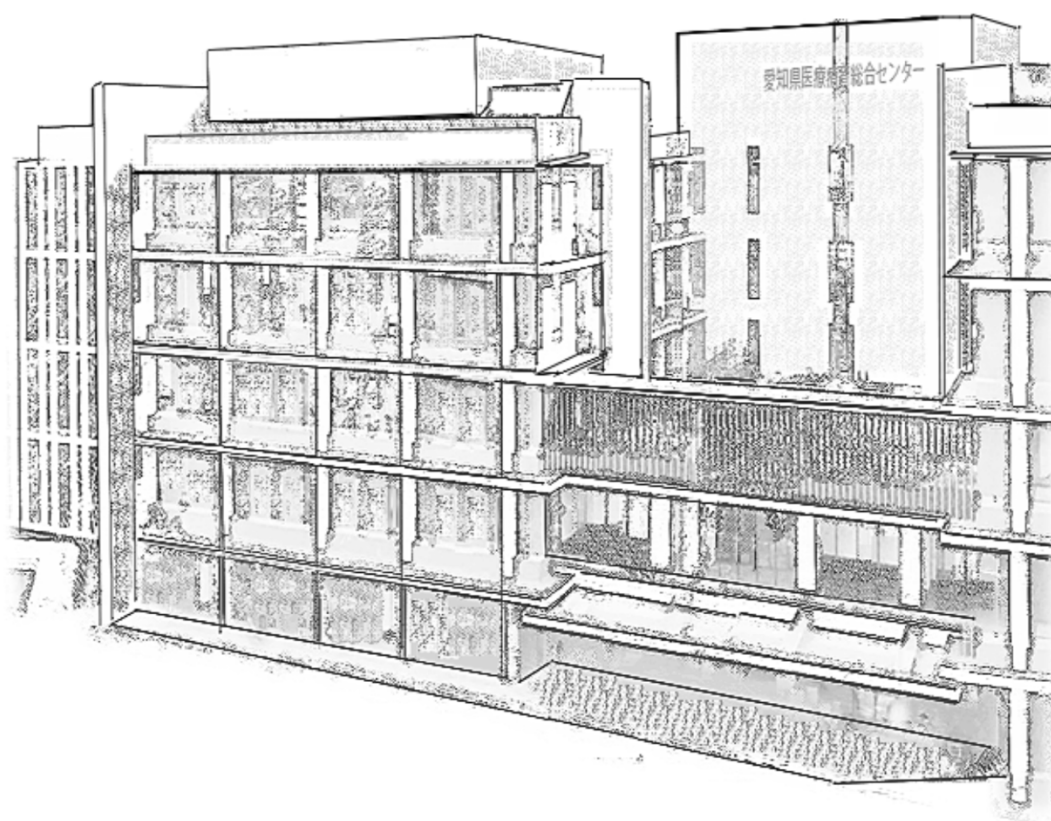


令和 7 年度 愛知県医療療育総合センター

発達障害研究所公開セミナー

てんかんをめぐる個体の正常と異常

抄録集



2026 年 1 月 23 日

令和 7 年度 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

プログラム

「てんかんをめぐる個体の正常と異常」

日時：2026 年 1 月 23 日（金） 13:00 ～ 16:45

会場：愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 5F 会議室

- 13:00 開会挨拶（所長 永田浩一）
- 13:05 講演 1 浅井真人（発達障害研究所障害モデル研究部 部長）
「てんかん原因遺伝子ガーディンの同定」
（座長：神経情報研究部 部長 坂元一真）
- 13:45 講演 2 岡田正康（新潟大学脳研究所脳神経疾患先端治療研究部 特任准教授）
「リン酸化 Proteomics に基づく神経成長マーカー抗体の開発と中枢神経疾患応用」
（座長：遺伝子医療研究部 部長 林深）
- 14:35 休憩
- 14:45 講演 3 廣瀬謙造（東京大学大学院医学系研究科細胞分子薬理学 教授）
「ハイブリッド型蛍光プローブによる分子可視化技術の進展と神経科学への応用」
（座長：細胞病態研究部 部長 増田章男）
- 15:45 講演 4 曾我部正博（金沢工業大学人間情報システム研究所 教授）
「メカノバイオロジーから観た生理と病理の新しい世界」
（座長：障害モデル研究部 部長 浅井真人）
- 16:45 閉会挨拶（副所長 増田章男）

