性神経変性メカニズムに関する研究の流れの中で、平成24年度は、胎生期子宮内炎症・早産・出生時低酸素性脳虚血により生じ、脳性麻痺、重度知的障害をもたらす脳室周囲白質軟化症（PVL）と、先天性代謝異常症であるニーマンピック病C型ならびにホモシスチン尿症の脳障害のメカニズムの解明に向けた、臨床症例／神経細胞機能障害動物モデル系／培養細胞モデル系を用いた研究が進展した。平成24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。

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、中樞神経系の急性・慢性神経変性に関する研究</p>	<p>【目的】 神経細胞が変性をきたすメカニズムを明らかにし、知的障害の原因となる急性期脳障害、ならびに高齢知的障害者が示す慢性的な中樞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、脳室周囲白質軟化症（PVL）の動物モデル、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24年度の成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PVLにおける脳内炎症機転を理解する一端として、免疫系細胞の脳内 進入経路としての脈絡叢の役割について解析を進めた。 ・ 培養細胞系PVLモデルにより、ミクログリアのモノアシルグリセロールリパーゼの役割の一端を明らかにした。 ・ ホモシスチン尿症モデルマウスを用い、神経細胞死を惹起するアストロサイトーニューロン相補的ホモシスチン代謝異常を明らかにした。 ・ ニーマンピック病C型の病理解剖症例でNPC1遺伝子の新規変異を同定した。
<p>中樞神経系の組織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】 脂質は脳組織に富み、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樞神経系における機能を探索し、組織傷害過程における役割の解明を目指している。</p> <p>【方法】 脳傷害モデルラット・マウスの脳内、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>

人体病理学の立場からの研究と臨床病理診断業務

(1) 中央病院における病理組織診断を中央検査部と連携して行い、コロニーで行われる医療に貢献している。

(2) 中央病院・こばと学園からの要請で行う病理解剖を中央検査部と協力して行い、解剖所見、最終診断、コメントを医師・医療従事者に提供している。(3) 部内に蓄積された専門的技術や知識を活用し、ホルマリン固定組織、同組織標本、ならびにDNA・RNA・蛋白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中央検査部の病理医(神経病理研究室長を兼務)のもとに一括管理し、愛知県心身障害者コロニー脳・組織保存機構に貢献している。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24年度は、部長1名(所長が兼任)、室長2名(島田室長は中央病院中央検査部長に異動し、神経病理研究室長を兼務)。研究員2名、共同研究者2名(日本学術振興会特別研究員RPD：石井さなえ、甲子園大学研究生：武井史郎)、実験補助員1名の8名で臨んだ。

外部機関との共同研究：

- (1) 名古屋大学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6件：基盤研究(C)代表3件：榎戸 靖、千葉陽一、河内 全；挑戦的萌芽研究 代表1件：島田厚良；若手研究(B)代表1件：武井史郎；特別研究員奨励費1件：石井さなえ

民間研究助成金4件：豊秋奨学会研究助成(榎戸 靖)、

愛知健康増進財団研究助成(榎戸 靖)、中富健康科学振興財団研究助成(千葉陽一)、中京長寿医療研究推進財団研究助成(千葉陽一)

脳と免疫系の接点としての脈絡叢における細胞動態とサイトカイン発現

島田厚良

脳性麻痺の原因で、早産児に特徴的な脳室周囲白質軟化症では、先行する母体の炎症が胎児脳に影響を及ぼすことから、炎症・免疫細胞と脳実質細胞の相互作用の様態を知ることが病態解明の第一歩である。本年度より当研究所初の日本学術振興会特別研究員RPDとして石井さなえ氏を受け入れ、脈絡叢に展開する免疫系が脳組織サイトカイン環境を調節する仕組みについて、関西医大・池原進教授らの協力を得て研究を進めている。また、甲子園大学研究生である武井史郎氏を共同研究者として受け入れ、同大・渡部紀久子教授らの協力のもと、炎症を仲介する脂質メディエーターの質量分析による網羅的解析を取り入れた研究を開始した。

昨年度までに、健常マウスにおいて、免疫系細胞が脈絡叢間質から付着部を通過して脳実質へと進入することを示すデータを得ていた。本年度は、脈絡叢間質および付着部の組織構築をサイトカイン発現の観点から検討した。GFP遺伝子導入B6マウスをドナーとした同系骨髄キメラを骨髄内骨髄移植によって作製し、移植2週間、1、4、8ヵ月後に固定して、GFP、NeuN、Iba-1、GFAP、CNPaseに対する免疫染色を行った。また、骨髄細胞進入領域でのフラクタルカイン、CXCL12などのサイトカイン発現を免疫染色およびRT-PCRによって検討した。その結果、ドナー骨髄由来細胞は移植2週後に脈絡叢間質に定着し、4～8ヵ月の経過で脈絡叢付着部の脳実質小領域に離散的に進入し、突起を有するミエロイド系に分化した。脳室上衣と髄膜に挟まれた脈絡叢付着部は、アストロサイトの線維性突起から成り、フラクタルカインを発現した。脈絡叢間質には、ミエロイド系のみならずCXCL12発現細胞も存在し、ともに骨髄由来であった。脈絡叢と付着部の脳領域からはフラクタルカイン、CXCL12、および関連分子のmRNAが検出された。従って、脈絡叢間質・付着部および隣接脳領域は、CXCL12やフラクタルカインによって骨髄由来細胞をリクルートする装置として、脳免疫連関に重要な場だと考えられた。本研究は国際学術誌に論文発表した(Hasegawa-Ishii, S., et al. Brain Behav. Immun. 29: 82-97, 2013)。石井さなえ研究員は研究業績と実験神経病理学への貢献により、平成24年度日本神経病理学会賞を受賞した。

先天性代謝異常による脳発達障害の新たな分子病態メカニズムの解析

榎戸 靖、千葉陽一、河内 全、細川昌則

ヒト先天性代謝異常疾患には、運動・精神発達遅滞やてんかんなど、脳の発達障害と関連する様々な症状を伴うものが数多く存在する。ホモシスチン尿症は、メチオニン/ホモシステイン代謝経路に異常を持つ常染色体性劣性遺伝子疾患として知られ、精神発達遅滞やてんかん、人格障害等を症状とするが、その病態メカニズムは明らかでない。これまで我々は、ホモシスチン尿症の原因遺伝子であるシスタチオニンβ-シターゼ (CBS) が、発達期の神経幹細胞とアストロサイトに特異的に存在する事を明らかにし、その疾患への関与を解析してきた。本年度は、ニューロンとアストロサイトの共培養系を用いることにより、CBS遺伝子欠損マウスで見られる神経細胞死がニューロンとアストロサイトの相補的なホモシステイン代謝の異常で生じている事を明らかにした。現在、CBS遺伝子欠損マウス由来の神経幹細胞において、エピゲノム制御の異常が見られるか、蛋白質メチル化の変動に注目し解析を行っている。さらに、当部門で新たに同定されたニーマンピック病C型 (NPC) の新たな遺伝子変異と病態との関連に注目し、コロニー中央病院、鳥取大学医学部、名古屋市立大学と共同してその分子メカニズムの解析を開始した。これまで殆ど研究が進んでいなかったNPC患者で見られる神経変性メカニズムに注目し、疾患原因遺伝子NPC1の変異で生じるコレステロール代謝異常とミトコンドリア機能障害との関連について解析を行った結果、NPC1欠損細胞では、ミトコンドリア機能低下とαシヌクレインの代謝異常が見られる事が分かった。

新規 NPC1 変異を有する Niemann - Pick 病 C 型 (NPC) の剖検例の神経病理学的解析

千葉陽一、小森拓¹、武井史郎²、石井さなえ³、足立香織⁴、難波栄二⁴、河内 全、榎戸 靖、細川昌則、吉田 太⁵、島田厚良⁵

以前当部門で病理解剖し、NPCと診断した症例の再検討を行い、興味深い神経病理学的所見と新たな遺伝子変異を見出した。症例は死亡時37歳男性。8歳時に学業の遅れと下肢の麻痺にて発症、その後垂直性眼球運動障害や小脳失調、けいれん、精神症状などが出現、進行した。生前には確定診断が得られなかった。剖検で、肝・脾・骨髄に泡沫状マクロファージがみられたこと、神経病理学的に広範な神経細胞脱落とグリオシス、残存神経細胞の膨化と細胞質の泡沫状変化に加え、海馬、視床下部を中心とした多数の神経原線維変化の出現を見たことか

ら、NPCの可能性を考えた。電顕で肝、大脳皮質に脂質様物質の蓄積、肝のfilipin染色でマクロファージ内へのコレステロールの蓄積を確認し、病理学的にNPCと診断した。剖検肝・脾を用いた遺伝子解析で、NPC1遺伝子に変異を確認した (A1017T (c.3049 G>A) とY1088C (c.3263 A>G) の複合ヘテロ接合、前者は新規変異)。神経病理学的には、上記のNPCとして典型的な所見に加え、大脳皮質や脳幹にα-synucleinが凝集したLewy小体を多数確認した。本症例で見つかったNPC1の新規変異に関して機能解析を開始した。

¹こばと学園、²甲子園大・栄養、³日本学術振興会、⁴鳥取大・医、⁵中央病院

低酸素炎症環境下でモノアシルグリセロールリパーゼが制御するミクログリアの生理機能解析

河内 全、榎戸 靖、細川昌則

低酸素性虚血性脳症等の神経変性疾患においてミクログリアは脳内環境の制御に重要な役割を演じると考えられている。マウスへのLPS投与により見られる脳内炎症環境の誘導にモノアシルグリセロールリパーゼ (MGL) が関わる事がMGL全身性ノックアウトマウスの解析により昨年報告されたが、ミクログリアにおけるMGLの機能は明らかにされていない。我々は初代培養ミクログリアをLPS存在下や低酸素条件 (1% O₂) で単離培養することにより低酸素炎症環境を模倣する培養系を構築し、レンチウイルス発現系を用いたMGLの遺伝子発現の抑制や特異的阻害剤処理によりミクログリア内在性のMGLの機能解析を行った。siRNAによるノックダウンや特異的阻害剤処理によりMGLの機能を阻害すると、酸素濃度によらずLPS依存的なIL6やTNFα等の炎症性サイトカインの発現誘導に全く影響を及ぼさなかったが、Fcγレセプター依存的な貪食能を阻害することを見出した。また内在性MAGLを発現しないBV2ミクログリア細胞株にFLAG-MGLを発現したところ、酸素濃度やLPS処理によらずFcγレセプターによる貪食能が亢進することを明らかにした。貪食過程はエネルギー要求性であることから、MGLが脂質分解を介してミクログリアの機能発現に必要なエネルギー産生に関わる可能性を示唆しており、現在解析を進めている。

研究業績

著書・総説

Enokido Y, Okazawa H: DNA repair in the nervous system: a new research for neurological disorders. In: DNA

原著論文

Hasegawa-Ishii S¹, Shimada A, Inaba M², Li M², Shi M², Kawamura N, Takei S³, Chiba Y, Hosokawa M, Ikehara S² (1Research Fellow of the Japan Society for Promotion of Science, 2Kansai Medical Univ, 3Koshien Univ) : Selective localization of bone marrow-derived ramified cells in the brain adjacent to the attachments of choroid plexus. *Brain Behav Immun* 29 : 82-97, 2013.

