

# 母子保健学 (発達医科学)

- 学部 (医学部)
- 大学院 (医学系研究科)
- 健康総合科学科
- 国際保健学専攻
- 母子保健学教室
- 国際生物医科学講座
- Maternal and Child Health
- 発達医科学分野
- Developmental Medical Sciences

# 産科の問題

- 母の高年齢化とリスク  
妊娠・分娩の増加
- 生殖補助医療
  - 医学的問題: 母子の健康への影響
  - 倫理的問題: 代理母、遺伝病など
- 母体の低栄養  
妊婦のダイエットが原因で胎児が将来、成人病に。
- 産科医療の崩壊
  - 激務と医療訴訟リスク
    - さんざん働いても、結果が悪ければ刑事被告人。
  - 勤務医が辞める。なり手が少ない。
  - 分娩取扱い病院の激減

# 小児科の問題

- 虐待の増加
- 事故が多い。
  - 家庭・社会・遊具・自動車など
- 脳性麻痺・重症心身障害児の増加
- 発達障害の問題
  - 自閉症、注意欠陥・多動性障害 (AD/HD) など
- 小児科医療の崩壊
  - 夜間小児救急の増加
  - 勤務医が辞める。なり手が少ない。
  - 病院小児科の医療報酬が低い。  
仕事はきついのに収支は赤字

# 医学部(大学)

## 母子保健学

- 産科(母)・小児科(子)の医療・保健
- 実践・政策に重点
- 講義
  - 人間発達学
  - 微生物・医動物学
  - 母子疾病論
  - 免疫学
  - 母子保健学
  - 学校保健学
  - 国際保健学
- 実習
  - 保健学実験・検査法

