

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：83902

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06464

研究課題名（和文）新規てんかん原因遺伝子欠損マウスを用いたてんかんの原理解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Epilepsy in Girdin/ccdc88a knockout mice

研究代表者

飯田 真智子（Iida, Machiko）

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害モデル研究部・主任研究員

研究者番号：60465515

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、Girdin/ccdc88a遺伝子を欠損させる細胞リネージを調節することで、早期発症型の発達性てんかん性脳症と成人発症型の海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんを模した2つの難治てんかんモデル動物を見出した。さらに、Girdin機能欠損は、海馬の主要抑制ニューロンの前駆細胞の遊走障害を引き起こし、それが難治てんかんの病態形成の責任を担うことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかんは世界で最も多い慢性脳疾患の1つである。薬物療法や外科的治療が有効とされるが、未だ約3割が難治となるため、新たな視点に立ったてんかん病態解明が求められる。そのためには、ヒト難治てんかんに類似した病態を示すモデル動物が必須である。本研究では、新規てんかん遺伝子Girdinを異なる条件で欠損させた2種類のマウスに、幼少期の難治てんかんである発達性てんかん性脳症、成人の難治てんかんである海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんに類似した病態を見出すことに成功した。さらに、このマウスに生じるてんかん症状が既存のヒト抗てんかん薬で抑制されることを確認しており、創薬研究にも有用と考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found two animal models of intractable epilepsy that mimic early-onset developmental epileptic encephalopathy (DEE) and adult-onset mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE with HS) by knocking out Girdin/ccdc88a gene in different cellular lineages. Furthermore, we found that depletion of Girdin causes impaired migration of progenitor cells of hippocampal interneurons, which is responsible for the pathogenesis of intractable epilepsy.

研究分野：てんかん

キーワード：てんかん Girdin/ccdc88a

1. 研究開始当初の背景

てんかんは、最も多い慢性脳疾患の1つである。特に、発達障害をとめない幼少期よりてんかんを頻発する発達性てんかん性脳症 (Developmental and epileptic encephalopathy: DEE) や、成人てんかんとして知られる海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: MTLE+HS) は、薬剤抵抗性を示し難治化する傾向にある。薬物療法や外科的治療が有効とされるが、未だ約3割が難治となるため、新たな視点に立ったてんかん病態解明と治療法の開発が急務である。ヒトでの介入試験や継続性をともなう試験には限界があるため、ヒト難治てんかんの病態を模したモデル動物が必須である。

2008年にアクチン結合蛋白質である「Girdin」を全身性に欠損させたノックアウトマウス (Girdin global KO マウス; gKO) が作製され、離乳前完全致死として報告された (Kitamura *et al.*, Nature Cell Biology, 2008)。申請者らのグループは、これまでに、飼育法の改善により gKO を離乳前完全致死からレスキューすることに成功し、gKO が強直間代発作 (Generalized tonic-clonic seizure: GTCs) を起こすことを初めて見出した (特許第 5765720 号)。しかしながら、離乳前致死からのレスキュー効率が不十分であったため、成獣 gKO を用いたてんかん研究を安定的に行うことが困難であった。

2. 研究の目的

本研究では、gKO の離乳前完全致死を高効率でレスキューする方法を開発するとともに、gKO に形成されるてんかん病態の解明を通じてモデルマウスとしての有用性を検証する。また、Girdin の機能欠損がてんかん病態にどのような影響を及ぼすのかを明らかにする。

3. 研究の方法

1) 離乳前完全致死からのレスキュー法最適化

gKO の離乳前完全致死を高効率にレスキューするため、出生時から離乳前までの gKO の発育状態を体重測定と行動観察により調べた。発育を補助するため、与える餌の栄養組成・形状・給餌時期・設置方法等の最適化を行った。

2) てんかん発作解析

てんかん発作様態、発症時期、発症頻度を明らかにするために、24 時間を通じた動画撮影を行い、目視にて gKO の行動異常や GTCs 発症頻度の定量を行なった。

3) Video-electroencephalogram (EEG) 解析

脳表に設置した 2 点の電極から、自由行動下で Wt および gKO の脳波を測定した。同時にビデオ撮影もを行い、脳波パターンとてんかん等の行動異常との関連を照合した。