Takei S¹, Hasegawa-Ishii S², Uekawa A¹, Chiba Y, Umegaki H³, Hosokawa M, Woodward DF⁴, Watanabe K¹, Shimada A (1Koshien Univ, 2Research Fellow of the Japan Society for Promotion of Science, 3Nagoya Univ, 4Allergan Inc., USA) : Immunohistochemical demonstration of increased prostaglandin F_{2α} levels in the rat hippocampus following kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 218 : 295-304, 2012.

Ohgami N¹, Ida-Eto M¹, Sakashita N², Sone M³, Nakashima T³, Tabuchi K⁴, Hoshino T⁴, Shimada A, Tsuzuki T⁵, Yamamoto M⁶, Sobue G³, Jijiwa M³, Asai N³, Hara A⁴, Takahashi M³, Kato M¹ (1Chubu Univ, 2Kumamoto Univ, 3Nagoya Univ, 4University of Tsukuba, 5Nagoya Daini Red Cross Hosp, 6Aichi Gakuin Univ) : Partial impairment of c-Ret at tyrosine 1062 accelerates age-related hearing loss in mice. *Neurobiol Aging* 33 : 626.e25-34, 2012.

Sakura M^{1,2}, Chiba Y, Kamiya E¹, Furukawa A³, Kawamura N, Niwa M¹, Takeuchi M², Hosokawa M (1Hoyu Co., Ltd, 2Kyoto Sangyo Univ, 3Suzuka Univ of Medical Sci) : Spontaneous occurrence of photoaging-like phenotypes in the dorsal skin of old SAMP1 mice, an oxidative stress model. *Exp Dermatol* 22 : 62-64, 2013.

Chiba Y, Takei S, Kawamura N, Kawaguchi Y, Sasaki K¹, Hasegawa-Ishii S, Furukawa A, Hosokawa M, Shimada A (1Kyushu Univ) : Immunohistochemical localization of aggresomal proteins in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38 : 559-571, 2012.

Ohgami N¹, Ida-Eto M¹, Shimotake T², Sakashita N³, Sone M⁴, Nakashima T⁴, Tabuchi K⁵, Hoshino T⁵, Shimada A, Tsuzuki T⁶, Yamamoto M⁷, Sobue G⁴, Jijiwa M⁴, Asai N⁴, Hara A⁵, Takahashi M⁴, Kato M¹ (1Chubu Univ, 2Ishikawa Prefectural Central Hosp, 3Kumamoto Univ, 4Nagoya University, 5Univ of Tsukuba, 6Nagoya Daini Red Cross Hosp, 7Aichi Gakuin Univ) :

c-Ret-mediated hearing loss in mice with Hirschsprung disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 13051-13056, 2010.

河村則子, 千葉陽一, 佐倉正明¹, 細川昌則 (1ホーユー(株)) : アミロイドのコンゴレッド染色標本観察における封入剤の影響. 実験病理組織技術研究会誌 21 : 65-73, 2012.

その他の印刷物

河内 全 : 「ことば」. 生化学84 : 317, 2012.

学会発表

石井さなえ¹, 島田厚良, 稲葉宗夫², 河村則子, 武井史郎³, 千葉陽一, 榎戸 靖, 河内 全, 細川昌則, 池原 進² (1日本学術振興会特別研究員, 2関西医科大, 3甲子園大) : 骨髄由来免疫系細胞が健常脳に進入する新たな経路の骨髄内骨髄移植による組織学的同定. 日本病理学会総会 (東京) 2012.4.26.

Hasegawa-Ishii S¹, Shimada A, Inaba M², Ming Li², Ming Shi², Kawamura N, Takei S³, Ikehara S² (1Japan Society for the Promotion of Science, 2Kansai Med. Univ, 3Koshien Univ) : Intra bone marrow procedure facilitates entry of transplanted bone marrow cells through the tenia of choroid plexus into brain parenchyma. Annual Meeting of The PsychoNeuroImmunology (San Diego) 2012.6.7.

Shimada A, Hasegawa-Ishii S¹, Inaba M², Ming Li², Ming Shi², Kawamura N, Takei S³, Ikehara S² (1Japan Society for the Promotion of Science, 2Kansai Med. Univ, 3Koshien Univ) : Enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain parenchyma in senescence-accelerated mice. Annual Meeting of The PsychoNeuroImmunology (San Diego) 2012.6.7.

石井さなえ¹, 島田厚良, 稲葉宗夫², 李 銘², 石 明², 河村則子, 武井史郎³, 千葉陽一, 榎戸 靖, 河内 全, 細川昌則, 池原進² (1日本学術振興会特別研究員, 2関西医科大, 3甲子園大) : 骨髄由来免疫系細胞が健常脳に進入する新たな経路: 骨髄内骨髄移植による組織学的同定. 日本神経病理学会 (新潟) 2012.6.30.

島田厚良, 石井さなえ¹, 稲葉宗夫², 李 銘², 石 明², 河村則子, 武井史郎³, 千葉陽一, 榎戸 靖, 河内 全, 細川昌則, 池原進² (1日本学術振興会特別研究員, 2関西医科大, 3甲子園大) : 老化促進モデルマウスにみられる骨髄由来細胞の脳実質へのリクルートの亢進. 日本神経病理学会 (新潟) 2012.6.30.

千葉陽一, 小森 拓¹, 吉田 太², 足立香織³, 難波栄二³,

武井史郎¹, 石井さなえ², 河内 全, 榎戸 靖, 細川昌則, 島田厚良² (1こばと学園, ²中央病院, ³鳥取大・医, ⁴甲子園大・栄養, ⁵日本学術振興会): 前頭側頭葉優位の脳萎縮を呈した若年型Niemann-Pick病C型の一部検例. 日本神経病理学会(新潟) 2012.6.30

河内 全, 細川昌則, 榎戸 靖: 炎症反応における Monoacylglycerol lipase (MAGL) の生理的役割. 日本生化学会大会(福岡) 2012.12.16

講演など

島田厚良: 重症心身障害者にみる白質傷害の病理. 日本小児病理研究会 第9回小児病理セミナー“発達期神経疾患の臨床と病理”(大阪市) 2012.9.8.

榎戸 靖: 記憶・学習能力の向上に働く脳ホモシステイン代謝メカニズムの解明. 食と生命のサイエンス・フォーラム, ネスレ栄養科学会議(東京) 2012.9.21

島田厚良: 脳と免疫系の接点. 京都府立医科大学大学院特別講義・病理学特別講義(京都市) 2012.10.4.

榎戸 靖: 放射線と神経疾患—脳神経系におけるDNA修復異常—. 群馬大学博士課程教育リーディングプログラム, 公開シンポジウム“重粒子線医工学グローバルリーダー養成プログラム”(前橋) 2012.12.6

榎戸 靖: DNA修復系の破綻による神経病態のメカニズム研究. 日本生理学会大会シンポジウム“放射線を利用した新しい生理学研究の現状と展望”(東京) 2013.3.28

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)
2012.4.1.~2013.3.31.

千葉陽一: 神経内科外来(中央病院)
2012.4.1.~2013.3.31.

千葉陽一: 病理学(公立春日井小牧看護専門学校)
2012.10.1.~2013.3.31.

学術雑誌顧問委員など

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

島田厚良: 日本基礎老化学会 定期刊行学術誌「基礎老化研究」編集委員

島田厚良: 日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員
榎戸 靖: 日本神経化学会「神経化学」誌 出版広報委

員

榎戸 靖: 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

海外活動

島田厚良: PsychoNeuroImmunology Research Society's 19th Annual Scientific Meetingに出席・発表(アメリカ合衆国サンディエゴ) 2012.6.7.~2012.6.9.

教育活動

島田厚良: 知的障害児の生理・病理(中部大学現代教育学部) 2012.4.1.~2013.3.31.

榎戸 靖: 神経科学(名古屋市立大学医学部医学科) 2012.4.1.~2013.3.31.

榎戸 靖: 生命科学(中京学院大学看護学部看護学科) 2012.4.1~2013.3.31.

千葉陽一: 神経病理学(藤田保健衛生大学医学部) 2012.4.1.~2013.3.31.

7. 機能発達学部

研究の概況

鈴木 伸治

本年度はロンドンでオリンピックが開催されました。オリンピックでは常に金(かね)とナショナリズムが見え隠れしますが、金(かね)の方は過去においては今日ほどひどくはなかったようで、1948年のオリンピックロンドン大会の自転車で銅メダルを獲得し今年91歳でご存命のThomas GodwinさんはTimeの2012年7月30日/8月6日合同号で「当時のオリンピックアードは全てがアマチュアで、金(かね)がからむことなどまったく想像もできなかった」(筆者拙訳)と述べています。一方、長い間経済的には全く恵まれなかったと報道されている「なでしこジャパン」が今大会でも大いに活躍し、米国に敗戦したもののスポーツマンシップを世界に堂々とアピールしてくれたことは同じ日本人として誇りに思います。一方、今大会の男子サッカーで日本に勝った韓国チームのパク選手が試合直後「独島は我が島」とハングルで書いたプラカードを試合直後に掲げたために表彰式の出席を拒否されたことは世界中で大きくニュースとして取り上げられました。残念なことが起きてしまいましたが、近代オリンピックの創始者クーベルタン男爵(Pierre de Frédy, baron de Coubertin)の「オリンピックは参加することに意義がある」という言葉を思い出し、オリンピックというものの意義、そしてナショナルプライドとは一体何なのかを考える良い機会であったかもしれません。日本は金メダルの獲得数では韓国にはおよびませんでした、日本人選手の活躍が目立ったオリンピックでした。

オリンピックから話題を変えますが、日本はノーベル賞受賞者をたくさん輩出していることを忘れてはいけません。反対に、韓国でノーベル賞を期待されたHwang氏の論文が実は捏造であったことが発覚した事実は記憶に新しいところですが、ナショナルプライドにこだわる韓国人々にとっても大変残念なことであったと思います。学術的な成果はオリンピックほどのインパクトはないかもしれませんが、山中伸弥教授がノーベル賞を受賞した時は、日本中祝賀ムードに包まれました。しかし、山中教授がテレビ等で述べていたように我が国の研究者達が経済的に恵まれていないことはまちがいありません。一方、パラリンピック大会でも中国や韓国の金メダルは多いのですが、この両国は障害者の体力に関する研究成果を世界に向けてほとんど発信していません。これからみても、一般の障害者の健康や体力の実態がいかにわかりか想像に難くありません。この研究領域では、アジアから唯一この愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所機能発達学部が発信する研究成果が世界の研究者達と肩を

