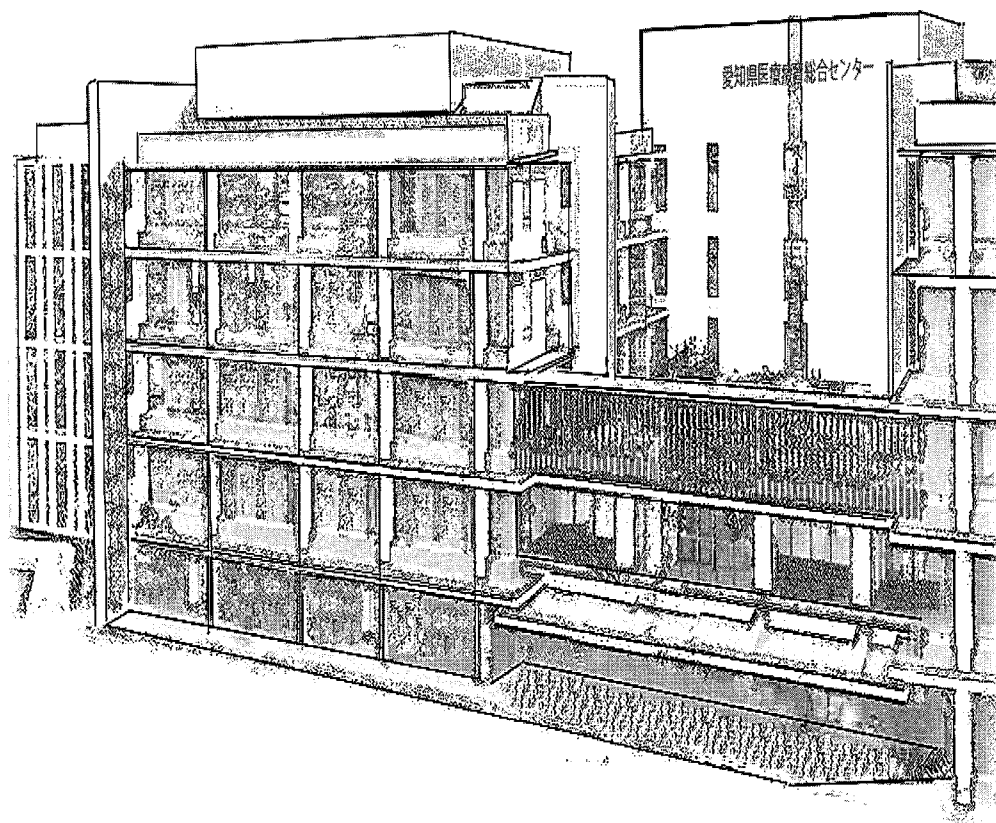


愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所年報

第49号

令和2年度



序 文

発達障害研究所は、昭和 47 年に複合機関である愛知県心身障害者コロニーの一機関としてスタートしました。そして 2 年前の平成 31 年 3 月に実施された心身障害者コロニーから医療療育総合センターへの再編に伴い、発達障害研究所は新しいセンターの研究部門という位置づけとなり、5 研究部門、10 研究室、1 研究企画調整科の新体制で再スタートをきりました。大きな機構改革を経たわけですが、設立当初の、(1) 心身障害の本態および原因、予防に関する研究、(2) 障害児(者)の治療、教育に関する研究、(3) 障害児(者)の福祉に関する研究、を研究の三つの柱として掲げた理念は引き継がれております。しかし、設立当初に比べてスリム化された現在の研究所は、上記の三つの柱全てを十分に進めるには力不足な状況となってしまうことは否めません。

さて令和 2 年度は COVID-19 が世界中で猛威を振るい我々の生活様式を様変わりさせました。日本では令和 2 年 3 月下旬から GW 明けまでにいわゆる第 1 波があり、令和 2 年 4 月 7 日に最初の緊急事態宣言が 7 都府県に対して発出されました。この第 1 波時はまだ全国で確認される感染者数もピークで 720 人であり、愛知県は緊急事態宣言の対象とはなっていませんでした。しかし、SARS-CoV-2 感染拡大に関する知見が不十分な中、前年度末から持ち越していた所内セミナー(全研究者の 1 年間の研究活動報告会)も集合しての開催を断念し、研究所サーバーに保存した発表データをコンピュータで閲覧する方式として対応しました。その後、夏季の第 2 波、年末年始時の第 3 波と進むに連れ波も大きくなり、この原稿作成時の令和 3 年 5 月は第 4 波の只中に居るところです。発達障害研究所で行われる研究に関しては、臨床データの採取が多い障害システム研究部門を除けば COVID-19 蔓延による影響はあまり大きくはないと考えられます。それでも学会等の研究情報交換の場は激減し、on line での開催が常態化してきました。そんな中、令和 2 年度末の所内セミナーは感染拡大対策を万全とした上で集合開催とし、改めて live 且つ on-site での発表と討論の貴重さを感じることとなりました。一方で日常的に qPCR を稼働させている研究所は、中央病院に協力して感染リスクのある病院職員・入所者等の PCR 検査を担当してまいりました。

この様な不穏な 1 年でしたが令和 2 年度の研究所活動を記録した年報が刷りあがりましてので、ここにお届けいたします。上記の様にめっきりと交流の機会が失われておりますが、大学、研究機関等、関連機関の諸先生にはこの年報にお目通しをいただき、ご指導とご助力を賜るきっかけとなれば大変ありがたく存じます。また研究所の情報は研究所ホームページ(<https://www.pref.aichi.jp/adcc/eachfacility/hattatsu/index.html>)でも適宜発信しておりますので、ご覧いただきますようお願い申し上げます。

最後になりましたが、我々以上にパンデミックの影響があったと推察される大学や医療・福祉機関の皆様のご多大なるご苦勞に深謝申し上げますと同時に、何よりも早期の日常への回帰を願い、序文の結びとさせていただきます。

令和 3 年 5 月

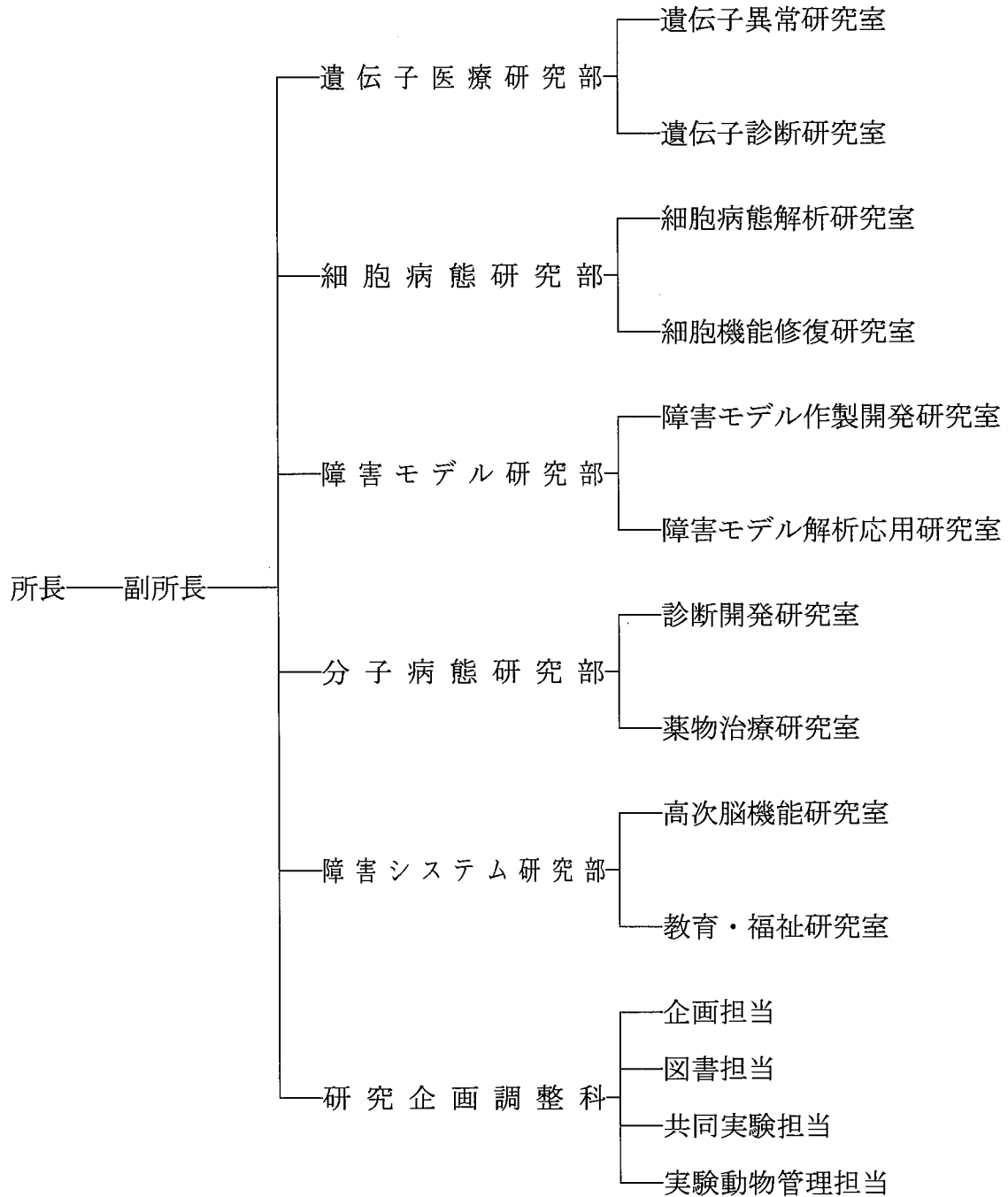
愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所長
中山 敦 雄

目 次

I	組 織 構 成	1
	A 研究所の組織	1
	B 所 員 構 成	2
II	研 究 活 動	3
	A 研究所活動の概要	5
	B 部 門 別 研 究	9
	1. 遺伝子医療研究部門	9
	2. 細胞病態研究部門	12
	3. 障害モデル研究部門	16
	4. 分子病態研究部門	20
	5. 障害システム研究部門	25
III	研究企画調整科	30
IV	委 員 会 活 動	32
	A 特別委員会	32
	B 各種委員会	34
	C 管理委員会	37
V	研 究 交 流	39
VI	人 事 異 動	43

I 組織構成

A 研究所の組織



B 所員構成

所長 中山 敦雄

副所長 永田 浩一

部・研究室	部長	室長	研究員	研究助手*
遺伝子医療研究部 遺伝子異常研究室 遺伝子診断研究室	林 深		福土大輔 山田憲一郎 鈴木康予 加藤君子 河内全	野村 紀子
細胞病態研究部 細胞病態解析研究室 細胞機能修復研究室	(兼) 中山 敦雄	榎戸 靖	稲村直子 川口禎晴 深田秀亨 松木	
障害モデル研究部 障害モデル作製開発研究室 障害モデル解析応用研究室	浅井 真人		時田義人 飯田真智子 吉崎嘉一 高木豪樹 田中基樹	
分子病態研究部 診断開発研究室 薬物治療研究室	(兼) 永田 浩一	伊東 秀記 田畑 秀典	野田万理子 浜田奈々子 西條 琢真	
障害システム研究部 高次脳機能研究室 教育・福祉研究室	乾 幸二	木田 哲夫	伊東 保志 小林 恵 長谷川桜子	
研究企画調整科 企画担当 図書担当 共同実験担当 実験動物管理担当	科長 (兼) 永田 浩一		森下理香(再) 鋤柄秀幸 江田志磨 青井隆行 桑村悠季	研究助手 吹原 訓子(非) 金久 以保(非) 岩本 郁子(非) 青川 安代(非) 富田 章子(非)
			研究業務担当 戸谷 明恵(非) 清野 智子(非) 西川 将司(非) バヤガラ・ホセ(非)	

* 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。

令和3年3月31日現在

Ⅱ 研 究 活 動

A 研究所活動の概要

<p>研究所の1年間の主な活動</p>	<p>4月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療療育総合センター年度始め式・辞令交付式（1日） ・総長課題説明（22日） ・令和元年度研究所所内セミナー（オンライン開催） （閲覧期間4月30日～5月15日） <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・職場巡視（20日） <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シェイクアウト訓練（1日） ・非常伝達訓練（2日） ・第2期工事瑕疵補修工事（8日） ・センターふれあいフェスティバル（中止） <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・科学研究費コンプライアンス研修（オンライン） （閲覧期間9月28日～10月26日） <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・科学研究費申請（2, 4日） ・事務局定期監査（24日） <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総合防災訓練（2日） ・研究所公開セミナー（11日 中止） ・健康管理講演（24日） <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安否・参集情報収集訓練（21日） ・委員監査（22日） ・科学研究費助成事業実地監査（28日） ・県民講座（30日 中止） <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> ・放射線同位体元素取扱等業務従事者教育訓練（2日） ・知財セミナー（オンライン開催）（4日） ・共同セミナー（オンライン開催） 北川 大樹（東京大学）（9日） ・共同セミナー（オンライン開催） 藤谷 昌司（島根大学）（18日） ・研究所所内セミナー（24, 25日） ・研究所離任者挨拶（30日）
---------------------	--

遺伝子医療研究部	主に知的障害を伴う先天異常疾患の病態を遺伝子あるいはタンパクレベルで明らかにした。本年度は、1) 知的障害の原因遺伝子 R3HDM1 の世界初の報告、2) X染色体欠失症例、3) チアミントランスポータ (SLC19A3) 欠損症の病態解明、4) モワット・ウィルソン症候群のスプライシング異常解析などを行った。1) 2) の成果は論文化した。
分子病態研究部	当学部では、当センター中央病院、大阪母子医療センター、藤田医科大学、東京慈恵会医科大学、ヘブライ大学 (イスラエル) などの医療機関との共同研究を行った。これらの機関で見出された発達障害の原因遺伝子の病態機能解析などを行い、発達障害の病態メカニズムの一端を明らかにした。本年度の成果は、国際学術誌に5報の論文として発表された。国内外の招待講演や学会発表も10回を数えた。
細胞病態研究部	中央病院から本邦第一例が報告された ZTTK 症候群の病態解析をマウスモデルで進め論文公表した。クラッペ病モデル動物でのマイクロ RNA の異常を明らかにし論文投稿した。自閉症関連遺伝子 TSC2 のアセチル化が概日リズムにより変動することを見出した。
障害モデル研究部	当研究部では主にマウスやラット等のヒト疾患モデル動物を用いて研究を行っている。本年度は、① CBP 遺伝子変異マウスを用いてテイビ・ルビンスタイン症候群、② 虚血ラットモデルを用いて低酸素虚血性脳症、③ Girdin 遺伝子変異マウスを用いててんかんの研究、④ 歯の形成に関与する分子を標的とした歯数本数制御の研究等を行った。
障害システム研究部	障害システム研究部では、聴覚誘発脳電位を用いた抑制回路評価、ネットワーク解析、筋音図を用いた嚥下障害の評価法、乳幼児の視覚発達、全国重症心身障害児 (者) 施設入所者実態調査、障害者医療に関する医学教育、文化芸術分野への障害者の参画、発達障害児の家族支援、などに関する研究に取り組みました。

＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 8編	(原著論文) 21編	(学会発表) 30報	(その他の印刷物) 3編
研究費の獲得状況	文部科学省科学研究費補助金 33件 総額: 5,632万円	AMED (日本医療研究開発機構) 2件 総額: 559万円	民間助成金 2件 総額: 260万円	
人事異動	(採用・転入者) 4名	(転出・退職者) 7名	(客員研究員受入) 11名	

