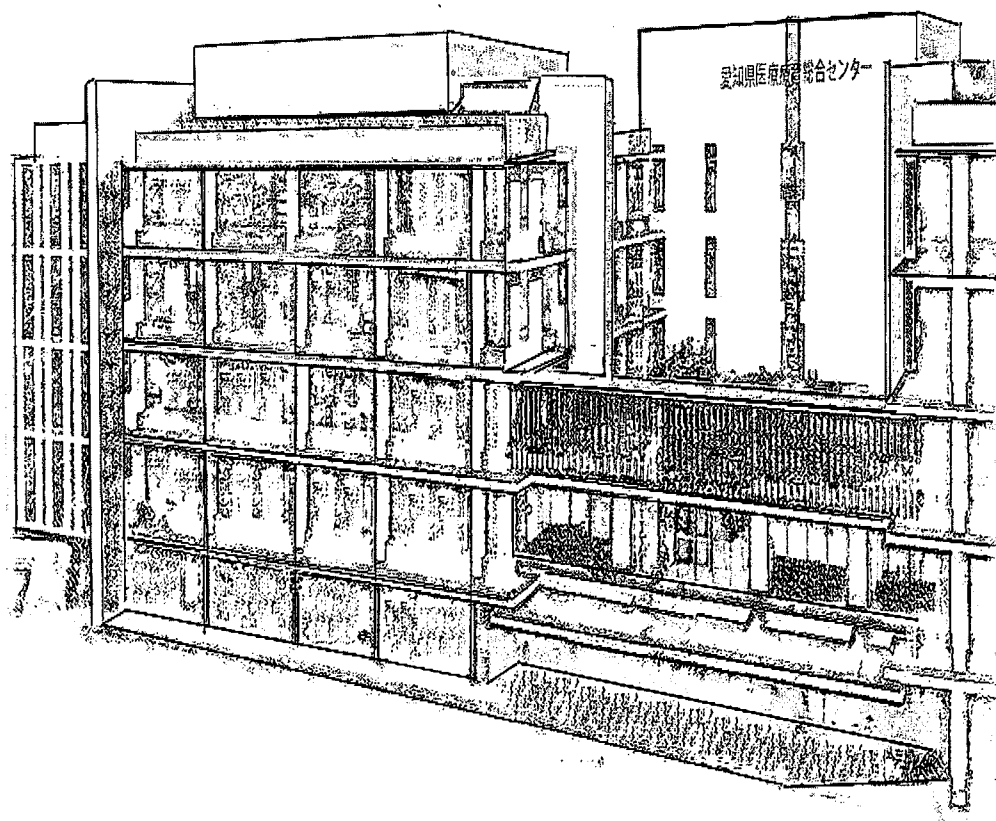


愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所年報

第52号

令和5年度



序 文

この愛知県医療療育総合センター発達障害研究所も、前身である愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所から生まれ変わり早くも5年が経過しました。この間はCOVID-19によるパンデミックの影響を強く受けた感があります。しかしNHKのデータによればCOVID-19感染による日本での累計死者数は令和6年5月時点で約7万5千人であり、日本人の死因トップである悪性新生物による年間死者数約38万6千人(令和4年厚労省人口動態統計より)の5分の1程度だったことがわかります。今なお後遺症に悩まされている方々がおられるのも事実ですが、大災厄と思われたこのパンデミックも、感染そのものよりもこのウイルスを封じ込めるための社会的活動の制約による影響が強かった様です。研究においては学会や研究会開催の自粛により情報交換の場が制約され、何となく活力が削がれていた印象です。しかし令和5年5月にはCOVID-19感染症は感染症法上の位置付けが5類へと移行し、「ポストコロナ」という言葉も使われる様になりました。

これを受け、令和5年度は研究所の活動も以前の状態に近づいてまいりました。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では「発達障害をささえるICT技術」をテーマにセンターが中心となり推進している「このはネット」の紹介を行いました。また特別講演として東京大学先端科学技術センターの中邑賢龍先生は、自閉症児がスマートフォンやタブレットなどの身近なデバイスを活用して小旅行を体験することで可能性を広げていく様子を、実践研究として紹介されました。発達障害児・者の療育指導や支援方法の現場で、今後さらに重要性が増すと考えられるICT技術を積極活用するための情報提供の場となり、参加者にも大変好評を博しました。

さらに、研究の成果につきましてはこの年報にまとめてあります。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ると同時に、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/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。

最後に今年度も年報編集に尽力いただいた研究所記録広報委員の労に感謝し、序文の結びといたします。

令和6年5月

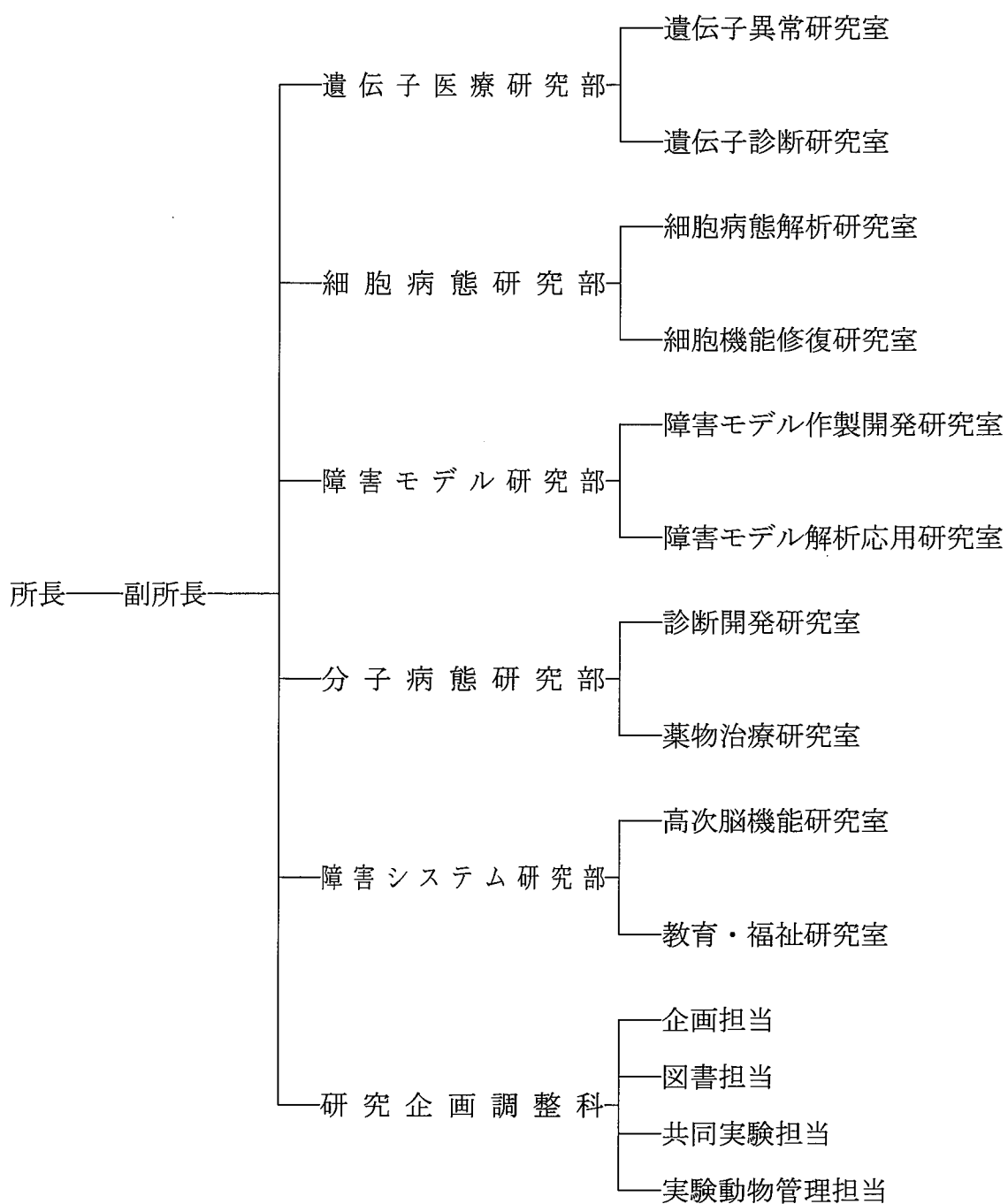
愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所長
中山 敦 雄

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	13
	1. 遺伝子医療研究部	13
	2. 分子病態研究部	16
	3. 細胞病態研究部	22
	4. 障害モデル研究部	27
	5. 障害システム研究部	31
III	研究企画調整科	37
IV	委 員 会 活 動	39
	A 特別委員会	39
	B 各種委員会	41
	C 管理委員会	44
V	研 究 交 流	46
VI	人 事 異 動	50

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		福士 大輔 山田憲一郎 鈴木 康予 加藤 君子	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 斉秀 松本 亨	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 高木 豪 田中 基樹	加藤 千晶
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 河内 全 長谷川桜子	新垣 愛
研究企画調整科	科長 (兼任) 永田 浩一		研究助手	
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			森 久人 岡 千帆 江田 志磨 加藤 千晶 石黒 智己	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) 菅原 涼太(非) 河合 妙子(非) 古川 祐子(非)

(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6年3月31日現在

Ⅱ 研究活動

A 研究所活動の概要

研究所の1年間の主な活動	<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 (3日)・総長課題説明 (11日) <p>7月</p> <ul style="list-style-type: none">・科学研究費コンプライアンス研修 (閲覧方式)・人事課服務監査 (5日) <p>9月</p> <ul style="list-style-type: none">・安否・参集情報収集訓練 (1日)・あいちシェイクアウト訓練 (1日)・非常連絡網による伝達訓練 (4日)・共同セミナー 緒方一博 (12日)・共同セミナー 三好悟一 (15日)・科学研究費申請 (15日)・センターふれあいフェスティバル (24日) <p>11月</p> <ul style="list-style-type: none">・事務局定期監査 (28、29日)・医療療育総合センター交通安全研修会 (20日) <p>12月</p> <ul style="list-style-type: none">・健康管理講演会 (15日)・動物実験教育講習会 (6日)・研究所公開セミナー (22日) <p>1月</p> <ul style="list-style-type: none">・医療療育総合センター県民講座 (27日) <p>3月</p> <ul style="list-style-type: none">・研究所所内セミナー (7、8日)・福祉局監察 (13日)・放射性同位元素安全取扱講習会 (13日)・医療療育総合センター防災訓練 (27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、DNA・RNA・タンパクレベルでの解析ならびにゲノム編集を用いたマウスモデルの作製によって明らかにしてきた。本年度の主たる研究は知的障害・てんかんの原因遺伝子 <i>TENM4</i> , <i>CTNND2</i> の機能解析、 <i>ZEB2</i> 遺伝子の制御因子の探索、マイクロ RNA 発現ベクターの開発ならびに特許出願などである。 <i>ZEB2</i> 転写異常の論文 1 報が掲載された。国際学会にて 3 回、国内学会にて 4 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、国立成育医療センター、慶應義塾大学、名古屋大学、横浜市立大学、自治医大、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発達障害の責任遺伝子解析の共同研究を行った。病態機能解析を分担し、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 9 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 17 回を数えた。
細胞病態研究部	中央病院知的障害児の責任遺伝子として RAB11A 遺伝子を同定し、本邦第一例として国際学術誌に報告した。他、代謝異常に起因する発達障害／小児神経疾患であるクラッペ病およびニーマン・ピック病のモデルマウスを用いた病態解明と治療法探索、小頭症原因遺伝子 MCPH7/STIL の機能解析等を進め、学会発表、論文投稿を行なった。
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、④動物モデルを用いた非症候群型知的障害 MRD43 の研究を行った。
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、筋音図を用いた抑制回路の評価法、小児の視覚発達、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) 3 編	(原著論文) 19 編	(学会発表) 47 件	(講演等) 14 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 42 件 総額: 4,410 万円	AMED 委託研究開発費 6 件 総額: 3,906 万円	厚労省科学研究費 3 件 総額: 145 万円	民間助成金 0 件 総額: 0 万円	
人事異動	(採用・転入者) 2 名	(転出・退職者) 0 名	(客員研究員受入) 37 名		

外部獲得資金一覧

遺伝子医療研究部

科学研究費助成金事業（科研費）

課 題 名	研究者名	研究種目	代表／ 分担	研究 年度
X 染色体不活性化システムから迫る初期胚異常と疾患発症要因の新たな理解	加藤君子	基盤研究(C)	代表	R5-R7
R3HDM1 欠損症の発症機序として見出した遺伝子・マイクロRNA 不均衡仮説の検証	福士大輔	基盤研究(C)	代表	R4-R6
シナプス可塑性に着目した知的障害を呈するモワット・ウィルソン症候群の病態解明	鈴木康予	基盤研究(C)	代表	R3-R5
迅速なモデルマウス作出により遺伝性疾患で検出される意義不明なゲノム変異を診断する	林 深	基盤研究(C)	代表	R3-R5
新たなアプローチによる X 連鎖性疾患に伴う skewed X 染色体不活性化機構の解明	加藤君子	基盤研究(C)	代表	R2-R5
線虫を用いた CNOT2 遺伝子の正常神経発生における役割解明	上原朋子 (客員研究員)	若手研究	代表	R2-R5

医療研究開発推進事業補助金

課 題 名	研究者名	研究種目	代表／ 分担	研究 年度
ヌーナン症候群とその類縁疾患の実態調査と機能的なエビデンスに基づいた診断基準・診療指針作成	水野誠司 (客員研究員)	難治性疾患 実用化研究事業	分担	R5-R7
ゲノム不安定性疾患群を中心とした超希少難治性疾患の原因究明・病態理解とマルチオミクス情報を活用した創薬基盤の構築・運営	水野誠司 (客員研究員)	難治性疾患 実用化研究事業	分担	R5-R7

分子病態研究部

科学研究費助成金事業（科研費）

課 題 名	研究者名	研究種目	代表／ 分担	研究 年度
細胞分裂制御遺伝子の新規機能と病態形成メカニズムの解明	浜田奈々子	基盤研究(C)	代表	R5-R7
低分子量 G 蛋白質 RAC1 の遺伝子変異による巨脳症・小頭症の発症メカニズム	菅原涼太	研究活動スタート支援	代表	R5-R6
転写関連因子の遺伝子異常による発達障害の病態メカニズムの解明	西條琢真	若手研究	代表	R5-R6
KCNQ2 チャネル異常に基づく発達性てんかん性脳症の発症メカニズム解析	永田浩一	基盤研究(B)	代表	R5-R5
遺伝子異常を原因とする発達障害におけるオリゴデンドロサイトの病態意義	永田浩一	挑戦的研究（萌芽）	代表	R4-R5
アストロサイト発生機序に基づく発達障害の病態理解	田畑秀典	基盤研究(C)	代表	R3-R5
Phactr1 遺伝子変異を背景とするウエスト症候群の分子病態メカニズムの解明	浜田奈々子	基盤研究(C)	代表	R2-R5

発達障害責任遺伝子の抑制性神経細胞における機能解析	野田万理子	基盤研究(C)	代表	R2-R5
脳皮質の構築機構の解明	田畑秀典	基盤研究(S)	分担	R2-R6

医療研究開発推進事業補助金

課題名	研究者名	研究種目	代表/分担	研究年度
J-RDMMによる小型モデル生物を用いた希少・未診断疾患の in vivo 解析	伊東秀記	難治性疾患 実用化研究事業	分担	R5-R5

細胞病態研究部

科学研究費助成金事業（科研費）

課題名	研究者名	研究種目	代表/分担	研究年度
小児・発達期の脳白質障害を標的とする知的障害／発達障害の機序解明と新規治療法開発	稲村直子	基盤研究(C)	代表	R5-R7
マイクロRNAを標的とする小児ミエリン障害の機序解明と新規治療法の開発	榎戸 靖	基盤研究(C)	代表	R4-R6
Rab11A 遺伝子変異に起因する知的障害の病態解明	常浦祐未	若手研究	代表	R4-R6
TSC2 可逆的アセチル化の時空間的な調節機構と概日リズムとの関連	川口禎晴	基盤研究(C)	代表	R3-R5
セロトニン神経細胞のストレス応答性を標的としたうつ病に対する新しい治療戦略の創出	深田斉秀	基盤研究(C)	代表	R3-R5
Rett 症候群治療を目指した miRNA 補充療法のモデル動物での検討	中山敦雄	基盤研究(C)	代表	R2-R5
クラッペ病に対するマイクロRNAの病態改善効果とその作用機序の解明	稲村直子	基盤研究(C)	代表	R2-R5
自閉症原因遺伝子 NLGN4X の発現変化に起因する分子病態の解析	飯尾明生 (客員研究員)	基盤研究(C)	代表	H29-R5
口腔扁平上皮癌悪性化に関与する翻訳制御因子のリボソームプロファイリング	松木 亨	挑戦的研究(萌芽)	分担	R4-R5