並べています。例えば、障害児のスポーツに関する世界的権威Bar-Orが編纂したスポーツ医学百科事典第13巻「若年アスリート」の障害者スポーツの章²でわれわれの研究論文が唯一アジア地域から参考文献として用いられています。また歩行分析の世界的権威であるGage Rの「脳性麻痺の歩行の診断と治療」の成長において再燃する諸問題の章³でもわれわれの研究論文が唯一アジア地域から参考文献として用いられています。これらは研究者としての私のささやかなナショナルプライドです。障害をもつ子どもやおとなの健康や体力向上のための研究を行う我が国でも数少ない研究機関を有する愛知県心身障害者コロニーの存在は、愛知県を中心とする中部日本における療育水準の高さと無関係ではないと思われませんが、皆さんはどう思われますか？愛知県も財政難ですが、2012オリンピックアードをTV観戦し、なでしこジャパンのように経済的に恵まれなくてもなんとか世界と肩を並べるような研究成果を当研究所から世界に発信し続けることを心に誓いました。県民の皆さんもどうかわれわれに声援を送ってください！

オリンピックの勢いで私の専門領域である機能訓練室の話ばかりを引き合いに出しましたが、当学部は他に重要な研究を分担している支援機器システム研究室と高次機能研究室がございます。以下に、今年度の各研究室の研究成果の概要を述べます。ご批判などをお寄せくだされば、研究員一同望外の喜びです。

支援機器システム研究室は塚原研究員が中心となり、重度の運動障害を持つ人のための意思表示システムの開発をめざして、意図や意思と交感神経系の反応の結びつきを調べています。今年度は、スイッチ押しなどに利用しにくい部位の随意動作と交感神経系の反応の一つ、精神性発汗との関係について検討しました。また、随意動作を始めようとするとき、中枢神経系のどこで、どんなタイミングで交感神経系へコマンドが送られるのか磁気刺激を使って調べるために予備実験を行いました。

機能訓練研究室は、リサーチレジデント里中の論文がJournal of Sports Medicine and Physical Fitnessに掲載されました。この論文は我が国で障害者の運動療法の際の運動強度に広く用いられている自覚的運動強度の使用に際し注意を要する場面があることを喚起したものです。今年度から職業訓練校と教育福祉学部とが連携し、入校生の体力に関する研究を開始しました。また今年度から部長の鈴木がこばと学園の診療を行うようになったため、重症心身障害児者の健康増進、体力向上、そして合併症や二次障害の予防に関する施設内外機関の連携による研究に着手し、役立つ知見が多数得られています。筋音図について研究をすすめてきた伊東研究員は、摂食・嚥下関連筋の機能評価における筋音図の応用についての研究に着手しました。

高次機能研究室は中村室長を中心に、従来行っているウィリアムズ症候群の認知研究を推し進めるとともに、得られた知見を他疾患の検討に押し広げる取り組みをしています。具体的には、文部科学省の新学術領域研究「顔認知」の公募研究の最終年度に当たりウィリアムズ症候群の顔倒立効果にかかわる論文を発表しました（発行は25年度）。また、昨年度導入した視線追跡装置を用いて、ウィリアムズ症候群患者並びに定型発達者における顔への注視について、綿密な研究デザインに基づく研究を実施しました。合わせて、「心の理論」をはじめとする、社会性の発達についての検討も実施しています。昨年度に引き続き、地域の小学校、保育園に通われる定型発達児の皆様とご家族に多大なご協力をいただき、深謝申し上げます。これらの成果は次年度以降、順に論文発表の予定です。

本年度は平井真洋研究員が自治医大准教授として転出しました。また、リサーチレジデントとして里中綾子博士が採用されました。

本年度、当学部が研究の推進のため連携した他施設は、職業訓練校、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. Cooke S, Naughten J, Thomas Godwin, 91 Britain bronze cycling. Great in '48, Time, July 30-August 6, 2012.
2. Longmuir PE. The young athlete with a motor disability. In The young athlete. ed. Hebestreit H and Bar-Or O, Blackwell Publishing, Malden, USA, 2008.
3. Gage R. General issues of recurrence with growth. In The identification and treatment problems in cerebral palsy. ed. Gage R, Schwartz MH, Koop SE, and Novacheck TF, 2nd ed. Mac Keith Press, London, UK, 2010.

交感神経反応スイッチの基礎となる中枢過程—予備的検討

塚原玲子、桑原裕子¹、岩瀬 敏¹

随意動作実行や動作意図の発現が精神性発汗など自律神経系の反応とどのように関わるか、その中枢過程を明らかにし、その結果として、随意動作によらない意思表示システムの入力スイッチとしての交感神経反応に“随意性”を与えることを目指している。そのために、中枢との伝導距離、機能的結びつきが様々な体の部位の筋収

縮を末梢電気刺激、運動野の経頭蓋的磁気刺激、随意動作（self paced, 単純反応、Go/No-go, 文字選択）により惹起し、交感神経反応の潜時の分布と交感神経反応に関連する脳波のパターンを分析する。

今年度は、予備的な検討として、手掌の交感神経皮膚反応（sympathetic skin response, SSR）の出現様相を手、足、外肛門括約筋の随意筋収縮について比べた。手の随意動作はhandgrip、足の随意動作は足関節の底屈である。また、電気刺激を随意動作と類似した動きが得られるように正中神経と脛骨神経に加え、随意動作によるSSR出現様相と比較した。電気刺激によるSSR出現率・出現潜時には刺激部位による差がみられたが、随意動作の場合は出現率・EMGからのSSR潜時に差はなかった。随意動作実行過程とSSRが結びついていると考えられる。経頭蓋磁気刺激により大脳運動野からのdescending volley（随意動作の出力系と考えている）により、随意動作と同様の交感神経系の反応がみられるかどうか検討するため準備を進めた。

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、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康者は人口のわずか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。障害者に対するエアロビックフィットネス向上を企図した運動療法の際に、従来自覚的運動強度を用いることは広く受け入れられてきたことであるが、われわれはこれに警鐘を与えた (The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness; 2012年10月)。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について詳しく調査している。

¹名古屋大・医

酸素脈による知的障害者の有酸素運動能評価に関する研究

里中綾子、長谷川桜子¹、石川高幸²、河村弘之²、鈴木伸治

本研究は酸素脈を用い、最大努力を必要とせずに最大酸素摂取量を推定する評価法を確立することである。パイロットスタディとして平成24年度は身体障害がない職業訓練校の新規入校生を被験者として寄宿生活が有酸素運動能に及ぼす影響を検討した。5名の被験者の入校1ヶ月以内と6ヶ月以上経過時における呼気ガス分析からピーク酸素摂取量を比較した。また平日における日中連続心拍数測定を行った。1名は途中退校したため4名の被験者について分析した。入校時では、身体障害がないにもかかわらず4名全員が年齢相当の基準値にみたなかった。入校6ヶ月以上経過時には全員ピーク酸素摂取量は、ほぼ基準値を満足する程度まで向上した。職業訓練校では平日ほぼ毎日1時間のトレーニングが設定されている。ピーク酸素摂取量の向上にはこのトレーニングは多分に影響を及ぼしていることはまちがいないが、入校後は掃除、洗濯などの活動も増加しており、これらのnon-exercise activity thermogenesisの関与も否定できない。本研究で目的とするところの酸素脈による最大酸素摂取量の推定については本年度得られたデータをもとに、研究プロトコルを修正した。また25年度は被験者を15名に増やし実施する計画である。

¹教育・福祉、²職業訓練校

車いすダンスと体力に関する研究

寺田恭子^{1,2}、里中綾子、寺田泰人³、正田澄子⁴、森本奈穂子⁴、有賀恵美子⁴、梶原浜美⁴、柴田二三江⁴、熊谷俊幸⁴、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。平成24年度は重症心身障害児者施設こぼと学園の中1病棟と連携し、研究を進展させた。6名の痙直型アトニー脳性麻痺者のワルツとジャイブ時の循環反応を調べ、日常の身体活動程度や運動協調障害程度との関連を分析した。25年度はトレーニングのためのプロトコルを開発する予定である。

¹名古屋短大、²日本車椅子ダンス協会、³名古屋経済短大、⁴こぼと学園

嚥下機能の筋音図および筋電図学的評価

伊東保志、浦田裕介¹、藤原 周¹、久保金弥²、三田勝己^{2,3}

重症心身障害児・者の呼吸障害は、呼吸に直接的に関係する臓器の問題だけでなく、嚥下障害や胃食道逆流などの消化器系疾患も複合的に関与している。特に、嚥下機能の低下による誤嚥は肺炎を誘発し、肺炎の反復発生が呼吸障害を呼吸不全に至らせることもある。嚥下障害の原因は、嚥下に関する諸器官の通路の問題（器質的障害）と、嚥下運動のメカニズムが破綻する場合（機能的障害）に大きく分類されるが、我々は、後者、特に、嚥下関連筋の機能に注目し、その評価方法の確立に取り組むこととした。

本年度は、第一段階として、正常な嚥下過程、その中でも咽頭期（食塊が咽頭を通過し食道へ送り込まれる時期）に起こる反射運動（嚥下反射）時に焦点をあて、主要な嚥下関連筋である舌骨上筋群を対象に筋音図と筋電

図の導出・記録を行い、その特徴の分析を行った。その結果、愕二腹筋の前腹から導出された両信号の振幅や持続時間から、飲み込む食品の違いによる筋活動の変化を推察できる可能性が示された。今後、食品の違いと筋活動の関係が嚥下機能の低下に伴い、どのように変化するのかを見極めることができれば、筋音図と筋電図を用いた嚥下機能の評価指標を提案し得ると考えている。

¹朝日大・歯、²星城大・医療技術、³理研東海ゴム連携センター

ウィリアムズ症候群およびその他の先天異常症候群における認知機能の研究

中村みほ、平井真洋、村松友佳子¹、倉橋直子²、倉橋宏和²、水野誠司³

当研究室では十年余にわたり、ウィリアムズ症候群をはじめとする先天異常疾患を持つ児を対象に、その認知機能の脳機能メカニズムを検討し、その知見を療育に活かすべく、研究を続けてきた。

中でも、顔認知については新学術領域「顔認知」の研究費支援をうけ研究を続けており、今年度はその最終年となり、これまでの検討の成果を学会シンポジウムや著作、論文等で発信した。(論文: Electrophysiological study of face inversion effects in Williams syndrome. *Brain and Development* 2013 35 : 323-30 (発行は25年度)。シンポジウム: 43rd NIPS International Symposium Oct.31-Nov3 2012 Okazaki, 第42回日本臨床神経生理学学会学術大会 Nov.8-Nov10 2012 東京。著作: 「ウィリアムズ症候群における顔認知」 柿木隆介 山口真美編「顔を科学する」p91-105東京大学出版会)

また、同研究費により昨年度視線追跡装置 (Tobii社製) を購入し、視線を追跡することにより被験者の注意の向かう対象をより客観的に評価する研究が可能となった。ウィリアムズ症候群においては正立顔の同定は比較的得意とされているが、それは、顔への注意がより強いためであるとの仮説がある。我々はコンピュータ画面上に顔を含む様々なオブジェクトを提示し、顔と無関係なターゲットの有無を探る課題をする際、どの程度顔に注意が向くか、また、注意を外すことが困難であるか否か等々を客観的に検討し、定型発達者と比較する研究を実施した。追加課題も含め、今年度はウィリアムズ症候群患者並びに定型発達者計200名以上の協力を得て検査を実施することが可能となった。

¹名古屋大、²中央病院

ウィリアムズ症候群患者(者)における社会認知神経科学的研究

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) 群患者 (者) は社会的表現型 (Social phenotype) に特徴があるとされ、特に他人に対する特異な選好を有することが報告されているものの、メンタリジング能力などについて未だ十分な知見が得られていないのが現状である。

本研究では、(1) 他者視点取得課題ならびに (2) 顔への選好課題を実施した。

(1) 他者視点取得課題では、対象を心的回転した場合と他者の視点に立った場合で見えがどうなるかについて検討したところ、WS群において心的課題については発達とともに成績が向上するのに対し、他者視点取得課題では、発達にかかわらず成績が向上しないことが判明した。

(2) 顔への選好課題では、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、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群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、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群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。いずれの課題も実験が終了し、現在投稿論文としてまとめている。

¹中央病院

研究業績

著書・総説

中村みほ「ウィリアムズ症候群における顔認知」 柿木隆介 山口真美編「顔を科学する」p91-105東京大学出版会 東京 2013.

