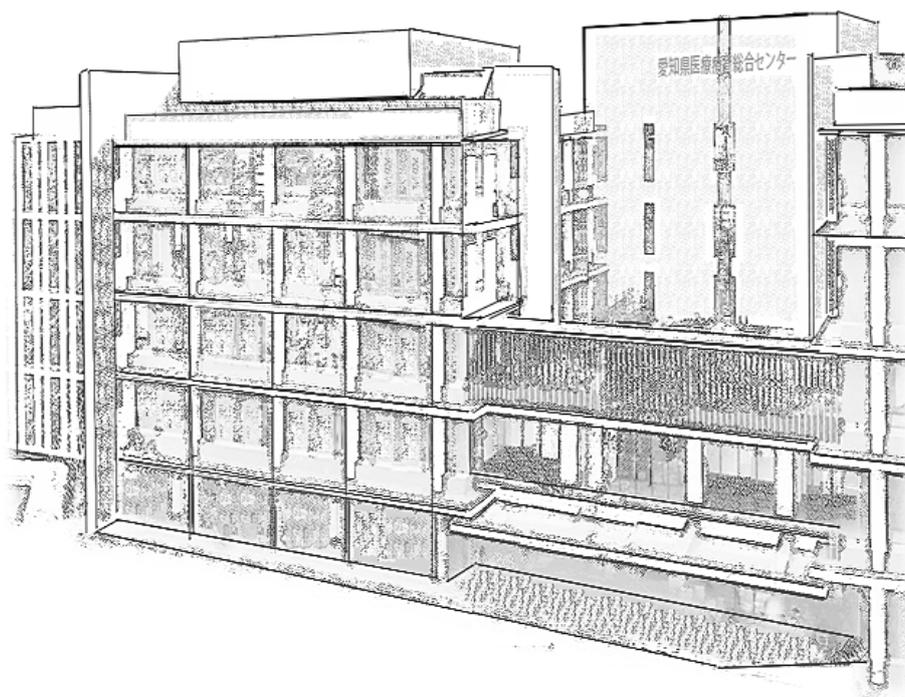


令和3年度 発達障害研究所公開セミナー
発達障害研究の多面的アプローチ

抄録集



令和3年度 発達障害研究所公開セミナー

発達障害研究の多面的アプローチ

プログラム

日時： 12月10日（金曜日） 午後1時10分～5時05分

会場： ウェブ開催

13:10 開会挨拶 （所長： 中山 敦雄）

13:15 武内俊樹（慶應義塾大学医学部小児科）

「ベッドサイドを起点とした網羅的アプローチによる

新生児・小児神経疾患研究の展開」

司会： 倉橋浩樹（藤田医科大学総合医科学研究所）

14:30 休憩

14:45 廣瀬伸一（福岡大学医学部総合医学研究センター）

「分子病態に基づくてんかんの根治を目指して

-福岡大学小児科での20年-

司会： 倉橋宏和（愛知医科大学小児科）

16:00 休憩

16:15 浜田奈々子（発達障害研究所分子病態研究部）

「大脳皮質形成異常を基盤とする

てんかん責任遺伝子の病態形成機構の解明」

司会： 森 大輔（名古屋大学脳とこころの研究センター）

17:00 閉会挨拶 （副所長： 永田 浩一）

ベッドサイドを起点とした網羅的アプローチによる新生児・ 小児疾患研究の展開

武内俊樹（慶應義塾大学医学部 小児科 専任講師）

新生児・小児領域における脳障害は、非常に多岐にわたる疾患で起こりうるため、その病態の解明と治療法の開発に向けては、多面的かつ網羅的なアプローチが重要である。小児科領域で診断のつかない、いわゆる未診断疾患とされてきたものの多くは神経疾患が占めている。コンピューター処理能力の飛躍的向上により、様々な網羅的解析手法が進歩し、希少遺伝性疾患の診断が、客観的なデータに基づいて体系的に行われるようになった。その結果、少数の症例であっても表現型と遺伝学的データを緻密に積み上げることによってビッグデータサイエンスが展開し、新しい学問的知見が生み出されるようになった。一方、周産期・新生児期の医療においては、新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法が標準的治療として行われ、疾患の分子遺伝学的病態に根差した核酸医薬品や遺伝子治療などが実際にベッドサイドで使われるようになってきている。最近では、欧米を中心に、新生児集中治療室に入室する重症新生児に対する迅速な遺伝子診断が行われるようになってきている。臨床医の立場から、日々のベッドサイドで得た疑問を、診断、治療そして病態解明の観点から、その時代で利用可能な最新の手法を駆使していかに解決し、ベッドサイドに還元するかについて論じたい。

略歴：

- 2002年 慶應義塾大学医学部卒業、同小児科研修医。
- 2004年 米国ハーバード大学およびコーネル大学関連病院にて小児科、小児神経科、新生児神経科のレジデント、クリニカルフェロー
- 2010年 慶應義塾大学医学部小児科助教
- 2014年 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター助教
- 2017年 慶應義塾大学医学部小児科専任講師