研究業績一覽

原著論文

- Katoh K, Aiba K¹, Fukushi D, Yoshimura J², Suzuki Y, Mitsui J², Morishita S², Tuji S², Yamada K, Wakamatsu N (Toyoashi Municipal Hosp, ²Univ Tokyo): Clinical and molecular genetic characterization of two female patients harboring the Xq27.3q28 deletion with different ratios of X chromosome inactivation. *Hum Mutat* 41: 1447-1460, 2020.
- Fujita S¹, Yoshida S¹, Matsuki T, Jaiswal M K², Seki K¹ (¹Ohu Univ, ²Icahn Sch Med Mt Sinai): The α_1 -adrenergic receptors in the amygdala regulate the induction of learned despair through protein kinase C-beta signaling. *Behav Pharmacol* 32:73-85. doi: 10.1097/FBP.0000000000000605, 2021.
- Ueda M, Matsuki T, Fukada M, Eda S, Toya A, Iio A, Tabata H, Nakayama A: Knockdown of Son, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities. *Mol Brain* 13:80. doi: 10.1186/s13041-020-00622-4, 2020.
- Iida M, Tazaki A¹, Yajima I¹, Ohgami N¹, Taguchi N^{2,3}, Goto Y², Kumasaka MY¹, Prévost-Blondel A⁴, Kono M¹, Akiyama M¹, Takahashi M¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Chubu Univ, ³Hoyu Co Ltd, ⁴Université de Paris): Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET. *Aging Cell* 19: e13273, 2020.
- Murashima-Suginami A¹, Kiso H¹, Tokita Y, Mihara E², Nambu Y³, Uozumi R¹, Tabata Y¹, Bessho K¹, Takagi J², Sugai M³, Takahashi K¹. (¹Kyoto Univ, ²Osaka Univ, ³Fukui Univ): Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling. *Sci Adv* 7: eabf1798, 2021.
- Nakamichi E¹, Sakakura H¹, Mii S¹, Yamamoto N¹, Hibi H¹, Asai M, Takahashi M¹ (¹Nagoya Univ): Detection of serum/salivary exosomal Alix in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 27: 439-447, 2021.
- Ohgami N^{1,2}, Iizuka A³, Hirai H³, Yajima I¹, Iida M, Shimada A⁴, Tsuzuki T⁵, Jijiwa M¹, Asai N⁶, Takahashi M¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Chubu Univ, ³Gunma Univ, ⁴Kyorin Univ, ⁵Aichi Med Univ Hosp, ⁶Fujita Health Univ): Loss-of-function mutation of c-Ret causes cerebellar hypoplasia in mice with Hirschsprung disease and Down's syndrome. *J Biol Chem* 296: 100389, 2021.
- Takagi T, Higashi Y, Asai M, Ishii S¹ (RIKEN): Introduction of a *de novo* Creb-binding protein gene mutation in sperm to produce a Rubinstein-Taybi syndrome model using inbred C57BL/6 mice. *Brain Res* 1749: 147140, 2020.
- Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Impaired social facilitation on voluntary exercise of BALB/cCrSlc mice, a proposed as an autism spectrum disorder model. *Neurosci Res* 163: 63-67, 2021.
- Yoshizaki K, Kimura R^{1,2}, Kobayashi H^{3,4,5}, Oki S², Kikkawa T¹, Mai L¹, Koike K^{1,6}, Mochizuki K¹, Inada H¹, Matsui Y^{1,5}, Kono T^{6,7}, Osumi N^{1,5} (¹Tohoku Univ, ²Kyoto Univ, ³NODAI Genome Res, ⁴Nara Med Univ, ⁵AMED-CREST, ⁶Saarland Univ Med, ⁷Tokyo Univ of Agri): Paternal age affects offspring via an epigenetic mechanism involving REST/NRSF. *EMBO Rep* 22: e51524, 2021.
- Yoshizaki K, Asai M, Hara T¹ (¹Waseda Univ): High-fat diet enhances working memory in the Y-maze test in male C57BL/6J mice with less anxiety in the elevated plus maze test. *Nutrients* 12: 2036, 2020.
- 吉崎嘉一, 矢野敏史¹, 諸富勝成², 久保田拓海², 原 太一¹ (¹早稲田大学, ²(株) 天真堂): 酵母発酵(こんこく)のマウスの受精と初期胚発生に及ぼす影響の検討. *薬理と治療* 48: 1145-1150, 2020.
- Fukabori R¹, Iguchi Y¹, Kato S¹, Takahashi K¹, Eifuku S¹, Tsuji S¹, Hazama A¹, Uchigashima M², Watanabe M², Mizuma H³, Cui Y³, Onoe H⁴, Hikishima K⁵, Yasoshima Y⁶, Osanai M⁷, Inagaki R⁷, Fukunaga K⁷, Nishijo T, Momiyama T⁸, Benton R⁹, Kobayashi K¹ (¹Fukushima Med Univ Sch Med, ²Hokkaido Univ, ³RIKEN, ⁴Kyoto Univ, ⁵National Inst of Adv Indust Sci Tech, ⁶Osaka Univ, ⁷Tohoku Univ, ⁸Jikei Univ Sch Med, ⁹Univ Lausanne): Enhanced retrieval of taste associative memory by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons. *J Neurosci* 40: 8367-8385, 2020.
- Hamada N, Ito H, Shibukawa Y¹, Morishita R, Iwamoto I, Okamoto N¹, Nagata K (¹Osaka Women's and Children's Hosp): Neuropathophysiological significance of the c.1449T>C/p. (Tyr64Cys) mutation in the *CDC42* gene responsible for Takenouchi-Kosaki syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 529: 1033-1037, 2020.
- Hayase Y¹, Amano S², Hashizume K¹, Tominaga T³, Miyamoto H⁴, Kanno Y¹, Ueno-Inoue Y¹, Inoue T¹, Yamada M², Ogata S¹, Balan S⁵, Hayashi K¹, Miura Y¹, Tokudome K⁶, Ohno Y⁶, Nishijo T, Momiyama T⁷, Yanagawa Y⁸, Takizawa A², Mashimo T^{2,4}, Serikawa T², Sekine A⁹, Nakagawa E¹, Takeshita E¹, Yoshikawa T⁵, Waga C¹, Inoue K¹, Goto Y¹, Nabeshima Y¹⁰, Ihara N¹, Yamakawa K¹¹, Taya S¹, Hoshino M¹ (¹National Cent Neurol Psychiatry, ²Kyoto Univ, ³Tokushima Bunri Univ, ⁴Univ Tokyo, ⁵RIKEN, ⁶Osaka Univ, ⁷Jikei Univ, ⁸Gunma Univ, ⁹Chiba Univ, ¹⁰Found Biomed Res Innov, ¹¹Nagoya City Univ): Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system

- and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun* 8: 206, 2020.
- Ito H, Morishita R, Noda M, Iwamoto I, Nagata K: Biochemical and morphological characterization of SEPT1 in mouse brain. *Med Mol Morphol* 53: 221-228, 2020.
- Suliman-Lavie R¹, Title B¹, Cohen Y¹, Hamada N, Tal M¹, Tal N¹, Monderer-Rothkoff G¹, Gudmundsdottir B², Gudmundsson K^{3,4}, Keller J^{3,4}, Huang G-J⁵, Nagata K, Yarom Y¹, Shifman S¹ (¹Hebrew Univ Jerusalem, ²National Inst Hlth, ³National Cancer Inst Frederick, ⁴Leidos Biomed Res Inc, ⁵Chang Gung Univ): *Pogz* deficiency leads to transcription dysregulation and impaired cerebellar activity underlying autism-like behavior in mice. *Nat Commun* 11: 5836, 2020.
- Kobayashi M, Kakigi R¹, Kanazawa S², Yamaguchi M K³ (¹NIPS, ²Japan Women's Univ, ³Chuo Univ): Infants' recognition of their mothers' faces in facial drawings. *Dev Psychobiol* 62: 1011-1020, 2020.
- Sugiyama S¹, Kinukawa T², Takeuchi N³, Nishihara M³, Shioiri T¹, Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): Assessment of haptic memory using somatosensory change-related cortical responses. *Hum Brain Mapp* 41: 4892-4900, 2020.
- Takeuchi N¹, Fujita K¹, Kinukawa T², Sugiyama S³, Kanemoto K¹, Nishihara M¹, Inui K (¹Aichi Med Univ, ²Nagoya Univ, ³Gifu Univ): Test-retest reliability of paired pulse suppression paradigm using auditory change-related response. *J Neurosci Methods* 352: 109087, 2021.
- Tanaka S¹, Gomez-Tames J¹, Wasaka T¹, Inui K, Ueno S¹, Hirata A¹ (¹Nagoya Inst Tech): Electrical characterisation of A δ -fibres based on human in vivo electrostimulation threshold. *Front Neurosci* 14: 588056, 2021.

著書・総説

- 山田裕一：最新文献紹介「種々のアミロイド前駆体蛋白質-mRNA (APP-mRNA)アイソフォームの定量化と、レッシュナーイハン病におけるエピスタシス (遺伝子間相互作用)」。 *高尿酸血症と痛風* 27: 80, 2019.
- 山田裕一, 山田憲一郎: Lesch-Nyhan 症候群. 特集「尿酸に影響する遺伝性代謝異常, 最近の進展」。 *高尿酸血症と痛風* 28: 22-27, 2020.
- 伊東保志, 渡壁 誠¹ (¹北海道教育大): 生体信号の定常性と 1/fゆらぎ (特集「生体信号計測の精確さと危うさ~各界のエキスパートからの提言~」). *計測と制御* 60: 115-118, 2021.
- 乾 幸二, 柿木隆介¹ (¹生理研): 脳波・事象関連電位・脳磁図. 倉田二郎 (編著) *痛みのバイオマーカーとしての機能的脳画像診断法*. 真興交易, 29-40, 2020.
- 乾 幸二: 脳磁図による機能計測の注意点 (特集「生体信号計測の精確さと危うさ~各界のエキスパートからの提言~」). *計測と制御* 60: 136-139, 2021.
- Sugiyama S¹, Ohi K¹, Kuramitsu A¹, Takai K¹, Muto Y¹, Taniguchi T², Kinukawa T², Takeuchi N³, Motomura E⁴, Nishihara M³, Shioiri T¹, Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ, ⁴Mie Univ): The auditory steady-state response: electrophysiological index for sensory processing dysfunction in psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 12: 644541, 2021.
- 木田哲夫: 「特別寄稿」脳磁場解析入門~基礎から最近の進歩まで~. *日本生体磁気学会誌* 33: 35-38, 2020.
- 小林 恵: 顔処理の発達と障害 -近赤外分光法を用いた研究から-. *ベビーサイエンス* 20: 2-21, 2021.

その他の印刷物

- 松木 亨, ほか: *細胞培養実習テキスト 第2版* 日本組織培養学会編 2020年
- 清野智子, 長谷川桜子: 障害者による芸術活動への支援に関する当事者への意識調査—表現に用いる語を手がかりとして—. *日本発達障害学会第55回研究大会発表論文集*, 111, 2020.
- 伊東保志: 編集後記 (特集「生体信号計測の精確さと危うさ~各界のエキスパートからの提言~」). *計測と制御* 60: 162, 2021.

特許

国内特許

- 大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法、及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介 PCT/JP2012/076075 (令和2年11月2日査定)

国際特許

- 痛覚刺激装置. 乾 幸二・竹島康行・根木 潤 European Patent 2353640 (令和2年4月8日登録)
- 抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也 PCT/JP2016/068144 米国 (令和2年9月2日査定)

B 部門別研究

1. 遺伝子医療研究部門

研究の概況

林 深

旧・心身障害者コロニー発達障害研究所の再編により、2019年3月1日に遺伝子医療研究部が発足して2年あまりが経過した。総合的な目標は昨年と変わらず「知的障害の原因探索と治療方法の探求」であり、主に発達障害を伴う遺伝性疾患を主たる対象に、phenotype-genotype-etiologyの連関を明らかにして治療や療育に資することである。近年この領域では、次世代シーケンサーなどの高速・高精度なゲノム解析技術の普及によって遺伝性疾患の原因となるゲノムバリエーションを見いだすことは比較的容易になってきたが、そのゲノム変異が引き起こす病態機序の解明は相対的に遅れている。特に病的意義の不明なゲノム変異 (VUS) の評価については、現時点では有効な方法がない。このようなゲノムバリエーションがどのような転写レベルでの異常を引き起こし、タンパクなどの機能異常の原因となり、結果として発達遅滞・てんかん・外表奇形などの表現型に結びつくのかなどを明らかにすることによって、真の病態理解が達成され、治療や療育などの成果につなげることが可能となる。そのため今年度は、総論的にはこのジレンマを解消するための体制作りとして、主に以下のことを行ってきた。

1. 臨床との連携の緊密化。小児科専門医・臨床遺伝専門医である林が中央病院の外来に参加して定期的に症例検討などの情報交換を行うことに加え、未診断の先天異常疾患の大規模ゲノム解析プロジェクトである IRUD (未診断疾患イニシアチブ) においてゲノムバリエーション解析に参画するなどして、検討する症例やゲノムバリエーションを探索した。疾患原因であることが知られているが明らかに表現型が異なる遺伝子変異例、疾患原因であることが疑わしいが確定できない VUS などを主な対象とした。また、Mowat-Wilson 症候群疾患コホートの再整備などにより、新規症例や原因不明のゲノムバリエーションの収集、過去症例の追跡調査などを行った。

2. 迅速なモデルマウス作出によるゲノムバリエーションの解析。ゲノムバリエーションが生体においてどのような病態意義を有するか評価するため、分子病態研究部の永田先生・浜田先生のご協力を得て i-GONAD 法を導入した。本法はゲノム編集試薬を妊娠マウスの受精卵に直接導入す

ることで、最短19日で点変異やフレームシフト等の微細な遺伝子改変マウスを作出する技法であり、数ヶ月を要した従来の遺伝子改変マウスや、患者由来細胞からの iPS 細胞作出などに比べてもはるかに迅速である。この迅速性を活かし、ノックアウト・ノックダウンよりも正確に患者の VUS を反映した遺伝子改変マウスをオーダーメイドで作出し、その生体における影響をより直接的にスクリーニングすることを試みるものである。今年度は技法の習得や実験設備のセッティングなどを行い、年度内に3遺伝子・5系統の遺伝子変異マウスの作出に成功した。作出されたマウスを用いて、身体サイズや外表奇形などのマクロな影響、学習記憶や社会行動など、脳構造・神経細胞の形態変化などを評価し、当該ゲノムバリエーションが及ぼす影響を総合的に判断する予定である。また、今後も遺伝子改変マウスの作成を継続する。

次に各研究内容について、今年度に具体的な成果のあった研究テーマを中心に概説する。

主に福士・山田両研究員の成果として、知的障害の原因遺伝子 *R3HDM1* を世界で初めて報告した。これは軽度知的障害・自閉症様行動を呈する男児に見られた2番染色体の腕間逆位の切断点解析により *R3HDM1* を疾患原因遺伝子候補として見いだしたもので、マウスの初代海馬培養神経細胞を用いた *R3hdm1* のノックダウン実験では神経突起の伸長や分枝が障害された。また、*R3hdm1* に含まれるマイクロ RNA (miR-128-1) は神経突起の形成を抑制するが、この発現量は逆位の影響を受けなかった。従って本症例の知的障害は両遺伝子の発現量の不均衡が病因である可能性が非常に高いと結論づけ、この成果を論文報告した (Fukushi et al., *Am J Med Genet A* 2021)。また、主に加藤研究員の成果として、女性における X 染色体欠失症例の重篤度が X 染色体不活化の偏りに相関することを示した。これは Xq27q28 にほぼ同等の欠失範囲を有するにもかかわらず重症度の異なる知的障害・運動発達遅滞を呈する女児2例の解析によるものであり、X 染色体不活性化の状態や遺伝子発現制御機構である topological associated domains (TADs) の変化が疾患の重篤度に関わることを示唆した論文として報告した (Katoh et al., *Hum Mutat* 2020)。

その他の論文文化に至らなかった成果などについては各研究員からの報告に譲る。なお、今年度は武田科学振興財団研究助成金 (1 件)、文部科学省科学研究費補助金：基盤研究 (C) (4 件) の研究助成金を受け、研究を進展させた。

知的障害の新規病因遺伝子 R3HDM1 の機能解析 福士大輔、稲葉美枝¹、加藤君子、鈴木康予、榎戸 靖²、 野村紀子、時田義人³、水野誠司¹、山田憲一郎、若松延昭⁴、 林 深

我々は、軽度知的障害と 2 番染色体の腕間逆位を呈する 12 歳男児を世界初の R3HDM1 欠損症と同日し、研究成果を *Am J Med Genet A* 誌に投稿、受理された。R3HDM1 は、RNA 結合タンパク質 (RBP) の一つである。一般に、RBP は核内で転写された mRNA がリボソームで翻訳される間の品質管理や翻訳制御を行うが、R3HDM1 の機能は不明である。本研究では、R3HDM1 欠損症での軽度知的障害の発症機序について、以下を明らかにした。①マウス胎仔由来の初代海馬培養細胞を用いた *R3hdm1* のノックダウン実験より、R3HDM1 は神経突起の伸長や形成に関与する可能性が強く示唆された。②マウスの初代培養神経細胞やヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いた免疫染色の結果、R3HDM1 は細胞質に加え、神経突起にも局在した。③亜硫酸ナトリウム処理でストレスを与えた HeLa 細胞では、R3HDM1 はストレス顆粒を形成することで mRNA を保護することが示唆された。④SH-SY5Y 細胞の神経突起では、R3HDM1 は重度知的障害に関与する FMRP などの RBP とは共局在しないことから、神経突起を移動する RBP にはいくつかの種類があり、その機能不全が知的障害の重症度に関与する可能性が示唆された。

本症例の逆位により、患者リンパ芽球での *R3HDM1* の発現量は健常者の 50%程度に低下したが、同遺伝子内に位置し、神経突起の形成を抑制するマイクロ RNA (*MIR128-1*) の発現量は健常者と同等で、逆位の影響を受けなかった。従って本症例の知的障害は、神経突起の形成に関与する両遺伝子の発現量の不均衡が³病因である可能性が非常に高いと考えられた。

¹中央病院・小児内科、²細胞病態、³障害モデル、⁴高松市立みんなの病院・神経内科

X 連鎖性疾患女性患者における X 染色体不活性化の確立機構の探索

加藤君子、相場香織¹、福士大輔、鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、若松延昭²

女性は X 染色体を 2 本もつが、男性では 1 本である。このため、男女間で X 染色体上の遺伝子の発現量を等しくするために、通常、女性では 2 本のうち一方の X 染色体がランダムに不活性化している。従って、X 連鎖性疾患の女性では、一般的に、変異をもつ X 染色体が活性化している細胞と正常な X 染色体が活性化した細

胞が半分ずつのモザイクとなる。しかし、X 連鎖性遺伝子に変異をもつ女性では、X 染色体不活性化がランダムには起こらず、どちらか一方の X 染色体が偏って不活性化する例も多く認められており、この偏りが患者の臨床症状の重症度に関係していると考えられている。本年度は、Xq27.3q28 欠失をもつ患者では、X 染色体不活性化の偏りが患者の臨床症状の重篤度に相関することを示す論文を発表した (Kato et al., *Hum Mutat* 2020)。興味深いことに、Xq27.3q28 に欠失をもつ女性患者では、正常 X 染色体が偏って不活性化する例が高頻度に報告されている。しかし、欠失領域には細胞の増殖や生存に関わる遺伝子や、X 染色体不活性化の制御に関わる遺伝子は存在しないため、なぜこのような不利益な偏った X 染色体不活性化が高頻度に生じるのかについては疑問が残った。不利益な偏った X 染色体不活性化はレット症候群など一部の X 連鎖性疾患においても認められ、患者の臨床症状の重篤度に影響を与えていると考えられている。このため、不活性化する X 染色体の決定機構の解明が求められている。そこで、本年度はレット症候群患者および Xq27.3q28 欠失患者末梢血から iPSC 細胞を作製し、X 染色体不活性化が生じるメカニズムの解明を目指した。

¹豊橋市民病院・小児科、²高松市立みんなの病院・神経内科

Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子 ZEB2 のイントロン変異によるスプライシング異常の解析

鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、水野誠司¹、若松延昭²、林 深

Mowat-Wilson 症候群 (MOWS, OMIM#235730) は、精神運動発達遅滞、特徴的な顔貌、小頭症を主な症状とする先天性疾患で、てんかん、ヒルシュスプルング病、先天性心奇形などを合併する場合もある。MOWS は、原因遺伝子 *ZEB2* (*SIP1*) の片側アリの機能喪失型変異、すなわちハプロ不全で発症する。MOWS 症例の多くは、*ZEB2* に欠失・ナンセンス変異・フレームシフト変異が検出される。我々は、*ZEB2* のエクソン 2 のスプライス部位に変異を有する 1 症例を経験した。この変異は、エクソン 2 のスキッピングを起こすと予想された。これまでに当部門で解析が行われた MOWS 疑い症例 172 例の *ZEB2* 配列解析の結果を精査したところ、エクソン近傍 25 bp 以内のイントロンに多型を有する症例がさらに 4 例見つかった。スプライシング異常は患者由来の血液から直接 RT-PCR 解析を行えば容易に判定できると考えられるが、*ZEB2* は RNA 調製過程によっては健常者からも異常スプライシング産物が検出される恐れがあり、誤診の原因となる可能性が報告されている (Zweier

et al., 2005)。したがって、安定したスプライシング検出系が必要である。そこで、我々は、3つのエクソンを含むミニジーンをそれぞれの変異に対して作製し、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に導入して RT-PCR を行った結果、上記の5例中2例で異常スプライシングを確認した。

¹中央病院・小児内科、²高松市立みんなの病院・神経内科

モデルマウスを用いた SLC19A3 欠損症に対する治療薬の効果

山田憲一郎、千葉陽一¹、河内真知¹、加藤君子、野村紀子、上野正樹¹、林 深、若松延昭²

SLC19A3 欠損症は常染色体劣性疾患であり、進行性の脳萎縮が見られる。SLC19A3 欠損症では、発症前から大量のチアミン（ビタミン B1）を継続摂取することで、発症を抑制できる。一方、遺伝子診断前に発症する新生児症例や、発熱などの急性期においてチアミン投与の遅れにより症状が進行した症例も見られ、チアミン投与以外の治療法も望まれる。昨年度までに、我々は、生後5~6週齢のホモ接合性の Slc19a3 ノックアウトマウスをチアミン制限餌（TR）で飼育し、チアミン欠乏時の初期脳病態の経時的な変化を明らかにした。すなわち、1）TR-3日目より視床を中心にアストロサイトとミクログリアの活性化、血管内皮細胞の ICAM-1 発現の上昇が見られ、2）TR-5日目には顕著な神経細胞死が見られた。今年度は、これらの脳病変に対する治療薬を検索し、TR-5日目に見られた脳病理所見を改善する候補薬を得た。本候補薬は、脳以外の所見（体温の低下、皮下脂肪の減少、肝臓の壊死、血液検査の異常値）も改善した。しかし、TR+候補薬投与7日目には、上記の脳病変が出現したため、本候補薬は、チアミンを代替するのではなく、発症を遅らせていることが明らかとなった。以上から、上記の患者にチアミンに加えて本候補薬を投与すれば、チアミンの治療効果が発揮されるまでの時間的猶予が得られる可能性が示唆された。

¹香川大・医、²高松市立みんなの病院・神経内科

研究業績

著書・総説

山田裕一：最新文献紹介「種々のアミロイド前駆体蛋白質 mRNA (APP-mRNA) アイソフォームの定量化と、レッシューナイハン病におけるエピスタシス（遺伝子間

相互作用）」．*高尿酸血症と痛風* 27: 80, 2019.