障害モデル研究部

科学研究費助成金事業（科研費）

課題名	研究者名	研究種目	代表/分担	研究年度
ヒストンメチル化とレトロトランスポゾンによる神経発達障害の分子機構の解明	中西圭子 (客員研究員)	基盤研究(C)	代表	R5-R7
遺伝性てんかんマウスモデルを用いたてんかん波伝播媒介物質の探索に関する研究	浅井真人	基盤研究(C)	代表	R5-R7
新規単遺伝子てんかんモデルを用いたてんかん病態の解明	飯田真智子	基盤研究(C)	代表	R4-R6
知的障害 MRD43 の症状顕在化に対する外部環境ストレスの影響	高木 豪	基盤研究(C)	代表	R4-R6
ステロイドホルモンを用いた新生児低酸素性虚血性脳症に対する画期的治療法の研究	田中基樹	基盤研究(C)	代表	R4-R6
移植臍帯血幹細胞の分化と周生期大脳皮質白質損傷への応用	中西圭子 (客員研究員)	基盤研究(C)	代表	H31-R5

戦略的創造研究推進事業

課 題 名	研究者名	研究種目	代表／ 分担	研究 年度
神経細胞におけるミスフォールドタンパク質分解機構と神経変性疾患における役割の解明	中西圭子 (客員研究員)	革新的先端研究 開発支援事業 (AMED-CREST)	分担	R4-R9

医療研究開発推進事業補助金

課 題 名	研究者名	研究種目	代表／ 分担	研究 年度
希少疾患先天性無歯症患者の欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発	時田義人	革新的医療技術創出 拠点プロジェクト	分担	R5-R7
希少疾患先天性無歯症患者の欠損歯を再生する新規抗体医薬品の開発	時田義人	難治性疾患 実用化研究事業	分担	R4-R6

障害システム研究部

科学研究費助成金事業 (科研費)

課 題 名	研究者名	研究種目	代表／ 分担	研究 年度
新規プレパルス抑制パラダイムの確立と臨床応用	乾 幸二	基盤研究(C)	代表	R5-R8
障害者による芸術活動に対する社会の態度調査	清野智子 (客員研究員)	若手研究	代表	R4-R8
注意の神経機構としての脳活動カップリングの解明：バイコヒーレンス法による検証	木田哲夫	基盤研究C	代表	R2-R5
てんかんにおける抑制機能の評価	バヤスガラン ボル ギル (客員研究員)	若手研究	代表	R2-R5
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	幸 順子 (客員研究員)	基盤研究(C)	代表	H31-R5
脳室周囲白質軟化症による読字ネットワークへの障害が学習障害に与えるインパクト	倉橋直子 (客員研究員)	若手研究	代表	H31-R6
嚙下反射時の舌骨挙上に関する筋電図および筋音図学的研究	伊東保志	基盤研究(C)	代表	H31-R5
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 (客員研究員)	挑戦的研究 (萌芽)	代表	H31-R5
障害児(者)を分け隔てなく診療する医師を育成する教育の効果に関する追跡的研究	長谷川桜子	基盤研究(C)	代表	H30-R5
抑制機能からみた自閉症スペクトラム障害	乾 幸二	基盤研究(C)	代表	H30-R5
聴覚変化応答と脳内抑制系を標的とした双極性障害の神経認知の探索	乾 幸二	基盤研究(C)	分担	R3-R6
発達障害児の養育者を対象とした早期支援プログラムの開発	吉川 徹 (客員研究員)	基盤研究(C)	分担	R2-R5

研究業績一覽

原著論文

- Suzuki Y, Nomura N, Yamada K, Yamada Y, Fukuda A¹, Hoshino K², Abe S³, Kurosawa K⁴, Inaba M⁵, Mizuno S⁵, Wakamatsu N⁶, Hayashi S (Nihon Univ, ²Segawa Memorial Neurological Clinic for Children, ³Juntendo Univ, ⁴Kanagawa Children's Med Ctr, ⁵Ctrl Hosp, ⁶Kagawa Univ): Pathogenicity evaluation of variants of uncertain significance at exon-intron junction by splicing assay in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet* 66(12): 104882, 2023.
- Tabata H, Mori D¹, Matsuki T, Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A, Ozaki N¹, Nagata K (Nagoya Univ): Histological analysis of a mouse model of the 22q11.2 microdeletion syndrome. *Biomolecules* 13: 763, 2023.
- Hamada N, Iwamoto I, Nagata K: MED13L and its disease-associated variants influence the dendritic development of cerebral cortical neurons in the mammalian brain. *J Neurochem* 165(3): 334-347, 2023.
- Seyama R^{1,2}, Nishikawa M, Uchiyama Y¹, Hamada K¹, Yamamoto Y², Takeda M², Ochi T², Kishi M², Suzuki T^{2,3}, Hamanaka K¹, Fujita A¹, Tsuchida N¹, Koshimizu E¹, Misawa K^{1,4}, Miyatake S¹, Mizuguchi T¹, Makino S⁵, Yao T², Ito H, Itakura A², Ogata K¹, Nagata K, Matsumoto N¹ (Yokohama City Univ, ²Juntendo Univ, ³Keisai Hosp, ⁴RIKEN, ⁵Juntendo Univ Urayasu Hosp): A missense variant at the RAC1-PAK1 binding site of RAC1 inactivates downstream signaling in VACTERL association. *Sci Rep* 13(1): 9789, 2023.
- Nishikawa M, Matsuki T, Hamada N, Nakayama A, Ito H, Nagata K: Expression analyses of WAC, a responsible gene for neurodevelopmental disorders, during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 56(4):266-273, 2023.
- Tabata H, Nagata K, Nakajima K: Time-lapse imaging of migrating neurons and glial progenitors in embryonic mouse brain slices. *J Vis Exp* 8(205): e66631, 2024.
- Hamada N, Nishijo T, Iwamoto I, Shifman S¹, Nagata K (The Hebrew Univ of Jerusalem): Analyses of conditional knockout mice for Pogz, a gene responsible for neurodevelopmental disorders in excitatory and inhibitory neurons in the brain. *Cells* 13(6): 540, 2024.
- Tsuneura Y, Kawai T, Yamada K¹, Aoki S², Nakashima M², Eda S, Matsuki T, Nishikawa M, Nagata K, Enokido Y, Saitsu H², Nakayama A (Ctrl Hosp, ²Hamamatsu Univ Sch Med): A novel constitutively active *c.98G>C*, p.(R33P) variant in *RAB11A* associated with intellectual disability promotes neurogenesis and affects oligodendroglial arborization. *Hum Mutat* 2023: 8126544, 2023.
- Matsuki T, Hamada N, Ito H, Sugawara R, Iwamoto I, Nakayama A, Nagata K: Expression analysis of Type I ARF small GTPases ARF1-3 during mouse brain development. *Mol Biol Rep* 51(1): 106, 2024.
- Li D¹, Johmura Y¹, Morimoto S², Doi M³, Nakanishi K⁴, Ozawa M¹, Tsunekawa Y¹, Inoue-Yamauchi A¹, Naruse H¹, Matsukawa T¹, Takeshita Y⁵, Suzuki N⁶, Aoki M⁶, Nishiyama A⁶, Zeng X¹, Konishi C¹, Suzuki N¹, Nishiyama A¹, Harris AS¹, Morita M¹, Yamaguchi K¹, Furukawa Y¹, Nakai K¹, Tsuji S¹, Yamazaki S¹, Yamanashi Y¹, Shimada S³, Okada T¹, Okano H², Toda T¹, Nakanishi M¹. (Univ Tokyo, ²Keio Univ, ³Osaka Univ, ⁴Cent hosp, ⁵Yamaguchi Univ, ⁶Tohoku Univ): LONRF2 is a protein quality control ubiquitin ligase whose deficiency causes late-onset neurological deficits. *Nat Aging* 3(8): 1001-1019, 2023.
- Hagihara H¹, Shoji H¹, Hattori S¹, Sala G¹, Takamiya Y¹, Tanaka M¹, Ihara M², Shibutani M³, Hatada I³, Hori K⁴, Hoshino M⁴, Nakao A⁵, Mori Y⁵, Okabe S⁶, Matsushita M⁷, Urbach A⁸, Katayama Y⁹, Matsumoto A⁹, Nakayama K⁹, Katori S¹⁰, Sato T¹⁰, Iwasato T¹⁰, Nakamura H¹¹, Goshima Y¹¹, Raveau M¹², Tatsukawa T¹², Yamakawa K¹², Takahashi N⁶, Kasai H⁶, Inazawa J¹³, Nobuhisa I¹³, Kagawa T¹³, Taga T¹³, Darwish M¹⁴, Nishizono H¹⁵, Takao K¹⁴, Sapkota K¹⁶, Nakazawa K¹⁶, Takagi T, Fujisawa H¹, Sugimura Y¹, Yamanishi K¹⁷, Rajagopal L¹⁸, Hannah ND¹⁸, Meltzer HY¹⁸, Yamamoto T¹⁹, Wakatsuki S⁴, Araki T⁴, Tabuchi K²⁰, Numakawa T⁴, Kunugi H⁴, Huang FL²¹, Hayata-Takano A²², Hashimoto H²², Tamada K¹², Takumi T¹², Kasahara T¹², Kato T¹², Graef IA²³, Crabtree GR²³, Asaoka N²⁴, Hatanaka H⁵, Kaneko S⁵, Kohno T²⁵, Hattori M²⁵, Hoshiba Y³, Miyake R¹², Obi-Nagata K¹², Hayashi-Takagi A¹², Becker LJ²⁶, Yalcin I²⁶, Hagino Y²⁷, Kotajima-Murakami H²⁷, Moriya Y²⁷, Ikeda K²⁷, Kim H²⁸, Kaang BK²⁸, Otabi H²⁹, Yoshida Y²⁹, Toyoda A²⁹, Komiyama NH³⁰, Grant SGN³⁰, Ida-Eto M³¹, Narita M³¹, Matsumoto K³²,

- Okuda-Ashitaka E³³, Ohmori I³⁴, Shimada T²⁷, Yamagata K²⁷, Ageta H¹, Tsuchida K¹, Inokuchi K¹⁴, Sassa T³⁵, Kihara A³⁶, Fukasawa M¹, Usuda N¹, Katano T³⁶, Tanaka T⁶, Yoshihara Y¹², Igarashi M³⁷, Hayashi T³⁸, Ishikawa K³⁹, Yamamoto S⁴⁰, Nishimura N⁴⁰, Nakada K³⁹, Hirotsune S⁴¹, Egawa K³⁵, Higashisaka K²², Tsutsumi Y²², Nishihara S⁴², Sugo N²², Yagi T²², Ueno N⁴³, Yamamoto T⁴⁴, Kubo Y⁴⁴, Ohashi R⁴³, Shiina N⁴³, Shimizu K⁶, Higo-Yamamoto S³⁸, Oishi K³⁸, Mori H¹⁴, Furuse T¹², Tamura M¹², Shirakawa H⁵, Sato D¹, Inoue YU⁴, Inoue T⁴, Komine Y⁴³, Yamamori T⁴³, Sakimura K³⁷, Miyakawa T¹ (Fujita Health Univ, ²Nat Cerebral Cardiovasc Cent Hosp, ³Gunma Univ, ⁴Nat Cent Neurology Psychiatry, ⁵Kyoto Univ, ⁶Univ Tokyo, ⁷Univ Ryukyus, ⁸Jena Univ Hosp, Germany, ⁹Kyushu Univ, ¹⁰Nat Inst Genetics, ¹¹Yokohama City Univ, ¹²RIKEN, ¹³Tokyo Med Dent Univ, ¹⁴Univ Toyama, ¹⁵Kanazawa Med Univ, ¹⁶Southern Research, USA, ¹⁷Hyogo Med Univ, ¹⁸Northwestern Univ, ¹⁹Kagawa Univ, ²⁰Shinshu Univ, ²¹NIH, USA, ²²Osaka Univ, ²³Stanford Univ, USA, ²⁴Kyoto Prefect Univ, ²⁵Nagoya City Univ, ²⁶Univ Strasbourg, France, ²⁷Tokyo Metro Inst Med Sci, ²⁸Seoul Nat Univ, ²⁹Ibaraki Univ, ³⁰Univ Edinburgh, UK, ³¹Mie Univ, ³²Shimane Univ, ³³Osaka Inst Tech, ³⁴Okayama Univ, ³⁵Hokkaido Univ, ³⁶Kansai Med Univ, ³⁷Niigata Univ, ³⁸AIST, ³⁹Tsukuba Univ, ⁴⁰Takeda Pharm, ⁴¹Osaka City Univ, ⁴²Soka Univ, ⁴³NIBB, ⁴⁴NIPS): Large-scale animal model study uncovers altered brain pH and lactate levels as a transdiagnostic endophenotype of neuropsychiatric disorders involving cognitive impairment. *eLife* 12: RP89376, 2023.
- Ando M¹, Aoki Y^{1,2}, Sano Y¹, Adachi J^{1, 2, 3}, Sana M⁴, Miyabe S¹, Watanabe S¹, Hasegawa S¹, Miyachi H¹, Machida J⁵, Goto M¹, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, ²Okazaki Municipal Hosp, ³Toyohashi Municipal Hosp, ⁴Nagoya Orthodontic Clinic, ⁵Toyota Memorial Hosp): Novel frameshift variant of WNT10A in a Japanese patient with hypodontia. *Hum Genome Var* 11: 5, 2024.
- Motomura E¹, Inui K, Nakayama Y¹, Higuchi K¹, Nakano T¹, Okubo R¹, Okada M¹ (Mie Univ): Neural oscillations accompanying 14-Hz positive spikes: A case report. *Neurophysiol Clin* 53: 102885, 2023.
- Kida T, Tanaka E¹, Kakigi R¹, Inui K (NIPS): Brain-wide network analysis of resting-state neuromagnetic data. *Hum Brain Mapp* 44: 3519–3540, 2023.
- Kouchi Z, Kojima M¹ (Tokyo Univ of Pharm & Life Sci): A Structural network analysis of neuronal ArhGAP21/23 interactors by computational modeling. *ACS Omega* 8: 19249–19264, 2023.
- Taniguchi T¹, Kinukawa T¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Kida T, Nishiwaki K¹, Inui K (Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ, ³Gifu Univ): Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis. *Cereb Cortex* 33: 7678–7687, 2023.
- Kida T, Kaneda T¹, Nishihira Y² (Hakuoh Univ, ²Univ of Tsukuba): ERP evidence of attentional somatosensory processing and stimulus-response coupling under different hand and arm postures. *Front Hum Neurosci* 17: 1252686, 2023.
- Hirata A¹, Niitsu A¹, Phang C-R¹, Kodera S¹, Kida T, Rashed EA², Fukunaga M³, Sadato N³, Wasaka T¹ (Nagoya Inst of Tech, ²Univ of Hyogo, ³NIPS): High-resolution EEG source localization in personalized segmentation-free head model with multi-dipole fitting. *Phys Med Biol* 69: 055013, 2023.
- Takeuchi N¹, Fujita K², Taniguchi T³, Kinukawa T³, Sugiyama S⁴, Kanemoto K¹, Nishihara M², Inui K (Okazaki City Hosp, ²Aichi Med Univ, ³Nagoya Univ, ⁴Gifu Univ): Auditory sensory suppression and personality traits using Bear-Fedio inventory. *Curr Psychol* 43: 9598–9601, 2024.

著書・総説

- Miyajima M¹, Tabata H, Nakajima K¹ (Keio Univ): Migratory mode transition of astrocyte progenitors in the cerebral cortex. *Neural Regen Res* 19(3): 471–472, 2023.
- Morimoto K¹, Tabata H, Takahashi R¹, Nakajima K¹ (Keio Univ): Interactions between neural cells and blood vessels in central nervous system development. *BioEssays* 46(3): 2300091, 2023.
- Kida T and Okamoto H¹ (Int Univ of Health & Welfare) (eds): *New Insights in the Cognitive Neuroscience of Attention*. Lausanne: Frontiers Media SA (eBook), 2023.

