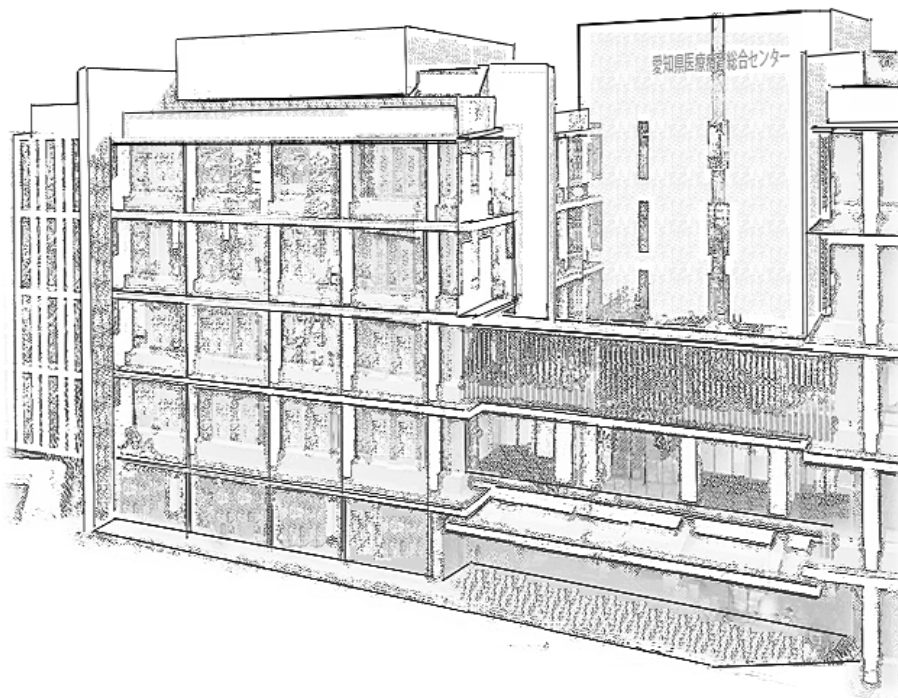


令和6年度 発達障害研究所公開セミナー

グリアが鍵を握る精神神経疾患病態

抄録集



令和6年度 発達障害研究所公開セミナー
グリアが鍵を握る精神神経疾患病態

プログラム

日 時： 2024年12月20日（金曜日）13時00分～16時45分
会 場： ウィンクあいち 1303 特別会議室

13:00 開会の挨拶

中山 敦雄（発達障害研究所長）

13:05 講演1：小児の神経発達と髄鞘化

演者：山田桂太郎（中央病院・小児神経科）

座長：坂元一真（発達障害研究所・障害システム研究部）

13:35 講演2：小児脳白質障害が惹起する知的・発達障害の細胞病態

演者：榎戸靖（発達障害研究所・細胞病態研究部）

座長：林 深（発達障害研究所・遺伝子医療研究部）

14:20 休憩（20分）

14:40 講演3：病態関連アストロサイトによる神経興奮性制御メカニズム

演者：繁富英治（山梨大学・GLIAセンター）

座長：浅井真人（発達障害研究所・障害モデル研究部）

15:40 講演4：グリアの整理機能と病態における変化

演者：和氣弘明（名古屋大学・分子細胞学／生理学研究所）

座長：永田浩一（発達障害研究所・分子病態研究部）

16:40 閉会挨拶

永田 浩一（発達障害研究所副所長）

< Note >

【講演 1】小児の神経発達と髄鞘化

山田 桂太郎

愛知県医療療育総合センター中央病院 小児神経科

発達の遅れがある児の原因検索に血液・尿・髄液検査(一般、ホルモン、代謝、染色体)、頭部画像検査を行う。しかし、明確な所見がない限りは診断につながる機会は少なく、路頭に迷うことは少なくない。

