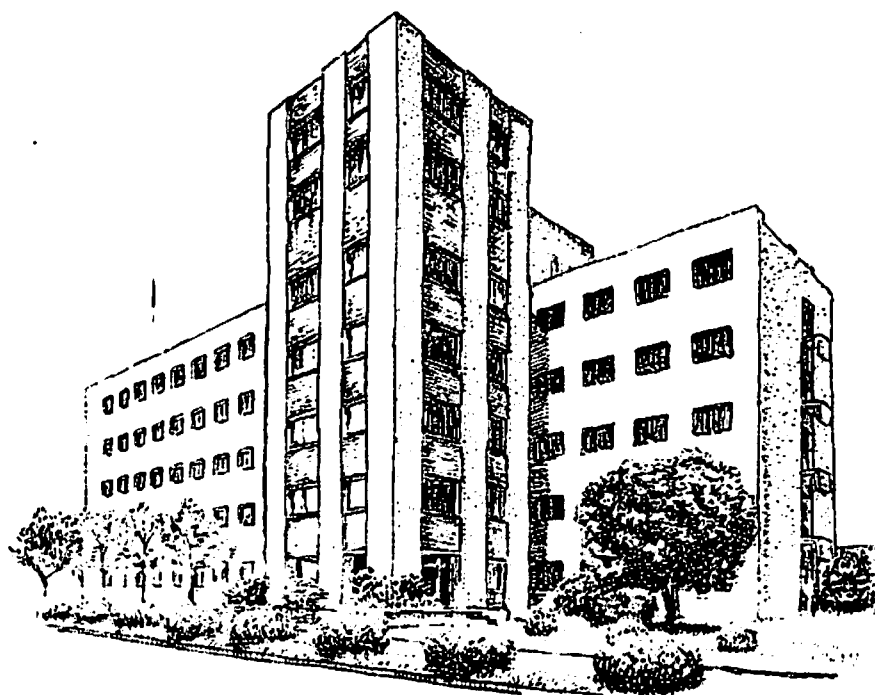


愛知県心身障害者二〇二一

発達障害研究所年報

第42号

平成25年度



序 文

愛知県心身障害者コロニーでは、新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、こぼと学園などとともに発達障害研究所も改築されます。平成25年度当初に基本設計の大幅な見直しが行われました。同時に実施設計が進められたために非常な労力を要しましたが、多くの所員が協力して対応することができました。本計画では、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計画がさらに進められ、本館棟5階に研究所が設けられる予定です。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。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25年度も「平成23～26年度発達障害研究所活動計画」に沿って研究所の運営・管理を行い、研究活動を進めました。県民の皆様が研究所をよりよく知っていただくために、コロニー祭サイエンス教室(平成25年10月6日「やってみようサイエンス」)、研究所公開セミナー2013(平成26年1月31日「小児難治性神経疾患の新しい治療」)、研究所県民講座(平成26年1月18日「人を診てヒトを観る－発達の遅れをどう探るか－」)を開催しました。抄録、報告等は研究所HPに掲載しています。また、中央病院との連携の一環として中央病院、こぼと学園、研究所の三施設合同研究会を開催しました。各学部の平成25年度の研究成果、業績は、年報の部門別研究の項に記載しています。関係諸機関、研究者の皆様のご参考にしていただける事を、また御指導、御批判いただける事を願っています。

平成25年度は、8名が転出・退職しました。一方、採用・転入は2名でした。後任の採用に鋭意努力しています。共同研究者として16名を受入れました。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42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26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	26
7. 機能発達学部	31
8. 教育・福祉学部	36
B 病理組織診断・病理解剖	42
III 研究企画調整科	43
IV 委員会活動	45
A 特別委員会	45
B 各種委員会	47
C 管理委員会	50
V 研究交流	52
VI 人事異動	56

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	(兼) 若松 延昭			
遺伝性疾患研究室			福士 大輔	木村 礼子
環境要因研究室			山田 憲一郎	
遺伝子医療研究室		山田 裕一		野村 紀子(育短) 山農 亜里佐(任短)
発生障害学部	中山 敦雄			
発生障害予防研究室			川口 禎晴	
発生障害修復研究室			深田 奇秀 松木 亨	
周生期学部	東 雄二郎			
新生児脳障害研究室			時田 義人	松井 ふみ子
未熟児脳障害研究室			中西 圭子 高木 豪	
神経制御学部	永田 浩一			
臨床薬理学研究室		田畑 秀典	伊東 秀記 稲熊 野誠	森下 理香
神経変性予防研究室				
病理学部	(兼) 細川 昌則			
発達加齢病理研究室				
神経病理研究室		島田 厚良 榎戸 靖		
運動障害病理研究室			河内 全	
機能発達学部	鈴木 伸治			
支援機器・システム研究室			塚原 玲子 伊東 保志	
機能訓練研究室				
高次機能研究室		中村 みほ		
教育福祉学部	(兼) 鈴木 伸治			
発達教育研究室			竹澤 大史	
共生福祉研究室		舟橋 厚	長谷川 桜子	
研究企画調整科	科長 (兼) 山田 裕一			研究助手
企画担当			柏井 明子(再任)	青野 幸子(再任)
図書担当			藤吉 幾子	(嘱)羽佐田 浩江 (嘱)岩本 郁子 (嘱)青川 安代 (嘱)富田 章子 (嘱)飯尾 明生 (嘱)西崎 有利子 (嘱)岸 宗一郎 (嘱)唐澤 隆俊
共同実験担当			青井 隆行	
実験動物管理担当				
研究業務担当				

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

平成26年3月31日現在

II 研究活動

A 部門別研究

1. 所 長

細川昌則：あいちシルバーカレッジ講師（愛知県社会福祉協議会）

研究の概況

2013.4.1.～2014.3.31.

細川 昌則

平成25年度、所長は病理学部長を兼務し、脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症機構について病理学部員と共同研究を行った。詳細は病理学部の概況、個別研究に記載した。

教 育 活 動

細川昌則：病理学総論（公立春日井小牧看護専門学校）

2013.10.8.～2014.2.4.

研 究 業 績

著書・総説

Takeda T¹, Hosokawa M, Higuchi K² (¹Council for SAM Res, ²Shinshu Univ) : Senescence- accelerated Mouse (SAM). In : Takeda T, Akiguchi I, Higuchi K, Hosokawa M, Hosokawa T, Nomura Y (Eds.) The Senescence -Accelerated Mouse (SAM) : Achievements and Future Directions, Elsevier, Amsterdam, pp 3-14, 2013.

Hosokawa M, Ashida Y¹, Saitoh Y², Shoji M³ (¹Ueda Pet Clin, ²Hakuaikai Hosp, ³Shoji Eye Clin) : Aging of eyes and ears in SAM mice, *ibid.* pp 221-7, 2013.

Hosokawa M, Fujisawa-Tsukaguchi H¹, Chiba Y (¹Council for SAM Res) : Accelerated age- associated genetic damage in SAMP mice, *ibid.* pp 435-42, 2013.

Umezawa M¹, Kohno A², Higuchi K³, Hosokawa M (¹Tsu City Jun College, ²Kyoto Women Univ, ³Shinshu Univ) : Diet and longevity in senescence-accelerated mice, *ibid.* pp 451-61, 2013.

Hosokawa M, Sakura M, Chiba Y : Appendix II The Grading Score System : A method for evaluating the degree of senescence in SAM strains of mice, *ibid.* pp 561-7, 2013.

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）

2013.4.1.～2014.3.31.

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）

2013.4.1.～2014.3.31.

2. 遺伝学部

研究の概況

若松 延昭

遺伝学部では、重度知的障害が見られる様々な疾患の病因遺伝子を同定し、病態の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。

染色体構造異常は先天性疾患の主要な病因のひとつである。本年度は、5番染色体短腕逆位、12番染色体短腕と20番短腕の相互転座、家族性 Xq28重複症例の染色体解析を行い、家族性Xq28重複症例の研究結果を誌上で発表した。さらに、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、1) モナストロール(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16株で、本年度までに合計136株となった。その中の14症例のリンパ芽球の単極性染色体整列を解析したが、疾患に関連する異常は認められなかった。同様に、本年度までの25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や血中B1量の測定を行った。

疾患の遺伝子解析では、コロニー中央病院や愛知県下の施設で加療・療育を行っている重度精神遅滞の患者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。本邦におけるレッシュナイハン症候群とモワット・ウィルソン症候群の変異解析の結果をまとめて、各々誌上で発表した。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を昨年に継続して行った。b) 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、学術誌で発表した。c) 感染時に著しいケトアシドーシスが見られ、5歳までに死亡した非典型リー脳症の姉妹症例の全エキソーム解析を行い、*HIBCH* 遺伝子にミスセンス変異を同定した。d) 知的障害が見られる二分脊椎の病因遺伝子の同定に着手した。

今年度は、武田科学振興財団研究助成金(1件)、文部科学省科学研究費補助金:基盤研究(C)(2件)、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。

家族性の Xq28 重複症例の重複機構の解明

富士大輔、山田憲一郎、野村紀子、内木美紗子¹、木村礼子、山田裕一、熊谷俊幸²、山口久美子³、三宅能成³、若松延昭

易感染性が見られ青年期までに死亡する本邦の家族性 Xq28重複症例について、昨年度までのFISH法やサザンブロット法などを用いた重複領域の分子遺伝学的な解析により、*MECP2*を含む*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、染色体の重複のメカニズムは不明であった。そこで、今年度は重複機構の解明を行った。その結果、3症例、その母親と祖母では約488kbの染色体断片がXq28領域上で順向きに縦列配置しており、*LICAM*側の断点部位はLTR50(long terminal-repeat 50)、*EMD*側は*AluSc*の反復配列内に局在し、*EMD*側に32bpの欠失が見られた。さらに2bpのmicrohomologyが両断点部位に1カ所ずつ存在した。また両断片の接合部の塩基配列は患者やその母、祖母の3世代の家系員で同一であり、安定して保存されていた。以上より、本疾患の重複は、LTR50と*AluSc*内で切断が起きて生じた2つの断片がFoSTeS(fork stalling and template switching)メカニズムで重複し形成されたと考えられた。本研究結果は*Am J Med Genet A* 164(4):924-933.に発表した。

¹名古屋大・医、²こぼと学園、³一宮市民病院

染色体の構造異常が見られる重度知的障害の病因 説明 (2)

福士大輔、山田憲一郎、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均衡型相互転座を伴う知的障害の症例について病因遺伝子の同定を目指した解析を昨年度から開始し、今年度は2症例の解析を行った。

症例1は5歳女性で、重度知的障害や成長障害を主訴とする。Gバンド法により5番染色体短腕の逆位inv(5)(p13.1p15.1)が見られ、父親にも類似の逆位が認められた。従って病因を解明するためには、最初に症例の逆位の断点部位を同定し、その後父親の断点部位と比較することが必要である。そこで昨年度から断点候補領域に局在するBACクローンや遺伝子のゲノム配列を用いたFISHを行い、断点部位の絞り込みを開始した。その結果、今年度はp13.1側の断点部位を約60kbの領域に、p15.1側の断点部位を約20kbの領域に絞り込んだ。Gバンド法で確認されたp13.1側の断点候補領域は、FISH法による解析ではp11領域内に存在することが明らかになり、この領域には遺伝子が局在しないことが判明した。p15.1側の断点候補領域にはnon coding RNAをコードする遺伝子が局在しており、現在、この遺伝子をプローブとしたサザンプロット法により、断点部位の同定を目指して解析を進めている。

症例2は2歳男性で、軽度知的障害と自閉症が見られ、Gバンド法により12番染色体短腕と20番染色体短腕間での相互転座t(12;20)(p11.2;p11.2)が明らかになっている。両親にはこの相互転座が見られないことから、本症例は*de novo*の染色体構造異常であり、転座断点部位に局在する遺伝子が病因に関与する可能性が高いと考えられる。今年度は本症例の血液検体の提供を受けたのち、リンパ芽球細胞株を作製した。現在、BACクローンを用いたFISH法により、それぞれの染色体について転座断点の候補領域の絞り込みを行っている。

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 (8)

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到異常が見られる疾患が存在し、Gバンド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ノ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16症例(健常者1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14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、14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症例は1例(42.2%)あったが、これは疾患(SLC異常症)の母親であり患者本人は10.2%であったことからアーティファクトの可能性が考えられた。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こぼと学園

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説明 (2)

山田憲一郎、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。昨年度までに、マウス胎児脳(胎生17.5日、E17.5)由来の海馬初代培養神経細胞(以下、培養神経細胞)を用いた研究を行い、培養神経細胞のMbtps2の発現をsiRNAで抑制すると、発現抑制された細胞を識別するために同時に細胞に導入したGFP(Green Fluorescent Protein)が細胞内に均一ではなくdot状に分布する異常な細胞(以下、GFP-dot細胞)の数が、コントロール細胞の約2.5倍に増加し、さらにGFP-dot細胞はアポトーシスの指標である活性化型Caspase-3抗体で陽性であり、アポトーシスを起こしていることを明らかにした。本年度は、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を発現抑制した培養神経細胞に、活性化型ATF6(神経細胞の核に移行しシグナルを伝達できる)を導入した結果、アポトーシス細胞数が減少した。以上より、本症例に見られる重度知的障害や巨大結腸症などの多彩な合併症状は、ATF6を介する小胞体ストレスシグナル経路の障害が関与していると示唆される。

本研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)の援助を受けた。

¹周生期

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

山田憲一郎、内木美紗子¹、星野 伸²、北浦靖之³、近藤健介³、野村紀子、木村礼子、福士大輔、山田裕一、下村吉治³、三浦潤邦⁴、若松延昭

3-Hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) は、分枝鎖アミノ酸バリンの代謝経路にある酵素である。HIBCHの機能不全によるHIBCH欠損症は劣性遺伝の疾患であり、現在までに4例が報告されている。ホモの欠失の1症例は、特徴的な顔貌、心臓と脊椎の奇形が見られ幼児期に死亡している。ミスセンス変異、またはスプライス変異の3例では、幼児期に低緊張、退行、発達遅滞、ケトアシドーシスと脳MRIにおいて基底核に異常が認められた。我々は、非典型Leigh脳症の姉妹例から、HIBCHの基質結合部位に新規のミスセンス変異を同定した。2症例ともに重度の発達遅滞があり、脳MRIにおいて淡蒼球に異常信号が認められた。感染時に著しいケトアシドーシスが見られたが、髄液中の乳酸・ピルビン酸は正常であった。両症例ともに5歳以前に死亡した。患者はホモ接合性、両親はヘテロ接合性であった。症例のリンパ芽球及び、変異HIBCHを発現したHEK293細胞のHIBCH活性を測定した結果、症例はHIBCH欠損症であることが明らかとなった。HIBCHの活性低下により、基質である3-Hydroxyisobutyryl-CoAが蓄積し、その結果、methacrylyl-CoAが増加する。methacrylyl-CoAはSH化合物と強く結合してミトコンドリア内の様々な酵素活性を阻害するので、本症例ではATP産生能が低下していると考えられる。

¹名古屋大・医、²春日井市民病院・小児科、³名古屋大・生命農学研究所、⁴名古屋大・障害児(者)医療学寄附講座

Lesch-Nyhan症候群および部分欠損のHPRT1遺伝子解析

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、William L. Nyhan¹、Rong Fu²、Hyder A. Jinnah²

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、特異な自咬症を呈するLesch-Nyhan症候群を発症し、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、欠損症のHPRT1遺伝子(HPRT1)の変異を同定して家系の保因者診断や出生前診断に供与しており、国際Lesch-Nyhan研究グループとして、全世界の本症の臨床、研究を総括している。

本年度もLesch-Nyhan症候群典型家系で、新たな重複変異1例を同定した。患者のHPRT1ゲノム解析で、exon4の

372から374番目のT3塩基が4塩基となる重複変異が見つかり、mRNAからRT-PCRによるcDNA分析でこの重複の確認を試みると、期待した正常とほぼ同じサイズのDNA断片(正常:349bp,変異M-1:350bp)の他、少し長い断片(変異M-2:388bp)の増幅がみられた。この断片を精製して塩基配列をみるとTの重複の他、exon4の3'末から760bp下流のintron4の38bpを異常exon4(4M)として組み込んでいた。変異がスプライス部位の付近で起きたため、スプライシングに異常を来したと想定される。両異常mRNAはフレームシフト変異を呈し、M-1(dupT)はコドン125のロイシンがフェニルアラニンに変化してから14番目のコドンが翻訳停止コドン(p.L125Ffs*14)に、M-2(dupT+38bp)はフレームの変化から108番目のコドンが翻訳停止コドン(p.L125Ffs*108)となる。

HPRT部分欠損が疑われた5家系解析ではHPRT1変異が認められず、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。

これまでに、日本人家系を中心とする83のアジア人家系で73のHPRT1変異を同定し、全世界の605例のHPRT1変異と臨床の相関を総括した(Fu R et al, Brain, 2014)。

本研究の一部は公益財団法人「痛風財団」の研究助成による。

¹Univ California Sch Med, ²Emory Univ

転写調節系遺伝子異常症の変異解析:MECP2およびZEB2遺伝子変異

野村紀子、山田裕一、山農亜里佐、山田憲一郎、木村礼子、福士大輔、水野誠司¹、清水健司²、横地健司³、久保田雅也⁴、松尾真理⁵、斎藤加代子⁵、若松延昭

手もみなどの手の常同運動、自閉傾向、知的障害を主症状とする進行性の神経疾患、レット症候群(RTT)の原因遺伝子MECP2や、精神運動発達遅滞と眼間開離などの特異的な顔貌に、ヒルシュブルグ病、てんかん、小頭症、心奇形などを併発するMowat-Wilson症候群の原因遺伝子ZEB2、転写調節に関連する遺伝子の変異解析を、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9例を分析してRTT確定診断に寄与したが、4例に既知の遺伝子変異(p.R106W; p.G232A; p.R294X, 2例)を認め、他の5例には変異がないことを確認した。ZEB2の変異解析は8例の遺伝子解析を行い、1例に既知の変異(c.2083C>T, p.R695X)を、5例に新たなフレームシフト変異(c.175_182delACGAG, p.T60Sfs*3; c.862_863delG, p.G288Afs*10; c.1212_1213delG, p.A405Lfs*12; c.1966_1967delAT, p.M656Vfs*17; c.2740_2743dupCAGA, p.S916Dfs*34)を同定し、

2例に遺伝子の部分欠失を確認した。

これまでにMECP2の変異解析は、疑似例や男性例を含めて219例について行い、93例の変異を確認した。ZEB2では142例を解析して、典型例88例に63の遺伝子変異を見だし、25例でZEB2の一部または全域にわたる染色体の小欠失を確認した。本年度は日本人の全ZEB2変異例についてその臨床症状を総括した(Yamada Y et al, *Am J Med Genet A*, 2014)。

¹中央病院、²埼玉県立小児医療センター、³聖霊三方原病院、

⁴国立成育医療研究センター、⁵東京女子医大・遺伝子医療センター

T⁶, Yamaguchi S⁴, Wakamatsu N (1Nagoya Univ, 2Daini-Aoitori Gakuen, 3Tokushima Bunri Univ, 4Shimane Univ, 5Toyota Memorial Hosp, 6Kobato Gakuen) : Mutations in *HADHB*, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *Am J Med Genet A*, 164 : 1180-7, 2014.

Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M¹, Suzuki Y², Sameshima K³, Kimura R, Yamamoto Y⁴, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N⁵, Nish E⁶, Imataka G⁷, Suzumura H⁷, Hamano S⁷, Shimizu K⁷, Iwakoshi M⁷, Ohama K⁷, Ohta A⁷, Wakamoto H⁷, Kajita M⁷, Miura K⁷, Yokochi K⁷, Kosaki K⁷, Kuroda T⁷, Kosaki R⁷, Hiraki Y⁷, Saito K¹, Mizuno S⁶, Kurosawa K⁷, Okamoto N⁴, Wakamatsu N (1Tokyo Women's Med Univ, 2Ehime Univ, 3Gunma Children's Med Ctr, 4Osaka Med Ctr, Res Inst Maternal and Child Health, 5Nagoya Univ, 6Ctrl Hosp, 7others) : The spectrum of *ZEB2* mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A*, 2014 Apr 8. doi : 10.1002/ajmg.a.36551. [Epub ahead of print]

研究業績

著書・総説

Fu R¹, Ceballos-Picot I², Torres RJ³, Larovere LE⁴, Yamada Y, Nguyen KV⁵, Hegde M¹, Visser JE⁶, Schretlen DJ⁷, Nyhan WL⁵, Puig JG³, O'Neill PJ⁸, Jinnah HA¹ for the Lesch-Nyhan Disease International Study Group (1Emory Univ, 2Paris Descartes Univ, 3La Paz Univ Hosp, 4Univ Natl Cordoba, 5Univ California San Diego, 6Radboud Univ Nijmegen Med Ctr, 7Johns Hopkins Univ Sch Med, 8Univ Vermont) : Genotype-phenotype correlations in neurogenetics : Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain* 137 : 1282-303, 2014.

三澤美和¹, 福家智也¹, 児玉憲一¹, 松田安史², 上田孝典², 山田裕一, 江川克哉¹ (1長浜赤十字病院, 2福井大) : おのおの異なる病態を示した Lesch-Nyhan variants の3兄弟. 高尿酸血症と痛風特集 : ホルモンと尿酸代謝「症例を読む」22 : 80-3, 2014.

原著論文

王興榮¹, 並木脩¹, 豊島洋一¹, 稲垣克記¹, 山田裕一 (1昭和大) : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase部分欠損症の1例. 高度関節破壊を認めた症例一 : 昭和学会雑誌 73 : 43-7, 2013.

