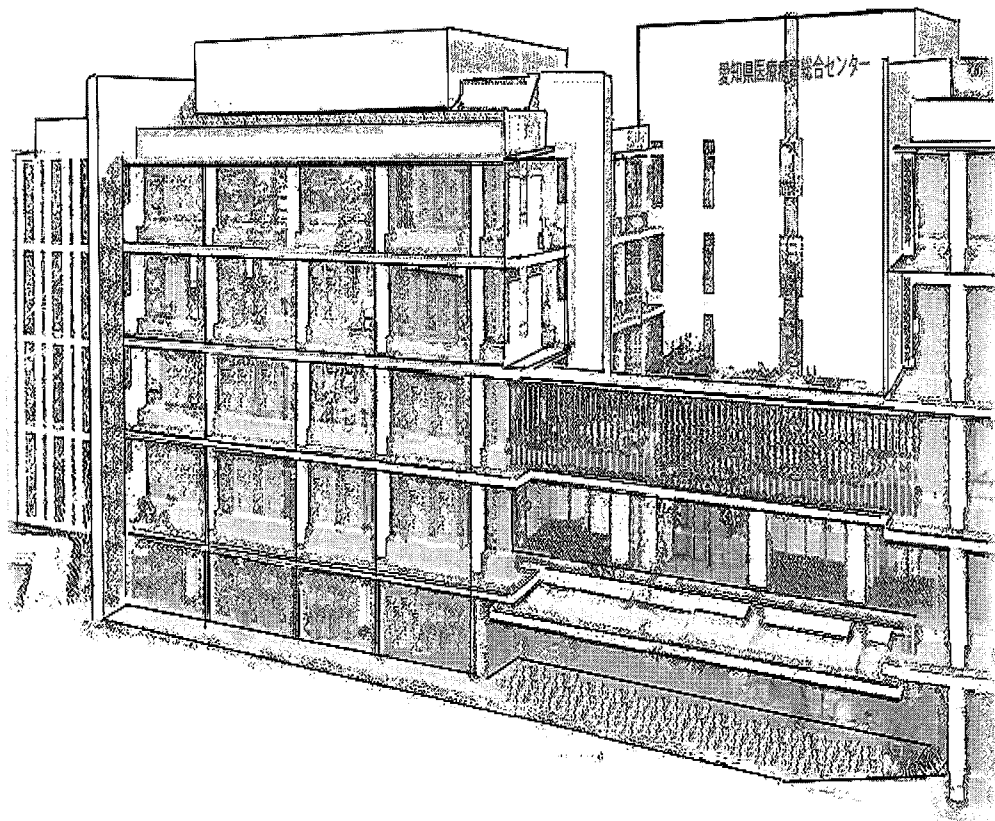


愛知県医療療育総合センター  
発達障害研究所年報

第51号

令和4年度



# 序 文

この発達障害研究所は、設立当初から、(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てまいりました。平成31年3月に母体の心身障害者コロニーが医療療育総合センターへと再編され、令和4年度は研究所が新体制となって早くも4年目を迎えました。令和2年3月から長らく続いたCOVID-19の本格的なパンデミックも、ようやく収束の方向に向かっており、この序文を記している令和5年5月には新型コロナウイルス感染症が感染症法に基づく分類上5類に移行しました。これに先駆けての令和4年度もパンデミックによる閉塞感が少しずつ和らいで来た感があり、学術集会等も実開催とオンラインのハイブリット開催が増えてまいりました。研究所が主導しております医療療育総合センター県民講座も令和4年度はイオンモール Nagoya Noritake Garden イオンホールにおいて、3年ぶりに集会開催することができました。「ゲノムから見た発達障害」をテーマにしたこの県民講座は多数の県民のご参加をいただき、発達障害児・者を取り巻くご家族や支援者の方々からの生のご意見を拝聴できる久しぶりの機会となりました。昨今の医学研究は研究者のみの発想によるものではなく、当事者からの多様な要望に応える形のものであることが求められており、発達障害研究もその例外ではありません。愛知県が運営する公的研究機関として、真に求められる成果が挙げられる研究を実行していくために、所員一同改めて方向性を見つめ直す糧としたいと思います。

令和4年度も世界では引き続き戦争が継続され、不安定な情勢の只中にあります。戦争に伴う資源不足や物流の停滞はグローバルな規模で顕在化し、我々の日常の研究業務にもその影響が及んでおります。その様な状況の中ですが、今年度も発達障害研究所の活動記録をまとめた年報を発行することが出来ました。日頃からご指導とご協力を頂いている各大学、研究機関の諸先生には、この場をお借りして改めて深謝申し上げますと同時に、発達障害研究所のこの1年間の活動状況をご笑覧いただければと存じます。また研究所の情報は研究所ホームページ(<https://www.pref.aichi.jp/addc/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、引き続きCOVID-19感染拡大に対処されている大学や医療・福祉機関の皆様の大なるご苦勞にお礼を申し上げ、序文の結びとさせていただきます。

令和5年5月

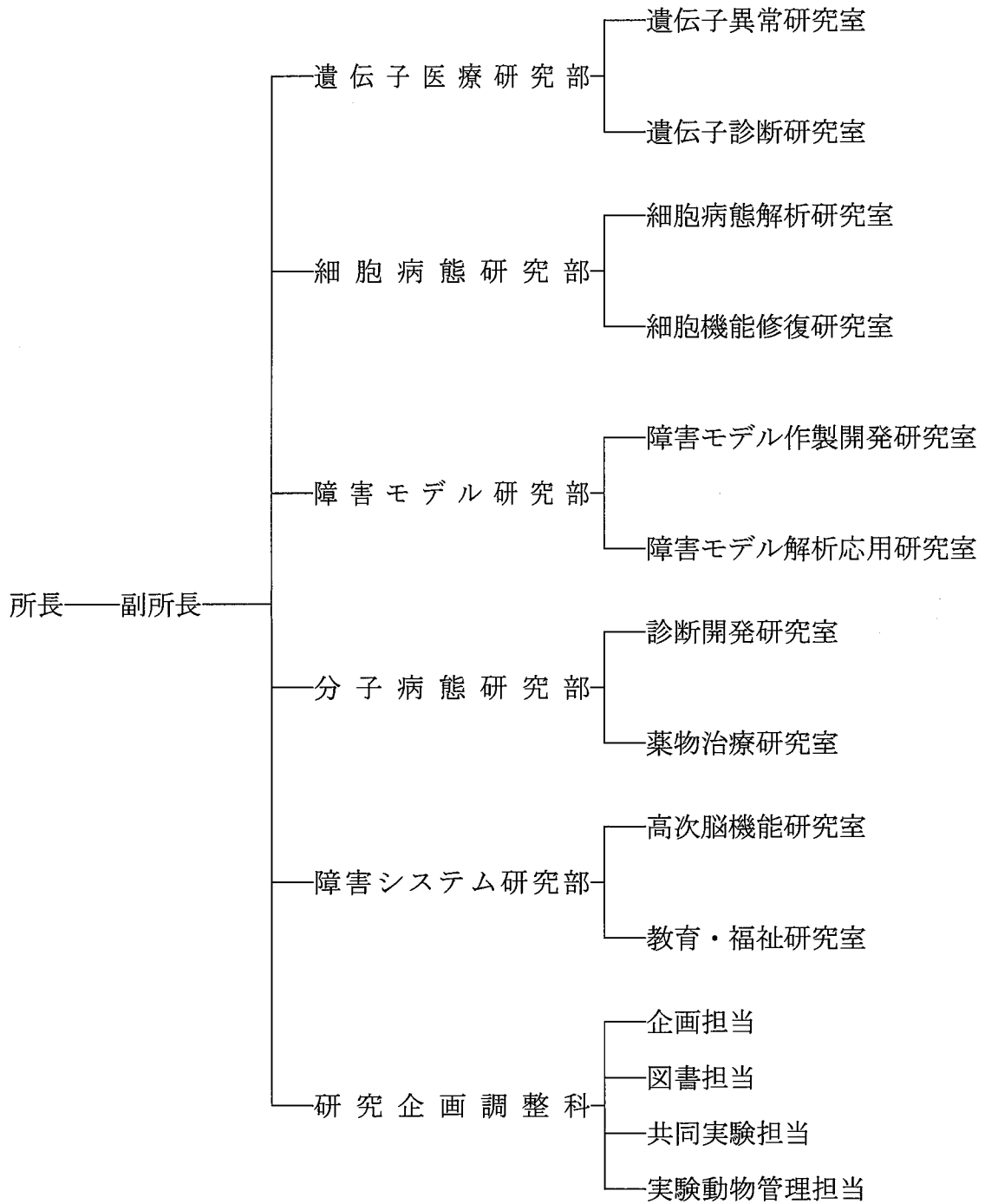
愛知県医療療育総合センター  
発達障害研究所長  
中山 敦 雄

# 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 研 究 部 別 活 動	10
	1. 遺伝子医療研究部	10
	2. 分子病態研究部	13
	3. 細胞病態研究部	19
	4. 障害モデル研究部	24
	5. 障害システム研究部	28
III	研究企画調整科	34
IV	委 員 会 活 動	36
	A 特別委員会	36
	B 各種委員会	38
	C 管理委員会	41
V	研 究 交 流	43
VI	人 事 異 動	48

# 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		富士大輔 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	(兼任) 中山 敦雄	榎戸 靖	稲村直子 川口禎晴 深田秀亨 松木	江田 志磨
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	桑村 悠季
分子病態研究部 診断開発研究室 薬物治療研究室	(兼任) 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	石黒 智己
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 長谷川桜子	新垣 愛
研究企画調整科 企画担当 図書担当 共同実験担当 RI 担当 実験動物管理担当	科長 (兼任) 永田 浩一		森下理香(再) 鋤柄秀幸 江田志磨 桑村悠季 石黒智己	研究助手 墨和也(非) 大原隆史(非) 岩本郁子(非) リサーチレジデント 常浦祐未(非) バヤカランボロ(非) 菅原涼太(非) 河合妙子(非) 古川祐子(非)

(再) 再任用職員、(非) 非常勤職員

\* 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5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"> <li>・医療療育総合センター年度始め式・辞令交付式 (1日)</li> <li>・総長課題説明 (12日)</li> </ul> <p>6月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・人事課服務監察 (22日)</li> </ul> <p>8月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・科学研究費コンプライアンス研修 (閲覧方式)</li> </ul> <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安否・参集情報収集訓練 (1日)</li> <li>・あいちシェイクアウト訓練 (1日)</li> <li>・非常連絡網による伝達訓練 (2日)</li> <li>・動物実験教育講習会 斉藤貴志 (9日)</li> <li>・センターふれあいフェスティバル (オンライン開催) (閲覧期間9月26日～10月25日)</li> </ul> <p>10月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・科学研究費申請 (3、5日)</li> <li>・福祉局会計関係者指導検査 (6日)</li> <li>・共同セミナー 宮武聡子 (21日)</li> </ul> <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・事務局定期監査 (14、15日)</li> <li>・医療療育総合センター交通安全研修会 (21日)</li> </ul> <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・健康管理講演会 (1日)</li> <li>・鳥インフルエンザ防疫作業派遣3名 (7～10日)</li> <li>・研究所公開セミナー (2022) (9日)</li> </ul> <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・委員監査 (26日)</li> <li>・共同セミナー 浅野桂 (30日)</li> </ul> <p>2月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療療育総合センター防災訓練 (15日)</li> <li>・共同セミナー 四津有人、他2名 (17日)</li> <li>・県民講座 (25日)</li> </ul> <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究所所内セミナー (9、10日)</li> <li>・医療療育総合センター避難訓練 (14日)</li> <li>・放射線同位体元素取扱等業務従事者教育訓練 (14日)</li> <li>・研究所離任退任式 (31日)</li> </ul>
--------------------------	--

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タンパク・生体レベルで明らかにしてきた。本年度は、1) 知的障害の原因遺伝子 R3HDM1 の機能解析、2) X 染色体不活性化の確立機構の探索、3) iGONAD 法によって作製したモデルマウスを用いた遺伝性疾患におけるゲノムバリエーション解析、4) ZEB2 遺伝子の神経発達障害の機序の探索、などを行った。現在論文1本を投稿中である。また、国内学会において5回の発表を行った。
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、名古屋大学、横浜市立大学、ヘブライ大学（イスラエル）、ジェノバ大学（イタリア）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責任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10報の論文として発表された。国内の招待講演や学会発表も18回を数えた。
細胞病態研究部	自閉症原因遺伝子 NGN4X の脳内発現解析の結果を論文報告した。他、中央病院の知的障害児に見出された RAB11A 遺伝子多型の病態解析と、愛知医大病理との共同研究である小頭症原因遺伝子 MCPH7/STIL の機能解析を進め、論文作成した。
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①Girdin 遺伝子変異マウスを用いててんかんの研究、②脳虚血ラットモデルを用いて低酸素性虚血性脳症、③ある分子を標的とした歯数制御の研究、④Mowat-Wilson 症候群原因遺伝子 Zeb2 蛋白の安定化に関する研究等を行った。
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と臨床応用、ネットワーク解析、筋音図を用いた嚙下障害の評価法、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、子育て支援などに関する研究に取り組んだ。

### ＜ 業 績 概 要 ＞

研究成果の発表数	(著書・総説) 2編	(原著論文) 28編	(学会発表) 49件	(講演等) 9件	(その他の印刷物) 1編
研究費の獲得状況	文科省科学研究費 40件 総額: 4,492万円	AMED 委託研究開発費 5件 総額: 2,509万円	厚労省科学研究費 4件 総額: 265万円	民間助成金 1件 総額: 100万円	
人事異動	(採用・転入者) 5名	(転出・退職者) 5名	(客員研究員受入) 17名		



# 研究業績一覽

## 原著論文

- Sugitate R<sup>1</sup>, Muramatsu K<sup>2</sup>, Ogata T<sup>3</sup>, Goto M<sup>2</sup>, Hayashi S, Sawaura N<sup>3</sup>, Kawada-Nagashima M<sup>2</sup>, Matsui A<sup>1</sup>, Yamagata T<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Japanese Red Cross Maebashi Hosp, <sup>2</sup>Jichi Med Univ, <sup>3</sup>Gunma Univ Grad Sch Med): Recurrent pneumonia in three patients with MECP2 duplication syndrome with aspiration as the possible cause. *Brain Dev* 44: 486-491, 2022.
- Tano S<sup>1,2</sup>, Kotani T<sup>1,3</sup>, Yoshihara M<sup>1</sup>, Nakamura N<sup>1,2</sup>, Matsuo S<sup>1</sup>, Ushida T<sup>1</sup>, Imai K<sup>1</sup>, Itoh M<sup>3</sup>, Oka Y<sup>2</sup>, Sato E<sup>4</sup>, Hayashi S, Ogi T<sup>2</sup>, Kajiyama H<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ Grad Sch Med, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Nagoya Univ Hosp, <sup>4</sup>Nagoya City Univ Grad Sch Med Sci): A case of non-immune hydrops fetalis with maternal mirror syndrome diagnosed by trio-based exome sequencing: An autopsy case report and literature review. *Mol Genet Metab Rep* 33: 100925, 2022.
- Nishijo T, Suzuki E<sup>1</sup>, Momiyama T<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Jikei Univ Sch Med): Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurones. *J Physiol* 600: 3149-3167, 2022.
- Nagai M<sup>1</sup>, Iemura K<sup>1</sup>, Kikkawa T<sup>1</sup>, Naher S<sup>1</sup>, Hattori S<sup>2</sup>, Hagihara H<sup>2</sup>, Nagata K, Anzawa H<sup>1</sup>, Kugisaki R<sup>1</sup>, Wanibuchi H<sup>3</sup>, Abe T<sup>4</sup>, Inoue K<sup>4</sup>, Kinoshita K<sup>1</sup>, Miyakawa T<sup>2</sup>, Osumi N<sup>1</sup>, Tanaka K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Tohoku Univ, <sup>2</sup>Fujita Hlth Univ, <sup>3</sup>Osaka City Univ, <sup>4</sup>RIKEN): Deficiency of CHAMP1, a gene related to intellectual disability, causes impaired neuronal development and a mild behavioral phenotype. *Brain Commun* 4: fcac 220, 2022.
- Tabata H, Sasaki M<sup>1</sup>, Agetsuma M<sup>2</sup>, Sano H<sup>1</sup>, Hirota Y<sup>1</sup>, Miyajima M<sup>1</sup>, Hayashi K<sup>1</sup>, Honda T<sup>1</sup>, Nishikawa M, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H<sup>3</sup>, Ema M<sup>4</sup>, Ikenaka K<sup>2</sup>, Nabekura J<sup>2</sup>, Nagata K, Nakajima K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ, <sup>2</sup>NIPS, <sup>3</sup>Niigata Univ, <sup>4</sup>Shiga Univ): Erratic and blood vessel-guided migration of astrocyte progenitors in the cerebral cortex. *Nat Commun* 13: 6571, 2022.
- Scala M<sup>1</sup>, Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Khan T<sup>2</sup>, Accogli A<sup>1</sup>, Davids L<sup>3</sup>, Ruiz A<sup>4</sup>, Chiurazzi P<sup>5</sup>, Cericola G<sup>6</sup>, Schulte B<sup>7</sup>, Monaghan G K<sup>8</sup>, Begtrup A<sup>8</sup>, Torella A<sup>9</sup>, Pinelli M<sup>9</sup>, Denommé-Pichon A-S<sup>10</sup>, Vitobello A<sup>10</sup>, Racine C<sup>11</sup>, Mancardi M M<sup>12</sup>, Kiss C<sup>13</sup>, Guerin A<sup>13</sup>, Wu W<sup>2</sup>, Vila G E<sup>4</sup>, Mak C B<sup>14</sup>, Martinez-Agosto A J<sup>14</sup>, Gorin B M<sup>14</sup>, Duz B<sup>15</sup>, Bayram Y<sup>16</sup>, Carvalho MB C<sup>17</sup>, Vengoechea E J<sup>3</sup>, Chitayat D<sup>18</sup>, Tan Y T<sup>19</sup>, Callewaert B<sup>20</sup>, Kruse B<sup>6</sup>, Bird M L<sup>21</sup>, Faivre L<sup>10</sup>, Zollino M<sup>5</sup>, Biskup S<sup>7</sup>, Undiagnosed Diseases Network, Telethon Undiagnosed Diseases Program, Striano P<sup>1</sup>, Nigro V<sup>9</sup>, Severino M<sup>12</sup>, Capra V<sup>12</sup>, Costain G<sup>2</sup>, Nagata K-I (<sup>1</sup>Univ of Genoa, <sup>2</sup>The Hosp for Sick Children, <sup>3</sup>Emory Healthcare, <sup>4</sup>Univ Autònoma de Barcelona, <sup>5</sup>Univ Cattolica Sacro Cuore, <sup>6</sup>Helios-Klinikum Hildesheim, <sup>7</sup>Praxis für Humangenetik, <sup>8</sup>GeneDx, <sup>9</sup>Telethon Inst of Genet and Med, <sup>10</sup>Univ de Bourgogne Franche-Comté, <sup>11</sup>CHU de Dijon Bourgogne, <sup>12</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, <sup>13</sup>Queen's Univ, <sup>14</sup>UCLA, <sup>15</sup>Haseki Training and Res Hosp, <sup>16</sup>Children's Hosp of Philadelphia, <sup>17</sup>Pacific Northwest Res Inst, <sup>18</sup>Univ of Toronto, <sup>19</sup>Univ of Melbourne, <sup>20</sup>Ghent Univ Hosp, <sup>21</sup>Univ of California San Diego): Variant-specific changes in RAC3 function disrupt corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. *Brain* 145: 3308-3327, 2022.
- Hamada N, Iwamoto I, Noda M, Nishikawa M, Nagata K-I: Expression Analyses of Polo-Like Kinase 4, a Gene Product Responsible for Autosomal Recessive Microcephaly and Seckel Syndrome, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 44: 643-650, 2022.
- Hamada N, Noda M, Ito H, Iwamoto I, Nagata K-I: Expression Analyses of Cep152, a Responsible Gene Product for Autosomal Recessive Primary Microcephaly, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 44: 162-170, 2022.
- Goto N<sup>1</sup>, Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Kinoshita M<sup>1</sup>, Nagata K-I (<sup>1</sup>Nagoya Univ): Expression Analyses of Rich2/Arhgap44, a Rho Family GTPase-Activating Protein, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 45: 19-26, 2023.
- Nishikawa M, Scala M<sup>1</sup>, Umair M<sup>2</sup>, Ito H, Waqas A<sup>3</sup>, Striano P<sup>1</sup>, Zara F<sup>4</sup>, Costain G<sup>5</sup>, Capra V<sup>4</sup>, Nagata K (<sup>1</sup>Univ of Genoa, <sup>2</sup>Minist of Natl Guard Hlth Affairs, <sup>3</sup>Univ of Educ, <sup>4</sup>IRCCS Giannina Gaslini Inst, <sup>5</sup>The Hosp