講演1 てんかん原因遺伝子ガーディンの同定

浅井真人（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）

15 年間に及ぶてんかん研究は癌研究から偶然生まれた。Girdin(ガーディン)は 2005 年名古屋大腫瘍病理学高橋雅英教授により同定された癌転移に関わるタンパク質である。2008 年 Girdin ノックアウトマウス (gKO) が作製されたがホモ接合型は全個体が離乳前に死亡した。2009 年浅井の高橋教室着任。2010 年頃から内科医としての本能から gKO 致死問題に取り組み死因を餓死と推定。2012 年柔らかい餌で最初の gKO 個体成獣化に成功。2014 年英国 Woods 教授から高橋教授にヒト GIRDIN 機能喪失てんかん患者同定の知らせがあり共同研究を担当、ヒトマウスの比較成果を報告 (Nahorski, Asai, *Brain* 2016)。2017 年浅井現職着任、飯田真智子博士と飼育法を改良し 8 割以上の gKO 個体の成獣化と長期飼育(>2 年)に成功。成獣 gKO の自然発症、完全浸透率、かつ最重症のてんかん表現型の責任が Nkx2-1 リニエージにあると発表(Iida, Asai, *Epilepsia* 2024)。現在ではてんかんのエネルギー論のほか、海馬硬化形成過程での c-Fos 陽性領域の解剖学的遷移とヒト年齢依存的てんかん性脳症の関連を調べている。

ヒト GIRDIN の機能喪失患者でのてんかん

重複血族家系から 3 人の患児が同定された。患児全員の出生時の身長体重は正常だったが、小頭症と筋緊張低下を示した。全員が十分な呼吸と摂食が確立するまで 2-4 週間入院、出生後 1 ヶ月以内に痙攣発作をおこし、1 年以内に脳波にヒプスアリズムを伴う West 症候群に移行した。全員に重度認知機能障害と運動遅滞が見られた。発作は 3 才までに全般性強直間代発作(GTCS)に移行、腫れた頬、狭い額を伴う特徴的顔貌と、MRI 上脳梁菲薄化と小脳容積減少を示した。視神経萎縮もあったことから 1991 年フィンランドの小児科医が報告した発達性てんかん性脳症の 1 つ Progressive encephalopathy with oedema, hypsarrhythmia and optic atrophy (PEHO)に似た症候群と診断された。ゲノム DNA 解析で 3 人全員からホモ接合型の GIRDIN 遺伝子フレームシフト変異(c.2313delT)が見つかった。その後サウジアラビア(2019)、エジプト (2023)、ルーマニア(2024)で同様の症例が報告された。

マウス Girdin ノックアウトマウスでのてんかん

離乳前完全致死の gKO を離乳食と寒天餌で成獣化し長期生存を達成したところ、最重症てんかん表現型である GTCS が現れた。GTCS 時には速波律動、発作間欠期には不規則な 2~2.5Hz の棘徐波がほぼ常時現れ、棘徐波頻度は 183 回/h、個体の生涯 GTCS 数は計 5,000 回に及んだ。生直後から分離もある海馬アンモン角の錐体細胞は徐々に脱落して菲薄化し(海馬硬化)、歯状回では顆粒細胞層の分散が進行した。Nestin リニエージ限定ノックアウト(Nestin-cKO)の成獣 MRI T2 強調画像では帯状回や海馬に浮腫の中心があった。Parvalbumin (PV)陽性神経は成獣の帯状回と海馬で欠乏し、欠乏起源は胎生 14.5 日にあった。Nkx2-1 リニエージ限定ノックアウトでも GTCS が再現されたことから細胞遊走を助ける Girdin の機能喪失により内側基底核原基由来の抑制神経前駆細胞が海馬原基に到達できず PV 陽性神経欠乏でてんかんが発症したと結論づけた。

略歴

1995：名古屋大学医学部卒業 M.D.名古屋第一赤十字病院で糖尿病内分泌内科医

2004：名古屋大学大学院医学系研究科 Ph.D.

2004-2008：ボストン小児病院（ハーバード大）ポスドク

2009-2017：腫瘍病理学での実験病理学と学生・大学院生指導

2017：発達障害研究所 障害モデル（旧：周生期学部）研究部部長

講演2 リン酸化 Proteomics に基づく神経成長マーカー抗体の開発と中枢神経疾患応用

岡田正康 (新潟大学脳研究所脳神経疾患先端治療研究部 特任准教授)

哺乳類の脳では、発生段階に限らず、成体においても神経新生や軸索再編成が起こり、神経回路が動的に変化し得ることが知られている。特に歯状回における成体ニューロン新生や、損傷後に誘導される軸索伸長・シナプス再構築は、成体脳が潜在的な可塑性を保持している代表的な現象である。この可塑性の基盤には、軸索先端で外界情報を統合し、**軸索成長方向を決定する成長円錐の機能**が重要な役割を果たす。この成長円錐機能の実態を明らかにするため、我々は、生後1日目のラット脳から成長円錐画分を単離し、リン酸化プロテオミクス解析を行った。その結果、最も顕著に濃縮されていたリン酸化タンパク質がGAP-43であったことから、主要リン酸化部位 (pS96, pS142, pT172) を同定した。さらに *in silico* 解析を基に上流キナーゼとしてJNKを特定した。これらのリン酸化GAP-43は、マウス胎仔脳や末梢神経損傷後の再生軸索でもプロテオミクス解析で検出され、作製したリン酸化検出抗体が成長・再生軸索の可視化に有用であることを示した (*iScience* 2018)。