渡壁 誠¹、伊東保志 (北海道教育大): II. 筋音図の計測と処理. *バイオメカニズム学会誌*, 37 (1), 8-16, 2013.

伊東保志、渡壁 誠¹ (北海道教育大): V. 筋疲労評価への応用. *バイオメカニズム学会誌*, 37 (1), 32-39, 2013.

原著論文

Mabuchi A¹, Kitoh H¹, Inoue M², Hayashi M³, Ishiguro N¹, Suzuki N (北海道教育大, ²Waseda Univ, ³Semui

College) : The biomechanical effect of the sensomotor insole on a pediatric intoeing gait. *LSRN Orthopedics*, 2012 : ArticleID396718, doi : 10.5402/2012/396718, 2012.

Satonaka A, Suzuki N, Kawamura M¹, (¹Nagoya Univ) : Ratings of perceived exertion in adults with chronically physical challenges. *J Sports Med Phys Fitness*, 52 : 474-482, 2012.

平井真洋, 丸山幸一 : 脳波の「時間的」構造に着目した解析の可能性, *ベビーサイエンス* 11 : 46-47, 2012.

その他の印刷物

Maeda Y¹, Sato N¹, Morita Y¹, Ukai H¹, Sanaka K², Takao K³, Satonaka A (¹Nagoya Institute of Technology, ²Biological Mechanics Laboratory, ³Harvest Medical Welfare College) : Development of Knee Joint Robot for Students Becoming Therapists, Proceedings of International Conference on Control, Automation and Systems, p.1573-1576, 2012.

桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬 敏¹, 西村直記¹, 清水祐樹¹, 菅屋潤壹^{1,2}, (¹愛知医科大, ²椋山女学院大) : 皮膚交感神経活動と体性感覚誘発電位. *Space Utiliz Res* 28 : 136-138, 2012.

学会発表

中村みほ, 道勇さゆり, 村松友佳子, 平井真洋, 倉橋宏和¹, 水野誠司¹ (¹中央病院) : ウィリアムズ症候群患児の前言語段階における社会性認知の発達と言語発達 (第1報) 日本小児神経学会総会 (札幌) 2012.5.17.

村松友佳子, 道勇さゆり, 平井真洋, 倉橋宏和¹, 水野誠司¹ (¹中央病院), 中村みほ : ウィリアムズ症候群患児の前言語段階における社会性認知の発達と言語発達 (第2報) 日本小児神経学会総会 (札幌) 2012.5.17.

平井真洋, 中村みほ, 村松友佳子 : ウィリアムズ症候群および22q11.2欠失症候群患者のバイオリジカルモーションおよび顔知覚における神経活動 日本小児神経学会総会 (札幌) 2012.5.18.

岩瀬 敏¹, 桑原裕子¹, 塚原玲子, 西村直記¹, 犬飼洋子¹, 菅屋潤壹², 間野忠明³ (¹愛知医科大, ²椋山女学院大, ³岐阜医療科学大) : 精神性発汗・血管収縮の意義と温熱性発汗・血管収縮との比較. 日本マイクロニューログラフィ学会 (金沢), 2012.6.16.

Itoh Y, Takesada M¹, Akataki K², Watakabe M³, Mita K^{4,5} (¹Nara Inst of Sci & Tech, ²Osaka Electro-Commu

Univ, ³Hokkaido University of Education, ⁴Seijoh Univ, ⁵RTC) : Design of air-coupled MMG sensor with condenser microphone, XIXth Congress of the International Society for Electrophysiology and Kinesiology, (Brisbane) 2012. 7.20.

Akataki K¹, Itoh Y, Watakabe M², Takesada M³, Mita K^{4,5} (¹Osaka Electro-Comm Univ, ²Hokkaido University of Education, ³Nara Inst of Sci & Tech, ⁴Seijoh Univ, ⁵RTC) : Mechanomyographic characteristics of diaphragm in patients with muscular dystrophy or severe motor and intellectual disabilities. XIXth Congress of the International Society for Electrophysiology and Kinesiology, (Brisbane) 2012. 7.21.

岩瀬 敏¹, 桑原裕子¹, 塚原玲子, 西村直記¹, 犬飼洋子¹, 菅屋潤壹², 間野忠明³ (¹愛知医科大, ²椋山女学院大, ³岐阜医療科学大) : 精神性発汗の意義と温熱性発汗との比較. 日本発汗学会 (奈良) 2012.8.24.

Nakamura M., Hirai M., Muramatsu Y., Mizuno S., Matsumoto A : Disparities in Cognitive Domains Seen in Patients with Kabuki Syndrome. The 4th Congress of the European Academy of Paediatric Societies Istanbul, Turkey 2012.10.7.

Maeda Y¹, Sato N¹, Morita Y¹, Ukai H¹, Sanaka K², Takao K³, Satonaka A (¹Nagoya Institute of Technology, ²Biological Mechanics Laboratory, ³Harvest Medical Welfare College) : Development of Knee Joint Robot for Students Becoming Therapists, International Conference on Control, Automation and Systems 2012. ICCAS2012 (Jeju Island, Korea) 2012.10.17.

Nakamura M : Face perception in patients with Williams syndrome: Neuropsychological and neurophysiological findings. 43rd NIPS International Symposium Face perception and Recognition (Okazaki) 2012.11.2.

中村みほ : ウィリアムズ症候群における顔認知 (シンポジウム19 : 顔認知の神経生理学) 日本臨床神経生理学会学術大会 (東京) 2012.11.10.

桑原裕子¹, 塚原玲子, 高田真澄¹, 神谷美香¹, 岩瀬 敏¹, 清水祐樹¹, 西村直記¹, 菅屋潤壹², 佐藤元彦¹ (¹愛知医科大, ²椋山女学院大) : 随意的筋収縮により誘発された皮膚交感神経活動への運動指令と視覚合図認知の寄与. 日本生理学会大会 (東京), 2013.3.27.

清水祐樹¹, 桑原裕子¹, 塚原玲子, 岩瀬敏¹, 西村直記¹, 菅屋潤壹², 佐藤元彦¹ (¹愛知医科大, ²椋山女学院大) : 皮膚交感神経活動における発汗神経活動と血管収縮神経活動の時間依存性を考慮した識別. 日本生理学会大会 (東京), 2013.3.27.

講演など

平井真洋：「社会」に生きる私達の脳—いつからどのように私達は他人に敏感になるのか？—。中部大学（愛知）2012.5.9.

Hirai M: The temporal aspect of neural activities underlying the perception of biological motion in infants, children, adults and patients with Williams syndrome, Asia-Pacific Conference on Vision 2012, Songdo Conventia (インチョン, 韓国) 2012.7.13.

里中綾子：脳性麻痺リハビリテーション研究における運動生理学の応用。名古屋経済大学短期大学部OTAWA 合同セミナー学術講演 2012.8.1.

Hirai M: Action from dots: Neural mechanisms underlying biomotion perception Mirror neuron: 20years after the discovery, ミラーニューロンの発見から20周年, 京都大学（京都）2012.9.9.

Hirai M: Action perception from moving dots: Neural mechanisms underlying the perception of biological motion, Birkbeck, University of London, London, UK, 2012.10.4.

鈴木伸治：脳性麻痺児者のフィジカルフィットネス。旭川肢体不自由児総合療育センター創立50周年記念学術講演（旭川）2013. 2. 6.

その他の研究活動

地域活動

- 中村みほ：幸田町クレヨンルーム講演
2012.5.11, 2012.11.30.
- 中村みほ：岡崎市保健事業講演 2012.6.26.
- 中村みほ：愛知県心身障害者コロニー中央病院小児神経科言語発達外来 2012.4.1.~2013.3.31.

教育活動

- 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）
2012.4.1.~2013.3.31.
- 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）
2012.4.1.~2013.3.31.
- 里中綾子：生活環境論（名古屋大学医学部保健学科）
2012.4.1.~2012.9.30.
- 中村みほ：子供の保健（名古屋学芸大学ヒューマンケア学部）
2012.6.4.
- 中村みほ：子供の病気Ⅱ（名古屋学芸大学ヒューマンケア学部）
2012.6.4.
- 中村みほ：小児系疾病論（愛知県立大学看護学部）
2012.10.1.~2013.3.31.