その他の印刷物

伊東保志：研究所トピックス～障害システム研究部より～. 愛知県医療療育総合センター広報誌『そよ風通信』 10: 7, 2024.

特許

国際特許

眼鏡レンズの評価方法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の被験者の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・乾 幸二, 欧州 (2023. 6. 7登録: EP3311738)

眼鏡レンズの評価方法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の被験者の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・乾 幸二, タイ (2023. 11. 23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る遺伝子医療研究部の発足以来、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いる。発達障害を伴う遺伝性疾患を主たる対象に、ゲノム解析による単なる疾患原因の検出にとどまらず、臨床的意義が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を行ってきた。最終的な目標は、phenotype-genotype-etiology (臨床-ゲノム解析-病態) の関連を明らかにして治療や療育に資することである。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と研究リソースの探索

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、定期的に情報交換を行うとともに研究に供する症例などの収集に努めてきた。主な活動を下記に掲げる。①小児内科カンファレンス (週2回、症例検討) ②IRUD会議 (月1回、診療科横断的な遺伝性疾患の情報交換) ③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) ④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、アレイ解析結果解釈など) ⑤グループ外来 (疾患単位の患者会。今年度は2回開催) ⑥末診断の先天異常疾患のゲノム解析プロジェクトIRUDにおけるゲノムバリエーションデータ解析への参画

さらに1月からは、中央病院遺伝診療科と臨床研究のコラボレーションを開始した。部門の研究員と遺伝診療科の医師がオンラインならびに月1回のカンファレンスで稀少疾患症例の情報を交換し、病態解明のために学術的に貢献できる内容を検討し、迅速な論文化を図るものである。現在既に数例の検討を継続している。

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 VUS 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、今年度の主な成果として、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関連することを示した鈴木研究員らの研究が論文と

なった。また、当部門から初報告した発達遅滞の原因遺伝子 R3HDM1 の解析から見いだされたマイクロ RNA の構造をヒントに、より効率よくマイクロ RNA を発現させるベクターを山田研究員らが発明し、特許申請を行った。

3. i-GONAD 法によるマウスモデル作出

VUS が有する病的意義を直接的に評価するため、正確かつ短期間でゲノム改変マウスを作出する技法である i-GONAD 法により、VUS を正確に再現したマウスモデルの作出を継続している。本法により、ノックアウトマウスなどよりも直接的に VUS の影響を検討することが可能である。現在までに 12 遺伝子における 16 系統のモデルマウス作出に成功し、各研究員が行っている研究に寄与してきた。

一例として、てんかん・知的障害家系例に見いだされた *TENM4* のスプライシング部位の VUS を再現したマウスで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、現在論文作成中である。また、良好な抗体のなかった ZEB2 に HA-tag を接続したマウスを作製することにより ZEB2 タンパク質の検出が可能となり、これを用いた ZEB2 の標的遺伝子探索を継続している。さらに、他部門・他施設からも i-GONAD を用いたマウスモデルの作製依頼を受けており、適宜研究協力を行っている。

4. 保険診療による遺伝子解析の外部受託開始

当部門で培ってきた MOWS の原因遺伝子 ZEB2 の遺伝子解析技術を持続的に臨床に還元するため臨床検査施設の認定を取得し、7月より保険診療による検査受託を開始した。全国の医療機関から検査会社の SRL を通じて受注可能である。

その他のトピックスとしては、国際学会において3回 (うち2回は口頭発表)、国内学会において4回の研究成果発表を行ったほか、海外大学で2回の講演を行った。また、今年度は日本学術振興会科学研究費補助金: 基盤研究 (C) (4件)、若手研究 (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。

退行を伴う知的障害症例の均衡型転座解析による病因解明

富士大輔、鈴木康予、野村紀子、山田憲一郎、上原朋子¹、稲葉美枝¹、水野誠司¹、林 深

今年度は、均衡型相互転座を伴う新規の知的障害について、疾患の原因となる遺伝子を同定する目的で、転座断点の解析を行った。

症例は中等度の知的障害、小脳萎縮、運動機能障害、West 症候群を伴う 3 歳女児である。興味深い特徴として、一旦獲得した運動機能を喪失する退行が見られている。染色体 G バンド分染により、均衡型相互転座 46, XX, t(1;2)(q42.1;p25.3)dn を認めた。一方、SNP アレイやエクソーム解析では病的意義のある変異は認められなかった。

そこで本症例の病因候補遺伝子を同定するために、FISH 法、PCR 法、塩基配列決定法を用いて転座断点を解析した結果、1 番染色体の転座断点を候補遺伝子 X のイントロン 1 に、2 番染色体の断点を非遺伝子領域に同定した。同遺伝子はトランスポターゼの一つだが、これまで知的障害との関連はほとんど報告されていない。本症例のリンパ芽球では早期姉妹染色分体分離 (PCS) が健常者の 4 倍以上の頻度で認められたが、同遺伝子のハプロ不全と PCS の増加との関連も不明である。

現在、同遺伝子をノックダウンした培養細胞を用いた PCS の解析を進めており、本症例の病因との関連を明らかにしたい。

¹中央病院

Mowat-Wilson 症候群の発症メカニズム : Transmembrane signaling の解析

鈴木康予、野村紀子、古川祐子、福士大輔、山田憲一郎、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。

本研究では、*ZEB2* の機能喪失型変異に起因する知的障害・てんかんの発症メカニズムの解明に向けて、MOWS モデルとしてゲノム編集により *ZEB2* の一部を欠失させたヒト神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞を作製した。RNA-seq による遺伝子発現プロファイル解析の結果、MOWS モデル細胞では Transmembrane signaling 関連遺伝子の発現変動が認められた。そこで、75 遺伝子で定量 PCR による発現量解析を行い、野生型 *ZEB2* の発現量低下に相関して 10 遺伝子に発現亢進、10 遺伝子に発現低下が確認された。これらの遺伝子の発現制御に *ZEB2* がどのように関与するのかを確認するため、*Zeb2* に HA-tag 配列を接続させたノックインマウスの脳を用いて ChIP assay を行ったところ、2 遺伝子は *ZEB2* が直接的に発現制御する可能性が示された。さらに、MOWS モデル細胞で発現低下の認められた遺伝子のレスキュー実験を行い、軸索伸長能低下への

関与を検証した。

センター剖検例の重度皮質低形成症例から同定したミスセンス変異が及ぼす病因候補遺伝子 (*CDON*) の機能への影響

山田憲一郎、宮原弘明¹、福士大輔、古川祐子、鈴木康予、野村紀子、林 深

再評価が行われているセンター所蔵の剖検例の中で、脳性麻痺、重度の発達遅滞、片側巨脳症を伴うてんかん、伊藤白斑、脳の病理所見として皮質の低形成 (脳室の拡大) が見られた男性例の病因遺伝子の同定を試みた。家族歴などから病的変異がホモ接合になっている可能性を想定し、患者脳・肝臓凍結標本から抽出した DNA を用いて全エクソーム解析を行なったところ、健常者データベースではホモ接合性として登録されていない *CDON* 遺伝子のホモ接合性のミスセンス variant を同定した。*CDON* タンパク質は 1 回膜貫通型の細胞表面レセプターで、SHH シグナルの co-receptor として働いている。ヒトでは、monoallelic の機能喪失型変異において Holosencephaly などの中心形成異常が、biallelic の機能喪失型変異において虹彩の形成異常が報告されている。*Cdon* knockout マウスでは、浸透率は低いと同じく Holosencephaly が認められる。以上の *CDON* の機能喪失に伴う表現型は、本症例に見られる症状とは異なる。そこで、機能喪失型とは異なる発症機序を想定し、同定したミスセンス variant が *CDON* の機能に与える影響を解析した。

¹愛知医大

初期胚発生過程におけるクロマチン制御システムの探索

加藤君子

近年、小児の先天奇形や先天性疾患の原因として、ゲノム異常だけでなく、エピゲノム異常が関与することが示されてきている。ヒトを含む真核生では、ゲノム DNA はヒストンタンパク質に巻き付いたヌクレオソームを基本単位としてコンパクトに折りたたまれ、クロマチンとして細胞核内に収納されている。DNA やヒストンの化学修飾などの変化を通して、クロマチンの折りたたみ構造を調節し、遺伝子発現を制御するしくみがエピゲノムである。細胞は発生や分化、その後の維持など、状況に応じてエピゲノムを変化させることで、適切な機能を維持している。このため、エピゲノム異常は、個体発生や細胞分化、老化、疾患発症など、様々な生命現象に影響を及ぼす。

哺乳類の発生に不可欠な X 染色体不活性化 (X

chromosome inactivation: XCI)は、胚発生初期のダイナミックなクロマチン変化による遺伝子発現制御機構である。このため、XCIはクロマチン制御の理解において優れたモデルとなる。そこで本研究では、XCI制御に乱れが生じる先天性疾患に着目し、初期胚発生過程におけるクロマチン制御システムの理解を目指す。本年度も昨年度に引き続き、着床期のヒト胚モデル細胞培養系の確立を試みた。また、ゲノム編集技術を用い、患者の変異を模倣する細胞の作製を進めた。

研究業績

原著論文

Suzuki Y, Nomura N, Yamada K, Yamada Y, Fukuda A¹, Hoshino K², Abe S³, Kurosawa K⁴, Inaba M⁵, Mizuno S⁵, Wakamatsu N⁶, Hayashi S (¹Nihon Univ, ²Segawa Memorial Neurological Clinic for Children, ³Juntendo Univ, ⁴Kanagawa Children's Med Ctr, ⁵Ctrl Hosp, ⁶Kagawa Univ): Pathogenicity evaluation of variants of uncertain significance at exon-intron junction by splicing assay in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet* 66(12): 104882, 2023.

学会発表

Suzuki Y, Fukushi D, Yamada K, Miyahara H¹, Hayashi S (¹Aichi Med Univ): Analysis of variant of uncertain significance (VUS) in genetic disorder by rapid generation of transgenic mice by iGONAD. The European Society of Human Genetics 2023 meeting (Glasgow, UK) 2023. 6. 12.

林 深, 鈴木康予, 古川祐子, 福士大輔, 山田憲一郎, 宮原弘明¹ (¹愛知医大): ゲノム編集を用いたモデルマウス作出により知的障害に見出される臨床的意義の不明なゲノムバリエント (VUS) を解釈する. 第58回中部日本小児科学会(名古屋・ウェブ配信) 2023. 8. 20.

Hayashi S, Suzuki Y, Fukushi D, Yamada K, Miyahara H¹ (¹Aichi Med Univ): Rapid generation of transgenic mouse mimicking variant of uncertain significance (VUS) clarifies its pathogenicity. 68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics/Human Genome Asia 2023 (Tokyo) 2023. 10. 13.

Hayashi S, Suzuki Y, Fukushi D, Yamada K, Miyahara H¹ (¹Aichi Med Univ): Rapid generation of

transgenic mouse mimicking variant of uncertain significance (VUS) clarifies its pathogenicity. The American Society of Human Genetics annual meeting 2023 (Washington D. C., USA) 2023. 11. 2.

林 深, 鈴木康予, 福士大輔, 山田憲一郎, 宮原弘明¹ (¹愛知医大): iGONAD 法を用いた正確かつ迅速なモデルマウスの作製による遺伝性疾患における臨床的意義不明なゲノムバリエント (VUS) の病態理解. 第46回日本分子生物学会年会(神戸) 2023. 12. 7.

鈴木康予, 野村紀子, 山田憲一郎, 林 深: Mowat-Wilson 症候群の原因遺伝子 *ZEB2* の発現制御機構の解析. 第46回日本分子生物学会年会(神戸) 2023. 12. 7.

林 深, 鈴木康予, 野村紀子, 山田憲一郎: モワット・ウイルソン症候群の原因遺伝子 *ZEB2* 解析を目的とした衛生検査所登録と保険診療の枠組みでの外部受託の試み〜持続可能な遺伝学的検査の体制構築を目指して. 第46回日本小児遺伝学会学術集会(那覇) 2023. 12. 9.

講演など

Hayashi S: Understanding of variant of uncertain significance (VUS) in genetic disorders by rapid generation of transgenic mice by genome-editing. Séminaire: Université de Rouen Normandie (Rouen, France) 2023. 6. 16.

林 深: ゲノム編集を用いたモデルマウス作出により知的障害に見出される臨床的意義の不明なゲノムバリエント (VUS) を解釈する. 名古屋市立大学病院臨床遺伝医療部 遺伝カンファレンス(名古屋) 2023. 9. 6.

Hayashi S: The analysis of transgenic mouse mimicking variant of uncertain significance (VUS) generated by rapid genome-editing clarifies its pathogenicity and identifies pleiotropic etiology in genetic disorders. Yale University (New Haven, CT, USA) 2023. 11. 7.

その他の研究活動

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。本年度も引き続き、“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、ヘブライ大学、大阪母子医療センター、自治医科大学、横浜市立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。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細胞を用いた解析のためのツール作りに注力した。

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)、AMED 1件の助成を受けた。本年度の成果は、国際学術誌に9報の論文として発表された。招待講演や学会発表も21回を数えた。

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

CEP152 は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タンパク質であり、また遺伝性小頭症および Seckel 症候群の原因遺伝子である。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。免疫沈降を行ったところ、患者から見出された変異蛋白質(Q32P)は、野生型と比較して PLK4 との結合能が減弱していた。作成した KI ホモマウスでは、細胞分裂異常、アポトーシスが亢進し、野生型と比較して矮小発育であった。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。また、脳室拡大など患者と一致する表現型が観察された。さらに、小脳プルキンエ細胞の配置異常、樹状突起形成障害が観察され、これらの表現型が患者の病態形成に関与している可能性が示唆された。

発達期マウス脳における CtBP1 の発現解析

浜田奈々子、松木 亨、岩本郁子、西條琢真、野田万里子、田畑秀典、中山敦雄、永田浩一

CtBP1 は核内では転写抑制因子として、細胞質では膜形成制御因子として機能するタンパク質である。CtBP1 遺伝子の異常は神経発達障害の原因となることが報告されているが、CtBP1 の生理学的役割や発現プロファイルはまだ

解明されていない。そこで本研究では、発達期の CtBP1 発現に着目し、マウス組織を用いて CtBP1 の発現解析を行った。ウェスタンブロット解析の結果、CtBP1 は主に中枢神経系で高発現していることが確認された。発達期の中枢神経系では、胎生期から成熟期まで発現量の変化はなく、常に一定の発現量を示した。免疫組織化学的解析を行ったところ、CtBP1 は胎生 15 日目では脳室帯と皮質板に高発現していた。胎生 17 日目では海馬、線条体でも発現が観察された。前交連をはじめ、繊維組織では殆ど検出されなかったが、白質のオリゴデンドロサイトの核内に発現が認められた。生後 30 日目の小脳では、顆粒細胞および分子層にある細胞の核に局在し、プルキンエ細胞の核および細胞質、プルキンエ細胞の樹状突起が豊富な分子層にも CtBP1 の発現が確認された。CtBP1 は発達期の様々な脳領域に広く発現しており、その機能破綻が神経発達障害に影響を与える可能性が示唆された。

てんかん原因遺伝子 KCNQ2 が引き起こす異なる病態の発症メカニズムの解明

浜田奈々子、西條琢真、岩本郁子、永田浩一

KCNQ2 はカリウムイオンチャネルをコードする遺伝子で、てんかん性脳症、良性の新生児てんかんの原因遺伝子としてこれまでに多くの症例報告がある。p. Arg213Gln、p. Arg213Trp は同一アミノ酸の異なるミスセンス変異で、前者はてんかん性脳症、後者は良性新生児てんかんの患者から同定された。このことは Arg213 のアミノ酸の違いが全く異なる病態を形成することを意味しており、これらの発症機構の解明は、KCNQ2 が引き起こす両疾患の病態理解と新たな治療につながる可能性がある。そこで本研究ではノックインマウス (p. Arg213Gln (RQ)、p. Arg213Trp (RW)) を iGONAD 法を用いて作成し、形態学的組織解析を行なった。今年度は先に作成した RQ の解析を行なった。マウス子宮内胎仔脳遺伝子導入法を用いて大脳皮質の神経細胞移動を観察すると、移動の遅延が観察された。これは生後 7 日目には解消された。成獣マウスを用いてゴルジ染色を行なったところ、大脳皮質錐体細胞の樹状突起発達、スパイン形成に異常は見られなかった。今後は海馬の解析を中心に行う予定である。

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、宮島倫生¹、林 周宏¹、依馬正次²、仲嶋一範¹、永田浩一