山田裕一，山田憲一郎：Lesch-Nyhan症候群．特集「尿酸に影響する遺伝性代謝異常，最近の進展」．*高尿酸血症と痛風* 28: 22-27, 2020.

原著論文

Katoh K, Aiba K¹, Fukushi D, Yoshimura J², Suzuki Y, Mitsui J², Morishita S², Tuji S², Yamada K, Wakamatsu N (¹Toyohashi Municipal Hosp, ²Univ Tokyo): Clinical and molecular genetic characterization of two female patients harboring the Xq27.3q28 deletion with different ratios of X chromosome inactivation. *Hum Mutat* 41: 1447-1460, 2020.

学会発表

林 深，鈴木康予，野村紀子，福士大輔，山田憲一郎，稲葉美枝¹，水野誠司¹（中央病院）：Mowat-Wilson 症候群 169 例の解析により明らかになった多彩な疾患原因．第123回日本小児科学会学術集会（オンデマンド・ウェブ配信）2020.8.21-23, 10.21-11.20.

学術雑誌委員など

林 深：「Journal of Human Genetics」誌

Associate Editor

河内 全：「AUSTIN PATHOLOGY」誌

Editorial Board Member

河内 全：日本学術振興会 国際事業委員会

書面審査員・書面評価員

2. 細胞病態研究部門

研究の概況

中山敦雄

研究所組織再編により発生障害学部と病理学部が統合されてできた新部門である細胞病態研究部門は2年目を迎え、令和2年度はウイルスベクターによる遺伝子導入技術や情報の共用などでの連携が進み始めた。

部門の主なミッションである組織・細胞レベルでの発達障害解析を進めるために、患者の神経系細胞や脳組織の一部を生きた状態で解析することはこれまで困難であったが、人工多能性幹細胞(iPS細胞)技術によりそれが可能となりつつある。当研究部門でも前身の発生障害学部の時代から、自閉スペクトラム障害を中心にiPS細胞の樹立を進め、現在は京都大学iPS細胞研究所等で作製された標準iPS細胞に、ゲノム編集によって既知の自閉症関連遺伝子をノックアウトした自閉症モデル細胞の樹立と解析を目指した研究を行ってきた。幹細胞から神経細胞への分化誘導実験は長期間に及ぶ注意深い細胞培養が必要で、疾患モデル神経細胞としての利用には時間を要するが、iPS細胞としての樹立に成功している。このiPS細胞を活用してNeuroigin4に対する抗体の検定を戸谷が松木の指導のもとで引き続き取り組んだ。

上記の新規技術によるヒト疾患モデル細胞の解析以外に、従来の病態モデル動物での組織・細胞異常の解析も引き続き重要な位置を占めている。当部門では髄鞘形成不全や脱髄を伴う発達障害を呈するニーマンピック病C型やクラッペ病などの代謝異常症のモデルマウスを用いた病態の解明を進め、今年度は特にクラッペ病でのマイクロRNA異常を明らかにし、この分子が新たな治療標的となる可能性も明らかにしている。この研究は榎戸、稲村らが担当した。

中央病院や大学等との共同研究として知的障害の原因遺伝子の機能と変異による病態形成の解析では、中央病院症例が本邦での初報告となったZhu-Tokita-Takenouchi-Kim(ZTK)症候群の神経病態の解析をモデル動物で進め、論文報告した。これは昨年度末までリサーチレジデントとして在籍した上田が中心となり実験を行った。また愛知医大病理学講座および分子病態研究部門との共同研究として、知的障害/小頭症の原因遺伝子STILの神経発生における役割の解析を、松木と上田が進めた。

このほか、発達障害におけるタンパクアセチル化修飾の影響に関する研究、リーリンシグナルの制御分子Stk25に関する研究に関しては論文公表を目指して、実験を継続している。

それぞれの研究課題の詳細は個別研究でご確認いた

だきたい。

部門の人事異動としては、名古屋大学連携講座大学院D4の戸谷が本年度からリサーチレジデントとなり、年度末の大学院修了と同時にリサーチレジデントを辞し退職した。

実験遂行にあたっては、令和2年度も昨年度に引き続き青木英子さんと、竹島京子さん、中山直美さんに実験補助業務をお願いした。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C5件、挑戦的萌芽1件)、公益信託第24回医学会総会記念振興基金助成1件、企業からの研究助成1件の各種助成によって研究を進めた。

発達期の脳白質障害治療標的としてのマイクロRNA 榎戸 靖、稲村直子

マイクロRNA(miR)は、19-24塩基からなる一本鎖RNAであり、真核生物における転写後遺伝子発現調節に関わるノンコーディングRNAの一つである。中でもmiR-219は、発達期のオリゴデンドロサイトで強く発現し、それらの分化やミエリン形成、再髄鞘化の正の調節因子として重要な役割を演じていることが知られる。

これまでの研究で我々は、先天性代謝異常疾患であるライソゾーム病の中で、運動精神発達遅滞ならびに脳白質障害を症状とするクラッペ病(KD)ならびにニーマン・ピック病C型(NPC)のオリゴデンドロサイト(OL)で、miR-219の発現が顕著に低下していることを独自に見出した。また、miR-219の過剰発現が、それらの細胞病態が改善されることを報告した。

今年度は、KDやNPCへの治療標的としてのmiR-219の可能性を調べるため、OLにおけるmiR-219の発現調節及びその下流で発現変動する遺伝子群の解析を行った。また昨年につき、miR-219の作用機序と病態改善効果を*in vivo*レベルで解析するため、OL特異的プロモーター下でmiR-219を発現させるレンチウイルスならびにアデノウイルスベクターの構築をおこなった。本研究は、脳白質障害を伴う先天性難治疾患の病態解明及びその治療法開発を目指す一連の研究として、重要なものと考えられる。

クラッペ病モデルマウスのオリゴデンドロサイトに対する miR-219の効果

稲村直子、榎戸 靖

クラッペ病(KD)はライソゾーム病の一つである遺伝性脱髄疾患で、ガラクトセレブロシドの分解酵素、ガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の欠損により発症する。細胞毒性をもつサイコシン(ガラクトシルスフィンゴシ

ン)がGALC欠損によりオリゴデンドロサイト(OL)内に蓄積することが病因とされるが、その発症メカニズムは不明であり、未だ有効な治療法はない。そこでKDモデルマウスであるtwitcherマウスの培養OLを用いて病態メカニズムの解明と治療応用を目的とする研究を行ってきた。これまでに(1)twitcherマウスOLでは分化誘導すると分化成熟の異常やサイコシンの蓄積が起り細胞死が誘導されること、(2)twitcherマウス脳組織や培養OLではOLの分化成熟に重要なマイクロRNAであるmiR-219の発現が抑えられていること、(3)twitcherマウスOLにmiR-219を発現させると分化成熟異常や細胞死の改善、サイコシンの減少が見られ、その効果はtwitcherマウスでの基質減少療法で使用されるL-シクロセリンやカルモフルよりも強いこと、を明らかとしている。

本年度はtwitcherマウスOLでのmiR-219の病態改善効果をさらに詳しく調べた。最近サイコシンの合成酵素として報告されたASAHIの発現と活性を調べると、twitcherマウスOLでは野生型に比べてASAHIの発現と活性の上昇がみられたが、それらの上昇はmiR-219により有意に減少していた。またtwitcherマウスOLでは野生型に比べmiR-219のターゲット遺伝子が有意に上昇していた。このことからmiR-219によるtwitcherマウスOLの病態改善効果は、直接的あるいは間接的な遺伝子発現調節によると示唆される。今後はtwitcherマウスOLでのmiR-219による遺伝子発現制御の網羅的解析を行うことにより、miR-219による病態改善メカニズムを明らかにする予定である。

自閉症原因分子ニューロリギン4の自閉症発症における役割およびメカニズムの解明

戸谷明恵、深田齊秀、松木 亨、中山敦雄

ニューロリギン4は、遺伝性自閉症家系において、その遺伝子変異が報告されている分子である。ニューロリギン4をコードしている遺伝子NLGN4は、マウスやラットなどの実験動物種では必ずしも保存されていないため、モデル動物によるニューロリギン4の機能の解析が困難となっている。このことから、ニューロリギン4は、シナプス形成および維持への関与が予想されているものの、詳しい機能やヒト脳内分布は不明である。本研究は、ニューロリギン4のヒト脳内の局在を詳細に調べ、自閉スペクトラム症(ASD)発症との関連を明らかにすることを目的とする。

本年度は、当研究室で作製済みである二つの抗NLGN4抗体を使用して、ヒト脳剖検サンプル、細胞バンクから入手したiPS細胞株、ゲノム編集によって作製したNLGN4 KO iPS細胞株およびこれらのiPS細胞株から分化誘導させた神経細胞の免疫組織化学および

免疫蛍光染色を行い、論文投稿に向けて準備をした。作製した神経細胞では、シナプスマーカーであるシナプシンの陽性像が確認された。また、ヒト脳剖検サンプルの染色により陽性細胞が確認された領域の機能とASDでみられる症状との関連の有無について考察した。

以上のことを論文にまとめ次第、投稿予定である。

小頭症原因遺伝子MCPH7/STILの中枢神経発生における役割の解析

松木 亨、田畑秀典¹、永田浩一¹、上田昌史、伊藤秀明²、笠井謙次²、中山敦雄

常染色体劣性(一部優性)の原発性小頭症(primary microcephaly)の責任遺伝子座としてMCPH1~27が知られている。その多くは核分裂、細胞周期制御に関わる原因遺伝子に絞り込まれており、MCPH7/STIL産物もMCPH6/CENPJ、MCPH14/SAS-6産物と協調しながら中心体複製・動態を制御することが知られる。一方、共同研究者の笠井らはSTILがRac1を活性化するARHGEF7と結合してがん細胞の運動制御に関与することを見出している。分裂後神経細胞の移動や細胞突起伸長でも同様の制御機構が働くことから、我々は分裂後神経細胞でもSTILが何らかの機能を有し、その異常が細胞増殖異常のみでは説明できない原発性小頭症の中枢神経系病態に関与すると考え研究を進めた。

本年度は、胎児マウス脳でSTILをノックダウンすると神経細胞移動障害とスパンイン形成異常が起きることを見出し、仮説が正しいことが明らかとなった。分子メカニズムの詳細につきさらなる検討を行った。

¹分子病態、²愛知医大

SONハプロ不全に起因するZTTK症候群の神経病態解明

上田昌史、松木 亨、深田齊秀、江田志磨、中山敦雄

SONはRNAスプライシングに関わるSR蛋白質の一つであり、転写や細胞周期制御など多くの細胞内機構に関与することが知られている。これまでに、SON遺伝子変異(*de novo*ヘテロ変異)が原因と考えられる軽度脳奇形を伴う知的障害患者31例が報告され、Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim(ZTTK)症候群と命名されている。SON遺伝子ヘテロ変異から知的障害・脳奇形発症に至る機構は不明であるが、患者由来の血液細胞においてSONの発現量が低下していることから、ZTTK症候群の症状はSONハプロ不全により引き起こされるものと推測されている。

ZTTK 症候群の国内初報告例はコロニー中央病院の症例であることから、我々は SON ハプロ不全による ZTTK 症候群の脳神経系病態解明を目指して、マウス発生段階で Son 遺伝子をノックダウン (KD) し、脳形成に与える影響を検討して来た。その結果、Son KD により神経前駆細胞の移動遅延と成熟後の樹状突起上スパイン数の減少が引き起こされることがこれまで明らかになり、それぞれ同様の病態が ZTTK 症候群でみられる脳奇形と知的障害の基盤になっていることが示唆されている。

これまで我々は、中央病院症例で同定された変異遺伝子によりコードされる不全タンパク (SONm1) が、上記の Son KD により引き起こされる神経細胞異常にどのような影響を与えるかを検討してきたがその結果、SONm1 は正常型ヒト SON とほぼ同程度に神経前駆細胞移動遅延と神経細胞スパイン減少を改善することを見出した。一方で興味深いことに他施設の ZTTK 症候群患者に見られる変異に起因する不全タンパク SONm2 には、上記の改善作用は全くみられなかった。ZTTK 症候群で同定されている SON の変異は、そのほとんどがナンセンス変異か premature stop codon が出現するフレームシフト変異であり、このような変異遺伝子に起因する mRNA の多くは、nonsense-mediated mRNA decay (NMD) により分解されることが知られている。SONm1 が疾患原因変異由来であるにも関わらず正常 SON に近い機能を有したことは、まさに SONm1 がこの防御機構により患者脳で分解され SON ハプロ不全状態となり神経症状を引き起こしていることを強く示唆した。本研究で得られた知見をまとめ国際誌に発表した。

タンパク質の可逆的アセチル化を切り口とした疾患研究 川口禎晴、竹島京子

タンパク質の可逆的アセチル化はタンパク質分子の機能を調整し、様々な生命活動に関与する。リン酸化と比べて歴史は浅いため、調節メカニズムはもとより、疾患との関連については明らかにされていない点が多い。我々は、このタンパク質翻訳後修飾に焦点を当てて疾患と関連した研究を続けている。我々は、自閉症関連因子 TSC2 が翻訳後修飾の一つであるアセチル化を受けることを見出し、結果として mTOR シグナリングを活性化させることを明らかにした。興味深いことに、TSC2 のアセチル化は概日リズムに伴って変動する。時計遺伝子 BMAL1 のタンパク質発現を指標に TSC2 のアセチル化の日内変動を調べたところ、12 時間をピークとした変動を観察した。また、この変動

によく一致して mTOR シグナリングも活性化されることを見出した。BMAL1 のタンパク質発現は mTOR シグナリングにより調節されることが報告されている。従って、これらの結果から、TSC2 のアセチル化は mTOR シグナリングを介して概日リズムを調節する役割を担っていると考えられた。実際に我々は、TSC2 のアセチル化不全変異体を強発現させた培養細胞において、BMAL1 の発現変動のピークがシフトすることを観察した。今後はアセチル化不全 TSC2 や疑似アセチル化 TSC2 を持つ遺伝子改変マウスを作製し、表現型解析を実施することで、TSC2 のアセチル化異常が生体に及ぼす影響や自閉症疾患との関連を明らかにしたい。

HDAC6 遺伝子欠損マウスの行動異常とそのメカニズムについて

深田斉秀、江田志磨、中山敦雄、川口禎晴

私たちは、ヒストン脱アセチル化酵素 6 (HDAC6) 遺伝子欠損マウスが、ヒトの精神疾患を連想させるような行動異常を示すことを見出してきた。すなわち、(1) 抗うつ様行動、(2) 記憶障害、(3) 新奇性に対する過剰応答、(4) 覚せい剤応答異常、である。これまでに、セロトニン、ドパミン神経系の異常を示唆するデータは得られているものの、これらの行動異常が生じるメカニズムの詳細は不明である。これを解明することにより、関連する疾患の病態に関する新しい知見が得られると期待できる。

本年度は、HDAC6 欠損マウスでドパミン神経系の異常が生じるメカニズムについて解析を進めた。これまでに実施した行動薬理実験では、HDAC6 欠損マウスは、キンピロール (ドパミン D2 受容体アゴニスト) の応答が、野生型と有意に異なる。そこで、ドパミン D2 受容体刺激時に、ドパミン神経系の主要な投射先である線条体で生じる生化学的な反応を、野生型と HDAC6 欠損マウスで比較した。その結果、HDAC6 欠損マウスの線条体では、ドパミン刺激後、経時的に生じる D2 受容体の細胞内局在変化に異常があること、D2 受容体下流のシグナル伝達が障害されていることが判明した。これらの結果は、ヒト D2 受容体を発現する培養細胞と、HDAC6 阻害剤を用いた実験においても確認できた。すなわち、線条体の中型有棘神経細胞における HDAC6 の脱アセチル化活性は、ドパミン D2 受容体のインターナリゼーションとその後の細胞内における適切なソーティング (小胞輸送) に必須と考えられる。

Reelin シグナルと Stk25 が大脳皮質形成時に果たす役割

松木 亨、飯尾明生、上田昌史、戸谷明恵、中山敦雄

我々がこれまで研究を進めているSTK25シグナルは、神経細胞の発達期において神経極性制御を介した軸索形成や樹状突起伸張、神経細胞移動やゴルジ体構造の制御を通して脳形成に重要な役割を担っている。そのため、脳神経系の発達機構を理解する上で、GCKIII分子の役割を理解することが非常に重要であり、これまでの研究から、Ste20 like kinase super familyに属するSTK25は、同じグループのMST3と相補的な関係にあり、軸索形成、細胞極性制御、神経細胞移動を制御する事で大脳皮質形成を行っていることも明らかになった。加えて、STK25が神経細胞移動を制御する際、E3-Ubiquitin LigaseであるCullin, Bacurdと複合体を形成する事でRhoAの発現量を制御すると共に、Rho guanine nucleotide exchange factor 6, 7 (a-PIX, b-PIX)とも複合体を形成する事で、Rac1の活性化制御に関与している事も明らかになった。これら二つの制御が同時に行われる事で、大脳皮質の発達時に必須である神経細胞移動が正常に行われることが明らかとなった。

一方、発達期の神経細胞の極性制御においてSTK25と拮抗的に機能するReelinシグナルはゴルジ体構造制御を伴い、樹状突起伸長を制御することが明らかとなっている。我々は、この時期にReelinシグナルによってcis-Golgiタンパクの一つであるGM130はReelinシグナルの制御を受けたキナーゼXによってリン酸化される事を見出している。このゴルジ体構造の変化は、神経細胞の発達のみならず、高次脳機能の基盤となるシナプス可塑性にも深く関わっていると考えられているため、GM130のリン酸化を担うキナーゼXが脳の発達のみならず、高次脳機能にも重要な役割を担っていると期待される。以上の知見を基盤として、今年度はGM130のリン酸化を担うキナーゼXに対するfloxマウスを作製した。今度、このfloxマウスを用いて、ReelinシグナルおよびSTK25によるゴルジ体構造制御を介して行う中枢神経系の発達機構を明らかにしていく予定である。

研究業績

原著論文

Fujita S¹, Yoshida S¹, Matsuki T, Jaiswal M K², Seki K¹
(¹Ohu Univ, ²Icahn Sch Med Mt Sinai): The α_1 -adrenergic receptors in the amygdala

regulate the induction of learned despair through protein kinase C-beta signaling. *Behav Pharmacol* 32:73-85, 2021.