Fukushi D, Yamada K, Nomura N, Naiki M¹, Kimura R, Yamada Y, Kumagai T², Yamaguchi K³, Miyake Y³, Wakamatsu N (1Nagoya Univ, 2Kobato Gakuen, 3Ichinomiya Muni Hosp) : Clinical characterization and identification of duplication breakpoints in a Japanese family with Xq28 duplication syndrome including *MECP2*. *Am J Med Genet A*, 164 : 924-33, 2014.

Naiki M¹, Ochi N², Kato YS³, Purevsuren J⁴, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S⁵, Yamada Y, Kumagai

その他の印刷物

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. 痛風と核酸代謝37 : 63, 2013.

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. 痛風と核酸代謝37 : 67, 2013.

学会発表

Fu R¹, Ceballos-Picot I², Torres RJ³, Larovere LE⁴, Yamada Y, Nguyen KV⁵, Hegde M¹, Visser JE⁶, Schretlen DJ⁷, Nyhan WL⁵, Puig JG³, O'Neill PJ⁸, Jinnah HA¹ for the Lesch-Nyhan Disease International Study Group (1Emory Univ, 2Paris Descartes Univ, 3La Paz Univ Hosp, 4Univ Natl Cordoba, 5Univ California San Diego, 6Radboud Univ Nijmegen Med Ctr, 7Johns Hopkins Univ Sch Med, 8Univ Vermont) : Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease and its attenuated variants. Presymposium of International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Madrid, Spain) 2013.6.9.

Yamada Y, Yamada K, Fukushi D, Wakamatsu N, Matsuda Y¹, Ueda T¹, Hasegawa H², Ichida K² (1Univ

- Fukui,²Tokyo Univ Pharmac Life Sci) : New Japanese families with the HPRT deficiencies: *HPRT1* mutations and PRPP concentration. International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (Madrid, Spain) 2013.6.10.
- 山田憲一郎, 水野誠司¹, 中西圭子, 野村紀子, 山田裕一, 若松延昭 (中央病院) : 重度型 MBTPS2異常症 (BRESEK/BRESHECK症候群) の病態解明. 東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2013.6.29.
- 山田裕一, 野村紀子, 山農重里佐, 山田憲一郎, 木村礼子, 福士大輔, 長谷川弘¹, 中村真希子¹, 市田公美¹, 若松延昭 (東京薬大) : HPRT欠損症: 新たな日本人家系の*HPRT1*変異とPRPP濃度. 日本生化学会大会 (横浜) 2013.9.13.
- 山田憲一郎, 福原弥生, 中西圭子, 水野誠司¹, 山田裕一, 若松延昭 (中央病院) : 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. 日本生化学会大会 (横浜) 2013.9.13.
- 山田晴生¹, 足立哲夫², 山田裕一, 今井裕一¹ (愛知医大, 岐阜薬大) : Teriparatide投与による腎でのExtracellular Superoxide Dismutase (EC-SOD) 産生誘導. 腎とフリーラジカル研究会 (富士吉田) 2013.10.6.
- Ishihara N¹, Natsume J¹, Yanagihara K², Fukuhara Y, Yamada K, Yamada Y, Azuma Y¹, Negoro T¹, Wakamatsu N, Watanabe K^{1,3} (Nagoya Univ,²Osaka Med Ctr and Res Inst Maternal Child Health,³Aichi Shukutoku Univ) : Variability in the level of erythrocyte glucose uptake in two patients of Glut1 deficiency syndrome with the same *SLC2A1* mutation. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Boston, USA) 2013.10.24.
- Yamada K, Naiki M¹, Ochi N², Kato YS³, Purevsuren J⁴, Kimura R, Fukushi D, Hara S⁵, Yamada Y, Kumagai T⁶, Yamaguchi S⁴, Wakamatsu N (Nagoya Univ,²Daini-Aoitori Gakuen,³Tokushima Bunri Univ,⁴Shimane Univ,⁵Toyota Memorial Hosp,⁶Kobato Gakuen) : Mutations in *HADHB*, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Boston, USA) 2013.10.24.
- Yamada Y, Nomura N, Yamano A, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hasegawa H¹, Nakamura M¹, Ichida K¹, Wakamatsu N (Tokyo Univ Pharm and Life Sci) : Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiencies : *HPRT1* mutations in new Japanese families and PRPP concentration. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Boston, USA) 2013.10.25.
- 山田裕一, 野村紀子, 山田憲一郎, 木村礼子, 福士大輔, 水野誠司¹, 清水健司², 松尾真理³, 斎藤加代子³, 若松延昭 (中央病院,²埼玉県立小児医療センター,³東京女子医大) : Mowat-Wilson症候群の遺伝子解析: 新たな*ZEB2*遺伝子変異. 日本人類遺伝学会 (仙台) 2013.11.22.
- 水野誠司¹, 橋本真帆², 菱川容子², 木村礼子, 山田憲一郎, 山田裕一, 若松延昭 (中央病院,²愛知県青い鳥医療福祉センター) : COACH症候群 (JS-H : Joubert syndrome with hepatic disease) の双胎同胞例. 日本人類遺伝学会 (仙台) 2013.11.23.
- Yamada K, Fukuhara Y, Mizuno S¹, Nakanishi K, Nomura N, Yamada Y, Wakamatsu N (Ctrl Hosp) : The pathogenic mechanism of severe intellectual disability caused by MBTPS2 deficiency (BRESHECK/IFAP syndrome). The Asian Congress for Inherited Metabolic Disease (ACIMD) and The Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD). (Urayasu, Japan) 2013.11.27.
- 吉本武史¹, 姫野隆洋¹, 竹島慎一¹, 音成秀一郎¹, 斎藤明子¹, 岡本美由紀¹, 高橋幸治¹, 下江 豊¹, 高松和弘¹, 山田裕一, 栗山 勝¹ (脳神経センター大田記念病院) : Lesch-Nyhan syndromeの軽症変異型の1症例. 日本神経学会中国・四国地方会 (米子) 2013.11.30.
- 山田憲一郎, 内木美紗子¹, 星野 伸², 野村紀子, 木村礼子, 福士大輔, 山田裕一, 三浦清邦¹, 若松延昭 (名古屋大,²春日井市民病院) : HIBCH (3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase) 欠損症の姉妹例. 東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋) 2014.2.1.
- 長谷川弘¹, 篠原佳彦¹, 中村真希子¹, 山田裕一, 市田公美¹ (東京薬大) : ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ活性欠損症フェノタイプにおける赤血球中5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸濃度測定の有効性. 日本痛風・核酸代謝学会 (神戸) 2014.2.21.

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)
2013.4.1.~2014.3.31.

海外活動

山田裕一: 第15回国際プリン・ピリミジン代謝シンポジウムに出席... 研究発表 (スペイン)

2013.6.8.~6.14.

山田裕一：米国人類遺伝会学第63回年会に出席，研究発表
表（米国）

2013.10.22.~10.27.

3. 発生障害学部

研究の概況

中山 敦雄

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

具体的なテーマとしては自閉症感受性遺伝子ニューロリギン4Xとその産物に焦点を当てた研究、非ヒストン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。当部門で進めて来た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と発現制御機構の解析により、社会性ホルモンと言われるオキシトシンやRett症候群の原因遺伝子 *MECP2*産物と言った自閉症関連因子とニューロリギン4との分子的クロストークを明らかにして来た。今年度はこれらのまとめから、新たな展開としてmiRNAによる発現調節の解析も進めた。これらの仕事は中山と飯尾が主に従事した。

ニューロリギン4に代わり部門の中心的課題と位置づけている発達障害者由来歯髄幹細胞およびiPS細胞の樹立に関しては、順調に自閉症者から抜歯をご提供頂くことができ、歯髄幹細胞の作製が試みられている。一方で、検体収集に関しては複雑な遺伝的背景を有する自閉症スペクトラムのみでなく、解析が進め易い単一遺伝子疾患にも範囲を広げた。その結果今年度末時点でコントロールとしての定型発達者17例、自閉症者7例、Cornelia de Lange症候群1例から、それぞれ20系統、11系統、4系統の歯髄幹細胞株を樹立した。これらの細胞株からのiPS細胞樹立には至っていないが、岐阜大学医学部再生研、京都大学iPS細胞研究所などとの交流を進め、iPS細胞作製の条件検討が鋭意進められた。歯髄の収集、歯髄幹細胞

株の樹立は部門全員が協力して行い、iPS細胞作製は主に松木が従事している。また、歯髄収集にはコロー中央病院歯科の他、大府小児保健医療センター口腔外科、朝日大学歯学部、豊田記念病院歯科に多大なご協力を頂いた。

翻訳後修飾の中で近年注目を集めているのがタンパクのアセチル化修飾で、リン酸化修飾による様々な生理機能の制御に比べると已然未知の部分が多い。ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)6はその命名とは異なり非ヒストン蛋白のアセチル化制御が主要な機能と考えられ、特に神経系で重要な役割を担うことが示唆されている。本年度も引き続きHDAC6ノックアウトマウスの行動異常のメカニズムの解析を深田が、脳内でのHDAC6の標的(基質)の探索を川口が進めた。

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

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遺伝子の発現制御機構の解析

中山敦雄、飯尾明生、青木英子

稀な家族性自閉症の原因遺伝子である*NLGN4X*遺伝子はその5'末端領域に約1.5kbの長さのCpG island (CGI)を有し、この内部に存在するCGIプロモーターと、そのさらに5'側のCGI shoreに存在する集中型(転写開始が20bp内に集中する)コアプロモーターを有する。本年度はこれまでの実験結果の*in silico*検証と文献的考察により、以下のことが明らかになった。(1)CGI shoreの集中型コアプロモーターはエレメントとしてイニシエーター(Inr)とdownstream core element (DCE)を有するが、これらのエレメントはレポーターアッセイでの転写活性には必須ではない。(2)CGI shoreのプロモーター活性は転写開始点直上の28塩基対内にあり、この部位に特異的に結合する核蛋白(未同定)が存在する。(3)CGIプロモーターはCGIの3'側に存在し、CGIプロモーターとして典型的な分散型(転写開始が100bp程度に分散する)プロモーターを有する。(4)CGI shoreプロモーター、CGIプロモーターともにDNAメチル化の制御を受け、Rett症候群原因遺伝子がコードする*MECP2*によりエピジェネティックな転写抑制を受ける。

以上により、*NLGN4X*遺伝子プロモーター構造の概要が明らかになり、これが自閉症状を示すRett症候群の原因遺伝子産物により制御されていることが明らかになった。

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

飯尾明生、青木英子、中山敦雄

ヒト自閉症原因遺伝子ニューロリギン4X(NLGN4X)は、神経細胞の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。エクソン1Aの5'近傍に存在するコアプロモーター及びエクソン1C周辺に存在するCGIプロモーターのCpGは、非神経細胞において高度にメチル化されており、MeCP2タンパク質が結合して転写が不活性化しているが、神経細胞ではメチル化されておらず、MeCP2タンパク質が解離して転写が活性化していることがわかった。またカニン酸刺激では、MeCP2タンパク質のSer80リン酸化が低下することでDNAからの解離が促進され、転写が活性化されることがわかった。一方、ストレス刺激後のミクログリア細胞の培養上清中にはmiR-23aを含んだexosomeが存在し、神経細胞に取り込まれることで3'UTRを介した翻訳抑制によりNLGN4Xの発現が低下することがわかった。

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、深田斉秀、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いる。これまで我々は、HDAC6はマウスでは中脳の背側縫線核に多く存在すること、この分子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(Fukada, et al, PLOS ONE, 2012)、このマウスの背側縫線核ではエネルギー代謝異常の可能性が考えられたことを明らかにしてきた。今年度はHDAC6の活性消失がもたらすマウス情動障害様行動異常の分子メカニズムを探索する目的で、培養細胞レベルでエネルギー代謝異常を探索したところ、HDAC6活性消失による細胞内エネルギー代謝異常はHDAC10を介した現象であることが示唆された。またマウス脳内の様々な部位における各種モノアミン量やその受容体の発現量を測定したところ、HDAC6ノックアウトマウスの脳内ではセロトニン神経系とドーパミン神経系の機能異常を示

唆する結果が得られた。これらの結果から、HDAC6活性消失によるマウス情動障害様行動異常の背景には各種神経系の機能不全が複雑に関与することが考えられた。

HDAC6 遺伝子欠損マウスの行動解析

深田斉秀、竹島京子、中山敦雄、川口禎晴

これまでに私たちは、ヒストン脱アセチル化酵素6(HDAC6)の機能が、マウスの情動行動の調節、特にうつ症状の形成に関与することを、HDAC6遺伝子欠損マウスの解析によって見いだしている。HDAC6は、中脳縫線核に特に強く発現していたことから、セロトニン神経細胞におけるアセチル化調節が情動行動に影響を与えると推察される。

本年度は、HDAC6の関与する脳機能について新たな知見を得ることを目的として、HDAC6欠損マウスを用いていくつかの行動解析を実施した。セロトニン神経系の関与が知られている、社会性とうつ症状については、social interaction試験、social-conditioned place preference試験、尾懸垂試験とは異なる抗うつ薬評価試験系であるNovelty-suppressed feeding試験により評価した。またHDAC6欠損マウスは、新奇環境下における活動量の亢進が認められるため、ドーパミン神経系の機能について行動薬理学的解析を行った。その結果、HDAC6KOマウスは正常な社会性行動を示すこと、HDAC6KOマウスの抗うつ様行動は、長期的な抗うつ薬投与の効果とは機構が異なること、HDAC6KOマウスはドーパミン神経系の機能異常を示すことが明らかとなった。

自閉症の分子機構解明のためのiPS細胞の樹立と利用

松木 亨、深田斉秀、中山敦雄

現在、原因遺伝子が同定されている自閉症は限定されており、その他多くの自閉症の分子メカニズムは不明である。そのため、自閉症関連因子が関与する分子機構を明らかにする事は、自閉症の分子機構の理解を前進させると共に、診療技術や治療戦略のより一層の発展が期待できる。しかし、現在の自閉症研究における問題点のひとつは、患者の神経細胞を利用することが不可能な事であったが、iPS細胞の発見により、その課題も部分的に解決されつつある。

このような状況から、発生障害学部では、ストックしている多数のヒト歯髄幹細胞を用い、iPS細胞の安定した作成を実現するために研究を進めてきた。iPS細胞作製にあたっては、初期化因子がゲノムに組み込まれる心配

がほとんどない、エレクトロポレーションによるエピソーマルベクターを導入する手法を採用し、iPS細胞の作成を試みてきた。その結果、現在、ヒト歯髄幹細胞の一部からiPS細胞様の集団が得られつつある。これらの細胞集団は未分化マーカー陽性であるため、iPS細胞と考えられた。今後、同様の手法を用いてさらに多数のヒト歯髄幹細胞からiPS細胞の作製を順次進めるとともに、得られたiPS細胞から神経細胞への分化誘導を試みる予定である。

研究業績

原著論文

- Iio A, Takagi T¹, Miki K¹, Naoe T², Nakayama A, Akao Y³ (¹Osaka Med Coll, ²Nagoya Univ, ³Gifu Univ) : DDX6 post-transcriptionally down-regulates miR-143/145 expression through host gene NCR143/145 in cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 1829 : 1102-10, 2013.
- Matsuki T, Chen J¹, Howell BW¹ (¹SUNY Upstate Medical Univ) : Acute inactivation of the serine-threonine kinase Stk25 disrupts neuronal migration. *Neural Dev* 8 : 21, 2013.
- Suzuki MM, Yoshinari A, Obara M, Takuno S¹, Shigenobu S², Sasakura Y³, Kerr AR⁴, Webb S⁴, Bird A⁴, Nakayama A (¹Soukendai, ²NIBB, ³Shimoda Marine Research Center, ⁴Edinburgh Univ) : Identical sets of methylated and nonmethylated genes in *Ciona intestinalis* sperm and muscle cells. *Epigenetics Chromatin* 6 : 38, 2013.
- Kimura M¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Shibata A, Tatematsu T, Miyachi H, Jezewski PA², Nakayama A, Higashi Y, Shiozato K, Tokita Y (¹Aichi-Gakuin Univ, ²Alabama Univ) : Novel nonsense mutation in MSX1 in familial nonsyndromic oligodontia: subcellular localization and role of homeodomain/MH4. *Eur J Oral Sci* 122 : 15-20, 2014.

学会発表

- 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セロトニン神経細胞におけるミトコンドリア機能異常。包括型脳科学研究推進支援ネットワークワークショップ（名古屋）2013.8.31.
- Iio A, Aoki E, Fukada M, Nakayama A : An Investigation for epigenetic regulation of the expression of the autism-susceptibility gene, *Neurologin 4X (NLGN4X)*. 日本分子生物学会年会（神戸）2013.12.4.

講演など

- 松木亨：Reelin-Dab1シグナルとStk25の新たな側面：神経変性疾患発症機構における役割。奈良先端大未来開拓コロキウム「生体に於ける恒常性維持とその破綻による疾病」（奈良）2013.12.13.

教育活動

- 川口禎晴：遺伝子操作論（中部大学）
2013.7.5.
- 川口禎晴：遺伝実験動物学（中部大学）
2014.1.17.
- 中山敦雄：神経生化学（名古屋大学大学院医学研究科）
2013.4.11.～2014.3.31.
- 中山敦雄：病理学（名古屋大学医学部）
2013.4.11.～9.30.

4. 周生期学部

研究の概況

東 雄二郎

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

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、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の作製に成功しており、そのマウスを用いた*in vivo*での解析を行うこと等で、低酸素虚血性脳症の分子的理解への貢献が期待できる。また、昨年度この δ EF1が脳下垂体後葉の形成に関与することを見出し、これに関する研究も進められている。一方、このファミリーに属するもう一つの因子であるSIP1は、本研究所遺伝学部においてMowat-Wilson症候群の原因遺伝子であることが明らかにされて来たが、特にMowat-Wilson症候群患者は*de novo*のヘテロ変異欠損(ハプロ不全)により発症することから、SIP1の*de novo*ヘテロ変異マウスを作製しその表現型の解析に取り組んでいる。またSIP1遺伝子の機能を知る上で、出生後も含めた脳内における発現パターン情報は必須であり、SIP-EGFPノックインマウスを用いてその詳細な解析も行なわれた。

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、本年度はその脳における機能について、NGCノックアウトマウス個体を用いた行動実験等を用いて、薬物中毒の成立に関与する神経回路の形成にNGCやそれと結合するFGFの発現増加が関与している可能性が示唆された。また従来当学部で行われていた視神経再生に関する研究も進められ、現在用いられている緑内障治療薬に視神経再生効果があること等がわかってきた。

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、厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合研究事業)1件、および民間より1件の研究助成を受けた。

低酸素性虚血性脳症モデルマウスにおける δ EF1の機能解析へ向けて

東雄二郎、松井心み子、高木 豪、西崎有利子、時田鏡人、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た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6をloxP配列で挟んだ形をしたアレルを有するマウス。creの存在で第6エクソンを欠失させることが可能)を樹立することに成功した。本年度はこのマウスのコンディショナルノックアウトの可能性を検討するために、分化した神経細胞で特異的creを発現するtau-creや、核内ホルモン類似体(タモキシフェン)でcreを発現をnestin プロモーター依存的に誘導できるnestin-creERT2と交配し、検討を行った。その結果、tau-creマウスは、精子形成過程でcreを発現し、オス由来であると組織特異性が失われることや、出生直後はまだその発現が弱いということが判明した。また、nestin-creERT2に関しては、タモキシフェンの投与による流産等が多く、これら2つのcreマウスを用いることは本解析には不相当であることがわかった。そこで新たに大脳皮質において特異的にcreを発現するEmx1-creを用いてその有効性を検討した結果、ホモ欠失個体においても生存可能ということが判明した。今後はEmx1-creによるコンディショナルノックアウトの個体を用いて、低酸素性虚血性脳症に対する影響を観察する予定である。

下垂体形成における δ EF1の機能解析

東雄二郎、松井ふみ子、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、様々な因子が下垂体の形成に必須であることが明らかとなっているが、下垂体後葉の形成に必須である因子はそれほど多くはない。筆者らは、 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、胎生14日で野生型と比較して明らかな低形成が観察され、下垂体後葉を構成するpituicyteの増殖が正常に起こらないことが予想された。そこで、BrdU染色法を用いて、pituicyteの増殖能の検討を行ったが、胎生14日胚の段階では、野生型と比較しその違いは観察されていない。今後さらに 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の発現と機能の解析

西崎有利子、松井ふみ子、東雄二郎

モワット・ウィルソン症候群(MWS)の原因遺伝子であるSip1(Smad interacting protein 1)は、TGF- β スーパーファミリーのシグナル伝達を担うSmadと相互作用して、下流遺伝子の発現を制御する転写因子である。MWSにおける精神運動発達遅滞の病因・病態の解明を目指して、Sip1の脳内における発現細胞の特定と機能解析を行っている。(1)齶歯類では、側脳室で生まれたニューロンが Rostral Migratory Stream(RMS)を通して嗅球へと移動することが知られている。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嗅球におけるSIP1-GFP融合タンパクの発現を解析した。マウス胎仔期から成体に至る嗅球において、継続的にSIP1-GFPの発現が見られた。側脳室周囲とRMSにおいても、SIP-GFPの発現が見られたため、Glial tubeをGFAPで染色し、移動中の背側ニューロblastをTbr1で染色したところ、SIP1-GFP陽性細胞はこの両者に見られた。この結果は、Sip1コンディショナルノックアウトマウスにおいて、RMSにおけるGlial tube細胞とニューロblastの両者の細胞が増大している結果と合致する。(2)SIP1-GFPの発現は、脳幹部縫線核セロトニン神経、及びドーパミン神経においても観察された。そこで、これらの細胞におけるSip1遺伝子の機能について解析を行った。Sip1ヘテロ欠失マウス13日目脳幹部由来細胞の初代培養を行い、野生型胚由来の細胞と比較したところ、Sip1ヘテロ細胞では、セロトニン神経突起や細胞数について減少傾向が観察された。脳幹部由来細胞にSip1遺伝子のノックダウンを行い、どのような異常が見られているのかについてさらに解析を行っている。