こうした知見を踏まえ、**対象組織のリン酸化プロテオーム解析によってリン酸化の有無・部位を同定し、得られた情報をもとに生化学・組織学的手法で検証するアプローチ**を拡張し、霊長類におけるリン酸化GAP-43の解析に着手した。霊長類モデルとして、コモンマarmoセット出生1日目の脳を用いたリン酸化プロテオミクス解析により、主要なリン酸化部位 (pS151, pT181 等) を同定した。さらに培養細胞へのヒトGAP-43強制発現系により上流キナーゼを特定した。ヒトiPS細胞由来神経においてもリン酸化GAP-43が成長円錐に局在し、ヒト神経の発生段階でも活性化されることを示した (*Mol Brain*. 2021, *Neurochem. Res.* 2022)。

現在、ヒトiPS細胞由来脳オルガノイドの解析を進めるとともに、薬剤耐性難治性てんかんである内側頭葉てんかんの主要病態である海馬硬化症手術標本をリン酸化プロテオミクス解析し、その知見のもとリン酸化GAP-43検出抗体を用いた**てんかん原性変化の可視化**を試みている。本講演では、これらの成果に加え、リン酸化GAP-43を標的とした治療応用の可能性についても議論したい。

GAP-43 と中枢神経疾患について

GAP-43は、海馬歯状回における長期増強に伴い上昇するリン酸化タンパク質として同定され、成長円錐のマーカー分子として神経成長/再生研究で解析されてきた分子である。海馬硬化症では、mossy fiberの異常発芽に関連して、歯状回上顆粒細胞層においてGAP-43発現が増加することが報告されている (*Brain*. 2000)。また膠芽腫では、GAP-43を含むtumor microtubuleが腫瘍ネットワーク形成、浸潤、治療抵抗性に寄与することが示され (*Nature*. 2015)、脳腫瘍研究の領域でも注目されている。本発達障害研究所からもGAP-43変異が神経発達障害や骨格異常を引き起こす可能性が指摘されており、発見から40年以上を経た現在も、その本質的な機能は完全には解明されていない。

略歴

2006：富山医科薬科大学医学部医学科卒

2006-2012：新潟大学医歯学総合病院を中心に前期、後期研修 (日本脳神経外科専門医)

2012-2016：新潟大学大学院医歯学総合研究科修了, PhD (医学)

2016-2017：新潟大学超域学術院特別研究員 (医学部生化学第二 (五十嵐道弘教授) 所属)

2017-2024：新潟大学脳神経外科教室で間脳下垂体腫瘍の臨床と神経成長の基礎研究を行う

2025-：新潟大学脳研究所脳神経疾患先端治療研究部 特任准教授

講演3 ハイブリッド型蛍光プローブによる分子可視化技術の進展と神経科学への応用

廣瀬謙造（東京大学大学院医学系研究科細胞分子薬理学 教授）

生きた細胞でタンパク質の局在変化やシグナル分子の放出を実時間で可視化することは、細胞生物学・神経科学の理解に不可欠である。GFP はタンパク質の可視化やシグナル検出プローブとして広く用いられてきたが、分子サイズや光安定性、pH 感受性などの制約から、生細胞における微細・高速の現象解析には限界がある。そこで我々は、タンパク質と小分子蛍光色素を組み合わせるハイブリッド型蛍光プローブという化学的アプローチに基づき、GFP では困難な可視化技術の開発を進めてきた。

このアプローチには二つの方向がある。第一は シグナル分子を可視化するためのセンサー開発（HyFlnD）である。タンパク質変異体と色素の最適組み合わせを網羅的に探索する HyFlnD により、グルタミン酸プローブである EOS/eEOS を開発し、単一シナプスのグルタミン酸放出をミリ秒・ミクロン分解能で可視化することに成功した。これにより短期可塑性やスピルオーバーといった興奮性伝達の微細ダイナミクスの解析が可能となった。また抑制性伝達を検出する GABA センサーも開発され、興奮性と抑制性入力の状態を生細胞で直接観察できるようになった。加えて ATPOS により、細胞外 ATP の急峻な増加が「ATP 波」として生きたマウス皮質を数 mm 伝播する様子をリアルタイムに捉えることができた。ATP 波は CSD（皮質拡張性抑制）や虚血に伴って生じ、脳表動脈の収縮波と一致した動態を示した。