Ueda M, Matsuki T, Fukada M, Eda S, Toya A, Iio A, Tabata H, Nakayama A: Knockdown of Son, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities. *Mol Brain* 13:80, 2020.

その他の印刷物

松木 亨、ほか: *細胞培養実習テキスト* 第2版 日本組織培養学会編 2020年

その他の研究活動

学会委員など

榎戸 靖: 日本神経化学会評議員

松木 亨: 日本組織培養学会幹事

川口禎晴: 日本学術振興会

特別研究員等審査委員会専門委員

教育活動

中山敦雄: 神経生化学 (名古屋大学大学院医学研究科)
2020. 4. 10. ~2021. 3. 31.

中山敦雄: 病理学 (名古屋大学医学部)
2020. 4. 10. ~2021. 3. 31.

榎戸 靖: 生命科学 (中京学院大学看護学部看護学科)
2020. 4. 1. ~2020. 9. 30.

松木 亨: 有床義歯保健工学実習 (広島大学歯学部)
2020. 4. 1. ~2021. 3. 31.

3. 障害モデル研究部

研究の概況

浅井真人

障害モデル研究部門は障害モデル動物の作製法と評価法の開発、特に行動異常（障害）等の個体レベルでの解析と改善（治療）方法の探索を行うことを研究活動の目的とする。組織再編から2年余りが経過し部門運営は安定した。

研究部門の構成メンバーとして、前年度からの浅井真人部長、時田義人主任研究員、高木豪主任研究員、飯田真智子研究員、田中基樹研究員、吉崎嘉一研究員に変更はないが、水谷友香研究助手が年度末異動となり後任として新卒の桑村悠季研究助手が令和2年(2020年)4月1日着任した。浅井部長が中心となって桑村悠季研究助手に動物実験施設の管理業務と胚操作業務を教育した結果、翌年1月には両方の業務を一人でこなせるようになった。

障害モデル研究部門の個別研究として、浅井真人部長は飯田真智子研究員と協力しておもてんかんの原理に関する研究を行った。今年度はてんかん以外の表現型、特にマウスに筋力低下、メラノブラスト遊走障害に関連する症状、平滑筋異常の存在を確定した。また新潟脳研（柿田明美教授、北浦弘樹特任准教授）に神経病理に関しての共同研究を行い、Girdin KO マウスの側頭葉てんかん病理診断を確定した。マウスてんかん脳波に関して当初は環境医学研究所に依頼する予定であったが先方の都合で中止となり、別の共同研究先である企業から脳波データを得た。2016年3月まで在籍した名古屋大学腫瘍病理学教室で指導していた口腔外科大学院生中道瑛司歯科医師の研究指導を時間外に名古屋大学に通うことで継続した。その結果、血液や唾液中に含まれるエクソソーム上に発現するAlixという蛋白が口腔癌腫瘍マーカーとして使えることを発見し、責任著者として中道瑛司歯科医師と共同で論文を執筆し発表した。この他、臨床関連業務として愛知三の丸クリニックの糖尿病内分泌外来医師、心療科入院児童生徒（主に小学生）のために夏休み春休みのサイエンス教室講師を担当し児童生徒やスタッフから好評を得た。動物実験施設管理者としては、年度末に退職になる青井隆行さんの後任を民間企業からの派遣してもらうための事務手続きを運用部の助けを借りて浅井部長と桑村悠季研究助手が行った。同時に動物実験施設の2人の非常勤職員（青川安代さん、富田章子さん）とアルバイト職員（池田かず子さん）の同民間企業への転籍手続きも行った。動物実験施設の利用者である

研究者達の中から、当初の計画とは異なる実験室利用への要望が複数寄せられ、これらの要望に応えるため、安価に自前で燻蒸する技術開発を桑村悠季研究助手と共同で研究した。まず9月14日にオゾン発生装置を実験室に接続する手法での燻蒸実施に成功した。また年度末の3月17日には安価なバイオリジカルインジケータを用いて燻蒸効果を確認することにも成功した。現在はオゾン発生装置よりも安価で簡便な過酢酸（ミンケア）による燻蒸技術取得も行った。

時田義人主任研究員は少歯症と発達障害関連遺伝子に関する研究（AMED）を京都大学等と連携して行い、論文発表した。

高木豪主任研究員は *de novo* 型常染色体優性変異モデルマウスの解析としてルービンシュタイン・テイビ症候群に関連した研究を論文発表した他、Schnurriファミリーのcortical interneuron形成における機能解析、Synaptic scaling を誘導する転写制御機構等を行った。

飯田真智子研究員は、上記てんかん研究を精力的に行い Girdin KO マウスのてんかん以外の表現型の存在確定に注力した。

田中基樹研究員は虚血性神経障害に対する神経ステロイドの保護作用の研究の他、中央病院にて報告された塩化イオンチャンネル ClC-4 変異体の機能解析を行って変異体と野生型の電気生理学的な差を見いだした。この他名古屋大学や名古屋市立大学とそれぞれ電気生理学に関する共同研究を行った。

吉崎嘉一研究員は東北大学在籍時代の父親精子の加齢に関する研究を論文発表した他、自閉症モデルマウスと運動定量装置を組み合わせた装置を用いて自閉症傾向定量の研究に取り組んだ。

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 (B) 1 件 (浅井)、AMED 1 件 (時田)、基盤研究 (C) 4 件 (高木、飯田、田中、吉崎)、民間団体 1 件 (田中) の研究助成を受けている。共同研究先の企業からも寄付金を獲得した (浅井、飯田)。

Girdin KO マウスに発症するてんかんの病態解析 飯田真智子、田中基樹、山田桂太郎¹、浅井真人

内側側頭葉てんかん (MTLE) は、意識喪失をともなう強直間代発作 (GTCSs) を起こし、約3割が難治性となる。てんかんによる突然死も大変深刻な問題として残されている。昨年度は、Girdin germline global homo knockout (Girdin KO) マウスが完全浸透率にて自発性の GTCSs を起こすこと、ヒト MTLE の病態として知られる歯状回分散、CA1 および CA3 錐体細胞の脱落、GFAP 陽性活性化アスト

ロサイトの出現を伴う海馬硬化を再現することを明らかにした。本年度は、創薬企業との共同研究により、Girdin KO マウスに特徴的なてんかん脳波の検出に成功した。また、Girdin KO マウスにおいて、時期特異的にてんかん突然死が起こることを捉えた。さらに、病理学的解析では、Girdin KO マウスの大脳皮質および海馬において抑制ニューロン (Gad65/67 陽性ニューロンおよび PV 陽性ニューロン) の部分的欠損を明らかにし、新潟大学脳研究所との共同研究では、脳室下帯における幼若ニューロンの異常分布を確認した。てんかん病態のさらなる解明に向け、Girdin KO マウスに生じたてんかん脳波の詳細な解読をてんかん専門医である中央病院の小児神経科医師山田桂太郎先生と進めている。また、各種 Cre-driver と flox マウス交配の表現型解析、田中基樹先生協力のもと電気生理学的解析も予定している。その他、名古屋大学との共同研究の成果として原著論文 2 報を報告した。

¹中央病院・小児神経科

重症心身障害児から同定された CLCN4 遺伝子変異のヒト由来細胞株を用いた機能解析

田中基樹、山田桂太郎¹、浅井真人

CLCN4は、塩化イオンチャネルCICファミリーのひとつである電位依存性Cl⁻/H⁺交換輸送体CIC-4をコードし、ヒト及びラットではX染色体、マウスでは第7番染色体に位置する。CIC-4は、ヒトでは脳、心臓等に高発現しており、細胞内小器官のエンドソームや小胞体に局在していることが報告されている。しかしながら、中枢神経系におけるその生理機能については明らかでない。一方近年、X連鎖性知的障害が疑われる患者5家系から、異なるCLCN4の変異が発見され、CIC-4は脳機能の発達に重要な役割を担っている可能性がある。

当センター中央病院においても、知的障害、難治性てんかん及び痙攣性四肢麻痺を呈する男児において、全エキソーム解析からCLCN4の未報告の*de novo*変異が見つかった (GLY180SER)。そこで、ヒトCIC-4野生型及び当院で発見された新規変異型の発現ベクターを作製し、ヒト腎細胞由来HEK293T細胞にヒトCIC-4を強制発現させ、その電気生理学的な機能解析を行った。ホールセル・パッチクランプ法によりCIC-4電流を測定したところ、新規変異型はCIC-4の特徴である外向き整流性は維持していたが、その外向き電流は野生型と比較して大幅に減弱していた。一方でCIC-4のタンパク質発現量は、野生型と変異型の間に顕著な差はなかった。以上より、患者のCIC-4は健常者と同程度に合成されているものの、その正常な機能を欠失しているため、脳機能に重篤な影響を与えている可能性が

あることが示唆された。今後はCIC-4欠損細胞や変異型CIC-4を発現させたヒト細胞又は動物モデルを用いて、CIC-4の生理的役割を解明し、CLCN4の変異が原因となっている心身障害者の新規治療法の開発を目指す。

¹中央病院・小児神経科

知的障害 MRD43 原因遺伝子のマウス胎生期の的大脑神経細胞での発現様式

高木 豪

非症候群型の中重度の知的障害であるMRD43はTwo-handed Zn-finger型の転写因子をコードするSCHNURRI-2 (HIVEP2)遺伝子の*de novo*常染色体優性変異により生じる。近年、モデルマウスを用いた解析から神経発達障害を含めた精神疾患の症状に抑制性ニューロンの機能異常が大きく影響しているという説が提唱されており、MRD43モデルであるSchnurri-2変異マウスでも大脳でのパルブアルブミン陽性インターニューロンの減少が報告されている。今回、MRD43モデルマウスにおける抑制性ニューロンの形成異常の原因を調べるために、インターニューロンの形成過程でのSchnurriファミリーの発現を*in situ*ハイブリダイゼーション法により検討した。その結果、パルブアルブミン陽性型を含めたインターニューロンの前駆細胞が形成されるMGEの領域内においてSchnurri-2は限局した発現パターンを示すことを見出した。また、Schnurri-2の発現領域に近接する領域で分泌性因子が発現していることも見出した。これらの結果から、Schnurri-2は胚発生期に液性因子を介した発現誘導を受け、インターニューロンの分化を制御している可能性が示唆された。

社会的促進に注目した自閉症スペクトラム障害の病態基盤の解明

吉崎嘉一

社会的促進は、そばに他者がいることで作業や課題の成績が向上する心理学的現象である。自閉症スペクトラム障害児では社会的促進が低下していることが報告されており、私たちの研究グループでは、社会的促進に注目して自閉症スペクトラム障害の病態解明を目指している。これまでに、通常の飼育ケージをステンレス製のセパレーターにより2区分して、その一方に回転カゴを設置した特殊飼育ケージを作製した。回転カゴには磁石を取り付け、磁器センサーにより回転数を自動計測するシステムを開発した。高い社会性を示すC57BL/6Jマウスは、

観察マウスの存在により自発運動量が有意に増加する一方で、社会性の低いBALB/cCrSlc マウスにおける自発運動量は観察マウスの存在に影響を受けないことを報告した[Yoshizaki *et al*, 2021]。今年度、社会的促進における他者知覚のメカニズムを解明するために『視覚』の役割について検証した。『視覚』情報の提示方法として観察マウスの代わりに鏡を設置し、自発運動量に及ぼす影響について検証した。その結果、C57BL/6J 雄マウスは自己鏡像による自発運動量の変化を示さない一方で、C57BL/6J 雌マウスは自己鏡像により一過的に自発運動量の増加を示すことを見出した。さらに、自発運動量の日内変動について検証したところ、明期よりも暗期における自発運動量が顕著に増加していることが確認された。以上より、自己鏡像による『視覚』情報の提示は一過的に社会的促進を誘発することが示唆された。

自閉症を含む家系のゲノム解析

時田義人、足立潤哉¹

本年度も継続して発達障害の発症に関与する原因遺伝子群を明らかにする目的で、自閉症や知的障害の患者、およびその家族のゲノム DNA を用いたエクソーム解析を行った。ゲノム解析の結果、発症原因となる可能性のある複数の遺伝子を遺伝的要因の候補としてみいだした。うつ病を罹患している母親と 2 名の自閉症児を含む家系から、概日リズムに関連する遺伝子の一つにアミノ酸置換を生じる新奇的な塩基置換をみいだした。また、注意欠陥多動症 (ADHD) の患者から細胞接着因子であるプロトカドヘリンの細胞外領域をコードするエクソンに停止コドンを生じる新奇的な塩基置換をみいだした。

概日リズム遺伝子は複数存在するが、多くの概日リズム遺伝子は自閉症との発症に関連することが既に報告されている。今回変異を見いだした概日リズム遺伝子は、うつ病の発症に関与することが報告されているが、自閉症の発症に関する報告は無い。また、カドヘリンファミリーに属するカドヘリン 8 やカドヘリン 13、カドヘリン 15、プロトカドヘリン 10 等の遺伝子変異は自閉症や知的障害、ADHD の発症に関与することが報告されている。しかし、今回見いだしたプロトカドヘリンに関しては報告がない。みいだした遺伝子と疾患との関連を明らかにするため、他の症例のゲノム解析を進めたい。

¹愛知学院大学・歯

研究業績

原著論文

- Iida M, Tazaki A¹, Yajima I¹, Ohgami N¹, Taguchi N^{2,3}, Goto Y², Kumasaka MY¹, Prévost-Blondel A⁴, Kono M¹, Akiyama M¹, Takahashi M¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Chubu Univ, ³Hoyu Co Ltd, ⁴Université de Paris): Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET. *Aging Cell* 19: e13273, 2020.
- Murashima-Suginami A¹, Kiso H¹, Tokita Y, Mihara E², Nambu Y³, Uozumi R¹, Tabata Y¹, Bessho K¹, Takagi J², Sugai M³, Takahashi K¹. (¹Kyoto Univ, ²Osaka Univ, ³Fukui Univ): Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling. *Science Advances*. 7: eabf1798, 2021.
- Nakamichi E¹, Sakakura H¹, Mii S¹, Yamamoto N¹, Hibi H¹, Asai M, Takahashi M¹ (¹Nagoya Univ): Detection of serum/salivary exosomal Alix in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases* 27: 439-447, 2021.
- Ohgami N^{1,2}, Iizuka A³, Hirai H³, Yajima I¹, Iida M, Shimada A⁴, Tsuzuki T⁵, Jijiwa M¹, Asai N⁶, Takahashi M¹, Kato M¹ (¹Nagoya Univ, ²Chubu Univ, ³Gunma Univ, ⁴Kyorin Univ, ⁵Aichi Med Univ Hosp, ⁶Fujita Health Univ): Loss-of-function mutation of c-Ret causes cerebellar hypoplasia in mice with Hirschsprung disease and Down's syndrome. *J Biol Chem* 296: 100389, 2021.
- Takagi T, Higashi Y, Asai M, Ishii S¹ (¹RIKEN): Introduction of a *de novo* Creb-binding protein gene mutation in sperm to produce a Rubinstein-Taybi syndrome model using inbred C57BL/6 mice. *Brain Res* 1749: 147140, 2020.
- Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Impaired social facilitation on voluntary exercise of BALB/cCrSlc mice, a proposed as an autism spectrum disorder model. *Neurosci Res* 163: 63-67, 2021.
- Yoshizaki K, Kimura R^{1,2}, Kobayashi H^{3,4,5}, Oki S², Kikkawa T¹, Lingling M¹, Koike K^{1,6}, Mochizuki K¹, Inada H¹, Matsui Y^{1,5}, Kono T^{6,7}, Osumi N^{1,5} (¹Tohoku Univ, ²Kyoto Univ, ³NODAI Genome Res, ⁴Nara Med Univ, ⁵AMED-CREST, ⁶Saarland Univ Med, ⁷Tokyo

Univ Agri): Paternal age affects offspring via an epigenetic mechanism involving REST/NRSF. *EMBO Rep* 22: e51524, 2021.

Yoshizaki K, Asai M, Hara T¹ (Waseda Univ): High-fat diet enhances working memory in the Y-maze test in male C57BL/6J mice with less anxiety in the elevated plus maze test. *Nutrients*, 12: 2036, 2020.

吉崎嘉一, 矢野敏史¹, 諸富勝成², 久保田拓海², 原太一¹ (¹早稲田大, ²(株)天真堂): 酵母発酵こんにゃくのマウスの受精と初期胚発生に及ぼす影響の検討. *薬理と治療*, 48: 1145-1150, 2020.

学会発表

吉崎嘉一, 浅井真人, 原太一¹ (早稲田大): 不安様行動を示さないC57BL/6Jマウスは高脂肪食による記憶学習効果が高まる. 第74回日本栄養・食糧学会 (Web開催) 2020. 5. 16.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 水谷友香, 吉崎嘉一, 高木 豪, 時田義人, 浅井直也¹, 高橋雅英¹ (¹名古屋大): Combination of generalized tonic-clonic seizure model mice and an automated side-view video-based seizure recognition system 第43回日本神経科学大会 (Neuro2020) (Web開催) 2020. 7. 29.

Iida M, Tanaka M, Mizutani Y, Yoshizaki K, Tokita Y, Asai M¹, Takahashi M¹, Asai M (¹Nagoya Univ): Temporal pathological analyses of Girdin/ccdc88a KO mice in which MTLA develops. 第43回日本神経科学大会 (Neuro2020) (Web開催) 2020. 7. 29.

Tanaka M, Sokabe M¹, Asai M (¹Nagoya Univ): The progesterone receptor agonist nestorone exerts long-term neuroprotection against permanent focal cerebral ischemia in male rats. 第43回日本神経科学大会 (Neuro2020) (Web開催) 2020. 7. 29.

Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A: Impact of primary sensory information on social facilitation of C57BL/6J mice. 第43回日本神経科学大会 (Neuro2020) (Web開催) 2020. 7. 29.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 水谷友香, 吉崎嘉一, 高木豪, 時田義人, 浅井直也¹, 高橋雅英¹ (¹名古屋大): 全般化強直間代発作モデルマウスと側面撮影動画ベースの自動発作認識システムの組み合わせ 第2回CIBoGリトリート (大府) 2021. 2. 6.

中西圭子, 東恭平¹, 戸井田敏彦², 浅井真人 (¹東京理科大, ²千葉大): ラット臍帯血幹細胞におけるコンドロイチン硫酸糖鎖解析. 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会合同大会 (Web開催) 2021. 3. 28-30.

その他の研究活動

学術集会主催

吉崎嘉一: 第2回 藤田医大疾患モデル科学研究会 (中止)
庶務幹事

学術雑誌委員など

吉崎嘉一: 「Frontiers in Behavioral Neuroscience」誌
Editorial Reviewer

教育活動

時田義人: 愛知学院大学歯学部非常勤講師

2020. 4. 1. ~2021. 3. 31.

吉崎嘉一: 仙台白百合女子大学健康栄養学科非常勤講師

2020. 4. 1. ~2020. 9. 30.

4. 分子病態学部

研究の概況

永田浩一

分子病態研究部では、知的障害(ID)、自閉性疾患(ASD)および乳幼児てんかんなどの発達障害の病態形成メカニズムを分子から個体レベルで包括的に解明する研究を行っている。本年度も引き続いて、“発達障害の病因・病態分子解析バッテリー”を駆使したin vivoとin vitro解析を遂行した。具体的には、マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法や新生仔マウス脳遺伝子導入法を用いて研究対象遺伝子の発現を抑制・促進し、大脳皮質発生期の神経細胞移動、軸索伸長、樹状突起網形成、細胞周期、海馬歯状回顆粒細胞の形態形成をex vivoで観察すると共に、初代培養海馬神経細胞を用いたシナプス形態、生化学・分子細胞生物学的解析を行った。神経細胞の局在・形態異常が観察された場合には、ライブイメージ観察で詳細に解析し、さらに、行動解析や電気生理学的解析も行った。私共の強みは、分子からマウス個体まで、一連の実験を包括的に完結できる点にある。本年度は、この解析バッテリーに加えて、遺伝子改変マウスの作出や電気生理学実験手法の導入などを行なって研究手法を拡げ、遺伝子異常に基づく発達障害の病態解析を遂行することで臨床との連携を推進した。

発達障害の多くは染色体や遺伝子の異常が原因となっており、ASDやIDおよび乳幼児てんかんに関連する遺伝子の多くは、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。本年度も私共は、小児神経・発達障害の臨床への積極的な貢献を目指して、当センター中央病院、ヘブライ大学、大阪母子医療センター、自治医科大学などとの共同研究を推進した。これらの機関から提供された遺伝子解析情報を基に、種々の病態関連遺伝子の分子機能解析を遂行した。本年度の成果としては、ASDやIDを含む発達障害の責任遺伝子として知られるPOGZ、PLEKHG2およびGilの分子細胞生物学的解析に関して得られた知見を原著論文として発表した。一方、慶應義塾大学で見出された武内・小崎症候群の責任遺伝子CDC42の変異による病態形成メカニズムを解明し論文発表を行った。

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。ヒトの脳発生過程では莫大な数の神経細胞が産生され、ヒトの高度な精神活動の基礎を形成する。これまでの解析で、ヒトが巨大脳を獲得した鍵分子の候補を同定したが、本年度はその小頭症との関連を解析した。また、アストロサイトの発生異常と発達障害発症との関連を探索した。アストロサイトは脳発達期においてシナプス形成に関与し、高次機能獲得に必須の役割を果たす。しかし、その発生機構はほとんど不明であった。これまで私共はアストロサイト前駆細胞が血管に沿って移動すること

をスライス培養で観察してきた。本年度はこの現象が実際に脳内で起きていることを生理学研究所との共同研究で確かめた。新生児脳虚血は発達障害発症リスクを増加させることが知られる。私共はそのモデルマウスにおいてアストロサイトの発生異常が生じることを観察しており、発達障害との関連を引き続き解析した。

今年度は新規採用として、西條拓真博士が研究員として、西川将司博士がリサーチレジデントとして4月に採用された。

今年度は日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究B 1件、基盤研究C 3件、若手研究B 2件、スタート支援 1件、基盤研究S(分担) 1件)、医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業 1件、および民間より2件の助成を受けた。本年度の成果は、国際学術誌に5報の論文として発表された。国内外の招待講演や学会発表も10回を数えた。

マウス脳における発達障害責任遺伝子産物MED13Lの発現解析

浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

メディエーター複合体は、転写コアクチベーターとして機能する多タンパク質複合体で、DNA転写因子、RNAポリメラーゼ II と結合して転写開始複合体を形成し、転写を制御することで遺伝子発現を調節している。MED13L (Mediator Complex Subunit 13 like) はメディエーター複合体構成因子の1つであり、近年遺伝学的解析により知的障害、自閉スペクトラム症の発症に関わる極めて重要な分子として認識されている。しかしながら発達期の脳神経組織におけるMED13Lの発現や分布については殆ど知られていない。そこで本研究ではMED13Lに対する特異抗体を作成し、発達期マウス組織での発現プロファイル解析を行なった。MED13L抗体を用いたウエスタンブロットにより、核および細胞質画分に異なる分子量のバンドが検出された。Mycタグを付加したMED13LをNeuro2A(マウス神経芽細胞腫)で過剰発現し、Myc抗体で染色したところ、核、細胞体、神経突起で発現が確認された。またNeuro2AをMED13L抗体で免疫染色したところ、内在性タンパク質は過剰発現したMED13Lと同様の局在を示した。成獣マウスの各組織別のウエスタンブロットでは、大脳、海馬、小脳、肝臓で高発現していることが確認された。マウス脳切片を免疫組織染色した結果、胎生14日、生後30日の大脳皮質では脳全体で発現が見られ、核、細胞質共に染色された。海馬では細胞質、小脳ではプルキンエ細胞の核、細胞体が染色され、顆粒層、分子層でも同様の発現が観察された。また脳梁、小脳分子層など繊維層は発現が低い傾向が見られた。MED13Lは胎生期から生後発達期のいずれの段階でも脳神経系で広く発現していることから脳機能の発達、維持に関与している可能性が示唆された。

発達障害責任遺伝子 MED13L の大脳皮質神経細胞分化における機能解析 浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

メディエーター複合体は転写制御因子として種々の遺伝子の発現を調節しており、MED13L (Mediator Complex Subunit 13 like) はその構成因子の1つである。近年の遺伝学的解析により、知的障害や自閉スペクトラム症の発症に関わる極めて重要な分子であることが判明している。しかし、MED13L の遺伝子変異がもたらす知的障害や自閉スペクトラム症の病態メカニズムはもとより、大脳発達における生理機能も全く不明である。そこで我々は、MED13L の大脳皮質形成における機能解明に着手した。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて大脳皮質 II/III 層の神経細胞の MED13L を発現抑制したところ、神経細胞移動に異常は見られなかったが、生後 7 日目の時点で樹状突起の発達が著しく抑制された。この障害は生後 60 日の成熟ニューロンでも観察された。また、当センター中央病院で見出された患者由来の変異体 (p. T2162M) を過剰発現したが、樹状突起形成障害は見られなかったことから、この変異体は樹状突起形成においてドミナントネガティブ機能は有せず、機能喪失型であると考えられた。p. T2162M 変異に比較して臨床症状が重篤である変異 (p. P866L, p. S2163L) が知られている。現在、これら 2 種類の変異体の作成も行っており、比較解析を遂行中である。

小頭症原因遺伝子 CEP152 の脳発生における機能解明 浜田奈々子、岩本郁子、水野誠司¹、永田浩一

CEP152 は中心体結合タンパク質であり、中心体の複製に必須の役割を担う。また、遺伝性小頭症および Seckel 症候群 (矮小発育症) の責任遺伝子としてよく知られており、常染色体劣性遺伝にて発症する。当中央病院では小頭症患者の全エクソーム解析により、CEP152 の新規の機能喪失型変異を見出した。CEP152 の中心体複製機構については知見が集積しているが、遺伝子異常が引き起こす小頭症の病態メカニズムは殆ど不明である。そこで我々は、CEP152 の脳発生における機能解明に着手した。

iGONAD 法 (improved-Genome editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) を用いてノックアウトマウスを作成した。ホモマウスは胎生致死であったが、患者の変異を模倣したところ体の小さいマウスが得られた。この変異マウスは出生時に既に体が小さく、同様に脳も小さかった。組織学的解析により、変異マウスでは有糸分裂期の中心体の数が野生型と比較して有意に減少していた。また成獣でも体重、脳重量共に野生型と比較して小さかった。マクロレベルの観察では、

中枢神経系は全体がバランス良く小さくなっており、特徴的な表現型として小脳の低形成が観察された。これらの表現型は CEP152 変異による Seckel 症候群患者の表現型と類似している。今後、形態学および電気生理学的解析により、更なる病態メカニズムの解明を目指す。

¹中央病院

ヒト特有の神経細胞産生様式と Jag1 遺伝子との関連 田畑秀典、八谷剛史¹、榊原康文¹、下田耕治²、林周宏¹、永田浩一、仲嶋一範²

ヒトは進化過程において巨大な脳を獲得し、高度な精神活動を可能にした。大脳皮質を構成する神経細胞は脳室に面する脳室帯、もしくはそれに隣接した脳室下帯から産生される。ヒトを含めた霊長類の発生過程においては特に脳室下帯が著しく発達し、神経細胞の圧倒的な産生を可能にしている。これまでに我々は脳室下帯発達に関わる遺伝子として Jag1 を同定している。Jag1 の発現様式は種間で大きく異なり、マウスではまばらに弱く、霊長類では密に強く発現する。我々はその責任配列として、第 1 イントロン始めから第 2 イントロンの最初の約 800bp に渡る領域を同定した。この領域はマウスに比べて霊長類で高度に GC リッチになっており、全体として大きな CpG アイランドを形成していた。本年度はこの CpG アイランド内の配列に注目し、ヒトとマウスで結合する転写因子の違いを生物情報学的に探索した (慶應大との共同研究)。その中の一つとして CT 遺伝子 (仮名) が同定された。この転写因子の結合モチーフはマウスでは CpG アイランド内に 1 つだけだが、ヒトでは 3 カ所見つかる。CT 遺伝子のハプロ不全は知的障害を伴う小頭症を発症し、さらに患者血清の RNAseq により Jag1 遺伝子の有意な減少が観察されていることから、その直接の上流因子として CT が重要な候補と考えられた。そこで、CT 遺伝子のノックダウンベクターを子宮内電気穿孔法によりマウス胎仔脳に導入し、ヒト Jag1 転写調節領域の転写活性への影響を解析した結果、有意に低下することが観察された。以上の結果から、CT-Jag1 カスケードがヒト脳巨大化に関与し、その障害により小頭症を発症する可能性が示唆された。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

アストロサイト前駆細胞の移動様式とその攪乱因子 田畑秀典、佐々木恵¹、揚妻正和²、稲熊裕、伊東秀紀、林周宏¹、竹林浩秀³、依馬正次⁴、池の中裕²、永田浩一、仲嶋一範¹

アストロサイトはシナプス伝達の調節やシナプス形

成過程に関わり、高次脳機能の発達と維持に不可欠な細胞である。その発生機構の解明は、神経発達障害を理解する上で重要であるが、その詳細は不明な点が多い。我々は脳皮質発生過程において、アストロサイト前駆細胞が、移動方向を頻繁に変えながら速く移動する不軌道性移動と、血管を足場とした移動をスイッチしながら皮質板に侵入し配置することを観察した。本年度は、(1)スライス培養で見られたアストロサイト前駆細胞の移動様式が生体内で存在することを証明するため、生理学研究所との共同研究で、生きたマウス胎仔脳に対する2光子レーザー顕微鏡観察を行い、血管ガイド移動と血管間を飛び移る移動(不軌道性移動を示唆)の観察に成功した。(2)血管ガイド移動の分子機構を探る目的でsingle cell RNAseqによるアストロサイト前駆細胞と移動過程神経細胞との発現比較を行い、前者で高発現する誘引性シグナル分子を解析したところ、Cxcr4/7とCxcl12が再同定された(慶應大との共同研究)。また造血幹細胞やTリンパ球の誘引シグナルとのアナロジーから、その下流でインテグリンの活性化が考えられた。そこでCxcr4の強制発現による血管への結合増強活性に対するインテグリンのノックダウン実験等を実施し、これを実証した。(3)上記アストロサイトの発生機序に関し、発達障害との関連を探索している。新生児低酸素虚血性脳症は神経発達障害のリスクを高めることが知られるが、そのモデルマウスにおいて、昨年度までにアストロサイトの血管ガイド移動障害と最終配置部位の異常を認めた。本年度はこのマウスにおいて樹状突起スパインの低形成が観察された。

¹慶應大、²生理研、³新潟大、⁴滋賀医大

神経発達障害関連 Rac1 変異体の解析

伊東秀記、西川将司、森下理香、永田浩一

Rhoファミリー低分子量Gタンパク質は、不活性型のGDP結合型から活性化型のGTP結合型へ転換し、標的分子を介して細胞内シグナルを伝達する。神経細胞においては突起伸長やスパイン形成を制御することが知られている。これまで数種類のRho情報伝達系の活性化調節因子が、X連鎖知的障害の原因候補分子として同定されてきた。一方、RhoファミリーGタンパク質と神経発達障害との直接的な関連は不明であったが、近年の分子遺伝学的解析により、神経発達障害患者においてRac1、Rac3およびCdc42の分子異常が見出された。これらのうち、Rac1に関しては、7種類の変異(p.C18Y、p.N39S、p.P73L、p.Y64D、p.C157Y、p.V51M、p.V51L)が報告されているが、分子機能への影響はほとんど解析がなされておらず、病態への関与も不明である。そこで今年度は、これらのRac1変異体の解析をおこなった。培養細胞にRac1変異体を一過性に発現させ、生

学的に性状を解析したところ、p.C18Y、p.C157Yおよびp.Y64Dは、活性化型であることがわかった。初代培養マウス海馬神経細胞にRac1変異体を発現させたところ、p.C18Y、p.C157Yおよびp.Y64Dは、円形の細胞を増加させ突起伸長を阻害した。これらのことから、神経発達障害と関連する一部の変異は、Rac1の機能を変化させると考えられた。

オートファジー関連分子 WDR45 の脳皮質形成における機能解明

野田万理子、伊東秀記、永田浩一

WDR45はオートファジーに必須の分子のひとつである。WDR45遺伝子の変異が脳内鉄沈着を伴う神経変性疾患の一つであるbeta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN)患者で報告されている。BPANは早期小児期からの非進行性の知的障害と成人期になり急速に進行する神経変性症状(認知症など)を呈する疾患である。BPAN患者由来のリンパ芽球では、WDR45タンパク質の発現が著しく減少し、オートファジー機能の低下が報告されている。一方で、中枢神経特異的Wdr45欠損マウス神経細胞では、明確な神経変性は認められておらず、さらにこれまで発達期におけるWdr45の発現・機能解析は全く行われてこなかった。

そこで本研究では、脳発達期におけるWdr45の役割を明らかにすることを目的とした。マウス脳においてWdr45は発生の初期段階から一定量発現しており、成体では脳皮質から単離した神経終末(プレ・ポスト側双方)にも存在することが明らかとなった。次に、子宮内胎仔電気穿孔法を用い、RNAiによるWdr45発現抑制抑制を行なったところ、脳皮質興奮性神経細胞の配置はほぼ正常だったが、成熟神経細胞形態に異常が見られた。さらに詳細な成熟神経細胞形態解析を行ったところ、樹状突起(basal, apical側双方)形成およびスパイン形成・成熟がWdr45発現抑制により顕著に阻害されていた。従って、Wdr45は皮質興奮性神経細胞の成熟に重要な役割を持ち、知的障害の発症に関与する可能性が示された。

発達期脳におけるがん抑制遺伝子 FHIT の機能解明

野田万理子、伊東秀記、永田浩一

FHIT (fragile histidine triad) 遺伝子は、がん抑制遺伝子として知られており、染色体脆弱部位の一つであるFRA3Bに位置している。自閉性スペクトラム障害(ASD)の患者複数例からFHIT領域の欠失を伴うde novo コピー数多型(copy number variation: CNV)が報

告されている。しかし、これまでに大脳発達期における FHIT の発現・機能解析は全く行われてこなかった。

そこで本研究では、マウス脳組織における Fhit の発現解析と脳発達過程での役割を明らかにすることを目的とした。まずウェスタンブロットティングにより、発達段階のマウス大脳皮質での発現解析を行ったところ、Fhit タンパク質は胎生期に強く発現しており、生後その発現が減弱することが明らかとなった。生後 30 日目の脳組織切片の免疫染色の結果、大脳皮質、海馬および小脳のニューロピルへの発現が確認された。したがって、Fhit の発現抑制は胎生期の神経細胞移動や神経突起発達、生後の神経細胞成熟過程に影響する可能性がある。そこで、子宮内胎児電気穿孔法により、Fhit 発現を抑制したところ、神経細胞移動には大きな影響を及ぼさなかったが、神経細胞成熟過程（神経突起伸長やスパイン形成）に影響することが明らかとなった。今後は、レスキュー実験、各発達段階の脳組織の免疫染色による発現分布解析、培養神経細胞での発現解析、生後神経細胞形態解析を行い、FHIT の発現減少と ASD の病態との関連を示していきたい。

自閉スペクトラム症責任遺伝子 DEAF1 の機能解析 西條琢真、浜田奈々子、永田浩一

DEAF1 は中枢神経系に高発現している転写制御因子であり、転写の活性化および抑制のどちらにも関与している。自閉スペクトラム症の患者において DEAF1 遺伝子の変異が報告されているが、これらの患者には知的障害の症状も見られる。しかしながら、この転写制御因子の機能不全がどのような分子メカニズムによって疾患を引き起こすかは不明である。そこで本研究では、DEAF1 遺伝子が 大脳皮質発生に果たす機能、およびその遺伝子異常の分子病態メカニズムの解析を試みた。具体的には、妊娠 14 日目のマウス胎仔脳に子宮内胎仔脳遺伝子導入法（電気穿孔法）を用いて標的遺伝子の発現抑制ベクターを導入し、発達障害の病態を模倣したモデルマウスを作製して解析を行った。その結果、DEAF1 遺伝子の発現抑制が、①大脳皮質発達期の興奮性神経細胞の移動には影響しないこと、②大脳皮質 II/III 層の興奮性神経細胞で樹状突起の発達が未熟になること、③II/III 層の興奮性神経細胞の発火頻度が低下すること、④II/III 層の興奮性神経細胞への興奮性伝達が低下していること、を明らかにした。以上の結果から、DEAF1 の機能不全は大脳皮質 II/III 層の興奮性神経細胞の樹状突起の発達を阻害し、興奮性神経細胞の興奮性が低下することで神経伝達に影響を与えていると考えられる。