モワット・ウィルソン症候群のモデルマウスの解析—てんかん発作に関連した解析を含めて—

高木 豪、東雄二郎

重度知的障害を伴う先天性発達障害の一つであるモワット・ウィルソン症候群は、*SIP1*遺伝子の*de novo*型のハプロ変異により生じる。私は、モワット・ウィルソン症候群のモデル動物を確立するため、*de novo*変異型の*Sip1*ヘテロ変異マウスの解析を行っている。昨年度までに、このマウスを用いてモワット・ウィルソン症候群と同様の症状が見られるか検討し、顔貌の変化と脳梁形成の異常を確認した。本年度は、顔貌の変化が胚発生期から見られるか調べ、この変化は、生後以降に現れることを確認した。また脳梁は頭部神経冠細胞と大脳皮質の細胞との相互作用により形成され、*Sip1*遺伝子はその両方で発現が見られるため、変異マウスにおける脳梁形成異常がどちら側の細胞の異常により生じるのか検討した。また本年度は、モワット・ウィルソン症候群で見られるてんかん発作に関連する研究に新たに着手し、変異マウスにおいて大脳皮質中のParvalbumin陽性のinterneuronの数が減少していることを見出した。このことから、モワット・ウィルソン症候群におけるてんかん発作は、少なくとも一部のinterneuronの数の減少により、引き起こされている可能性が示唆された。

新生児脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞投与の検討

中西圭子、伊藤美香¹、佐藤義朗¹、東雄二郎

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は、脳性麻痺の主な原因のひとつである。HIEに対し臨床的に脳低温療法が行われているが、重症例には効果が乏しく新規治療法の開発が急務の課題である。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ている。

GFPトランスジェニックラット胎仔臍帯血より有核細胞層を採取・培養し、右頸動脈結紮・低酸素負荷を行ったHIEモデルラットに、腹腔内投与した。これまでの結果で、臍帯血由来細胞投与により脳梗塞面積の減少、運動機能の改善がみられるが、その効果には個体差があることがわかっている。

臍帯血由来細胞を腹腔内投与したHIEモデルラットから脾臓および脳の凍結切片を作製し、GFP免疫染色を行ったところ、脾臓内に多くのGFP陽性細胞が観察された。脳切片でも微小血管内あるいは脳脊髄腔内と思われる部位でGFP陽性細胞は観察されたが、その数は少なかった。

以上の結果から、腹腔内投与した臍帯血由来細胞は、血流を介して脳内に侵入しうることがわかった。しかしながら、その数は少なく、投与した臍帯血由来細胞が神経細胞やグリア細胞等に分化して梗塞軽減効果をもたらしている可能性は低いと考えられた。

¹名古屋大・医

緑内障治療薬ウノプロストンによる視神経再生

佐川宏恵^{1,2}、寺崎浩子¹、中西圭子、時田義人、渡部眞三

緑内障は、我が国における失明原因の第一位を占めている。日本緑内障学会による大規模調査(多治見スタディ)で40歳以上の日本人の有病率は5%と報告され、潜在的な患者が多いことが予測されている。一方、ある種の緑内障治療薬は眼圧低下のみならず網膜神経細胞保護活性をもつことが知られている。これまでに我々は、緑内障治療薬ニブラジロールに視神経保護効果があることを報告してきた。今年度は、プロスタグランジン関連性の緑内障治療薬であるウノプロストンの視神経再生に対する効果を検討した。

網膜細片をウノプロストン存在下で培養したところ、Tau-1陽性の神経突起の伸長が観察された。この突起の数および長さはウノプロストン3 μ Mで最大であった。一方、Rhoキナーゼ阻害剤と異なり、GFAP陽性のグリア細胞突起の伸長は検出されなかった。ウノプロストンをネコ視神経損傷モデルの、眼球内および視神経損傷部位に投与したところ、損傷部位を越えて再生軸索の伸長が観察された。しかしPBSを投与した対照群では、軸索の伸長は全く観察されなかった。

本研究から、緑内障治療薬ウノプロストンには視神経再生効果があることがわかった。この再生効果のメカニズムの解明が今後の課題である。さらにこの結果は、他の緑内障治療薬にも、視神経再生効果をもつものが存在する可能性を示唆している。

¹名古屋大・医、²刈谷豊田総合病院

向精神薬による脳内での細胞増殖因子の発現変動

山内 忍¹、時田義人

向精神薬の一つであるメタアンフェタミンはドーパミンなどモノアミン類の再吸収を阻害し、側坐核での脳内のドーパミン濃度を上昇させる。これまでの報告から、メタアンフェタミン中毒と統合失調症の陽性症状の間には共通点が多いことが知られている。このことから、薬物中毒と統合失調症には共通の生物学的基盤が関与している可能性も議論されている。

ニューログリカンC (NGC)は神経細胞に発現するコンドロイチン硫酸プロテオグリカンであり、メタアンフェタミンやコカインの投与で側坐核などでの発現量が上昇することが報告されている分子である。

本年度はNGCと結合する繊維芽細胞増殖因子ファミリーの分子の発現が、NGCと同様にメタアンフェタミンの投与で変動する可能性を成獣ラットで検討した。その結果、幾つかの繊維芽細胞増殖因子が側坐核、および扁桃体でNGCと共に発現上昇することをみいだした。これらの繊維芽細胞増殖因子は神経細胞の軸索終末に神経伝達物質を含むシナプス小胞を集積させ神経の可塑性をもたらすことが報告されている。従って、メタアンフェタミン中毒の成立に関与する神経回路の形成に、これらの発現増加が関与している可能性が示唆された。

¹ 獨協医大・医

永久歯欠損の原因となる遺伝子の変異解析と機能解析

木村将士¹、柴田章雄¹、町田純一郎¹、立松 忠¹、下郷和雄¹、時田義人

先天性の永久歯欠損を示す症例の原因となる遺伝子変異を探索した。愛知県内の永久歯欠損患者のゲノムDNAを解析した結果、新たにホメオティック遺伝子の一つで、永久歯欠損の原因となるMSX1に新規変異をみいだした。この変異はMSX1のイントロン部に新規のスプライスサイトを生じさせる可能性が高い。この変異は、次年度に実験的な証明を行う予定である。

またMSX1は転写因子であり、その分子内には核に移行するシグナル配列が含まれる。この核移行のシグナルは、MSX1の機能の発揮に必須であると考えられる。そこでMSX1のアミノ酸配列を専用ソフトで解析して、分子内の核移行配列と思われる領域変異を予測した。次いで、この領域に変異を導入した発現プラスミドを作成し培養細胞に発現させた結果、MSX1の核移行配列はホメオドメイン内の二つの領域にまたがって存在する事が明らかになった。さらに、この3-5アミノ酸で構成される二つの領域の両方が独自に核移行シグナルとして機能することを蛍光蛋白質とのキメラ分子を作製して証明した。

¹ 愛知学院大・歯

研究業績

原著論文

- Ichinohashi Y¹, Sato Y¹, Saito A¹, Ito M¹, Watanabe K¹, Hayakawa M¹, Nakanishi K, Wakatsuki A², Oohira A¹ (¹Nagoya Univ, ²Aichi Medical Univ) : Dexamethasone administration to the neonatal rat results in neurological dysfunction at the juvenile stage even at low doses. *Early Hum Dev* 89 : 283-8, 2013.
- Matsushita M¹, Kitoh H¹, Kaneko H¹, Mishima K¹, Itoh Y¹, Tokita Y, Ishiguro N¹ (¹Nagoya Univ) : A novel in-frame deletion of the RUNX2 gene cause a classic form of cleidocranial dysplasia. *J Bone Miner Metab* 32 : 96-9, 2013.
- Nishiyama A¹, Yamaguchi L¹, Sharif J², Johmura Y¹, Kawamura T³, Nakanishi K, Shimamura S⁴, Arita K⁵, Kodama T³, Ishikawa F⁶, Koseki H², Nakanishi M¹ (¹Nagoya City Univ, ²RIKEN, ³Tokyo Univ, ⁴Akita Univ, ⁵Yokohama City Univ, ⁶Kyoto Univ) : Uhrf1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication. *Nature* 502 : 249-53, 2013.
- Takao K^{1,2}, Kobayashi K³, Hagihara H¹, Ohira K¹, Shoji H¹, Hattori S¹, Koshimizu H¹, Umemori J¹, Toyama K¹, Nakamura HK¹, Kuroiwa M⁴, Maeda J⁵, Atsuzawa K¹, Esaki K⁶, Yamaguchi S⁷, Furuya S⁶, Takagi T, Walton NM⁸, Hayashi N⁹, Suzuki H³, Higuchi M⁵, Usuda N¹, Suhara T⁵, Nishi A⁴, Matsumoto M⁸, Ishii S¹⁰, Miyakawa T^{1,2} (¹Fujita Health Univ, ²National Institute Physiological Sci, ³Nippon Medical School, ⁴Kurume Univ School of Medicine, ⁵National Institute Radiological Sci, ⁶Kyushu Univ, ⁷Gifu Univ, ⁸Astellas Res Institute America, ⁹Tokyo Institute Technology, ¹⁰Riken) : Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to Schizophrenia. *Neuropsychopharma* 38 : 1409-25, 2013.
- Zaman MM¹, Nomura T¹, Takagi T, Okamura T¹, Jin W¹, Shinagawa T¹, Tanaka Y¹, Ishii S¹ (¹Riken) : Ubiquitination-deubiquitination by the TRIM27-USP7 complex regulates Tumor Necrosis Factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Bio* 33 : 4971-84, 2013.
- Kimura M¹, Machida J¹, Yamaguchi S¹, Shibata A¹, Miyachi H¹, Jezewski PA², Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Univ Alabama) : Novel nonsense mutation in MSX1 in familial nonsyndromic oligodontia: subcellular localization and role of homeodomain/MH4. *Euro J Ora Sci* 122 : 15-20, 2014.

Nishizaki Y, Takagi T, Matsui F, Higashi Y : SIP1 expression pattern in brain investigated by generating a SIP1-EGFP reporter knock-in mouse. *Genesis* 52 : 56-67, 2014.
Sagawa H¹, Terasaki H¹, Nakanishi K, Tokita Y, Watanabe M (¹Nagoya Univ) : Regeneration of optic nerve fibers with unoprostone, a prostaglandin-related antiglaucoma drug, in adult cats. *Jpn J Ophthalmol* 58 : 100-9, 2014.

学会発表

Machida J¹, Nishiyama T², Kamamoto M³, Yamaguchi S⁴, Kimura M³, Shibata A³, Yamamoto K¹, Makino S¹, Miyachi H³, Shimozato K³, Tokita Y (¹Toyota Memorial Hospital, ²Aichi Medical School, ³Aichi Gakuin Univ, ⁴Aichi Children's Health and Medical Center) : Population based study of permanent tooth agenesis in Japanese. Europe Human Genetic Conference (Paris, France) 2013. 6. 12.
中西圭子, 伊藤美春¹, 佐藤義朗¹, 東雄二郎 (¹名古屋大) : 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. 日本神経科学大会 (京都) 2013.6.21.
中西圭子, 伊藤美春¹, 佐藤義朗¹, 東雄二郎 (¹名古屋大) : 新生児脳障害モデルラットに対するラット臍帯血幹細胞投与の検討. 日本周産期・新生児医学会学術集会 (横浜) 2013.7.15.
近藤大貴¹, 佐藤義朗¹, 杉山裕一朗¹, 見松はるか¹, 伊藤美春¹, 齊藤明子¹, 服部哲夫¹, 藤巻英彦¹, 一ノ橋祐子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モデルラットを用いた移植細胞体内動態の検討. 日本周産期・新生児医学会学術集会 (横浜) 2013.7.15.
山田憲一郎, 福原弥生, 中西圭子, 水野誠司¹, 山田裕一, 若松延昭 (¹中央病院) : 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. 生化学会大会 (横浜) 2013.9.11.
Yamaguchi S¹, Machida J¹, Kamamoto M¹, Kimura M¹, Shibata A¹, Tatematsu T¹, Miyachi H¹, Higashi Y, Jezewski PA², Nakayama A, Shimozato K¹, Tokita Y (¹Aichi Gakuin Univ, ²Univ of Alabama) : Novel MSX1 Mutations in Japanese Tooth Agenesis Patients. American Society of Human Genetics Meeting. (Boston, USA) 2013.10.25.
Machida J^{1,3}, Nishiyama T², Yamaguchi S⁴, Kimura M³, Shibata A³, Tatematsu T³, Abe Y¹, Makino S¹, Miyachi H³, Shimozato K³, Tokita Y (¹Toyota Memorial Hospital, ²Aichi Medical School, ³Aichi Gakuin Univ, ⁴Aichi Children's Health and Medical Center) : Population based study of permanent teeth agenesis in Japanese. American Society of Human Genetics Meeting (Boston, USA) 2013.10.25.
Hattori T¹, Sato Y¹, Kondo Y¹, Ichinohashi Y¹, Suzuki S¹, Yamamoto M¹, Kotani T¹, Hirata H¹, Nakanishi

K, Hayakawa M¹ (¹Nagoya Univ) : Administration of human umbilical cord blood cells reduce hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat. The annual meeting of Society for Neuroscience (SanDiego, USA) 2013.11.12.
Yamada K, Fukuhara Y, Mizuno S¹, Nakanishi K, Nomura N, Yamada Y, Wakamatsu N (¹Ctrl Hosp) : The pathogenic mechanism of severe intellectual disability caused by *MBTPS2* deficiency (BRESHECK/IFAP syndrome). The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease/The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (Chiba) 2013.11.27.

西崎有利子, 高木 豪, 松井ふみ子, 東雄二郎 : レポーターノックインマウスを用いたモワット・ウィルソン症候群の原因遺伝子 *SIP1* の発現解析. 日本分子生物学会 (神戸) 2013.12.3.
高木豪, 西崎有利子, 松井ふみ子, 東雄二郎 : モデルマウスを用いたモワット・ウィルソン症候群の病態形成の解析. 日本分子生物学会年会 (神戸) 2013.12.5.
杉山裕一朗¹, 佐藤義朗¹, 近藤大貴¹, 鈴木俊彦¹, 山本徳則¹, 鈴木 哲¹, 中西圭子, 辻 雅弘², 早川昌弘¹ (¹名古屋大, ²国立循環器病センター) : 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおける各種細胞別の投与後体内動態の検討. 日本再生医療学会総会 (京都) 2014.3.4.

その他の研究活動

特許取得

国内特許取得
脳損傷抑制剤. 特許第5279491号, 発明者 (大平敦彦・佐藤義朗・中西圭子・前田 浩) 2013年5月31日登録
国際特許取得
脳損傷抑制剤. (韓国) 登録番号: 10-1368742, 発明者 (大平敦彦・佐藤義朗・中西圭子・前田浩) 2014年2月24日登録

海外活動

時田義人 : American Society of Human Genetics Meeting 参加発表 (Boston, USA)
2013.10.22.~10.26.

教育活動

時田義人 : 愛知学院大学歯学部非常勤講師
2013.4.1.~2014.3.31.
中西圭子 : 神経科学 (名古屋市立大学医学部)
2013.4.1.~2014.3.31.

5. 神経制御学部

研究の概況

永田 浩一

神経制御学部では、知的障害や自閉性疾患の病態形成メカニズムを分子レベルで明らかにし、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基礎研究を行っている。今年度は新規採用として、唐澤隆俊博士がリサーチレジデントとしてオレゴン健康科学大学より赴任した。また、嘱託研究員の浜田奈々子博士が学術振興会特別研究員に採用された。優秀な人材を得たことにより、生化学・分子細胞生物学から共焦点顕微鏡ライブイメージングや行動解析までの一連の実験系がより効果的に機能し、知的障害・自閉性疾患の病態関連分子に関する研究成果に繋がるようになってきている。

発達障害の多くは染色体や遺伝子の異常が原因となっており、自閉性疾患や知的障害に関連する遺伝子の多くが、大脳皮質構築やシナプス形成・機能において重要な役割を果たすことが知られている。私共は数年来、小児神経・発達障害の臨床との連携を大胆に進め、コロニー中央病院や自治医科大学小児科との共同研究を推進している。その成果が実を結び始め、今年度は知的障害の原因遺伝子であるSIL1(蛋白質の品質管理に関与)、および、Lin-7A(神経細胞の極性関連分子)の病態機能解析を遂行し、原著論文として発表するとともに愛知県庁にてプレスリリースを行った。現在、自治医科大学以外にも、慶応義塾大学、東京女子医大、新潟大学などとの共同研究が進んでいる。

臨床部門との共同研究と並行して、文献ベースで報告されている知的障害・自閉性疾患の病態関連遺伝子の解析も行った。A2BP1は神経細胞における蛋白質の翻訳やRNAの安定性に関与する分子であるが、知的障害・自閉性との関連が確実視される分子である。そこで、A2BP1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遂行し、A2BP1の性状解析を原著論文として報告した。現在は、自閉性疾患におけるA2BP1の分子病態機能解析を継続中である。さらに、シナプス蛋白質MAGI-1の機能解析も行い、神経成長因子(NGF)による機能調節機構の一端を明らかにした。

モデルマウスを用いた大脳皮質形成機構の解析も継続した。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)については、Sept8およびSept9のノックアウトマウスの大脳皮質に着目して形態・生化学・行動解析を遂行した。また、大脳皮質の発達障害を呈するマウスモデルとして低分子量G蛋白質Rap1や転写因子SIPノックアウトマウスなども導入し、大脳皮質形成障害と血管ネットワークの形成の相互関連を解析している。

一方、発達障害の研究をより一層推進するために、大脳皮質形成メカニズムの解明や新規の実験技術の構築・導入にも力を注いだ。ヒトの脳発生過程においては脳室下帯が著しく発達し、皮質神経細胞の莫大な産生を可能にしている。その仕組みの理解は、大脳皮質構築の異常に基づく発達障害の発症機序の理解に必須である。そこで、ヒト特有の脳発生機序に関連する分子の同定を行い、その機能解析を遂行した。一方、発生期マウスの脳室下帯で分裂する集団の一部に、移動方向をランダムに転換しながら比較的速い速度で動き回る細胞群(不軌道性移動細胞;大脳皮質アストロサイトへ分化)がある。今年度は、不軌道性移動細胞の移動様式の解明を進め、特徴的な分化・移動様式を見出した。

マウスやラットでは、歯状回を構成する顆粒細胞の85%が生後に形成される。海馬は記憶・学習において重要な機能を担うことから、今年度は、マウス海馬歯状回の顆粒神経細胞の形態形成・機能と知的障害・自閉性疾患の病因候補分子の関連性に焦点を当てた解析も開始した。最初の取り組みとして、生後マウス脳へのエレクトロポレーション法により歯状回の神経新生を形態的に*ex vivo*で解析する手法を確立した。

今年度は文部科学省科学研究費補助金(新学術領域研究2件)、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究B1件、基盤研究C4件、挑戦的萌芽研究1件、学術振興会特別研究員研究費1件)、その他の財団などより2件の助成を受けた。

脳室下帯における神経細胞産生調節機構とヒト特有の脳発生機序との関連

田畑秀典、八谷剛史¹、榊原康文¹、永田浩一、仲嶋一範²

大脳皮質を構成する神経細胞は脳室に面する脳室帯、もしくはそれに隣接した脳室下帯から産生される。大脳皮質を構成する神経細胞の数は種間で大きく異なり、特にヒトにおいては爆発的な数の神経細胞が産生される。これは発生過程において脳室下帯が著しく発達し、神経幹細胞が多層化されたためであると説明される。我々は脳室下帯神経幹細胞がマウスにも少ないながら存在し、その産生は内側皮質脳室帯よりも外側皮質脳室帯において多いことを報告した。このことは、マウスにおいて、脳室下帯神経幹細胞の産生は領域ごとに調節されていることを示唆しており、その分子機構を知ることは、ヒト脳発生を知る上での重要な鍵となると考えられた。そこで我々は、内側、および外側皮質脳室帯の発現プロファイルをマイクロアレイ法により解析し、38個の候補分子を得た。今年度は、これら候補分子に関してゲノム比較による進化解析を行い、霊長類進化過程で特異的に淘汰

圧が変化した6つの遺伝子を同定した。これらは細胞の分化調節に関わる分子が含まれ、その機能解析を進めている。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

大脳皮質グリア前駆細胞の移動様式

田畑秀典、佐々木恵¹、稲熊 裕、伊東秀記、竹林浩秀²、依馬正次³、池田一裕⁴、永田浩一、仲嶋一範¹

大脳皮質には神経細胞の10倍にもおよぶ数のグリア細胞が存在し、神経細胞の生存維持のみならず、シナプス形成等の情報伝達においても重要な役割を果たしている。近年、グリア細胞の機能不全が、自閉症やうつ病等の精神疾患の原因となることが示唆されており、新たな病因の究明や治療法の開発のため、グリアの産生、配置機構の解明が注目される。我々は大脳皮質形成過程における皮質神経細胞の移動様式を観察する過程で、通常放射方向に移動する細胞（神経細胞）以外に、これまで記載の無い奇妙な移動様式をとる細胞の存在に気付いた。これらの細胞は皮質形成過程後期（マウスの妊娠15日目以降）に認められ、最大で120 μ m/時間という非常に速い速度で、移動方向をランダムに転換させながら皮質内へ移動する。我々は、この移動様式を不軌道性移動（erratic migration）と名付けた。我々のこれまでの解析から、この不軌道性移動細胞は最終的には大脳皮質アストロサイトへ分化することが明らかとなっている。本年度は（1）不軌道性移動細胞は出生前の比較的短い期間に脳室帯を離れること、（2）これらの細胞は一部、血管を足場として移動することが明らかとなった。これらの観察事実はグリア前駆細胞の移動と配置の分子機構を解明する上で重要な知見を提供する。