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。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、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した。LPA はその受容体である LPAR1 を介して、炎症シグナルを伝えることが知られている。そのノックダウンを行なったところ、LPA による血管接着活性がキャンセルされた。LPAR1 は G タンパク質共役型受容体であり、さまざまな 3 量体 G タンパク質を介してシグナルを伝える。その中でもアストロサイトでの発現が強い Gnai2 をノックダウンすると、やはり LPA による血管接着活性を阻害することができ、逆に恒常活性型 Gnai2 の強制発現により、LPA 非依存的に血管に強く結合することが観察された。またこの実験個体の生後 8 日目には、アストロサイトの配置異常が観察された。さらに LPA 投与マウスでは、生後に樹状突起スパイン密度と成熟度の低下が観察された。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、結果としてシナプス形成に影響することが示唆された。

¹慶應大、²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。その背景にはヒト特有の神経細胞産生機構がある。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* 遺伝子の第1イントロン始めから第2イントロンの最初の約800pbに至る領域の転写活性が、マウスに比してヒトで著しく高くなっており、またこの領域は高度にGCリッチになっており、全体として大きな CpG アイランドを形成することを見出した。またこの CpG アイランド内で、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ところ、マウスでは CT 転写因子 (仮名) の結合モチーフが1つだけだが、ヒトでは3カ所存在することが確認された。CT 遺伝子のハプロ不全是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が働くと考えられた。我々は初期的データとして、ヒト iPS 細胞から誘導した神経幹細胞において、CT 遺伝子のノックダウンにより *Jag1* 遺伝子の発現が低下することを観察している。しかし、このノックダウンは同時に iPS 細胞の増殖を著しく低下させるため、そこから誘導させる神経幹細胞での機能解析が安定に行えないという問題があった。そこで、本年度は、タモキシフェン誘導によりノックダウンを開始できるように、独自にベクター開発を重ねた。ベクターは完成したので、これを用いてヒト神経幹細胞での機能解析を進める。

¹慶應大・理工、²慶應大・医

マウス脳におけるリゾホスファチジン酸受容体 LPAR4 の性状解析

伊東秀記、永田浩一

リゾホスファチジン酸 (LPA) は、細胞間の情報伝達分子として機能する脂質分子の一つである。LPA を受容する LPA 受容体 (LPAR) は、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) であり、6 種類の分子 (LPAR1~6) が知られている。共同研究により、神経発達症患者において LPAR の一つである *LPAR4* 遺伝子の変異が同定されているが、脳神経系組織における *LPAR4* の性状・機能はほとんどわかっていない。そこで、今年度は、マウス脳における *LPAR4* の性状解析を行なった。一次配列相同性の高い *LPAR4*、*LPAR5* および *LPAR6* に対する *LPAR4* 抗体の反応性をウェスタンブロットにより検討したところ、*LPAR4* のみを検出することがわかった。この抗体を用いて、マウス脳の発達に伴う *LPAR4* の発現変化を検討したところ、胎生期から生後3~8日目まで増加し、その後減少する傾向が見られた。マウス脳における発現分布を免疫組織染色により解析したところ、胎生期の脳皮質では、中間体および皮質板の細胞に強く発現していた。また、生後15日目では、脳皮質および海馬の神経細胞の先端樹状突起に発現が見られた。こ

れらのことから、*LPAR4* は、胎生期から生後発達期の神経発達過程において機能していると考えられた。

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* で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ト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トングにより、シナプスのプレ側だけではなく、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、柳久美子¹、浜田奈々子、岩本郁子、要 匡¹、岡本伸彦²、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、海馬の初代培養神経細胞において樹状突起の形成阻害が見られた。また大脳皮質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興奮性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ることや興奮性シナプス伝達が減弱されることにより神経細胞の興奮性が低下することが、関連する病態の原因になっていると考えられる。

¹成育医療研究セ、²大阪母子医セ

新生児てんかん責任遺伝子KCNQ2の変異による病態機構の解析

西條琢真、浜田奈々子、岩本郁子、永田浩一

*KCNQ2*は電位依存性カリウムチャネル(Kv7.2)をコードする遺伝子であり、このチャネルは特に神経細胞の活動に関与している。*KCNQ2*遺伝子の変異により新生児てんかんを発症することが知られており、いくつかの病的バリエーションが報告されている。その中でもArg213について、てんかん脳症を発症するp.Arg213Gln(R213Q)と良性新生児てんかんを発症するp.Arg213Trp(R213W)が報告されている。しかしながら、これらの変異の違いによる症状の差がどのような機能障害の違いによって生じるのかは不明である。そこで本研究では、それぞれの変異を持ったマウスを作製し神経細胞の形態や機能を比較することでその違いを明らかにすることを目的としている。作製した変異マウスではてんかん発作が観察されている。脳スライス標本によるホールセルパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析を主として、先に作製されたR213Qマウスの解析を行った。R213Q変異マウスでは大脳皮質II/III層興奮性神経細胞において静止膜電位が上昇し、活動電位の発火頻度が増加することが明らかとなった。一方で、興奮性シナプス伝達については有意な差は見られなかった。この結果から、神経細胞への興奮性入力が増加するのではなく、カリウムチャネルの異常により神経細胞自体が発火しやすくなり興奮性が増すことでてんかん発作を引き起こしていることが示唆された。

発達障害責任遺伝子 RAC3 の病的バリエーションが神経発達に及ぼす影響とその分子病態機構の解明

菅原涼太、伊東秀記、永田浩一

RAC3はヒトの脳に高発現し、細胞内では分子スイッチとして機能する。既に複数のRAC3遺伝子変異が神経発達障害の患者において認められており、脳構造・神経の発達に極めて重要な役割を果たすことが知られている。本研究では、新規のRAC3変異(p.N92K)が神経発達に及ぼす影響を検討し、その分子病態機構の解明を目指した。RAC3変異体を過剰発現させた海馬由来の初代培養神経細胞はアクソン伸長が阻害され、葉状仮足を形成した。マウス子宮内胎仔遺伝子導入法を用いてRAC3変異体を発現した神経細胞は移動障害を呈し、軸索伸長も見られなかった。また、発達に伴いこれらの細胞は脳室下帯にクラスター様の構造体を形成した。さらに、生化学的解析の結果から、RAC3変異体は細胞内で恒常的活性状態として振る舞い、下流エフェクターとして知られるRHOKと特異的に強く相互作用することが示唆された。RHOKの機能欠損型変異体とRAC3変異体を共発現させると細胞移動障害は解消できなかったが、クラスター様構造の形成は緩和された。以上のことから、p.N92K変異体はRHOKシグナルを介して異所性灰白質の形成を促進することが示唆された。

研究業績

総説

Miyajima M¹, Tabata H, Nakajima K¹ (Keio Univ): Migratory mode transition of astrocyte progenitors in the cerebral cortex. *Neural Regen Res* 19(3): 471-472, 2023.

Morimoto K¹, Tabata H, Takahashi R¹, Nakajima K¹ (Keio Univ): Interactions between neural cells and blood vessels in central nervous system development. *BioEssays* 46(3): 2300091, 2023.

原著論文

Tabata H, Mori D¹, Matsuki T, Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A, Ozaki N¹, Nagata K (Nagoya Univ): Histological analysis of a mouse model of the 22q11.2 microdeletion syndrome. *Biomolecules* 13: 763, 2023.

Hamada N, Iwamoto I, Nagata K: MED13L and its disease-associated variants influence the dendritic development of cerebral cortical

neurons in the mammalian brain. *J Neurochem* 165(3): 334-347, 2023.

Seyama R^{1,2}, Nishikawa M, Uchiyama Y¹, Hamada K¹, Yamamoto Y², Takeda M², Ochi T², Kishi M², Suzuki T^{2,3}, Hamanaka K¹, Fujita A¹, Tsuchida N¹, Koshimizu E¹, Misawa K^{1,4}, Miyatake S¹, Mizuguchi T¹, Makino S⁵, Yao T², Ito H, Itakura A², Ogata K¹, Nagata K, Matsumoto N¹ (¹Yokohama City Univ, ²Juntendo Univ, ³Keisai Hosp, ⁴RIKEN, ⁵Juntendo Univ Urayasu Hosp): A missense variant at the RAC1-PAK1 binding site of RAC1 inactivates downstream signaling in VACTERL association. *Sci Rep* 13(1): 9789, 2023.

Nishikawa M, Matsuki T, Hamada N, Nakayama A, Ito H, Nagata K: Expression analyses of WAC, a responsible gene for neurodevelopmental disorders, during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 56(4):266-273, 2023.

Matsuki T, Hamada N, Ito H, Sugawara R, Iwamoto I, Nakayama A, Nagata K: Expression analysis of type I ARF small GTPases ARF1-3 during mouse brain development. *Mol Biol Rep* 51(1): 106, 2024.

Tabata H, Nagata K, Nakajima K: Time-lapse imaging of migrating neurons and glial progenitors in embryonic mouse brain slices. *J Vis Exp* 8(205): e66631, 2024.

Hamada N, Nishijo T, Iwamoto I, Shifman S¹, Nagata K (¹The Hebrew Univ of Jerusalem): Analyses of conditional knockout mice for Pogz, a gene responsible for neurodevelopmental disorders in excitatory and inhibitory neurons in the brain. *Cells* 13(6): 540, 2024.

学会発表

浜田奈々子, 西條琢真, 上原朋子¹, 武内俊樹¹, 小崎健次郎¹, 水野誠司², 永田浩一 (¹慶應大, ²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126回日本小児科学会学術集会(東京) 2023. 4. 15.

西川将司¹, 伊東秀記, 田畑秀典, 永田浩一 (¹名古屋大): PLEKHG2 ミスセンス変異による神経発達障害の発症メカニズム. 第65回日本小児神経学会学術集会(岡山) 2023. 5. 25.

永田浩一, 西川将司, 伊東秀記, 田畑秀典: 低分子量G蛋白質RAC3の病的バリエーションによる発達障害の病態形成機構. 第65回日本小児神経学会学術集会(岡山) 2023. 5. 27.

永田浩一, 浜田奈々子, 岩本郁子: マウス脳における小頭症/Seckel 症候群責任遺伝子 CEP152 の発現解析. 第66回日本神経化学学会大会(神戸) 2023. 7. 7.

浜田奈々子, 永田浩一: 小頭症/セッケル症候群の原因遺伝子 Polo-like kinase4 (Plk4) のマウス発達脳における発現解析. 第66回日本神経化学学会大会(神戸) 2023. 7. 7.

西條琢真, 浜田奈々子, 岡本伸彦¹, 永田浩一 (¹大阪母子医療センター): 知的障害関連遺伝子 CTBP1 がマウス大脳皮質発達に果たす役割. 第66回日本神経化学学会大会(神戸) 2023. 7. 7.

田畑秀典, 宮島倫生¹, 久保健一郎^{1,2}, 依馬正次³, 永田浩一, 仲嶋一範¹ (¹慶應大, ²慈恵医大, ³滋賀医大): 神経発達障害の外部リスク因子によるアストロサイト発生への影響. 第66回日本神経化学学会大会(神戸) 2023. 7. 8.

浜田奈々子, 永田浩一: Expression analyses of Cep152 and Plk4, a responsible gene product for autosomal recessive primary microcephaly, during mouse brain development. 第46回日本神経科学大会(仙台) 2023. 8. 2.

永田浩一, 浜田奈々子, 岩本郁子: 小頭症責任遺伝子 CEP152 の中枢神経系における発現解析. 第55回日本臨床分子形態学会学術集会(福岡) 2023. 9. 29.

浜田奈々子, 西條琢真, 永田浩一: CEP152 変異マウスを用いた小頭症/Seckel 症候群の病態形成機構の解明. 第55回日本臨床分子形態学会学術集会(福岡) 2023. 9. 29.

西川将司, 松木亨, 浜田奈々子, 中山敦雄, 伊東秀記, 永田浩一: 発達障害責任分子 WAC の神経組織における発現解析. 第55回日本臨床分子形態学会学術集会(福岡) 2023. 9. 29.

伊東秀記, 石黒智己, 西川将司, 永田浩一: ARF1 遺伝子変異による神経細胞移動異常症の発症機構の解明. 第96回日本生化学会大会(福岡) 2023. 11. 1.

Tabata H, Sasaki M¹, Agetsuma M², Sano H¹, Hirota Y¹, Miyajima M¹, Hayashi K¹, Honda T¹, Nishikawa M, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H³, Ema M⁴, Ikenaka K², Nabekura J², Nagata K, Nakajima K¹ (¹Keio Univ, ²NIPS, ³Niigata Univ, ⁴Shiga Univ): Erratic and blood vessel-guided migration of astrocyte progenitors in the cerebral cortex. *Neuroscience* 2023 (Washington D.C., USA) 2023. 11. 12.

Nagata K, Hamada N: MED13L and its pathogenic variants influence the dendritic development of cerebral cortical neurons in mouse brain. *Neuroscience* 2023 (Washington D.C., USA)

2023. 11. 13.

永田浩一, 西條琢真, 柳久美子¹, 浜田奈々子, 要 匡¹, 岡本伸彦² (¹成育医療研究センター, ²大阪母子医療センター): 発達障害責任遺伝子 CTBP1 の新規病的バリエーション同定とその病態機能解析. 第46回日本小児遺伝学会学術集会 (沖縄) 2023. 12. 8. -9.

浜田奈々子, 岩本郁子, 永田浩一: 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. 第46回日本小児遺伝学会学術集会 (沖縄) 2023. 12. 9.

西條琢真, 柳久美子¹, 浜田奈々子, 要匡¹, 岡本伸彦², 永田浩一 (¹成育医療研究センター, ²大阪母子医療センター): 知的障害関連遺伝子 CTBP1 の病的バリエーションによる病態機能の解析. 脳とこころの研究センター第8回東海地区連携拡大ワークショップ (名古屋) 2023. 12. 9.

講演など

田畑秀典: アストロサイト前駆細胞の移動、配置機構とその攪乱. 神戸大学医学部バイオリソース・ヘルスケア総合解析科学分野セミナー (神戸) 2023. 7. 5.

Nagata K: Pathophysiological significance of RAC1/3 gene variants in neurodevelopmental disorders. ジェノバ大学講演会 “Connecting the dots: Genomics, neuroimaging, and pathophysiology in understanding neurodevelopmental disorders” (Genoa, Italy) 2023. 8. 4.

Nagata K: Pathophysiological mechanisms of variants of Rho family members, RAC1 and RAC3, in cortical malformations. ISN-ESN 2023 Meeting (Porto, Portugal) 2023. 8. 9.

田畑秀典: マウス胎仔におけるアストロサイト前駆細胞の移動様式の解明. ABiS シンポジウム「バイオイメージングの未来: モダリティを超えて」(岡崎) 2024. 2. 20.

その他の研究活動

海外活動

永田浩一: ジェノバ大学講演会「Connecting the dots: Genomics, neuroimaging, and pathophysiology in understanding neurodevelopmental disorders」に出席・講演 (イタリア)

2023. 8. 4.

永田浩一: 国際神経化学学会に出席・発表 (ポルトガル)
2023. 8. 8. ~11.

田畑秀典: 北米神経科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国)

2023. 11. 11. ~15.

永田浩一: 北米神経科学学会に出席・発表 (アメリカ合衆国)

2023. 11. 11. ~15.