第二はタンパク質そのものを可視化する化学タグ DeQODE（DeQuenching of Organic Dye Emission）である。DeQODE タグは GFP のように遺伝子的に融合できるが、タグ単体では光らず、小分子蛍光色素が結合したときにのみ蛍光が生じる turn-on 型である。色素はタグと可逆的に結合・解離するため、ブリーチングした色素は新しい未ブリーチ色素と自動的に置換される。これにより蛍光が枯渇せず、従来不可能であった生細胞での長時間超解像イメージングを実現する技術となった。

このように、HyFlnD と DeQuODE は、いずれも“タンパク質 × 小分子蛍光色素”という共通の化学戦略に基づき、従来法では捉えられなかった生命分子ダイナミクスを生きた状態で可視化するための新たな技術群へと発展している。本講演では、EOS、GABA センサー、ATPOS、DeQuODE を例に、その可能性と展開を述べる。

略歴

1992 年 東京大学医学部医学科 卒業
1996 年 東京大学大学院医学系研究科 博士課程修了（医学博士）
1996 年 日本学術振興会 特別研究員
1997 年 科学技術振興事業団（JST）博士研究員
1997 年 東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学 助手、1999 年 講師、2002 年 助教授
2005 年 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学 教授
2008 年 東京大学大学院医学系研究科 神経生物学 教授
2018 年 東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学 教授

講演4 メカノバイオロジーから見た生理と病理の新しい世界

曾我部正博（金沢工業大学人間情報システム研究所 教授）

重力を始め骨格筋/平滑筋の動きや血液/体液の流れに起因する様々な力が生命を支えている。過小な力刺激は筋萎縮や骨粗鬆症を、逆に高血圧のような過大な力刺激は心不全や動脈硬化を招来する。近年このような“力刺激”の役割と仕組みの解明を目指す“メカノバイオロジー”という新しい学問領域が急速に展開している。力刺激が生体応答を引き起こす背後には、細胞の変形（応力）を感知する仕掛けが存在し、それを“細胞力覚”と呼ぶ。

細胞力覚の主役は応力を感知する分子（メカノセンサー）であり、膜張力で開口する機械受容チャネル、自身の弛緩でコフィリン依存的に切断するアクチン線維、基質-細胞膜や細胞間を連結する接着分子などがある。力刺激による細胞の変形に応じてこれらの分子が活性化/不活性化され、その下流で多様なシグナル分子が動くことで様々な細胞応答が惹起する。更には核、小胞体、ミトコンドリアなどのオルガネラ間の機械的接触状態も変化して細胞応答に寄与するが、その詳細は今後の課題である。

体を構成する大半の細胞は細胞内外からの力刺激に応じる（受動的）細胞力覚を有している。ところが、細胞は基質や隣接細胞などの接触する微小環境に力学的に働きかけて（押す、引く）、その機械的性質（硬さなど）や微小形態を感知するという驚くべき“能動力覚”も有している。これらの細胞力覚は、細胞の増殖/分化/運動/分泌や遺伝子発現の調節を介して、細胞や組織/臓器の恒常性維持や発生/再生の調節のみならず、がんの発症や転移にも深く関わることが分かってきた。

本講演では、細胞力覚の分子細胞機構を概観したのち、重力感知との関連を考察する。さらに、最近注目されている細胞集団（組織、器官）のメカノバイオロジーとして創傷治癒、射乳を取り上げる。そこでは機械刺激で細胞から放出される ATP が細胞外 2nd メッセンジャーとして働き、周辺細胞の ATP 受容体の活性化を通して細胞集団の行動を調節することが特徴的である。

略歴

1973 年 大阪大学基礎工学部生物工学科卒
1975 年 大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程中退、大阪大学人間科学部（心理系）助手
1985 年 名古屋大学医学部生理学第 2 講座 講師、1987 年 助教授
1992 年 名古屋大学医学部生理学第 2 講座 教授
1999 年 名古屋大学大学院医学系研究科細胞生物物理学講座 教授（組織替えによる）
2013 年 名古屋大学 名誉教授
2013 年 名古屋大学大学院医学系研究科メカノバイオロジー・ラボ 特任教授
2022 年 金沢工業大学人間情報システム研究所 教授

この間、生理学研究所細胞代謝部門教授（併任 2003-2009）、シンガポール国立大学理学部/メカノバイオロジー研究所教授（兼任/客員 2010-2017）、科学技術振興機構（JST）ICORP/SORST「細胞力覚プロジェクト」総括（2000-2010）、日本医療研究開発機構（AMED）CREST/PRIME「メカノバイオロジー」総括（2015-2024）、宇宙航空研究開発機構（JAXA）「きぼう」利用課題「Cell Gravisensing」代表研究者（2019-現在）などを歴任。

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>