¹慶應大、²新潟大、³滋賀医科大、⁴生理研

エレクトロポレーション法による生後マウス歯状回における神経新生の解析

伊東秀記、森下理香、岩本郁子、永田浩一

生後マウス嗅球における神経新生を解析する過程で、私共は、ある条件下において、エレクトロポレーション法により生後に新生する歯状回顆粒細胞に外来遺伝子を導入できることを見いだした。ラットの歯状回顆粒細胞は、約85%が生後に新生することが知られている。歯状回における神経新生を解析する方法としては、部位特異的にウイルスベクターを注入する方法や遺伝子改変動物を用いた解析などが行われてきた。これらの方法と比べて、生後マウスを用いたエレクトロポレーション法は、

簡便かつ短期間で解析が行えるという利点がある。そこで、今年度はエレクトロポレーション法により生後マウス歯状回における神経新生を解析する手法を確立することを試みた。生後0日マウスの脳室内にGFP発現ベクターを注入し、効率的に遺伝子導入するための電極の角度や電圧などのエレクトロポレーションの条件を検討した。最適な条件下でエレクトロポレーションを行い、歯状回におけるGFP発現細胞の発達を観察したところ、GFPを発現した細胞は、7~10日後には歯状回顆粒細胞層に局在し樹状突起を伸ばし始め、14日後には樹状突起が高度に分岐していた。また、14~21日後には樹状突起スパインの増加が観察された。GFPを発現した神経細胞は、エレクトロポレーション後9ヶ月でも観察された。今後、この方法を用いて知的障害関連分子の歯状回顆粒細胞の発達における機能解析を行う予定である。

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、浜田奈々子、松本 歩¹、山形崇倫¹、永田浩一

Lin7はPDZタンパク質として線虫で発見された。一つのPDZドメインを介して、EGF受容体様のチロシンキナーゼLET-23と結合して、その局在決定に関与している。また、PDZ領域で、さまざまなPDZ領域を含む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ことが分かっている。共同研究を行っているヒトの臨床研究において、ヒトLin7A遺伝子の欠失により知的障害が見られることが認められた。また、自閉症障害者にLin7B遺伝子の重複が認められた。これらの解析結果から、発達障害において病因としてLin7AとLin7Bの関与が疑われた。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、Lin7AおよびLin7B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と軸索の伸長抑制が起こり、レスキュー実験において、細胞移動障害および軸索伸長が回復した。Lin7AとBは神経細胞の伸長には影響しなかった。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ち、発達障害者の臨床症状に対して緩和する可能性があることを見いだした。

¹自治医科大学

セプチン (Sept8) 遺伝子欠損マウスを用いた行動解析

水野 誠、若菜茂春¹、永田浩一

セプチンは酵母から哺乳類まで保存されており、細胞分裂や細胞極性維持に必須なGTP結合タンパク質である。哺乳動物では、12種類のセプチン分子 (Sept1-Sept12) が存在し、それらが複合体を形成してアクチン細胞骨格系や小胞分泌系と関与することが示唆されている。セプチン分子は知的障害や精神疾患の脳内発現異常が報告されていることから、その機能解析が、病態の解明や治療法の開発につながる可能性がある。今年度から動物施設内に新たな行動解析装置 (一般運動量、社会性試験や認知試験) が設置された。そこで、それらの装置を活用し、生後発達に伴って増加する分子Sept8のノックアウトマウスの行動解析を行った。試験は2つの群とも雄性マウスを使用した。最初にオープンフィールド内で1時間の自発運動量を測定したが、変化はなかった。次に社会性行動 (フリーミングおよび3チャンパー型解析) を測定したところ、セプチン遺伝子欠損マウス群で、相手のマウスに対する時間が低下していた。これらの結果は、Sept8は脳の発達に伴って変化することから、社会性行動の発達に関与しているのかもしれない。今後は、学習や認知といった他の行動変化について解析する予定である。

¹ 理研

大脳皮質神経細胞移動におけるDrebrinの役割

唐澤隆俊、田畑秀典、稲熊 裕、永田浩一

我々はSeptin14とSeptin4が大脳皮質形成時における神経細胞の移動に必要であることを以前に報告したが、DrebrinがSeptin4の結合蛋白質であることから、drebrinの機能についても調べることにした。Drebrinはアクチンに結合する蛋白質であり、神経細胞では樹状突起スパインの形成に関わっているが、大脳皮質形成における役割は明らかでない。本研究では、drebrinがSeptin4同様に神経細胞移動に重要であるか解明するために、子宮内胎仔脳エレクトロポレーションにより神経移動の解析を行っている。まず、胎生14日におけるdrebrin遺伝子のノックダウンによって神経細胞の移動に遅れが生じるかどうか調べたところ、生後2日目のマウスにおいて顕著な遅滞が見られた。RNAiベクターと共にRNAi耐性型drebrinをマウス脳室帯幹細胞に導入すると、神経細胞移動遅滞がレスキューされることを確認した。このことから、drebrinがマウス大脳皮質形成時の興奮性神経細胞移動に必要であることが示唆される。最近の報告により、drebrinはcdk5キナーゼによるリン

酸化を受けることにより、アクチンと結合して樹状突起スパインの形成を制御することがわかっている。そこで現在は、drebrinのcdk5リン酸化部位であるセリンをアラニン (非リン酸型) あるいはアスパラギン酸 (リン酸型) に変えた変異体が、ノックダウンによる神経細胞遅滞をレスキューできるかどうかを解析中である。

自閉性障害・知的障害原因遺伝子A2BP1の機能解析

浜田奈々子、伊東秀記、田畑秀典、岩本郁子、森下理香、永田浩一

A2BP1 (Foxl, Rbfox1) は、alternative splicing制御因子であり、神経組織の分化、発達、さらに神経機能発現において必須の役割を担うと考えられている。実際、A2BP1遺伝子の欠失や重複が、自閉性障害(ASD)、知的障害、てんかん等の発達障害患者から多数同定されている。しかしA2BP1の機能不全が発達障害の病態を形成するメカニズムについては全く知見がない。そこで、ASDにおけるA2BP1の病態学的意義を理解するために、発達期の大脳皮質形成過程におけるA2BP1の機能を解析した。子宮内胎仔脳遺伝子導入法 (*in utero* electroporation) を用いて、発達期のマウス大脳皮質でA2BP1の神経特異的アイソフォームA016、A030をそれぞれ発現抑制し、固定切片を作成して観察したところ、どちらの発現抑制においても神経細胞の移動障害が観察された。移動中の細胞形態を観察したところ、A016を発現抑制した場合だけ先端突起の短縮・湾曲が観察された。一方、同じファミリーに属するFox2/3を発現抑制しても神経細胞の移動障害は起こらなかった。また、A2BP1(A016およびA030) の発現抑制は、脳室帯の幹細胞の細胞周期には影響を与えなかった。さらに、A2BP1 (A016およびA030) の発現抑制の結果、発達期における皮質神経細胞の軸索伸長および対側皮質への進入が抑制された。現在、発達期から成熟期にかけての神経細胞の形態解析を行うと共に、移動障害の実態を詳細に解析するために共焦点顕微鏡ライブイメージングを遂行中である。

子宮内胎仔脳遺伝子導入法による大脳皮質形成におけるシャペロン蛋白質の機能解析

浜田奈々子、稲熊 裕、水野 誠、田畑秀典、永田浩一

【目的と方法】精神遅滞は人口の凡そ1-3%にある。それらの原因遺伝子が発見されたとき、新たな治療法や診断法の開発の進展に繋げるためには、その分子機構を明らかにすることが重要である。SIL1はヌクレオチド交換因子であり、様々なたんぱく質の折りたたみに重要なシャペ

ロンたんぱく質HSPA5の働きを制御する分子である。SIL1遺伝子の変異はマリネスコ・シェーグレン症候群 (MSS)の原因遺伝子として知られている。精神遅滞はMSSの特徴的な症状のひとつであり、MSSの大脳皮質では細胞の層構造の異常も観察されている。そこで、私たちはSIL1が皮質の新生神経細胞の移動に果たす役割について調べるため、RNAiによる発現抑制実験を行った。子宮内エレクトロポレーション法を用いて、RNAiベクターとpCAG-EGFPを同時にマウス胎仔の脳の神経前駆細胞に導入し生後0日目と生後7日目で観察を行った。【結果および考察】SIL1発現の抑制は大脳皮質形成の過程で神経細胞の移動を遅らせることが明らかとなった。これにRNAi抵抗型のSIL1を発現させると移動の異常は回復したが、調べた3種類のMSSの原因となる変異を持つSIL1では回復しなかった。また、一方の大脳半球のSIL1の発現を抑制すると対側への軸索の伸長が遅れることが明らかとなった (生後7日目)。さらに、胎仔脳のスライス培養のイメージングによって、SIL1発現を抑制した神経細胞の移動の異常には形態の異常も伴うことが明らかとなった。これらのことから、神経細胞の移動の異常および大脳半球間の軸索の発達の異常がMSSにおける精神遅滞を惹起していることが示唆された。

SIP1コンディショナル・ノックアウト (cKO) マウスを用いた神経・血管相互作用の解析

稲熊 裕、田畑秀典、東雄二郎、永田浩一

発生初期と成熟期のマウスにおいては中枢神経系と血管系の相互関連を示す報告はあるが、発生後期については知見が少ない。発生後期の大脳皮質形成の主役である興奮性ニューロンは、脳室帯で誕生した後、脳表層に向かって放射状に移動する。このニューロンの移動の分子機構については多くの知見が集積されているが、大脳皮質構造の形成期における神経と血管ネットワークの機能的な相互作用については不明な点が多い。そこで本研究では、大脳皮質形成障害を示すことが知られているモデル動物を用い、血管形成にどのような影響が現れるかを評価することとした。転写因子SIP1は大脳皮質形成に必須の役割を果たし、その遺伝子欠損はヒトでは知的障害・小頭症を伴うMowat-Wilson症候群原因となる。私達はタモキシフェン誘導型のSIP1 cKOマウスの妊娠後期に同剤を投与し、胎生期の脳の皮質形成と血管形成を観察した。これまでに得られた予備的な実験の結果では、皮質層構造自体は保たれてはいるものの、皮質が非常に薄くなるとともに血管構造が乱れていることが観察された。しかし一方、単位面積辺りの血管密度はほぼ保たれていた。このことから、血管ネットワークの形成は大脳皮質形成

とリンクしていることが示唆された。今後、さらにSIP1の発現条件を検討し神経系と血管系との関連を解明していく。

脳神経系におけるTimelessの発現解析

稲熊 裕、浜田奈々子、松本 歩¹、山形崇倫¹、田畑秀典、永田浩一

【背景】Timeless遺伝子はショウジョウバエで見つかった日周リズムの制御に重要なタンパク質をコードする。哺乳動物における相同タンパク質Timeless (Tim) は細胞周期あるいは胚発生に関与すると考えられている。しかし、胎生期の脳でどのような役割を果たしているのかについては知見が乏しい。【目的】そこで本研究において、私達はTimに対する特異抗体を作製し、マウス胚発生過程の脳における発現と局在について解析を行うことを計画した。【材料と方法】胎生期14.5日のマウス胎仔脳にRNAiベクター (pSuper) を用いて標的遺伝子のノックダウンを行う。生後2日目で標本作製し、神経細胞の移動や形態を共焦点レーザー顕微鏡観察によって解析する。神経細胞の形態や移動に異常があった場合は、ヒト由来の遺伝子を強制発現させるレスキュー実験を試みる。また、免疫組織化学染色を行い、細胞内局在等の解析を行う。【進捗状況】これまでに抗体の精製が完了し、現在、マウス脳の発達段階を追ったウェスタンブロット解析を進めている。また、免疫染色のための材料準備ならびに条件検討を行っている。本研究は脳神経系におけるTimの役割の解明に繋がると期待できる。

¹自治医大

研究業績

著書・総説

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。日本神経精神薬理学雑誌 33：131-6, 2013。
山形崇倫¹、松本 歩¹、永田浩一 (自治医科大学)：自閉性障害の多様な遺伝学的病態とシナプス関連病関連遺伝子の解析。脳と発達 46：125-30, 2014。

原著論文

Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Mizuno M, Morishita R, Inaguma Y, Kawamoto S¹, Tabata H, Nagata K (NIH, USA) Biochemical and morphological characterization of A2BP1 in the neuronal tissue. *J Neurosci Res* 91:

1303-11, 2013.

Ito H, Morishita R, Iwamoto I, Mizuno M, Nagata K: MAGI-1 acts as a scaffolding molecule for NGF receptor-mediated signaling pathway. *Biochim Biophys Acta . Mol Cell Res* 1833 : 2302-10, 2013.

Tabata H, Tsuyoshi H^{1,2}, Nagata K, Sakakibara Y¹, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²Iwate Med Univ): Screening for candidate genes involved in the production of mouse subventricular zone proliferative cells and an estimation of their changes in evolutionary pressure during primate evolution. *Front Neuroanat* 7 : article24, 2013.

Eda T¹, Mizuno M, Araki K¹, Iwakura Y¹, Namba H¹, Sotoyama H¹, Kakita A¹, Takahashi H¹, Satoh H¹, Chan SY², Nawa H¹ (¹Niigata Univ, ²Hong Kong Univ): Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic mice: impact on dopamine metabolism. *Neurosci Lett* 547 : 21-5, 2013.

Tanabe K, Yamazaki H, Inaguma Y, Asada A, Kimura T, Takahashi J, Taoka M, Ohshima T, Furuichi T, Isobe T, Nagata K, Shirao T, Hisanaga S: Phosphorylation of Drebrin by cyclin-dependent kinase 5 and its role in neuronal migration. *PLOS ONE* 9 : e92291, 2014.

Matsumoto A¹, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y¹, Jimbo EF¹, Momoi MY¹, Nagata K, Yamagata T¹ (¹Jichi Med Univ): LIN7A Depletion Disrupts Cerebral Cortex Development, Contributing to Intellectual Disability in 12q21-Deletion Syndrome. *PLOS ONE* 9 : e92695, 2014.

Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura YV, Ito H, Morishita R, Suzuki M¹, Ohno K², Kumagai T¹, Nagata K (¹Ctrl Hosp, ²Nagoya Univ): SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *EMBO Mol Med* 6 : 414-29, 2014.

学会発表

Nagata K, Inaguma Y, Nishimura YV, Hamada N, Mizuno M, Ito H, Suzuki M¹, Hosokawa M, Kumagai T¹. (¹Ctrl Hosp) Essential role of SIL1, a causative gene of Marinesco-Sjogren syndrome, in the architecture of cerebral cortex during development. 24th ISN Biennial Meeting (Cancun, Mexico) 2013.4.22.

永田浩一, 稲熊 裕, 鈴木基正¹, 熊谷俊幸¹ (¹中央病院): マリネスコ・シェーグレン症候群の原因遺伝子 *SIL1* の病態機能解析. 日本小児神経学会学術集会 (大分) 2013.5.31.

松本 歩¹, 野崎 靖之¹, 神保恵理子¹, 永田浩一, 山形崇

倫¹, 桃井真里子¹ (¹自治医大): 発達障害患者CNV領域におけるシナプス関連分子の解析. 日本小児神経学会学術集会 (大分) 2013.5.31.

Tabata H, Yoshinaga, Sakakibara Y, Nagata K, Nakajima K: Histological organization of mouse and primate subventricular zone in the developing cerebral neocortex. Neuro2013 Satellite Symposium "Molecular & Cellular Mechanisms of Brain Development & Evolution" (京都) 2013.6.19.

田畑秀典, 榊原康文, 永田浩一, 仲嶋一範: 脳室下帯分裂細胞の産生調節に関わる分子の探索 (Screening of the genes involving in the production of progenitor cells in the subventricular zone). Neuro2013 日本神経科学大会・日本神経化学学会大会・日本神経回路学会大会合同大会 (京都) 2013.6.22.

伊東秀記, 森下理香, 岩本郁子, 永田浩一: 嗅球における神経新生を制御する分子機構の解析—*in vivo* エレクトロポレーション法の応用. Neuro2013 日本神経科学大会・日本神経化学学会大会・日本神経回路学会大会合同大会 (京都) 2013.6.21.

浜田奈々子, 伊東秀記, 岩本郁子, 水野 誠, 森下理香, 稲熊 裕, Kawamoto S¹, 田畑秀典, 永田浩一 (¹NIH, USA): 神経組織におけるA2BP1の生化学的、形態学的な特性評価. Neuro2013 日本神経科学大会・日本神経化学学会大会・日本神経回路学会大会合同大会 (京都) 2013.6.21.

永田浩一, 稲熊 裕, 浜田奈々子, 田畑秀典, 西村嘉晃, 伊東秀記, 水野 誠, 岩本郁子, 森下理香, 鈴木基正¹, 熊谷俊幸¹ (¹中央病院): マリネスコ・シェーグレン症候群における大脳皮質形成障害の分子病態機構. Neuro2013 日本神経科学大会・日本神経化学学会大会・日本神経回路学会大会合同大会 (京都) 2013.6.22.

伊東秀記, 森下理香, 田畑秀典, 岩本郁子, 永田浩一: 低分子量 Gタンパク質による生後脳における神経新生の制御. 日本生化学会大会 (横浜) 2013.9.11.

浜田奈々子, 稲熊 裕, 田畑秀典, 伊東秀記, 水野 誠, 永田浩一: ライブイメージングを用いた大脳皮質形成障害の病態メカニズム解析. 日本生化学会大会 (横浜) 2013.9.11.

伊東秀記, 森下理香, 田畑秀典, 岩本郁子, 永田浩一: 生後マウス脳における神経新生の形態学的解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (福岡) 2013.9.12.

永田浩一, 稲熊 裕, 浜田奈々子, 水野 誠, 伊東秀記, 田畑秀典: 共焦点顕微鏡ライブイメージング法による大脳皮質形成障害の分子病態解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (福岡) 2013.9.12.

稲熊 裕, 浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一: 子宮内胎

仔脳遺伝子導入法を用いた大脳皮質形成におけるシャペロン蛋白質の機能解析. 日本獣医学会学術集会 (岐阜) 2013.9.20.

Mizuno M, Nawa H¹, Nagata K (1 Niigata Univ): Antipsychotic potential of thalidomide in immune/inflammatory model for schizophrenia. Neuroscience 2013 (San Diego, USA) 2013.11.10.

Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Mizuno M, Morishita R, Inaguma Y, Tabata H: Biochemical and morphological characterization of A2BP1 in the neuronal tissue. Neuroscience 2013 (San Diego, USA) 2013.11.12.

Nagata K, Hamada N, Ito H, Iwamoto I, Mizuno M, Morishita R, Inaguma Y, Tabata H: Biochemical and morphological characterization of an autism-related molecule, A2BP1, in developing cerebral cortex. ASCB 2013 Annual Meeting (New Orleans, USA) 2013.12.15.

浜田奈々子, 稲熊 裕, 田畑秀典, 西村嘉明, 伊東秀記, 水野 誠, 大野欽司, 永田浩一: Analysis of cortical development defects using time-lapse imaging. 名古屋グローバルリトリート (大府) 2014.2.15.

浜田奈々子, 稲熊 裕, 田畑秀典, 西村嘉明, 伊東秀記, 水野 誠, 大野欽司, 永田浩一: Analysis of cortical development defects using time-lapse imaging. 神経発生討論会 (大阪) 2014.3.13.

講演など

那波宏之¹, 水野 誠 (1新潟大学): サイトカインによる統合失調症のモデリングと創薬 [シンポジウム] Neuro 2013 (京都) 2013.6.20.

田畑秀典, 稲熊裕, 永田浩一: 大脳皮質形成と血管新生の相互連関の解析. 平成25年度新学術領域研究「血管-神経ワイアリングにおける相互依存性の成立機構」班会議 (大阪) 2013.8.27.

田畑秀典 Functional screening of the genes involved in the production of progenitor cells in the subventricular zone in mice. 平成25年度新学術領域「大脳新皮質構築」班会議 (岡崎) 2013.11.23.

Nagata K, Mizutani Y¹, Ito H, Seishima M¹ (1Gifu Univ): Possible role of SEPT1 in cancer cell spreading. [シンポジウム] American Society of Cell Biology Meeting Workshop "Septins: Membrane Organization and Cytoskeletal Dynamics from Bud Necks to Dendritic Spines" (New Orleans, USA) 2013.12.16.

伊東秀記: 神経発達障害関連分子の機能解析. 日本薬学会東海支部特別講演会 (名古屋) 2013.12.17.

その他の研究活動

海外活動

永田浩一: 24th国際神経化学会 Biennial Meetingに出席・発表 (メキシコ合衆国)

2013.4.19.~4.26.

水野 誠: 北米神経科学会 Neuroscience 2013に出席・発表 (アメリカ合衆国)

2013.11.8.~11.15.

永田浩一: 北米神経科学会 Neuroscience 2013に出席・発表 (アメリカ合衆国)

2013.11.8.~11.15.

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)

2013.12.13.~12.20.

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: 大脳皮質形成障害の分子機構解析-Marinesco-Sjögren症候群をモデルとして (京都大学再生研セミナー) 2013.5.25.

永田浩一: 神経発達障害関連分子と皮膚構造・疾患との接点 (岐阜大皮膚科研究セミナー)

2014.1.28.