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)
2023. 4. 1. ~2024. 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。

またヒト由来 iPS 細胞の活用以外には、マウス神経系細胞の分離・培養および遺伝子導入技術を利用した *in vitro* での実験と、遺伝子改変マウスの *in vivo* での解析を行い発達障害の病態解析を進めている。培養系においては神経細胞の初代培養に加え、オリゴデンドロサイトを主とするグリア細胞の培養技術が確立されており、髄鞘化異常や白質障害を呈する発達障害の病態解明に貢献している。今年度は当センター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* 多型が、オリゴデンドロサイトの髄鞘形成能を強く阻害する傍証を見出し論文報告した。さらに既報の発達障害関連 *RAB11A* 多型は神経細胞よりもオリゴデンドロサイトでより強い異常表現型を導くことが明らかになってきた。*RAB11A* 多型を有する知的障害児の多くは明瞭な脳奇形を有さず、生後の知的および運動機能の発達の遅れで発症してくる。このような臨床経過からもこの型の知的障害は神経細胞の回路網形成よりは髄鞘化による適正な回路網機能発達の異常により引き起こされていると推測され、早期診断と髄鞘化促進により発達の遅れの是正が期待できる。*RAB11A* 多型は知的障害の原因としては希少なものであるが、その病態解明とそれに基づく治療戦略の探究は、今後の個別医療の進展の上で重要と考えられる。

他に愛知医科大学病理との共同研究として進めてきた原発性小頭症遺伝子 *MCPH7* (*STIL*) のスパイン形成における役割の解析は、年度内に論文受理には至らず引き続き追加の実験を重ねて次年度に持ち越すこととなった。

さらにニーマンピック病やクラッペ病モデルマウスでのオリゴデンドロサイトの病態解析、特に膜代謝に着目した研究も引き続き順調に進んでおり成果を上げている。一方で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は *Mecp2* KO マウスの生育の困難さから進捗が遅れており、その生存曲線の改善には有効であることが明らかになっているが、詳細な病態改善機構

の解明にはなお時間を要すると思われる。

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、リーリ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。

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。

令和5年度は当部門では人事異動はなく、令和4年度から引き続いてのメンバーで研究を進めた。さらに実験遂行にあたって令和4年度と同様に、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。

エンドリソソーム-ゴルジネットワークによる細胞内コレステロール輸送と神経発達障害

榎戸 靖、河合妙子、稲村直子、中山敦雄

知的障害や発達障害の原因となるオリゴデンドロサイト (OL) の細胞病態には未だ不明な点が多く、関連疾患の治療法の確立にとって明らかにすべき重要な課題となっている。

昨年度から本年度にかけて、(1) ライソゾームの上流に位置するエンドソームの関連分子 *rab11a* が ol の分化成熟に必要であること、(2) *rab11a* のノックダウンによって、ニーマン・ピック病C型マウス OL と同様、ライソゾーム内にコレステロール異常蓄積が惹起されること、(3) *rab11a* のアイソフォームである *Rab11B* にはこれらの働きは見られないこと、を明らかとしてきた。本年度はこれらの解析と並行して、さらに、ライソゾームの下流に位置するゴルジ体関連分子の阻害によっても同様の病態が惹起されるか、併せて解析を行った。興味深いことに、これら一連の解析結果は、「エンドソーム-ライソゾーム-ゴルジネットワークにまたがる細胞内コレステロール輸送関連分子の機能不全が、脳白質形成異常を伴う神経発達障害の一因となる」という、新規病態仮説の提唱をもたらすものであった。上記の結果を受け、今回得られた結果を *in vivo* レベルで検証するため、NPC マウスならびに OL 特異的に *Rab11A* を欠損させた遺伝子組換えマウスの作製に着手した。

Krabbe 病モデルマウスのオリゴデンドロサイトにおけるミエリン促進薬の効果と網羅的解析

稲村直子、河内妙子、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遺伝性脱髄疾患であり、ミエリン安定化に関わる酵素ガラクトセブレロンダーゼ (GALC) の欠損によりおこる。我々は、KDで見られる脱髄の発症メカニズムと治療効果を解明することを目的として、twitcherマウス (KDモデルマウス) のオリゴデンドロサイト (OL) の初代培養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異常と細胞死がおこること、OLの分化成熟に必須のマイクロRNAであるmiR-219発現が減少していること、twitcherマウスOLにmiR-219を発現するとOLの分化成熟、細胞死、サイコシンの蓄積が改善することを明らかにした。

今年度は細胞自律的にmiR-219を発現上昇させmiR-219に匹敵する効果のある薬剤の探索と、引き続きmiR-219で変動する遺伝子の網羅的解析を行った。miR-219に匹敵する効果のある薬剤の候補としてミエリン促進薬として知られるクレマスチンとSob-AM2のtwitcherマウスOLでの効果とmiR-219の関与について調べた。twitcherマウスOLにこれらの薬剤を処理すると無処理に比べてMBP陽性OLの割合が増加し、OLの細胞死も減少した。また無処理に比べてtwitcherマウスOLの突起の長さや複雑さといった形態の変化にも効果があった。このようなミエリン促進薬によるtwitcherマウスOLの分化成熟を改善する効果はクレマスチンよりもSob-AM2の方が大きかった。興味深いことにmiR-219の発現やサイコシンの蓄積に対しては薬剤により異なる効果がみられ、miR-219の発現上昇に対してはSob-AM2の方が効果があったが、サイコシン蓄積の抑制に対してはクレマスチンの方が効果があった。これらの結果から、クレマスチンとSob-AM2はどちらもtwitcherマウスOLの異常な分化成熟を改善する効果はあるが、効果の程度やメカニズムは異なることが示唆された。

網羅的解析については、前年度に十分な数の発現変動遺伝子が得られなかったため、その原因について検討したところ、サンプル間のばらつきが大きいことが原因として考えられた。そこで新たにサンプルを調整し解析を依頼するサンプルの選別をより厳密に行った。その結果、サンプルのばらつきを少なくすることが出来た。野生型マウス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発現により増加する遺伝子を求めた結果、30の遺伝子が抽出された。GO解析の結果、これらの遺伝子はミエリンや細胞骨格に関連していた。今後はリアルタイムPCRにより発現変動を詳しく調べると共に30の発現変動遺伝子がどのように関連しているのか調べる予定である。

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。

これまでに得られた、STILが神経細胞樹状突起のスパインにも局在すること、スパイン形成に重要な役割を担っている発見をまとめ、現在国際誌に投稿したがいくつか改善すべき点を求められており、現在それに対応するための追加実験を行っている。データをまとめ次第、本論文を国際誌に再投稿する予定である。

¹分子病態、²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。これら解明は、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のアミノ酸残基XがPKC ζ によってリン酸化される事をこれまでに見出している。Reelin-PKC ζ -pGM130 経路を介して制御されるゴルジ体構造あるいはダイナミクス制御が神経機能に果たす役割を明らかにするため、Crispr/Cas9 システムを用いて

PKC ζ flox マウスの作製を行ってきた。C57BL/6J マウス受精卵を用いたエレクトロポレーション法により、ターゲットエクソンの上流および下流にLoxP配列が挿入される事を個別に確認した後、両挿入部位へのLoxP配列の挿入を順番に行ってきた。現在、両アリルに下流LoxP配列が挿入された受精卵に上流LoxP配列の挿入を行っている。エクソンの両側にLoxP配列挿入が確認されたマウスが得られたのち、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 ζ によるGM130のリン酸化を介して行われるゴルジ体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旨とする。

神経発達障害・知的障害患者から同定された RAB11A 遺伝子多型が神経機能に与える影響 常浦祐未、松木 亨、榎戸 靖、稲村直子、河合妙子、江田志磨、中山敦雄

低分子量GTPaseの一種であるRAB11Aは、小胞輸送制御を介して細胞の極性・形態形成に関与する。近年、神経発達障害・知的障害患者の全エクソーム/全ゲノム解析により、RAB11A遺伝子に複数の*de novo*ミスセンス多型が報告されている。しかし、これらの多型タンパク質発現がいかに病態を引き起こすかの詳細なメカニズムは不明である。そこで、我々は疾患関連RAB11A (K13N、K24R、R82C、S154L)の生化学的機能と神経系細胞の形態に及ぼす影響を検討した。生化学的解析では、RAB11A-K24RおよびS154Lは野生型(WT)と比較してGTPase活性が低下し、RAB11A-K13N、K24RおよびS154Lはエフェクター分子FIP2、FIP3との相互作用が著しく低下していた。細胞形態解析では、4種の疾患関連RAB11AはWTが示す神経突起伸長促進作用は有さないが、神経突起伸長阻害作用もなかった。一方で、培養オリゴデンドロサイト(OL)では各種疾患関連RAB11Aの強制発現によって細胞突起形成が阻害されたが、関連する細かな因子(細胞突起の長さ・分岐数、ミエリン様膜の有無)は多型により異なっていた。以上の結果から、疾患関連RAB11Aは神経細胞よりOLで病的作用を発揮していることが示唆された。今後は、OL形態の定量的解析を進めるとともに、RAB11A遺伝子多型が髄鞘化などの神経機能に及ぼす影響を*in vivo*で検証する予定である。

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。昨年度に引き続き、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が、レット症候群患者で見られる運動機能低下がMecp2 heterozygote (Mecp2 het) マウスにも表現型の一つとして見られる。そのためMecp2 hetマウスでは出産、保育能力が野生型と比して低下し、研究の進捗が滞っている状態が続いている。今年度も引き続き実験例数を増やし、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 SIRT1 による脱アセチル化と概日リズム調節

川口禎晴、竹島京子、深田斉秀、林 深¹、中山敦雄

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に関わることで、様々な生命活動に影響を及ぼす。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はmTORシグナリングを抑制する分子として細胞内で働いており、TSC2がアセチル化されるとmTORは脱抑制を受け、mTORシグナリングは活性化される。我々はTSC2の脱アセチル化を担う分子としてSIRT1を同定した。また一方で、TSC2のアセチル化状態が日内変動すること、SIRT1の発現量も概日リズムに伴って変動することを見出した。続いて、TSC2のアセチル化と概日リズムとの関連を調べるために行った培養細胞を用いた概日リズム同調実験において、SIRT1に対する特異的阻害剤処理はアセチル化TSC2を細胞内に蓄積させると同時に、mTORシグナリングを活性化し、概日リズムの同調を阻害した。SIRT1は時計遺伝子の遺伝子発現を調整することで概日リズムの制御に関与することが知られている。以上の結果は、SIRT1は遺伝子発現レベルの調節のみならず、TSC2の脱アセチル化を介したmTORシグナリング調節によっても概日リズムの制御に関与していることを示唆する。

¹遺伝子医療

HDAC6 阻害剤の即効性抗うつ作用とマウス脳に及ぼす影響について

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%と非常に高く最も身近な精神疾患です。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 (SSRI/SNRI) には、即効性がない、寛解しても根治しない、患者の3分の1は治療抵抗性であるなどの問題があります。また、うつ症状は多くの精神疾患で観察され、特に、成人高機能自閉症患者では約半数が気分障害を併発します。このため、うつ症状に対する有効な治療薬、治療法の開発が必要です。

これまでに私達は、うつ病モデルマウスに HDAC6 (histone deacetylase 6) 阻害剤を投与すると、うつ関連行動が24時間以内に、従来の抗うつ薬とは異なったメカニズムで改善されること、その効果が少なくとも1週間持続することを見出しています。本年度は、HDAC6 阻害剤投与後にうつ病モデルマウス脳内で生じる生化学的な変化を新たに同定しました。また、これらの変化が生じている脳領域を蛍光免疫組織染色により明らかにしました。これらの結果から、HDAC6 阻害剤の即効性・持続性抗うつ作用に関連すると予想される脳領域と細胞内シグナル伝達系の一部が半明しました。

研究業績

原著論文

Tsuneura Y, Kawai T, Yamada K¹, Aoki S², Nakashima M², Eda S, Matsuki T, Nishikawa M, Nagata K, Enokido Y, Saitsu H², Nakayama A (1Ctrl Hosp, 2Hamamatsu Univ Sch Med): A novel constitutively active *c.98G>C*, p.(R33P) variant in *RAB11A* associated with intellectual disability promotes neuritogenesis and affects oligodendroglial arborization. *Hum Mutat* 2023: 8126544, 2023.

Matsuki T, Hamada N, Ito H, Sugawara R, Iwamoto I, Nakayama A, Nagata K: Expression analysis of Type I ARF small GTPases ARF1-3 during mouse brain development. *Mol Biol Rep* 51(1): 106, 2024.

Nishikawa M, Matsuki T, Hamada N, Nakayama A, Ito H, Nagata K: Expression analyses of WAC, a

responsible gene for neurodevelopmental disorders, during mouse brain development. *Med Mol Morphol* 56: 266-273, 2023.

学会発表

Zhu Y¹, Tsuneura Y, Mizoguchi H¹, Sawahata M¹, Mori D¹, Kohno T², Hattori M², Nabeshima T³, Ozaki N¹, Yamada K¹ (1Nagoya Univ, 2Nagoya City Univ, 3Fujita Health Univ): *ReIn*-del Mice Exhibit Defects in Neural Circuitry and Social Communication. 第143回日本薬理学会近畿部会(名古屋) 2023. 6. 24.

Kawaguchi Y, Takeshima K, Hayashi S, Fukada M, Nakayama A: Abnormal acetylation of TSC2 disturbs circadian rhythm. 第46回日本神経科学大会(仙台) 2023. 8. 1.

Fukada M, Kawaguchi Y, Nakayama A: Fast-acting effects of HDAC6 inhibitor on anhedonia. 第46回日本神経科学大会(仙台) 2023. 8. 2.

常浦祐未, 松木 亨, 榎戸 靖, 稲村直子, 河合妙子, 江田志磨, 中山敦雄: 神経発達障害・知的障害患者から同定された *RAB11A* 遺伝子多型が神経形態に与える影響. 日本組織培養学会第95回大会(岡山) 2023. 9. 1.

Zhu Y¹, Tsuneura Y, Sawahata M¹, Sobue A¹, Nagai T², Mizoguchi H¹, Mori D¹, Nabeshima T², Ozaki N¹, Yamada K¹ (1Nagoya Univ, 2Fujita Health Univ): A novel mouse model of schizophrenia with exonic deletion of *ReIn* gene. *Neuroscience* 2023 (Washington DC, USA) 2023. 11. 12.

講演など

松木 亨: 小頭症関連遺伝子 STIL の遺伝子変異患者が示す知的障害の病態解明. 第4回藤田医大病態モデル科学研究会(愛知) 2023. 10. 14.

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）
2023. 4. 1. ～2024. 3. 31.
- 中山敦雄：病理学（名古屋大学医学部）
2023. 4. 1. ～2024. 3. 31.
- 松木 亨：有床義齒保健工学実習（広島大学歯学部）
2023. 4. 1. ～2024. 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。

年度はじめに吉崎嘉一主任研究員が神戸大学に、桑村悠季獣医師が愛知県庁にそれぞれ転出した。桑村獣医師の代わりに加藤千晶獣医師が着任し、研究部門の構成メンバーは、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、加藤千晶獣医師の6人となった。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ている。今年度は論文執筆をして現在リバイズ対応中である。米国チームと視床下部ストレスホルモン、中部大学市原正智教授グループと骨格筋に関する共同研究を継続している。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石黒獣医師・加藤獣医師とともに重要機器故障対応等を行った。

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研究費により当部門財政を支えた。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-2ヘテロノックアウトマウスを用いて非症候群型知的障害MRD43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い、第一論文後のてんかん研究展開を見据えて胎児期の抑制ニューロン遊走のイメージング技術開発に成功した。

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論文にまとめリバイズ対応中。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の論文執筆も継続した。

障害モデル研究部は研究を取り巻く環境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、浅井）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をJoseph A. Majzoub 教授は少なくとも20年間研究している。本年度は3月に妊婦胎盤由来のCrh測定に関する問合せがあり回答した。また同じく3月25日留学時代の同僚ポストドクDavid Breaultに当研究所内で講演を行ってもらった。

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 KO マウスに発症する発達性てんかん性脳症と介在ニューロン前駆細胞の遊走障害

飯田真智子、田中基樹、山田桂太郎¹、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、神経発達症との併存率が高い病態としても知られる。薬物療法や外科的治療が有効な場合もあるが、未だ約 3 割が難治である。Girdin は、微小管およびアクチン結合ドメインを有し、GEM モジュールを介して、三量体 G タンパク質である $G\alpha i$ を活性化する。GIRDIN 機能欠損変異患者は、発達性てんかん性脳症 (DEE) を発症することが知られるが (Nahorski, Asai *et al.*, Brain 2016) が、その機序は明らかにされていない。我々はこれまでに Girdin グローバルノックアウトマウス (gKO) に、慢性的かつ高頻度の全般性てんかん発作が起こることを報告した。さらに、gKO の海馬では、パルプアルブミン介在ニューロン (PV-IN) が欠損していること、この欠損が胎生期に遡った介在ニューロン前駆細胞 (IPC) の遊走障害に起因する可能性を見出した。