米國小児科専門医、米國小児神経科専門医、日本小児科学会専門医、日本小児神経学会専門医、日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医
博士(医学)

分子病態に基づくてんかんの根治を目指して
-福岡大学小児科での 20 年-

廣瀬 伸一 (福岡大学医学部総合医学研究センター 教授)

てんかんの分子病態のほとんどが不明であったため、抗てんかん薬の開発は、専ら電気刺激や薬剤によるけいれん誘発モデルに頼らざるを得なかった。このため、新薬が出て、未だてんかんの 30%は難治である。近年てんかんでの遺伝子異常が次第に明らかとなってきたので、てんかんの真の病態解析も望めるようになった。実際に自ら作出したアセチルコリン受容体遺伝子改変てんかんモデルラットを使い、その分子病態の一端を明らかに出来た。その分子病態を矯正したところ、てんかんの発症も予防できる可能性を見出した。このため、難治のてんかんの発達性てんかん脳症の分子病態を矯正する根治薬開発を目指した。対象として、Na⁺チャネル Na_v1.1 の遺伝子 *SCN1A* のヘテロ変異による、ドラベ症候群を選んだ。ドラベ症候群の患者から iPS 細胞を樹立して、患者脳で起こっている病態を再現することに世界で初めて成功した。抑制性神経機能の不全がその分子病態であった。そこでまず、iPS 細胞分化誘導法を改善するとともに、抑制性神経機能をハイスループットで評価する方法を確立した。更にコンピューターシミュレーションにより、Na_v1.1 の立体構造と化合物の結合を正確に予想できるようにした。これらを組み合わせ、病態を矯正し得る治療薬候補化合物のスクリーニング法を構築した。これにより約 1,300 万種類の化合物の中から 2 種のシーズを見出し、創薬の道を拓いた。

略歴：

1980	福岡大学 医学部卒業
1980-1984	福岡大学病院小児科
1984-1988	福岡大学医学部第二生化学研究生
1988	医学博士取得
1988-1992	米国ケースウエスタンリザーヴ大学リサーチアソシエイト
1992-1994	福岡大学病院小児科助手
1994-1996	福岡大学病院小児科講師
1996-2005	福岡大学医学部小児科助教授
2006-2021	福岡大学医学部小児科主任教授
2021-	福岡大学医学部総合医学研究センター 教授

日本小児科学会専門医・指導医、日本てんかん専門医・指導医、日本小児科学会代議員、日本小児神経学会評議員、日本てんかん学会評議員・理事、日本先天代謝異常学会・評議員、前国際小児科学会執行理事、元日本小児科学会理事、元日本小児神経学会理事・監事

大脳皮質形成異常を基盤とするてんかん原因遺伝子の病態形成機構の解明

浜田奈々子

(愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 分子病態研究部 研究員)

脳発生過程においては、神経細胞の産生、移動、配置、軸索伸展、樹状突起形成、シナプス形成が精緻に制御されたプログラムによって進行し、機能的脳に形づくられる。遺伝子変異や外的環境によりこれらの過程のいずれかに障害が起こると、知的障害や自閉性障害、てんかん等、様々な神経疾患が惹起されることが強く示唆されている。我々は子宮内で発生過程にあるマウス胎仔脳に極めて簡便に、しかも高効率に遺伝子導入することのできる子宮内電気穿孔法を軸に研究を展開している。この方法により大脳皮質神経細胞の産生、移動、分化、成熟の全ての過程において、その表現型を観察することが可能である。我々は、この系を用いて発生・発達段階の各ステージにおける表現型解析を行うための検査バッテリーを構築し、自治医大小児科、名古屋大精神科、名古屋市立大小児科、第二青い鳥学園等の機関と連携して発達障害関連遺伝子の機能解析を進めている。本演題ではこうした取り組みの例として、大田原症候群（難治性てんかん）の原因遺伝子 **STXBP1** と、当中央病院、昭和大学のウエスト症候群患者から新規に同定した遺伝子 **Phactr1** の大脳皮質形成における機能と遺伝子変異がもたらす病態形成メカニズムの解明に向けた研究を紹介する。また、最近の新しい取り組みとして、従来法と比べ極めて簡便に遺伝子改変動物を作成できる手法、**iGONAD** 法を用いて作成した小頭症・セッケル症候群モデルマウスの病態解析の一部を紹介する。

略歴：

- 2002.3 岐阜大学大学院農学研究科修士課程修了
- 2002.4 長岡香料株式会社
- 2004.4 (財) 岐阜県研究開発財団岐阜県国際バイオ研究所・研究嘱託員
- 2013.3 岐阜県国際バイオ研究所、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科博士課程修了、博士号（薬科学）取得
- 2013.4 日本学術振興会特別研究員 RPD（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所）
- 2016.4 日本学術振興会特別研究員 PD（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所）
- 2019.4 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・リサーチレジデント
- 2019.12 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・研究員

事務局

〒480-0392

春日井市神屋町713-8

愛知県医療療育総合センター

発達障害研究所（研究企画調整科）

TEL 0568-88-0811 (内7572)

FAX 0568-88-0829

<http://www.inst-hsc.jp>