6. 病理学部

研究の概況

細川 昌則

病理学部では、脳の発達障害の病態解明ならびにその治療応用を目指し、脳組織が傷害される際に生じる組織や細胞の変化のメカニズムを、人体病理学・実験病理学の観点から形態学的手法や分子細胞生物学的手法、行動薬理学的手法などを組み合わせて研究している。また、研究に加えて、コロニー中央病院を受診する心身障害児・者の病理診断業務を、中央検査部と連携して行っている。

病理学部において行われている中枢神経系の変性メカ

ニズムに関する研究は、発達障害研究所が平成23～26年度の重点研究課題としている「自閉症」と「重度知的障害」に直接関連するものであり、研究成果は、心身の発達障害を理解し、障害のある子供や成人の生活の質（QOL）を向上させるための医療や療育の基盤を形成するものと考えている。

中枢神経系の急性・慢性神経変性メカニズムに関する研究の流れの中で、平成25年度は脳室周囲白質軟化症（PVL）とニーマンピック病C型の病態が主な研究対象になった。炎症性サイトカイン、グリア細胞応答をキーワードにした研究が進展した（表1）。各研究成果についてはそれぞれの個別研究の項に詳述した。

表1. 主な研究分野とその目的、方法、成果

<p>知的障害のある人に認められる、中枢神経系の急性・慢性神経変性に関する研究</p>	<p>【目的】 神経細胞が変性をきたすメカニズムを明らかにし、知的障害の原因となる急性期脳障害、ならびに高齢知的障害者が示す慢性的な中枢神経系の変化を理解する基盤を形成する。</p> <p>【方法】 剖検脳組織、脳室周囲白質軟化症（PVL）の動物モデル、ニーマンピック病C型モデル動物（NPC1遺伝子欠損マウス）、慢性神経変性モデル動物（SAMP10マウス）、ならびにこれらのモデル動物由来培養神経／グリア細胞を用い、器官・組織・細胞・分子・遺伝子各レベルの構造・物質・機能変化を探索する。病理組織学、免疫組織・細胞化学、分子細胞生物学、分子遺伝学、行動薬理学などの手法を用いる。</p> <p>【平成25年度の成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PVLにおける脳内炎症病態を理解する一端として、末梢の炎症に反応する脳内サイトカイン受容・産生機構の組織細胞基盤を検討した。 ・ 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。 ・ ニーマンピック病C型のモデル動物、モデル細胞系を用いてニューロン・オリゴデンドロサイト相互作用の異常で生じる分子神経病態の解析を進めた。 ・ ニーマンピック病C型のモデル細胞を用いてオリゴデンドロサイト分化関連microRNAの解析を進めた。
---	--

人体病理学の立場からの研究と臨床病理診断業務

（1）中央病院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、神経病理研究室長（中央検査部長が兼務）のもとに一括管理している。詳細は本年報「病理解剖」の項を参照。

1年間の動き

人事他：

平成25年度は、部長1名（所長が兼任）、室長2名（1名は中央病院中央検査部長が兼任）、研究員2名（千葉主

任研究員は9月より香川大学医学部に転出)、リサーチレジデント1名、日本学術振興会特別研究員1名、アルバイト2名で臨んだ。そのほかに5名を共同研究者として受け入れた。

外部機関との共同研究：

- (1) 関西医科大学共同研究講座・池原進教授、内科学第一講座・稲葉宗夫講師「髄膜・脈絡叢に展開する免疫系の組織構築と精神・神経病態への関与」
- (2) 新潟大学脳研究所・柿田明美教授、鈴鹿医療科学大学・古川絢子助教「ヒトてんかん原性脳組織における酸化損傷タンパク質の網羅的探索」
- (3) 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学・葛谷雅文教授「骨髄内骨髄移植による加齢性神経変性とサルコペニアの実験的治療」
- (4) 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 F2 α の生体機能」
- (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) 名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学・浅井清文教授「代謝異常によって生じる脳発達障害の分子病態メカニズムの解析」
- (7) 京都産業大学総合生命科学部・竹内実教授「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」

研究助成金の獲得：

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金8件(基盤研究(B):代表1件、基盤研究(C):代表4件、挑戦的萌芽研究:代表1件、若手研究(B):代表1件、特別研究員奨励費:1件)、文部科学省科学研究費補助金1件(新学術領域研究:分担1件)、民間研究助成金1件の研究助成を得た。

末梢の炎症にตอบสนองする脳内サイトカイン受容・産生機構の組織細胞基盤

島田厚良、石井さなえ¹、武井史郎²

脳室周囲白質軟化症では先行する母体炎症が危険因子であることから、全身の炎症が脳に及ぼす影響を知ることが重要である。そこで、末梢の炎症にตอบสนองして、脳組織ではどのサイトカインがいかなる時間経過で、どの細胞によって産生されるのかを明らかにした。成体マウスに内毒素 LPSを腹腔投与し、1, 4, 24時間後に海馬をホモジナイズして、多種のサイトカイン濃度を一斉定量出

来るマルチプレックス解析を行い、生食投与の対照群と比較した。同じ時間経過でマウスを固定し、検出したサイトカインとその受容体に対する免疫染色を行った。その結果、10種のサイトカインがLPS投与後の海馬で増加した。TNF α はLPS投与1時間後に脈絡叢間質細胞・血管周囲細胞が発現し、受容体は血管周囲アストロサイト終足に認められた。4時間後に増加したサイトカインのうち、CXCL1は脈絡叢上皮・血管内皮細胞に、CXCL2は脈絡叢上皮・髄膜間質細胞・血管内皮細胞に、CXCL9は脈絡叢間質・血管周囲細胞に発現し、受容体CXCR2およびCXCR3はアストロサイト終足に認められた。CCL2は脈絡叢に発現し、受容体CCR2はアストロサイト突起に見られた。24時間後に増加したCCL11、G-CSFはアストロサイトが発現した。従って、末梢の炎症にตอบสนองして、まず、脈絡叢間質細胞・血管周囲細胞が炎症性サイトカインを発現してアストロサイト終足がそれを感知すること、次いで、脈絡叢・髄膜・血管内皮が関与して脳組織のケモカイン環境を変化させ、それをアストロサイトが受容して、自らがサイトカインを産生するように変化することがわかった。

¹日本学術振興会、²甲子園大

ニューロン・オリゴデンドロサイト相互作用の異常で生じる分子神経病態の解析

榎戸 靖、河内 全、岸宗一郎、細川昌則、吉田篤史¹

発達期に起こるニューロンとオリゴデンドロサイトの相互作用の異常が、精神発達遅滞や自閉症の発症に関わることが知られるが、その詳細は未だ明らかでない。我々は、ニューロンとオリゴデンドロサイト(OL)が行う相補的なコレステロール代謝の異常によって生じる神経変性ならびに髄鞘形成不全を症状とする、ニーマン・ピック病C型(NPC)に注目し、そのモデル細胞及びマウスを用いた分子病態解析をおこなった。まず、NPC1欠損CHO細胞を用い、各種ストレスに対する感受性を正常細胞と比較したところ、ミトコンドリアストレスに対し、極めて高い感受性を示す事がわかった。さらに当研究部門の千葉らによって報告された、ヒトNPC患者で見られるLewy小体様の構造が、NPC1ノックアウトマウス脳でも同様に観察されることを見出した。以上の結果は、NPC1が髄鞘形成不全を伴う α シヌクレイノパチーの側面を持つ疾患であり、NPC1ノックアウトマウスがその分子病態解析に有効なモデル動物である事を示している。次に、発達期に生じたOLの変性・脱落が、その後の脳発達に及ぼす影響を個体レベルで解析するため、時期特異的なOL細胞死の誘導を可能とする遺伝子組換えマウス(Olig2CreER;flox DT-Aマウス)の作製をおこなった。

¹名古屋市大・医

グリア細胞におけるモノアシルグリセロールリパーゼの機能解析

河内 全、細川昌則、榎戸 靖

モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) は脳内のモノアシルグリセロールの分解を担う主要な酵素であり、胎児期の脳発生過程に重要な機能を持つことが知られている。またMAGLは炎症シグナルの誘導に関わるアラキドン酸等の遊離脂肪酸を産生し、脳内の炎症過程を誘導することが知られているが、低酸素性脳虚血ストレス負荷時のグリア細胞におけるMAGLの生理的機能についてはよく知られていない。低酸素炎症環境を模倣するLPS及び塩化コバルト処理 (CoCl₂) をミクログリア初代培養系で行い、MAGLの機能を阻害した場合に炎症性サイトカインの産生は阻害されなかった。またMAGL特異的阻害剤JZL184存在下でleucyl-leucine-methyl esterの添加によりミクログリアを除去したアストロサイト培養系でもTNF α 等のサイトカインの産生誘導は抑制されなかった。一方レンチウイルス発現系により、ミクログリア内在性MAGLを発現阻害した場合はFc γ レセプターを介した食食能の低下が有意に認められた。また内在性MAGLを持たないBV2細胞にMAGLを過剰発現させた場合はMAGL分解活性が上昇し、食食能の上昇が見られた。以上の結果よりMAGLはグリア細胞による炎症性サイトカインの産生誘導に関与しないが、ミクログリアによる食食能を正に制御することが示された。

Niemann-Pick 病 C 型におけるオリゴデンドロサイト分化関連 microRNA の解析

岸宗一郎、河内 全、細川昌則、榎戸 靖

Niemann-Pick病C型(NPC)は細胞内脂質輸送の異常で生じる劣性遺伝子疾患であり、進行性の神経変性と髄鞘形成不全を神経学的特徴とする。これまで、NPCの髄鞘形成不全にはオリゴデンドロサイト(OL)の分化異常が関与することが知られるが、そのメカニズムは明らかでない。こうした中、最近OLの分化がいくつかのmicroRNA(miRNA)によって制御されているとの報告がなされ、それらのヒト疾患への関与が注目されている。以上の背景から、本研究ではNPCで見られるOL分化異常へのmiRNAの関与を解析した。まず、コレステロール輸送阻害剤であるU18666A処理した初代培養OL前駆細胞を分化誘導し、OL分化関連miRNAの発現および細胞分化への影響を調べた結果、miRNAならびにOL分化マーカー遺伝子の発現が著しく抑制されることを見出した。次に、同様の現象が*in vivo*でも観察されるかどうか、NPCモデルマウス脳組織内のmiRNA発現量を測定したところ、同様に低下していることが分かった。現在、これらmiRNAの発現低下を回復させるこ

とでU18666A処理したOL前駆細胞の分化が回復するかどうかを確認している。また、これらmiRNAがNPC疾患マーカーとして有効であるか、NPCモデルマウス血清中のmiRNAの量的変化を解析している。

脳室周囲白質軟化症 (PVL) の発症機構に関する研究

細川昌則、榎戸 靖、島田厚良、河内 全、岸宗一郎、千葉陽一、石井さなえ²、武井史郎³、吉田篤史⁴

脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症機構を解明する観点から、上記の各個別研究の成果を解釈し、応用を図ることを目的とした。本年度の成果については、1) 脳の発達の各時期に選択的にオリゴデンドロサイト(OL)系譜細胞の細胞死を誘導するマウスを作製した。本系統マウスは、オリゴデンドロサイトが欠落した時に中枢神経機能が受ける影響を観察するモデル動物になる。2) 遺伝子改変マウス由来オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)をPVLの研究に供するため、現在主に用いられているラット由来OPC初代培養条件を検討し、マウス由来OPC培養法を確立した。これによりPVLの発症に関わる分子の解析が幅広く行えるようになった。3) 母体の炎症状態がPVL発症の主要な危険因子として考えられているため、生体組織の各種サイトカインの変化を、一斉に定量的に解析するマルチプレックス法を立ち上げた。4) ラットの胎児期にLPSを投与し、出生後に低酸素・脳虚血処理を行い、PVL病変を誘導した。大脳組織中の免疫グロブリンスーパーファミリー、炎症性サイトカイン、2-AG代謝酵素各分子の中で、Fc γ レセプターと2-AG代謝酵素の主要酵素であるMAGLは、LPS及びLPS投与に加えて虚血処理を施した時に発現量が変化した。

¹香川大・医、²日本学術振興会、³甲子園大、⁴名古屋市大・医

研究業績

著書・総説

Takeda T¹, Hosokawa M, Higuchi K² (¹Council for SAM Res, ²Shinshu Univ) : Senescence-accelerated Mouse (SAM). In : Takeda T, Akiguchi I, Higuchi K, Hosokawa M, Hosokawa T, Nomura Y (Eds.) The Senescence-Accelerated Mouse (SAM) : Achievements and Future Directions, Elsevier, Amsterdam, pp 3-14, 2013.

Shimada A, Hasegawa-Ishii S, Furukawa A : SAMP10 strain as a model for the study of brain aging, *ibid.* pp 157-74, 2013.

Hosokawa M, Ashida Y¹, Saitoh Y², Shoji M³ (¹Ueda Pet Clin, ²Hakuaikai Hosp, ³Shoji Eye Clin) : Aging of eyes and ears in SAM mice, *ibid.* pp 221-7, 2013.

Chiba Y, Fujisawa-Tsukaguchi H¹, Nishikawa T², Hosokawa M (¹Council SAM Res, ²Kishiwada City Hosp) : Higher oxidative stress status and mitochondrial alterations as a possible mechanism for senescence acceleration, *ibid.* pp 373-87, 2013.

Hosokawa M, Fujisawa-Tsukaguchi H¹, Chiba Y (¹Council for SAM Res) : Accelerated age-associated genetic damage in SAMP mice, *ibid.* pp 435-42, 2013.

Umezawa M¹, Kohno A², Higuchi K³, Hosokawa M (¹Tsu City Jun College, ²Kyoto Women Univ, ³Shinshu Univ) : Diet and longevity in senescence-accelerated mice, *ibid.* pp 451-61, 2013.

Hosokawa M, Sakura M, Chiba Y : Appendix II The Grading Score System: A method for evaluating the degree of senescence in SAM strains of mice, *ibid.* pp 561-7, 2013.

原著論文

Yoshikawa K, Kita Y¹, Furukawa A, Kawamura N, Hasegawa-Ishii S, Chiba Y, Takei S, Maruyama K², Shimizu T¹, Shimada A (¹Univ Tokyo, ²Saitama Med Univ) : Excitotoxicity-induced immediate surge in hippocampal prostanoic acid production has latent effects that promote chronic progressive neuronal death. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 88 : 373-81, 2013.

Tanisawa K¹, Mikami E¹, Fuku N¹, Honda Y¹, Honda S¹, Ohsawa F², Ito M², Endo S², Ihara K³, Ohno K³, Kishimoto Y², Ishigami A², Maruyama N², Sawabe M², Iseki H⁴, Okazaki Y⁴, Hasegawa-Ishii S⁵, Takei S⁶, Shimada A, Hosokawa M, Mori M⁷, Higuchi K⁷, Takeda T⁸, Higuchi M¹ and Tanaka M² (¹Waseda Univ, ²Tokyo Metropolitan Inst Gerontol, ³Nagoya Univ, ⁴Saitama Med Univ, ⁵Japan Society for Promotion of Science, ⁶Koshien Univ, ⁷Shinshu Univ, ⁸Council for SAM Res) : Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. *BMC Genomics* 14 : 248, 2013

Chiba Y, Komori H¹, Takei S², Hasegawa-Ishii S³, Kawamura N, Adachi K⁴, Nanba E⁴, Hosokawa M, Enokido Y, Yoshikawa K, Kita Y, Furukawa A, Kawamura N, Kouchi Z, Yoshida F⁵ and Shimada A (¹Kobato Gakuen, ²Koshien Univ, ³Japan Society for Promotion of Science, ⁴Tottori Univ, ⁵Central Hospital) : Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies : An autopsy

case. *Neuropathology* 34 : 49-57, 2014.

その他の印刷物

榎戸 靖 : 「ことば」. *生化学* 85 : 818, 2013.

学会発表

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, 細川昌則, 池原進² (¹日本学術振興会特別研究員 RPD, ²関西医科大, ³甲子園大) : 脳と免疫系の接点としての脈絡叢間質および付着部における細胞動態とサイトカイン発現. 日本神経病理学会総会 (東京) 2013.4.24-4.26.

千葉陽一, 佐倉正明¹, 古川絢子², 河村則子, 竹内 実³, 細川昌則 (¹ホーユー (株), ²鈴鹿医療科学大, ³京都産業大) : 老齢SAMP1マウスは皮膚の光老化様変化を自然発症する. 日本基礎老化学会 (大阪) 2013.6.5.

Takei S¹, Hasegawa-Ishii S², Woodward DF³, Watanabe K¹, Shimada A (¹Koshien Univ, ²Japan Society for Promotion of Science, ³Univ Col London) : Immunohistochemical demonstration of enhanced prostaglandin F2alpha production following kainic acid-induced seizures in rat hippocampus. *Psycho Neuro Immunology Research Society's 20th Annual Scientific Meeting* (Stockholm, Sweden) 2013.6.6.

Hasegawa-Ishii S¹, Shimada A, Inaba M², Li M², Shi M², Takei S³ and Ikehara S² (¹Japan Society for Promotion of Science, ²Kansai Med Univ, ³Koshien Univ) : Selective localization of bone marrow-derived ramified cells in the brain adjacent to the attachments of choroid plexus. [Trainee Scholar Award受賞] *Psycho Neuro Immunology Research Society's 20th Annual Scientific Meeting* (Stockholm, Sweden) 2013.6.8.

Kouchi Z, Hosokawa M, Enokido, Y : Physiological function of monoacylglycerol lipase in microglial response to inflammation. *The 56th Annual Conference of Japanese Society for Neurochemistry - Neuro 2013* (Kyoto) 2013.6.20.

河内 全, 岸宗一郎, 細川昌則, 榎戸 靖 : 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機能解析. 日本生化学会大会 (横浜) 2013.9.12.

Furukawa A¹, Kakita A², Chiba Y, Higuchi Y¹, Shimada A (¹Suzuka Univ Med Sci, ²Niigata Univ) : Proteomic identification of oxidatively damaged proteins in the sclerotic hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International* (Kyoto) 2014.3.23.-3.26.

講演など

榎戸 靖：医学部出身ではない研究者が挑む神経系疾患研究。[教育講演]日本神経化学会若手研究者育成セミナー（京都）2013.6.20.～6.22.

島田厚良：脳と免疫系のインターフェイスからSAMをとらえる。[教育講演]老化促進モデルマウス（SAM）研究協議会（名古屋）2013.7.5.

Hasegawa-Ishii S, Shimada A：Enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain parenchyma in senescence-accelerated mice. [招待講演] Asian Association of Aging Research 2013 Seoul Symposium (Seoul) 2013.11.9.

教育活動

島田厚良：神経・臨床心理（島根大学医学部・嘱託講師）
2013.4.1.～2014.3.31.

島田厚良：知的障害者の生理・病理（中部大学現代教育学部・非常勤講師）
2013.4.1.～2014.3.31.

榎戸 靖：神経科学（名古屋市立大学医学部医学科）
2013.4.1.～2014.3.31.

榎戸 靖：基礎自主研修（名古屋市立大学医学部医学科）
2013.11.1.～2014.2.28.

榎戸 靖：生命科学（中京学院大学看護学部看護学科）
2013.4.1.～9.30.

榎戸 靖：病態生化学（新潟薬科大学薬学部）
2013.11.29.

その他の研究活動

地域活動

島田厚良：病理組織診断および病理解剖（中央病院）
2013.4.1.～2014.3.31.

千葉陽一：病理組織診断および病理解剖（中央病院）
2013.4.1.～8.31.

千葉陽一：神経内科外来（中央病院）
2013.4.1.～8.31.

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：日本生化学会「生化学」誌企画委員

海外活動

島田厚良：Psycho Neuro Immunology Research Society's 20th Annual Scientific Meetingに出席、2演題発表。うち1題の筆頭演者・石井さなえはTrainee Scholar Awardを受賞（スウェーデン・ストックホルム）
2013.6.5～6.8.

石井さなえ：Asian Association of Aging Research 2013にてシンポジストとして招待講演（韓国・ソウル）
2013.11.8.～11.9.