- for Sick Children): Gain-of-function p.F28S variant in RAC3 disrupts neuronal differentiation, migration and axonogenesis during cortical development, leading to neurodevelopmental disorder. *J Med Genet* 60: 223-232, 2023.
- Safavian D<sup>1</sup>, Kim M<sup>1</sup>, Xie H<sup>1</sup>, El-Zeiry M<sup>1</sup>, Palander O<sup>1</sup>, Dai L<sup>1</sup>, Collins R<sup>1</sup>, Froese C<sup>1</sup>, Shannon R<sup>1</sup>, Nagata K, Trimble W<sup>1</sup> (Univ of Toronto): Septin-mediated RhoA activation engages the exocyst complex to recruit the cilium transition zone. *J Cell Biol* 222(4): e201911062, 2023.
- Hashimoto R<sup>1</sup>, Murakami T<sup>1</sup>, Kamimura R<sup>1</sup>, Matsuki T, Seki K<sup>1</sup> (Ohu Univ): High salt intake induces active coping behaviors by enhancing the resilience against psychological stress in mice. *J Integr Neurosci* 21: 173, 2022.
- Hoang NTD<sup>1</sup>, Hassan G<sup>1</sup>, Suehiro T<sup>1</sup>, Mine Y<sup>1</sup>, Matsuki T, Fujii M<sup>1</sup> (Hiroshima Univ): BMP and activin membrane-bound inhibitor regulate connective tissue growth factor controlling mesothelioma cell proliferation. *BMC Cancer* 22: 984, 2022.
- Kasama E<sup>1</sup>, Moriya M<sup>1</sup>, Kamimura R<sup>1</sup>, Matsuki T, Seki K<sup>1</sup> (Ohu Univ): Formation of false context fear memory is regulated by hypothalamic corticotropin-releasing factor in mice. *Int J Mol Sci* 23: 6286, 2022.
- Toya A, Fukada M, Aoki E, Matsuki T, Ueda M, Eda S, Hashizume Y<sup>1</sup>, Iio A, Masaki S, Nakayama A (Aichi Med Univ): The distribution of neuroligin4, an autism-related postsynaptic molecule, in the human brain. *Mol Brain* 16: 20, 2023.
- De Haan W<sup>1</sup>, Dheedene W<sup>1</sup>, Apelt K<sup>2</sup>, Decombas-Deschamps S<sup>3</sup>, Vinckier S<sup>1</sup>, Verhulst S<sup>4</sup>, Conidi A<sup>5</sup>, Deffieux T<sup>3</sup>, Staring MW<sup>1</sup>, Vandervoort P<sup>1</sup>, Caluwe E<sup>1</sup>, Lox M<sup>1</sup>, Mannaerts I<sup>4</sup>, Takagi T, Jaekers J<sup>6</sup>, Berx G<sup>7</sup>, Haigh J<sup>8</sup>, Topal B<sup>6</sup>, Zwijsen A<sup>1</sup>, Higashi Y, van Grunsven LA<sup>4</sup>, van IJcken WF<sup>5</sup>, Mulugeta E<sup>5</sup>, Tanter M<sup>9</sup>, Lebrin FPG<sup>2</sup>, Huylebroeck D<sup>1</sup>, Lutun A<sup>1</sup> (KU Leuven, <sup>2</sup>Leiden Univ Med Cent, <sup>3</sup>Paris Sci et Lettres Univ, <sup>4</sup>Vrije Univ Brussels, <sup>5</sup>Erasmus Univ Med Cent, <sup>6</sup>UZ Leuven, <sup>7</sup>Ghent Univ, <sup>8</sup>Univ Manitoba): Endothelial Zeb2 preserves the hepatic angioarchitecture and protects against liver fibrosis. *Cardiovasc Res* 118: 1262-1275, 2022.
- Takagi T, Asai M: Using of *de novo* mutation system for study obtaining dominant type model animal. *Exp Anim* 71: S94, 2022.
- Ravi V<sup>1</sup>, Murashima-Suginami A<sup>1,2</sup>, Kiso H<sup>1,2</sup>, Tokita Y, Huang CL<sup>3</sup>, Bessho K<sup>2</sup>, Takagi J<sup>4</sup>, Sugai M, Tabata Y<sup>2</sup>, Takahashi K<sup>3</sup>. (Toregem BioPharma Inc, <sup>2</sup>Kyoto Univ, <sup>3</sup>Kitano Hosp <sup>4</sup>Osaka Univ): Advances in tooth agenesis and tooth regeneration. *Regen ther* 22: 160-168, 2023.
- Adachi J<sup>1,2</sup>, Aoki Y<sup>1</sup>, Izumi H<sup>3</sup>, Nishiyama T<sup>4</sup>, Nakayama A, Sana M<sup>5</sup>, Morimoto K<sup>5</sup>, Kaetsu A<sup>2</sup>, Shirozu T<sup>2</sup>, Osumi E<sup>2</sup>, Matsuoka M<sup>2</sup>, Hayakawa E<sup>2</sup>, Maeda N<sup>2</sup>, Machida J<sup>1,5</sup>, Nagao T<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, <sup>2</sup>Toyohashi Municipal Hosp, <sup>3</sup>University of Occupational and Environmental Health, <sup>4</sup>Nagoya City Univ, <sup>5</sup>Nagoya Orthodontic Clinic, <sup>6</sup>Toyota Memorial Hosp): Novel WNT10A variant in a Japanese case of nonsyndromic oligodontia. *Hum gen vari* 10(1): 3, 2023.
- Inui K, Kakigi R<sup>1</sup> (NIPS): International Federation of Clinical Neurophysiology: Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: Report from an IFCN expert group. 4.4. Pain-related intraepidermal electrically evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 136: 13-38, 2022.
- Motomura E<sup>1</sup>, Tanii H<sup>1</sup>, Kawano Y<sup>1</sup>, Inui K, Okada M<sup>1</sup> (Mie Univ): Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and prepulse inhibition of the change-related cerebral response. *Psychiatry Res Neuroimaging* 323: 111484, 2022.
- Bayasgalan B, Matsuhashi M<sup>1</sup>, Fumuro T<sup>1</sup>, Nakano N<sup>2</sup>, Katagiri M<sup>3</sup>, Shimotake A<sup>1</sup>, Kikuchi T<sup>1</sup>, Iida K<sup>3</sup>, Kunieda T<sup>4</sup>, Kato A<sup>2</sup>, Takahashi R<sup>1</sup>, Ikeda A<sup>1</sup>, Inui K (Kyoto Univ, <sup>2</sup>Kindai Univ, <sup>3</sup>Hiroshima Univ, <sup>4</sup>Ehime Univ): Neural sources of vagus nerve stimulation-induced slow cortical potentials. *Neuromodulation* 25: 407-413, 2022.
- 三田勝己, 赤滝久美<sup>1</sup>, 林 時伸<sup>2</sup> (大阪電通大, <sup>2</sup>北海道療育園): 重症心身障害児(者)への情報通信技術 (ICT) 活用の可能性. I. 在宅重症心身障害児(者)の医療・生活・教育支援の実践. *重症心身障害の療育* 17(1): 3-8, 2022.
- Miki K<sup>1</sup>, Takeshima T<sup>2</sup>, Kida T, Kakigi R<sup>2</sup> (Aichi Med Univ, <sup>2</sup>NIPS): The ERP and psychophysical changes related to facial emotion perception by expertise in Japanese hospitality, "OMOTENASHI. *Sci Rep* 12: 9089,

2022.

Fujita K<sup>1</sup>, Takeuchi N<sup>1</sup>, Sugiyama S<sup>2</sup>, Inui K, Fujita Y<sup>1</sup>, Yamaba A<sup>1</sup>, Kamiya T<sup>1</sup>, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup> (Aichi Med Univ, <sup>2</sup>Gifu Univ): Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses. *PLoS One* 17(11): e0277153, 2022.

Inui K, Itoh Y, Bayasgalan B, Shingaki M, Taniguchi T<sup>1</sup>, Motomura E<sup>2</sup>, Kida T (Nagoya Univ, <sup>2</sup>Mie Univ): Target site of prepulse inhibition of the trigeminal blink reflex in humans. *J Neurosci* 43: 261-269, 2023.

Takeuchi N<sup>1</sup>, Fujita K<sup>1</sup>, Taniguchi T<sup>2</sup>, Kinukawa T<sup>2</sup>, Sugiyama S<sup>3</sup>, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup>, Inui K (Aichi Med Univ, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Gifu Univ): Mechanisms of short- and long-latency sensory suppression: magnetoencephalography study. *Neuroscience* 514: 92-99, 2023.

Sugiyama S<sup>1</sup>, Taniguchi T<sup>2</sup>, Kinukawa T<sup>2</sup>, Takeuchi N<sup>3</sup>, Ohi K<sup>1</sup>, Shioiri T<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>3</sup>, Inui K (Gifu Univ, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Aichi Med Univ): The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics. *Front Neurosci* 17: 1127040, 2023.

## 著書・総説

Tabata H: Crosstalk between blood vessels and glia during the central nervous system development. *Life* 12(11): 1761, 2022.

木田哲夫: 注意ってなんだ? ~脳の様々な情報処理を調節する大事な働き~. 越中敬一 (編) *運動生理学* 171, 2023.

## その他の印刷物

Nagata K: Pathophysiological Mechanism of Neurodevelopmental Disorders-Overview. *Cells* 11(24): 4082, 2022.

## 特許

### 国際特許

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、乾 幸二、竹島康行 欧州 (2022年8月2日査定)

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、乾 幸二、竹島康行 タイ (2022年9月6日査定)

## B 研究部別活動

### 1. 遺伝子医療研究部

#### 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遺伝子医療研究部が発足して以来、一貫して「知的障害の原因探索と治療方法の探求」を総合的な目標に掲げた研究を行ってきた。近年この領域では、次世代シーケンサーやマイクロアレイなどの高速・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、あるいは候補となるゲノムバリエーションが大量に見いだされてきたが、臨床意義不明であるゲノムバリエーション (VUS) の病因性の検討や、RNA・タンパク・細胞・生体レベルにおける病態機序の解明は相対的に遅れている。そのため、発達障害を伴う遺伝性疾患を主たる対象に、phenotype-genotype-etiology (臨床-ゲノム解析-病態) の連関を明らかにして治療や療育に資することを目指している。今年度の主な活動内容を以下に掲げる。

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センター中央病院を中心とした臨床に参加し、定期的に症例検討などの情報交換を行うとともに新規症例の収集に努めてきた。主な活動を下記に掲げる。i) 小児内科カンファレンス (週2回、症例検討) ii) IRUD 会議 (月1回、診療科横断的な遺伝性疾患の情報交換) iii) マイクロアレイ症例検討 (週1回、マイクロアレイ解析の結果解釈) iv) あいち小児保健医療総合センター遺伝診療委員会 (月1回、外部委員として参加、アレイ解析の助言など) v) グループ外来 (稀少疾患を対象とした疾患単位の患者会。年2~3回、林のほか研究員も適宜参加)

未診断の先天異常疾患の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) におけるゲノムバリエーションデータ解析への参画も継続している。研究へのフィードバックとしては、前年度に見いだされた、発達遅滞と歩容異常を呈する家系例に見いだされた疾患原因候補のゲノムバリエーションについて、モデルマウスの作出に成功し、現在機能解析を行っている。

さらに、今年度末から、当センターにおける成人の未診断症例をゲノム解析の面から再解析するプロジェクトを開始し、現在数名の解析を行っている。

2. タンパク・細胞レベルでのゲノムバリエーションの病態評価。

1. などで見いだされた原因不明の症例におけるゲノムバリエーションの病的意義を明らかにするため、RNA、タンパク、細胞レベルでの解析を行っている。詳細は各研究員からの報告に譲るが、今年度の成果として、Mowat-Wilson 症候群 (MOWS) の原因遺伝子である *ZEB2* 遺伝子の不十分なスプライシング異常が臨床症状に相関することを示した鈴木研究員らの研究を挙げる。従来ほとんど報告のなかった軽症型 MOWS の機序の一端を説明するものであり、現在論文投稿中である。

3. iGONAD 法によるゲノムバリエーションモデルマウス作出。VUS が生体においてどのような病的意義を有するか直接的に評価するため、iGONAD 法による遺伝子改変マウスの作出を試みてきた。本法は標的 VUS を再現したモデルマウスをオーダーメイドで作出するため、ノックアウトマウスよりも正確に VUS 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が可能である。現在までに 14 遺伝子における 16 系統のモデルマウス作出に成功し、各研究員の行っている研究に寄与してきた。

一例として、主に林・鈴木研究員の成果として、てんかん家系例に見いだされた *TENM4* 遺伝子のスプライシング部位バリエーションの解析例を挙げる。当マウスから得られた RNA 並びにタンパクの解析により、発端患者と同様のエクソンスキップが起こっていることが確認された。また、当マウスは薬剤誘発に対する痙攣発作の閾値が低下していることが示され、発端家系における病的機序を説明できる可能性があるものと考え、更なる解析を続けている。他にも作製したモデルマウスは、他部門への供与も行っている。

その他のトピックスとしては、12月より古川祐子リサーチレジデントが着任し、研究に参画している。また、また、国内学会において5回の研究成果の発表を行った。

なお、今年度は日本学術振興会科学研究費補助金：基盤研究 (C) (7件)、武田科学振興財団研究助成金 (1件)、内藤記念科学振興財団 (1件)、新学術領域研究「先進ゲノム支援」(1件)の支援を受け、研究を進展させた。

#### 神経細胞における知的障害の原因遺伝子 R3HDM1 の動態解析

福士大輔、鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、林 深

R3HDM1 は、当部門が同定した軽度知的障害と自閉症様行動を伴う R3HDM1 欠損症に関与する RNA 結合タンパク

質であり、mRNA がリボソームで翻訳されるまでの間に、様々な品質管理や制御を行うと考えられるが、その具体的な機能に関する報告は殆ど無い。我々は昨年度までに、細胞にストレスがかかると R3HDM1 はストレス顆粒に移行することで mRNA を保護する可能性があること、マウス胎仔の海馬由来の脳神経細胞において、R3HDM1 が神経突起の伸長に関与する可能性を示したが、具体的な伸長の機序、およびその機能異常による軽度知的障害の発症機序については、依然不明である。

そこで本年度は、以下を明らかにした。①マウス脳における R3HDM1 の発現量を定量 PCR で測定した結果、脳の形成に重要である胎生 14.5 日が発現のピークで、出生以降は、ほぼ一定であった。②マウス胎仔の大脳皮質由来の初代培養細胞を用いたノコダゾールのリリース実験より、R3HDM1 は 30 分以内に細胞体から神経突起への移動を再開した。③R3HDM1 の一部を欠失させた変異体を複数作製し、ストレス顆粒への移行の有無を解析した結果、C 末端側の 584-819 aa 領域がストレス顆粒への移行に必要な領域であった。④R3HDM1 の mRNA に対する保護活性は、R3HDM1 が一部でも欠失すると失われる可能性が高いことが明らかになった。

## 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<sup>1</sup>、江良折実<sup>2</sup>、曾我美南<sup>2</sup>

X 染色体不活性化(X chromosome inactivation: XCI)は、女性のもつ 2 本の X 染色体のうち 1 本を不活性化する遺伝子発現調節機構である。XCI は着床周辺の時期に確立し、その後も生涯を通じ安定に維持される。通常、不活性化する X 染色体はランダムに選ばれる(ランダム XCI)。従って、女性は母由来の X 染色体が不活性化した細胞群と、父由来の X 染色体が不活性化した細胞群からなるモザイクとなる。一方、XCI の偏り(skewed XCI)は X 連鎖性疾患の発症や重症度に大きな影響を及ぼす。また skewed XCI は流産や、精神神経疾患、乳がん、加齢性疾患などへの関わりも示されている。このため、skewed XCI が生じる機構の解明は疾患発症機序の理解に重要である。しかし、倫理的な制約もあり、ヒトの初期胚において XCI がいつ・どのように生じ、その異常がどのような影響を及ぼすのかについては、不明な点が数多く残されている。そこで本年度は、前年度に引き続き、X 連鎖性疾患の女性患者において病態が発症する機序の解明を目指し、iPS 細胞を用いた解析系の構築に取り組んだ。また、X 染色体不活性化の偏りが患者の病態に及ぼす影響を解明するため、新たな実験系の構築に取り組んだ。

<sup>1</sup>豊橋市民病院・小児科、<sup>2</sup>熊本大・発生医学研究所

## ZEB2 変異によって生じる軸索伸長障害関連因子の RNA-seq を用いた探索

鈴木康予、野村紀子、林 深

Mowat-Wilson 症候群 [MOWS, MIM#235730]は、知的障害、特徴的顔貌、小頭症を主な症状とする先天性疾患で、当部門で同定された原因遺伝子 ZEB2 の機能喪失型変異で発症する。ZEB2 は転写制御因子であり、その機能低下によってさまざまな遺伝子発現に影響を及ぼすと考えられるが、MOWS の発症メカニズムは未解明なままである。そこで、本研究では ZEB2 の機能喪失型変異に起因する知的障害やてんかんの発症メカニズムを解明するために、ゲノム編集技術を用いてヒト神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞に ZEB2 の機能喪失型変異をヘテロ型およびホモ型で導入した MOWS モデル細胞を作製した。dBu-cAMP 刺激による MOWS モデル細胞の分化誘導では、正常な ZEB2 発現量の減少に伴い、軸索伸長能が低下することが分かった。このメカニズムを明らかにするため、MOWS モデル細胞を用いた RNA-seq を行った。RNA-seq データの GO エンリッチメント解析から、axon development 関連遺伝子群に発現変動が認められた。そこで、正常な ZEB2 発現の減少に伴って発現変動する可能性が示唆された axon development 関連遺伝子について、モデル細胞を用いた定量 PCR で発現量の変動を解析した。その結果、4 つの因子において、ZEB2 発現量とその発現変動に相関が認められ、MOWS の症状を引き起こす軸索伸長障害関連因子の可能性を見出した。

## CTNND2 ( $\delta$ -Catenin) 異常症の遺伝子変異とタンパク機能異常の相関について

山田憲一郎、福士大輔、鈴木康予、野村紀子、林 深

CTNND2 は catenin-cadherin 複合体を形成する  $\delta$ -catenin をコードし、特に N-cadherin と共役して神経細胞の棘突起形成に寄与する。CTNND2 は 5p-症候群の原因領域に含まれる。この領域のハプロ不全は精神遅滞の原因であるが、CTNND2 単独の欠失及び機能喪失変異を有する精神遅滞の症例は報告されていない。また、エクソンの部分欠失は自閉症との関連が、ミスセンス変異 (p. E1044K; EK) はミオクロヌス てんかんの原因として報告されている。報告されている症状が多様であるため、変異と症状及び遺伝形式との関係ははっきりしていない。

我々は、CTNND2 の欠失とフレームシフト変異 (c. 2536\_2537insA; insA) を複合ヘテロで有し、難治性てんかんを伴う発達遅滞症例を見いだした。本症例は、自閉症やミオクロヌス てんかんとは明らかに表現型が異なるうえ、両親が健常保因者であることから従来の報告

とは遺伝形式が異なる。そこで、上記の変異をもつ *CTNND2* 発現ベクターを作成し、細胞内局在及び明らかになっている他因子との結合能を比較し、変異と病態の関係を解析した。また、本症例のフレームシフト変異を正確に模したモデルマウスを作成し、ウェスタンブロット解析を行ったところ、本変異はタンパク質が形成されない機能喪失型であることを明らかにした。今後のこのマウスの表現型を解析し、遺伝形式と表現型との関係を明らかにする。

## 研究業績

### 原著論文

Sugitate R<sup>1</sup>, Muramatsu K<sup>2</sup>, Ogata T<sup>3</sup>, Goto M<sup>2</sup>, Hayashi S, Sawaura N<sup>3</sup>, Kawada-Nagashima M<sup>2</sup>, Matsui A<sup>1</sup>, Yamagata T<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Japanese Red Cross Maebashi Hosp, <sup>2</sup>Jichi Med Univ, <sup>3</sup>Gunma Univ Grad Sch Med): Recurrent pneumonia in three patients with MECP2 duplication syndrome with aspiration as the possible cause. *Brain Dev* 44: 486-491, 2022.