大脳皮質および海馬を構成する介在ニューロンの多くが、胎生期に内側基底核原基 (MGE) から発生する。Nkx2-1 は MGE で発現する転写因子であり、皮質および海馬介在ニューロンの運命決定に重要な役割を果たしている。Nkx2-1 コンディショナル Girdin KO マウス (Nkx2-1-cKO) を作製したところ、gKO と同様のてんかん表現型を再現した。一方、興奮性ニューロン特異的に Girdin を欠損させた Emx1-cKO マウスでは、てんかん病態は現れなかった。これらの結果より、MGE 由来の IPC が gKO に発症したてんかん病態の責任リネージュであることが示された。以上の成果を論文としてまとめ、国際科学雑誌に投稿した。現在リバイズ対応中である。次に、Girdin 機能欠損がどのように IPC の海馬到達障害をもたらしたのかを明らかにするために、マウス胎生期の脳に *ex utero* electroporation 法により IPC 標識マーカー (mDlx-GFP) を導入し、脳のスライスカルチャーを用いてタイムラプス解析 (5 時間) を行った。GFP を発現した IPC が MGE から皮質に向かって移動する様子を高 S/N 比で捉えることに成功した。現在、Girdin-KO IPC についてもその遊走障害を捉えるべくタイムラプス解析を進めている。今後は胎児期の抑制ニューロン遊走障害の分子的解明と成獣のてんかん瞬間のエネルギー論解明に向かう。

¹ 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。本研究ではプロゲステロン受容体アゴニストであるネストロンが、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否かを検証した。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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のネストロンを皮下投与した。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、HIE 処置 1 ヶ月後の運動感覚機能障害及び 4 ヶ月後の認知機能障害が顕著に改善された。またネストロンは脳損傷領域も有意に低下させた。免疫組織学的解析からネストロンによる脳保護作用には、HIE 処置後に起こる活性化ミクログリアやアストロサイトの増加を抑制する、抗神経炎症作用が関与していることが示唆された。一方オス、メス共に、新生児期の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。

知的障害 MRD43 の症状の顕在化における社会的ストレスの影響

高木 豪

知的障害の MRD43 (Mental Retardation, autosomal dominant 43) は Zn-finger 転写因子 HIVEP2 (Schnurri-2) の *de novo* ハプロ不全により生じることがこの十年ほどの間に分かっていた。MRD43 では知的障害に加え、多動性や衝動性といった ADHD 関連症状を伴うケースがしばしば見られる。今回、MRD43 の ADHD 関連症状の顕在化に環境要因が影響するかどうかモデルマウスを用いて検討を行うことにした。実験系としては、MRD43 モデルマウスである Schnurri-2 ヘテロ変異マウスの離乳後の 4 週齢から社会的ストレスの一つである隔離ストレスを 4 週間与え、その後、行動実験で評価を行った。多動性についてオープンフィールド試験で調べたところ、野生型マウスもストレスを与えると、隔離ストレスなしの場合と比べて、多動性が誘導されたが、モデルマウスではより顕著に見られた。衝動性についてはクリフアボイダンス試験で調べると、モデルマウスはストレスの有無に関わらず、野生型マウスより高い衝動性を示すことが分かった。これらの結果から、MRD43 の ADHD 関連症状

には環境要因の影響を受けうるものと、遺伝要因がより強く作用しているものが混在していることが明らかになった。今回の結果はMRD43の療育における環境要因への配慮の有用性を示唆した。

自閉症家系の遺伝学的解析

時田義人

大規模なゲノム解析から、自閉症は複数の分子のバリエーションが発症に関与する多遺伝子性の疾患であるとされている。これらの知見をもとに、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い、各種の細胞内シグナル分子などの遺伝子変異を解析してきた。

本年度は愛知県内の自閉症児を含む家系のエクソームシーケンシングを行い、その結果に関してゲノム変異の解析を行った。具体的には、これまでに各国で行われた自閉症の大規模ゲノム解析のメタ解析の結果 (Cirnigliaro et al., 2023, PNAS) を参考にして、本解析により得られた自閉症家系の遺伝子変異を分析し、本症例に特異的な遺伝子バリエーションを探索した。

その結果、今回の解析から細胞内シグナルに関与するAキナーゼアンカーリング蛋白質9 (AKAP9) と呼ばれる分子のC-末端の1アミノ酸置換を抽出した。AKAP9は複数の自閉症家系において自閉症の発症に関与することが報告されている分子である。AKAP9はAキナーゼをはじめとして、Cキナーゼ、フォスファターゼ1、フォスファターゼ2a、フォスフォジエステラーゼ4d3など多様なシグナル分子と複合体を形成している。得られたバリエーションはゲノムデータベースに登録されていないレアバリエーションで本症例家系に特異的であった。また、アミノ酸置換がみられたC末端は分子間相互作用に関与する可能性のある機能ドメインである。このことから、AKAP9と結合分子との親和性の変化が自閉症の発症に関与していることが示唆された。

原著論文

Li D¹, Johmura Y¹, Morimoto S², Doi M³, Nakanishi K⁴, Ozawa M¹, Tsunekawa Y¹, Inoue-Yamauchi A¹, Naruse H¹, Matsukawa T¹, Takeshita Y⁵, Suzuki N⁶, Aoki M⁶, Nishiyama A⁶, Zeng X¹, Konishi C¹, Suzuki N¹, Nishiyama A¹, Harris AS¹, Morita M¹, Yamaguchi K¹, Furukawa Y¹, Nakai K¹, Tsuji S¹, Yamazaki S¹, Yamanashi Y¹, Shimada S³, Okada T¹, Okano H², Toda T¹, Nakanishi M¹. (1Univ Tokyo, 2Keio Univ, 3Osaka Univ, 4Cent hosp, 5Yamaguchi Univ, 6Tohoku Univ):

LONRF2 is a protein quality control ubiquitin ligase whose deficiency causes late-onset neurological deficits. *Nat Aging* 3(8): 1001-1019, 2023.

Hagihara H¹, Shoji H¹, Hattori S¹, Sala G¹, Takamiya Y¹, Tanaka M¹, Ihara M², Shibutani M³, Hatada I³, Hori K⁴, Hoshino M⁴, Nakao A⁵, Mori Y⁵, Okabe S⁶, Matsushita M⁷, Urbach A⁸, Katayama Y⁹, Matsumoto A⁹, Nakayama K⁹, Katori S¹⁰, Sato T¹⁰, Iwasato T¹⁰, Nakamura H¹¹, Goshima Y¹¹, Raveau M¹², Tatsukawa T¹², Yamakawa K¹², Takahashi N⁶, Kasai H⁶, Inazawa J¹³, Nobuhisa I¹³, Kagawa T¹³, Taga T¹³, Darwish M¹⁴, Nishizono H¹⁵, Takao K¹⁴, Sapkota K¹⁶, Nakazawa K¹⁶, Takagi T, Fujisawa H¹, Sugimura Y¹, Yamanishi K¹⁷, Rajagopal L¹⁸, Hannah ND¹⁸, Meltzer HY¹⁸, Yamamoto T¹⁹, Wakatsuki S⁴, Araki T⁴, Tabuchi K²⁰, Numakawa T⁴, Kunugi H⁴, Huang FL²¹, Hayata-Takano A²², Hashimoto H²², Tamada K¹², Takumi T¹², Kasahara T¹², Kato T¹², Graef IA²³, Crabtree GR²³, Asaoka N²⁴, Hatanaka H⁵, Kaneko S⁵, Kohno T²⁵, Hattori M²⁶, Hoshiba Y³, Miyake R¹², Obi-Nagata K¹², Hayashi-Takagi A¹², Becker LJ²⁶, Yalcin I²⁶, Hagino Y²⁷, Kotajima-Murakami H²⁷, Moriya Y²⁷, Ikeda K²⁷, Kim H²⁸, Kaang BK²⁸, Otabi H²⁹, Yoshida Y²⁹, Toyoda A²⁹, Komiyama NH³⁰, Grant SGN³⁰, Ida-Eto M³¹, Narita M³¹, Matsumoto K³², Okuda-Ashitaka E³³, Ohmori I³⁴, Shimada T²⁷, Yamagata K²⁷, Ageta H¹, Tsuchida K¹, Inokuchi K¹⁴, Sassa T³⁵, Kihara A³⁵, Fukasawa M¹, Usuda N¹, Katano T³⁶, Tanaka T⁶, Yoshihara Y¹², Igarashi M³⁷, Hayashi T³⁸, Ishikawa K³⁹, Yamamoto S⁴⁰, Nishimura N⁴⁰, Nakada K³⁹, Hirotsune S⁴¹, Egawa K³⁵, Higashisaka K²², Tsutsumi Y²², Nishihara S⁴², Sugo N²², Yagi T²², Ueno N⁴³, Yamamoto T⁴⁴, Kubo Y⁴⁴, Ohashi R⁴³, Shiina N⁴³, Shimizu K⁶, Higo-Yamamoto S³⁸, Oishi K³⁸, Mori H¹⁴, Furuse T¹², Tamura M¹², Shirakawa H⁵, Sato D¹, Inoue YU⁴, Inoue T⁴, Komine Y⁴³, Yamamori T⁴³, Sakimura K³⁷, Miyakawa T¹ (1Fujita Health Univ, 2Nat Crebral Cardiovasc Cent Hosp, 3Gunma Univ, 4Nat Cent Neurology Psychiatry, 5Kyoto Univ, 6Univ Tokyo, 7Univ Ryukyus, 8Jena Univ Hosp, Germany, 9Kyushu Univ, 10Nat Inst Genetics, 11Yokohama City Univ, 12RIKEN, 13Tokyo Med Dent Univ, 14Univ Toyama, 15Kanazawa Med Univ, 16Southern Research, USA, 17Hyogo Med Univ, 18Northwestern Univ, 19Kagawa Univ, 20Shinshu Univ, 21NIH, USA, 22Osaka Univ, 23Stanford Univ, USA, 24Kyoto Prefect Univ, 25Nagoya City Univ, 26Univ

Strasbourg, France, ²⁷Tokyo Metro Inst Med Sci, ²⁸Seoul Nat Univ, ²⁹Ibaraki Univ, ³⁰Univ Edinburgh, UK, ³¹Mie Univ, ³²Shimane Univ, ³³Osaka Inst Tech, ³⁴Okayama Univ, ³⁵Hokkaido Univ, ³⁶Kansai Med Univ, ³⁷Niigata Univ, ³⁸AIST, ³⁹Tsukuba Univ, ⁴⁰Takeda Pharmac, ⁴¹Osaka City Univ, ⁴²Soka Univ, ⁴³NIBB, ⁴⁴NIPS): Large-scale animal model study uncovers altered brain pH and lactate levels as a transdiagnostic endophenotype of neuropsychiatric disorders involving cognitive impairment. *eLife* 12: RP89376, 2023.

Ando M¹, Aoki Y^{1,2}, Sano Y¹, Adachi J^{1, 2, 3}, Sana M⁴, Miyabe S¹, Watanabe S¹, Hasegawa S¹, Miyachi H¹, Machida J⁵, Goto M¹, Tokita Y (Aichi-Gakuin Univ, ²Okazaki Municipal Hosp, ³Toyohashi Municipal Hosp, ⁴Nagoya Orthodontic Clinic, ⁵Toyota Memorial Hosp): Novel frameshift variant of WNT10A in a Japanese patient with hypodontia. *Hum Genome Var* 11: 5, 2024.

学会発表

高木 豪, 浅井真人: 知的障害 MRD43 モデルマウスにおける社会的ストレスの影響. 第70回日本実験動物学会総会(つくば) 2023. 5. 24.

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及び生殖機能への影響. 第59回日本周産期・新生児医学会学術集会(名古屋) 2023. 7. 9.

田中基樹, 曾我部正博¹, 浅井真人(名古屋大): The progesterone receptor agonist nestorone exerts neuroprotective effects against neonatal hypoxic ischemic injury in rats of both sexes. 第46回日本神経科学大会(Neuro2023)(仙台) 2023. 8. 1.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 浅井直也¹, 高橋雅英¹(名古屋大): 遺伝性難治てんかんモデルマウスにみられる睡眠時棘徐波を伴う発達性/てんかん性脳症(DEE-SWAS)様表現型. 第46回日本神経科学大会(Neuro2023)(仙台) 2023. 8. 2.

飯田真智子, 田中基樹, 浅井直也¹, 高橋雅英¹, 浅井真人(名古屋大): Girdin を欠損した Nkx2-1 リニエーシ介在ニューロンの移動障害による発達性てんかん性脳症および内側側頭葉てんかん. 第46回日本神経科学大会(Neuro2023)(仙台) 2023. 8. 2.

浅井真人: てんかん薬試験用動物. あいちモノづくりエキスポ2023(常滑) 2023. 10. 5.

浅井真人, 飯田真智子, 田中基樹, 浅井直也¹, 高橋雅

英¹(名古屋大): 遺伝性難治てんかんモデルマウス. 名古屋大学脳とこころの研究センター令和5年度第8回東海地区連携拡大ワークショップ(名古屋) 2023. 12. 9.

教育活動

時田義人: 愛知学院大学歯学部非常勤講師

2023. 4. 1. ~2024. 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、河内の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、発達障害やてんかんの患者さんの計測を行いました。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継続しています。短潜時の抑制が明瞭に観察され、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を可視化するシステムを構築しました。この方法を用いて脳機能ネットワーク特性の加齢依存的な変化を検出することに成功しています。また発達障害で損なわれる注意機能や感覚運動統合、多感覚統合など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、昨年に続いて嚙下関連筋や表情筋の計測・機能評価に取り組んでいます。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。本年度は、超重症児者・準超重症児者に関する調査・集計用インターフェイスを新たに開発し、各施設に提供いたしました。

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の感染法上の位置づけは5類に変更されましたが、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規模縮小等は継続しており、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、東京薬科大学、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。また外部から6人の客員研究員(三田、中村、幸、竹澤、清野、Borgil)を受け入れました。

本年度は、文部科学省科学研究費12件(代表10件、分担2件)、厚生労働科学研究費1件(分担)を使用し、研究を進展させました。

聴覚誘発電位のペアパルス抑制とプレパルス抑制 乾 幸二

Paired pulse suppression (PPS) と Prepulse inhibition (PPI) はいずれも第1刺激による処理経路の興奮性変化を反映すると考えられるが、少なくとも一部は異なる機序により、異なる疾患で障害される。神経回路の異常を非侵襲的に、簡易に知ることができ、臨床的にも有用であるが、いずれの現象も機序が十分には明らかにされていない。PPS と PPI は通常異なる応答を指標とするため、比較も難しい。本研究では、聴覚誘発脳電位を指標として両者の計測を行い、健常者正常値の確立を目指した。年齢、性別の効果も検討した。さらに、健常者とてんかんおよび発達障害との比較を行った。どちらの疾患でもいずれかの項目に健常者との有意な違いがあり、神経伝達の異常を反映したものと考えられる。

安静時脳活動による脳機能ネットワークの検証 木田哲夫

近年、非侵襲脳評価法を用いた研究において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。中でも脳波(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豊富な情報を含み、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、MEG/EEGを用いて安静時の脳の大規模ネットワークの評価法を開発しています。ネットワーク解析(グラフ理論解析)で問題となっていた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提案しました。この手法を用いて、媒介中心性および次数で表わされるネットワークハブ領域やクラスタリング係数で表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。また、加齢依存的な変化を検出、可視化することができました。これによりMEG/EEGを用いて脳の大規模ネットワークを電磁気生理学的な面から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。

注意による体性感覚情報処理の変化

木田哲夫、金田健史¹、西平賀昭²

発達障害では感覚過敏・鈍麻など感覚情報処理に変容が見られます。また感覚情報処理に多大な影響を及ぼす注意機能が損なわれることも知られています。注意機能を評価する方法として、感覚刺激に対して脳波上に現れる一過性の電位変動、事象関連脳電位(ERP)があります。我々は過去の研究で体性感覚刺激に対するERPが刺激に注意を向けることによって増大することを報告してきました。本研究では、体性感覚情報処理に伴って生じるERPが注意によりどのような影響を受けるのか様々な条件下で検証しました。左右の手指にランダム順に体性感覚刺激を提示し、これに対するERPを様々な注意条件下で記録しました。また、ERP記録における伝統的な加算平均法に加え、適応相関フィルターを用いた単一試行解析を行い、脳内の情報処理時間と反応時間との関連性を検証しました。

体性感覚刺激に注意を向けることによりERP N140成分およびP300成分の振幅は増大しました。両手に注意を分割する条件では、これらのERP成分の振幅は片手注意時と非注意時の中間の値を示し、これは心的計数課題と顕在的運動反応課題のいずれでも同様でした。一方、P300成分の潜時は運動反応課題でのみ片手注意時よりも両手注意時に遅延しました。また両腕を交差すると、N140振幅への注意効果ならびにP300振幅は低下、P300潜時は遅延しました。さらにP300潜時の単一試行解析では、両腕の交差によりP300潜時とRTとの相関が低下すなわち刺激処理系-反応処理系のカップリングが減弱することがわかりました。これらより注意は体性感覚情報処理を促進すること、両手交差のような不慣れな手腕の配置により注意効果および刺激-反応カップリングが減弱することが示唆されました。