知的障害責任分子 RAC3 の大脳発達における生理機能と分子病態機構の解明

西川将司、伊東秀記、田畑秀典、永田浩一

RAC3 は、細胞形態・運動制御を司る RHO ファミリー低分子量 G 蛋白質の中で、脳に高発現するサブタイプとして報告されている。最近、11 種類の RAC3 遺伝子変異が知的障害 (ID) を伴う大脳奇形の原因となることが報告され、RAC3 は胎児期の脳構造形成・発達に必須の役割を果たすことが確実視される。しかしながら、RAC3 が中枢神経発達で果たす役割は不明で、それ故に RAC3 変異の病態発症メカニズムも未解明である。そこで、我々は大脳発達における RAC3 変異の分子病態解析を進めている。各種 RAC3 変異体を発現させた初代培養海馬神経細胞では、顕著な神経突起伸長抑制、および、葉状仮足形成が観察された。また、一連の生化学実験の結果、11 種類の RAC3 変異体は全て活性型であることがわかった。一方、マウス子宮内胎仔脳電気穿孔法により RAC3 変異体を発現させた大脳皮質神経細胞は、顕著な移動障害を示した。さらに、RAC3 エフェクターの一つである PAK1 の細胞内シグナルを阻害すると、大脳皮質神経細胞の移動障害が改善した。これらのことから、新生仔期マウス脳の神経細胞移動において RAC3→PAK1 シグナルが重要な役割を果たしていること、その制御破綻が神経発達障害を引き起こすことが示唆された。以上の結果は、RAC3 変異による ID 等の病態発症メカニズムの解明、それに続く新規治療法開発の基盤的知見になると期待される。

研究業績

原著論文

Fukabori R¹, Iguchi Y¹, Kato S¹, Takahashi K¹, Eifuku S¹, Tsuji S¹, Hazama A¹, Uchigashima M², Watanabe M², Mizuma H³, Cui Y³, Onoe H⁴, Hikishima K⁵, Yasoshima Y⁶, Osanai M⁷, Inagaki R⁷, Fukunaga K⁷, Nishijo T, Momiyama T⁸, Benton R⁹, Kobayashi K¹ (¹Fukushima Med Univ Sch Med, ²Hokkaido Univ, ³RIKEN, ⁴Kyoto Univ, ⁵National Inst of Adv Indust Sci Tech, ⁶Osaka Univ, ⁷Tohoku Univ, ⁸Jikei Univ Sch Med, ⁹Univ of Lausanne): Enhanced retrieval of taste associative memory by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons. *J Neurosci* 40: 8367-8385, 2020.

Hamada N, Ito H, Shibukawa Y¹, Morishita R, Iwamoto I, Okamoto N¹, Nagata KI (¹Osaka Women's and Children's Hosp): Neuropathophysiological

significance of the c.1449T>C/p. (Tyr64Cys) mutation in the CDC42 gene responsible for Takenouchi-Kosaki syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 529: 1033-1037, 2020.

Hayase Y¹, Amano S², Hashizume K¹, Tominaga T³, Miyamoto H⁴, Kanno Y¹, Ueno-Inoue Y¹, Inoue T¹, Yamada M², Ogata S¹, Balan S⁵, Hayashi K¹, Miura Y¹, Tokudome K⁶, Ohno Y⁶, Nishijo T, Momiyama T⁷, Yanagawa Y⁸, Takizawa A², Mashimo T^{2,4}, Serikawa T², Sekine A⁹, Nakagawa E¹, Takeshita E¹, Yoshikawa T⁵, Waga C¹, Inoue K¹, Goto Y¹, Nabeshima Y¹⁰, Ihara N¹, Yamakawa K¹¹, Taya S¹, Hoshino M¹ (¹National Cent Neurol Psychiatry, ²Kyoto Univ, ³Tokushima Bunri Univ, ⁴Univ Tokyo, ⁵RIKEN, ⁶Osaka Univ, ⁷Jikei Univ, ⁸Gunma Univ, ⁹Chiba Univ, ¹⁰Found Biomed Res Innov, ¹¹Nagoya City Univ): Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun* 8: 206, 2020.

Ito H, Morishita R, Noda M, Iwamoto I, Nagata KI: Biochemical and morphological characterization of SEPT1 in mouse brain. *Med Mol Morphol* 53: 221-228, 2020.

Suliman-Lavie R¹, Title B¹, Cohen Y¹, Hamada N, Tal M¹, Tal N¹, Monderer-Rothkoff G¹, Gudmundsdottir B², Gudmundsson K^{3,4}, Keller J^{3,4}, Huang G-J⁵, Nagata KI, Yarom Y¹, Shifman S¹ (¹Hebrew Univ of Jerusalem, ²National Inst Hlth, ³National Cancer Inst Frederick, ⁴Leidos Biomed Res Inc, ⁵Chang Gung Univ): Pogz deficiency leads to transcription dysregulation and impaired cerebellar activity underlying autism-like behavior in mice. *Nat Commun* 11: 5836, 2020.

学会発表

浜田奈々子, 永田浩一: Role of a heterotrimeric G-protein, G α il, regulates neurogenesis, migration and development in cortical excitatory neurons. 第43回日本神経科学大会 (Web開催) 2020. 7. 29. - 8. 1.

永田浩一, 浜田奈々子, 岩本郁子, 河村則子: 三量体Gタンパク質 GNAI1 の発達障害における病態意義. 第123回日本小児科学会学術集会 (Web開催) 2020. 8. 21-23, 10. 21-11. 20.

浜田奈々子, 永田浩一: Role of a heterotrimeric G-protein, Gil, in the corticogenesis. 第63

回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2020. 9. 12.

野田万理子, 岩本郁子, 田畑秀典, 伊東秀記, 永田浩一: Role of WDR45, the autophagy-related gene, in the development of mouse cerebral cortex. 第63回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2020. 9. 12.

田畑秀典, 八谷剛史^{1,2}, 下田耕治², 林 周宏², 永田浩一, 榎原康文², 仲嶋一範² (岩手医大・メガバンク、²慶應大): ヒト巨大脳獲得への関与が示唆される遺伝子とその転写調節領域の進化. 第43回日本分子生物学会年会 (Web開催) 2020. 12. 2.

伊東秀記, 森下理香, 野田万理子, 永田浩一: X連鎖知的障害関連分子 CNK2 の性状機能解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (誌上发表) 2020. 12. 3.

永田浩一, 西川将司, 伊東秀記, 野田万理子, 浜田奈々子, 田畑秀典: 発達障害責任遺伝子 PLEKHG2 の神経組織における発現解析. 日本臨床分子形態学会学術集会 (誌上发表) 2020. 12. 3.-12. 4.

浜田奈々子, 永田浩一: 三量体Gタンパク質 Gil の神経発達における形態学的機能解析. 第52回日本臨床分子形態学会学術集会 (誌上发表) 2020. 12. 3-12. 4.

浜田奈々子, 永田浩一: 発達障害関連遺伝子 GNAI1 の神経発達における機能解明. 第43回日本小児遺伝学会学術集会 (Web開催) 2021. 1. 8.

講演など

田畑秀典: アストロサイト前駆細胞の移動過程と血管との相互作用. 第63回日本神経化学学会大会 (Web開催) 2020. 9. 12.

教育活動

永田浩一: 神経生化学 (名古屋大学大学院医学研究科) 2020. 4. 1. ~2021. 3. 31.

5. 障害システム研究部

研究の概況

乾 幸二

障害システム研究部は、木田、伊東、小林、ボルギルの4人からなる高次脳研究室と、長谷川と清野の教育・福祉研究室の二室で構成されています。

高次脳機能研究室では、引き続き介在細胞機能の非侵襲的計測に取り組んでいます。聴覚誘発脳電位を用いた計測の健常人データが集まり、高い再現性が確認されました。発達障害やてんかんの患者さんの計測を開始しました。より低次の、安定した瞬目反射を用いたパラダイムもほぼ確立しました。反射の早期R1成分を指標にして筋音図で計測を行い、抑制機能を評価するものです。また、昨年度より様々な疾患の脳病態生理評価法の1つとして、脳ネットワーク解析に着手しています。解析システムの構築ならびに注意課題遂行中の脳活動の実データ解析を行い、脳ネットワーク特性の多次元動態の可視化に成功しました。感覚運動統合や多感覚統合を司る脳機能の非侵襲的計測にも取り組んでいます。筋電図・筋音図を用いた研究では、引き続き嚥下機能の計測・評価方法に関する研究に取り組んでいます。誤嚥性肺炎は重度の身体障害をもつ方々の重要な問題の一つであり、嚥下機能の評価はその予防に繋がると考えています。全国重症心身障害児(者)施設およびその入所児(者)の実態調査も継続して行っています。乳幼児の視覚発達に関する心理学実験を開始しました。現在、生後1年未満の乳児を対象に、顔や身体からの他者認知の発達過程の解明を主眼に置いて研究を行っています。実験は、モニタに映る画像を乳児に見てもらい画像に対する注視時間を計測する簡便なもので、心身発達にリスクを持つ乳児などにも応用していく予定です。

教育・福祉研究室は、障害のある人の地域生活に欠かすことのできない医療へのアクセシビリティ(利用しやすさ、アクセスのしやすさ)向上に向けた研究、発達に障害のある子どもの家族支援に関する研究、芸術分野への参画のあり方に関する研究に引き続き取り組みました。しかし、新型コロナウイルス感染拡大により、当センターでの医学臨床実習やグループ外来などに中止が相次ぎ研究参加者の獲得に困難が生じたり、あるいはデータ収集等のための関係機関訪問を自粛したりして、例年とは異なる制約の中での研究活動となりました。

なお、これらの研究は、名古屋大学、三重大学、愛知医科大学、岐阜大学、中部療護センター、自然科学

研究機構生理学研究所、早稲田大学、国立長寿医療研究センター、名古屋工業大学、中部大学、星城大学、大阪電気通信大学、朝日大学、あさひ病院、中央大学、日本女子大学、国際医療福祉大学、テキサス大学ダラス校、和歌山大学、社会福祉法人素王会アトリエ インカーブ、関西学院大学、中央病院および日本重症心身障害福祉協会と共同で行っています。また4人の客員研究員(三田、中村、幸、竹澤)を受け入れました。

本年度は、文部科学省科学研究費17件(代表10件、分担7件)および民間研究資金3件の研究助成を受けました。

NMDA受容体の機能計測

乾 幸二、杉山俊介¹、竹内伸行²、絹川友章³、谷口智哉³、西原真理²

グルタミン酸作動性神経細胞の機能不全が統合失調症の病態に関与する、という統合失調症のグルタミン酸仮説を始めとして、うつ病、強迫性障害、自閉症、てんかん、アルツハイマーなど、様々な疾患の病態にグルタミン酸伝達系の関与が推定されています。現在私達は、NMDA型グルタミン酸受容体の機能を計測する方法の確立に取り組んでいます。感覚刺激誘発脳活動など、一般的にヒト非侵襲的脳機能計測で観察される活動はAMPAの機能を反映すると考えられますが、NMDA受容体に関わる機能計測はありません。このような方法が確立すれば、これらの疾患の病態解明に一定の役割を果たすと期待されます。候補の一つが屈曲反射で、そのwind-upにNMDA受容体が関与することがわかっています。しかし屈曲反射の惹起には強い刺激が必要で、痛みを伴うのが欠点です。まず低侵襲でwind-upを観察できる方法の確立に取り組み、かなりの侵襲低減に成功しました。引き続きNMDA系に作用する薬物の効果を検討しています。大脳でのNMDA系については、40Hz聴覚定常反応とその活動によって抑制される振動活動に注目しています。臨床データも集まりつつあります。

¹岐阜大、²愛知医大、³名古屋大

脳磁図および脳波を用いた注意の神経ネットワークの検証 木田哲夫

多くの発達障害では、感覚情報処理に加えて、注意や認知制御などの高次脳機能が損なわれていることが知られていますが、その脳病態生理検査法は確立されていません。このような高次機能は様々な脳領域間の相互作用で成立するため脳をネットワークとして捉え

ることのできる方法論が必要です。そこで、高次脳機能のひとつである注意の神経機構を検証し、その知見に基づいて検査法を確立することを将来的な目標に据え、脳波信号や脳磁場信号の解析法への複雑ネットワーク解析（グラフ理論解析）の導入を進めています。昨年度はこの解析を行うための基盤システムを立ち上げました。本年度は、視覚性注意課題遂行中の脳活動データに対してネットワーク解析を行うための解析システムを構築し、実データの解析を行いました。その結果、ネットワークにおける局所分離度の指標であるクラスター係数、つながりの強さの指標である次数、ハブ度合いの指標である媒介中心性が時間、空間、周波数の各次元において動的に変化することがわかりました。

重症心身障害児（者）施設実態調査システムの運用状況および集計用プログラムの開発

伊東保志、三田勝己¹

日本重症心身障害福祉協会は、全国公法人立の重症心身障害児（者）施設の入所者の実態を把握することを目的として、「個人チェックリスト」（1978年度開始）に引き続き、2015年度からは「個人チェックリスト・新版」を用いて調査を行ってきた。また、同協会は、個人チェックリストとは別に「超重症児者・準超重症児者実態調査」も実施してきた。本年度は、同協会の実態調査委員会で昨年行われた検討結果を踏まえ、両調査を一体化・電子化した（リンク版、改め）「個人チェックリスト・新版第Ⅱ版」（以下、第Ⅱ版）の開発を行い、完成に至った。その後、各施設への配布を完了して、現在、データの回収作業を進めている。

また、本年度は、同協会の実態調査委員会での検討の結果、上記調査により蓄積されたデータベースの活用を目的とした集計・支援プログラムを開発することとなった。我々は、このプログラムにより、それぞれの施設内でも本データベースの有効活用が可能になると考えている。なお、プログラムで作成する集計表は、主に、施設入所児者の数的変動や質的傾向の変化を把握することを目的とするものとした。すなわち、年齢別入所児者数、入所児者の主要病因分類、重症度状況、入所経路、年間退所児者数、死亡時年齢分布、などの12種類の表であり、2022年4月からの利用を目標に開発を進める。

¹星城大・リハビリテーション

持続運動中の筋電図と筋音図の定常性と1/fゆらぎ 伊東保志

嚥下機能を含め日常生活活動に関わる身体運動機能、特に筋の機能を評価することは、状態やリハビリテーションの効果を知るうえで重要である。我々は、その筋機能を筋電図および筋音図を用いて分析・評価することを行っている。

本年度は、両信号に含まれる非定常なノイズ成分である1/fゆらぎの除去を試みた。対象は、20歳代の男性5名とした。実験では、座位肘関節90°屈曲位で“一定強度（最大随意筋力の20%）の力を保持し続ける”という指示の下で行った等尺性持続運動中の上腕二頭筋の筋電図と筋音図を記録した。両信号の成分の分離・除去法には、粗視化スペクトル（Coarse Graining Spectral Analysis; CGSA）法を採用した。その結果、記録された筋電図と筋音図のそれぞれ約60%が1/fゆらぎに関連する成分であることが明らかになった。さらに、これを取り除くことにより、両信号ともに、それぞれの発生機序から建てられたモデルと一致する特徴が鮮明化され、1/fゆらぎ成分を除去することの有効性が示唆された。

実験心理学的手法を用いた発達研究—乳児および児童を対象として

小林 恵

令和2年度は、実験心理学的手法を用いた乳児および児童を対象とした発達研究を行った。社会的コミュニケーションや運動能力の基盤となる知覚・認知機能の発達過程の解明を目的とし、顔などの視覚刺激に対する乳児および児童の反応を注視行動や脳活動から検討するものである。乳児を対象とした研究では、研究所内プレイルームに小児視覚実験ブースを作成し、市内または当センター内で参加者を募集し、令和2年度より本格的に実験を開始した。主に以下2つの研究の進捗を報告する。

1) 乳児が遠方から近づく人物を認識できるか検討するため、生後5~7ヶ月児に1名の人物が近づいてくる動画を学習させた後、学習した人物と新規の人物をモニタに対提示し、学習した人物を再認できるか調べた。その結果、対象の人物が近くにいる/遠くにいる場合でも、乳児が学習した人物を再認できることが示された。

2) 成人と同様に個人に特有の顔特徴（例えば、大きな目）を誇張すると既知人物に認識しやすくなるかを検討するため、生後6~9ヶ月児に母親顔と見知らぬ女

性の顔をモニタに対提示し、母親顔への選好を調べた。顔を操作しない場合には全ての月齢で有意な母親顔選好が見られたが、特徴を誇張した場合には生後9ヶ月児のみ母親顔選好が見られた。成人と同様の既知顔表情は生後9ヶ月ごろに発達すると考えられる。

上記のほか、発達障害などのリスクが高いとされる早産児を対象とした共同研究も開始している。

迷走刺激療法に伴う脳緩電位

バヤスガラン ポルギル、伊東保志、乾 幸二

令和2年度は、迷走神経刺激療法（VNS）による脳緩電位の信号源推定に関する研究と、瞬目反射のR1成分を用いた新しいペア刺激パラダイムに関する研究を行いました。前者について報告します。電極埋め込みによるVNSを実施中の24人のてんかん患者のルーチン脳波検査データを用いて解析を行いました。検査中に発生したVNS部分の脳波を切り出して加算し、得られた脳電位加算波形の信号源を求めたところ、両側第一次体性感覚野と島皮質、内側前頭前皮質に推定されました。VNSの臨床効果によって患者を反応群と無反応群に分けた場合、これらの部位の活動は反応群に有意に多く認められました。したがってこれらの活動の少なくとも一部は、VNSによる発作抑制に関連するものと考えられます。近年VNSはうつ病や不安障害などにも効果があると報告されていますが、これらの脳活動がその効果に関与している可能性も考えられます。

心身の発達に障害がある人を分け隔てなく診療する医師を育成する教育について

長谷川桜子

障害のある人に対する医療分野における社会的障壁の解消に向け、世界保健機関（WHO）は専門家教育に障害関連の情報を含めるよう推奨している。しかしどのような教育が効果的、効率的かに関する研究はまだまだ乏しい。これまで、心身の発達に障害がある人（障害児（者））を専門に診療する医療機関で1日間の臨床実習を受けた医学生を対象に、質問紙調査によって、実習後に将来に障害児（者）を分け隔てなく診療する意図（するつもり）や、行動統制感（できそう）が高まっていることを確認した。今年度は新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、従来の実習プログラムから、患者等と直接に接する機会である外来・病棟訪問や、患者およびその家族との面談を割愛して、指導医らによる講義と、録画された重症心身障害のある患者と家