4) Girdin KO マウスに形成されるてんかん病態の病理学的解析

Girdin KO マウスに形成されるてんかん病態を GTCs 発症前 (生後 7 日)、GTCs 発症時期 (生後 28 日)、GTCs 頻発後 (生後 120 日) の 3 時点における脳病理解析を行った。基本染色であるクリュー - バ・パレラ (KB) 染色および免疫染色 (抗 NeuN 抗体、抗 GFAP 抗体、抗 Gad65/67 抗体、抗 PV 抗体等) を行なった。発生過程におけるニューロンの遊走異常を捉えるために、一部は胎生期 (胎生 14.5 日) の脳組織を解析に用いた。

5) コンディショナルノックアウトマウス用いたてんかん責任リネージ解析

Nestin/Emx1/Gad2ires/Nkx2-1-Cre マウスと Girdin flox マウスを交配し、それぞれのリネージ細胞に限定した Girdin 欠損マウスを作製した。

6) 細胞遊走障害

胎生 13.5 日齢の Wt および gKO マウスから胚性線維芽細胞 (MEF) を初代培養し、IncuCyte ZOOM (Essen Bioscience) イメージングアナライザを用いて細胞遊走速度を定量した。

7) gKO に生じたてんかん以外の表現型解析

小動物握力測定装置 (メルクエスト社) を用いた (能動的) 筋力測定、解剖と病理解析による内臓平滑筋異常の同定、皮膚色素欠損領域の定量により神経冠由来色素細胞の遊走障害を評価した。

4. 研究成果

(1) gKO の成長遅滞と離乳前完全致死

gKO は、嗅球低形成、脳梁形成異常等の脳の発達異常をともなって出生する (Kitamura T, *et al.*, Nat Cell Biol, 2008; Nahorski MS, Asai M *et al.*, Brain, 2016)。出生後も gKO には、明瞭な発育不良があり、離乳初期には体重減少に転じ、完全離乳 (生後 23 日頃) 前に全個体が死亡した。

(2) 離乳前完全致死のレスキュー

gKO の発育不良をレスキューするため、与える餌の栄養組成・形状・給餌時期・設置方法等の最適化を行った結果、発育不良による離乳前完全致死（てんかん関連死は除く）をほぼ全て回避することに成功した。gKO は、離乳後も通常給餌では生存できず、生涯を特殊給餌に依存した。通常給餌で生育した Wt と特殊給餌で生育した gKO の体重推移（図 1a）と 1 年生存率には差がなかった（図 1b）ことから、本研究により開発された特殊給餌法は gKO の安定的な供給を可能にしたといえる。

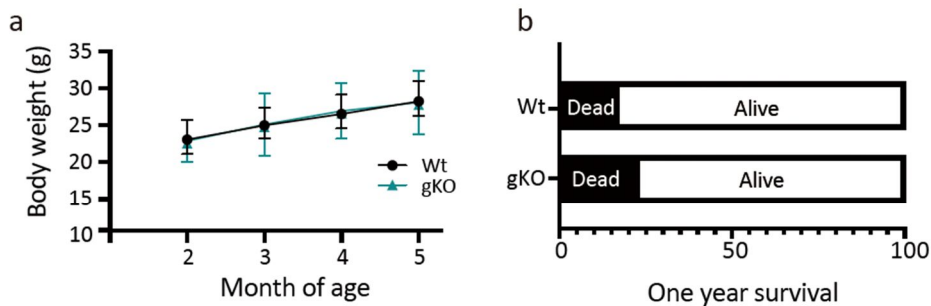


図1 Girdin グローバルノックアウトマウス (gKO) の離乳前完全致死克服
a. 2ヶ月齢以降の野生型マウス (Wt) と gKO マウス (雄) の体重推移。b. Wt と gKO の 1 年生存率。gKO は特殊給餌により、通常給餌をした Wt と同等の体重と生存率を維持した。