7. 機能発達学部

研究の概況

鈴木 伸治

ステレオタイプにすぎませんが、面白いものに「日本人は食にとりつかれた民族である」というのがあります。もちろん気にすることは無いのですが、なぜこう見られるのかというと、テレビをつけるとどこかのチャンネルで「食」に関するものが放映されているからだそうです。確かに思い当たるふしはありませんか？私自身、食事には気を使っている方ではないかと常々おもっています。

ところで、私はここ発達障害研究所における9年間を含む過去27年間、障害者の身体活動時時の呼気ガス分析をおこなってまいりました。この研究手法で障害者の健康や体力について研究してきたわけです。そのような研究を通し、身体活動をすることによって身体活動を支える心肺機能を高め、日常生活の様々な活動で容易に疲労しない身体を作ることこそが、障害者の社会参加に不可欠であろうと考えてきました。

一方、身体を作ることというならば栄養は避けて通れません。スポーツにおいてはスポーツ栄養学なるものが既に存在していますし、特に激しいスポーツや筋トレをしようとする場合、休養、つまり休息と栄養は不可欠です。筋肉が力を発揮すると、筋肉の細胞が傷つき、そして新しい細胞に置き換わりますので、修復のための時間と栄養が必要なのです。傷つく速度が修復する速度を上回ると筋肉は痩せていきます。これは過用症候群と呼ばれる状態です。ウエイトリフターも適切な休養をとらないと成績は上がりません。パフォーマンスの向上には精神的に身体活動を頑張らせるだけでは向上せず、適切な休養が不可欠です。同様に、病後リハビリテーションを受けるような低体力の人に身体活動のみのリハビリテーションだけでは効果が得られず、適切な栄養が必要であることを提唱し始めた日本人がいます。横浜市大の若林医師¹です。彼はリハビリテーション栄養学なる学問分野を切り拓いた人です。リハビリテーション栄養研究会を自ら立ち上げ、本年度初めて一般に公開しました。当学部も里中リサーチレジデントをその研究会に派遣しました。また本年度は日本体力医学会で、筋萎縮と栄養についての演題が多数発表されました。栄養に関する研究は高額な機器を必要とし、エビデンスを得るための研究は非常に困難なものですが、わが国の学界が世界に先駆けてこのような方向を打ち出してきたことは大変歓迎すべきことです。まさに「食にとりつかれた民族」故の発見であるかもしれません。

私もこぼと学園で寝たきり状態の人たちの身体活動が車いすダンスによって向上するかどうか呼気ガス分析に

よって研究をすすめています。栄養に関する問題にもしばしば直面します。寝たきり状態の人たちの栄養補給については十分なエビデンスが得られていない現在、明快な回答を出せずにカットアンドトライを繰り返しているのが実情といっても過言ではありません。当学部も障害者の健康増進のために、身体活動だけではなく、栄養をカバーする包括的な取り組みをしなければならないと考えています。

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さいます。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では塚原主任研究員が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、人が自分の意思で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ました。また、脳波と交感神経反応との関連の分析もすすめています。

機能訓練研究室は、里中リサーチレジデントが、障害者の体力はNEATといわれる軽強度、短時間の身体活動の蓄積によって向上するとした論文がEuropean Journal of Physical and Rehabilitation Medicineに掲載がきました。伊東主任研究員は、昨年に引き続き、日常生活において重要な身体機能の評価に関する研究を行っています。本年度は、筋音図、筋電図などを用いた摂食・嚥下関連筋の機能評価の可能性、ならびに重度な身体障害がある人たちのストレス反応について検討を行い、幾つかの有用な知見が得られています。

高次機能研究室は、ウィリアムズ症候群、カブキ症候群などの臨床研究を続けています。これまでの研究のまとめの段階に入っており、今年度はBrain and Development, Frontiers in Human Neuroscience等の学術誌に研究成果を論文発表しております。

平成25年12月31日付でリサーチレジデント里中綾子が名古屋大学医学系大学院へ助教として転出しました。また、平成26年3月30日付で主任研究員塚原玲子が定年退職しました。

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、こぼと学園、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。

¹Wakabayashi H, Sashika H. Malnutrition is associated with poor rehabilitation outcome in elderly inpatients with hospital-associated deconditioning: a prospective cohort study. *J Rehabil Med*, Epub ahead of print 2013

事象関連電位および habituation 過程からみた交感神経反応

塚原玲子、桑原裕子¹、岩瀬 敏¹、清水祐樹¹、西村直記¹

近年、随意動作ではなく脳波・脳電位による意思表示支援システム Brain-computer interface (BCI) が種々開発されているが、その主流は、事象関連電位 (脳波) のうち P300 と呼ばれる電位を利用するものである。P300 は、刺激を認知する中枢過程と関連して起こり、刺激が低頻度で被験者にとって重要であるとき大きな振幅を示すことが知られている。我々は、P300 と類似した性質を示し導出が容易な交感神経反応に注目し、より簡便な意思表示システムの構築を目指している。その一環として、効果器反応である交感神経皮膚反応、交感神経皮膚血流反応を手掛かりとして皮膚交感神経発射活動 (skin sympathetic nerve activity, SSNA) を発汗神経成分と血管収縮神経成分に分け、P300 との関係および繰り返し刺激に対する habituation の様相を分析した。

その結果、発汗神経発射が有ると P300 は大きな振幅を示すのに対し、血管収縮神経発射の有無は P300 の振幅に関係しなかった。また、血管収縮神経発射の有無は N140 の振幅に関係することがわかった。さらに、発汗神経発射は 30 回の刺激をとおして振幅の低下すなわち habituation を示したが、血管収縮神経発射の振幅低下は前半 15 回の間に見られ、後半 15 回の振幅はほとんど低下しなかった。交感神経活動の中で、発汗神経成分は血管収縮神経成分と比べ判断や評価などの認知過程とより密接に関わっているものと推察される。

¹愛知医科大・生理

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常者は人口のわずか 5% にすぎなかった。実際に

社会参加している障害者でも ACSM のガイドラインの基準を満たしている割合はかなり低いと予想される。すなわち、相当多くの障害者は低身体活動であり、低身体活動から続発する低体力であると推察される。21 年度まで、運動生理学の領域における常識と反し、脳性麻痺非アスリート成人では、エアロビックフィットネスが日常身体活動の強度や時間とは相関がなく、日常生活における連続心拍数の頻度分布図における歪み度と相関し ($r = -0.56$, $n = 18$)、有酸素運動に至らない短時間の身体活動の蓄積がエアロビックフィットネスを向上させることを明らかにし、この知見は 2011 年 4 月 *Gazz Med Ital* に掲載された。さらに脳卒中やその他のインペアメントを含む被験者を加え、この歪み度に性、年齢などを説明変数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)。軽度～重度にいたる障害がある人の NEAT、すなわち non-exercise activities thermogenesis が有酸素運動能を向上させる可能性についての論文が *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* に電子掲載された。

¹名古屋大院・医

知的障害者の寄宿生活が有酸素運動能に及ぼす影響

里中綾子、長谷川桜子¹、田村綾菜¹、石川高幸²、河村弘之²、鈴木伸治

平成 24 年度および平成 25 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。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。Δ ピーク酸素摂取量と Δ Body Mass Index (BMI) は高い相関を示した。思春期～若い成人における寄宿生活が有酸素運動能に及ぼす影響についての研究はすくない。しかし、本研究は有酸素運動能の向上と BMI との間の相関を初めて明らかにした。将来的には思春期～若い成人における有酸素運動能と栄養との関係について厳密な研究を行う必要がある。

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、里中綾子、寺田泰人²、正田澄子³、森本奈穂子³、有賀恵美子³、榎原浜美³、柴田二三江³、熊谷俊幸³、鈴木伸治

車いすダンスに関する研究はほとんど皆無である。21年度実施した予備的研究では電動車いすを用いた車椅子ダンスを行う45歳の重度脳性麻痺者が典型的に過ごす平日および車いすダンス競技会のそれぞれの機会に連続心拍数を測定した。連続心拍数の測定結果から平日はほとんど安静に生活をしてきた。しかし、車いすダンス競技会では心拍数は150拍/分以上が8分間以上持続していた。最大酸素摂取量は1120ml/minと同年代の女性に比べ低値ではなかったが、電動車いすを用いたダンスは高い強度の有酸素運動となっていることが推定された。22年度は競技中の連続写真の分析から電動車いす上で体幹の激しい動きが観察された。彼女の有酸素運動能やダンスパフォーマンスをさらに向上させる電動車いすの改造についても着手した。また22年度は両手が使える普通型車椅子を利用するトップクラスのダンサー2名の身体活動と有酸素運動能の測定を行い、同時に心理テストも実施した。23年度は、二分脊椎、脊髄損傷がある6名の車椅子アスリートの最大酸素摂取量を測定した。また車椅子ダンスの振り付け動作の際の動作筋電図を計測した。これら研究成果の一部をVista2011で報告し、活発な議論が交わされた。今後データの集積により車椅子ダンサーの競技パフォーマンスを向上させるストラテジー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、研究を発展させた。6名の痙直型アテトーゼ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、研究成果がJournal of Rehabilitation Medicineへの掲載が決まった。25年度は車椅子ダンスによるトレーニング効果を明らかにしたので公表準備中である。

¹名古屋短期大・日本車椅子ダンス協会、²名古屋経済大・短期大、

³こぼと学園

嚥下関連筋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、安林幹翁²、久保金弥³、三田勝己^{3,4}

近年、重症心身障害児・者の高齢化とともに、それにより発生する障害が問題となっている。加齢とともに運動機能が退行することは周知であり、舌筋、咬筋、咽頭周囲筋などの嚥下関連筋に機能低下が生じると、それら

に係わる嚥下運動を拙劣にし、食事摂取に際して誤嚥を起こしやすくなる。頻発す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。この負の連鎖を断ち切るためには、嚥下関連筋の機能低下を早期に発見し、リハビリなど適切な対応をとることが求められる。ところで、筋機能評価には筋電図がよく用いられるが、近年、筋電図とは異なる側面から筋活動を捉え得る信号として筋音図が注目されている。本研究は、筋電図と筋音図を用いた嚥下関連筋機能の新しい評価法を確立することを目的とし、本年度は、その可能性を明らかにするため、嚥下反射時の頸二腹筋から導出された両信号の特徴を分析した。実験では、嚥下機能に障害のない健常成人10名を被験者とし、量を規定した3種類の食品の嚥下運動を行わせ、その際に頸二腹筋の筋電図と筋音図、および咽頭音の計測を行った。分析の結果、筋電図、筋音図ともに、筋活動時間と筋活動量の積に相当するパラメータ(Area)が、飲み込む食品の種類や量によって変化することが明らかとなり、筋電図と筋音図を用いて嚥下反射時の頸二腹筋の活動の変化を捉えられることが示唆された。

¹朝日大、²中部大、³星城大、⁴RTC

ウィリアムズ症候群における顔認知並びに社会性の認知の検討

中村みほ、平井真洋¹、村松友佳子、水野誠司²、倉橋宏和²、倉橋直子²、三木研作³、柿木隆介³

今年度は従来の研究のまとめとして以下の2項目についての研究成果を論文発表した。

ウィリアムズ症候群(以下 WS)における顔認知:WS患者は定型発達成人に見られるような倒立顔処理が正立顔処理に比べて苦手である(すなわち顔倒立効果を認めない)とする報告と、定型発達者と変わらずに顔倒立効果を認めるとする報告が混在している。我々はその認知機能を詳細に調べたWS患者において、脳磁図および脳波により倒立効果の発現の有無を検討した。それにより、自験例においても顔倒立効果を認める例と認めない例の存在を明らかにし、その違いはWSに特徴的な視空間認知障害のレベルに依存する可能性があることを示唆した。(Nakamura et al. 2013)

WS患者における社会性の認知発達:視点取得課題(ある物体を別の視点からみるとどのように見えるかを問う課題。社会性の発達と関連があるとされている。)を心的回転課題(物体を回転させるとどのように見えるかを問う課題。)との比較において検討した。WS患者においては精神年齢を一致させたコントロール群に比して両課題ともに低い成績を示した。また、WS患者において、精神年齢の増加に伴い心的回転課題の成績の改善がみられるの

に対し、視点取得課題ではそれを認めなかった。心的回転課題は視空間認知機能と関連すると考えられるが、視点取得課題とは異なる発達過程を示すことが示唆された。(Hirai et al. 2013)

¹自治医科大、²中央病院、³生理研

研究業績

著書・総説

中村みほ：「学習障害」p85-92. 松本昭子、土橋圭子(編) 発達障害児の医療・療育・教育改訂3版 金芳堂(京都) 2013.

原著論文

Nakamura M, Watanabe S¹, Inagaki M², Hirai M, Miki K¹, Honda Y¹, Kakigi R¹ (¹National Inst Physiol Sci, ²National Center Neurol psychol) : Electrophysiological study of face inversion effects in Williams syndrome. *Brain Dev*, 35: 323-30, 2013.

Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S¹, Kurahashi N¹, Kurahashi K¹, Nakamura M (¹Cent Hosp) : Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams Syndrome. *Front Hum Neurosci*, 7 : 856, 2013.

Itoh Y, Akataki K¹, Mita K^{2,3}, Watakabe M⁴, Nonaka H⁵ (¹Osaka Electro-Comm Univ, ²Seijoh Univ, ³RTC, ⁴Hokkaido Univ Educ, ⁵Nagoya City Univ) : Frequency response model of skeletal muscle and its association with contractile properties of skeletal muscle. *J Electromyogr Kinesiol*, 23 : 572-9, 2013.

寺田恭子¹, 里中綾子 (¹名古屋短大) : 車椅子アスリートの日中活動と心拍数の変化. 名古屋短期大学紀要, 52 : 13-21, 2013.

その他の印刷物

Satonaka A, Terada K¹, Suzuki N (¹Nagoya College) : Validity of aerobic fitness estimated based on the submaximal oxygen pulse in individuals with cerebral palsy. European Database of Sports Medicine. www.ecss2006.com/asp/CONGRESS/ScPro1AbstractText.asp

里中綾子：脳性麻痺児・者の全身持久力—毎日を快適に過ごすために。リサーチ@ザ・コロニー⑥コロニー便り, 2013.

里中綾子：日常生活の中での身体活動の大切さ(1).—健

康なカラダでLet's Dance!!ダンスビュー, 26(8) : 103, 2013.

里中綾子：日常生活の中での身体活動の大切さ(2).—健康なカラダでLet's Dance!!ダンスビュー, 26(9) : 105, 2013.

寺田恭子¹, 鈴木伸治 (¹名古屋短大) : 年齢とともに変化していく筋肉の不思議?!—健康なカラダでLet's Dance!!ダンスビュー, 26(10) : 103, 2013.

鈴木伸治：重力と戦うダンス?(1).—健康なカラダでLet's Dance!!ダンスビュー, 26(11) : 105, 2013.

鈴木伸治：重力と戦うダンス?(2).—健康なカラダでLet's Dance!!ダンスビュー, 26(12) : 105, 2013.

Hirokawa M¹, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K¹ (¹Univ of Tsukuba) : A Doll-type Interface for Real-time Humanoid Teleoperation in Robot-Assisted Activity. Proceedings of the 9th ACM/IEEE International Conference on Human-Robot Interaction, 174-5, 2014.

学会発表

平井真洋, 中村みほ, 倉橋直子¹, 村松友佳子, 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(者)における心的回転と視点取得の発達過程に関する検討. 日本小児神経学会(大分)2013.5.30.

中村みほ, 平井真洋, 倉橋直子¹, 村松友佳子, 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者における顔への注意-アイトラッカーを用いた検討-. 第55回日本小児神経学会(大分)2013.5.31.

Satonaka A, Suzuki N, Kawamura M¹ (¹Nagoya Univ) : Validity of aerobic fitness estimated based on the submaximal oxygen pulse in individuals with cerebral palsy. 17th Annual ECSS-Congress (Barcelona, Spain) 2013.6.27.

Terada K¹, Satonaka A, Terada Y², Suzuki N (¹Nagoya College, ²Nagoya Keizai Univ) : Wheelchair dance skill and exercise intensity during dance with bedridden individuals with severe cerebral palsy. 17th Annual ECSS-Congress (Barcelona, Spain) 2013.6.28.

伊東保志, 浦田裕介¹, 藤原 周¹, 安林幹翁², 久保金弥³, 赤滝久美⁴, 三田勝己^{3,5} (¹朝日大, ²中部大, ³星城大, ⁴大阪電通大, ⁵RTC) : Mechanomyographic investigation of digastric muscle during swallowing reflex. ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム2013, (横浜) 2013.9.12.

伊東保志, 浦田裕介¹, 藤原 周¹, 安林幹翁², 久保金弥³, 赤滝久美⁴, 三田勝己^{3,5} (¹朝日大, ²中部大, ³星城大, ⁴大阪電通大, ⁵RTC) : 嚥下反射時における顎二腹筋の筋音図の特徴. 平成25年度日本生体医工学学会東海

支部大会, (名古屋) 2013.10.19.

塚原玲子、桑原裕子¹、岩瀬 敏¹、清水祐樹¹、西村直記¹
(¹愛知医科大): 皮膚交感神経バーストの発汗神経成分と血管収縮神経成分のハビチューエーション過程。
日本生理学会 (鹿児島) 2014.3.17.

2013.10.1.~2014.3.31.

中村みほ: 小児系疾病論 (愛知県立大学看護学部)
2013.10.1.~2014.3.31.

講演など

中村みほ: 顔認知の発達とその障害. [招待講演]第18回
認知神経科学会学術集会シンポジウムⅡ小児の認知・
情動発達-発達障害を理解するために- (東京)
2013.7.27.

里中綾子: 脳性麻痺者の最大下運動酸素脈による最大酸
素摂取量の推定. ワークフィジオロジー合同セミナー
学術講演名古屋経済大学短期大学部2013.8.1.

中村みほ: 言葉の発達について-1歳半検診事後療育指導
グループ講演. (幸田町) 2014.1.10.,2014.3.14.

中村みほ: 子どもの特性 (得意不得意) を見極め、支援
に活かそう!. 平成25年度療育支援者向けスキルアッ
プ研修 応用講座第1回 (岡崎) 2014.1.17.

中村みほ: ヒトの脳の働きとその躓きを探る. 愛知県心
身障害者コロニー発達障害研究所 県民講座 (名古屋)
2014.1.18.

中村みほ: 子育てを応援する話~明日からの子育てに役
立つヒント~. すくすくこうたっ子講座 (幸田町)
2014.3.14.

中村みほ: 言葉の発達について-1歳半検診事後療育指導
グループ講演. (岡崎市) 2014.3.20.

その他の研究活動

地域活動

中村みほ: 中央病院 小児神経科 外来
2013.4.1.~2014.3.31.

教育活動

里中綾子: 生活環境論 (名古屋大学医学部保健学科)
2013.4.1.~9.30.

伊東保志: 在宅情報管理システム論 (日本福祉大学・福
祉工学科)
2013.4.1.~9.30.

伊東保志: リハビリテーション工学 OT (星城大学リハビ
リテーション学部)
2013.10.1.~2014.3.31.

伊東保志: リハビリテーション工学 PT (星城大学リハビ
リテーション学部)

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3年以上経過しました。福島原発の廃炉には今後40年の工程が必要と報道され、改めて原子力を人間が制御することの困難さを痛感する昨今です。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、原発事故による放射能の影響で被災地の子どもたちが戸外での遊び環境を奪われたことは事実です。こうした子どもたちの心身への影響についての報告を子ども環境学会等で見聞きするにつけ、まだまだ復興も道半ばであることを痛感します。

ただ、震災後の3年、人と人との「こころの絆」の大切さを深くこころに刻むとともに、震災からの復興にボランティア等として具体的なアクションを起こした方も沢山いらっしゃったことと思います。

この時期だからこそ「人の心のありかた」を扱う教育福祉学部が「人として生きる価値」や「生きる意味」を多くの人々とともに考え、「生きがいや幸せ」を探る努力（研究）にリーダーシップを発揮する必要があると考えます。

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

今年度は、室長1名（舟橋）、研究員2名（長谷川、竹澤）、の研究活動の一部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り、さらに愛知県立春日台特別支援学校の校内支援に関わるなど、コロニー内施設との連携を進めています。

このほか、春日井市が主催する子育て教室に参加するなど、地域支援にも積極的に取り組んでいます。

共生福祉研究室：

障害のある人および家族が地域で安心して生活するために地域社会に足りないものはなんでしょうか？日常の療育現場で重度知的障害や重度自閉症のある方が起こす“行動”は障害のない一般の方々には“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間関係を謎解きすることが大切です。

快情動場理論の実証のため、一昨年・昨年に引き続き、動物介在活動を題材として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Dual測定、さらには4）自閉症児とそのお母様のDual測定を延べ50名以上に対して行いました。動物介在活動中に生起する笑顔を実顔識別インターフェイス（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解析し、国際誌に公刊しました。また、ロボット介在療育・療法を目指した基礎的な研究としてロボット介在活動に対する自閉症児の快感情の定量測定実験を春日台特別支援学校および近隣の一般小学校のご協力を得て、自閉症児18名、一般児15名について集中的に実施し、結果の一部をドイツで開催されたHuman-robot Interaction国際学会で発表しました。これらの研究は筑波大学大学院情報工学科人工知能研究室および中部アニマルセラピー協会との共同研究です。

この他、名古屋大学大学院障害児（者）医療学寄附講座やコロニー中央病院等と共同で行っている、発達に障害のある人への医療提供体制充実に関する研究、春日台職業訓練校や機能発達学部等と連携した訓練生の体力研究、科学研究費助成事業である知的障害のある人の認知症に関する研究、等にも引き続き取り組みました。また、来年度に予定されている重症心身障害のある人の実態調査に向けた準備会議に、メンバーを派遣しました。

障害のある方々の息遣いを感じられる研究をめざして

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

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

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

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

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

竹澤大史、万年育子¹、吉川 徹¹、吉村育子¹

コロニー中央病院でASD圏の診断を受けた幼児10名 (M:F=7:3, CA:4歳4か月 ±11か月, DQ:84.22 ±22.85) の養育者9名 (M:F=0:9, 40.56 ±7.81歳) を対象に、応用行動分析 (ABA) に基づくペアレントトレーニングを実施し、その効果を検証した。期間は平成25年7月から12月まで。講義とグループワークで構成されるセッション (1回約2時間) を9回実施した。前後に乳幼児発達スケール (KIDS)、応用行動分析の知識テスト (KBPAC)、育児ストレス尺度 (PSI)、抑うつ尺度 (BDI-II) を実施し、測定結果の変化を調べた。

実施後、KIDSの総合発達年齢及び下位尺度 (表出言語、対子ども社会性、しつけ、食事) の発達年齢が有意に上昇した (それぞれ、 $t = 2.39, p < 0.05$; $t = 2.60, p < 0.05$; $t = 3.34, p < 0.01$; $t = 2.08, p < 0.05$)。養育者のKBPACの総得点が有意に上昇し ($t = 2.20, p < 0.05$)、PSIの総得点及び下位尺度 (親の側面) 得点が有意に低下 (それぞれ、 $t = 3.51, p < 0.01$; $t = 2.79, p < 0.05$) するとともに、BDI-IIの総得点及び下位尺度 (身体感情、認知) 得点が有意に低下した (それぞれ、 $t = 3.51, p < 0.01$; $t = 2.79, p < 0.05$; $t = 3.39, p < 0.01$)。