Tano S<sup>1,2</sup>, Kotani T<sup>1,3</sup>, Yoshihara M<sup>1</sup>, Nakamura N<sup>1,2</sup>, Matsuo S<sup>1</sup>, Ushida T<sup>1</sup>, Imai K<sup>1</sup>, Itoh M<sup>3</sup>, Oka Y<sup>2</sup>, Sato E<sup>4</sup>, Hayashi S, Ogi T<sup>2</sup>, Kajiyama H<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ Grad Sch Med, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Nagoya Univ Hosp, <sup>4</sup>Nagoya City Univ Grad Sch Med Sci): A case of non-immune hydrops fetalis with maternal mirror syndrome diagnosed by trio-based exome sequencing: An autopsy case report and literature review. *Mol Genet Metab Rep* 33:100925, 2022.

### 学会発表

林 深, 福士大輔, 稲葉美枝<sup>1</sup>, 加藤君子, 鈴木康予, 榎戸 靖, 野村紀子, 時田義人, 水野誠司<sup>1</sup>, 山田憲一郎, 若松延昭<sup>2</sup> (<sup>1</sup>中央病院, <sup>2</sup>高松市立みんなの病院): 染色体腕間逆位から同定した知的障害の新規原因遺伝子 *R3HDM1*. 第 125 回日本小児科学会学術集会 (郡山・ウェブ配信) 2022. 4. 16.

鈴木康予, 野村紀子, 山田憲一郎, 福田あゆみ<sup>1</sup>, 星野恭子<sup>2</sup>, 山田裕一, 稲葉美枝<sup>3</sup>, 水野誠司<sup>3</sup>, 若松延昭<sup>4</sup>, 林 深 (<sup>1</sup>日本大, <sup>2</sup>瀬川記念小児神経学クリニック, <sup>3</sup>中央病院, <sup>4</sup>高松市立みんなの病院): Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子 *ZEB2* のイントロンバリエントが及ぼす RNA スプライシングへの影響. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 (横浜) 2022. 12. 15.

林 深, 鈴木康予, 加藤君子, 山田憲一郎: Analysis of variant of uncertain significance (VUS) in genetic disorder by rapid generation of transgenic mice by iGONAD. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 (横浜) 2022. 12. 17.

林 深, 稲葉美枝<sup>1</sup>, 水野誠司<sup>1</sup> (<sup>1</sup>中央病院): 遺伝性疾患におけるマイクロアレイ解析は 20 周年を迎えた. 第 45 回日本小児遺伝学会 (東京・ウェブ配信) 2023. 1. 28.

鈴木康予: Mowat-Wilson 症候群の重症度に相関した原因遺伝子 *ZEB2* のスプライシング領域バリエント. 第 22 回小児遺伝カンファレンス (名古屋) 2023. 2. 18.

### 講演など

林 深: 原因不明の遺伝性疾患をどのようにスクリーニングするか〜マイクロアレイの話題を中心に. 第 115 回東海臨床遺伝・代謝懇話会 (名古屋・ウェブ配信) 2022. 6. 7.

### その他の研究活動

#### 地域活動

林 深: ゲノムを調べてわかること〜発達障害をより深く理解するために. 令和 4 年度愛知県医療療育総合センター県民講座 (名古屋) 2023. 2. 25.

#### 学術雑誌委員など

林 深: 「Journal of Human Genetics」誌  
Associate Editor

## 2. 分子病態研究部

### 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。本年度は、6月末で西川将司リサーチレジデントが名古屋大学に転出し、後任として岐阜大学より菅原源太が10月1日付けで着任した。

本年度も引き続いて、“発達障害の病因・病態分子解析バッテリー”を駆使したin vivoとin vitro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、iGONAD法を用いた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、名古屋大学、ジェノバ大学、慶應義塾大学、藤田医科大学、へプライ大学、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、IDやASD、てんかんを含む発達障害の責任遺伝子の分子病態メカニズムの解析に関して得られた知見を原著論文で発表するとともに学会で発表した(詳細は「研究業績」の項目を参照)。

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にも力を注いだ。アストロサイトは脳内に豊富に存在するグリア細胞の一種であり、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。本年度は、アストロサイト前駆

細胞が大脳皮質内に移動、定着する分子機構の一端を明らかにし、有力誌にて報告した。こうした発生機序の環境要因による攪乱は、発達障害の発症リスクを高めると考えられる。昨年度に引き続き、母体炎症モデルマウスにおけるアストロサイト発生への影響を検討した。また、ヒト特異的脳発生機序に関する研究も進めている。ヒトの脳は神経幹細胞が多層化し、巨大な脳を獲得している。本年度はその分子機構に迫るため、ヒトiPS細胞を用いた解析をスタートさせた。

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 1件、スタート支援1件、基盤研究S(分担) 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10報の論文として発表された。招待講演や学会発表も18回を数えた。

### 小頭症/Seckel 症候群の原因遺伝子 CEP152 の新規病的バリエーション同定と病態形成メカニズムの解明 浜田奈々子、西條琢真、上原朋子<sup>1</sup>、武内俊樹<sup>1</sup>、小崎健次郎<sup>1</sup>、水野誠司<sup>2</sup>、永田浩一

CEP152は遺伝性小頭症およびSeckel 症候群の原因遺伝子であり、細胞分裂に先立って起こる中心体複製に必須の役割を担う。当センター中央病院では小頭症/Seckel 症候群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/Seckel 症候群の病態形成メカニズムは不明な点が多い。そこで我々は、CEP152の病態形成機構の解析に着手した。

これまでに患者の変異を模倣した変異マウスを作出している。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。サイズ異常に加えて、小脳の脳回が浅い等の表現型が観察され、これらは小頭症患者の典型的な所見と類似していた。今年度は胎生期の脳皮質神経細胞の増殖に着目して解析を行った。胎生15日目の脳室帯の厚みは変異マウスで有意に減少しており、アポトーシスも亢進していた。神経幹細胞において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おり、さらに変異マウスではpro/prometaphaseの細胞の割合が増加し、meta/ana/telophaseの細胞が減少していた。次に、成体マウス脳を用いてゴルジ染色を行なったが、大脳皮質錐体細胞において形態の差異は観察されなかった。また、患者はてんかんがあるため、生後7-10日目のマウスにおける電気生理学的解析を行なったところ、大脳皮質神経細胞では興奮性シナプス後電流の振幅の増大、活動電位の増加が認められた。

これらの結果より、CEP152の機能異常は中心体複製障

害、細胞分裂異常を引き起こすだけでなく、分化した神経細胞の電氣的活動にも影響を及ぼし、このことが *CEP152* 遺伝子異常による小頭症/Seckel 症候群の病態背景となっている可能性が示唆された。

<sup>1</sup>慶応大・医、<sup>2</sup>中央病院

## 発達期マウス脳における小頭症/Seckel 症候群原因遺伝子 *Plk4* の発現解析

浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

Polo-like kinase 4 (*Plk4*) は、セリン/スレオニンキナーゼであり、細胞分裂に先立って起こる中心体の複製に必須の役割を果たす。*PLK4* 遺伝子の異常は、常染色体潜性遺伝の脈絡網膜症-小頭症症候群や Seckel 症候群の原因となる。本研究では、発達期の *PLK4* 発現に着目し、マウス組織を用いて *PLK4* の発現解析を行った。ウェスタンブロット解析の結果、*PLK4* は中枢神経系を含めて成体マウス組織で広く発現していた。発達期の中枢神経系では、生後 15 日目以降に急激に増加することから、分化した神経細胞に *PLK4* が必須であることが示唆された。免疫組織化学的解析を行ったところ、*PLK4* は胎生 14 日目で脳室帯の幹細胞の細胞間接着部位に高発現していた。その後、生後 7 日目では大脳皮質ニューロンの細胞体にびまん性に分布し、30 日目では大脳皮質、海馬の興奮性ニューロン、小脳のプルキンエ細胞のニューロピルと細胞体に局在していた。さらに、生化学的分画を行い、*PLK4* は後シナプス画分に濃縮されていることが確認された。また、分化した海馬初代培養神経細胞を免疫染色したところ、*PLK4* は興奮性シナプスマーカーである PSD95 およびシナプトフィジンと部分的に共局在することが示された。これらの結果は、*PLK4* が神経細胞のシナプス機能の制御に関与していることを示唆している。

## 中心体タンパク質 *CEP152* と *PLK4* の相互作用と機能破綻が引き起こす小頭症/Seckel 症候群の病態形成機構の解明

浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

これまで *CEP152* 遺伝子異常を有する小頭症/Seckel 症候群患者では脳形成異常の報告はなかった。しかし近年報告された患者で多少脳回、脳梁欠損、脳室拡大などの形成異常が認められた。この患者は *CEP152* 遺伝子の *PLK4* 結合領域にミスセンス変異 (c.95A>C, p.(Gln32Pro)) を持つ。*PLK4* 遺伝子異常を有する患者は脳梁欠損、脳室拡大などの脳形成異常があり、オーバーラップする点が多い。そこで本研究では、iGONAD 法を用いて Q32P ノックイン (KI)

マウスを作成し、*CEP152* と *PLK4* の相互作用、またその機能破綻により引き起こされる小頭症/Seckel 症候群の病態形成機構の解明を目指した。今年度は KI マウスの作成を行い、系統を樹立した。Q32P ホモマウスは野生型と比較して、出生時、生後 2 ヶ月共に矮小発育であった。同様に脳も小さく、特に大脳、小脳は他の部位に比して小さかった。今後このマウスを用いて解析を行う予定である。

## 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<sup>1</sup>、揚妻正和<sup>2</sup>、佐野ひとみ<sup>1</sup>、廣田ゆき<sup>1</sup>、宮島倫生<sup>1</sup>、林 周宏<sup>1</sup>、本田岳夫<sup>1</sup>、西川将司、稲熊 裕、伊東秀記、竹林浩秀<sup>3</sup>、依馬正次<sup>4</sup>、池田一裕<sup>2</sup>、鍋倉淳一<sup>2</sup>、永田浩一、仲嶋一範<sup>1</sup>

発生/発達期大脳において、アストロサイトはシナプス形成、成熟、刈り込み過程に直接的に関わり、高次脳機能の発達に不可欠である。その発生機構を理解することは、神経発達障害を理解する上でも重要であるが、これまでの手法ではアストロサイトの系譜解析は困難であり、この分野は非常に遅れていた。我々は脳スライス培養における細胞挙動の観察と細胞系譜解析を組み合わせ、大脳皮質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、血管ガイド移動の分子機構として、ケモカインとその受容体である CXCL12 と CXCR4/7、またその下流でインテグリン  $\beta 1$  が関与することを明らかにした。本年度はこれらの実験的検討をさらに進め、その成果を世界的に権威のある学術誌に掲載することができた。また本年度は、我々が明らかにしたアストロサイト発生機構に影響を与えうる環境要因の探索を進めた。妊娠中のある種の感染症や強いストレスは母体に炎症反応を引き起こし、自閉性スペクトラム症を含む発達障害のリスクを高めると考えられている。その状態を模倣するため、炎症の脂質メディエーターとして知られるリゾホスファチジン酸 (LPA) を妊娠後期胎仔脳室内へ投与した。その結果、アストロサイト前駆細胞は対照群に比べて血管に強く結合する傾向が確認された。また LPA は細胞膜表面上の受容体である LPAR1 に特異的に結合し、炎症シグナルを伝えることが知られている。LPAR1 はアストロサイト前駆細胞で強く発現するため、その阻害実験を行なったところ、アストロサイトの灰白質内での分布異常が生じた。以上のことから、炎症反応によりアストロサイトの血管ガイド移動が障害され、結果として神経細胞のネットワーク形成に影響する可能性が考えられた。

<sup>1</sup>慶應大、<sup>2</sup>生理研、<sup>3</sup>新潟大、<sup>4</sup>滋賀医大



## 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<sup>1</sup>、榊原康文<sup>1</sup>、下田耕治<sup>2</sup>、林 周宏<sup>1</sup>、 永田浩一、仲嶋一範<sup>2</sup>

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。その背景にはヒト特有の神経細胞産生機構がある。ヒトの巨脳症や小頭症はその変調である可能性がある。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、多層化した神経細胞産生を実現している。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。マウスで *JAG1* を強く発現させると脳室下帯分裂細胞が増加することから、その発現強度が脳サイズの決定要因であることが示唆される。我々は *Jag1* 遺伝子発現調節の責任配列として、第1イントロン始めから第2イントロンの最初の約800pb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。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 *Jag1* 遺伝子発現に有意な減少が観察されていることから、*Jag1* 遺伝子発現の上流因子として CT が重要な候補であると考えられた。そこで、CT 遺伝子のノックダウンベクターをマウス胎仔脳に導入したところ、ヒト *JAG1* 転写調節領域の転写活性が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。ヒト固有の発生機構の解析にはヒト神経幹細胞を用いた研究が必須である。本年度は特にヒト iPS 細胞から誘導した神経幹細胞においても、CT 遺伝子のノックダウンは *Jag1* 遺伝子の発現を低下させることを確認した。今後さらにヒト神経幹細胞で CT 結合領域のゲノム編集を行うなどの検討を重ねる。

<sup>1</sup>慶應大・理工、<sup>2</sup>慶應大・医

## 脳室周囲異所性灰白質と関連する ARF1 変異体の機能解析

伊東秀記、石黒智己、西川将司、永田浩一

低分子量 G タンパク質 ARF は、哺乳動物では ARF1-6 の6種類があり、ARF1 は細胞内の小胞輸送に関与することが知られている。今年度は、脳室周囲異所性灰白質の患者で報告されている ARF1 変異体の性状機能解析を行った。11 種類のリコンビナント ARF1 変異体の精製を試みたが、p. D93G および p. K127E 変異体は精製できなかった。この2種類以外の変異体について生化学的な解析を行ったところ、野生型と比較して p. R19C、p. F51L、p. R99C および p. R99H 変異体は、GDP/GTP 交換反応が速いことがわかった。また、哺乳動物培養細胞に p. R99C、p. R99H および p. K127E 変異体を発現させると、ゴルジ体の形態異常が見られた。さらに、子宮内胎仔脳電気穿孔法により、p. R99C、p. R99H および p. K127E 変異体は、マウス大脳皮質神経細胞の移動障害を引き起こすことがわかった。一方、ARF1 タンパク質の立体構造モデルから、p. R99C、p. R99H および p. K127E 変異によって、GDP/GTP との結合性が変化すると考えられた。これらのことから、p. R99C、p. R99H および p. K127E 変異は、活性化が亢進するためにゴルジ体の形態が異常となり、神経細胞の移動障害を引き起こすと考えられた。

## 大脳発達期における神経成長関連蛋白質 GAP43 の役割

野田万理子、伊東秀記、永田浩一

神経成長関連蛋白質である GAP43 (growth associate protein 43) は軸索および軸索先端(成長円錐またはシナプス前終末)に極めて多く発現し、成長円錐の形態・運動やシナプス形成に関わることが知られている。

知的障害と運動発達遅滞を伴う患者で GAP43 のミスセンス変異 (c. 436 G>A, p. Glu146Lys) が見つかった。しかし、大脳発達期における GAP43 の *in vivo* の詳細な役割は殆ど明らかにされてこなかった。そこで我々は、発達期マウス脳において、GAP43-p. Glu146Lys の病態機能解析を行った。まず、この変異体蛋白質の安定性をウェスタンブロッティングにより検討したところ、初代培養系神経細胞における発現量が野生型と比較して顕著に低下していた。したがって、遺伝子ノックダウンによって病態を反映することが可能になると考えられた。子宮内胎仔電気穿孔法により、Gap43 遺伝子ノックダウンベクターを神経幹細胞に導入したところ、興奮性神経細胞の配置に大きな異常は見られなかったが、樹状突起やシナプスの形成が大きく傷害された。*In vitro* においても、Gap43 ノックダウンにより神経突起伸長やシナプス形成が傷害され、これらの表現型は RNAi 抵抗性 Gap43 の共

発現により回復した。また、成獣大脳皮質から単離した神経終末のウェスタンブロッティングにより、シナプスのプレ側だけでなく、ポスト側にも存在することが明らかとなった。これらのことから Gap43 発現減少は、大脳皮質興奮性神経細胞の成熟過程に影響を及ぼし、知的障害の病態形成過程に関わる可能性が示された。

## 知的障害関連遺伝子 CtBP1 の変異による大脳皮質神経細胞の機能異常の解析

西條琢真、浜田奈々子、岡本伸彦<sup>1</sup>、永田浩一

CtBP1は神経細胞の核内で転写補助抑制因子として転写制御に関与し、シナプス前終末ではシナプス小胞のエンドサイトーシスにおける膜分裂に関与する遺伝子である。CtBP1遺伝子の変異による知的障害の発症が報告されているが、この遺伝子の変異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、CtBP1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による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電気穿孔法を用いてCtBP1遺伝子の野生型または変異体の発現ベクターを導入し、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、CtBP1遺伝子変異体の過剰発現により、大脳皮質II/III層の興奮性神経細胞において神経細胞移動の遅延、樹状突起伸長やスパイン形成の未成熟、II/III層興奮性神経細胞の発火頻度の減少やシナプス伝達の減弱が明らかになった。以上の結果から、CtBP1遺伝子の変異により大脳皮質II/III層の興奮性神経細胞の樹状突起やスパイン形成が阻害されシナプス伝達が減弱されることが、関連する病態の原因になっていると考えられる。

<sup>1</sup>大阪母子医セ

## 発達障害関連遺伝子 MORG1 の機能解析

菅原涼太、西川将司、伊東秀記、永田浩一

次世代シーケンシング解析により、知的障害 (ID) を伴う患者において MORG1 (Mitogen-activated protein kinase organizer) のミスセンス変異 (L218P) が見出された。MORG1 は細胞内において複数の分子が会合するための足場として機能する。更に、RAF/MEK/ERK シグナルを亢進する役割を担うことが先行研究により明らかになっており、RAS/MAPK 症候群 (RASopathies) との関連も疑われる。しかし、MORG1 の遺伝子異常と ID を結びつける報告は未だにない。そこで本研究では、神経細胞の

形態を中心にその病態メカニズムの解析を目指した。初めに、MORG1 を特異的に認識する抗体を用いて、発達段階ごとのマウス大脳皮質における存在をウェスタンブロッティングにより確認した。すると MORG1 は、主に胎生期に強く発現していることがわかった。次に、海馬由来の初代培養神経細胞に MORG1 の野生型と L218P 変異体を発現させた。その結果、L218P 変異体を発現させた時に、軸索の伸長が阻害されることがわかった。続いて、マウス子宮内胎仔脳電気穿孔法を用いて MORG1 の野生型及び L218P 変異体を発現させ、神経細胞発達への影響を検討した。その結果、生後 0 日時点の神経細胞移動には野生型も L218P 変異体も影響を与えなかった。しかし、生後 7 日時点では、大脳皮質神経細胞における樹状突起の発達が L218P 変異体の発現によって抑制されることがわかった。現在は、神経細胞発達に与える影響や生化学的解析から、L218P 変異体が細胞内シグナルに及ぼす影響等を解析している。

## 研究業績

### 著書・総説

Tabata H: Crosstalk between blood vessels and glia during the central nervous system development. *Life* 12(11): 1761, 2022.