頭部画像検査は CT と MRI が主たる方法がある。CT 検査は出血や石灰化の評価には有用であるが、脳の詳細構造の評価には不向きである。MRI では、脳の詳細構造を評価できるだけでなく、成熟度を評価することが出来る。その成熟指標の一つに大脳白質の髄鞘化がある。Pelizaeus-Merzbacher 病や Allan-Herndon-Dudley 症候群は髄鞘化遅延(障害)を示すよく知られた疾患であるが、実際に遭遇することは稀である。言い換えれば、髄鞘化遅延(障害)の所見があっても、その所見から診断に繋がる機会は少なく、非特異的な所見と解釈せざるを得なかった。

最近、発達遅滞の原因検索で髄鞘化遅延を認めた発達遅滞児に全エクソーム解析を施行したところ、OMIM に登録のない遺伝子多型に遭遇した。私は病的意義のある所見なのか判断できなかった。当センター発達障害研究所の細胞病態研究部門常浦研究員、中山所長の研究により、病態が明らかにされた(Tsuneura Y et al. Human Mutation. 2023)。

非特異的としてきた白質髄鞘化遅延(障害)の所見は新たな脳の形成/機能異常の機序解明につながる可能性がある。本講演では小児頭部 MRI での髄鞘化の評価方法と、当院で診療した発達遅滞児の髄鞘化遅延(障害)の所見があることの臨床的意義の再考を報告する。

略歴：

- 2001 年 三重大学医学部医学科 卒業
- 2001 年 岐阜大学医学部附属病院 小児科研修医
- 2002 年 岐阜大学大学医学系研究科 入学
- 2002 年 岐阜県立病院 小児循環器科研修医
- 2003 年 新城市民病院 小児科医員
- 2003 年 大垣市民病院 小児科医員
- 2005 年 岐阜県総合医療センター 新生児科医員
- 2007 年 岐阜大学大学医学系研究科 卒業
- 2007 年 岐阜県厚生連久美愛厚生病院 小児科医員
- 2007 年 高山赤十字病院 小児科医員
- 2008 年 大阪府立母子保健総合医療センター 小児神経科レジデント
- 2010 年 現職

【講演2】小児脳白質障害が惹起する知的・発達障害の細胞病態

榎戸 靖

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 細胞病態研究部

近年、精神発達遅滞や自閉症を発症する知的・発達障害に小児・発達期の脳白質障害が関与するとの報告が相次いでなされ、大きな関心を集めている。しかし、これらの多くは疾患発症と OL 障害との直接の因果関係を示すに止まり、その具体的メカニズムは依然明らかでない。これまで我々は、当センター附属病院患者をはじめとする知的・発達障害の疾患モデルマウスを用い、それらのオリゴデンドロサイトの細胞病態解析を行ってきた。小児・発達期のオリゴデンドロサイトが活発に行う「膜小胞輸送を介した細胞内脂質代謝」は、跳躍伝導を可能とする軸索ミエリン（髄鞘）化の律速因子として脳発達を制御する一方、その異常は様々な精神・神経疾患の病因とされる。今回、小児・発達期の脳白質障害を主徴とするライソゾーム病ならびに RAB11A 変異型知的障害に注目し、それらのオリゴデンドロサイトの病態解析から得られた結果を紹介する。脳グリア細胞の中で、とりわけユニークな形態と機能を併せ持つオリゴデンドロサイトの分化・ミエリン形成過程において、膜小胞輸送が果たす生理的役割とそれらの破綻がもたらす知的・発達障害の新たな治療法開発の可能性について考えたい。

略歴：

1989年 大阪大学理学部生物学科卒業

1994年 大阪大学大学院理学研究科生物化学専攻後期課程修了

1994年 大阪大学蛋白質研究所 助手

1997年 日本学術振興会-英国王立協会 特定国派遣研究員

1997年 ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム 長期フェロー
英国 セント・アンドリュース大学 生物医科学部