養育者がABAに関する知識やスキルを習得することによって、自身の養育についての考え方や行動に影響を与

え、抑うつ感や育児ストレスの軽減につながる可能性が示唆された。

¹中央病院

自閉症児に生起する快感情はポジティブな社会的行動を促進する

一笑顔識別インターフェイスによる定量的解析

舟橋 厚、Anna Gruebler¹、冨木 健²、廣川暢一³、伊東保志⁴、高野裕司³、門根秀樹⁵、鈴木健嗣^{5,6}

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) と同年齢の一般児 (各群6名) に生起する笑顔一笑顔を笑顔識別インターフェイスにより定量的に計測し、ポジティブな社会的行動 (PSB)、あるいはネガティブな社会的行動 (NSB) と笑顔との関連を検討した。被験児は自発的にAAAに参加し、快適にデバイスを着用し、個別測定 (30-40分) を約2ヶ月に1回、実施した。AAA中の被験児の行動をビデオ録画し、行動をDartFish行動解析ソフトで解析した。AAA中のビデオ画像に基づき評価した被験児の笑顔はデバイスが識別した笑顔とよく一致した。ASD群では初回AAA中の笑顔関連EMG波形 (SREW) と比較し、第4回AAA中のSREWが増加したケースが3名、増加しないケース2名、初回AAAから安定したSREWがあり、4回目でも安定したSREWを示すケースが1名あった。対照群は全員が初回AAA中から多数のSREWを安定して生起させ、4回目でも同様に多数の安定したSREWが観察された。AAA中の笑顔はセッションを重ねるとASD児では増加し、対照群では増加のあと、やや減少し4回目のAAAで両群の統計的な差がなくなった。一方、ASD児群のPSBはセッションを重ねて若干増加したが、対照群との統計的な有意差は一貫してあった。NSBはASD群にのみ観察されたが、セッションを重ねるとASD児のNSBは笑顔の増加に伴い著しく減少し、ゼロになったケースも4名あった。笑顔とPSBの関係は両群とも同じ変化パターンとなったが、その分布は対照群>ASD-1>ASD-2となり、量的に異なる3つのクラスターが認められた。

¹Essex Univ. ²中部アニマルセラピー協会、³筑波大院・システム情報工学、⁴機能発達、⁵筑波大・サイバニクス研究センター、⁶日本科学技術振興機構

自閉症スペクトラム障がいを持つ児童のためのロボット介在活動の研究

廣川暢一¹、舟橋 厚、伊東保志²、高野裕二¹、鈴木健嗣^{3,4}

小型の人型ロボットとの遊びや触れ合いを通じて自閉症スペクトラム障がいを持つ児童 (ASD児) の社会性やソー

シャルスキルの促進の支援を目指すロボット介入活動(RAA)を提案し、自閉症児6名、普通児4名に対してRAAを個別実施した。実験はコロニー発達障害研究所にあるプレイルーム内のサークル(8.0m²)で行った。サークル内にはASD児、ロボット(NAO, Aldebaran Robotics社製)および保護者が入り、セラピストの緩やかな支援のもとでASD児がロボットと自由にインタラクションを行った。ロボットの制御には今回使用した人型ロボットと同様の自由度(25自由度)と関節軸配置を持つ人型インタフェースを開発し、これを用いてロボット操作者が遠隔操作した。これにより、自閉症児の刻々と変化する行動や意図、感情に合わせてロボットの行動を即興的に制御できるため、従来のロボットを用いた療育手法(予めプログラミングされた行動パターンによる一定のタスクを反復的に実施する)とは異なるアプローチでのロボット介入活動が実現できた。表情計測デバイスを用いたRAA中の笑顔の定量的計測とロボットの頭部に搭載されたビデオカメラの映像に基づくFace-to-Face行動の計測、そしてASD児の社会的行動をビデオ録画し解析した。その結果、ロボットの行動を即興的に制御できる人型デバイスの有効性を確認し、笑顔とロボットの顔を正面から見るFace-to-Face行動との間の共起関係を見出した。これらの知見からASD児の社会性を促進するために今回提案した人型インタフェースを用いたロボット介入活動が有効であることが示唆された。

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

障害のある人を分け隔てなく診療する医師を育成する教育に関する検討

長谷川桜子、熊谷享子¹、三浦清邦²

“障害のある人は必要な医療の提供を拒否される傾向が障害のない人の3倍近くある”とした世界健康調査を受け、世界保健機関は2011年に、今後、保健医療の専門家教育に障害関連の情報を含める必要があると発表した。しかし、医学生への障害関連の教育が将来の診療行動につながることを確認した研究はまだない。そこで私たちは、意図的な行動の起こりやすさを説明・予測する理論として知られている「計画的行動理論」を使って、教育によって、心身の発達に障害のある人(障害児(者))を分け隔てなく診療する行動が本当に起こりやすくなるのか検討することにした。

計画的行動理論に基づいて「障害児(者)を分け隔てなく診療する」行動に関する質問紙を作成し、障害児(者)専門医療機関での1日間の臨床実習に参加する医学科5

年生に記入を依頼した。実習前・後に同一の質問紙を配布し、その場で回収した。回答に不備などがなかった29名について7段階評定の回答を点数化し、行動の起こりやすさに影響する4要因(行動への「意図」「態度」「主観的規範」「コントロール感」)のうち、特に、生起可能性を直接に左右する「意図」と「コントロール感」について、前後の点数を比較した。

実習前後で、行動の実行を目指す「意図」の点数には違いがなかったが、自分が実行できると思うかを反映する「コントロール感」の点数は、実習後に統計的に有意に上昇していた。この結果は、専門医療機関での臨床実習は障害児(者)を分け隔てなく診療する行動を起りやすくする、すなわち障害のある人を分け隔てなく診療する医師の育成につながることを示唆している。今後さらに多くの学生について分析を行い、結果を確認する予定である。

¹大阪千代田短大、²名古屋大院・医

研究業績

著書・総説

竹澤大史：第1章1-2各地の運営組織、ペアレント・メンター活動ハンドブックー親と地域でつながる支援ー、井上雅彦、吉川徹、加藤香(編著)(学苑社)、pp7-8、2014。

竹澤大史：第2章2-6問題行動、ペアレント・メンター活動ハンドブックー親と地域でつながる支援ー、井上雅彦、吉川徹、加藤香(編著)(学苑社)、pp62-3、2014。

竹澤大史、小倉正義¹(鳴門教育大)：第3章 ペアレント・メンター活動の成果と課題、ペアレント・メンター活動ハンドブックー親と地域でつながる支援ー、井上雅彦、吉川徹、加藤香(編著)(学苑社)、pp82-101、2014。

原著論文

熊谷享子¹、三浦清邦²、長谷川桜子¹(大阪千代田短大、²名古屋大)：障害児(者)医療教育の効果の検討ー将来的行動の予測に関する質問紙作成の試みー、大阪千代田短期大学紀要42：95-107、2013。

Funahashi A, Gruebler A¹, Aoki T², Kadone H¹, Suzuki K^{1,3} (¹Univ of Tsukuba, ²Chubu Anim Assisted Ther Assoc, ³Japan Sci and Tech Agcy) : The smiles of a child with autism spectrum disorder during an animal-assisted activity may facilitate social positive behaviors. quantitative analysis with smile-detecting interface.

Journal of Autism and Developmental Disorders 44 : 685-93, 2014.

竹澤大史, 山崎志野¹, 安ノ井宏隆², 幸 順子³ (1運用部療育支援課, 2一宮児童相談センター, 3名古屋女子大): 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. 名古屋女子大学紀要 (人文・社会編) 60 : 135-44, 2014.

その他の印刷物等

竹澤大史: ペアレント・メンター—日本とアメリカの活動の紹介—. *アスペハート* 34 : 50-5, 2013.

塩田 心¹, 竹澤大史 (1運用部療育支援課): ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響—発達障害児支援研修プログラムを通じて—. 日本行動分析学会年次大会発表論文集, 107, 2013.

竹澤大史, 加藤 香¹, 原口英之², 吉川 徹³, 井上雅彦⁴ (1愛知県自閉症協会, 2星槎大, 3中央病院, 4鳥取大): 発達障害ペアレント・メンター養成研修の評価方法について—ベシク・フォローアップ研修の評価を中心に—. 日本自閉症スペクトラム学会研究大会研究発表論文集, 60, 2013.

水上喜美子¹, 熊谷享子², 長谷川桜子, 堅田明義³ (1仁愛大, 2大阪千代田短大, 3中部学院大): 超高齢期における脳の抗加齢に関する検討—創造性に着目して—. *生理心理学と精神生理学* 31(2) : 104, 2013.

竹澤大史, 塩田 心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(3). 日本心理学会大会発表論文集, 281, 2013.

Hirokawa M¹, Funahashi A, Itoh Y, Suzuki K¹ (1Univ of Tsukuba) : A Doll-type Interface for Real-time Humanoid Teleoperation in Robot-Assisted Activity. *Proceedings of the 9th ACM/IEEE International Conference on Human-Robot Interaction*, 174-5, 2014.

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ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から 1. 日本発達心理学会大会発表論文集, 670, 2014.

竹澤大史, 幸 順子¹ (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ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から 2. 日本発達心理学会大会発表論文集, 671, 2014.

小倉正義¹, 竹澤大史 (1鳴門教育大): 第2章子どもたちの認知的個性を活かすための予備的研究. 認知的個性を活かす特別支援の基礎・実践的研究—2E教育の理念で生徒の得意・興味を活かして苦手を補う—. 松村暢隆 (編著) (2011-13年度科学研究費補助金基盤研究(C) 研究成果報告書), 12-6, 2014.

竹澤大史: 第7章知的障害児施設における地域生活移行に向けた短期入所支援の試み. 認知的個性を活かす特別支援の基礎・実践的研究—2E教育の理念で生徒の得意・興味を活かして苦手を補う—. 松村暢隆 (編著) (2011-13年度科学研究費補助金基盤研究(C) 研究成果報告書), 47-64, 2014.

学会発表

三浦清邦¹, 松葉佐正², 長谷川桜子, 小島勢二¹ (1名古屋大, 2熊本大) 医学部における重症心身障がい医療教育に関するアンケート調査. 日本小児科学会学術集会 (広島) 2013.4.21.

水上喜美子¹, 熊谷享子², 長谷川桜子, 堅田明義³ (1仁愛大, 2大阪千代田短大, 3中部学院大): 超高齢期における脳の抗加齢に関する検討—創造性に着目して—. 日本生理心理学会大会 (福井) 2013.5.18.

廣川暢一¹, 舟橋 厚, 鈴木健嗣¹ (1筑波大): 発達障がい児の社会的行動を促進する療育支援ロボットのための行動制御. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 (筑波) 2013.5.23.

舟橋 厚, Gruebler A¹, 青木 健², 門根秀樹¹, 鈴木健嗣^{1,3} (1筑波大, 2中部アニマルセラピー協会, 3日本科学技術振興機構): Relationship between social behaviors and smiles of a child with autism spectrum disorders during the animal-assisted or robot-assisted activities—behavioral observation and quantitative analysis using a smile detection interface—. 日本神経科学大会 (京都) 2013.6.21.

廣川暢一¹, 舟橋 厚, 鈴木健嗣¹ (1筑波大): On the design of robot-assisted activities based on animal-assisted activities for children with autism spectrum disorders. 日本神経科学大会 (京都) 2013.6.21.

三浦清邦¹, 夏目 淳¹, 石原尚子¹, 長谷川桜子, 熊谷俊幸², 水野誠司³, 丸山幸一³, 梅村綾子³, 小島勢二¹ (1名古屋大, 2こぼと学園, 3中央病院): 障害児者専門医療機関における重症心身障害児(者)医療教育について. 日本医学教育学会大会 (千葉) 2013.7.24.

塩田 心¹, 竹澤大史 (1運用部療育支援課): ABAが保育士の発達障害児支援のスキルに与える影響—発達障害児支援研修プログラムを通じて—. 日本行動分析学会年次大会 (岐阜) 2013.7.28.

竹澤大史, 加藤 香¹, 原口英之², 吉川 徹³, 井上雅彦⁴ (1愛知県自閉症協会, 2星槎大, 3中央病院, 4鳥取大): 発達障害ペアレント・メンター養成研修の評価方法について—ベシク・フォローアップ研修の評価を中心に—. 日本自閉症スペクトラム学会研究大会 (横浜) 2013.8.18.

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): 動物介在活動中やロボット介在活動中に自閉症スペクトラム障害に生起する笑顔(快感情)と社会的行動の促進の関連について一笑顔識別インタフェイスによる定量的分析一. 日本自閉症スペクトラム学会研究大会(横浜) 2013.8.18.

Miura K¹, Matsubasa T², Hasegawa S (¹Nagoya Univ, ²Kumamoto Univ): Education on severe motor and intellectual disabilities for medical school students in Japan. International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities Asia-Pacific Regional Congress (Tokyo) 2013.8.23.

竹澤大史, 塩田 心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(3). 日本心理学会大会(札幌) 2013.9.19.

丸山幸一¹, 長谷川桜子, 三浦清邦², 吉田 太¹ (¹中央病院, ²名古屋大): 重症心身障害児者に関わる医療連携(1) 地域医療機関に紹介した成人患者の追跡調査. 日本重症心身障害学術集会(宇都宮) 2013.9.26.

三浦清邦¹, 丸山幸一², 長谷川桜子, 吉田 太² (¹名古屋大, ²中央病院): 重症心身障害児者に関わる医療連携(2) 小児在宅医療に関する医療機関への調査. 日本重症心身障害学術集会(宇都宮) 2013.9.26.

吉田 太¹, 長谷川桜子, 三浦清邦², 丸山幸一¹ (¹中央病院, ²名古屋大): 重症心身障害児者に関わる医療連携(3) 地域基幹病院の勤務医師への意識調査. 日本重症心身障害学術集会(宇都宮) 2013.9.26.

Hirokawa M¹, Funahashi A, Itoh Y, Suzuk K¹ (¹Univ of Tsukuba): A Doll-type interface for real-time humanoid teleoperation in robot-assisted activity. Nineth IEEE/ACM International Conference on Human-Robot Interaction (Bielefeld, Germany) 2014.3.5.

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ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から 1. 日本発達心理学会大会(京都) 2014.3.23.

竹澤大史, 幸 順子¹ (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ピア・グループサポート参加者へのインタビュー調査から 2. 日本発達心理学会大会(京都) 2014.3.23.

講演など

竹澤大史: 発達検査から一考え方と生活に生かしていく工夫一. 愛知県自閉症協会・つぼみの会総会記念講演(名古屋) 2013.5.21.

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援一保育園における支援方法について一. 発達障害児支援検討保育

所事業(犬山) 2013.5.27.

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援一保育園における支援方法について一. 発達障害児支援検討保育所事業(尾張旭) 2013.5.28.

竹澤大史: 発達障害のある子どもへの支援一保育園における支援方法について一. 発達障害児支援検討保育所事業(蒲郡) 2013.5.30.

舟橋 厚: 知的障害を主とする重複障害児教育の実際. 平成25年度愛知県特別支援教育講座講演会(東郷) 2013.7.29.

竹澤大史: 強度行動障害のある人と家族への支援. はるひ台学園・はるひフォーラム(コロニー) 2013.12.12.

竹澤大史: 相談技術の基礎知識. ペアレント・メンター養成講座ベーシック研修(近江八幡) 2014.1.26.

舟橋 厚: 療育に活かす脳科学. 療育研修講演会 公益財団法人ひょうご子どもと家庭福祉財団(神戸) 2014.2.8.

竹澤大史: 保育園・幼稚園についての相談. ペアレント・メンター養成講座応用研修(名古屋) 2014.2.16.

その他の研究活動

地域活動

舟橋 厚: 障害児アニマル介在活動(ドッグ)の実践研究(中部アニマルセラピー協会と筑波大学大学院情報工学研究科人工知能研究室との共同研究) 2013.4.1.~2014.3.31.

舟橋 厚: 愛知県障害者自立支援協議会オブザーバー委員(名古屋) 2013.4.1.~2014.3.31.

舟橋 厚: 愛知県障害者自立支援協議会地域生活移行推進部会アドバイザー委員(名古屋) 2013.4.1.~2014.3.31.

舟橋 厚: 春日台養護学校学校評価委員会 評議員(コロニー) 2013.4.1.~2014.3.31.

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) 2013.4.1.~2014.3.31.

竹澤大史: 春日井市子育て教室アドバイザー(春日井) 2013.5.1.~2014.2.28.

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)

2013.9.6., 2014.2.15.

竹澤大史：北名古屋市保育研究会アドバイザー（北名古屋）

2013.9.9., 2013.12.12., 2014.2.10.

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（大阪）

2013.12.14.

竹澤大史：ペアレント・メンターインストラクター研修アドバイザー（名古屋）

2013.12.17.

長谷川桜子：愛知県重症心身障害児者の調査に関する意見交換会出席（名古屋）

2013.12.17., 2014.3.18.

竹澤大史：犬山市障害者自立支援協議会個別支援会議アドバイザー（犬山）

2013.12.18.

竹澤大史：ペアレント・メンター養成講座フォローアップ研修インストラクター（名古屋）

2014.1.18.～1.19.

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（近江八幡）

2014.1.25.～1.26.

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）

2014.2.7.

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）

2014.2.15.～2.16.

竹澤大史：障がい者虐待防止研修インストラクター（蒲郡市）

2014.2.22.

教育活動

竹澤大史：保育福祉論（名古屋女子大学短期大学部保育学科）

2013.4.1.～9.20.

舟橋 厚：障害者脳生理学（中部大学生命健康科学部スポーツ保健学科）

2013.4.12.～9.30.

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（8月31日まで）が、病院・研究所連携の一環として担当した。

1) 外科病理診断

中央病院における病理組織検査の件数は平成25年4月から平成26年3月までに112件を数え、昨年度より増加した。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、ヒルシュスプルング病に関連した下部消化管の生検・切除標本などが主体であった。年度後

半には新たに筋生検の病理診断を開始し、7件を扱った。組織切片の作製と染色は、こばと学園検査部の安田将吾と中央病院中央検査部の中田舞・安井春圭が担当し、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の石井さなえ（日本学術振興会特別研究員）と武井史郎（甲子園大学研究生）が担当した。コンサルテーションは、長崎病理診断科・岸川正大先生と連携して行った。

2) 病理解剖

平成25年4月から平成26年3月までに2例の病理解剖を島田が主執刀医となって行った（表）。副執刀医は千葉が、解剖時の介助は安田・中田・安井が交代で務め、撮影記録および組織保存は石井・武井が担当した。

表. 平成25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
660	28歳男	胆道閉鎖症術後 食道静脈瘤 胆汁性肝硬変 (小児外科)	1. 先天性胆道閉鎖症：肝門空腸吻合術後、脾摘術後 2. 胆汁性肝硬変 a) 黄疸 b) 腹水 (295 mL, 黄色混濁) c) 著明な再生結節、高度の線維化と炎症細胞浸潤、肝細胞内胆汁鬱滞、肝細胞索萎縮、肝内血管構築の乱れ、肝細胞壊死 3. 敗血症および多臓器不全 4. 出血傾向	島田 千葉
661	9歳女	水無脳症、汎下垂体機能低下症、 脳性麻痺、精神発達遅滞、尿崩症、 低体温、V-Pシャント (こばと学園)	(暫定的病理診断) 1. 水無脳症 (脳重23.0g) ①頭蓋骨変形 (上下方向に長い、左右方向に短い、前後方向に長い)、大泉門開存 (5x 4.5cm)。 ②本来テント上に形成されるべき中枢神経系をほぼ全欠損。頭蓋腔容積を脳脊髄液が埋める。クモ膜に連続して正中に脈絡叢。 ③低形成ながら確認できる脳領域：間脳、中脳、橋、小脳、延髄、腹側側頭部の一部、痕跡程度の左右大脳皮質、漏斗・脳下垂体。正中部最吻側は大脳基底核様組織。 確認できる左右脳神経：II、III、IV、V、VII/VIII、およびIX～XIIのうちの一対。 2. 脾臓出血 3. 出血性胃炎・十二指腸炎 4. 消化管浮腫 5. 副腎低形成 (左2.6g、右0.4g) 6. 甲状腺低形成 (1.38g)	島田

Ⅲ 研究企画調整科

山田 裕一

研究企画調整科は、平成25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、放射性同位元素、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科学研究費補助金間接経費により雇用した2名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度も企画担当は柏井明子と青野幸子が発達障害研究所の事務全般を処理した。

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

文部科学省科学研究費補助金はさらに基金化が進み、柔軟な使用が可能となったが、補助金と助成金の2本立てで、手続きが煩雑になった部分もあった。今年度も文部科学省科学研究費補助金等の支払経理事務を担当する職員として、笠原明子を文部科学省科学研究費補助金の間接経費で雇用した。また厚生労働省の事務処理と企画事務の補助業務を担当する職員として古川修嗣を同様に間接経費で雇用した。県費による物品の調達システムは、なお不備な点もあるが、事務用品等は比較的安価に納入されるようになった。

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10月末までは山賀雅彦が担当し、退職後は青野と情報機器委員会が情報機器システムの保守をバックアップし、研究所ホームページの充実に努めた。

今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、専任の獣医師不在のまままで臨時任用職員の補填も得られず、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。25年度末の飼育頭数は、マウス約3,306頭、ラット80頭、ウサギ6羽となっている。パリアシステムを備えないコンベンショナルな施設で、良好な飼育環境を維持していくことは大変難しい。その上、限られた予算の中で合理的な運営をしていかねばならず、消毒薬の使用方法などにも工夫を重ねている。その結果、今年度も微生物モニタリングにより、新規の感染症の汚染がないことが確認された。また実験動物の新規導入申請は、マウス130件（649頭）、ラット2件（2頭）、ウサギ5件（12羽）を数えた。平成26年3月11日（火）には、動物舎利用者31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、外国雑誌がその中心となっている。

資料の管理については、施設の改築計画に伴い、資料の除籍作業や移動作業を定期的に行っている。現在の蔵書冊数は約3万9千冊である。また各階資料室で保管している製本雑誌の調査を行い、所蔵雑誌目録を更新した。

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

有料データベースとして、平成18年度よりエルゼビア社のフルテキストデータベース「Journals Consult (Science Direct)」を利用しており、文献の検索およびフルテキストのダウンロードが可能である。ダウンロードは年間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110件の複写依頼を行った。