### 原著論文

Nishijo T, Suzuki E<sup>1</sup>, Momiyama T<sup>1</sup> (Jikei Univ Sch Med): Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurones. *J Physiol* 600: 3149–3167, 2022.

Nagai M<sup>1</sup>, Iemura K<sup>1</sup>, Kikkawa T<sup>1</sup>, Naher S<sup>1</sup>, Hattori S<sup>2</sup>, Hagihara H<sup>2</sup>, Nagata K, Anzawa H<sup>1</sup>, Kugisaki R<sup>1</sup>, Wanibuchi H<sup>3</sup>, Abe T<sup>4</sup>, Inoue K<sup>4</sup>, Kinoshita K<sup>1</sup>, Miyakawa T<sup>2</sup>, Osumi N<sup>1</sup>, Tanaka K<sup>1</sup> (Tohoku Univ, <sup>2</sup>Fujita Hlth Univ, <sup>3</sup>Osaka City Univ, <sup>4</sup>RIKEN): Deficiency of CHAMP1, a gene related to intellectual disability, causes impaired neuronal development and a mild behavioral phenotype. *Brain Commun* 4: fcac220, 2022.

Tabata H, Sasaki M<sup>1</sup>, Agetsuma M<sup>2</sup>, Sano H<sup>1</sup>, Hirota Y<sup>1</sup>, Miyajima M<sup>1</sup>, Hayashi K<sup>1</sup>, Honda T<sup>1</sup>, Nishikawa M, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H<sup>3</sup>, Ema M<sup>4</sup>, Ikenaka K<sup>2</sup>, Nabekura J<sup>2</sup>, Nagata K, Nakajima K<sup>1</sup>

- (<sup>1</sup>Keio Univ, <sup>2</sup>NIPS, <sup>3</sup>Niigata Univ, <sup>4</sup>Shiga Univ): Erratic and blood vessel-guided migration of astrocyte progenitors in the cerebral cortex. *Nat Commun* 13: 6571, 2022.
- Scala M<sup>1</sup>, Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Khan T<sup>2</sup>, Accogli A<sup>1</sup>, Davids L<sup>3</sup>, Ruiz A<sup>4</sup>, Chiurazzi P<sup>5</sup>, Cericola G<sup>6</sup>, Schulte B<sup>7</sup>, Monaghan G K<sup>8</sup>, Begtrup A<sup>8</sup>, Torella A<sup>9</sup>, Pinelli M<sup>9</sup>, Denommé-Pichon A-S<sup>10</sup>, Vitobello A<sup>10</sup>, Racine C<sup>11</sup>, Mancardi M M<sup>12</sup>, Kiss C<sup>13</sup>, Guerin A<sup>13</sup>, Wu W<sup>2</sup>, Vila G E<sup>4</sup>, Mak C B<sup>14</sup>, Martinez-Agosto A J<sup>4</sup>, Gorin B M<sup>14</sup>, Duz B<sup>15</sup>, Bayram Y<sup>16</sup>, Carvalho MB C<sup>17</sup>, Vengoechea E J<sup>3</sup>, Chitayat D<sup>18</sup>, Tan Y T<sup>19</sup>, Callewaert B<sup>20</sup>, Kruse B<sup>6</sup>, Bird M L<sup>21</sup>, Faivre L<sup>10</sup>, Zollino M<sup>5</sup>, Biskup S<sup>7</sup>, Undiagnosed Diseases Network, Telethon Undiagnosed Diseases Program, Striano P<sup>1</sup>, Nigro V<sup>9</sup>, Severino M<sup>12</sup>, Capra V<sup>12</sup>, Costain G<sup>2</sup>, Nagata K-I (<sup>1</sup>Univ of Genoa, <sup>2</sup>The Hosp for Sick Children, <sup>3</sup>Emory Healthcare, <sup>4</sup>Univ Autònoma de Barcelona, <sup>5</sup>Univ Cattolica Sacro Cuore, <sup>6</sup>Helios-Klinikum Hildesheim, <sup>7</sup>Praxis für Humangenetik, <sup>8</sup>GeneDx, <sup>9</sup>Telethon Inst of Genet and Med, <sup>10</sup>Univ de Bourgogne Franche-Comté, <sup>11</sup>CHU de Dijon Bourgogne, <sup>12</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, <sup>13</sup>Queen's Univ, <sup>14</sup>UCLA, <sup>15</sup>Haseki Training and Res Hosp, <sup>16</sup>Children's Hosp of Philadelphia, <sup>17</sup>Pacific Northwest Res Inst, <sup>18</sup>Univ of Toronto, <sup>19</sup>Univ of Melbourne, <sup>20</sup>Ghent Univ Hosp, <sup>21</sup>Univ of California San Diego): Variant-specific changes in RAC3 function disrupt corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. *Brain* 145: 3308-3327, 2022.
- Hamada N, Iwamoto I, Noda M, Nishikawa M, Nagata K-I: Expression Analyses of Polo-Like Kinase 4, a Gene Product Responsible for Autosomal Recessive Microcephaly and Seckel Syndrome, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 44: 643-650, 2022.
- Hamada N, Noda M, Ito H, Iwamoto I, Nagata K-I: Expression Analyses of Cep152, a Responsible Gene Product for Autosomal Recessive Primary Microcephaly, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 44: 162-170, 2022.
- Goto N<sup>1</sup>, Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Kinoshita M<sup>1</sup>, Nagata K-I (<sup>1</sup>Nagoya Univ): Expression Analyses of Rich2/Arhgap44, a Rho Family GTPase-Activating Protein, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci* 45: 19-26, 2023.
- Nishikawa M, Scala M<sup>1</sup>, Umair M<sup>2</sup>, Ito H, Waqas A<sup>3</sup>, Striano P<sup>1</sup>, Zara F<sup>4</sup>, Costain G<sup>5</sup>, Capra V<sup>4</sup>, Nagata K (<sup>1</sup>Univ of Genoa, <sup>2</sup>Minist of Natl Guard Hlth Affairs, <sup>3</sup>Univ of Educ, <sup>4</sup>IRCCS Giannina Gaslini Inst, <sup>5</sup>The Hosp for Sick Children): Gain-of-function p.F28S variant in RAC3 disrupts neuronal differentiation, migration and axonogenesis during cortical development, leading to neurodevelopmental disorder. *J Med Genet* 60: 223-232, 2023.
- Safavian D<sup>1</sup>, Kim M<sup>1</sup>, Xie H<sup>1</sup>, El-Zeiry M<sup>1</sup>, Palander O<sup>1</sup>, Dai L<sup>1</sup>, Collins R<sup>1</sup>, Froese C<sup>1</sup>, Shannon R<sup>1</sup>, Nagata K, Trimble W<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Univ of Toronto): Septin-mediated RhoA activation engages the exocyst complex to recruit the cilium transition zone. *J Cell Biol* 222(4): e201911062, 2023.

#### その他の印刷物

Nagata K: Pathophysiological Mechanism of Neurodevelopmental Disorders-Overview. *Cells* 11(24):4082, 2022.

#### 学会発表

西川将司: 知的障害責任分子 RAC3 による神経発達障害の病態メカニズム. 第 86 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム (Web 開催) 2022. 5. 21.

永田浩一, 西川将司, 田畑秀典, 伊東秀記: 低分子量 G 蛋白質 RAC3 の遺伝子異常による発達障害の病態形成メカニズム. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 (高崎 (群馬)) 2022. 6. 4.

野田万理子, 松本 歩<sup>1</sup>, 伊東秀記, 山形崇倫<sup>1</sup>, 永田浩一 (<sup>1</sup>自治医大): Role of GAP43 in the development of mouse cerebral cortex. NEURO2022 (宜野湾 (沖縄)) 2022. 6. 30.

永田浩一, 西川将司, 伊東秀記: Variant-specific changes in RAC3 function disrupt corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. NEURO2022 (宜野湾 (沖縄)) 2022. 6. 30.

西川将司, 田畑秀典, 伊東秀記, 永田浩一: Impaired function of PLEKHG2, a Rho-guanine nucleotide-exchange factor, disrupts corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. NEURO2022 (宜野湾 (沖縄)) 2022. 6. 30.

浜田奈々子, 西條琢真, 西川将司, 上原朋子<sup>1</sup>, 武内俊樹<sup>1</sup>, 小崎健次郎<sup>1</sup>, 水野誠司<sup>2</sup>, 永田浩一 (<sup>1</sup>慶應大

医, <sup>2</sup>中央病院): CEP152-deficiency promotes impaired centrosome duplication- and cell death-dependent dwarfism in mice. NEURO2022 (宜野湾 (沖縄)) 2022. 7. 1.

西條 琢真, 永田 浩一: Effect of DEAF1 gene abnormalities on cortical neurons in mouse brain development. NEURO2022 (宜野湾 (沖縄)) 2022. 7. 1.

Loic Broix<sup>1</sup>, Rohini Roy<sup>1,2</sup>, Shengqun Hou<sup>1,2</sup>, Momoe Sukegawa<sup>1,2</sup>, Hidenori Ito, Koh-ichi Nagata, Dan Ohtan Wang<sup>1,2</sup> (RIKEN, <sup>2</sup>Kyoto Univ): The m6A reader YTHDF1 modulates APC and controls axon and dendrite development. NEURO2022 (宜野湾 (沖縄)) 2022. 7. 1.

西川将司<sup>1</sup>, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一 (<sup>1</sup>名古屋大): PLEKHG2 遺伝子変異による小頭症・知的障害の発症メカニズムの解析. 第44回神経組織培養研究会 (仙台/Web (ハイブリッド)) 2022. 9. 17.

浜田奈々子, 西條琢真, 西川将司<sup>1</sup>, 水野誠司<sup>2</sup>, 永田浩一 (<sup>1</sup>名古屋大, <sup>2</sup>中央病院): CEP152 遺伝子変異を有する小頭症/セッケル症候群の病態形成機構の解明. 第44回神経組織培養研究会 (仙台/Web (ハイブリッド)) 2022. 9. 17.

浜田奈々子, 水野誠司<sup>1</sup>, 永田浩一 (<sup>1</sup>中央病院): 小頭症/セッケル症候群の原因遺伝子 CEP152 の新規遺伝子変異同定と病態形成機構の解明. 第54回日本臨床分子形態学会学術集会 (長崎) 2022. 11. 4.

伊東秀記, 森下理香, 野田万理子, 石黒智己, 西川将司, 永田浩一: X連鎖知的障害関連分子 CNKSR2 は CYTH2 と協調して海馬歯状回顆粒細胞の発達を制御する. 日本生化学会大会 (名古屋) 2022. 11. 9.

田畑秀典, 八谷剛史<sup>1,2</sup>, 下田耕治<sup>2</sup>, 林 周宏<sup>2</sup>, 永田浩一, 榊原康文<sup>2</sup>, 仲嶋一範<sup>2</sup> (<sup>1</sup>岩手医大・メガバンク, <sup>2</sup>慶應大): 進化過程におけるヒト脳巨大化への JAG1 エンハンサー領域の関与. 第45回日本分子生物学会年会 (千葉) 2022. 11. 30.

永田浩一, 西川将司, 田畑秀典, 伊東秀記: 知的障害を伴う小頭症の責任遺伝子 PLEKHG2 の病態機能解析. 第45回日本小児遺伝学会学術集会 (東京) 2023. 1. 28. - 29.

浜田奈々子, 永田浩一: 発達障害原因遺伝子 MED13L の神経発達における役割と遺伝子変異がもたらす病態形成機構の解明. 第45回日本小児遺伝学会学術集会 (東京) 2023. 1. 28.

## 講演など

永田浩一: 低分子量 G 蛋白質 RAC シグナルの破綻による発達障害発症の分子メカニズム. 第694回福井大学学内セミナー (福井) 2022. 10. 7.

浜田奈々子, 伊東秀記, 永田浩一: 電気穿孔法を用いた神経発達障害の病態解析. (シンポジウム) 第54回日本臨床分子形態学会学術集会 (長崎) 2022. 11. 4.

Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Nagata K: Pathophysiological mechanisms in neurodevelopmental disorders caused by RAC3 small GTPase dysregulation. Fujita ICBS International Symposium: Workshop (Nagoya) 2022. 11. 19.

## 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) 2022. 4. 1. ~2023. 3. 31.

### 3. 細胞病態研究部

#### 研究の概況

##### 中山敦雄

細胞病態研究部は発達障害における組織・細胞レベルでの異常を解明し、その細胞異常を細胞移植や遺伝子治療等の技術で改善することを目指した研究を遂行している。そのために名古屋大学精神医学講座と共同で発達障害患者由来の iPS 細胞樹立を進め、製薬企業も含めた共同研究でこれらのリソースを活用している。さらに iPS 細胞からの神経細胞分化誘導などの技術も導入し、先端レベルでの細胞病態解析を実行できる体制整備を進めて来た。

さらに当研究部では実験動物の神経系細胞を培養する高い技術が確立されており、これを駆使して発達障害の病態解析を進めている。神経細胞（ニューロン）の初代培養系に加え、オリゴデンドロサイトを主とするグリア細胞の培養系から得られたデータは、種々の発達障害の病態解明に貢献する、あるいは今後の貢献が期待される研究成果に繋がっている。これらの研究は近年当研究部における研究の中核となっており、本年度も知的障害に関連するさまざまな遺伝子多型によるニューロンやグリア細胞の機能異常を明らかにしてきた。特に中央病院の白質低形成を伴った知的障害児に見出された *RAB11A* 多型は、オリゴデンドロサイトの形態形成異常を招くことが明らかになり、本症例の様に明瞭な脳奇形等を伴わない非症候性でかつ比較的発症の遅い知的障害での髄鞘化異常の重要性を再認識することとなった。全ゲノム、全エクソーム解析により、様々な知的障害関連遺伝子が明らかにされている現状で、それら遺伝子の機能をニューロンのみでなく、グリアでもしっかりと解明していくことが、今後知的障害の病態を深く理解していく上で重要になっていくと考えられる。

他にも原発性小頭疔遺伝子 *MCPH7* (*STIL*) のスパイン形成における役割の解析、ニーマンピック病やクラッペ病でのオリゴデンドロサイトの病態解析、オリゴデンドロサイトを標的としたレット症候群の遺伝子治療法の研究など、当研究部の優位性を生かしたプロジェクトを引き続き進めている。

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、リーニンシグナルの制御分子 *Stk25* に関する研究に関しても、実験を継続している。

一方で長らく続けて来た自閉症原因遺伝子ニューロリギン4に関する研究は、その脳内分布解析結果を論文として報告し、一旦の区切りをつけた。

それぞれの研究課題の詳細は以下の個別研究の報告を

ご参照いただきたい。

部門の人事異動としては、年度途中からではあったが河合妙子さんを新たにリサーチレジデントとして迎えた。

実験遂行にあたっては、青木英子さん、竹島京子さん、高橋有紀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C 5件、若手研究 1件）の助成を受けて研究を進めた。

#### エンドリソーム経路によるオリゴデンドロサイトの発達制御と神経発達障害

榎戸 靖、稲村直子、河合妙子

発達期にピークを迎える脳神経軸索のミエリン化には、エンドリソーム経路を介して細胞外から取り込まれるコレステロールが律速因子となることが知られる。本年度は、我々がこれまで解析してきたリソソームの上流に位置する、エンドソームの役割について、その制御因子の一つ *RAB11A* に着目して解析した。

ライソゾーム病のモデルであるニーマン・ピック病 C 型マウスのオリゴデンドロサイト (OL) では、*RAB11A* をはじめとするエンドサイトーシス関連タンパク質の発現低下ならびに肥大化した *RAB11A* 陽性の細胞内小胞が観察され、エンドリソーム経路全般に及ぶ細胞障害の病態関与が予想された。次に、エンドサイトーシスに注目し、*RAB11A* を特異的にノックダウンしたところ、顕著な OL の分化抑制、及びミエリン関連蛋白質の発現低下が観察された。さらに、当センター中央病院患者で同定された新規変異を含む変異型 *RAB11A* を野性型 OL で発現させると、異常な突起やミエリン様膜の伸展が観察された。

これらの結果は、エンドリソームによる細胞内輸送が OL の正常発達に重要であり、それらの異常により細胞自律的な OL の細胞病態や、それに続く脳白質障害がもたらされることを示唆している。今後、これらの共通病態を標的とする新たな神経発達障害の治療戦略への活用が期待される。

#### Krabbe 病モデルマウスのオリゴデンドロサイトにおいて miR-219 の効果

稲村直子、榎戸 靖

Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー (KD)) は、乳幼児で多く発症する常染色体劣性の遺伝性脱髄疾患である。ミエリン形成に必要な酵素ガラクトセレブロシダーゼ (GALC) 欠損を病因とするが、その発症メカニズムには未だ不明な点が多く、有効な治療法がないのが現状である。我々は、KD で見られる脱髄の発症メカニズ

ムおよびその治療標的分子の同定を目的として、twitcherマウス (KDモデルマウス) のオリゴデンドロサイト (OL) を用いて研究を行ってきた。これまでに twitcherマウスのOLでは、ミエリン膜の伸張が阻害される分化成熟の異常がおこること、分化に伴って細胞死の増加が観察されること、そしてOLの分化成熟に必須とされるmiR-219をtwitcherマウスOLに強制発現するとOLの発達が改善することを明らかにした。

今年度はmiR-219によるtwitcherマウスOLの分化成熟を改善する分子メカニズムをさらに明らかにするため、網羅的解析の検討および脳内でのmiR-219発現の改良を行った。網羅的解析では、野生型OLに対しtwitcherマウスOLで減少し、かつtwitcherマウスOLに対しmiR-219発現で増加する遺伝子を求めたが、変動遺伝子の数が少なく、現在はしきい値を変更するなどしてさらに検討を重ねている。脳内miR-219の発現については、最も発現効率が良い時期を調べるため、生後10日から5週までの様々な時期にOL特異的にドライブされるAAVベクターを眼窩静脈叢から投与し、ZsGreen陽性細胞の数により発現効率を調べた。その結果ミエリン形成が最も活発な生後14日齢前後に複数回投与するとOL特異的に最も多く発現することが解り、今後は疾患モデルマウスのOLにmiR-219を発現させ効果を確認する予定である。

### 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<sup>1</sup>、永田浩一<sup>1</sup>、上田昌史、伊藤秀明<sup>2</sup>、笠井謙次<sup>2</sup>、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。