族による講話の視聴のみの半日間のプログラムが実施されたので、このプログラムの有効性を検証した。参加した医学生19人を対象に、これまでの研究で用いてきたのと同じ質問紙で調査を実施し、実習前後の回答を比較した。結果からは、半日間のプログラムを受けた実習生でも、昨年度に1日間のプログラムを受けた実習生と同様に、実習後には将来に障害児（者）を分け隔てなく診療する意図や、行動統制感が高まったことが示唆された。しかし他の研究分野において、対面して体験談等を聞くことと、録画されたものを視聴するのでは、直後には聞き手の記憶に差がないが、長期的には違いが出現することを示した研究があり、さらなる検証が必要である。

障害者による芸術活動に対する社会的関心の変遷：読売新聞記事の調査から

清野智子、神谷 梢¹、宮崎康支²、長谷川桜子

2013年の「東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会（オリパラ）」招致決定後、障害者による芸術活動への国を挙げた手厚い支援体制が整えられ、関係者の間ではさながら「バブル期」到来のような盛り上がりを見せている。これを契機に社会の関心が高まれば、芸術活動を通じた障害者の社会参加を期待できる。

そこで本研究では、障害者による芸術活動を取り扱った新聞記事数が総記事数に占める割合の経年推移から、障害者による芸術活動に対する社会的関心の変遷を導き出した。新聞は、世論を反映し世論の形成に大きく影響を及ぼすメディアの一つであるため、特定のテーマを取り扱った記事数が総記事数に占める割合とそのテーマに対する社会的関心には相関性があると考えられる。

読売・朝日新聞オンライン記事データベースに収録された1990～2020年の朝夕刊を対象として、障害と芸術に関する検索語群により検出された全ての記事を抽出者3名が閲読し、本年度は読売新聞14年分の該当記事の抽出が完了した（本研究を開始した2018年からの累計では、読売新聞22年分の抽出が完了した）。

記事数の割合は、2000年頃に急激に増加した後、2012年まで緩やかに減少し、オリパラ開催に向け再び増加傾向にあることが明らかになった。近年飛躍的に充実する国の支援体制は、社会の関心拡大に影響を及ぼしていることが示唆されたが、芸術活動を通じた障害者の社会参加の安定を図るには、近年の支援を一過性の取り組みにしないことが重要である。

¹アトリエ インカープ、²関西学院大

研究業績

著書・総説

- 伊東保志, 渡壁 誠¹ (¹北海道教育大): 生体信号の定常性と1/fゆらぎ (特集「生体信号計測の精確さと危うさ～各界のエキスパートからの提言～」). *計測と制御* 60: 115-118, 2021.
- 乾 幸二, 柿木隆介¹ (¹生理研): 脳波・事象関連電位・脳磁図. 倉田二郎 (編著) *痛みのバイオマーカーとしての機能的脳画像診断法*. 真興交易, 29-40, 2020.
- 乾 幸二: 脳磁図による機能計測の注意点 (特集「生体信号計測の精確さと危うさ～各界のエキスパートからの提言～」). *計測と制御* 60: 136-139, 2021.
- Sugiyama S¹, Ohi K¹, Kuramitsu A¹, Takai K¹, Muto Y¹, Taniguchi T², Kinukawa T², Takeuchi N², Motomura E², Nishihara M², Shioiri T¹, Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): The auditory steady-state response: electrophysiological index for sensory processing dysfunction in psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 12: 644541, 2021.
- 木田哲夫: 「特別寄稿」脳磁場解析入門～基礎から最近の進歩まで～. *日本生体磁気学会誌* 33: 35-38, 2020.
- 小林 恵: 顔処理の発達と障害—近赤外分光法を用いた研究から—. *ベビーサイエンス* 20: 2-21, 2021.

原著論文

- Kobayashi M, Kakigi R¹, Kanazawa S², Yamaguchi M K³ (¹NIPS, ²Japan Women's Univ, ³Chuo Univ): Infants' recognition of their mothers' faces in facial drawings. *Dev Psychobiol* 62: 1011-1020, 2020.
- Sugiyama S¹, Kinukawa T², Takeuchi N², Nishihara M², Shioiri T¹, Inui K (¹Gifu Univ, ²Nagoya Univ, ³Aichi Med Univ): Assessment of haptic memory using somatosensory change-related cortical responses. *Hum Brain Mapp* 41: 4892-4900, 2020.
- Takeuchi N¹, Fujita K¹, Kinukawa T², Sugiyama S³, Kanemoto K¹, Nishihara M¹, Inui K (¹Aichi Med Univ, ²Nagoya Univ, ³Gifu Univ): Test-retest reliability of paired pulse suppression paradigm using auditory change-related response. *J Neurosci Methods* 352: 109087, 2021.
- Tanaka S¹, Gomez-Tames J¹, Wasaka T¹, Inui K, Ueno S¹, Hirata A¹ (¹Nagoya Inst Tech): Electrical characterisation of A δ -fibres based on human

in vivo electrostimulation threshold. *Front Neurosci* 14: 588056, 2021.

その他の印刷物

- 清野智子, 長谷川桜子: 障害者による芸術活動への支援に関する当事者への意識調査—表現に用いる語を手がかりとして—. *日本発達障害学会第55回研究大会発表論文集* 111, 2020.
- 伊東保志: 編集後記 (特集「生体信号計測の精確さと危うさ～各界のエキスパートからの提言～」). *計測と制御* 60: 162, 2021.

学会発表

- Macchi Cassia V¹, Shirai N², Kobayashi M, Arioli M¹, Bulf H¹, Yamaguchi M K³ (¹Univ of Milano-Bicocca, ²Niigata Univ, ³Chuo Univ): Spatial biases in infants' learning of serial order: evidence for the role of cultural experience. International Congress of Infant Studies 2020 (virtual) 2020. 7. 6-9.
- Itoh Y, Fujiwara S¹, Yasubayashi M², Hasegawa M³, Akataki K⁴, Mita K³ (¹Asahi Univ, ²Chubu Univ, ³Seijo Univ, ⁴Osaka Electro-Communication Univ): Age-related change of mechanomyogram and electromyogram of digastric muscle during swallowing reflex. XXIIIth Congress of the International Society for Electrophysiology and Kinesiology (Nagoya) 2020. 7. 13.
- 長谷川桜子, 山本崇裕¹, 西村悟子¹ (岐阜大): 障がい児 (者) 医療教育に関する専門医療機関における臨床実習の効果. 第52回日本医学教育学会大会 (誌上&WEB開催) 2020. 7. 17-18.
- 西村悟子¹, 長谷川桜子, 川本典生¹, 山本崇裕¹, 大西秀典¹ (岐阜大): 医学科4-5年生院外臨床実習における重症心身障がい児 (者) 医療教育の効果に関する研究. 第52回日本医学教育学会大会 (誌上&WEB開催) 2020. 7. 17-18.
- 和坂俊昭¹, 木田哲夫, 柿木隆介² (¹名古屋工大, ²生理研): 手指の巧緻的運動時における一次体感覚野の活動特性. 第75回日本体力医学会大会 (Web開催) 2020. 9. 2.
- 木田哲夫, 田中絵実^{1, 2}, 柿木隆介³ (¹長寿研, ²名古屋大, ³生理研): 手指動作における体性感覚—運動相互作用の指選択性. 第35回日本生体磁気学会大会 (誌上開催).
- 田中絵実^{1, 2}, 木田哲夫, 柿木隆介³, 寶珠山稔² (長寿研,

²名古屋大, ³生理研) : 多感覚継続刺激下における視聴覚同時変化に対する脳磁場反応. 第35回日本生体磁気学会大会 (誌上開催).

Tachibana M¹, Kida T, Hino Y¹ (Waseda Univ): Orthographic-to-Semantic Consistency Effects on N400s in a Lexical Decision Task. 61th Annual Meeting Psychonomic Society Virtual Psychonomics (Web開催) 2020. 11. 20.

Kobayashi M: Development of face processing in infancy. Workshop- Dyadic interactions in a comparative perspective (virtual) 2020. 12. 10.

清野智子, 長谷川桜子: 障害者による芸術活動への支援に関する当事者への意識調査—表現に用いる語を手がかりとして. 日本発達障害学会第 55 回研究大会 (WEB 開催) 2020. 12. 26. -27.

講演など

木田哲夫: 触覚性注意の手内分布における柔軟性: 脳磁図研究 (シンポジウム「神経生理学的アプローチによる心理学研究」). 日本臨床神経生理学会学会術大会 第50回記念大会 (京都) 2020. 11. 26.

木田哲夫: 脳磁場解析入門～基礎から最近の進歩まで～. 第35回日本生体磁気学会大会 教育講演 (誌上開催)

その他の研究活動

特許

国内特許

大脳視覚野等の誘発活動による眼鏡レンズの評価方法、及びその評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法. 鈴木雅也・永田裕子・乾 幸二・竹島康行・柿木隆介 PCT/JP2012/076075 (令和2年11月2日査定)

国際特許

痛覚刺激装置. 乾 幸二・竹島康行・根木 潤 European Patent 2353640 (令和2年4月8日登録)
抑制性回路の評価及びその利用. 乾 幸二・竹島康行・鈴木雅也 PCT/JP2016/068144 米国 (令和2年9月2日査定)

学会委員など

木田哲夫: 日本学術会議 委員

木田哲夫: 日本生理学会 評議員

木田哲夫: 日本臨床神経生理学会 代議員

木田哲夫: 日本生体磁気学会 理事・評議員

木田哲夫: 日本体力医学会 評議員・庶務委員長・総務委員・編集委員

木田哲夫: 日本運動生理学会 評議員・監事

木田哲夫: 第35回日本生体磁気学会大会 副大会長

学術雑誌委員など

木田哲夫: 「Brain Topography」誌 編集委員

木田哲夫: 「Frontiers in Human Neuroscience」誌 Human Neuroscience Archives Section 編集委員

木田哲夫: 「Frontiers in Human Neuroscience」誌 Cognitive Neuroscience Section 編集委員

木田哲夫: 「Frontiers in Human Neuroscience」誌 Brain Imaging and Stimulation Section 編集委員

木田哲夫: 「The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine」誌 編集委員

木田哲夫: 「体力科学」誌 編集委員

地域活動

長谷川桜子: 中央病院看護部倫理審査委員会外部委員 2020. 4. 1. ～2021. 3. 31.

小林 恵: 一般社団法人チャイルドライフ 2020年度ベ
ルテール教育セミナー (オンライン開催) 講師.
2020. 7. 8.

教育活動

木田哲夫: 形態機能学 (岡崎市立看護専門学校) 2020. 4. 1. ～10. 31.

小林 恵: 知覚学習 (中央大学文学部) 2020. 6. 23.

木田哲夫: 生理学 (筑波大学) 2020. 9. 1. ～9. 30.

伊東保志: 計測工学 (中部大学生命健康科学部) 2020. 10. 1. ～2021. 3. 31.

伊東保志: 基礎工学実習 (中部大学生命健康科学部) 2020. 10. 1. ～2021. 3. 31.

Ⅲ 研究企画調整科

永田 浩一

研究企画調整科科長は、前年度に引き続き分子病態研究部永田部長が兼任することとなった。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、実験動物、RI、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。実験動物管理担当には正規職員1名、および一般職非常勤職員2名が配属された。また、文部科学省管轄の研究資金の間接経費により雇用した3名の事務職員が配属された。

企画調整業務

今年度の企画調整業務は稲熊裕が10月末まで、11月からは新規に配属された森下理香が担当し、吹原訓子とともに発達障害研究所の事務全般を処理した。

- ・ 庶務業務：各種起案、各種報告書作成、所内周知、所員の福利・厚生、生協関連、郵便物・宅配物の集配、来訪・問い合わせへの対応など。
- ・ 経理業務：賃金・報償費・役務費などの予算執行、旅費の請求・支給等の確認。
- ・ 用度関係：物品購入問い合わせ・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等の支払経理事務を担当する職員として、前年度に引き続き坂下邦子、秋草美奈を公的研究費補助金の間接経費で雇用した。また厚生労働省の事務処理と企画事務の補助業務を担当する職員として古川修嗣を同様に間接経費で雇用した。

本年度は、新センターへの移行に伴う業務量が多く、新型コロナウイルス感染拡大の影響も大きかったが、職員の尽力により無事に完遂することができた。

実験動物管理・運営業務

獣医師である桑村悠季が中心となり実験動物の飼育管理業務を担当した。実務の補助として青井隆行、青川安代、富田章子の3名とアルバイトの池田かず子を加えた5人体制で飼育管理業務を遂行した。今年度は、新実験動物施設においてSPF環境下での動物実験や飼育を行った。順調に飼育頭数が増え、年度末での飼育頭数は、マウス1203頭、ラット55頭となってい

る。また、令和二年度の実験動物の導入数は、マウス820頭、ラット110頭であった。利用者への講習会を実施するとともに、限られた予算の中で合理的な運営と工夫に努めた。微生物モニタリングを行い、本実験動物施設では既定微生物による汚染が無くSPF環境が維持されていることが確認された。令和3年3月9日(火)には、実験動物施設利用者26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。また、新規の実験を行いやすくするために、試験的にオゾン燻蒸を行い、対応する飼育室と実験室の組み合わせを変更する方法を確立した。さらに、行動実験室(1)の解析機器を選別し、使用頻度の高いものを行動実験室(2)に移設し、施設内の行動実験機器を行動実験室(2)に集約して設置し直した。

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江田志磨が担当し、法令に基づいた次のような業務を行った。1)放射性同位元素に関する帳簿、施設利用者に関する記録、施設の汚染検査や点検の記録等を作成した。2)2020年8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)2021年3月に放射性同位元素安全取扱講習会を実施した。

図書室管理・運営業務

図書室の業務は、医療療育総合センターの発足に伴う組織再編により平成31年3月からは運用部企画事業課の分掌となっており、令和2年度は、同課に所属する職員の鋤柄秀幸と金久以保が事務を担当した。

図書室では、資料の受入と整理、管理と提供、文献に関する情報の収集や提供、電子ジャーナルの管理、文献複写事務等の業務を行っている。図書と製本雑誌を合わせた所蔵冊数は、令和3年3月末現在で約3万9千冊(消耗品図書を含む)である。

現在の本館棟に移転した平成31年3月以降、センター職員向けの利用案内HPを休止していたが、前年度に実施した雑誌配置調整作業の結果を所蔵雑誌目録に反映させたうえで、令和3年3月に再開した。

文献情報の収集や検索には、インターネット上で国立情報学研究所が提供している「CiNii Articles」、同じく米国国立医学図書館が提供している「PubMed」などのデータベースを多く利用している。また、他の図

書館や研究機関、出版社等から得られた情報も活用している。

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、重要な情報源となっている。また、インターネット上に論文の本文が公開掲載されているケースも増えてきており、未所蔵文献を入手する方法のひとつとなっている。

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」や国立国会図書館が提供する「NDL オンライン」の遠隔複写サービスを利用するなどして、年間110件余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。

IV 委員会活動

A 特別委員会

予算委員会

委員長 川口禎晴
委員 伊東秀記、木田哲夫、河内 全、
田中基樹

本委員会は、研究所の予算に関することを取り扱う。本年度より川口委員が委員長となり、福士委員の代わりに河内委員が加わった。この体制のもと、令和元年度の決算及び令和2年度の予算案を作成し、運営委員会で承認を得た。

動物委員会から要求された実験動物施設の運営にかかる需用費については、昨年度にならい施設を利用する4部門が搬出することとして調整を行った。

本年度はコロナ禍による人の移動が制限されたことにより、所員の出張が激減し、講師の招聘が無くなったため、旅費や報償費の大幅な執行残となった。また、図書雑誌購入においても雑誌が予定通り年度内に配達されなかったため、その分の購入代金が執行残となった。また、県民講座が中止となったため、企画に配分された使用賃借料はソフト（ライセンス）の購入に充てた。

例年通り10月には次年度の役務費について各委員会から要求を募り、査定を実施した。効率の良い予算の執行のために、年度末に向けて各部門や委員会に予算執行残の照会をかけて、備品費の執行残については、全て図書購入費として調整した。

人事委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、浅井真人、乾 幸二、林 深、
榎戸 靖、田畑秀典

本委員会は、主に研究所の採用・昇任人事に関することを審議し、運営会議に候補者の推挙と昇任の推薦を行う役割を担っている。令和2年度は、細胞病態研究部門リサーチレジデント選考1件、障害システム研究部門リサーチレジデント任期延長審査1件を行い、それぞれ候補者1名の選出と任期延長承認がなされた。今年度はCOVID-19蔓延防止の観点からメール審議を取

り入れたこと、また平成30年度末の再編後ほぼ定数が充足され採用人事が少なかったこともあり、実際に集まった審議は2回のみであった。

将来計画委員会

委員長 永田浩一
委員 中山敦雄、乾 幸二、浅井真人、林 深、
田畑秀典、榎戸 靖

本委員会は、主に県予算中央備品費や科学研究補助金間接経費等の研究所中央経費の使途に関する審議を行っている。また、今年度は新センター本館での業務に必要な事項（実験動物施設の管理など）も適宜協議した。

本委員会での主要な審議事項は以下のとおり。

1. 研究助手配属がない部門への賃金補助に関して
2. 令和2年度初度備品予算要求の方針に関して
3. 間接経費により支出が認められた主な経費：
微量高速遠心機購入費、キーエンス顕微鏡用対物レンズ購入費、超遠心機 CP65βの修理費、動物舎における胚操作関連および消耗品費、配属助手の人件費など。

共同研究委員会

委員長 田畑秀典
委員 伊東保志、鈴木康予、稲村直子、高木 豪

本委員会は、所内セミナーおよび共同セミナーの開催、県民講座の当日の会場運営、共同研究の受け入れ業務を担当するが、COVID-19感染症対策により、多くの活動が制限された。県民講座は中止となり、共同セミナーもオンライン開催となった。所内セミナーは感染防止策を徹底し、3月24日、25日に講堂で3年ぶりに通常開催した。共同セミナーは前述の通り、初めてWeb会議システムを導入し、2件のオンライン開催を実施した。本年度の共同研究申し込みは10件、研修申し込みは0件であった。

記録広報委員会

委員長 長谷川桜子
委員 福士大輔、深田斉秀、時田義人、
野田万理子、稲熊 裕 → 森下理香

研究活動の記録および広報に関することを取扱う委員会である。例年と同様に、研究所年報の編集、発行、送付ならびに業績集の作成を行った。研究所ウェブサイト掲載内容の管理も担当した。また、医療療育総合センター広報誌「そよ風通信」の研究所担当ページの記事内容選定や執筆依頼等を行い、第4号から各研究部門がもちまわりでトピックスを紹介する新シリーズをスタートさせた。この他、医療療育総合センターの広報委員会に委員を1名派遣し、これと連携して、医療療育総合センター動画掲載規程案やセンター紹介DVDの更新に関する意見集約を行った。