この他に、カラーコピー機1台の維持・管理およびその集計業務を行っている。

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強化対策を実施。知的財産の管理。
- 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。
- 4) 情報機器保守運用：運用見直しによる通信速度の47Mbps安定化への対応。

放射性同位元素使用施設管理・運営業務

放射性同位元素使用施設の管理は松井ふみ子が担当し、法令に基づいた次のような業務を行った。1) 保管する放射性同位元素に関する帳簿、施設利用者の健康診断記録や被ばく記録、施設の汚染検査の記録、排水・排気の記録、施設の点検の記録等を作成した。2) 8月および9月に放射性廃棄物の日本アイソトープ協会への引き渡しを行った。3) 2014年1月末に、松井が講師となり、放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。4) 原子力規制庁に対して、2013年5月に放射線管理状況の報告、2014年3月に管理下に無い放射性物質の発見の報告を行った。5) 改築に備え、古い物品の汚染検査を進めているが、汚染検査に用いる液体シンチレーションカウンターの故障により、一時中断せざるを得なかった。2台の液体シンチレーションカウンターは購入後22年および26年が経過しており、故障や測定効率低下のため、更新が必要となっている。また屋上の排気監視装置も購入後23年が経過しており更新が必要となっている。

年々、研究施設ならびに研究用大型機器の老朽化が進んでいる。研究者および研究助手は、使用中に事故が起きないように機器の管理の強化と安全な使用に、万全の注意をもって携わっている。しかし耐用年数を大幅に超えた大型機器が多く、これにも限度があり、今年度は実際に液体シンチレーションカウンター故障による業務の支障が生じた。今後も強く老朽機器の更新を要望して行く必要がある。

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。欠員となっている研究助手の補填をはじめ、研究支援体制の整備は解決しなければならない懸案事項である。

IV 委員会活動

A 特別委員会

予算委員会

委員長 伊東秀記
委員 福士大輔、川口禎晴、時田義人、千葉陽一
(8月まで)、榎戸靖(9月から)、伊東保志、
長谷川桜子
オブザーバー 柏井明子

15年にわたり行われた予算削減の結果、今年度研究所へ配分された県費予算の総額は、科研費申請機関として指定されるための基準の下限に迫る金額となり、厳しい予算運営を余儀なくされた。報償費が不足したため、例年共同研究委員会へ配分していた共同セミナーに必要な報償費を配分することができなかった。今年度から、図書委員会の電子ジャーナル契約にかかる費用は、役務費から使用賃借料へ変更となった。備品整備費は、動物行動解析装置の購入に充てられた。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。

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25年度の本委員会で、以下の人事を行った。

- 1) 神経制御学部のリサーチレジデントの公募
- 2) 機能発達学部のリサーチレジデントの公募
- 3) 教育福祉学部のリサーチレジデントの公募
- 4) 遺伝学部のリサーチレジデントの公募
- 5) 周生期学部のリサーチレジデントの公募
- 6) 機能発達学部の研究員の公募
- 7) 遺伝学部の研究員の公募
- 8) 病理学部の研究員の公募
- 9) 神経制御学部のリサーチレジデント1名の採用
- 10) 教育福祉学部リサーチレジデント1名の採用
- 11) 遺伝学部のリサーチレジデント1名の採用
- 12) 遺伝学部の研究員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25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25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研究企画調整科、研究支援室の臨時任用やアルバイトの賃金、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や修理に使用した。①オープンフィールド行動解析装置2chシステム(ニューロサイエンス)、②フィアコンディショニングビデオトラッキングシステム(ニューロサイエンス)、③ABI10キャピラリーシークエンサーのレーザー交換。また、RIシンチレーションカウンターの修理費と実験動物学会の実験動物管理者研修制度の研修派遣(2名)の受講料を間接費で行った。さらに、シャトルアボイダンス解析装置のうちの専用コンピューターユニットと制御ユニットを県費備品整備費購入することを決定した。
- 2) 改築後の施設内LANに研究所が参加することを決定した。
- 3) 中央病院部科長会との意見交換会を平成25年11月18日に開催した。
- 4) 中央病院、こばと学園、研究所3施設合同研究会を平成26年3月6日に開催した。

共同研究委員会

委員長 中西圭子
委員 山田憲一郎、松木亨、水野誠、河内全、
伊東保志、竹澤大史

本委員会は、例年同様、所内セミナーおよび共同セミナーを開催し、県民講座の当日の会場運営を担当した。所内セミナーは3月6～7日に管理棟講堂にて例年通り所員全員参加のもとに行われた。また、6日の所内セミナー後に、コロニー内での連携推進を目的として、中央病院、こばと学園との三施設合同研究会が開催され、本

会の運営も担当した。

今年度は、5件の共同セミナーが開催された。予算削減のため、委員会の当初予算から支払われたのは、5件のうち2件分の旅費のみであった。

県民講座は、1月18日「人を診てヒトを観る一発達の遅れをどう探るか」というテーマで、中央病院から1名、研究所から2名の講師による講演が行われた。208名の参加者があり、盛会であった。

本年度の共同研究申し込みは16件、研修申し込みは0件であった。その他、「知の拠点あいち」活動の一貫として、試験研究機関連絡会議が主催するあいち産業科学技術総合センターでの合同成果発表会にてポスター展示を行った。また中部地区医療・バイオ系シーズ発表会に実行委員として参加するとともに、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、
板戸 靖（8月まで）、河内 全（9月から）、長谷川桜子

本年度の主な活動として、ホームページの更新、年報第41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、県民講座、研究所公開セミナーの様子などを伝えた。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、あいち産業科学技術総合センターで開催された合同成果発表会に展示を行った。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 中村みほ
委員 福士大輔、松木 亨、高木 豪、水野 誠、
河内 全、竹澤大史
図書室司書 藤吉幾子

従来と同様の購入雑誌の選定に加え、コロニーの施設建て替えに伴う図書室の設計について、検討に加わった。

安全委員会

委員長 山田憲一郎
委員 田畑秀典、川口禎晴、高木 豪、河内 全

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

愛知県庁からの要請により、研究所でも毒物劇物危害防止規定を見直すことになった。そこで、安全委員会で毒物劇物危害防止規定案を策定した。同規定案は運営委員会において承認された後、平成24年12月19日より適用を開始している。

生化系共同機器委員会

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

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

RI委員会

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

厳格な規則のもとにRI施設および施設内の機器の管理運

営を行った。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、破損箇所の修理は同年に完了した。しかし、配管凍結防止のための保温工事は今年度も実施できず、次年度送りとなった。また、排水槽に装着されている3つの水位計のうち1つが故障し、2014年1月に交換した。残り2つの水位計も実際の水位とずれた値を示すため、調整が必要となっている。また、屋上の排気設備も経年劣化のため部品交換等が必要となっているが、修理はまだできていない。さらに、2台の液体シンチレーションカウンターのうち1台が故障のため使用不能となっており、残る1台を用いて法令で定められた施設の汚染測定を行っている。この液体シンチレーションカウンターも2013年8月に故障したため、一時的に汚染測定を外注せざるを得ない事態となった。2013年10月に修理は完了したが、測定効率の低下も見られ、早急に更新する必要がある。

X線委員会

委員長 福士大輔
委員 中西圭子、松井ふみ子

改築に向けて、新規X線照射室の設備、レイアウトを担当した。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線照射装置などの重要物品の廃棄手続きを終了した。その他の不要物品に関しては、順次廃棄を進めている。

組織培養委員会

委員長 時田義人
委員 福士大輔、深田斉秀、伊東秀記、千葉陽一
(8月まで)、河内 全(9月から)

例年通り超純水作製装置のメンテナンスを行った。また、研究所の建てかえに伴う共通培養室の設計を行った。

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)への転換に向け、新生

理工作室の設備、レイアウト等について検討するとともに、必要備品の申請を行った。また、当委員会管理下の電気生理室（3階）と生理工作室（地階）の管理運営を行った。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。プレイルームで使用する録画機器を購入した。プレイルーム及び面接室における臨床活動は、例年通り行われた。

DNA委員会

委員長 永田浩一
委員 山田憲一郎、松木 亨、高木 寮、河内 全

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

組織形態委員会

委員長 時田義人
委員 福士大輔、深田斉秀、永田浩一、千葉陽一
(8月まで)、河内 全 (9月から)

本年度は、2F蛍光顕微鏡の水銀ランプの交換の必要はなかった。また、研究所の建てかえに伴う共通培養室の設計を行った。

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 (8月まで)、
河内 全 (9月から)、塚原玲子、時田義人、
福士大輔、山賀雅彦

研究所ネットワーク維持業務は研究企画調整科、山賀

が担当した。不正アクセスの報告はなかった。平成26年3月時点での登録メールアドレス件数は83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2万5千、年間総計は約30万件であった。

剖検委員会

委員長 千葉陽一 (8月まで)、中山敦雄 (9月から)
委員 福士大輔、永田浩一、千葉陽一 (8月まで)、
榎戸 靖 (9月から)

剖検標本、臓器の保存・管理、剖検質の管理、剖検関連機器の保守・管理、剖検記録の管理を、中央病院臨床検査部の協力のもと行った。年度中に千葉委員が転出したため、病理学部の剖検委員は榎戸委員に、委員長は中山委員に交替した。

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
(8月まで)、榎戸 靖 (9月から)、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。本年度10月、千葉陽一委員の転出のため、榎戸靖委員と交代となった。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25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	2834	2910	3110	2937	2828	3081	3156	3330	3296	3440	3577	3427
ラット	70	94	88	62	94	85	81	120	108	72	91	92
ウサギ	2	6	6	4	2	2	4	2	2	2	2	4

平成25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	130	2	5
頭数	649	2	12

実験動物（動物委員会）

マウス（近交系）

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
SAMP10 / Taldr	京都大→Ta→Idr	1998	F97+56	加齢性大脳萎縮
SAMR1 / Slcldr	京都大→Slc→Idr	2000	F39	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
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/6Jcl, 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	F37	<i>Cspg5</i>
B6;129 - <i>Zfxla</i> ^{tm1} Yhi	大阪大→Idr	2008	F23	<i>zfxla</i> (δ <i>EF1</i>) 部分欠失
B6;129 - <i>Zfxla</i> ^{tm2} Yhi	大阪大→Idr	2008	F23	<i>zfxla</i> (δ <i>EF1</i>)
B6;129 - <i>Zfxlb</i> ^{tm1} .1Yhi	大阪大→Idr	2008	F12	<i>zfxlb</i> (<i>SIP1</i>) <i>lox</i> マウス

ラット

Slc:SD, Slc:Wistar

ウサギ

Std:JW/CSK, Std:NZW

C 管理委員会

組換えDNA実験安全委員会

委員長 若松延昭
委員 中山敦雄（安全主任者）、山田裕一、田畑秀典、
舟橋 厚、時田義人、水谷隆治（元・名市大・
薬）

平成25年度は、本委員会へ8件の組換えDNA実験計画書（3件の新規計画書、3件の実験従事者変更、1件の実験内容変更と1件の継続）の申請があった。本委員会ですべてを承認した（承認第13-1号～13-8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4件あった。

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25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10日に委員会を開催し、新規6件、継続19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3月26日に開催した。稲熊 裕主任研究員を講師として、「動物実験の実践倫理」と題された講演を、平成25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発事業を行う。平成25年度は、液体シンチレーションカウンター故障による業務の支障が生じたが、問題となる放射性同位元素の管理に関わるような案件はなく、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（8月まで）、時田義人（9月から）

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25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 池戸智美（春日台養護学校 PTA）、吉田 太（中央病院）、玉井一男（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25年度は新規7件、変更8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5件が承認、ないしは条件付き承認、2件が非承認となった。非承認の2件については再申請が行われ、継続審議対象となった。変更申請に関しては8件全てが承認、ないしは条件付き承認となった。

利益相反委員会

委員長 中山敦雄
委員 中西圭子、伊東秀記
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25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、中西圭子、山賀雅彦（任
期満了により10月1日より青野幸子と交代）

本委員会は、発達障害研究所員の勤務発明、特許出願、審査請求など研究所の知的財産等に関することを審議するために設置された。平成25年度は、「音式スイッチコントローラー」の特許権維持、「抗うつ薬およびその用途」の審査請求、「脳損傷改善剤」に関わる特許拒絶理由書への対応、「抗うつ薬およびその用途」の審査請求の取り下げ、米国における「脳損傷改善剤」に関わる特許拒絶理由通知書への対応について審議を行った。

V 研 究 交 流

共同研究者（平成25年4月1日～平成26年3月31日）

1 青木 健（中部アニマルセラピー協会）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
2 門根秀樹（筑波大学）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
3 廣川錫一（筑波大学）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
4 鈴木健嗣（筑波大学）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
5 倉本尚美（筑波大学）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
6 高野裕志（筑波大学）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
7 ビンセントベレンツ（理化学研究所）	H25.04.01～H26.03.31（教育福祉）
8 柴田章夫（愛知学院大学）	H25.04.01～H26.03.31（周生期）
9 立松 忠（愛知学院大学）	H25.04.01～H26.03.31（周生期）
10 佐倉正明（京都産業大学）	H25.04.01～H26.03.31（病理）
11 武井史郎（甲子園大学）	H25.04.01～H26.03.31（病理）
12 佐野芳彦（星城大学）	H25.04.01～H26.03.31（病理）
13 安藤久實（心身障害者コロニー）	H25.04.01～H26.03.31（病理）
14 青野幸子（基礎生物学研究所）	H25.04.01～H26.03.31（発生障害）
15 吉田篤史（名古屋市大）	H25.07.30～H26.03.31（病理）
16 伊東 剛（名古屋市大）	H25.11.04～H26.02.07（周生期）

共同セミナー

平成25年6月26日 白髭 克彦（東京大学分子細胞生物学研究所）

「SMCタンパクによる転写制御」

平成25年7月12日 山本 俊至（東京女子医科大学総合科学研究所）

「小児神経疾患領域における疾患特異的iPS細胞の病態解析への応用」

平成26年3月20日 才津 浩智（横浜市立大学医学部）

「発達期脳神経疾患の原因解明」

所内セミナー

平成25年度発達障害研究所・所内セミナーは、平成26年3月6日（木）、3月7日（金）の両日、管理棟1F講堂において所員全員の出席のもと行われた。

第1日目3月6日（木）

所長あいさつ（9：00～9：05）

機能発達学部（9：05～10：25）

1. 鈴木伸治 25年度の研究成果および中間報告—機能発達学部部長研究室（障害者の有酸素運動能、車いすダンス、および知的障害者のトレーニング効果）
2. 伊東保志 嚥下関連筋機能の筋音図および筋電図学的評価
3. 塚原玲子 事象関連電位およびhabituation過程からみた交感神経反応
4. 中村みほ ウィリアムズ症候群の顔への注意—第二報—

休憩（10：25～10：35）

教育福祉学部 (10:30~11:30)

1. 舟橋 厚 自閉症児に生起する快感情はポジティブな社会的行動を促進する—笑顔識別インターフェースによる定量的解析—
2. 長谷川桜子 障害児(者)医療に関する1日間の臨床実習における医学生の変化—計画的行動理論の観点から—
3. 竹澤大史 自閉症スペクトラム障害のある幼児の養育者を対象としたペアレントトレーニングの効果

休憩 (11:35~13:00)

病理学部 (13:00~14:20)

1. 榎戸 靖 ニューロン-オリゴデンドロサイト相互作用の異常で生じる細胞病態
2. 岸 宗一郎 Niemann-Pick病C型におけるオリゴデンドロサイト分化関連microRNAの解析
3. 河内 全 グリア細胞におけるモノアシルグリセロールリパーゼの機能解析
4. 島田厚良 末梢の炎症にตอบสนองする脳内サイトカイン受容・産生機構の組織細胞基盤

休憩 (14:20~14:30)

発生障害 (14:30~16:10)

1. 中山敦雄 発生障害学部の研究の状況
2. 川口禎晴 HDAC6欠損による情動障害様行動異常の分子メカニズム
3. 深田斉秀 Hdac6遺伝子欠損マウスの行動解析
4. 松木 亨 自閉症の分子メカニズム解明へ向けたiPS細胞の樹立
5. 飯尾明生 ニューロリギン4Xのエピジェネティクスによる発現制御機構の解析

第2日目 3月7日(金)

遺伝学部 (9:00~10:20)

1. 若松延昭 遺伝学部の研究成果と概要
2. 山田裕一 遺伝病の病因遺伝子解析(最終版)
3. 富士大輔 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 HIBCH (3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase) 欠損症の解析

休憩 (10:20~10:30)

周生期学部 (10:30~12:10)

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の発現と機能の解析
3. 高木 豪 モワット・ウィルソン症候群のモデルマウスの解析—てんかん発作に関連した解析を含めて—
4. 時田義人 永久歯欠損家系の遺伝学的解析
5. 中西圭子 緑内障治療薬ウノプロストンによる視神経再生

休憩 (12:10~13:30)

神経制御学部 (13:30~15:30)

1. 永田浩一 部門の概況、および自閉性疾患・知的障害関連遺伝子の解析
2. 田畑秀典 大脳皮質発生過程におけるグリア前駆細胞の移動様式
3. 稲熊 裕 小胞体コシャペロンSIL1の変異が神経細胞の発達に及ぼす影響について
4. 伊東秀記 エレクトロポレーション法による生後マウス歯状回における神経新生の解析

5. 水野 誠 知的障害におけるLin7Aの関与と大脳皮質形成
6. 唐澤隆俊 神経細胞移動におけるDrebrinの役割

休憩 (15:30~15:35)

所長 (15:35~15:55)

1. 細川昌則 この1年の研究所活動

副所長あいさつ (15:55~16:00)

年間最優秀論文賞発表 (16:00~16:02)

稲熊 裕 (神経制御学部神経薬理学研究室主任研究員), 浜田奈々子 (学術振興会特別研究員)

Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura YV, Ito H, Morishita R, Suzuki M¹, Ohno K², Kumagai T¹, Nagata K (¹Ctrl Hosp, ²Nagoya Univ): SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *EMBO Mol Med* 6: 414.429, 2014.

三施設合同研究会

日 時 平成26年3月6日(木) 午後5時~6時10分

場 所 愛知県コロニー管理棟講堂

プログラム

細川昌則 (発達障害研究所)

「はじめに」

吉田 太 (中央病院内科)

「当院における重度精神障害を伴う結節性硬化症患者の現状と課題」

榎戸 靖 (発達障害研究所 病理学部)

「ニーマン・ピック病C型脳で見られる新規のライソゾーム病細胞病態」

麻生 幸三郎 (こばと学園)

「てんかん発作と食欲」

山田 裕一 (発達障害研究所 遺伝学部)

「HGPRTaseの遺伝子異常と女兒例の発見」

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

「小児難治性神経疾患の新しい治療」

日 時 平成26年1月31日(金) 午後1時30分から午後5時20分

場 所 心身障害者コロニー管理棟講堂

プログラム

講演Ⅰ「ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の病態と新しい治療」

山口清次 (島根大学医学部小児科)

指定発言「新しい脂肪酸代謝異常症」

若松延昭 (研究所 遺伝学部)

講演Ⅱ「小胞体ストレス応答異常が見られる小児神経疾患の治療」

山田憲一郎 (研究所 遺伝学部)

講演Ⅲ「悪性黒色腫の治療標的としての転写因子」

横山 悟 (富山大学和漢医薬学総合研究所)

講演Ⅳ「遺伝性疾患へのシャペロン療法」

檜垣克美（鳥取大学生命機能研究支援センター）

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所県民講座

「人を診てヒトを観るー発達の遅れをどう探るかー」

日 時 平成26年1月18日（土）午後1時35分～午後4時30分

場 所 栄ガスビル 栄ガスホール

プログラム

講演Ⅰ「発達の遅れを伴う小児の症候群ーその診断と最近の話題ー」

水野誠司（コロニー中央病院 小児内科部長）

講演Ⅱ「ヒトの脳の働きとその蹟きを探る」

中村みほ（研究所機能発達学部 室長）

講演Ⅲ「脳の発達障害の克服を目指して：研究活動の一端」

永田浩一（研究所神経制御学部 部長）

コロニー祭・サイエンス教室

「やってみようサイエンス」

日 時 平成25年10月6日（日）10時15分～14時30分（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25年4月1日～平成26年3月31日)

就職・転入者

平成25年4月1日	病理学部リサーチレジデント	岸 宗一郎 (国立精神・神経センター)
平成25年7月1日	神経制御学部リサーチレジデント	唐澤 隆俊 (新規採用)

転出・退職者

平成25年8月31日	病理学部神経病理研究室主任研究員	千葉 陽一 (香川大学へ)
平成25年9月30日	研究企画調整科技師 (臨時任用)	山賀 雅彦 (退職)
平成25年12月31日	機能発達学部リサーチレジデント	里中 綾子 (名古屋大学へ)
平成26年3月31日	遺伝学部遺伝子医療研究室長	山田 裕一 (退職)
平成26年3月31日	機能発達学部支援機器・システム研究室主任研究員	塚原 玲子 (退職)
平成26年3月31日	研究企画調整科主任専門員	木村 礼子 (退職)
平成26年3月31日	周生期学部リサーチレジデント	西崎有利子 (退職)
平成26年3月31日	研究企画調整科技師 (任期付短時間)	山農亜里佐 (退職)

昇任・昇格

平成25年4月1日	主任研究員	伊東 保志
平成25年4月1日	同職主任級	河内 全

M E M O

M E M O

2014年9月、発行

発達障害研究所年報

第42号

2014

編集・発行者 愛知県心身障害者フコ二一発達障害研究所

〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8

電話：0568-88-0811 FAX：0568-88-0829

Home page: www.inst-hsc.jp

E-mail: kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 株式会社印刷の洋光

〒486-0951 春日井市花長町1丁目3番地

電話：0568-31-1293 FAX:0568-33-9828

この冊子は再生紙を使用しました。