これまでに、STILが神経細胞樹状突起のスパインにも局在すること、そこでARHGEF7と結合していることをPLA法により明らかにして来た。さらに初代培養神経細胞および胎児マウス脳内神経前駆細胞でSTILをノックダウンするとスパイン形成が大幅に阻害され、野生型STILの

過剰発現により改善される事、また、ARHGEF7との結合に必要なSTILのcoiled-coilドメインを欠損するSTIL変異体は上記のレスキュー効果を有さないことを明らかにして来た。STILが中心体複製においてPLK4と結合して複製開始のプラットフォームを形成すること、さらに分子病態研究部でPLK4がスパインに局在することを明らかにしていたため、PLK4がSTILと協調してスパイン形成に関わるのではないかと推測し、今年度はPLK4ノックダウンによるスパイン形成への影響を検討した。その結果、PLK4のノックダウンはスパインの形成には影響しないという結果を得た。

<sup>1</sup>分子病態、<sup>2</sup>愛知医大

### 脳機能においてゴルジ体関連分子が果たす役割 松木 亨、常浦祐未、江田志摩、中山敦雄

Reelin-Dab1シグナルは、脳神経系の発達期における大脳皮質形成や生後の神経活動に重要な役割を担っていることが知られている一方で、記憶・学習に重要な役割を果たしている、長期増強(long-term potentiation: LTP)を強化する事が従来から知られている。LTPに代表されるシナプス可塑性において神経細胞の樹状突起内やスパイン内にあるゴルジ小胞が重要な役割を担っている事が近年知られてきたが、組織学的なゴルジ小胞ダイナミクスや関与するゴルジ体関連分のシグナル経路についてはあまり明らかになっておらず、さらなる研究が必要である。これらを明らかにすることは、シナプス可塑性を基盤とする記憶・学習の分子機構に加え関連した疾患へのさらなる理解に繋がる。

我々は、Reelin-Dab1シグナルによるゴルジ体伸長時にcis-ゴルジ体タンパク質であるGM130のThr561がPKCεによってリン酸化される事をこれまでに見出している。その知見を基に、名古屋大学医学部と共同で作成したPKCε floxマウスを用いて胎児期にCre-ERによる時期特異的ノックアウトを行ったところ、大脳皮質における錐体細胞のゴルジ体伸長が優位に低下している事が明らかとなった。

この結果から、PKCεがReelinシグナルの下流で活性制御を受け、神経細胞のゴルジ体構造制御に機能していることが考えられた。加えて、PKCεはGM130及びSTK25といったゴルジ体構造制御関連分子と複合体を形成する事が分かっている。これらの発見は、Reelin刺激依存的に行われるPKCεの活性制御がGM130のリン酸化を介してゴルジ体構造を制御していることを示唆するものである。今回、脳の発達期の解析で明らかになったゴルジ体の形成制御機構へPKCεが果たす役割は、成体においてもゴルジ小胞ダイナミクスの制御を通じてPKCεがシナ

プス可塑性に重要な役割を果たしている事を示唆するものである。

今後は、GM130 のリン酸化とゴルジ体構造制御を介して Reelin-Dab1 シグナルによる PKC  $\epsilon$  の活性制御を介して行われるゴルジ小胞ダイナミクスがどのように高次脳機能へ関与しているのか、それらの分子機構の全体像を明らかにすることを目指す。

## RAB11A 遺伝子変異に起因する知的障害の病態解明

常浦祐未、松木 亨、榎戸 靖、稲村直子、河合妙子、江田志磨、山田桂太郎<sup>1</sup>、中山敦雄

RAB11A は低分子量 GTPase の一種であり、小胞輸送の制御を介して細胞の分化・増殖・移動に極めて重要な役割を担っている。中央病院において、大脳白質形成不全/知的障害患児から新規の RAB11A 遺伝子変異 (c. 98G>C, p. Arg33Pro) が同定された。本症例以外にも複数の変異が報告されているが、RAB11A 遺伝子変異による知的障害の病態形成については不明な点が多い。そこで我々は、疾患変異型 RAB11A が神経機能に与える影響を解析し、RAB11A 遺伝子変異による知的障害の分子病態機構の解明を試みた。今年度は、疾患変異型 RAB11A が神経細胞およびオリゴデンドロサイトの細胞形態に及ぼす影響を in vitro で解析した。その結果、初代培養神経細胞に RAB11A (p. Arg33Pro) を強制発現させると、神経突起伸長が亢進した。また、培養オリゴデンドロサイトに RAB11A (p. Arg33Pro) を強制発現させると、細やかな細胞突起を多数伸長させた。これらの知見から、RAB11A (p. Arg33Pro) は神経細胞とオリゴデンドロサイトの形態異常を引き起こし、大脳白質形成不全や知的障害の発症に結び付くことが示唆された。今後は他の疾患変異型 RAB11A の機能解析を進めるとともに、in vivo で RAB11A 遺伝子変異が神経機能に及ぼす影響を検証する予定である。

<sup>1</sup>中央病院・小児神経科

## レット症候群に対するウイルス補充療法の可能性

松木 亨、稲村直子、榎戸 靖、中山敦雄

X連鎖性優性遺伝疾患であるレット症候群は、Methyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) 遺伝子が主な原因遺伝子であり、重度の知的障害、言葉の遅れ、自閉症状、てんかん発作、小頭症など多くの症状を示すが、発達過程において発達停滞期から退行期、仮性安定期を経て晩期機能低下期に至る事が分かっている。Mecp2 ノック

アウト (KO) マウスはヒトと同様の症状を示すことから、レット症候群モデルマウスとして知られており、多くの先行研究においてレット症候群に対する治療法開発に用いられてきた。我々も Mecp2 KO マウスを用い、AAV を介して MECP2 を補充する遺伝子治療の可能性を検討してきた。しかし、神経細胞を標的とした MECP2 補充療法では、症状の緩和、体重、寿命等に大幅な改善を得る事は出来なかった。そこで2013年に発表された、レット症候群に対するオリゴデンドロサイトの重要性に関する知見をもとに、本年度までオリゴデンドロサイト特異的プロモーター下で MECP2 を発現させる AAV を用いた補充療法の検討を進めてきた。オリゴデンドロサイトを標的にした補充療法により、Mecp2 KO マウスで長期間にわたる体重の増加と共に症状の緩和が見られ、それに伴い最大で2倍超の寿命を示すようになった。しかし、Mecp2 KO マウスの特性としての著しい繁殖力の減衰に伴い、実験例数の蓄積に時間を要している。今後は、実験例数を増やすと共に、オリゴデンドロサイトにおける Mecp2 を起点としたレット症候群の分子病態を明らかにしていく予定である。

## 自閉症関連因子 TSC2 の可逆的アセチル化制御による概日リズムへの影響

川口禎晴、竹島京子、深田齊秀、林 深<sup>1</sup>

翻訳後修飾のひとつである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節し、様々な生命活動に影響を及ぼすことが知られている。我々は、自閉症関連因子 TSC2 がアセチル化されることを発見し、その分子機能への影響や疾患との関連について研究を続けている。

TSC2 がアセチル化された状態では分子の働きは抑制され、結果として mTOR シグナリングを活性化されたままの状態に維持する。我々はこのアセチル化の状態が日内変動により変化することを見出した。時計遺伝子である BMAL1 のタンパク質発現量が mTOR シグナリングによってコントロールされていることから、その関連を疑い BMAL1 の変動を調べると、TSC2 のアセチル化とよく似た変動パターンを示した。この結果は TSC2 のアセチル化は mTOR シグナリングを介して BMAL1 の発現量を調整している可能性を示唆している。TSC2 のアセチル化変動の生体への影響を調べるために、TSC2 のアセチル化不全変異体 KR や擬似アセチル化変異体 KQ のノックインマウスを作出し、それらのマウスから MEF 細胞を得た。これらの MEF 細胞を用いて時計遺伝子のタンパク質発現量の日内変動を観察したところ、いずれの変異体をもつ細胞において、BMAL1 や PER1 の日内変動は消失していた。以

上のことから、TSC2の可逆的アセチル化は概日リズムの調節に深く関与していると考えられる。

<sup>1</sup>遺伝子医療

## Hdac6欠損マウスの行動異常とHDAC6阻害剤の効果について

深田 齊秀、中山 敦雄、川口 禎晴

うつ病は、一日中気分が落ち込んでいる、何をしても楽しめないといった精神症状と、不眠、食欲低下、疲れやすいといった身体症状を特徴とする気分障害の一つです。日本における生涯有病率は7.5%と非常に高く身近な病気です。しかし発症メカニズムはよくわかっておらず、現在用いられている、モノアミン神経系を標的とした抗うつ薬には、即効性がない、寛解しても根治しない、約30%の患者は治療抵抗性であるなど、多くの問題があります。また、うつ症状は双極性障害、統合失調症、パーソナリティ障害等の精神疾患でもよく観察され、特に、成人高機能自閉症患者では約半数がうつ症状を併発することが報告されています。このため、うつ症状に対するより有効な治療方法の開発が必要とされています。

これまでに私達は、マウスの脳でHdac6 (histone deacetylase 6) 活性を抑制すると、うつ症状と関連する行動に変化が現れることを見出してきました。昨年度は、慢性コルチコステロン投与によるうつ病モデルマウスの作出、マウスのうつ症状評価試験系の構築を行いました。本年度は、これらを用いてHDAC6阻害剤の抗うつ作用の検討を進めました。昨年度構築したマウスうつ症状評価試験系において、うつ病モデルマウスは、うつ病の主要な症状の一つであるアンヘドニアを示しますが、HDAC6阻害剤を投与すると、24時間後にはアンヘドニアは寛解し、その後、少なくとも1週間は寛解状態が維持されることが分かりました。うつ病モデルマウスで観察された、探索モチベーションの低下、絶望行動の増加のいずれも、HDAC6阻害剤の投与によりキャンセルされることが分かりました。以上の結果は、慢性コルチコステロン投与によるうつ病モデルマウスに対して、HDAC6阻害剤が即効性抗うつ薬として作用することを示しています。

## 研究業績

### 原著論文

Hashimoto R<sup>1</sup>, Murakami T<sup>1</sup>, Kamimura R<sup>1</sup>, Matsuki T, Seki K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Ohu Univ): High salt intake induces

active coping behaviors by enhancing the resilience against psychological stress in mice. *J Integr Neurosci* 21: 173, 2022.

Hoang NTD<sup>1</sup>, Hassan G<sup>1</sup>, Suehiro T<sup>1</sup>, Mine Y<sup>1</sup>, Matsuki T, Fujii M<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Hiroshima Univ): BMP and activin membrane-bound inhibitor regulate connective tissue growth factor controlling mesothelioma cell proliferation. *BMC Cancer* 22: 984, 2022.

Kasama E<sup>1</sup>, Moriya M<sup>1</sup>, Kamimura R<sup>1</sup>, Matsuki T, Seki K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Ohu Univ): Formation of false context fear memory is regulated by hypothalamic corticotropin-releasing factor in mice. *Int J Mol Sci* 23: 6286, 2022.

Toya A, Fukada M, Aoki E, Matsuki T, Ueda M, Eda S, Hashizume Y<sup>1</sup>, Iio A, Masaki S, Nakayama A (<sup>1</sup>Aichi Med Univ): The distribution of neuroligin4, an autism-related postsynaptic molecule, in the human brain. *Mol Brain* 16: 20, 2023.

Adachi J<sup>1</sup>, Aoki Y<sup>1</sup>, Izumi H<sup>2</sup>, Nishiyama T<sup>3</sup>, Nakayama A, Sana M<sup>4</sup>, Morimoto K<sup>5</sup>, Kaetsu A<sup>1</sup>, Shirozu T<sup>1</sup>, Osumi E<sup>1</sup>, Matsuoka M<sup>1</sup>, Hayakawa E<sup>1</sup>, Maeda N<sup>1</sup>, Machida J<sup>5</sup>, Nagao T<sup>1</sup>, Tokita Y (<sup>1</sup>Aichi Gakuin Univ, <sup>2</sup>Univ of Occupational Environmental Health, <sup>3</sup>Nagoya City Univ, <sup>4</sup>Nagoya Orthodontic Clinic, <sup>5</sup>Toyota Memorial Hosp). Novel WNT10A variant in a Japanese case of nonsyndromic oligodontia. *Hum Genome Var* 10: 3, 2023.

## 学会発表

Zhu Y<sup>1</sup>, Tsunaura Y, Mizoguchi H<sup>1</sup>, Sawahata M<sup>1</sup>, Mori D<sup>1</sup>, Kohno T<sup>2</sup>, Hattori M<sup>2</sup>, Nabeshima T<sup>3</sup>, Ozaki N<sup>1</sup>, Yamada K<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ, <sup>2</sup>Nagoya City Univ, <sup>3</sup>Fujita Hlth Univ): Spine morphological changes in Reln-del mice. Neuro2022 (第45回日本神経科学大会・第65回日本神経化学学会大会・第32回日本神経回路学会大会合同年会) (沖縄) 2022. 6. 30.

Inamura N, Go S<sup>1</sup>, Watanabe T<sup>1</sup>, Takase H<sup>2</sup>, Nakayama A, Takebayashi H<sup>3</sup>, Matsuda J<sup>1</sup>, Enokido Y (<sup>1</sup>Kawasaki Med Sch, <sup>2</sup>Nagoya City Univ, <sup>3</sup>Niigata Univ): miR-219 restored oligodendrocyte development impaired in a mouse model of Krabbe disease. Neuro2022 (第45回日本神経科学大会・第65回日本神経化学学会大会・第32回日本神経回路学会大会合同年会) (沖縄) 2022. 6. 30.

朱 悠韻<sup>1</sup>, 常浦祐未<sup>1</sup>, 溝口博之<sup>1</sup>, 澤幡雅仁<sup>1</sup>, 森 大輔<sup>1</sup>, 河野孝夫<sup>2</sup>, 服部光治<sup>2</sup>, 鍋島俊隆<sup>3</sup>, 尾崎紀夫<sup>1</sup>, 山



田清文<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>名古屋大, <sup>2</sup>名古屋市大, <sup>3</sup>藤田医大):  
Neuronal morphological impairments in the model  
mice carrying the same deletion of RELN gene  
that was identified in a Japanese schizophrenia  
patient. 第142回日本薬理学会近畿部会 (大阪)  
2022. 11. 12.

山田桂太郎, 細川洋輔<sup>1</sup>, 大萱俊介<sup>1</sup>, 倉橋直子<sup>1</sup>, 丸山幸  
一<sup>1</sup>, 三浦清邦<sup>1</sup>, 常浦祐未, 中山敦雄, 才津浩智<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>中央病院, <sup>2</sup>浜松医大): 病的意義が想定される遺伝  
子に *de novo* 多型を認めた、頭部画像異常を伴う知的  
障害の6歳男児例. 第57回日本小児神経学会東海地方  
会 (愛知) 2023. 1. 28.

### 講演など

松木 亨: 発達障害研究における組織培養. 日本組織培養  
学会・日本基礎老化学会 共催セミナー (大阪)  
2022. 7. 8.

松木 亨: 脳形成時に機能する代償機構. 第4回藤田医大  
病態モデル科学研究会 (愛知) 2022. 10. 1.

### 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: 日本組織培養学会理事

### 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)  
2022. 4. 1. ~2023. 3. 31.

中山敦雄: 病理学 (名古屋大学医学部)  
2022. 4. 1. ~2023. 3. 31.

榎戸 靖: 生命科学 (中京学院大学看護学部看護学科)  
2022. 4. 1. ~9. 30.

松木 亨: 有床義歯保健工学実習 (広島大学歯学部)  
2022. 4. 1. ~2023. 3. 31.

## 4. 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。

研究部門の構成メンバーとして、前年度から浅井真人部長、時田義人主任研究員、高木豪主任研究員、飯田真智子主任研究員、田中基樹主任研究員、吉崎嘉一主任研究員に加えて、部門助手として動物実験施設管理を兼任する桑村悠季獣医師が在籍した。浅井部長は部門運営の傍らで、研究所全体の業務として動物実験施設管理の運営を補佐した。

障害モデル研究部門の個別研究として、浅井真人部長と飯田真智子研究員と協力しておもにてんかんの原理に関する研究を行っている。今年度は論文執筆をした。また米国チームと視床下部ストレスホルモンに関する共同研究を継続した。中部大学市原正智教授グループと骨格筋に関する新しい共同研究を開始した。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、心療科患者（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た。動物実験施設管理に関連して桑村獣医師・石黒獣医師とともにマニュアル改定、BCP策定を行った。

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っておりAMEDの研究費を獲得した。また愛知学院の大学院生を継続的に指導してWntシグナルに関したゲノム解析を行った。

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 Schnurri ファミリーの cortical interneuron 形成における機能解析、特に Zeb2 の蛋白安定化に関する研究を行った。

飯田真智子研究員はてんかん研究の論文執筆を行った。

田中基樹研究員は虚血性脳障害に対する神経ステロイドの保護作用の研究を中心に行った。中央病院にて報告された塩化イオンチャンネル ClC-4 変異体の電気生理学的機能解析を行い、チャンネル機能が低下した件に関して論文執筆を行った。

吉崎嘉一研究員は自身の持つマウス胚操作技術を活かしゲノム編集を行った。また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の定量に取り組んだ。多くの研究施設との共同研究を精力的に行った。

障害モデル研究部は研究を取り巻く研究が年々厳しくなっている現代の状況でも、科学者の純粋な驚きから生まれる疑問に科学者自ら実験的手法で答える純粋科学を重視している。そのため橋渡し研究 translational research を研究の主目的とはしていないが研究途上で学会、産業界、そして愛知県知的財産部にプラスとなる発見があったときには特許申請をして知的財産保全を行う予定である。

外部研究資金は、AMED 2 件（時田、中西）、基盤研究(C)4 件（高木、飯田、田中、吉崎）の研究助成を受けた。

### 視床下部に関する研究

#### 浅井真人

浅井部長は2004年ハーバード大学医学部・ボストン小児病院でのポストドク研究者時代、Joseph A. Majzoub 教授、実験助手 Maria Joachim らと視床下部でストレスに対して著明な増加を見せる Corticotropin Releasing Hormone (Crh) の生理機能の研究を始め当時まだ新しかった BAC を駆使した Recombineering の手法を用いて ES 細胞に基づいた Crh 遺伝子の flox マウスを製作した。この flox マウスとイントロン内部にある RE1 という抑制エレメントを破壊したノックインマウスの研究を Joseph A. Majzoub 教授は少なくとも 19 年間 Crh 遺伝子の胎生期肺における発現の生理的意義を研究している。本年度は1月に Crh のラジオイムノアッセイ前のマウスあるいはヒト血清からの抽出方法に関するアドバイス依頼があり回答した。

### クロールチャンネルに関する研究

#### 田中基樹、飯田真智子、浅井真人

平成 30 年 3 月 9 日三施設合同研究会で中央病院があるクロールチャンネル遺伝子に *de novo* のミスセンス変異を有する重症心身障害児の症例を提示した。同遺伝子変異による重症心身障害児はすでに報告する論文があるが、同ミスセンス変異は未報告で疾患の原因になるか否かは明らかではない。疾患変異を導入した発現ベクターを HEK293 細胞に発現させて電気生理実験にてクロールチャンネルの機能喪失有無を調べる機能検定法に、当部門の田中研究員とともに発現ベクターへの site-directed mutagenesis とパッチクランプ実験に取り組み、中央病院の患者変異をもつクロールチャンネルで野生型クロールチャンネルに比べたチャンネル機能の低下を証明した。現在論文準備中である。