(3) gKO に生じた GTCSs

離乳前完全致死の克服により、gKO が完全浸透率にて GTCSs (Racine scale 5) (Ihara Y et al., 2016, PLoS ONE 11(2):e0150095) をほぼ毎日 (平均 8.5 回/日) 自然発症することが明らかになった (図 2a)。gKO の GTCSs 発症年齢は、平均で生後 23 日齢であった。GTCSs は寛解することなく生涯 (最長 2 年齢) を通じて生じた (慢性てんかん)。GTCSs の 97% が、gKO の睡眠時に生じた (睡眠てんかん)。GTCSs の頻度には、日内変動があり、暗期/明期直前の 1 時間に、それぞれ最大/最小頻度を示した。光刺激・音刺激・接触刺激による GTCSs の誘発も観察された (感覚誘発てんかん)。

(4) gKO におけるビデオ-皮質脳波 (Video-EEG) 解析

gKO の脳機能を明らかにするため Video-EEG 解析を行なった。gKO は電極留置手術や数ヶ月にわたる脳波解析の実施に耐え生存した。成獣 gKO における Video-EEG 解析の結果、2 点の脳表面電極から、不規則性の Slow spike-and-wave が昼夜を問わず 24 時間を通じて検出された (図 2b)。発作 (GTCSs) 時の脳波としては、Video 上の強直運動の開始と同時に背景脳波活動の中断と低振幅速波が出現し、次第に漸増律動の波形を示した。この発作時の脳波パターンは Video 上の GTCSs 運動発作の出現と 100% 一致した。

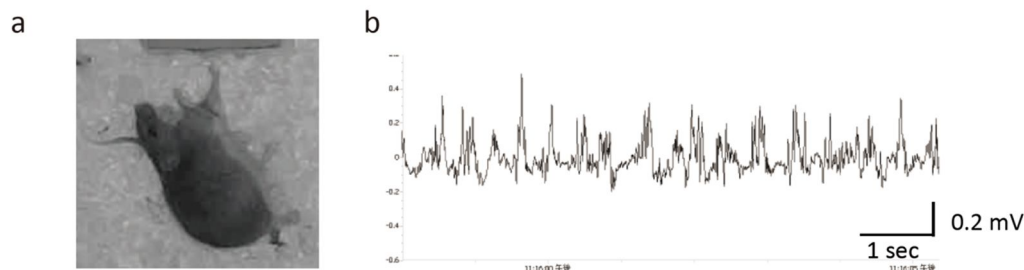


図2 Girdin グローバルノックアウトマウス (gKO) に生じた強直間代発作と発作間欠期脳波
a. GTCSs により転倒した成獣 gKO。b. gKO の発作間欠期脳波。不規則性の spike and wave が 24 時間を通じて頻発する。

(5) gKO に生じる多彩な行動様態

gKO には、GTCSs 以外にも多彩な行動異常が出現した。生後 18 日から 31 日まで、新規環境下での Wt と gKO の 10 分間の活動を記録した。Wt は日齢に関わらず 10 分の観察時間の間、覚醒を維持し大部分の時間を歩行に費やした。一方、gKO は、生後 21 日頃まで、歩行距離延長や過剰なグルーミング行動に代表される多動性を呈した。この多動性は GTCSs が発症する平均日齢 (23 日齢) と同時期に徐々に減少し、生後 30 日前後に

は、一転、歩行距離の急減を伴う低活動状態へと相転移した。低活動相では、hunched posture (四肢を体にたくしこむようにして背中を丸くした姿勢) あるいは star gazing (頭を上げて上空を凝視)の姿勢のままの無動状態が継続的に観察された。齧歯類の意識レベルを測る Tubingen-Boston Rat coma scale を一部改変したテストを行なったところ (Paris-Roldan *et al.*, Neuroimage, 2019) 無動時の gKO の眼は半閉眼であり、髭 (触毛) はほぼ無動、外的刺激 (接触刺激・音刺激) には反応し、一時的な覚醒をみせるが直ちに無動状態に戻った。立ち直り反射には異常はなく、摂食行動のような合目的行動は一時的ではあるが可能であった。以上より、生後 30 日を過ぎた gKO には、持続性の軽い意識障害が生じると考えられる (Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Boston: Butterworths; 1990)。成獣の gKO は、無理に金網の上に乗せて裏返すと短時間ぶら下がっていられるが自発的にケージ天井の金網に自ら懸垂することは全くなかったことから、精神活動遅鈍化が示唆された。上述の gKO の低活動性は、生涯を通じて観察された。