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2年以上経過しました。アベノミクス効果とやらで景気が回復しつつあるとはいうものの、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2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」を探求努力（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、竹瀬）、リサーチレジデント1名（熊谷）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。昨年度、発達障害研究所が主催する県民講座において「強度行動障害のある人への支援」を企画し、はるひ台学園を中心にコロニー全体で取り組んでいる短期療育型入所支援事業の成果を発表しました。このほか、春日井市が主催する子育て教室に参加するなど、地域支援にも積極的に取り組んでいます。

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、昨年を引き続き、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。

この他、名古屋大学大学院障害児（者）医療学寄附講座、コロニー中央病院等との、発達に障害のある人への医療提供体制の整備に関する共同研究、春日台職業訓練校や機能発達学部と連携した職業訓練生の体力研究、科

学研究費助成事業である「知的障害者用認知症スクリーニング尺度の標準化」等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、自己実現などに本心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 (2)

竹澤大史

昨年度に続き、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、その効果を検証した。研究参加者は、愛知県内3市町の公立保育園の保育士32名 (M:F=3:29, Age: 36.25±9.33)。期間は平成24年5月～平成25年3月。各市町にモデル園 (1園) を設定し、各モデル園において研修プログラムを実施した。研修プログラムの内容は、1.発達障害の理解と支援方法に関する講義 (1回)、2.ワークショップ形式の研修会 (2回)、3.行動観察・ケースカンファレンス (3回) であった。プログラムの開始時及び終了時に、保育士効力感尺度及び保育士ストレス尺度を用いて測定を行った。

プログラムの終了時、プログラムに参加した保育士の効力得点が有意に上昇した ($p<0.05$)。また、モデル園に所属する保育士の効力感得点が有意に上昇し、他園の保育士の得点との間に有意差がみられた ($p<0.01$)。保育士ストレス尺度得点は、プログラムの終了時に低下する傾向がみられたが、有意差はみられなかった。モデル園と他園の保育士の得点間にも有意差はみられなかった。

以上のことから、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、保育士ストレスの軽減や保育士スキルの改善などを目指したプログラムの開発に取り組む予定である。

自閉症児の快感情と社会的行動の関連について—動物介在活動・ロボット介在活動を題材とした定量的解析と行動評定—

舟橋 厚

動物介在活動 (AAA) 中に、自閉症スペクトラム障害のある子ども (ASD児) と同年齢の普通児 (10歳) に生起する笑顔を2年間、笑顔識別インターフェイス (デバイス) により定量的に計測し、犬あるいはロボットに初回遭遇した際の行動をsmileや positive social behaviorの関連についてDartFish行動解析システムにより解析した。AAA中にsmileに同期して観察されたASD児の positive social behaviorに比較してRAA中の positive social behaviorのほうが、より多かった。初回遭遇時の比較ではASD児が、犬よりロボットに対するほうが、smileはより多く、また自主的にロボットの近くまで接近する (犬より近くまで接近)、ロボットと握手をする、ロボットの顔を見るなどの positive social behaviorをより多く示した。また、ASD児は犬の顔が正対している際にはnegative social behaviorをする場合が多いが、ロボットの顔が正対しているときは怖がらなかった。長期継続したAAAを経験しても犬に対してsmileの増加やpositive social behaviorの増加をあまり示さなかったASD児が、ロボットと接する時には初回の遭遇時から犬の時よりも多くの笑顔でロボットに接し、ロボットが転倒した際、自主的にロボットを助け起こし、「大丈夫？」とロボットに話かける行動をおこなったことは、興味深い。ASD児は人型小型ロボットのような「目に表情のない」動くものに対して、極めて友好的に反応し、positive social behaviorを多発させることがわかった。動物介在活動でpositive social behaviorがさほど促進されないタイプのASD児には、まず、ロボットにより社会的コミュニケーションのベースを育み、さらに犬、そして人との交流へとステップ・アップすることが有効であることが示唆された。

愛知県におけるたんの吸引等を必要とする在宅重症心身障害児者数の推計

長谷川桜子、熊谷享子、三浦清邦¹

4月から、研修を受けた介護職員等が一定の条件の下でたんの吸引や経管栄養を実施できるよう、改正法が施行された。しかし愛知県では、8月末の時点で、研修の

機会がまだ非常に限られていた。今後、どの程度の量の研修が必要か検討する資料となるよう、平成17年に行った名古屋市を除く県内の全在宅重症心身障害児者を対象とした調査のデータから、当時の各医療的ケア必要者数を児童（・障害者）相談センターの担当地域別に推計した。年齢区分別（0～5歳，6～17歳，18歳以上）の対象者数、有効回答数、各医療的ケアを受けていた回答者数から算出した値は下表の通りだった。なお、推計腸ろう必要者は、各地域とも0～2人と少数だった。

表 たんの吸引等を要する重症児者数（推計）と人口（平成17年）

センター名	経鼻経管栄養	胃ろう	吸引	気管切開者	呼吸器使用者（千人）	人口	回答数/対象者数
中央	47	20	75	20	12	1,041	109/235
一宮	29	14	45	13	8	784	112/203
海部	17	7	23	8	3	329	44/64
知多	13	7	30	6	3	597	37/101
刈谷	19	7	29	9	5	491	54/110
西三河	13	11	28	8	4	563	78/139
豊田加茂	17	12	30	10	5	468	63/120
新城豊楽	2	6	7	6	0	64	7/13
東三河	17	17	35	6	5	702	76/146
合計	174	100	303	85	47	5,039	605/1,131

注)四捨五入の関係上、地域値を足した値と「合計」は若干異なる (単位:人)

愛知県地域医療再生計画において、新生児ICU長期入院児の増加が指摘されている。また近年、様々な調査、研究が超重症児の増加を報告している。これらから、現在の医療的ケア必要者は平成17年より多いと見込まれる。したがって、本推計値は、喫緊の最低研修量の目安として活用すべきものとする。結果は、日本小児神経学会社会活動委員会および県障害福祉課に提出した。

¹名古屋大院・医

障害児(者)医療教育の効果の検討—将来的行動の予測に関する質問紙作成の試み—

熊谷享子、長谷川桜子

昨年度、県の寄附により、名古屋大学大学院に障害児(者)医療学寄附講座が開設された。この目的の1つは、医学部での教育を通じて障害児(者)に医療を提供する医師を増やすことであり、5年生を対象としたコロニーでの実習等が行われている。このような教育の効果を評価するには、将来、学生が実際に障害児(者)医療に従事したかを追跡調査するのが有用だが、その方法では結果が得られるまでに時間がかかる。そこで、より短期間に教育の効果を推定する手段として「計画的行動理論(TPB)」に着目した。TPBによれば、意図的な行動は、先行して生じる意図の強さと、その行動の遂行に関する自信の程度の影響を直接に受けて、起こりやすさが変化する。また、

意図の強さには、その行動への本人の態度や、本人が周囲の人の態度をどのように認識しているかなどが影響する。数々の先行研究において、TPBを基盤とした質問紙調査を行うことで、行動の実行可能性の予測がある程度可能なことが示されている。そこで、他の研究者の手続きを参考に、学生が将来、障害児(者)に分け隔てなく医療を提供する可能性について、実習前後での変化を測る質問紙を作成した。次年度から、この質問紙を用いた教育効果の測定を開始する予定である。

研究業績

著書・総説

長谷川桜子：認知的学習—第3節 知能の生涯発達変化—、改訂 知的・発達障害児の学習—心理と指導支援—、梅谷忠勇(編著)(田研出版)、pp 38-50, 2012.

原著論文

Iida S, Nakao T¹, Ohira H² (UUniv of Ottawa, ²Nagoya Univ) : Prior cognitive activity implicitly modulates subsequent emotional responses to subliminally presented emotional stimuli. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12 : 337-345, 2012.
竹澤大史, 飯田沙依亜¹, 幸 順子² (1名古屋大, 2名古屋女子大) : 短期宿泊型の親子支援プログラムの効果測定を試み. *名古屋女子大学紀要(人文・社会編)* 59 : 207-215, 2013.

その他の印刷物

竹澤大史, 塩田 心¹, 玉井一男¹ (1運用部療育支援課) : 発達障害児の保育における研修プログラムの開発 (2). *日本心理学会第76回大会発表論文集*, p377, 2012.
岡本直美¹, 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「余暇活動」と心身機能との関連 (1). *日本心理学会第76回大会発表論文集(CD-ROM)*, 1EVB27, 2012.
水上喜美子¹, 岡本直美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「余暇活動」と心身機能との関連 (2) —「余暇活動」への参加の有無による日々の生活満足度から—。 *日本心理学会第76回大会発表論文集(CD-ROM)*, 1EVB28, 2012.
吉川 徹¹, 加藤 香², 小倉正義³, 大沢佑輝⁴, 竹澤大史, 日詰正文⁵, 井上雅彦⁶ (1中央病院, 2愛知県自閉症協会, 3鳴門教育大, 4名古屋大, 5長野県健康福祉部, 6鳥取大) : 専門家等によるペアレント・メンター活動

支援システムに関する予備的研究. 第53回日本児童青年精神医学会総会論文集, p401, 2012.

竹澤大史: 子育て: 乳児-幼児-未就学児. 留学生のための出産・育児ハンドブック-Giving birth and Child rearing Handbook for International Students-, 東北大学大学院経済学研究科国際交流支援室, p39-41, 2012.

竹澤大史: Raising your child: Infant-Toddler-Preschooler. 留学生のための出産・育児ハンドブック-Giving birth and Child rearing Handbook for International Students-, 東北大学大学院経済学研究科国際交流支援室, p103-105. 2012.

幸 順子¹, 竹澤大史 (1名古屋女子大): 育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援—保護者主体の支援を支える専門家のあり方を考える—. 日本発達心理学会第24回大会発表論文集, p217, 2013.

学会発表

Hasegawa S, Miura K¹, Komori T², Takezawa T, Hosokawa M (1Nagoya Univ, 2Bishu Hosp): Exploratory analysis on participation of adults with severe motor and intellectual disabilities in daytime activities. World congress of international association for the scientific study of intellectual disabilities (Halifax) 2012.7.11.

安ノ井宏隆¹, 竹澤大史 (1一宮児童相談センター): 発達障害児支援開発事業 (地域支援プログラム) の概要-愛知県北名古屋市における取り組み-. 家族心理学会大会 (小金井) 2012.7.15.

舟橋 厚, 青木 健¹, 鈴木健嗣² (1中部アニマルセラピー協会, 2筑波大): アニマル・アシスティッド・アクティビティ (ドッグ) 中に自閉症児に生起する笑顔 (快感情) と社会的行動の即尾芯の関連性について. 日本自閉症スペクトラム学会大会 (つくば) 2012.8.25.

竹澤大史, 塩田 心¹, 玉井一男¹ (1運用部療育支援課): 発達障害児の保育における研修プログラムの開発 (2). 日本心理学会大会 (川崎) 2012.9.11.

岡本直美¹, 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「余暇活動」と心身機能との関連 (1). 日本心理学会大会 (川崎) 2012.9.11.

水上喜美子¹, 岡本直美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「余暇活動」と心身機能との関連 (2) —「余暇活動」への参加の有無による日々の生活満足度から—. 日本心理学会大会 (川崎) 2012.9.11.

舟橋 厚: 発達障がい児のコミュニケーション行動を多面的に解析するところみ—量子力学的数理解析法による検討と笑顔識別インターフェイスによる定量的検討. 日本こども環境学会関西・東海・北陸合同大

会 (京都) 2012.9.15.

舟橋 厚, Gruebler A¹, 門根秀樹¹, 青木 健², 鈴木健嗣¹ (1筑波大学, 2中部アニマルセラピー協会): 自閉症スペクトラム障害児の社会的行動とポジティブな顔表情の関連について—行動評定と装着可能なデバイスをを用いた定量的分析. 日本神経科学大会 (名古屋) 2012.9.19.

Gruebler A¹, 舟橋 厚, 門根秀樹¹, 青木 健², 鈴木健嗣¹ (1筑波大学, 2中部アニマルセラピー協会): Quantitative analysis of positive facial expressions of children with autism spectrum disorder using a wearable device that captures distal EMG. 日本神経科学大会 (名古屋) 2012.9.19.

長谷川桜子: 各種「評価の試み」マニュアル作成の提案. シンポジウム「障害児・者発達の生理機構とその援助12: 一人ひとりを大切にしたい重症心身障害児の認知機能評価と指導」(指定討論), 日本特殊教育学会大会 (つくば) 2012.9.28.