2002年 国立精神・神経センター 神経研究所 室長

2005年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授

2011年 愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 室長 現在に至る

【講演3】病態関連アストロサイトによる神経興奮性制御メカニズム

繁富 英治

山梨大学大学院・山梨 GLIA センター（薬理学講座）

脳の炎症や損傷時、グリア細胞の一種であるアストロサイトは、遺伝子発現と形態を劇的に変化させ、反応性アストロサイトに転じる。反応性アストロサイトは、 Ca^{2+} シグナルの異常を伴い、脳病態を増悪させると考えられている。神経興奮、炎症や損傷に応じて放出される ATP を受け取る受容体の一つである P2Y1 受容体は、反応性アストロサイトの Ca^{2+} シグナルの異常化に関与する分子の一つである。てんかん、アルツハイマー病、脳卒中など、様々な神経疾患で出現する反応性アストロサイトにおいて、P2Y1 受容体は共通して強く発現することから、P2Y1 受容体は、これらの脳疾患におけるアストロサイトの共通的な機能的特徴の一つと考えられる。そこで、脳疾患病態におけるアストロサイトの P2Y1 受容体発現上昇の機能的意義とその下流の分子メカニズムを明らかにするため、アストロサイトに P2Y1 受容体を特異的に過剰発現させたマウスを作出した。このマウスでは、神経過興奮の表現型が見られ、その原因として IGFBP2 という分泌性タンパク質の発現上昇を介した神経興奮性の増強を見出した。P2Y1 受容体-IGFBP2 シグナリングは、てんかんモデル及び脳卒中モデルの反応性アストロサイトにおいても増強しており、神経過興奮を伴う病態に密接に寄与する可能性が示された。これらの結果は、反応性アストロサイトにおける P2Y1 受容体-IGFBP2 シグナリングが、脳疾患の病態形成に関わる新たなメカニズムであることを示している。

略歴：

2005 年 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科修了 医学博士

2005 年 日本学術振興会特別研究員 PD（東京慈恵会医科大学・神経生理学研究室）

2007 年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校生理学部門（Dr. Baljit S. Khakh Lab）
Postdoctoral Scholar

2010 年 同上 Assistant Researcher

2012 年 山梨大学大学院医学工学総合研究部・薬理学講座 特任助教

2017 年 山梨大学大学院医学域・薬理学講座 助教

2021 年 山梨大学大学院医学域・山梨 GLIA センター 准教授

2024 年 同上 教授

【講演4】グリアの整理機能と病態における変化

和氣弘明

名古屋大学 大学院医学系研究科 分子細胞学／生理学研究所 多細胞回路動態研究部門／神戸大学 次世代光散乱イメージングセンター

学習・記憶・情動などの高次脳機能は複数の脳領域における個々の神経細胞が時空間的に整然とした活動を奏で、叙述的な神経細胞集団活動（＝神経回路活動）を創出することで効率的に発現する。私たちはこれまで、生体イメージングを用いて、高次脳機能に必要とされる神経・グリア細胞の構造・機能を可視化し研究を行ってきた。その中で例えば、グリア細胞のシナプス・血液脳関門に対する生理的・病的制御機構について明らかにし、これらの神経回路活動に対する寄与を抽出してきた。ここでは近年明らかにしたミクログリアの抑制性シナプスに対する作用に加え、アルツハイマー型認知症などにおけるそれらの変化をご紹介します、議論したい。さらに、このような神経・グリア回路活動を再生するために新しくホログラフィック顕微鏡構築し、研究を進めている。今回はこのような光技術を用いた最新の知見についても議論したい。

略歴：

2001年 名古屋市立大学医学部医学科卒業

2007年 名古屋市立大学大学院医学研究科修了（博士(医学)）取得

2007年 生理学研究所 CREST 研究員

2009年 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow

2012年 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 助教

2013年 さきがけ研究員(兼任)

2014年 自然科学研究機構 生理学研究所 准教授

2016年 神戸大学大学院医学研究科 システム生理学分野 教授

2019年 名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授

神戸大学 先端融合研究環 特命教授（兼任・クロスアポイント）

2021年 名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授

自然科学研究機構 生理学研究所 多細胞回路動態研究部門 教授
（兼任・クロスアポイント）

神戸大学 先端融合研究環 特命教授（兼任・クロスアポイント）

2022年 名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授

自然科学研究機構 生理学研究所 多細胞回路動態研究部門 教授
（兼任・クロスアポイント）

神戸大学 次世代光散乱イメージングセンター 特命教授

（兼任・クロスアポイント）

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>