小括 1

上述の通り、gKO に生じた脳発生異常、シビアな発育不全、摂食障害、GTCSs 発症後に観察された重度の進行性の精神運動遅滞、多様な発作様態と EEG 特徴を総合すると、gKO に生じたてんかん病態は、てんかん性脳症 (EE) の一症候群であるレンノックスガストー症候群 (LGS) 類縁の病態と考えられる (Dulac, Epilepsia, 2001)。さらに、重度発達障害を伴うという観点からは、gKO の病態は発達性てんかん性脳症 (DEE) の病態に近いと考えられる (Scheffer *et al.*, Epilepsia, 2017)。

(5) gKO マウス脳の病理学的解析

gKO の脳構造異常を明らかにするために、生後 7 日、28 日、120 日齢の gKO の脳組織切片を作製し病理解析を行なった。その結果、gKO の両側海馬において、進行性の歯状回分散・アンモン角全域におよぶ錐体細胞の消失・アストログリオーシスが確認された (図 3)。これらの病理学的所見は、国際抗てんかん連名 (ILAE) が定義する (Blumcke *et al.*, Epilepsia, 2013) 古典的海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (MTLE+HS) の典型病理像であった。

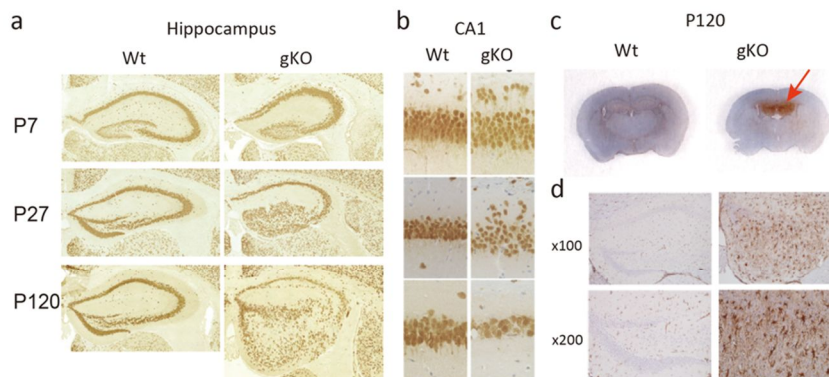


図3 Girdin グローバルノックアウトマウス (gKO) の海馬硬化像
生後7日目 (P7)、28日目 (P28)、120日目 (P120) の野生型マウス (Wt) およびgKOの脳のcoronal切片像。
a, b. NeuNの免疫染色。進行性の歯状回分散(a)とアンモン角(CA1)錐体細胞数の減少(b)が確認できる。
c, d GFAP免疫染色。弱拡大写真(c)と歯状回拡大像(d)。海馬限定した(赤矢印)活性化アストロサイトの増勢を認める。

DEE のてんかん病態にも MTLE+HS のてんかん病態にも抑制ニューロン (INs) の機能不全が関与することが示唆されている (Chatron N *et al.*, Brain 2022; Lentini C *et al.*, Cell Stem Cell 2021)。そこで、免疫組織化学法により gKO の脳における INs の分布を調べた。INs の検出には、抗 Gad65/67 抗体を用いた。その結果、生後 7 日齢の gKO の両側の大脳皮質と海馬に著しい Gad65/67 陽性抑制ニューロンの欠損が認められた (図 4 a)。中でも、大脳皮質の中隔側と海馬における欠損が顕著であった。大脳皮質および海馬の主要な INs サブタイプとして知られる PV/ SST 陽性細胞についても同様の欠損パターンを示し、この INs の欠損パターンは生後 28 日齢、生後 120 日齢でも継続的に観察された。大脳皮質および海馬 INs は、胎生期の基底核原基 (GE) に存在する前駆細胞から供給される。GE を出た INs 前駆細胞は、大脳新皮質の側方から中隔に向かって接線移動しながら大脳皮質と最終到達地点である海馬に順番に供給されるため (Danglot *et al.*, Hippocampus, 2006) 生後 7 日目に観察された gKO 脳の INs 欠損パターンは、発生期の INs の遊走障害に起因する可能性が考えられた (Shinohara R *et al.*, Nat Neurosci 15(3), 2012)。そこで、INs の遊走が活発な胎生期 (胎生 14.5 日) の脳病理切片を作製し、免疫組織化学法により INs の分布を検出したところ、大脳基底核における Gad65/67 陽性シグナルは Wt と gKO で大差がないのに対し、gKO の大脳皮質側では、予想通り INs の遊走到達地点として最も遠方である中核側や海馬で顕著な欠損が認められた (図 4 b)。