三浦清邦¹, 長谷川桜子 (1名古屋大): 医学部における重症心身障害医学教育の意義について. 日本重症心身障害学会 (東京) 2012.9.28.

Suzuki K¹, Gruebler A¹, Jayatilake D¹, Funahashi A (1Univ of Tsukuba): Wearable interface to describe and augment interaction based on facial expression reading. NIPS International Symposium, (Okazaki) 2012.11.1.

吉川 徹¹, 加藤 香², 小倉正義³, 大沢佑輝⁴, 竹澤大史, 日詰正文⁵, 井上雅彦⁶ (1中央病院, 2愛知県自閉症協会, 3鳴門教育大, 4名古屋大, 5長野県健康福祉部, 6鳥取大): 専門家等によるペアレント・メンター活動支援システムに関する予備的研究. 日本児童青年精神医学会総会 (東京) 2012.11.1.

Hirokawa M¹, Funahashi A, Suzuki K¹ (1Univ of Tsukuba): On the analysis of eye-contact of children with autism spectrum disorder in robot-assisted activities. International workshop on Gaze in Human-robot interaction (Kyoto) 2013.3.3.

幸 順子¹, 竹澤大史 (1名古屋女子大): 育てにくい子どもと発達障害児の地域における育児支援—保護者主体の支援を支える専門家のあり方を考える—. 日本発達心理学会大会 (東京) 2013.3.15.

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 (大口) 2012.5.22.

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（あま）2012.5.25.
 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（犬山）2012.5.28.
 竹澤大史：ストラテジーシートの使い方。発達障害児支援検討保育所事業（大口）2012.6.20.
 竹澤大史：ストラテジーシートの使い方。発達障害児支援検討保育所事業（あま）2012.6.22.
 竹澤大史：ストラテジーシートの使い方。発達障害児支援検討保育所事業（犬山）2012.6.29.
 舟橋 厚：知的障害を主とする重複障害児教育の実際。平成24年度愛知県特別支援教育講座 講演会（東郷）2012.7.23.
 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）2012.8.28.
 竹澤大史：強度行動障害のある人と家族への支援。平成24年度発達障害研究所県民講座（名古屋）2013.2.2.
 舟橋 厚：療育に活かす脳科学。平成24年度第10回日本音楽療法学会研究大会講演会（大阪）2013.3.3.

その他の研究活動

海外活動

長谷川桜子：第14回国際知的障害研究協会世界大会に出席。研究発表（カナダ）2012.7.9.～2012.7.14.
 長谷川桜子：2012年国際育成会連盟国際フォーラムに出席（アメリカ合衆国）2012.10.25.～2012.10.28.

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）2012.4.1.～2013.3.31.
 竹澤大史：春日台養護学校・はるひ台学園サポートネットワーク会議（コロニー）2012.4.1～2013.3.31.
 舟橋 厚：春日台養護学校 学校評価委員会 評議員（コロニー）2012.4.1.～2013.3.31.
 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）2012.4.1.～2013.3.31.
 竹澤大史：短期療育型入所支援事業支援会議（コロニー）2012.4.1.～2013.3.31.
 竹澤大史：春日井市子育て教室アドバイザー（春日井）2012.5.1.～2013.2.28.
 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）2012.5.1.～2013.3.31.
 竹澤大史：愛知県ペアレントメンター等活動推進連絡会（名古屋）2012.5.23.
 竹澤大史：ペアレント・メンターコーディネーター養成講座インストラクター（名古屋）2012.6.30.
 竹澤大史：北名古屋市保育研究会アドバイザー（北名古屋市）2012.10.22., 2012.12.13., 2013.2.25.
 竹澤大史：ペアレント・メンターコーディネーター養成講座インストラクター（東京）2012.11.3.
 竹澤大史：はるひ台学園・はるひフォーラムアドバイザー（コロニー）2012.12.13.
 竹澤大史：ペアレント・メンター養成講座応用研修インストラクター（名古屋）2013.1.12.～2013.1.13.
 竹澤大史：ペアレント・メンター養成講座ベーシック研修インストラクター（名古屋）2013.1.26.～2013.1.27.

教育活動

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）2012.4.12.～2013.9.30.
 竹澤大史：障がい児保育1（名古屋女子大学短期大学部保育学科）2012.4.1.～2012.9.30.
 熊谷享子：心理学実験A・B（中部学院大学通信教育）2013.1.1.～2013.3.31.

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、中央病院中央検査部の島田厚良部長（兼・発達障害研究所病理学部神経病理研究室長）および発達障害研究所病理学部の千葉陽一主任研究員が、病院・研究所連携の一環として担当した。

なえ（日本学術振興会特別研究員）と武井史郎（甲子園大研究生）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・岸川正大先生との連携を良好に保っている。

1) 外科病理診断

中央病院における病理組織検査の件数は平成23年4月から平成24年3月までに99件であった。中央病院の診療科数が減少したことから、最近3年間は病理組織検査の件数が減少している。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、消化管の潰瘍や閉塞による外科切除標本などが主体であった。組織切片の作製と染色は中央病院中央検査部の臨床検査技師である渡邊佳奈と塚本春圭が担当し、免疫組織化学的染色は当研究所病理学部神経病理研究室で受け入れている石井さ

2) 病理解剖

平成24年4月から平成25年3月までに2例の病理解剖を島田と千葉が執刀医となって行った（表）。解剖時の介助は中央病院中央検査部・こばと学園検査部の臨床検査技師（渡邊、安田将吾、祖父江倫典）が交代で務め、撮影記録および組織保存は石井、武井が担当した。診断用標本作製、剖検室の整理・清掃は渡邊、塚本が石井、武井の協力を得て行った。また、インフォームド Consentのもと、組織の凍結保存を行い、「脳及び組織保存機構」（ブレイン・バンク）の症例数を増やした。福山型先天性筋ジストロフィー症例については、平成25年3月22日の中央病院イブニングセミナーにおいて症例検討会を開催した。

表. 平成24年度の剖検症例

剖検番号	年齢性別	臨床診断（出所）	病理学的主診断	執刀医
658	19歳女	福山型先天性筋ジストロフィー、拡張型心筋症、長期在宅医療（小児神経科）	1. 福山型先天性筋ジストロフィー： a) 横紋筋線維脱落、線維化、脂肪化（四肢、横隔膜、舌） b) 拡張型心筋症（357g）：心筋線維脱落、線維化、脂肪化 c) 多小脳回（脳重 847g）：前頭葉、側頭葉、頭頂葉、小脳・大脳表面の neurogliomesenchymal tissue 2. 急性尿管管壊死（左腎 136g、右腎 133g） 3. 甲状腺潜在癌（乳頭癌）、びまん性甲状腺腫（77g）：浸潤・転移なし。 4. 慢性細気管支炎（左肺 182g、右肺 234g）：右上葉を主体とし、両側に局所的・散在性に軽度 5. 肝細胞萎縮、肝鬱血（767g） 6. 食道炎 7. 慢性胃炎 8. 気管切開、胃瘻造設術後の状態	島田千葉
659	66歳男	脳性麻痺、知的障害、てんかん、肝硬変の疑い、重症腹水、結腸癌（こばと学園）	（暫定的病理診断） 1. 肝硬変：非アルコール性脂肪性肝炎様変化、腹水（黄色混濁）6500ml、右胸水（黄色混濁）480ml、脾腫（188g） 2. 横行結腸癌術後状態：再発・転移なし、腹腔内高度癒着 3. 左胸腔内癒着：左肺扁平化 4. 嚢胞性脳軟化症：左大脳半球中大脳動脈領域の陳旧性梗塞・嚢胞化 5. 全身粥状動脈硬化：胸腹部大動脈、両側椎骨動脈、脳底動脈	島田千葉

Ⅲ 研究企画調整科

山 田 裕 一

研究企画調整科は、平成24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、生化学共同機器などの運営・運用・管理を担当した。研究企画調整科には4名の嘱託（実験用動物管理担当：2名、図書担当：1名、生化学用共同機器担当：1名）ならびに文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した2名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度も企画担当は柏井明子と青野幸子が発達障害研究所の事務全般を処理した。

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

文部科学省科学研究費補助金は昨年度から基金化が進み、補助金と助成金の2本立てとなり、柔軟な使用が可能となったが、手続きが面倒になった部分も多くあった。

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

県費による物品の調達システムは、なお不備な点もあるが、事務用品等は比較的安価に納入されるようになった。

庶務・経理業務は益々煩雑化、複雑化、専門化している。柏井、青野は笠原や古川、その他賃金職員の協力を得ながら、研究所運営システムの改善を図ってきた。各種研究支援業務は山賀雅彦が担当し、ホームページは格段にレベルアップしてきている。本年度も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、専任の獣医師花井敦子が療養休暇中（平成25年1月逝去）で、臨任の補填も得られず、青井隆行、青川安代、富田章子の3名が担当し、青井がリーダーシップをとって対応し業務を遂行した。24年度末の飼育頭数は、マウス約2,834頭、ラット70頭、ウサギ4羽となっている。パリヤシステムを備えないコンベンショナルな施設で、良好な飼育環境を維持していくことは大変難しい。その上、限られた予算の中で合理的な運営をしていかねばならず、消毒薬の使用方法などにも工夫を重ねている。その結果、今年度も微生物モニタリングにより、新規の感染症の汚染がないことが確認された。また実験動物の新規導入申請は、マウス91件（484頭）、ラット6件（22頭）、ウサギ6件（15羽）を数えた。平成25年3月12日（火）には、動物舎利用者30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。また所蔵図書の調査を行い、図書目録を更新するとともに図書検索を可能にした。

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。
- 2) 広報支援：県民講座・各種セミナー開催のお知らせをホームページへ掲載すると同時にポスターや抄録を作成・発送した。
- 3) 所内情報管理：所内では、災害時に備え2台のサーバでの並行運転とバックアップ及び電源切断時の自動復旧機能での運用開始。
- 4) 情報機器保守運用：運用見直しによる通信速度の47 Mbps安定化への対応。

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および破損した排水槽配管の修理を行った。施設内の2台の液体シンチレーションカウンターは購入後21年および25年が、また屋上の排気監視装置は購入後22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、機会がある度に更新の必要性を訴えて更新された機器もあるが、まだ液体シンチレーションカウンターなど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の間接経費による事務担当の雇用などで、担当者の業務負担の軽減等の改善が図られたが、なお研究所の運営・管理にかかる煩雑な業務は増え続けている。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 伊東秀記
委員 富士大輔、川口禎晴、時田義人、
千葉陽一、平井真洋、長谷川桜子
オブザーバー 柏井明子

今年度は、石油価格の上昇に伴う光熱水費の予算が大幅増となったことなどから、前期に年間予算額が配分され後期配分はなかった。そのため、需用費の年間配分額は昨年度の約50%にとどまり、これまで以上に厳しい予算運営を余儀なくされた。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。情報関連機器委員会のインターネット契約の見直しにより役務費の使用額が減ったため、動物委員会の微生物モニタリングと図書委員会のトランザクション追加購入に充てた。本年度の備品整備費は、2階培養室の倒立顕微鏡購入に使用した以外は、部門へ配分した。