## Girdin 機能欠損が誘発する発達性てんかん性脳症の病態解析

飯田真智子、田中基樹、山田桂太郎<sup>1</sup>、浅井真人

てんかんは世界で7,000万人以上が罹患する脳疾患であり、再発性発作に加え、時に認知/運動機能障害や内臓機能障害を伴う。難治てんかんの機序解明や治療法開発には、ヒト重症てんかんを模したモデル動物が必須である。アクチン結合蛋白質であるGIRDINの機能欠損変異患者は発達性てんかん性脳症(DEE)を発症する(Nahorski MS, Asai M et al., Brain 2016)。ヒトGIRDIN-DEE患者を模したGirdin機能欠損モデルマウス(gKO)は離乳前完全致死であるため(Kitamura et al., Nat Cell Biol 2008)、これまでGirdin機能欠損が難治てんかんを誘発する機序は不明であった。我々は、gKOの死因が乳幼児期より生じる意識障害や活動低下による経口摂食障害であることを突き止め、gKOの障害に応じた給餌サポートの適応により、全てのgKOを長期生存させることに成功した。その結果、gKOに、ヒトGIRDIN-DEE患者に類似した、慢性的かつ高頻度の全般性てんかん発作、排尿障害や小腸蠕動障害などの自律神経症状が再現された。脳波の周波数分析からは、gKOがヒトDEE with Spike-wave Activity in sleep (DEE-SWAS)類似の脳波所見を示すことが明らかになった。gKOの脳病理所見としては、進行性のMTLE-HS、胎生期の抑制ニューロン(INs)前駆細胞の遊走障害とそれに起因すると考えられる成体海馬INsの著しい欠損を認めた。gKOに生じたてんかん病態の大部分は、Nkx2-1リニエージINs選択的にGirdinを欠損させたマウス(Nkx2-1-cKO)に再現され、興奮ニューロン選択的にGirdinを欠損させたマウス(Emx1-cKO)には再現されなかったことから、gKOのてんかん病態の中心は介在ニューロン病である可能性が示唆された。

<sup>1</sup>中央病院・小児神経科

## 新生児低酸素性虚血性脳症モデル動物におけるステロイドホルモンの脳保護作用

田中基樹、浅井真人

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は、新生児にてんかんや精神運動発達遅滞等の重篤な後遺症を生じさせ、最重症の場合は死をもたらす重大な疾患である。発表者はこれまで、性ステロイドであるプロゲステロン及びその受容体アゴニストであるネストロンが、成体ラットにおける脳虚血傷害に対して顕著な脳保護作用を発揮することを報告してきた。そこで本研究ではネストロンが、新生児HIEモデルラットにおいて脳保護作用を発揮するかどうかを検証した。生後7日目のSDラットにおいて、右側

総頸動脈を結紮切断後、酸素8%の低酸素負荷を2時間行い、低酸素負荷終了直後、4時間後、その後処置7日目まで1日1回10 $\mu$ g/kgのネストロンを皮下投与した。アウトカムとして、処置48時間後の脳損傷領域の大きさ、1ヶ月後の運動感覚機能障害、及び2~4ヶ月後の生殖機能を評価した。ネストロンを投与されたラットでは溶媒を投与された群と比較して、脳損傷領域が有意に減少すると共に、運動感覚機能障害も顕著に改善した。一方オス、メス共に、ネストロン投与による出産率、離乳した仔ラット数への有意な影響は観察されなかった。以上の結果は、HIEに対してネストロンが、有害な副作用の少ない有望な新規治療薬となり得ることを示唆している。

## カルシウムイオンを介した知的障害関連因子 Zeb2 の活性制御

高木 豪

神経発達障害の責任遺伝子にはシナプスを介した神経活動依存的なプロセスに関する遺伝子が多いという考え方が提唱されている。転写因子を介した未知の神経活動依存的な分子メカニズムを明らかにするために、転写に関わる知的障害責任遺伝子に着目して研究を行っている。Zeb2は転写因子をコードするため、Zeb2タンパク質はシナプスを介したシグナリングのセカンドメッセンジャーの一つ、カルシウムイオンにより制御を受ける可能性を考えた。これまでにZeb2がカルシウムイオンにより活性化されるキナーゼ、Camk IVにより安定化されることを見出しているが、本年度はそのしくみについて詳しく調べた。Zeb2の安定化に関わるC末領域は、Zn-fingerドメインとその少し上流のドメインの二つよりなり、これらは共に安定化に重要であった。また加えて、今回の解析中にZeb2はダイマー形成能を有することが明らかとなった。Zeb2のダイマー化にはカルシウムに非依存性のダイマー形成能に加えて、依存性の形成能に関わる可能性が示唆された。これらのことから、カルシウムを介したZeb2安定化は、Zeb2内の複数のドメインの協調的な働きにより起こり、神経活動依存的なZeb2の転写制御能の基礎となる。

## 社会的促進に注目した自閉スペクトラム症の病態基盤の解明

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り、自閉スペクトラム症児では社会的促進が低下していることが報告されてい

る。私たちの研究グループでは、これまでに、自発運動量を指標とした社会的促進のための特殊飼育ケージを製作し、高い社会性を示す C57BL/6J マウスは、同種他個体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 マウスは、同種他個体の存在により自発運動量に影響しないことを報告した[Yoshizaki *et al*, 2021]。今年度は、BALB/cCrSlc マウスにおける社会的促進の低下のメカニズムを解明するために、異種多個体の存在による社会的促進について検証した。C57BL/6J マウスは、観察マウスとして異種他個体である BALB/cCrSlc マウスの存在により自発運動量が増加した。その一方で、BALB/cCrSlc マウスは、異種他個体である C57BL/6J マウスの存在にも関わらず自発運動量は影響しないことを見出した。これらより、BALB/cCrSlc マウスは C57BL/6J マウスの社会的促進を引き起こせる一方で、C57BL/6J マウスは BALB/cCrSlc マウスの社会的促進を引き起こせないことが示唆された。以上より、BALB/cCrSlc マウスにおける社会的促進の低下のメカニズムとして、BALB/cCrSlc マウスは自己提示の機能は有する一方で、他個体認知の機能的異常がある可能性が示唆された。

## 自閉症家系の遺伝学的解析

時田義人

WNTタンパク質は初期胚発生や形態形成などに必要不可欠な分子である。ヒトにおいて19種類のWNT遺伝子が存在し、それぞれのWNTの遺伝子変異は多くの先天性疾患の発症に関与することが報告されている。特に中枢神経系、神経堤、および四肢や歯の正常発生、さらに骨密度や脂肪代謝などにもWNTシグナルが必須であり、WNT分子の機能不全は先天性の骨形成不全症、無歯症、四肢の形成不全、知的障害や自閉症などの発症にも関連することが明らかにされている。

本年度は、永久歯の先天性欠損を持つ自閉症児の家系のゲノム解析を行った。その結果、WNTの共受容体の一つであるLRP6にアミノ酸置換を伴う新奇的な塩基置換を罹患者からみいだした。また、その変異LRP6分子を発現させた培養細胞を用いてWNTにより駆動するβカテニンシグナルの定量を行い、変異LRP6にはWNTシグナルを伝達できないことを明らかにした。さらに詳細に解析を進め、今回みいだした変異LRP6はWNTシグナルにドミナントネガティブに働くことも明らかにした。LRP6の機能喪失型変異は非症候群性無歯症の原因となることが報告されているが、ドミナントネガティブ型のLRP6変異による病態は報告がない。今回の症例解析の結果から、ドミナントネガティブ型のLRP6変異は症候群性無歯症として無歯症

に加えて自閉症の発症の原因にも関与する可能性が示唆された。

## 原著論文

De Haan W<sup>1</sup>, Dheedene W<sup>1</sup>, Apelt K<sup>2</sup>, Decombas-Deschamps S<sup>3</sup>, Vinckier S<sup>1</sup>, Verhulst S<sup>4</sup>, Conidi A<sup>5</sup>, Deffieux T<sup>3</sup>, Staring MW<sup>1</sup>, Vandervoort P<sup>1</sup>, Caluwe E<sup>1</sup>, Lox M<sup>1</sup>, Mannaerts I<sup>4</sup>, Takagi T, Jaekers J<sup>6</sup>, Berx G<sup>7</sup>, Haigh J<sup>8</sup>, Topal B<sup>6</sup>, Zwijsen A<sup>1</sup>, Higashi Y, van Grunsven LA<sup>4</sup>, van IJcken WF<sup>5</sup>, Mulugeta E<sup>5</sup>, Tanter M<sup>3</sup>, Lebrin FPG<sup>2</sup>, Huylebroeck D<sup>1</sup>, Lutun A<sup>1</sup> (KU Leuven, <sup>2</sup>Leiden Univ Med Cent, <sup>3</sup>Paris Sci et Lettres Univ, <sup>4</sup>Vrije Univ Brussels, <sup>5</sup>Erasmus Univ Med Cent, <sup>6</sup>UZ Leuven, <sup>7</sup>Ghent Univ, <sup>8</sup>Univ Manitoba): Endothelial Zeb2 preserves the hepatic angioarchitecture and protects against liver fibrosis. *Cardiovasc Res* 118: 1262-1275, 2022.

Takagi T, Asai M: Using of *de novo* mutation system for study obtaining dominant type model animal. *Exp Anim* 71: S94, 2022.

Ravi V<sup>1</sup>, Murashima-Suginami A<sup>1,2</sup>, Kiso H<sup>1,2</sup>, Tokita Y, Huang CL<sup>3</sup>, Bessho K<sup>2</sup>, Takagi J<sup>4</sup>, Sugai M, Tabata Y<sup>2</sup>, Takahashi K<sup>3</sup>. (<sup>1</sup>Toregem BioPharma Inc, <sup>2</sup>Kyoto Univ, <sup>3</sup>Kitano Hosp <sup>4</sup>Osaka Univ): Advances in tooth agenesis and tooth regeneration. *Regener Ther* 22: 160-168, 2023.

Adachi J<sup>1,2</sup>, Aoki Y<sup>1</sup>, Izumi H<sup>3</sup>, Nishiyama T<sup>4</sup>, Nakayama A, Sana M<sup>5</sup>, Morimoto K<sup>5</sup>, Kaetsu A<sup>2</sup>, Shirozu T<sup>2</sup>, Osumi E<sup>2</sup>, Matsuoka M<sup>6</sup>, Hayakawa E<sup>2</sup>, Maeda N<sup>2</sup>, Machida J<sup>1,5</sup>, Nagao T<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, <sup>2</sup>Toyohashi Municipal Hosp, <sup>3</sup>University of Occupational and Environmental Health, <sup>4</sup>Nagoya City Univ, <sup>5</sup>Nagoya Orthodontic Clinic, <sup>6</sup>Toyota Memorial Hosp): Novel WNT10A variant in a Japanese case of nonsyndromic oligodontia. *Hum gen vari* 10(1): 3, 2023.

## 学会発表

高木 豪, 浅井真人: 優性遺伝型のモデルマウス産出への精子 *de novo* 変異導入法の利用. 第69回日本実験動物学会総会 (仙台) 2022. 5. 19.

吉崎嘉一, 田中基樹, 飯田真智子, 浅井真人: Voluntary exercise of C57BL/6J male mice was enhanced in the presence of both conspecific C57BL/6J and

- heterospecific BALB/cCrSlc male mice. 第69回日本実験動物学会(仙台) 2022. 5. 19.
- 田中基樹, 曾我部正博<sup>1</sup>, 浅井真人<sup>1</sup>(名古屋大): Long-term neuroprotection of the progesterone receptor agonist nestorone against permanent focal cerebral ischemia in adult and old male rats. 第45回日本神経科学大会 (Neuro2022) (沖縄) 2022. 6. 30.
- 浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 浅井直也<sup>1</sup>, 高橋雅英<sup>1</sup>(名古屋大): 抗てんかん薬の前臨床試験に用いる実用的な難治てんかん動物モデル. 第45回日本神経科学大会 2022. 7. 1.
- 飯田真智子, 田中基樹, 浅井直也<sup>1</sup>, 高橋雅英<sup>1</sup>, 浅井真人<sup>1</sup>(名古屋大): A deficiency of Girdin in Nkx2-1-lineage interneurons generates intractable epilepsy. 第45回日本神経科学大会 (Neuro2022) (沖縄) 2022. 7. 1.
- Yoshizaki K, Tanaka M, Iida M, Asai M: Voluntary exercise of C57BL/6J male mice was enhanced in the presence of heterospecific BALB/cCrSlc male mice. 第45回日本神経科学大会(沖縄) 2022. 7. 1.
- 中西圭子: ラット臍帯血幹細胞のコンドロイチン硫酸踏査の解析. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会(横浜) 2022. 7. 10.
- 田中基樹: 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットにおけるネストロンによる脳保護作用. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会(横浜) 2022. 7. 10.
- 吉崎嘉一: 自閉スペクトラム症における食物アレルギーの影響について. 第4回藤田医大病態モデル研究会(名古屋) 2022. 10. 1.
- Aoki Y<sup>1</sup>, Ando M<sup>1</sup>, Adachi J<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Nagao T<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ): Novel amino acid substitution in LRP6 as the cause of human congenital tooth agenesis. EMBO Workshop (淡路) 2022. 11. 17.
- Adachi J<sup>1</sup>, Aoki Y<sup>1</sup>, Ando M<sup>1</sup>, Tatematsu T<sup>1</sup>, Machida J<sup>1</sup>, Kaetsu A<sup>2</sup>, Shirozu T<sup>2</sup>, Izumi H<sup>3</sup>, Nakayama A, Takahashi K<sup>4</sup>, Nagao T<sup>1</sup>, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, <sup>2</sup>Toyohashi Municipal Hospital, <sup>3</sup>Univ of Occupational and Environmental Health, <sup>4</sup>Kitano Hosp): WNT10A variant in Japanese nonsyndromic oligodontia case. EMBO Workshop (淡路) 2022. 11. 17.
- Kiso H<sup>1</sup>, Murashima-Suginami A<sup>1</sup>, Tokita Y, Mihara E<sup>2</sup>, Takagi J<sup>2</sup>, Takahashi K<sup>1</sup> (Kitano Hosp, <sup>2</sup>Osaka Univ): USAG-1 mediated activation of Wnt signaling can regenerate missing teeth in a mouse model of congenital tooth agenesis. EMBO Workshop (淡路) 2022. 11. 17.
- Murashima-Suginami A<sup>1</sup>, Kiso H<sup>1</sup>, Tokita Y, Mihara E<sup>2</sup>, Takagi J<sup>2</sup>, Takahashi K<sup>1</sup> (Kitano Hosp, <sup>2</sup>Osaka Univ): Anti-Usag-1 therapy by novel antibody drug for regeneration of missing teeth in patients with congenital tooth agenesis, a Rare Disease. EMBO Workshop (淡路) 2022. 11. 18.
- 吉崎嘉一: 食物アレルギーモデルにおける社会性行動の検討. 第15回自閉症学研究会(福岡) 2023. 1. 28.
- Yoshizaki K, Tanaka M, Iida M, Asai M: Voluntary exercise of C57BL/6J male mice was enhanced in the presence of heterospecific BALB/cCrSlc male mice. 第4回CIBoG(名古屋) 2023. 2. 20.
- 中西圭子, 東恭平<sup>1</sup>, 戸井田敏彦<sup>2</sup>, 浅井真人<sup>1</sup>(東京理科大, <sup>2</sup>千葉大): Feature of chondroitin sulfate in stem cells derived from rat umbilical cord blood. 日本生理学会第100回記念大会(京都) 2023. 3. 15.

## 講演など

- 吉崎嘉一: 社会的促進に注目した自閉スペクトラム障害の病態解明への試み. 第93回日本動物学会(東京・招待講演) 2022. 9. 8.

## その他の研究活動

### 学術集会主催

- 吉崎嘉一: 第4回 藤田医大疾患モデル科学研究会

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

2022. 4. 1. ~2023. 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、バヤスガランの3人からなる高次脳機能研究室と、長谷川の教育・福祉研究室の二室で構成されています。令和4年度から、新垣が部門研究助手として配属されました。

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、発達障害やてんかんの患者さんの計測を行っています。刺激誘発瞬目の早期成分(R1)のプレパルス抑制に着目した研究も行っています。短潜時の抑制を観察することで、プレパルス-テスト間隔による区分によって抑制の種類及び機序を評価できる可能性があると考えています。また、様々な疾患の脳病態生理評価法の1つとして脳機能ネットワーク解析を進めています。安静時脳活動のネットワーク解析のための新しい方法論を確立し、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、嚥下機能の計測・評価方法に加え、眼輪筋など表情筋機能や筋疲労に関する研究にも取り組んでいます。特に眼輪筋の誘発筋音図の再現性・信頼性を確認できたことは、臨床応用に向けた前進です。加えて、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。

教育・福祉研究室は、障害のある人の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)の向上に向けた研究、芸術分野への参画の現状やあり方に関する研究、家族支援に関する研究に引き続き取り組みました。新型コロナウイルス感染拡大の影響で、研究参加者獲得の基盤としてきた当センターでの医学臨床実習や、地域の子育て教室の一規模縮小等があり、また、報道されているような医療現場の負担増大を考慮して、医療関係者への新規の研究協力依頼を自粛する等、平時とは異なる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 インカープ、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5人の客員研究員(三田、中村、幸、竹

澤、清野)を受け入れました。

本年度は、文部科学省科学研究費14件(代表10件、分担4件)、厚生労働科学研究費1件(分担)および民間助成金1件を使用し、研究を進展させました。

### 心周期と抑制

乾 幸二

動脈圧受容器反射は、循環系ホメオスターシス維持のための重要な神経機構です。あまり知られていませんが循環系以外への作用もあり、圧受容器の興奮は非常にまとまりのある合目的な trophotropic 状態を惹起します。ヒトでは、収縮期における屈曲反射や感覚誘発脳電位の減弱が報告されています。今回の研究ではこの作用が抑制の増強によるものかどうかを知るために、三叉神経性瞬目反射のプレパルス抑制が心周期に影響を受けるかどうかを調べました。その結果、収縮期に抑制が強くなることがわかりました。圧受容器の興奮が抑制を増強すると考えて矛盾のない結果です。

圧受容器興奮による諸作用は、内因性の抗 ergotropic system である点が魅力的です。迷走神経刺激法による抗発作や抗うつ効果との関連も考えられます。発作間欠期のてんかん性放電についても心周期の影響を検討しています。

### 安静時脳機能ネットワークの解析

木田哲夫

近年、fMRI や PET を用いた研究で安静時脳活動の解析から脳の重要な大規模ネットワークが同定され、各種の発達障害や神経疾患との関連が報告されています。一方、脳波(EEG)や脳磁図(MEG)で計測した脳信号は時間、空間、周波数、位相などの諸次元において様々な情報を含み、これを最大限利用することで脳の様々な機能的特徴を調べることが可能です。また検査法としては簡便性に優れます。そこで、昨年度より MEG/EEG を用いて、安静時の脳の大規模ネットワークを評価する方法の開発に着手しました。ネットワーク解析(グラフ理論解析)で問題となる閾値によるバイアスについて相対閾値とコンジャンクション解析を統合的に用いて解消する手段を考案しました。この手法を用いて、媒介中心性および次数で表わされるハブ領域やクラスタリング係数で表わされる局所分離度を脳表に高解像度で描画することに成功しました。これにより MEG/EEG を用いて脳の大規模ネットワークを評価できるようになることが期待されます。今後さらに詳細な検証を進めていく予定です。