今年度は所長からの要請を受け、センター活性化推進委員会資料の作成等に活用する、より円滑な所員の業績把握方法と、それへの協力について検討した。企画からの定期的な業績照会の際に、各部門の委員が部員の業績をとりまとめる方法が、現状に即しかつ良好に機能するようであったため、この方法を当面継続することを提案した。

B 各種委員会

図書委員会

委員長 松木 亨
委員 河内 全、野田万理子、小林 恵、
田中基樹、鋤柄秀幸

例年通り購入雑誌の選定と購入図書の選定を行った、また、今年度より研究所以外のセンター所属職員からのエルゼビアトランザクションを利用した論文請求に答えることになった。

安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 山田憲一郎、川口禎晴、吉崎嘉一

例年同様に、実験廃液の管理、毒・劇物および向精神薬の管理を行った。また、廃液の検査、処理は、運用部施設系の協力を得て行われた。

RI 委員会

委員長 山田憲一郎
委員 中山敦雄、榎戸 靖、飯田真智子、
江田志磨

厳格な規則のもとに放射性同位元素使用施設および施設内の機器の管理運営を行なった。施設管理では、旧施設の廃止に伴い生じた放射性廃棄物（排気フィルター）の引き渡しを行った。機器管理では、排水監視システムの放射線モニターの初期点検を専門業者に依頼した。

生理工作委員会

委員長 小林 恵
委員 吉崎嘉一、加藤君子

例年同様、当委員会管理下の生理工作室（地階）の管理運営を行った。令和二年度は物品整理に留まったが、経年劣化した消耗品も見受けられるため使用者の要望に従って徐々に刷新を考えたい。また現有機器を一層活用するためには、機械操作や安全管理を支援できる助手等（兼任）の再配置が望まれる。

情報関連機器委員会

委員長 深田齊秀
委員 福士大輔、浜田奈々子、伊東保志、
高木 豪、稲熊 裕 → 森下理香

本委員会は、研究所内のネットワーク環境の維持管理業務を担っている。本年度は、研究所のインターネットプロバイダー契約、ホスティング契約及び、所内 LAN の管理、研究所員のメールアドレスの管理を行った。

臨床施設委員会

委員長 乾 幸二
委員 山田憲一郎、伊東秀記、川口禎晴、
時田義人

プレイルーム、行動実験室、面接室、電気工作室および臨床生理検査室の管理・運営を行った。

生化系共同機器委員会

委員長 永田浩一
委員 鈴木康子、稲村直子、吉崎嘉一、
森下理香

新研究棟に新規導入した機器、あるいは移設した機器の管理を行った。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。

組織培養委員会

委員長 松木 亨
委員 加藤君子、西條琢真、高木 豪

例年行っていた超純水作製装置の老朽化にあわせて、メンテナンス費用の上昇を比較し、将来計画委員会へ計った結果、今年度以降のメンテナンスの中止と機器の廃棄を決定。また、共通培養室におけるP2レベル作業を安全に行うため、新規備品として冷却機能付き遠心機を1台購入した。

組織形態委員会

委員長 鈴木康予

委員 西條琢真、稲村直子、高木 豪

例年通り研究所の蛍光顕微鏡室（共通）に設置された正立蛍光顕微鏡、切片作成室（共通）に設置されたクライオスタットの保守を行っている。本年度は蛍光顕微鏡の水銀ランプの交換を行った。また切片作成室（共通）、蛍光顕微鏡室（共通）の管理も併せて行っている。

動物委員会

委員長 山田憲一郎

委員 浅井真人、川口禎晴、浜田奈々子

今年度も、SPF 環境下での実験動物の飼育・実験を行った。実験動物の導入数は、マウス、ラット合わせて930頭数、ウサギは0であった。令和3年3月9日（火）に、動物慰霊祭を執り行った。また、新規の実験を行いやすくするために、試験的にオゾン燻蒸を行い、対応する飼育室と実験室の組み合わせを変更する方法を確立した。さらに、行動実験室（1）の解析機器を選別し、使用頻度の高いものを行動実験室（2）に移設し、施設内の行動実験機器を行動実験室（2）に集約して設置し直した。

令和2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	756	860	934	935	1108	1140	1104	1044	1068	1259	1259	1203
ラット	2	29	38	38	38	37	40	42	42	42	42	55
ウサギ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

令和2年度 実験動物新規導入状況

動物種	マウス	ラット	ウサギ
件数	259	22	0
頭数	820	110	0

実験動物(動物委員会)

マウス(近交系)

C57BL/6CrSlc, C57BL/6JJc1, C57BL/6JJmsSlc, Slc:ICR

マウス(遺伝子改変)

系統名	由来	入手年	世代数	標識遺伝子および特性
B6;129- <i>Zfhl1a</i> ^{tm1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhl1a</i> (δ EF1)部分欠失
B6;129- <i>Zfhl1a</i> ^{tm2Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhl1a</i> (δ EF1)
B6;129- <i>Zfhl1b</i> ^{tm1.1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F15	<i>Zfhl1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>flox</i> マウス
B6; <i>Zfhl1a</i> ^{tm1.1Yhi}	Idr	2014	F3	<i>Zfhl1a</i> (δ EF1) <i>flox</i> マウス

ラット

Slc:SD, Slc:Wistar

C 管理委員会

組換え DNA 実験安全委員会

委員長 伊東秀記
委員 林 深(安全主任者)、松木 亨、高木 豪、
小林 恵、稲熊 裕 → 森下理香、
饗場弘二(鈴鹿医療科学大学)

年度当初の委員会では、5件の組換え DNA 実験計画書
が提出され、全て承認された。また、年度途中におい
て6件の変更申請が提出され、全て承認された。今年
度も、饗場弘二先生に所外委員を快くお引受けいただ
いた。

動物実験委員会

委員長 永田浩一
委員 飯田真智子、福士大輔、木田哲夫

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、新規10件、終了2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、本研
究所障害モデル研究部の飯田真智子研究員を講師とし
て令和2年11月6日に開催した。

RI 安全管理小委員会

委員長 永田浩一
委員 江田志磨(専任 RI 取扱主任者)、
山田憲一郎、高木 豪

本委員会は、研究所長の委託を受け、管理責任のあ
る所長および専任放射線取扱主任者を補佐し、放射線
同位元素に関わる放射線事故を防止するための総合的
対策を実行する。具体的には、①放射線同位元素にか
かわる放射線事故への対応、②放射線予防規定の見直
し、③放射線同位元素の安全取扱いに関する啓発事業

を行う。令和2年度は放射線事故や放射線同位元素の
管理に関わる問題等は発生しなかったため、委員会の
開催はなかった。

核燃料物質管理委員会

委員長 中山敦雄
委員 鈴木康予、江田志磨、
稲熊 裕 → 森下理香

本委員会は、発達障害研究所が「核原料物質、核燃
料物質および原子炉の規制に関する法律」に基づき平
成22年度に国際規制物質の使用許可を得たことから、
電子顕微鏡試料作成で使用する天然ウラン、トリウム
などの核燃料物質の管理を目的として発足した。令和2
年度も管理下にある物質(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。

知的財産等審議委員会

委員長 中山敦雄
委員 永田浩一、田畑秀典、川口禎晴、吹原訓子

本委員会は、発達障害研究所員の勤務発明、特許出
願、審査請求など研究所に関わる知的財産等に関する
ことを審議するために設置されている。

令和2年度は2件の特許出願の要望があり、当審議
委員会を2回開催した。これにより当研究所の特許出
願件数は5件となった。ただし年度内には特許登録さ
れておらず、保有件数は0件のままである。

利益相反委員会

委員長 乾 幸二
委員 川口禎晴、田畑秀典、
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。令和2年度は8件の申請を受け審査を行い承認した。

愛知県医療療育総合センター倫理審査委員会

委員長 水野誠司（中央病院）
委員 乾 幸二、浅井真人、鈴木康予
（以上研究所）、吉川 徹、中西圭子、
水野智恵子（以上中央病院）、
臼井弘明（運用部）、
異相武憲（外部委員 弁護士）、
池戸智美（外部委員 患者関係者）

本委員会は中央病院と研究所の合同倫理審査委員会として平成26年度より設置され、平成27年度から本格的な活動を開始した。本年度より、中央病院と研究所の全ての申請について本委員会の予備審査および本審査委員会で審議されるようになった。令和2年度は研究所7件、中央病院11件の計18件の申請があり、審査会を5回開催した。審査の結果、申請取り下げとなった2件を除いた16件を承認した。

公正研究委員会

委員長 永田浩一
委員 乾 幸二、浅井真人

本委員会は文科省の「研究活動における不正行為等への対応に関するガイドライン」に従って定められた愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 研究倫理綱領、研究活動の不正行為に関する取扱規定、愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 公正研究委員会規定に基づき、平成27年度から設置された。令和2年度は、新型コロナウイルス感染予防の観点からレクチャー形式ではなく、資料を配布して公正研究に関する講習を行った。不正行為の疑義は報告されず、調査活動等は行われなかった。

V 研究交流

客員研究員

1. 飯尾 明生 (バイオゲート株式会社)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(細胞病態)
2. 青木 義彦 (愛知学院大学)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害モデル)
3. 足立 潤哉 (愛知学院大学)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害モデル)
4. 竹澤 大史 (和歌山大学)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
5. 中村 みほ (岡崎市こども発達センター)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
6. 立松 忠 (愛知学院大学)	R2. 6. 15. ~R3. 3. 31.	(障害モデル)
7. 山田 裕一	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
8. 三田 勝己	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
9. 幸 順子	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
10. 上田 昌史	R2. 4. 1. ~R2. 4. 30.	(細胞病態)
11. 安藤 久實 (西三河福祉相談センター 児童専門監)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(細胞病態)

非常勤研究員

1. 吉田 太 (県医療療育総合センター 内科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(細胞病態)
2. 水野 誠司 (同 小児内科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
3. 山田 桂太郎 (同 小児神経科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
4. 丸山 幸一 (同 小児神経科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
5. 倉橋 直子 (同 小児神経科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
6. 飯尾 賢治 (同 小児外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
7. 加藤 純爾 (同 小児外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
8. 新美 教弘 (同 小児外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
9. 田中 修一 (同 小児外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
10. 毛利 純子 (同 小児外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
11. 吉川 徹 (同 児童精神科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
12. 鈴木 善統 (同 児童精神科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
13. 小野 真樹 (同 小児心療科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
14. 伊藤 弘紀 (同 整形外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(分子病態)
15. 野上 健 (同 整形外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(分子病態)
16. 長坂 昌登 (同 脳神経外科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害モデル)
17. 加藤 篤 (同 歯科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(細胞病態)
18. 稲葉 美枝 (同 小児内科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)
19. 中西 圭子 (同 総合診療科)	R2. 4. 1. ~R3. 3. 31.	(障害モデル)
20. 門野 泉 (同 整形外科)	R2. 10. 1. ~R3. 3. 31.	(障害システム)
21. 大萱 俊介 (同 小児神経科)	R2. 10. 1. ~R3. 3. 31.	(細胞病態)
22. 上原 朋子 (同 遺伝診療科)	R2. 10. 1. ~R3. 3. 31.	(遺伝子医療)

共同セミナー(オンライン開催)

令和3年3月9日 北川 大樹(東京大学大学院薬学系研究科・薬科学専攻生物薬科学講座 教授)

「遺伝性小頭症発症機構としての中心体形成異常」

令和3年3月18日 藤谷 昌司(島根大学医学部解剖学講座-神経科学 教授)

「微小重複症モデル動物・細胞における神経生物学的解析」

所内セミナー

第1日目 3月24日(水)

所長あいさつ(09:00~09:05)

障害システム(09:05~11:25)

1. 乾 幸二 精神疾患のグルタミン酸仮説
2. 木田 哲夫 脳波・脳磁図を用いた注意の神経機構の検証
3. 伊東 保志 持続運動中の筋電図・筋音図の定常性と1/fゆらぎ
4. 小林 恵 乳児期における他者認知の発達過程の検討
5. バヤガラン ボルゲル 加速度計を用いた瞬目反射の計測
6. 長谷川桜子 障害児(者)を分け隔てなく診療する医師を育成する教育について
7. 清野 智子 障害者による芸術活動に対する社会的関心の変遷:読売新聞記事の調査から

休憩(11:25~13:00)

障害モデル研究部(13:00~15:00)

1. 浅井 真人 部門概況、てんかん原理研究の進捗
2. 飯田真智子 Girdin/ccdc88a KOマウスに発症するてんかんの病態解析
3. 田中 基樹 重症心身障害児から同定されたCLCN4遺伝子変異のヒト細胞株における機能解析
4. 吉崎 嘉一 社会的促進における視覚情報の役割
5. 高木 豪 知的障害MRD43原因遺伝子のマウス胎生期の脳神経細胞での発現様式
6. 時田 義人 発達障害の家系のゲノム解析

休憩(15:00~15:10)

遺伝子医療研究部(15:10~16:50)

1. 林 深 遺伝子医療研究部の現況:遺伝性疾患の原因探索から病態機序の解明へ
2. 福士 大輔 知的障害の新規病因遺伝子*R3HDM1*の機能解析
3. 加藤 君子 X連鎖性疾患女性患者におけるX染色体不活性化確立機構の探索
4. 鈴木 康子 Teneurin-4遺伝子のスプライシング異常が引き起こすてんかん症例の解析
5. 山田憲一郎 モデルマウスを用いたSLC19A3欠損症に対する治療薬の効果

第2日目 3月25日(水)

細胞病態研究部(09:00~11:20)

1. 中山 敦雄 細胞病態研究部門の研究の概況
2. 松木 亨 大脳皮質形成における代償機構とRhoGTPaseの活性調節
3. 戸谷 明恵 自閉症関連ポストシナプス分子ニューロリギン4の分布は、自閉症表現型における神経ペプチドシステムの関与を裏付ける

4. 川口 禎晴 タンパク質の可逆的アセチル化を切り口とした疾患研究
5. 深田 斉秀 HDAC6 遺伝子欠損マウスの行動異常とそのメカニズムについて
6. 榎戸 靖 発達期の脳白質障害治療標的としてのマイクロ RNA
7. 稲村 直子 Krabbe 病モデルマウスのオリゴデンドロサイトに対する miR-219 の効果

休憩 (11:20~13:00)

分子病態研究部 (13:00~15:20)

1. 永田 浩一 部門の概況と RacGEF Plekhg2 の発現解析
2. 田畑 秀典 アストロサイト発生機構の *in vivo* 解析と新生児虚血モデルマウスにおける影響
3. 伊東 秀記 神経発達障害関連 Rac1 変異体の機能解析
4. 野田万理子 大脳皮質発達過程におけるオートファジー関連分子 WDR45 の機能解明
5. 浜田奈々子 iGONAD 法を用いた小頭症原因遺伝子 CEP152 変異マウスの作出と解析
6. 西條 琢真 ASD 責任遺伝子 DEAF1 の機能解析
7. 西川 将司 知的障害責任分子 Rac3 の大脳発達における生理機能と分子病態機構の解明

副所長あいさつ (15:20~15:25)

優秀発表者：加藤君子（遺伝子医療）、西川将司（分子病態）、飯田真智子（障害モデル）

ふれあいフェスティバル・サイエンス教室

令和2年度ふれあいフェスティバル・サイエンス教室は新型コロナウイルス感染症対策として中止された。

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

令和2年度発達障害研究所・公開セミナーは新型コロナウイルス感染症対策として中止された。

愛知県医療療育総合センター県民講座

令和2年度愛知県医療療育総合センター・県民講座は新型コロナウイルス感染症対策として中止された。

兼務

名古屋大学大学院医学研究科連携大学院

連携教授 中山 敦雄（細胞病態研究部）

連携教授 永田 浩一（分子病態研究部）

名古屋大学

非常勤講師 中山 敦雄（細胞病態研究部）

自然科学研究機構生理学研究所

客員教授 乾 幸二（障害システム研究部）

中京学院大学

非常勤講師 榎戸 靖（細胞病態研究部）

岡崎市立看護専門学校

非常勤講師 木田 哲夫（障害システム研究部）

筑波大学

非常勤講師 木田 哲夫（障害システム研究部）

広島大学

非常勤講師 松木 亨（細胞病態研究部）

中部大学

非常勤講師 伊東 保志（障害システム研究部）

愛知学院大学

非常勤講師 時田 義人（障害モデル研究部）

仙台白百合女子大学

非常勤講師 吉崎 嘉一（障害モデル研究部）

VI 人事異動

(令和2年4月1日～令和3年3月31日)

就職・転入者

令和2年 4月 1日	分子病態研究部 (技師級研究員)	西條 琢真
令和2年 4月 1日	細胞病態研究部 (リサーチレジデント)	戸谷 明恵
令和2年 4月 1日	分子病態研究部 (リサーチレジデント)	西川 将司
令和2年 4月 1日	研究企画調整科 (技師・獣医師)	桑村 悠季

発令

令和2年 4月 1日	総務部人事局職員厚生課兼務	浅井 真人
------------	---------------	-------

転出・退職者

令和2年 11月 1日	研究企画調整科 (再任用)	稲熊 裕 (農業水産局畜産課)
令和3年 3月 31日	細胞病態研究部 (リサーチレジデント)	戸谷 明恵 (退職)
令和3年 3月 31日	障害システム研究部 (リサーチレジデント)	清野 智子 (別府溝部学園短期大学)
令和3年 3月 31日	研究企画調整科 (専門員)	青井 隆行 (退職)
令和3年 3月 31日	研究企画調整科 (非常勤職員)	吹原 訓子 (東尾張県税事務所)
令和3年 3月 31日	研究企画調整科 (非常勤職員)	青川 安代 (委託社員)
令和3年 3月 31日	研究企画調整科 (非常勤職員)	富田 章子 (委託社員)

昇任・昇格

令和2年 4月 1日	分子病態研究部 (課長級室長)	伊東 秀記
令和2年 4月 1日	障害システム研究部 (課長補佐級主任研究員)	長谷川桜子
令和2年 4月 1日	障害モデル研究部 (課長補佐級主任研究員)	高木 豪
令和2年 4月 1日	遺伝子医療研究部 (主査級主任研究員)	鈴木 康予

2021年10月 発行

発達障害研究所年報

第49号

2020

編集・発行者 愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所

〒480-0392 愛知県春日井市神屋町 713-8

電話:0568-88-0811 FAX:0568-88-0829

Home page:

<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/>

E-mail:kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 有限会社 フジプリント

〒484-0962 愛知県犬山市字落添 30-1

電話:0568-67-4338 FAX:0568-67-8340