¹白鷗大・教育、²筑波大・体育

眼輪筋の誘発筋音図の信頼性

伊東保志、赤滝久美¹、桃井ちひろ¹、三田勝己

筋音図は、筋上の皮膚表面に置いた加速度計によって筋の活動状態を観察できる信号である。その特徴の一つは、筋トルクとは異なり、筋の機械的活動を腱・関節を介さずとも検出できることである。眼輪筋は、臨床において脳・神経経路の正常性の評価においてしばしば観察対象として選ばれる。目を取り囲むように存在する眼輪筋は起始・停止の間に関節がないため、筋音図による計測が有利な場面である。そこで本研究では、筋音図を手掛かりとした眼輪筋活動評価の有用性を探るため、その信頼性を

検討している。

本年度は、健常者25名を対象に、顔面神経刺激によって誘発された眼輪筋単収縮時の筋音図を記録した。その結果、眼輪筋の誘発筋音図は概して陽性波に続く陰性波をもつ二峰性波形を示すことがわかった。そこで、この波形を特徴付ける2つの振幅由来パラメータと4つの時間由来パラメータを抽出した。すなわち、①陽性波のピーク振幅(Amax)、②陽性波と陰性波のピーク振幅の差(Ap-p)、③陽性波の上昇勾配におけるAmaxの10%から90%に至るまでの時間(Trise)、④陽性波の下降勾配におけるAmaxの90%から基線までの時間(Tzero)、⑤同じく下降勾配におけるAmaxの90%から陰性波のピーク振幅の90%までの時間(Tfall)、および、⑥陰性波ピーク後の上昇勾配における陰性波ピーク振幅の90%から50%までの時間(Trec)である。各パラメータの相対信頼性を一要因変量モデルの級内相関係数(ICC)で評価した結果、Trecを除く5つのパラメータで、その評価値と95%信頼区間が0.75~1.00の範囲にあり、Good~Excellentと判定された。また、絶対信頼性を測定標準誤差の割合(%SEM)と変動係数(CV)で評価した結果、Trecを除く5つのパラメータで、いずれの評価値も、一般に「良好な信頼性を有する」と判定される10%未満の値を示した。これらの結果は、眼輪筋単収縮時の筋音図は、その陰性波のピーク出現時までのパラメータには高い信頼性があることを示している。

¹大阪電通大

重症心身障害児(者)施設実態調査システム「個人チェックリスト新版【第二版】」の運用状況および超重症児者・準超重症児者関連集計プログラムの開発

伊東保志、三田勝己

日本重症心身障害福祉協会(以下、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、1978年度より「個人チェックリスト」による調査を開始した。その後、幾つかの改訂を経て、2020年度からは電子化された「個人チェックリスト・新版【第Ⅱ版】」を用いて調査を継続している。本年度調査では協会に登録されている139施設中137施設(98.6%)から回答を得た。

また、2022年度からは、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施設内集計・支援プログラムを配布しており、各施設では同プログラムが活用されている。なお、同プログラムの集計内容は、単年度集計で施設入所児者の数的・質的状況を把握することを目的としている。

これに加えて、本年度は、同じく蓄積されたデータベースを活用するための新たな集計・支援プログラムの開発

を行い、2024年度調査より利用できることとなった。このプログラムは、超重症児者・準超重症児者に関連した状況を10年度単位で集計しており、施設毎の入所児者の数的・質的推移とともに、入所児者の重症度の変遷を把握することを目的としている。なお、ここで作成される集計表は、超重症児者・準超重症児者それぞれに関する「施設数と総人数状況」、「判定スコア別人数状況」、「人数別施設状況」、「判定スコア項目別人数状況」、「処遇人数状況」、「施設別入所人数推移状況」、および「超重症化時期・経路」、「準超重症化時期・経路」である。我々は、先の集計・支援プログラムと同様に、このプログラムの活用により、各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。

マウス胎児期脳に発現する ArhGAP21 の分子機能 河内 全、乾 幸二

ArhGAP21 は Rho 基質の活性化を制御する RhoGTPase activating protein (RhoGAP) であり、ヒトでは GAP 領域の N 末端部位に位置する点突然変異 (I1164R) が脳形態異常を伴う知的障害を誘導することが知られている。ArhGAP21 のホモアリの遺伝子破壊マウスは発生初期に胎生致死であることが報告されている。ArhGAP21 と同様に PDZ、PH ドメインから構成される ArhGAP23 の一塩基多型も学習障害を引き起こすことが知られているが、いずれの RhoGAP も脳における生理機能が不明である。ArhGAP21 は細胞生物学的な RhoGTPase の近接性ネットワークで多基質指向性を持つことが示されていたが、ヒト由来 ArhGAP21 のドメイン構造を予測した結果、多基質指向性は GAP 領域の構造的要因に起因することが推定された (ACS Omega, 2023)。胎児期 17.5 日脳より ArhGAP21 の cDNA をクローニングした結果、4 種の GAP 領域をもつアイソフォームの発現を確認した。1954 アミノ酸をコードする ArhGAP21 の他に PH ドメインと GAP 領域間に Ser 残基が挿入されたアイソフォーム、他に GAP 領域 C 末端側に終始コドンが挿入された分子種、N 末端部が PH ドメインに隣接するアイソフォームを見出した。後者は N 末端及び C 末端に位置する天然変性領域 (intrinsically disordered region) を欠失した蛋白質をコードする。いずれの分子種もヒト由来 ArhGAP21 と同様に Arf1、Arf6 への結合と複数の Rho 基質を触媒することが構造的に推定された。

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

長谷川 桜子

これまで合理的配慮の提供が努力義務だった民間の医療機関にも、2024 年 4 月からの改正障害者差別解消法の施行で提供が義務化されるなど、一般の医療機関にも障害のある人に適切に医療を提供できる体制の整備が一層求められつつある。一方で医学教育の課程において、心身の発達に障害のある人 (障害児 (者)) への医療について学ぶ機会は必ずしも保障されておらず、この分野の教育に関する研究もまだあまり蓄積されていない。これまで当センターで半日～1 日間の障害児 (者) 医療臨床実習を行う提携大学の学生を対象として、比較的短期間の実習にも障害児 (者) を分け隔てなく診療する医師を育成する効果があるのか「計画的行動理論」(Ajzen, 1991) に基づき検討してきたが、今年度は当センター以外の医療機関で半日間の障害児 (者) 医療臨床実習を経験する他大学 (A 大学) の学生から得られた質問紙調査の回答から同様の検討を行った。結果、当センターにおける実習生と同様に、他の医療機関で実習を受けた A 大学の学生においても、実習後に、障害児 (者) を分け隔てなく診療する行動が生起する可能性の直接的な指標である「行動意図」(intention) と「コントロール可能感」(Perceived Behavioral Control) の上昇が確認でき、特に後者の上昇が著しかった。これらの結果は、比較的短期間の専門医療機関における障害児 (者) 医療臨床実習にも、障害児 (者) を分け隔てなく診療する医師を増やす効果があり得、特に“実行できそう”等といったコントロール可能感の高まりがこれに大きく寄与することを示唆していると考えた。

障害者による芸術活動を扱った新聞記事の量的調査 清野 智子

障害者による芸術活動への社会的関心の経年推移を明らかにするため、読売新聞オンライン記事データベース (DB) に収録されている記事を対象に、障害者による芸術活動について取り扱った記事数が全記事数に占める割合を調査している。これまで、1990～2019 年までの調査が完了し、1999 年と 2020 年に向けた 2 度の割合の急増を示した。しかし、同 DB への記事の収録範囲には、全国版が 1999 年 9 月まで、地域版が 2001 年 2 月までばらつきがあるため、1999 年の急増については、この収録範囲の拡大が影響している恐れがある。従って、2001 年までは、母集団に留意した分析が必要である。そこで、2001 年までを対象とし、地域版を除外した全国版のみの記事数と割合を算出した。

1990～2001年までの全国版のみを対象とした調査結果においても1999年に向け増加傾向になっている(図)。これは1990年11月～の大阪本社発行紙面、西武本社一面・社会面、中部本社一面・社会面、1997年5月～の西部本社発行紙面、1999年10月～の中部本社発行紙面の全国版への収録拡大が要因である可能性が否めない。

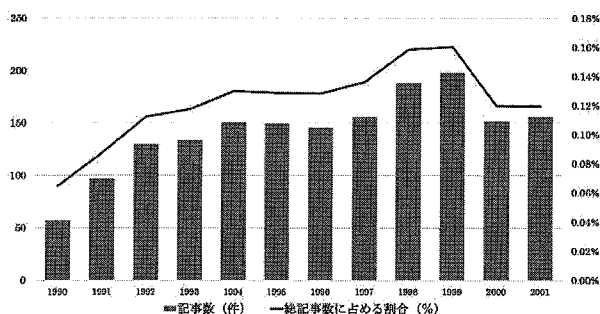


図 読売新聞全国版における障害者による芸術活動を扱った記事数とそれが全記事数に占める割合

しかし、1991～1996年までは母集団に変化がないため、この期間については社会の関心は増加傾向にあったことが示唆される。また、収録範囲が落ちついた1999年から2001年にかけての記事割合の減少は、関心が減少したと捉えることができる。

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(4)

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。

コロナ禍の影響で、年長児の保護者の自主グループ開催は回数に限られた。令和5年度は、子どもの卒業・進学・就労など、節目の時期を迎えた参加者が多かった。

アルバイトや就労(活動)では、仕事の内容以上に「挨拶」などの職場での人間関係における日常的なコミュニケーションや仕事以前の対人関係上のやりとりにつまづきが生じがちで、結局のところ、他者と協力しあって労働するという生活上の具体的な経験を積むことなしに適切な関係を築くことは難しいということが話題となった。一方で、一人暮らしや卒業論文制作などの経験を通して子どもの成長が強く感じられたことも話題となった。一人暮らしの経験では、パニックになった際、自ら受診しよ

うと判断し、受診先について保護者に相談の上一人で受診・相談に行き乗り越えたり、また卒業論文制作では、高校までの学校生活からは想像し得なかったことであるが、サポートを通して、主体的にテーマを定め、自己を客観的対象とし研究・分析・考察して論文に表出し、その取り組みについて教員や家族からも評価を受けたりといった様子が話された。

青年期の子どもへの支援でより重要になると思われるのは、自己を認め自己表出できるようになることや、課題や困難に直面した際にいかに主体性を発揮できるかであることなどがグループで話し合われた。結局のところ、これらは発達障害児に限らず、青年期の子どもに必要な発達の課題でもある。近視眼的にならない、子どもの自立を大切にする関わりが重要であるという視点がグループの対話の中で共有された。

研究業績

著書・総説

Kida T, Okamoto H¹ (eds) (¹Int Univ of Health & Welfare): *New Insights in the Cognitive Neuroscience of Attention*. Lausanne: Frontiers Media SA (eBook), 2023.

原著論文

Motomura E¹, Inui K, Nakayama Y¹, Higuchi K¹, Nakano T¹, Okubo R¹, Okada M¹ (Mie Univ): Neural oscillations accompanying 14-Hz positive spikes: A case report. *Neurophysiol Clin* 53: 102885, 2023.

Kida T, Tanaka E¹, Kakigi R¹, Inui K (¹NIPS): Brain-wide network analysis of resting-state neuromagnetic data. *Hum Brain Mapp* 44: 3519-3540, 2023.

Kouchi Z, Kojima M¹ (¹Tokyo Univ of Pharm & Life Sci): A Structural network analysis of neuronal ArhGAP21/23 interactors by computational modeling. *ACS Omega* 8: 19249-19264, 2023.

Taniguchi T¹, Kinukawa T¹, Takeuchi N², Sugiyama S³, Nishihara M², Kida T, Nishiwaki K¹, Inui K (¹Nagoya Univ, ²Aichi Med Univ, ³Gifu Univ): Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis. *Cereb Cortex* 33: 7678-7687, 2023.

Kida T, Kaneda T¹, Nishihira Y² (¹Hakuoh Univ, ²Univ of Tsukuba): ERP evidence of attentional somatosensory processing and stimulus-response coupling under different hand and arm postures. *Front Hum Neurosci* 17: 1252686, 2023.

Hirata A¹, Niitsu A¹, Phang C-R¹, Kodera S¹, Kida T, Rashed EA², Fukunaga M³, Sadato N³, Wasaka T¹ (¹Nagoya Inst of Tech, ²Univ of Hyogo, ³NIPS): High-resolution EEG source localization in personalized segmentation-free head model with multi-dipole fitting. *Phys Med Biol* 69: 055013, 2023.

Takeuchi N¹, Fujita K², Taniguchi T³, Kinukawa T³, Sugiyama S⁴, Kanemoto K¹, Nishihara M², Inui K (¹Okazaki City Hosp, ²Aichi Med Univ, ³Nagoya Univ, ⁴Gifu Univ): Auditory sensory suppression and personality traits using Bear-Fedio inventory. *Curr Psychol* 43: 9598-9601, 2024.

学会発表

桃井ちひろ¹, 伊東保志, 赤滝久美¹, 三田勝己 (¹大阪電通大): 眼輪筋の誘発筋音図測定における信頼性. 第62回日本生体医工学学会大会 (名古屋) 2023. 5. 19.

金田健史¹, 木田哲夫, 東浦拓郎², 中野貴博³ (¹白鷗大, ²亜細亜大, ³中京大): 二重課題の反復により生じる児童のパフォーマンス変化に関する研究. 日本体育・スポーツ・健康科学学会第73回大会 (京都) 2023. 9. 1.

河内 全, 乾 幸二: Substrate recognition mechanisms of F-BAR/C1 RhoGAP proteins by computational analysis. 第12回生命医薬情報学連合大会・IIBMP2023 (柏) 2023. 9. 7-8.

伊東保志, 桃井ちひろ¹, 赤滝久美¹, 三田勝己 (¹大阪電通大): 最大下刺激によって誘発された眼輪筋の筋音図の特徴. 生体医工学シンポジウム2023 (熊本) 2023. 9. 8.

伊東保志, 桃井ちひろ¹, 赤滝久美¹, 三田勝己 (¹大阪電通大): 最大下刺激によって惹起された眼輪筋の筋音図学的単収縮応答. ライフサイエンスエンジニアリング部門シンポジウム2023 (川越) 2023. 9. 15.

新垣 愛, 伊東保志, バヤスガラン・ボルギル, 木田哲夫, 乾 幸二: 短潜時瞬目反射プレパルス抑制. 第45回日本生物学的精神医学会年会 (名護) 2023. 11. 7.

元村英史¹, 乾 幸二 (¹三重大): うつ病患者にみられた14Hz positive spikeの時間周波数解析. 第36回日本総合病院精神医学会 (仙台) 2023. 11. 18.

Bayasgalan B, Inui K: Mechanomyogram Efficiency as a tool for blink reflex early R1 component in

paired pulse stimulation. 77th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Orlando) 2023. 12. 1.

中野智介¹, 元村英史¹, 岡田元宏¹, 乾 幸二 (¹三重大): 頭蓋頂一過性鋭波 (vertex sharp transients of sleep) の時間周波数解析. 第53回日本臨床神経生理学会 (福岡) 2023. 12. 1.

藤田貢平¹, 西原真理¹, 乾 幸二, 牛田享宏¹ (愛知医大): 表皮内刺激電極による瞬目反射のプレパルス抑制と身体近傍空間の影響. 第53回日本臨床神経生理学会 (福岡) 2023. 12. 1.

神谷妙子¹, 西原真理¹, 乾 幸二, 牛田享宏¹ (愛知医大): LDAEP ; Loudness dependence of auditory evoked potentials と心理指標の関連性. 第53回日本臨床神経生理学会 (福岡) 2023. 12. 1.

講演など

河内 全: 脳発達期の細胞間相互作用・シナプス機能を司るRho制御蛋白質群の構造的側面から見た分子機能. 東京薬科大学生命科学セミナー 招待講演 (ウェブ開催) 2022. 7. 5.

木田哲夫: 運動制御とエクササイズ of 運動神経生理学～中枢神経系の適応的変化を科学する～. 第31回日本運動生理学会シンポジウム (つくば) 2023. 8. 23.

木田哲夫: 安静時脳磁図を用いた脳機能ネットワーク解析. 令和5年度第3回愛知県医療療育総合センター学術談話会 (春日井) 2023. 9. 4.