## 疲労困憊に至る持続運動のフラクタル解析

伊東保志

フラクタルとは幾何学の概念であり、その図形は自己相似性を持つ。自己相似性とは等方的なスケール変換によって部分が全体に一致する性質を云う。この概念を少し広げ、アフィン変換（画像の拡大縮小、回転、平行移動、せん断を行列によって行う座標変換）によって部分が全体に一致するような性質を自己アフィン性と云う。一般に、生体から導出される不規則な時系列信号（心拍変動、筋電図など）は、自己アフィン性を持ち、時間軸のスケール変換によって得られる信号が元信号と類似した特徴を示すことが知られている。また、この特徴は、周波数領域で見ると、パワーが周波数 $f$ に反比例する $1/f^\beta$ タイプのスペクトル（ $\beta$ はスペクトル指数）として現れ、一般に $1/f$ ゆらぎと呼ばれている。生体でよく観察される $1/f$ ゆらぎの特徴を調べるため、本年度は“一定強度の力を保持し続ける”という指示の下で疲労困憊に至る等尺性持続運動中に記録された力信号を対象にフラクタル解析を試みた。力信号のフラクタル成分の抽出には粗視化スペクトル（Coarse Graining Spectral Analysis; CGSA）法を用い、次いで、最小二乗法を用いて力信号のスペクトル指数 $\beta$ を算出した。結果、 $\beta$ は筋疲労の進行に伴い増加することがわかった。

## 眼輪筋の誘発筋音図の信頼性

伊東保志、桃井ちひろ<sup>1</sup>、赤滝久美<sup>1</sup>、三田勝己

眼輪筋は臨床において脳幹反射の対象としてよく利用される。目を取り囲むように存在する眼輪筋は皮筋の一つであり、腱を有さず、関節を間に挟まない。筋収縮の最終結果である筋力は腱・関節を介していない皮筋を対象に導出することが難しい。ゆえに、眼輪筋の活動評価はもっぱら筋の電気的活動を反映する筋電図によって行われてきた。ところで近年、筋の機械的な活動を観察できる信号として筋音図が注目されている。筋音図は収縮する筋線維の側方変形を起源とする皮膚の微細信号を記録した信号である。また、筋音図は腱・関節を介すことなく筋収縮活動を観察できるという特徴がある。この特徴は、腱・関節を介さない皮筋の活動状態を知る手掛かりとしては非常に有用である。

本研究では顔面神経刺激によって誘発された眼輪筋の筋音図の信頼性を検討することとした。計測の結果、眼輪筋の誘発筋音図は概して最初の陽性波に続いて陰性波となる二峰性の波形を示した。そこで本研究では、この誘発筋音図の波形を特徴づけるため、二つの振幅パラメータと三つの時間パラメータを設定した。すなわち、

①陽性波の最大振幅、②陽性波とそれに続く陰性波の最大振幅の差、③陽性波の立ち上がり時間（最大振幅の10%から90%に至るまでの時間）、④陽性波の立下り時間（最大振幅の90%から基線まで戻る時間）、および⑤陽性波の最大振幅の90%から続く陰性波の最大振幅の90%に至るまでの時間である。本年度は、健康成人26名を対象に眼輪筋の誘発筋音図を計測し、これらのパラメータを算出した。次いで、各パラメータの再現性を級内相関係数 $ICC(1, 1)$ によって評価した結果、五つのパラメータすべてで0.8 (good) 以上の値を示し、眼輪筋の誘発筋音図が指標として高い再現性・信頼性をもつことが明らかとなった。

<sup>1</sup>大阪電通大

## 瞬目反射のプレパルス抑制

Bayasgalan Borgil、新垣 愛

私たちは、驚愕反射のみならず非驚愕性反射においても明瞭なプレパルス抑制が見られることを明らかにした。現在注目しているのは刺激誘発瞬目の早期成分（R1）である。R1は刺激側のみを生じる乏シナプス反射であるため応答は安定しており、臨床応用も可能と考えられる。

今回の研究では、R1の短潜時プレパルス抑制に着目し、プレパルス-テスト間隔（CTI）を5ミリ秒から150ミリ秒まで変化させて抑制の程度を調べた。CTIが抑制率に与える影響は、抑制に関わる介在細胞の抑制性シナプス後電位の時間経過を反映すると考えられる。その結果、この区間には複数の抑制が確認できた。BASKET細胞を介する早期GABA-A抑制の頂点潜時は30ミリ秒、GABA-Bは140ミリ秒程度と言われており、今回認められた複数の抑制成分には、これらが含まれていると考えられる。このように短潜時瞬目反射に着目することで、CTIによる区分によってそれぞれの抑制機能を評価できる可能性がある。

今後はこれらを確認するために、GABA-A・GABA-B受容体に作用する薬剤を用い、安全に使用できる範囲内で効果を検討する予定である。

## 在宅重症心身障害児者の地域福祉資源の利用を促すICT医療的ケア支援システム

三田勝己、赤滝久美<sup>1</sup>、林 時仲<sup>2</sup>

本研究は重症心身障害児者（以下、重症児者）施設から地域福祉資源へ医療的な管理、医療的ケア、生活介助を相談支援する「ICT医療的ケア支援」なるICTを利用したオンライン相談システムの実証研究を行った。そし

て、本情報化システムの有用性と課題を明確にし、地域福祉資源の利用対象を重症児者にまで拡大できる医療福祉環境の実現に資することを目指した。一方、COVID-19の世界流行に伴って外部からの訪問や面会を制限したり、地域福祉施設・事業所では利用を一時停止したり制限することもあった。本研究は当初地理・社会環境の異なる3地域の重症児施設と地域福祉施設・事業所を対象に研究を遂行する計画であったが、コロナ禍の中で研究フィールドを北海道1地域にせざるを得なかった。対象者は在宅重症者であり、月曜日から金曜日までの4泊5日間地域福祉事業所（共同生活事業）を短期入所の形で利用した。また、日中は同法人が運営する近隣の就労継続支援B型事業所に行き、そこの利用者達と共に過ごした。しかし、この日課はCOVID-19の感染状況によって制限されることもしばしばあった。ICTを使ったオンライン相談は当初毎月行う予定であったが、コロナ禍の中で約2ヵ月に1回の開催となった。しかし、コロナ禍であったからこそ、オンライン相談はその役割を大いに発揮した。

<sup>1</sup>大阪電通大、<sup>2</sup>北海道療育園

## 新聞記事データベースを用いた障害者による芸術活動を扱った記事の割合の分析

清野智子<sup>1</sup>、長谷川桜子

障害者による芸術活動に対する社会の関心の変遷を検討するため、昨年度までに、A社新聞記事データベース(DB)中の障害者による芸術活動を取り扱った記事の割合を1990年から原則5年ごとに調査し、2000年にその割合が急増することを示す結果を得た。しかしこの分析では、A社DBの特性、具体的には分析対象の各年について収録対象の紙面や地域（発行社）が必ずしも同一でないことの影響を確認できなかった。このたび同DBについて、4つの発行社（東京、大阪、西部、中部）別に収録記事数をカウントすることが可能になり、これにより収録記事範囲が同一の期間のみを抜き出した分析が可能になったので、再度の分析を行った。

全国版掲載の記事は、東京発行分と大阪発行分が2000年以前からDBに収録されている。それぞれ収録記事範囲が同一の期間における障害者による芸術活動を扱った記事の割合の推移を見たが、2000年の割合はそれ以前に比べ高くなかった。一方、地域版掲載記事は、各社とも1997年以降に順次、収録対象の拡充が図られたため、2000年とそれ以前の割合を比較することができなかった。発行社ごとに各年の全国版と地域版について、障害者による芸術活動を扱った記事の割合を比較すると、一部の例外を除き地域版での割合の方が高く、多くの場合、その差

は2倍を超えていた。これらから、2000年に障害者による芸術活動を取り扱った記事の割合が急増したように見えるのは、地域版の収録範囲拡充によりDB中の地域版記事の割合が上昇したために過ぎないと考えられた。新聞記事DBを研究に活用する際は、その特性に十分注意する必要がある。

<sup>1</sup>別府講部学園短大

## 障害のある人による芸術活動を扱った新聞記事タイトルの計量テキスト分析

長谷川桜子、清野智子<sup>1</sup>

障害のある人による芸術活動に対する社会の関心の変遷等を検討するため、これについて扱った新聞記事がA社の記事データベース中に占める割合の経年推移を1990年から2017年まで原則5年ごとに集計するとともに、それらのタイトルに出現する回数が多い語を主に名詞に着目して調査した。記事割合の変動が比較的大きかった大阪本社発行の全国版記事および中部支社発行の全国版記事に注目すると、まず中部支社発行の全国版においては、2005年のみ障害のある人による芸術活動を扱った記事の割合が突出して高く、この年の記事タイトル16件中14件に「愛知万博情報」が含まれていた。一方、大阪本社発行の全国版において記事割合が比較的高かった2010年と2017年には、それぞれ22件の障害のある人による芸術活動を扱った記事があったが、これらのタイトルには、「障害」等のどの年でも複数回出現すると思われる一般的な語以外には、年間に3回以上出現した特徴的な語はなかった。記事割合の変動には、特定のイベント等との結びつきが明瞭な一過性のものと、そのような結びつきが明瞭でない社会的な関心の高まりにともなう持続的なものがある可能性を想定したが、調査範囲を拡大した今後の検証が必要である。

<sup>1</sup>別府講部学園短大

## 青年期の発達障害児地域育児支援:乳幼児期からのピア・グループサポートの追跡研究(3)

幸 順子

乳幼児期から継続する発達障害児の保護者のピア・グループサポート実践（対話の場）に追跡的に参加し支援を行っている。その対話記録を通して、発達障害児の自立と子育ての課題、保護者支援のニーズ、保護者同士のピア・グループサポートにおける「開かれた対話」の可能性と専門家の役割を明らかにすることを目的として対話の個性記述的検討を試みている。



コロナ禍その他の物理的問題の影響で、年長児の保護者の自主グループ開催に困難が続いたため、令和4年度は、K市主催子育て教室のピア・グループサポートにおける「開かれた対話」の可能性について検討を行った。特にピア・グループサポートにおける対話の中で、参加者に深い内面的出会いが生じたと思われたエピソードの検討を試みた。

自分と同様の特性を持つ子どもについて「どういう人が病気の？」と尋ねた子どもの問いへの応えをめぐり、ある保護者が自己の養育観や価値観に直面することとなった体験をグループで率直に自己開示(表出)した。それに対してグループの参加者も内面的に揺さぶられ、率直な思いを表現する中で互いに深い内面的出会いを体験することが可能になったと思われた。その出会いの体験を経て、フォーマルなグループを超えインフォーマルな対話を主体的に続けたいという欲求が参加者に高まっていった様子が行動に見られたというエピソードは、ピア・グループサポートにおける「開かれた対話」の可能性を示唆すると思われる。

## 研究業績

### 著書・総説

木田哲夫：注意ってなんだ？～脳の様々な情報処理を調節する大事な働き～。越中敬一(編) *運動生理学* 171, 2023.

### 原著論文

Inui K, Kakigi R<sup>1</sup> (NIPS): International Federation of Clinical Neurophysiology: Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: Report from an IFCN expert group. 4.4. Pain-related intraepidermal electrically evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 136: 13-38, 2022.

Motomura E<sup>1</sup>, Tanii H<sup>1</sup>, Kawano Y<sup>1</sup>, Inui K, Okada M<sup>1</sup> (Mie Univ): Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism and prepulse inhibition of the change-related cerebral response. *Psychiatry Res Neuroimaging* 323: 111484, 2022.

Bayasgalan B, Matsuhashi M<sup>1</sup>, Fumuro T<sup>1</sup>, Nakano N<sup>2</sup>, Katagiri M<sup>3</sup>, Shimotake A<sup>1</sup>, Kikuchi T<sup>1</sup>, Iida K<sup>3</sup>, Kunieda T<sup>4</sup>, Kato A<sup>2</sup>, Takahashi R<sup>1</sup>, Ikeda A<sup>1</sup>, Inui K (Kyoto Univ, <sup>2</sup>Kindai Univ, <sup>3</sup>Hiroshima Univ,

<sup>4</sup>Ehime Univ): Neural sources of vagus nerve stimulation-induced slow cortical potentials. *Neuromodulation* 25: 407-413, 2022.

三田勝己, 赤滝久美<sup>1</sup>, 林 時仲<sup>2</sup> (大阪電通大, <sup>2</sup>北海道療育園): 重症心身障害児(者)への情報通信技術(ICT)活用の可能性. I. 在宅重症心身障害児(者)の医療・生活・教育支援の実践. *重症心身障害の療育* 17(1): 3-8, 2022.

Miki K<sup>1</sup>, Takeshima T<sup>2</sup>, Kida T, Kakigi R<sup>2</sup> (Aichi Med Univ, <sup>2</sup>NIPS). The ERP and psychophysical changes related to facial emotion perception by expertise in Japanese hospitality, "OMOTENASHI. *Sci Rep* 12: 9089, 2022.

Fujita K<sup>1</sup>, Takeuchi N<sup>1</sup>, Sugiyama S<sup>2</sup>, Inui K, Fujita Y<sup>1</sup>, Yamaba A<sup>1</sup>, Kamiya T<sup>1</sup>, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup> (Aichi Med Univ, <sup>2</sup>Gifu Univ): Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses. *PLoS One* 17(11): e0277153, 2022.

Inui K, Itoh Y, Bayasgalan B, Shingaki M, Taniguchi T<sup>1</sup>, Motomura E<sup>2</sup>, Kida T (Nagoya Univ, <sup>2</sup>Mie Univ): Target site of prepulse inhibition of the trigeminal blink reflex in humans. *J Neurosci* 43: 261-269, 2023.

Takeuchi N<sup>1</sup>, Fujita K<sup>1</sup>, Taniguchi T<sup>2</sup>, Kinukawa T<sup>2</sup>, Sugiyama S<sup>3</sup>, Kanemoto K<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>1</sup>, Inui K (Aichi Med Univ, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Gifu Univ): Mechanisms of short- and long-latency sensory suppression: magnetoencephalography study. *Neuroscience* 514: 92-99, 2023.

Sugiyama S<sup>1</sup>, Taniguchi T<sup>2</sup>, Kinukawa T<sup>2</sup>, Takeuchi N<sup>3</sup>, Ohi K<sup>1</sup>, Shioiri T<sup>1</sup>, Nishihara M<sup>3</sup>, Inui K (Gifu Univ, <sup>2</sup>Nagoya Univ, <sup>3</sup>Aichi Med Univ): The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics. *Front Neurosci* 17: 1127040, 2023.

### 学会発表

Bayasgalan B, Inui K, Itoh Y, Mita K<sup>1</sup> (Seijoh Univ): Correlation of the blink reflex measured by electromyography and mechanomyography. 第63回日本神経学会(東京) 2022.5.20.

水野 嶺<sup>1</sup>, 小崎瑞貴<sup>1</sup>, 鈴木雅也<sup>1</sup>, 乾 幸二 (東海光学): 簡易脳波計によるSSVEPsを用いた個人の両眼視特性の評価検討. 第63回日本人間工学会(尾道) 2022.7.30.

Bayasgalan B, Inui K, Itoh Y, Mita K<sup>1</sup> (Seijoh Univ):

Correlation of the blink reflex measured by electromyography and mechanomyography. 第9回モンゴル神経科学学会 (ウランバートル) 2022. 8. 12.  
伊東保志, 赤滝久美<sup>1</sup>, 三田勝己<sup>1</sup>(大阪電通大): Coarse-graining spectral analysis of mechanomyogram of biceps brachii muscles during sustained isometric contraction over a long period of time. ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム2022 (東京) 2022. 8. 26.

水谷笙吾<sup>1</sup>, 和坂俊昭<sup>2</sup>, 木田哲夫<sup>1</sup>, 平田晃正<sup>1</sup>(名古屋工大): 体性感覚誘発電位に対する脳活動部位推定の数値的・実験的評価. 2022年電子情報通信学会ソサイエティ大会 (ウェブ開催) 2022. 9. 8.

太田 緑<sup>1</sup>, 吉田奈緒<sup>2</sup>, 佐賀孝博<sup>1</sup>, 赤滝久美<sup>2</sup>, 三田勝己<sup>1</sup>(<sup>1</sup>市立稚内病院, <sup>2</sup>大阪電通大): 脊髄性筋萎縮症 I 型患者に対する ICT (情報通信技術) を活用した支援とその効果. 第56回日本作業療法学会 (京都&ウェブのハイブリッド開催) 2022. 9. 17.

Bayasgalan Borgil: 迷走神経刺激による脳緩電位の起源. 名古屋大学脳とこころの研究センター第 7 回拡大ワークショップ (ウェブ開催) 2022. 10. 12.

元村英史<sup>1</sup>, 乾 幸二<sup>2</sup>, 河野修大<sup>1</sup>, 岡田元宏<sup>1</sup>(<sup>1</sup>三重大): 変化関連脳活動のプレパルス抑制: 変化応答はどのように抑制系に影響するのか. 第52回日本臨床神経生理学会 (京都) 2022. 11. 24.

竹内伸行<sup>1</sup>, 乾 幸二<sup>2</sup>, 西原真理<sup>1</sup>(<sup>1</sup>愛知医大): 聴覚ペアパルスの抑制メカニズムについて. 第52回日本臨床神経生理学会 (京都) 2022. 11. 24.

## 講演など

Bayasgalan Borgil: Cognitive effect of Deep Brain Stimulation on Parkinson's disease patients. INFO-2022 International Neurological Conference "Neurocognitive disorders" 招待講演 (ウェブ開催) 2022. 8. 26.

Bayasgalan Borgil: 迷走神経刺激による脳緩電位の起源. 令和 4 年度第 4 回学術談話会 話題提供 (医療療育総合センター) 2022. 9. 5.

## その他の研究活動

### 特許

#### 国際特許

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, 乾 幸二, 竹島康行 欧州 (2022年8月2日

査定)

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, 乾 幸二, 竹島康行 タイ (2022年9月6日査定)

## 学会委員など

木田哲夫: 日本生体磁気学会 理事・評議員・広報機関誌編集委員会副委員長

木田哲夫: 日本運動生理学会 理事・評議員・編集委員

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: 日本生理学会 評議員

木田哲夫: 日本臨床神経生理学会 代議員

長谷川桜子: 日本発達障害学会 国際委員

## 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 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

木田哲夫: 「Advances in Exercise and Sports Physiology」誌 編集委員

木田哲夫: 「日本運動生理学雑誌」誌 編集委員

幸 順子: 「日本子ども家庭福祉学会」誌 査読委員

## 海外活動

Bayasgalan Borgil: 第9回モンゴル神経科学学会に出席・発表 (モンゴル国) 2022. 8. 12. ~13.

## 地域活動

幸 順子: 春日井市主催子育て教室講師 (春日井)

2022. 4. 1. ~2023. 3. 31.

幸 順子: 自主サークル「にじいろキッズ」親の会講師 (春日井)

2022. 4. 1. ~2023. 3. 31.

幸 順子: 令和 4 年度保育連盟ブロック研修会講師 (春日井)

2022. 7. 2.

幸 順子: 令和 4 年度特別支援保育園長研修会講師 (春日井)

2022. 10. 20.

## 教育活動

木田哲夫：形態機能学（岡崎市立看護専門学校）

2022. 4. 1. ～9. 31.

伊東保志：計測工学（中部大学生命健康科学部）

2022. 9. 20. ～2023. 3. 31.

伊東保志：基礎工学実習（中部大学生命健康科学部）

2022. 9. 20. ～2023. 3. 31.