人事委員会

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

平成24年度の本委員会で、以下の人事を行った。

1. 神経制御学部の室長と研究員の公募
2. 教育福祉学部のリサーチレジデントの公募
3. 発生障害学部の研究員の公募
4. 神経制御学部の室長1名と研究員1名の採用
5. 教育福祉学部リサーチレジデント1名の採用
6. 発生障害学部の研究員1名の採用

将来計画委員会

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

平成24年度の本委員会で以下のことを決定した。

- 1) 所長より委嘱をうけ、本委員会で平成24年度の科学研究費補助金等に係る間接経費の使途を決定した。その1割は、各部門が備品の補修など、国の定める間接

経費使用規定を遵守して行った。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. CCDカメラ（ツァイス社AxioCam MRm）、2. 遺伝子導入装置（ネッパジーンNEPA21）。
- 2) 備品整備費で2階培養室の顕微鏡を購入した。
- 3) 病理学部と周生期学部の3階北側の研究員室の使用を、使用期間を明示の上承認した。

共同研究委員会

委員長 伊東保志
委員 山田憲一郎、川口禎晴（1月まで）、
松木 亨（2月から）、中西圭子、
永田浩一（9月まで）、水野 誠
（10月から）、河内 全、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、2月28日と3月1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。さらに、本年度は、所内セミナーの日程に合わせ、中央病院との連携推進に向けた研究発表（各部門一演題）を行った。開催された共同セミナーは3件であり、そのうち1件は本委員会予算以外から旅費と報償費が支払われた。県民講座は、「地域で安心、安全に暮らすために 一強度行動障害のある人への支援」のテーマのもと4名の講師を迎えて行われた。本年度の共同研究申込みは21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、試験研究機関連絡会議に参加し、あいち産業科学技術総合センターで開催される合同成果発表会（開催は、次年度）の準備を記録広報委員会と連携して行った。また、中部地区医療・バイオ系シーズ発表会の実行委員として参加し、研究所内への発表会の紹介と参加募集を行った。なお、同発表会へ当研究所から1件のポスター発表が行われた。

記録広報委員会

委員長 塚原玲子
委員 山田憲一郎、深田斉秀、高木 豪、
稲熊 裕、榎戸 靖、長谷川桜子
オブザーバー 山賀雅彦

本年度の主な活動として、ホームページの更新、年報第40号の編集、発行、送付、ならびに業績集の作成を行った。「コロニーだより」及び研究所ホームページでは、他県からの視察、県民講座、研究所公開セミナーの様子などを伝えた。また、委員会としてホームページ改訂の検討を開始した。さらに、共同研究委員会と連携し、「知の拠点あいち」活動の一環として、試験研究機関連絡会議に参加し、平成25年度にあいち産業科学技術総合センターで開催される合同成果発表会の準備を行った。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 中村みほ
委員 福士大輔、稲熊 裕（年度途中で水野誠に交代）、深田斉秀、高木 豪、河内 全、竹澤大史
図書室司書 藤吉幾子

例年と同様、購入雑誌、書籍の選定を行った。今年度は昨年度とほぼ同様の購入が可能であった。

新施設の建て替えに伴う基本建築案の設計に立ち会った。図書への割り当て面積の縮小に伴い、所蔵図書の一部を廃棄せざるを得ない事態となり、大変残念であった。

安全委員会

委員長 山田憲一郎
委員 田畑秀典、川口慎晴、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、運用部施設係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、河内 全、森下理香

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

RI委員会

委員長 山田憲一郎
委員 中山敦雄、板戸 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

運営を行った。2012年2月に排水槽配管の凍結により配管の一部が破損して以来、RI実験室からの排水を中止していたが、2012年5月に修理を行い、排水を再開することができた。さらに配管凍結の再発防策を検討したが、予算の関係で工事を実施することができず、次年度送りとなった。2013年3月には傾いた配管を交換し、配管の支柱を補強する工事を行った。2013年1月末には、研究所内にてRI委員長/山田および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。また選任放射線取扱主任者は3年に一度定期講習を受講することが法令により義務付けられているため、松井が2013年3月に名古屋市内で行われた講習会に出席した。

X線委員会

委員長 福士大輔
委員 中西圭子、松井ふみ子

改築に向けて、新規X線照射室の設計を担当した。また、本委員会で管理しており、現在故障により使用不能なX線照射装置（重要物品）の廃棄手続きに着手した。その他の不要物品に関しては、来年度以降順次廃棄することを決定した。

組織培養委員会

委員長 時田義人
委員 深田斉秀、伊東秀記、千葉陽一、福士大輔

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

本年度は、抵抗値センサー部分や給水用ポンプなどに不具合が生じ、一時的に使用を停止せざるを得ない事態になった。これらの機器は、研究に必須であり、早急に修理する必要がある。また、他の培養室備品の老朽化も深刻であり、毎年減少している研究所予算の回復が望まれる。

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

療育医療総合センター（仮称）の基本設計にあたり、新生理工作室の設備、レイアウト等について協議した。また、当委員会管理下の電気生理室（3階）と生理工作室（地階）の管理運営を行った。集塵装置や工作機械が老朽化しつつあるが、研究所予算縮減のため、今年度も更新申請を見送った。現有機器の一層の活用には、機械操作や作業の安全管理を支援できる助手等（兼任）の再配置が望まれる。

臨床施設委員会

委員長 竹澤大史
委員 中村みほ

本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。臨床生理検査室における実験のため、防音カーテン一式を購入し設置した。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、中山敦雄、高木 豪、河内 全

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

組織形態委員会

委員長 千葉陽一
委員 福士大輔、深田斉秀、時田義人、永田浩一

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。機器の性能を安定に保つため、随時保守・点検を行い、必要な消耗品の交換を行った。

情報関連機器委員会

委員長 深田斉秀
委員 竹澤大史、田畑秀典、千葉陽一、塚原玲子、時田義人、山田裕一、山賀雅彦

研究所ネットワーク維持業務は研究企画調整科、山賀が担当した。不正アクセスおよびウイルス感染の報告はなかった。平成25年3月時点での登録メールアドレス件数は81件であった。所外向けに公開している研究所ウェブサイト (<http://www.inst-hsc.jp/>) へのアクセスは、月平均2万2千件、年間総計は約26万件であった。

剖検委員会

委員長 千葉陽一
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、中央病院臨床検査部の協力のもと行った。剖検業務を担当する研究助手の不在が続いており、来年度以降の課題として残った。

動物委員会

委員長 東雄二郎
委員 稲熊 裕、川口禎晴、山田憲一郎、千葉陽一、青井隆行

実験動物の飼育・管理に関する活動、および慰霊祭を例年通り行った。病気のため休職中であった動物施設担当の研究助手が永眠されました。生前、本研究所実験動物施設の運営や管理全般に渡り多大な貢献のあったことをここに記します。これに伴い動物舎管理室から1名が委員として参加することになった。遺伝子改変マウス等の導入でマウスの飼育頭数が少しずつ増加傾向にあるが、施設構造の老朽化が随所に現れているのは従来通りである。

平成24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	2628	2529	2622	2532	2866	2891	2796	2750	2721	2591	2565	2602
ラット	119	146	120	90	88	94	81	68	79	94	87	70
ウサギ	8	7	7	8	8	6	7	7	9	9	7	4

平成24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	91	6	6
頭数	484	22	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	F35	正常老化対照
SAMP1 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2007	F117+11+19	老化促進、免疫老化、高酸化ストレス、皮膚光老化
SAMP11 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2007	F107+18+23	老化促進、高酸化ストレス

その他研究に用いている系統：C57BL/6CrSlc, C57BL/6JIdr, C57BL/6JmsSlc, 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>Cspg5</i>
B6;129 - <i>Zfx1a</i> ^{tm1} Yhi	大阪大→Idr	2008	F21	<i>zfx1a</i> (δ EF1) 部分欠失
B6;129 - <i>Zfx1a</i> ^{tm2} Yhi	大阪大→Idr	2008	F21	<i>zfx1a</i> (δ EF1)
B6;129 - <i>Zfx1b</i> ^{tm1} .1Yhi	大阪大→Idr	2008	F10	<i>zfx1b</i> (SIP1) floxマウス

ラット

Slc:SD, Slc:Wistar

ウサギ

Std:JW/CSK, Std:NZW

C 管理委員会

組換えDNA実験安全委員会

委員長 若松延昭
委員 中山敦雄（安全主任者）、山田裕一、
伊東秀記、平井真洋、時田義人、
水谷隆治（元・名市大・薬）

平成24年度は、本委員会へ14件の組換えDNA実験計画書（4件の新規計画書、7件の変更と3件の継続）と1件の組換えDNA実験室認定の申請があった。本委員会ですべてを承認した（承認第12-1号～14号、第12-P2-1号）。本年度も水谷隆治先生に所外委員をお願いした。

感染予防委員会

委員長 中山敦雄
委員 東雄二郎、稲熊 裕

本委員会は実験用動物管理小委員会、感染動物実験安全小委員会、バイオハザード対策小委員会の委員長で構成される所長の諮問委員会である。実験用動物管理小委員会は動物飼育施設を中心に、所内の実験用動物を介した感染事故を予防するために、感染動物実験安全小委員会は実験動物の感染実験を安全に行うために、バイオハザード対策小委員会は、ヒト材料、実験動物以外の動物材料、組換えDNA実験安全管理で管理される以外の感染性微生物を所内で取り扱う際の安全を図るために設けられている。

本年度は特に審議を要する事案はなかった。

実験用動物管理小委員会

委員長 東雄二郎
委員 稲熊 裕、千葉陽一

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2件、自然突然変異マウスの搬入に関わる審議は1件であった。

感染動物実験安全小委員会

委員長 稲熊 裕
委員 東雄二郎、川口禎晴

感染動物実験安全小委員会は、感染動物実験の安全のために、実験計画の審査を行う。平成24年度に計画の申請はなかった。

バイオハザード対策小委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、山田憲一郎

平成24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5月7日に委員会を開催し、新規6件、継続13件、終了4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10月9日に開催した。講師として理化学研究所バイオリソースセンターより若菜茂晴チームリーダーを迎え、「マウス全遺伝子機能解析プロジェクトとIMPC：マウス表現型解析基盤の標準化とマウスクリニック」と題された講演を、平成24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、榎戸 靖

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24年度は、問題となるような放射性同位元素の管理に関わるような案件もなく、本委員会の開催はなかった。委員会の性格上、今後も活動が少ないことが望まれる。

核燃料物質管理委員会

委員長 山田裕一
委員 松井ふみ子、千葉陽一

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24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 服部浩子（春日台養護学校PTA）、水野誠司（中央病院）、森長研治（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、榎戸 靖、長谷川桜子

平成24年度は新規5件、変更12件の審査が委員会に申請された。審査の結果、新規申請分は全5件が承認となった。変更申請に関しては11件が承認、1件が条件つき承認となった。