木田哲夫: 脳磁場計測を用いた安静時脳活動の検証. 名古屋大学脳とこころの研究センター第8回東海連携拡大ワークショップ (名古屋) 2023. 12. 9.

伊東保志: 個人チェックリストから見える重症児者施設入所児者の実態. 令和5年度発達障害研究所公開セミナー (春日井) 2023. 12. 22.

三田勝己: 重症心身障害児者の地域生活を支えるICT (情報通信技術), 令和5年度発達障害研究所公開セミナー (春日井) 2023. 12. 22.

その他の印刷物

伊東保志: 研究所トピックス～障害システム研究部より～. 愛知県医療療育総合センター広報誌『そよ風通信』 10: 7, 2024.

その他の研究活動

特許

国際特許

- 眼鏡レンズの評価方法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の被験者の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・乾幸二, 欧州 (2023. 6. 7登録: EP3311738)
- 眼鏡レンズの評価方法、その評価方法を用いた眼鏡レンズの設計方法及びレンズを通して物体を目視する際の被験者の見え方の特性の算出方法. 鈴木雅也・乾幸二, タイ (2023. 11. 23 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
- 伊東保志, 三田勝己: 公益社団法人日本重症心身障害福祉協会 実態調査委員会委員

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: 「Frontiers in Human Neuroscience」誌 Research Topic トピック編集委員
- 木田哲夫: 「Frontiers in Neuroscience」誌 ゲスト編集委員
- 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
- 河内 全: 「Austin Pathology」誌 編集委員

海外活動

- Bayasgalan Borgil: 第77回米国てんかん学会に出席・発

地域活動

- 幸 順子: 春日井市主催子育て教室講師 (春日井) 2023. 4. 1. ~2024. 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) 2023. 4. 1. ~2024. 3. 31.
- 幸 順子: 令和5年度保育連盟ブロック研修会講師 (春日井) 2023. 7. 8.
- 乾 幸二, 木田哲夫, 新垣 愛: 愛知県サイエンス実践塾体験研究室講師 (岡崎) 2023. 8. 7.

教育活動

- 木田哲夫: 形態機能学 (岡崎市立看護専門学校) 2023. 4. 1. ~2024. 3. 31.
- 伊東保志: 計測工学 (中部大学生命健康科学部) 2023. 9. 20. ~2024. 3. 31.
- 伊東保志: 基礎工学実習 (中部大学生命健康科学部) 2023. 9. 20. ~2024. 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、常勤職員として森久人が新規配属された。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久人が担当し、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

獣医師である加藤千晶、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1365頭、ラット36頭となっている。また、令和5年度の実験用動物の導入数は、マウス443頭、ラット111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6年3月5日（火）には、実験動物施設利用者28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6年2月に江田が放射線取扱主任者定期講習（法定講習）を受講した。3)令和6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5年度は、同課に所属する職員の岡千帆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5年度は、備品図書67冊（単行書12、製本雑誌55）と消耗品図書11冊（単行書11）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6年3月末現在で約3万9千冊（消耗品図書を含む）である。

書架が狭隘化してきているため、国内雑誌の配置を調整する作業を行なった。

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 Research」、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「国立国会図書館サーチ」の遠隔複写サービスを利用するなどして、年間 41 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 木田哲夫
委員 川口禎晴、鈴木康予、浜田奈々子、
飯田真智子、森 久人

本委員会は、研究所の予算に関することを取り扱う。本年度は委員長が川口委員から木田委員に交代となった。また企画の予算委員が森下委員から森委員へ交代となった。この体制のもと、令和4年度の決算及び令和5年度の予算案を作成し、運営会議で承認を得た。

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コロナ禍以前の水準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エア（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。年度末に向けて各部門および委員会に予算執行残の照会をかけ、需用費、旅費や備品費の流用を実施することで、効率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5年度は計11回の委員会を開催し、障害システム研究部長候補者選考、障害システム研究部教育・福祉研究室研究員候補者選考、同リサーチレジデント候補者選考を行ったが、いずれも決定には至らなかった。他、リサーチレジデント1名の任期延長

の可否が審議され、延長が承認された。

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：マウス胚操作関連備品および消耗品費、ケミルミイメージング装置の更新、キーエンス顕微鏡レンズ・フィルター購入、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 稲村直子
委員 田畑秀典、伊東保志、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6年1月27日（土）に、「発達障害をささえるICT技術」というテーマで電気文化会館において開催された。講演は、中央病院から2名、外部（東京大学先端科学技術研究センター、ウィルケア訪問看護ステーション、春日台特別支援学校）から3名、計5名の講師によって行われた。多数の参加希望があり、約70名の参加者を受け入れての開催となった。また、共同セミナーは、外部講師を招聘して2件行うことができた。所内セミナーは3月7日、8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

クも行われた。本年度の共同研究申し込みは17件、研修申し込みは0件であった。

記録広報委員会

委員長 深田斉秀

委員 福士大輔、長谷川桜子、田中基樹、
野田万理子（5月まで）、西條琢真（6月より）、森 久人

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 (R5 年 9 月末まで)、高木 豪 (R5 年 10 月より)
- 委員 松木 亨、加藤君子、長谷川桜子、高木 豪 (R5 年 9 月末まで)、伊東秀記 (R5 年 10 月より)、岡 千帆

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、時田義人、河内 全

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、各部門に保管されていた不要試薬の回収、廃棄を行った。廃液の検査、処理は、運用部施設係の協力を得て行われた。

RI 委員会

- 委員長 山田憲一郎
- 委員 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の管理運営および施設内機器の保守を行なった。施設管理運営関連では、令和 5 年 10 月に排水設備ステンレス槽の腐食箇所を修繕した。機器保守関連では、法令改正により放射線測定器の定期的な校正が義務化されたことを受け、令和 5 年 11 月に液体シンチレーションカウンタの点検校正を行った。

生理工作委員会

- 委員長 伊東保志
- 委員 加藤君子、田中基樹

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。令和五年度は清掃ならびに物品整理を

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、飯田真智子、森 久人

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カウントの管理を行った。また、一部の Mac が所内 Wi-Fi に接続できない問題が生じたため、各部門にアクセスポイントの設置を提案し、その所在確認などの管理を行った。

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、田中基樹、河内 全

共同研究用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、飯田真智子、河内 全

共通培養室1および2の管理・運営を行った。

組織形態委員会

委員長 高木 豪
委員 稲村直子、鈴木康予、西條琢真、河内 全

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。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、加藤千晶

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554頭数、ウサギは0であった。令和6年3月5日（火）に、動物慰霊祭を執り行った。今年度は、数名の研究員に対して、外部委託による胚操作の研修を行なった。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5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	1574	1538	1491	1480	1512	1538	1571	1603	1549	1540	1559	1463
ラット	26	49	42	21	8	25	41	34	41	59	54	39
ウサギ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

令和5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	150	29	0
頭数	443	111	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> ^{tm1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1)部分欠失
B6;129- <i>Zfhx1a</i> ^{tm2Yhi}	大阪大→Idr	2008	F26	<i>Zfhx1a</i> (δ EF1)
B6;129- <i>Zfhx1b</i> ^{tm1.1Yhi}	大阪大→Idr	2008	F15	<i>Zfhx1b</i> (<i>SIP1</i>) <i>flox</i> マウス
B6; <i>Zfhx1a</i> ^{tm1.1Yhi}	Idr	2014	F3	<i>Zfhx1a</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 林 深
委員 伊東秀記(安全主任者)、松木 亨、高木 豪、
森 久人、饗場弘二(名古屋大学名誉教授)

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。年度途中において4件の変更申請が提出され、全て承認された。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3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、小林淳也氏(株式会社ケー・エー・シー)を講師として令和5年12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、
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 高木 豪、江田志磨、森 久人

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5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、稲村直子、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5年度は審査請求に関する審査2件、新規出願に関する審査が1件あり、当審議委員会を3回開催した。最終的に当研究所の特許出願件数は4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 稲村直子、木田哲夫、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5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5年度は12件の申請があり、審査会を6回開催した。審査の結果10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5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 | R5. 4. 1. ~R6. 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) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 3. 清野 智子 (別府溝部学園短期大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 4. 中村 みほ (名古屋学芸大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 5. 竹澤 大史 (和歌山大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 6. バヤスガラン ボルギル | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 7. 宮原 弘明 (愛知医科大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 8. 佐野 泰斗 (トヨタ記念病院) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 9. 安藤 道代 (愛知学院大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 10. 青木 義彦 (愛知学院大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 11. 足立 潤哉 (愛知学院大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 12. 立松 忠 (愛知学院大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 13. 吉崎 嘉一 (神戸大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 14. 後藤 直樹 (名古屋大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (分子病態) |
| 15. 西川 将司 (名古屋大学) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (分子病態) |
| 16. 飯尾 明生 (バイオゲート株式会社) | R5. 4. 1. ~R6. 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) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (細胞病態) |

客員研究員 (医療療育総合センター)

- | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------|
| 1. 水野 誠司 (中央病院 遺伝診療科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 2. 山田 桂太郎 (同 小児神経科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 3. 丸山 幸一 (同 小児神経科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 4. 倉橋 直子 (同 小児神経科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 5. 新美 教弘 (同 小児外科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 6. 田中 修一 (同 歯科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 7. 毛利 純子 (同 小児外科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 8. 吉川 徹 (同 児童精神科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 9. 小野 真樹 (同 小児心療科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 10. 伊藤 弘紀 (同 整形外科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (分子病態) |
| 11. 野上 健 (同 小児整形外科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (分子病態) |
| 12. 加藤 篤 (同 小児歯科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (細胞病態) |
| 13. 稲葉 美枝 (同 小児内科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 14. 中西 圭子 (同 総合診療) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害モデル) |
| 15. 門野 泉 (同 小児整形外科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (障害システム) |
| 16. 大萱 俊介 (同 小児神経科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (細胞病態) |
| 17. 上原 朋子 (同 遺伝診療科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 18. 中村 那都紀 (同 小児内科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |
| 19. 横田 一樹 (同 小児外科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (細胞病態) |
| 20. 大辻 塩見 (同 遺伝診療科) | R5. 4. 1. ~R6. 3. 31. | (遺伝子医療) |

共同セミナー

令和5年9月12日(火) 緒方 一博(横浜市立大学 大学院医学研究科 教授)

「タンパク質の分子構造から見たがんのドライバー変異と分子標的療法」

令和5年9月15日(金) 三好 悟一(群馬大学 大学院医学系研究科 教授)

「自閉スペクトラム症の発症を司る臨界期にみられる抑制回路機構の解明」

所内セミナー

第1日目 令和5年3月7日(木)

所長あいさつ(09:30~09:35)

障害モデル研究部(09:35~11:35)

1. 浅井 真人 部門概況とてんかん原理研究(ケモカイン、ATP)
2. 飯田真智子 Girdin 機能欠損による介在ニューロン前駆細胞の遊走障害
3. 田中 基樹 低酸素脳虚血傷害に対するプロゲステロンの脳保護作用
4. 高木 豪 知的障害 MRD43 の症状顕在化における環境要因の影響
5. 時田 義人 自閉症家系のゲノム解析
6. 中西 圭子 ラット臍帯血幹細胞の糖鎖について

休憩(11:35~13:00)

分子病態研究部(13:00~15:00)

1. 永田 浩一 部門の概況と RASopathy 新規責任遺伝子 MORG1 の解析
2. 田畑 秀典 炎症メディエーター、リゾホスファチジン酸により引き起こされるアストロサイト発生異常と発達障害との関連
3. 伊東 秀記 マウス脳におけるリゾホスファチジン酸受容体 LPAR4 の性状解析
4. 浜田奈々子 小頭症/セッケル症候群原因遺伝子 CEP152 と相互作用分子 PLK4 の機能破綻が引き起こす病態メカニズムの解明
5. 西條 琢真 新生児てんかん責任遺伝子 KCNQ2 の変異マウス作製と病態機構の解析
6. 菅原 涼太 発達障害責任遺伝子 RAC3 の病的バリエントが神経発達に及ぼす影響とその分子病態機構の解明

休憩(15:00~15:10)

遺伝子医療研究部(15:10~16:50)

1. 林 深 部門概況・モデルマウスが解明してきたゲノムバリエントの病的意義
2. 福士 大輔 退行を伴う知的障害症例の均衡型転座解析による病因解明
3. 鈴木 康子 Mowat-Willson 症候群の発症メカニズム: Transmembrane signaling の解析
4. 山田憲一郎 センター割検例の重度皮質低形成症例に同定された CDON ミスセンス変異の病的意義検討
5. 加藤 君子 初期胚発生過程におけるクロマチン制御システムの探索

第2日目 令和5年3月8日(金)

障害システム研究部(09:30~11:20)

1. 乾 幸二 聴覚誘発電位のペアパルス抑制とプレパルス抑制
2. 木田 哲夫 脳磁場計測を用いた安静時脳活動の検証

3. 伊東 保志 眼輪筋の誘発筋音図の信頼性
4. 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
5. 河内 全 マウス胎児期脳に発現する ArhGAP21 RhoGAP の分子機能
6. 新垣 愛 プレパルス抑制における短潜時成分（特別枠：発表7分、質疑応答3分）

休憩（11:20～13:00）

細胞病態研究部（13:00～15:20）

1. 中山 敦雄 細胞病態研究部の研究の現状
2. 松木 亨 神経機能におけるユビキチンリガーゼ制御の役割
3. 常浦 祐未 神経発達障害・知的障害患者から同定された RAB11A 遺伝子多型が神経機能に与える影響
4. 川口 禎晴 自閉症関連因子 TSC2 の SIRT1 による脱アセチル化と概日リズム調節
5. 深田 斉秀 HDAC6 阻害剤の即効性抗うつ作用とマウス脳に及ぼす影響について
6. 榎戸 靖 オリゴデンドロサイト内の脂質輸送経路の破綻がもたらす細胞病態メカニズム
7. 稲村 直子 クラッペ病モデルマウスオリゴデンドロサイトの病態改善効果と網羅的解析

副所長あいさつ（15:20～15:25）

センターふれあいフェスティバル

「～SAI（祭・再・彩）～」

日時：令和5年9月24日（日）午前10時～午後1時30分

- 遺伝子医療研究部 染色体を観てみよう
- 分子病態研究部 チップ詰めとビーズ詰め
- 細胞病態研究部 実験器具を使ってみよう
- 障害モデル研究部 タマネギの細胞の観察
- 障害システム研究部 生体電気を使った実験

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

「障がい児者の実態と新しい支援への取り組み」

日時 令和5年12月22日（金）午後1時10分～午後4時35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 「個人チェックリストから見える重症児者施設入所児者の実態」

伊東 保志（障害システム研究部 主任研究員）

講演2 「重症心身障害児者の地域生活を支える ICT（情報通信技術）」

三田 勝己（星城大学 リハビリテーション学部 客員教授）

講演3 「重症心身障害児（者）の生理心理学的生活実態：人関連刺激環境を中心に」

宮地 弘一郎（信州大学 学術研究院教育学系 特別支援教育グループ 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

「発達障害をささえる ICT 技術」

日時 令和6年1月27日(土) 午後1時～午後3時40分

会場 電気文化会館5F イベントホール

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 「このはネットの取り組み 管理運営の立場から」

新美 教弘 (医療療育総合センター 中央病院 院長)

講演2 「このはネットの取り組み 医療の立場から」

丸山 幸一 (医療療育総合センター 中央病院小児神経科 部長)

講演3・4 「このはネットの取り組み 支援事業者と支援学校の立場から」

馬瀬口 孝幸 (ウィルケア訪問看護ステーション 理学療法士)

日谷 恵美 (春日台特別支援学校施設内教育心療科 教諭)

<質疑応答>

特別講演 「発達障害をささえる ICT スマホやAI はどのように使えるか？」

中邑 賢龍 (東京大学先端科学技術研究センター シニアリサーチフェロー)

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)

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)

新潟大学

非常勤講師 永田 浩一 (分子病態研究部)

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)

トレジウムバイオフーマ株式会社

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5年4月1日～令和6年3月31日)

就職・転入者

令和5年	4月	1日	研究企画調整科（主任・獣医師）	加藤 千晶
令和5年	4月	1日	研究企画調整科（主任・薬剤師）	森 久人

発令

令和5年	4月	1日	総務部人事局職員厚生課兼務	浅井 真人
------	----	----	---------------	-------

昇任・昇格

令和5年	4月	1日	研究企画調整科（課長補佐級主任専門員）	野村 紀子
------	----	----	---------------------	-------

2024年10月 発行

発達障害研究所年報

第52号

2023

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