以上より、成獣 gKO に生じた大脳皮質および海馬での INs の欠損は、発生期の INs の遊走障害に起因している可能性が示唆された。

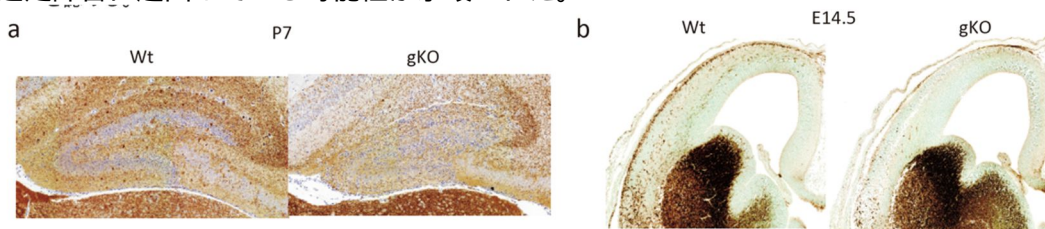


図4 Girdin グローバルノックアウトマウス (gKO) における抑制ニューロン (INs) 欠損
a, b. 野生型マウス (Wt) およびgKOにおけるGad65/67の免疫染色像。生後7日目 (P7) の海馬(a)と胎生14.5日 (E14.5) の基底核原基および大脳新皮質(b)。P7のgKOの海馬には、Gad65/67陽性の細胞体がほとんど確認されない(a)。E14.5のgKOでは、基底核原基のGad65/67シグナルは保たれるものの、大脳新皮質を遊走中のGad65/67陽性INsの特に中隔側での欠損が著しい。

(6) コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析

胎生期の INs 遊走障害が gKO に生じてんかん病態の責任を担うかどうかを明らかにするために、大脳皮質および海馬に分布する INs の主要なサブタイプである (PV/SST-INs) の前駆細胞のリネージのみで Girdin を欠損させた conditional KO マウス (Nkx2-1-cKO) を作製した。Nkx2-1-cKO は、僅かな筋力低下を認めるものの、gKO のような重度の発育不全や精神運動遅滞はなく、特殊給餌も必要としなかった。しかしながら、Nkx2-1-cKO にも gKO を比べると発症時期は遅い (平均生後 60.2 日) が、高浸透率(83%)にて GTSCs が生じた。発作頻度は gKO と比較して低頻度 (0.68 回/日) であった。cKO の両側海馬においても MTLE の病理学的特徴である INs 欠損とアストログリオシスが確認された。

小括 2

以上より、Nkx2-1 リネージ INs における Girdin 欠損が MTLE の病理所見をとまなう難治てんかん誘発の十分条件であることが示唆された。GTCSs 発症日齢、GTCSs 頻度、病理所見はいずれも gKO よりマイルドであったことから、Nkx2-1 リネージ以外のリネージにおける Girdin 欠損が GTCSs の病態の重症度を修飾した可能性が考えられる。

(7) マウス胚性線維芽細胞 (MEF) を用いた培養下での細胞遊走解析

Girdin 欠損がどのように INs の遊走障害を引き起こしたのかを明らかにするために、胎生期の Wt および gKO から単離したマウス胎仔線維芽細胞 (Mouse embryonic fibroblast, MEF) を用いてタイムラプス解析 (IncuCyte Zoom, Essen Bioscience) により細胞遊走速度を検討した。Wt-MEF と gKO-MEF の間で有意な遊走速度の差を捉えることはできなかった。Girdin は、INs に特異的な跳躍運動と呼ばれる遊走の仕組みにおいて特に重要な働きをする可能性があると考え、今後は、MEF ではなく、INs を標的に in vivo でのタイムラプスイメージングを行う予定である。