# Ⅲ 研究企画調整科

永田 浩一

研究企画調整科科长は、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、実験用動物、RI、情報関連機器、生化学共同機器、図書室などの運営・運用・管理を担当した。本年度は、非常勤職員として墨 和也が新規採用された。一方、森下理香が年度末に退職した。また、文部科学省管轄の研究資金の間接経費により2名の事務職員が引き続き雇用された。

## 企画調整業務

今年度の企画調整業務は森下理香が担当し、墨 和也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：報酬・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・基金、厚生労働省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED）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、秋草美奈を公的研究費補助金の間接経費で雇用した。また厚生労働省等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。

本年度も、新型コロナウイルス感染拡大の影響は大きかったが、職員の尽力により無事に完遂することができた。

## 実験用動物管理・運営業務

獣医師である桑村悠季、石黒智己が中心となり実験用動物の飼育管理業務を担当した。昨年度に引き続き、飼育管理業務の一部を株式会社ケー・エー・シーに委託し、責任者である小林淳也氏をはじめ4名のケー・エー・シー社員を加えた6名体制で飼育管理業務を遂行した。今年度も引き続き、本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。年度末での飼育頭数は、マウ

ス1574頭、ラット26頭となっている。また、令和4年度の実験用動物の導入数は、マウス757頭、ラット71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5年3月7日（火）には、実験動物施設利用者30名が参加して動物慰霊祭を執り行い、研究のために尊い生命を捧げてくれた動物たちに感謝の意を表した。

## 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) 令和5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4年度は、同課に所属する職員の鋤柄秀幸と大原隆史が事務を担当した。

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。

令和4年度は、備品図書99冊（単行書19、製本雑誌80）と消耗品図書18冊（単行書18）を受け入れた。図書と製本雑誌を合わせた所蔵冊数は、令和5年3月末現在で約3万9千冊（消耗品図書を含む）である。

また、雑誌の提供に関して、中央病院医局が選定し図書室で管理している和洋雑誌の一部について、医局側からの要望により、毎新着号を医局室内に届けることを開始した。

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、年間約70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。

## 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 鈴木康予、浜田奈々子、木田哲夫、  
飯田真智子、森下理香

本委員会は、研究所の予算に関することを取り扱う。本年度も川口委員が委員長となり、鈴木委員、浜田委員、飯田委員が各部門の旧委員の代わりとして加わった。この体制のもと、令和3年度の決算及び令和4年度の予算案を作成し、運営委員会で承認を得た。

予算編成において、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、本年度も例年にない施設を利用する4部門が搬出することとして調整を行った。

本年度は人の移動が徐々に緩和されたことにより、所員の出張や講師の招聘の機会が増えたため、旅費や報償費の執行はほぼ例年に近づくこととなった。また、本年度も企画に配分された使用賃借料の残額はソフトウェア（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、旅費や備品費の流用を実施し、積極的な予算執行に努めた。

#### 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、伊東秀記

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4年度は計17回の委員会を開催し、「愛知県医療療育総合センターリサーチレジデント取扱要領」の改訂案（応募資格の緩和）を作成し、研究所運営会議、センター運用部の承認を得て、改訂版の発効に至った。これを受けて遺伝子医療研究部、細胞病

態研究部のリサーチレジデント採用選考を行い、同ポストの充足に至った。また障害システム研究部高次脳機能研究室研究員候補者選考、同教育・福祉研究室研究員選考、同リサーチレジデント候補者選考を行ったが、いずれも採用には至らなかった。

#### 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、  
伊東秀記、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。本年度も研究所業務に必要な支出について審議・決定した。また、臨床研究室（北・南）の使用許可の決定も行なった。

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. 間接経費により支出が認められた主な経費：動物舎における胚操作関連備品および消耗品費、超遠心機の更新、顕微鏡画像解析ソフト購入、共焦点レーザー顕微鏡の修理、蒸留水装置の管理に関わる費用、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、稲村直子、福士大輔、田中基樹

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した。県民講座は令和5年2月25日（土）に、「ゲノムから見た発達障害」というテーマで開催された。コロナ禍の影響で、3年ぶりの実地開催となった。講演は、中央病院から1名、研究所から1名、外部（名古屋大学医学部附属病院）から1名、計3名の講師によって行われた。当初、定員50名としていたところ、多数の参加希望があり、大幅に規模を拡大して、約100名の参加者を

受け入れての開催となった。また、コロナ禍で滞っていた共同セミナーは、規制の緩和により外部講師を招聘して3件行うことができた。所内セミナーは3月9日、10日に講堂で通常開催した。所内共同研究者の口演や、研究助手のショートトークも行われた。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。

## 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、吉崎嘉一、  
野田万理子、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やメールによる問い合わせの対応窓口も担当した。また、医療療育総合センター広報誌「そよ風通信」について、研究所担当ページの執筆依頼、原稿収集等を行った。この他、医療療育総合センター広報委員会に委員として派遣された1名が、広報誌編集委員を務めるとともに、広報に関わる事項の検討や連絡・調整を行った。企画が毎月行う所員の研究業績等の調査には、各研究部の委員が取りまとめ役として協力した。

## B 各種委員会

### 図書委員会

委員長 野田万理子  
委員 松木 亨、加藤君子、長谷川桜子、  
高木 豪、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うとともに、電子ジャーナルの契約等を行った。

### 安全委員会

委員長 伊東秀記  
委員 山田憲一郎、川口禎晴、飯田真智子

今年度は、毒物劇物危害防止規定の改定を行った。また、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。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、時田義人、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。施設管理関連では、各室の給排気風量の調整を行い、適正な換気回数と風向を確保した。機器管理関連では、昨年度に寄贈された遠心機、オートクレーブ、乾熱オープン等の機器をセットアップした。

### 生理工作委員会

委員長 吉崎嘉一  
委員 加藤君子、伊東保志

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。令和四年度は物品整理を実施した。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応じて刷新を考えたい。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 福士大輔  
委員 深田斉秀、浜田奈々子、伊東保志、  
吉崎嘉一、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。例年同様に、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、  
高木 豪

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 鈴木康予、稲村直子、飯田真智子

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。今後の実験用機材の導入を視野に入れ、使用されていない機材の廃棄処分を進めた。

### 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

共通培養室1および2の管理・運営を行った。これまで組織培養委員会が管理していたMilliQ作製装置（メルク社製）が故障のため廃棄を行った。



## 組織形態委員会

委員長 鈴木康子

委員 稲村直子、高木 豪、西條琢真

例年通り研究所の蛍光顕微鏡室（共通）に設置された2台の正立蛍光顕微鏡、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。また、タイムラプスイメージング装置Biostation IM-Q（ニコン）が東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学教室より寄贈され、組織形態委員会の管理となり、蛍光顕微鏡室（共通）に設置した。切片作成室（共通）、蛍光顕微鏡室（共通）の管理も併せて行った。

## 動物委員会

委員長 山田憲一郎

委員 浅井真人、松木 亨、西條琢真

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828頭数、ウサギは0であった。令和5年3月7日（火）に、動物慰霊祭を執り行った。引き続き、動物施設に関して、方針や運用ルールの議論を進める。

令和4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	1409	1335	1461	1520	1576	1444	1431	1465	1509	1545	1544	1526
ラット	56	50	26	31	32	43	36	48	38	26	8	8
ウサギ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

令和4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	211	20	0
頭数	757	71	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>Zfhx1a</i> <sup>tm1Yhi</sup>	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> ( $\delta$ EF1)部分欠失
B6;129- <i>Zfhx1a</i> <sup>tm2Yhi</sup>	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> ( $\delta$ EF1)
B6;129- <i>Zfhx1b</i> <sup>tm1.1Yhi</sup>	大阪大→Idr	2008	F15	<i>Zfhx1b</i> ( <i>SIP1</i> ) <i>flox</i> マウス
B6; <i>Zfhx1a</i> <sup>tm1.1Yhi</sup>	Idr	2014	F3	<i>Zfhx1a</i> ( $\delta$ 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 林 深  
委員 伊東秀記(安全主任者)、松木 亨、高木 豪、  
木田哲夫、森下理香、饗場弘二(名古屋大学  
名誉教授)

年度当初の委員会では、4件の組換え DNA 実験計画書  
が提出され、全て承認された。年度途中において9件の  
変更申請が提出され、全て承認された。また、委員定数  
などを定めた内規を実情に合わせて改正した。所外委員  
は、今年度も饗場弘二先生に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 木田哲夫、深田斉秀、福士大輔

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7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、名古屋市立大学大学院医学  
研究科の齋藤貴志教授を講師として令和4年9月9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、  
時田義人

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  
4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、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4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、墨 和也

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4年度は国際特許出願の国内移行に関する審査1件、  
特許実施許諾契約に関する審査が1件あり、当審議委員  
会を1回開催した。最終的に当研究所の特許出願件数は  
3件、特許実施許諾契約件数2件、特許保有件数は0件  
となった。

### 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4年度は9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 乾 幸二

委員 鈴木康予（以上研究所）、中西圭子、丸山幸一、松井美和子（以上中央病院）、古川敦俊（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。令和2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4年度は16件の申請があり、審査会を5回開催した。審査の結果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「研究活動の不正行為への対応のガイドラインについて」及び「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン（実施基準）」に従って定められた研究所の「研究倫理綱領」、「研究活動の不正行為に関する取扱規程」、「研究費の不正使用に関する取扱規程」、「公正研究委員会規程」に基づき、平成19年から設置された。令和4年度は、不正防止計画、コンプライアンス教育、啓発活動等の不正防止対策を計画・実施した。また、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. 幸 順子	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
2. 三田 勝己 (星城大学名誉教授・客員教授)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
3. 清野 智子 (別府溝部学園短期大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
4. 中村 みほ (名古屋学芸大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
5. 竹澤 大史 (和歌山大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
6. 宮原 弘明 (愛知医科大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
7. 佐野 泰斗 (トヨタ記念病院)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害モデル)
8. 安藤 道代 (愛知学院大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害モデル)
9. 青木 義彦 (愛知学院大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害モデル)
10. 足立 潤哉 (愛知学院大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害モデル)
11. 立松 忠 (愛知学院大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害モデル)
12. 後藤 直樹 (名古屋大学)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(分子病態)
13. 福田 ミフル (名古屋大学)	R4. 4. 21. ~R5. 3. 31.	(分子病態)
14. 西川 将司 (名古屋大学)	R4. 6. 1. ~R5. 3. 31.	(分子病態)
15. 菅原 涼太 (岐阜大学)	R4. 8. 2. ~R4. 9. 30.	(分子病態)
16. 飯尾 明生 (バイオゲート株式会社)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(細胞病態)
17. 安藤 久實 (西三河福祉相談センター 児童専門監)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(細胞病態)

### 非常勤研究員

1. 水野 誠司 (医療療育総合センター 小児内科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
2. 山田 桂太郎 (同 小児神経科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
3. 丸山 幸一 (同 小児神経科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
4. 倉橋 直子 (同 小児神経科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
5. 飯尾 賢治 (同 小児外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
6. 新美 教弘 (同 小児外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
7. 田中 修一 (同 小児外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
8. 毛利 純子 (同 小児外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
9. 吉川 徹 (同 児童精神科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
10. 小野 真樹 (同 小児心療科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
11. 伊藤 弘紀 (同 整形外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(分子病態)
12. 野上 健 (同 小児整形外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(分子病態)
13. 加藤 篤 (同 小児歯科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(細胞病態)
14. 稲葉 美枝 (同 小児内科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)
15. 中西 圭子 (同 総合診療科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害モデル)
16. 門野 泉 (同 小児整形外科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(障害システム)
17. 大萱 俊介 (同 小児神経科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(細胞病態)
18. 上原 朋子 (同 遺伝診療科)	R4. 4. 1. ~R5. 3. 31.	(遺伝子医療)

## 動物実験教育講習会

令和4年9月9日(金) 齊藤 貴志(名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所認知症科学分野 教授)  
「アルツハイマー病研究におけるモデル動物の役割」

## 共同セミナー

令和4年10月21日(金) 宮武 聡子(横浜市立大学附属病院 遺伝子診療科 准教授)  
「神経筋疾患のゲノム解析」

令和5年1月30日(月) 浅野 桂(米国カンザス州立大学 生物学部 教授)  
「ヒト癌原性タンパク質 5MP1 による一般的及び反復配列依存性 non-AUG 翻訳制御の共通の分子機構」

令和5年2月17日(金)

四津 有人(東京大学大学院工学系研究科 精密工学専攻 准教授)

「二足直立歩行への道程—四つ這いの研究を中心に—」

伊藤 忠(愛知県三河青い鳥医療療育センター 三次元動作解析室 専任研究員)

「定型発達児の正常歩行と脳性麻痺児の異常歩行について」

伊藤 祐史(名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学)

「先天異常症候群の歩行解析」

## 所内セミナー

第1日目 令和5年3月9日(木)

所長あいさつ(09:30~09:35)

細胞病態研究部(09:35~11:35)

1. 中山 敦雄 細胞病態研究部の今年度の研究の現状
2. 松木 亨 原発性小頭症原因因子、STIL が関与するスパイン形成制御機構の解析
3. 川口 禎晴 自閉症関連因子 TSC2 の可逆的アセチル化制御による概日リズムへの影響
4. 深田 斉秀 Hdac6 欠損マウスの行動異常と HDAC6 阻害剤の効果について
5. 榎戸 靖 エンド-リソソーム経路を介したオリゴデンドロサイトの発達制御と神経発達障害
6. 稲村 直子 Krabbe 病モデルマウスのオリゴデンドロサイトで変動する遺伝子の網羅的解析

休憩(11:35~13:00)

障害システム研究部(13:00~14:50)

1. 乾 幸二 心周期と抑制
2. 木田 哲夫 脳磁図を用いた安静時脳機能ネットワークの検証
3. 伊東 保志 疲労困憊に至る持続運動のフラクタル解析
4. BAYASGALAN BORGIL 瞬目反射のペアパルス抑制とプレパルス抑制
5. 新垣 愛 短潜時瞬目反射プレパルス抑制(特別枠:発表7分、質疑応答3分)

休憩(14:50~15:00)

遺伝子医療研究部(15:00~16:40)

1. 林 深 部門概況・バリエーションモデルマウス作製による遺伝性疾患の病態解明
2. 福士 大輔 神経細胞における知的障害の原因遺伝子 R3HDM1 の動態解析
3. 鈴木 康予 ZEB2 変異によって生じる軸索伸長障害関連因子の RNA-seq を用いた探索

4. 山田憲一郎 CTNND2 ( $\delta$ -Catenin)異常症の遺伝子変異とタンパク機能異常の相関について

第2日目 令和5年3月10日(金)

分子病態研究部 (09:10~11:30)

1. 永田 浩一 部門の概況と外部共同研究の進捗状況 (RAC1-Y40Hの病態解析)
2. 田畑 秀典 22q11.2欠失症候群モデルマウス脳における組織学的解析
3. 伊東 秀記 脳室周囲異所性灰白質と関連するARF1変異体の機能解析
4. 浜田奈々子 発達障害原因遺伝子MED13Lの神経発達における役割と病的バリエーションがもたらす多様な病態メカニズム
5. 西條 琢真 知的障害関連遺伝子CTBP1の変異による機能異常の解析
6. 菅原 涼太 発達障害関連分子MORG1, Rich2の解析

休憩 (11:30~13:00)

障害モデル研究部 (13:00~15:00)

1. 浅井 真人 部門概況とてんかん原理研究進捗、間脳について
2. 飯田真智子 介在ニューロン遊走障害による発達性てんかん性脳症
3. 田中 基樹 新生児低酸素性虚血性脳症モデル動物におけるステロイドホルモンの脳保護作用
4. 吉崎 嘉一 社会的促進の発達における直接的社会的相互作用の役割について
5. 高木 豪 カルシウムシグナリングを介した知的障害関連因子Zeb2の活性制御
6. 時田 義人 WNT/BMPアンタゴニストの中和抗体を用いた先天性疾患治療薬の開発

所長 (15:00~15:10) 研究所活動計画とセンター運営計画について

副所長あいさつ (15:10~15:15)

#### センターふれあいフェスティバル

「離れていても ともに支える」

令和4年度ふれあいフェスティバルは新型コロナウイルス感染症対策としてオンライン開催された。

日時: 令和4年9月26日(月) 午前10時~令和4年10月25日(火) 午後5時

遺伝子医療研究部 遺伝子を調べてわかること ~遺伝子医療研究部の働きと取り組み~

分子病態研究部 分子病態研究部へようこそ~研究室を探検しよう!~

細胞病態研究部 発達障害では細胞にどんな変化が起きているの?

障害モデル研究部 マウス、ラットを使ったヒトの病態、障害の研究 ~障害モデル研究部での研究活動~

障害システム研究部 研究活動の紹介

#### 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所公開セミナー

「遺伝性疾患の病態解明~臨床・研究のクロストーク」

日時 令和4年12月9日(金) 午後1時~午後5時05分

会場 医療療育総合センター 講堂

プログラム

開会挨拶 中山 敦雄 所長

- 講演1 「ゲノムバリエントを理解するためのオーダーメイドモデルマウス」  
林 深 (遺伝子医療研究部 部長)
- 講演2 「こども病院での希少疾患のゲノム医療」  
森貞 直哉 (兵庫県立こども病院 臨床遺伝科 科長)
- 講演3 「未診断小児神経疾患の病理」  
宮原 弘明 (愛知医科大学 加齢医科学研究所 准教授)
- 講演4 「胎児期虚血が及ぼす脳形成への影響」  
久保健一郎 (東京慈恵会医科大学 解剖学講座 教授)
- 閉会挨拶 永田 浩一 副所長

### 愛知県医療療育総合センター県民講座

#### 「ゲノムから見た発達障害」

日時 令和5年2月25日(土) 午後1時～午後3時40分

会場 イオンモール Nagoya Noritake Garden 3階イオンホール

#### プログラム

開会挨拶 石黒 直樹 (医療療育総合センター総長)

- 講演1 「ゲノムを調べてわかること～発達障害をより深く理解するために」  
林 深 (医療療育総合センター 発達障害研究所 遺伝子医療研究部長)
- 講演2 「発達障害のある子どもの遺伝診療」  
水野 誠司 (医療療育総合センター 中央病院 院長)
- 講演3 「発達障害と遺伝カウンセリング」  
畠山 未来 (名古屋大学医学部附属病院 認定遺伝カウンセラー)

#### <総合討論>

閉会挨拶 中山 敦雄 (医療療育総合センター 発達障害研究 所長)

### 兼務

東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科連携大学院

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)

東海国立大学機構名古屋大学

招へい教員 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)

広島大学

客員講師 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)

トレジエムバイオフィーマ株式会社

社外技術顧問 時田 義人 (障害モデル研究部)

# VI 人事異動

(令和4年4月1日～令和5年3月31日)

## 就職・転入者

令和4年4月1日	研究企画調整科(技師・薬剤師)	新垣 愛
令和4年4月1日	研究企画調整科(非常勤職員)	墨 和也
令和4年10月1日	分子病態研究部(リサーチレジデント)	菅原 涼太
令和4年11月1日	細胞病態研究部(リサーチレジデント)	河合 妙子
令和4年12月1日	遺伝子医療研究部(リサーチレジデント)	古川 祐子

## 発令

令和4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4年5月31日	分子病態研究部(リサーチレジデント)	西川 将司(名古屋大学)
令和5年3月31日	障害モデル研究部(主査級主任研究員)	吉崎 嘉一(神戸大学)
令和5年3月31日	障害システム研究部(リサーチレジデント)	バヤスガラン ボルギル(退職)
令和5年3月31日	研究企画調整科(技師・獣医師)	桑村 悠季(健康対策課)
令和5年3月31日	研究企画調整科(再任用短時間)	森下 理香(退職)

## 昇任・昇格

令和4年4月1日	障害モデル研究部(主査級主任研究員)	田中 基樹
----------	--------------------	-------

2023年10月 発行

## 発達障害研究所年報

第51号

2022

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/index.html>

E-mail:kouhou@inst-hsc.jp

印刷所 株式会社 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