利益相反委員会

委員長 中山敦雄
委員 若松延昭、山田裕一、千葉陽一、伊東保志
異相武憲（外部専門委員；弁護士）

本委員会は、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest: COI）の管理に関する指針」に基づき、発達障害研究所における利益相反について、透明性を確保して適切に管理し、研究の公正性、客観性および研究に対する信頼性の確保と研究の活性化を目的として設置されている。平成24年度は2件の申請を受け審査を行い承認した。

知的財産等審議委員会

委員長 細川昌則
委員 若松延昭、山田裕一、伊東保志、山賀雅彦

本委員会は、発達障害研究所員の勤務発明、特許出願、審査請求など研究所に係わる知的財産に関することを審議するために設置された。平成24年度は、特許の拒絶通知書への対応を審議するため3回開催した。

V 研 究 交 流

共同研究者

1. 青木 健 (中部アニマルセラピー協会)	H24.04.01~H25.03.31 (教育福祉)
2. 門根 秀樹 (筑波大学)	H24.04.01~H25.03.31 (教育福祉)
3. Anna Gruebler (筑波大学)	H24.04.01~H25.03.31 (教育福祉)
4. 鈴木 健嗣 (筑波大学)	H24.04.01~H25.03.31 (教育福祉)
5. 渡部 眞三 (東北大学)	H24.04.01~H25.03.31 (周生期)
6. 佐川 宏恵 (名古屋大学)	H24.04.01~H25.03.31 (周生期)
7. 木村 将士 (愛知学院大学)	H24.04.01~H25.03.31 (周生期)
8. 山口 聖士 (愛知学院大学)	H24.04.01~H25.03.31 (周生期)
9. 柴田 章夫 (愛知学院大学)	H24.04.01~H25.03.31 (周生期)
10. 仙波 りつ子 (東京理科大学)	H24.04.01~H25.03.31 (神経制御)
11. 武井 史郎 (甲子園大学)	H24.04.01~H25.03.31 (病理)
12. 佐倉 正明 (京都産業大学)	H24.04.01~H25.03.31 (所長)
13. 佐野 芳彦 (星城大学)	H24.04.01~H25.03.31 (所長)
14. 濱武 通子 (愛知県一宮保健所)	H24.04.01~H25.03.31 (所長)
15. 倉本 尚美 (筑波大学)	H24.04.01~H25.03.31 (教育福祉)
16. 水野 誠 (新潟大学)	H24.04.01~H24.09.30 (神経制御)
17. 浜田 奈々子 (岐阜大学)	H24.04.01~H25.03.31 (神経制御)
18. 村松 友佳子 (名古屋大学)	H24.04.01~H25.03.31 (機能発達)
19. 林 直子 (中央病院)	H24.04.01~H25.03.31 (機能発達)
20. 西村 嘉晃 (同志社大学)	H24.04.17~H25.03.31 (神経制御)
21. 廣川 暢一 (筑波大学)	H24.06.01~H25.03.31 (教育福祉)

共同セミナー

平成24年4月26日 池中一裕 (自然科学研究機構 生理学研究所)

「グリア細胞の機能と病態」

平成24年10月9日 若葉茂晴 (理化学研究所 筑波研究所)

「マウス全遺伝子機能解析プロジェクトとIMPC—マウス表現型解析基盤の標準化とマウスクリニッカー」

平成25年3月7日 三浦正幸 (東京大学大学院薬学研究所)

「古くて新しいプログラム細胞死の生体機能」

所内セミナー

平成24年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成25年2月28日(木)、3月1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 2月28日(木)

所長あいさつ (09:10~09:15)

遺伝学部 (09:15~10:35)

1. 山田 裕一 遺伝病の病因遺伝子解析
2. 福原 弥生 モワット・ウィルソン症候群の病態解明と治療法の開発
3. 福士 大輔 染色体の構造異常が見られる重度知的障害の病因解明
4. 山田憲一郎 MBTPS2欠損症にみられる神経細胞変性

休憩 (10:35~10:40)

周生期学部 (10:40~12:00)

1. 東 雄二郎 部門研究とZFHX1転写制御因子ファミリーの機能について
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の発現と機能解析
3. 高木 豪 モワット・ウィルソン症候群の病態理解に向けたモデルマウスの開発
4. 時田 義人 ニューログリカンCと繊維芽細胞増殖因子FGFの結合

休憩 (12:00~13:30)

発生障害学部 (13:30~14:30)

1. 中山 敦雄 発生障害学部の研究の状況
2. 川口 禎晴 抗うつ様行動を示すHDAC6ノックアウトマウスの脳内セロトニン神経細胞におけるミトコンドリア機能異常
3. 飯尾 明生 ニューロリギン4Xのエピジェネティクスによる発現制御機構の解析

休憩 (14:30~14:35)

機能発達学部 (14:35~16:15)

1. 鈴木 伸治 寄宿生活が知的障害者のエアロビックフィットネスに及ぼす影響
2. 里中 綾子 重症心身障害者のエアロビックフィットネス
3. 伊東 保志 嚥下機能の筋音図および筋電図学的評価
4. 塚原 玲子 交感神経反応スイッチの基礎となる中枢過程一予備的検討
5. 平井 真洋 定型・非定型発達児における社会認知・知覚の発達に関する検討
一顔・バイオリジカルモーション知覚処理・他者視点取得を中心に一

病院連携推進発表 (16:55~18:00)

所長あいさつ (16:55~17:00)

1. 中村 みほ ウィリアムズ症候群における認知機能研究 ~病態メカニズムに即した療育を目指して~
2. 深田 斉秀 発達障害者の神経細胞解析方法の開発・研究
3. 中西 圭子 新生児脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞療法
4. 若松 延昭 遺伝学部の研究テーマと研究成果

第2日目 3月1日 (金)

神経制御学部 (09:30~11:10)

1. 永田 浩一 部門の概況、および神経発達障害の病態関連遺伝子A2BP1の解析
2. 田畑 秀典 大脳皮質形成過程における脳室下帯分裂細胞の産生機構の解析
3. 稲熊 裕 脳神経発達におけるSIL1蛋白質の役割
4. 伊東 秀記 In vivoエレクトロポレーション法による生後脳における神経新生の解析
5. 水野 誠 In uteroエレクトロポレーション法によるlin7の解析

休憩 (11:10~13:30)

病理学部 (13:30~14:30)

1. 島田 厚良 脳と免疫系の接点としての脈絡叢における細胞動態とサイトカイン発現

2. 千葉 陽一 新規NPC1変異を有するNiemann-Pick病C型の剖検例?神経病理学的解析
3. 河内 全 炎症環境下でMonoacylglycerol lipaseが制御するミクログリアの生理機能の解明

休憩 (14:30~14:35)

教育福祉学部 (14:35~15:35)

1. 舟橋 厚 自閉症児の快感情と社会的行動の関連
—動物介在活動・ロボット介在活動を題材とした定量的解析—
2. 長谷川桜子 全国医学部における障害児(者)医療教育に関する調査
3. 熊谷 享子 障害児(者)医療教育の効果の検討
—将来的行動の予測に関する質問紙作成の試み—

所長 (15:35~15:45)

1. 細川 昌則 この1年の研究所活動

副所長あいさつ (15:45~15:50)

病院連携推進発表 (17:00~17:45)

1. 竹澤 大史 自閉症スペクトラム障害のある子どもの家族を対象とした早期支援プログラムの開発
2. 榎戸 靖 先天性代謝異常による脳発達障害の新たな分子病態メカニズムの解析
3. 永田 浩一 マリネスコ・シェーグレン症候群の病態解析:コロニーにおける連携の一成果

副所長あいさつ (17:45~17:50)

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

「自閉症の病態理解の進展」

日 時 平成24年12月7日(金) 午後1時から午後5時30分

場 所 心身障害者コロニー 管理棟講堂

プログラム

- 「ニューロリギン4Xの自閉症状への関与と研究リソース整備」
中山敦雄(心身障害者コロニー発達障害研究所・発生障害学部)
- 「成長の軌跡を描く～疫学研究にもとづく子どもの発達理解」
土屋賢治(浜松医科大学子どものこころの発達研究センター)
- 「対人相互作用の困難さの脳画像による理解」
山末英典(東京大学医学部精神神経科)
- 「社会性記憶の喪失と自閉症: NAD代謝産物による脳オキシトシン分泌制御とCD38の一塩基多型とオキシトシンによる社会性領域の症状改善」
東田陽博(金沢大学子どものこころの発達研究センター)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

「障害のある人が、地域で安心、安全に暮らすためにー強度行動障害のある人への支援ー」

日 時 平成25年2月2日（土）午後1時40分～午後4時30分

場 所 栄ガスビル 5階 501会議室

プログラム

講演Ⅰ「強度行動障害のある人と家族への支援」

竹澤大史（研究所教育福祉学部 研究員）

講演Ⅱ「強度行動障害のある人への地域移行支援」

加藤真美（コロニーはるひ台学園 主査）

講演Ⅲ「強度行動障害のある人への薬物療法」

吉川 徹（コロニー中央病院 児童精神科 医長）

講演Ⅳ「強度行動障害のある人の評価と支援手法」

井上雅彦（鳥取大学医学部臨床心理学講座 教授）

コロニー祭・サイエンス教室

「たのしいサイエンス」

日 時 平成24年10月7日（日）10：15～14：30（コロニー祭）

会 場 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

対 象 小学生から大人まで

名古屋大学大学院医学研究科連携大学院

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

客員教授 中山敦雄（発生障害学部）

客員教授 永田浩一（神経制御学部）

VI 人 事 異 動

(平成24年4月1日～平成25年3月31日)

就職・転入者

平成24年 4月 1日	遺伝学部リサーチレジデント	福原 弥生 (新規採用)
平成24年 4月 1日	発生障害学部リサーチレジデント	飯尾 明生 (国際バイオ研究所)
平成24年 4月 1日	機能発達学部リサーチレジデント	里中 綾子 (新規採用)
平成24年 8月 1日	神経制御学部臨床薬理学研究室長	田畑 秀典 (慶應義塾大学)
平成24年10月 1日	神経制御学部神経変性予防研究室主任研究員	水野 誠 (新潟大学)
平成25年 1月 1日	発生障害学部発生障害修復研究室研究員	松木 亨 (新規採用)
平成25年 1月 1日	教育福祉学部リサーチレジデント	熊谷 享子 (新規採用)

転出・退職者

平成25年 1月 7日	研究企画調整科主任専門員	花井 敦子 (死亡)
平成25年 3月31日	機能発達学部高次機能研究室研究員	平井 真洋 (自治医科大学へ)
平成25年 3月31日	教育福祉学部リサーチレジデント	熊谷 享子 (大阪千代田短期大学へ)
平成25年 3月31日	遺伝学部リサーチレジデント	福原 弥生 (退職)

昇任・昇格

平成24年 4月 1日	同職主任級	福士 大輔
平成24年 4月16日	同職主査級	伊東 保志

2013年9月 発行

発達障害研究所年報

第41号

2012

編集・発行者 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8

電話：0568-88-0811 FAX：0568-88-0829

Home page: www.inst-hsc.jp

E-mail: kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 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。