(8) gKO に生じたてんかん以外の表現型

5ヶ月齢を超えた gKO には、胃・小腸・膀胱・子宮などで、拡張/延長が高頻度に認められた。小腸での腸管神経節の欠落は認められず、線維化 (マッソン・トリクロム染色陽性) をともなう Visceral myopathy 様の病理学的所見が得られた。

総括

本研究では、Girdin/ccdc88a 遺伝子を欠損させる細胞リネージを調節することで、早期発症型の発達性てんかん性脳症と成人発症型の海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんを模した2つの難治てんかんモデル動物を見出した。さらに、Girdin 機能欠損は、海馬の主要抑制ニューロンの前駆細胞の遊走障害を引き起こし、それが MTLE 病理所見を伴う難治てんかんの病態形成の責任を担うことを明らかにした。今後は、INs 遊走機序における Girdin の役割、Girdin 機能欠損がてんかん病態及ぼす影響を明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ohgami Nobutaka, Iizuka Akira, Hirai Hirokazu, Yajima Ichiro, Iida Machiko, Shimada Atsuyoshi, Tsuzuki Toyonori, Jijiwa Mayumi, Asai Naoya, Takahashi Masahide, Kato Masashi	4. 巻 296
2. 論文標題 Loss-of-function mutation of c-Ret causes cerebellar hypoplasia in mice with Hirschsprung disease and Down's syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100389 ~ 100389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100389	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iida Machiko, Tazaki Akira, Yajima Ichiro, Ohgami Nobutaka, Taguchi Nobuhiko, Goto Yuji, Kumasaka Mayuko Y., Pr?vost Blondel Armelle, Kono Michihiro, Akiyama Masashi, Takahashi Masahide, Kato Masashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/accel.13273	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kawamoto Y, Kondo H, Hasegawa M, Kurimoto C, Ishii Y, Kato C, Botei T, Shinya M, Murate T, Ueno Y, Kawabe M, Goto Y, Yamamoto R, Iida M, Yajima I, Ohgami N, Kato M, Takeda K.	4. 巻 163
2. 論文標題 Inhibition of mast cell degranulation by melanin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 178-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.02.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iida M, Tazaki A, Deng Y, Chen W, Yajima I, Kondo-Ida L, Hashimoto K, Ohgami N, Kato M.	4. 巻 235
2. 論文標題 A unique system that can sensitively assess the risk of chemical leukoderma by using murine tail skin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 713-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2019.06.185.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Deng Y, Ohgami N, Iida M, Tazaki A, Intoh A, Kondo-Ida L, Lu R, Tsuzuki T, Yokoyama S, Kato M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Histological analysis of the skin of Abca1-deleted mice: A potential model for dry skin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 549-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3621.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeda K, Kawamoto Y, Nagasaki Y, Okuno Y, Goto Y, Iida M, Yajima I, Ohgami N, Kato M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Peptides Containing the MXXCW Motif Inhibit Oncogenic RET Kinase Activity With a Novel Mechanism of Action	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 336-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Machiko Iida, Motoki Tanaka, Yuka Mizutani, Kaichi Yoshizaki, Yoshihito Tokita, Naoya Asai, Masahide Takahashi, Masato Asai
2. 発表標題 Temporal pathological analyses of Girdin/ccdc88a KO mice in which MTLE develops.
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masato Asai, Machiko Iida, Motoki Tanaka, Yuka Mizutani, Kaichi Yoshizaki, Tsuyoshi Takagi, Tokita, Naoya Asai, Masahide Takahashi
2. 発表標題 全般性強直間代てんかん発作マウスモデルと全自動動画てんかん解析システムの結合
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iida M, Tanaka M, Mizutani Y, Yoshizaki K, Tokita Y, Asai N, Takahashi M, Asai M.
2. 発表標題 Girdin/ccsc88a K0マウスに発症したてんかん発作
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Machiko Iida, Motoki Tanaka, Naoya Asai, Masahide Takahashi, Masato Asai
2. 発表標題 アクチン結合蛋白Girdin K0マウスのでんかんと抑制ニューロンの移動障害
3. 学会等名 第44回日本神経科学学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/index.html
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	浅井 真人 (Asai Masato) (70543536)	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害モデル研究部・部長 (83902)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	田中 基樹 (Tanaka Motoki) (90584673)	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・障害モデル研究部・研究員 (83902)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関