# 医学系研究科(大学院)

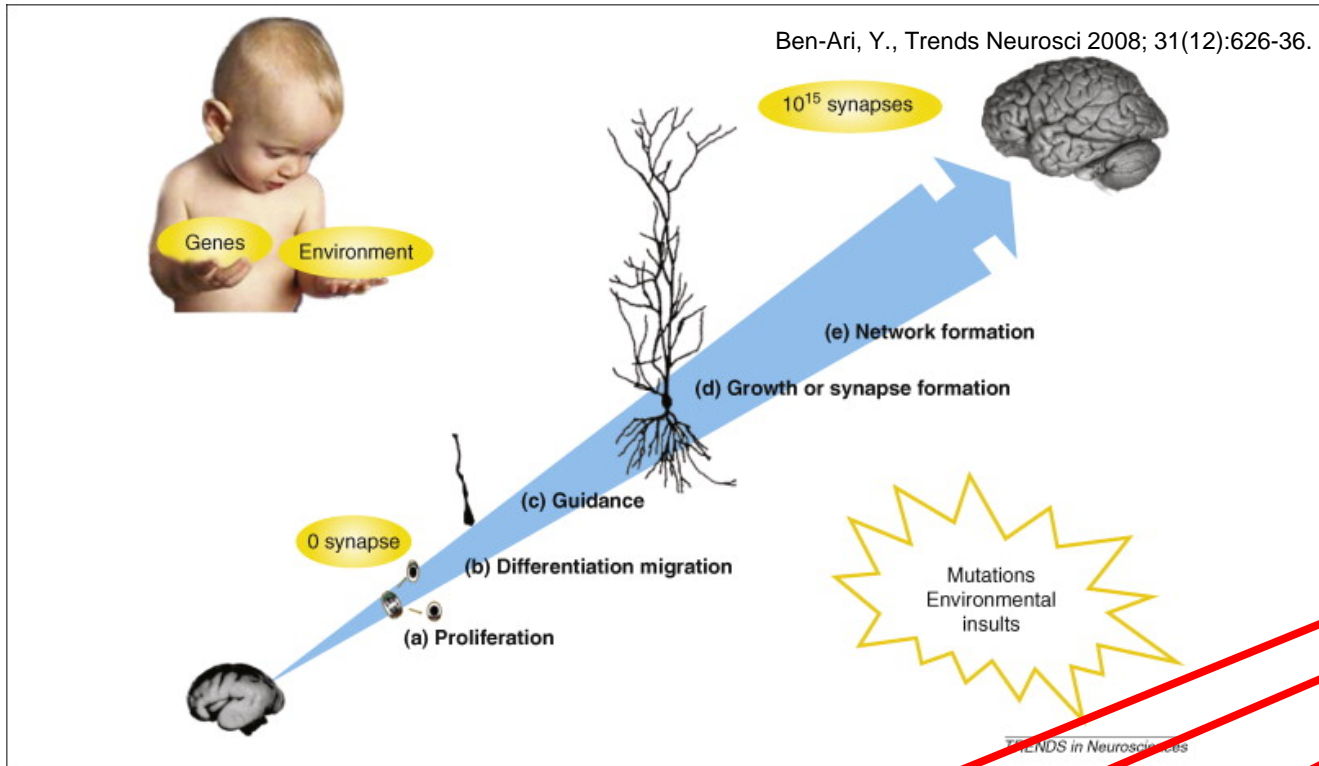
## 発達医科学

- 小児(胎児→乳幼児→学童・思春期→)の発達
  - 正常発達のしくみ
  - 発達障害の原因
- 学問・研究に重点

# 教室の研究

- 発達神経科学
  - Disease-oriented
  - ヒト小児の発達障害の病態解明と治療法開発
  - 医学・保健学における発達障害の重要性
- 小児のウイルス感染症
  - 下痢症ウイルス(ノロウイルス、ロタウイルスなど)
  - 母子感染するウイルス(HIV、サイトメガロ、風疹)
  - 国際感染症(インフルエンザ、ヘルペス)

# 脳形成・発達とその障害のメカニズムを探求します



## 小児の神経症状

1. 痙攣 (てんかん)
2. 精神発達遅滞
3. 運動発達遅滞
4. 言葉の遅れ
5. 意識障害
6. 歩行の異常
7. 麻痺
8. 不随意運動

大脳皮質形成

神経細胞遊走

(胎生2-5月)

(胎生5月 - 生後)

発症の時期	内因（染色体・遺伝子）	外因（環境）
出生前	神経細胞移動障害、結節性硬化症、先天異常	子宮内感染症（風疹、サイトメガロウイルス、HIV）
周生期	ペルオキシソーム病	低酸素・虚血性脳症、脳室周囲白質軟化
出生後	脊髄性筋萎縮症、Rett症候群	急性脳症（インフルエンザ、O-157）

# 結節性硬化症

顔面血管線維腫(皮膚の良性腫瘍)

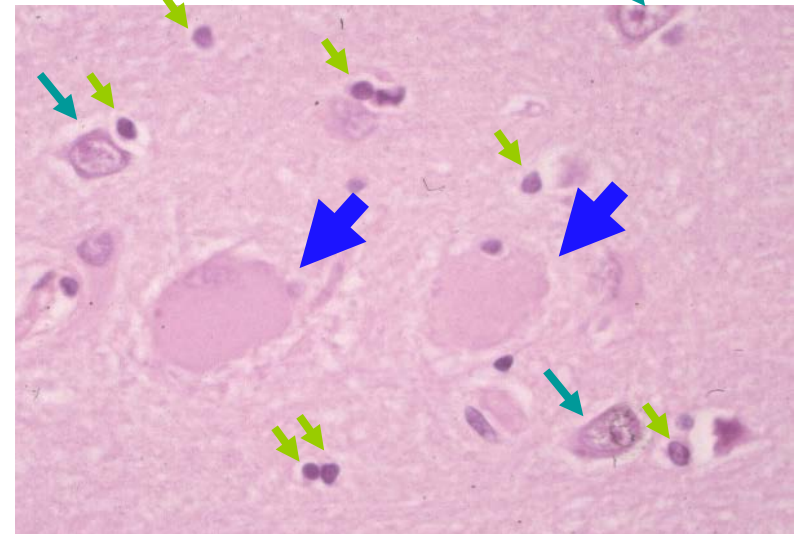
- 頻度:1万人に1人
- 症状
  - 知的障害・・・しばしば自閉症
  - てんかん
  - 顔面血管線維腫
- 原因
  - 常染色体優性遺伝疾患
  - 原因遺伝子(2つ)
    - *TSC1* (Hamartin)
    - *TSC2* (Tuberin)
- 病理
  - 形成異常(先天性)
  - 良性腫瘍(後天性)
    - さまざまな臓器に生じる

## 異常巨大細胞

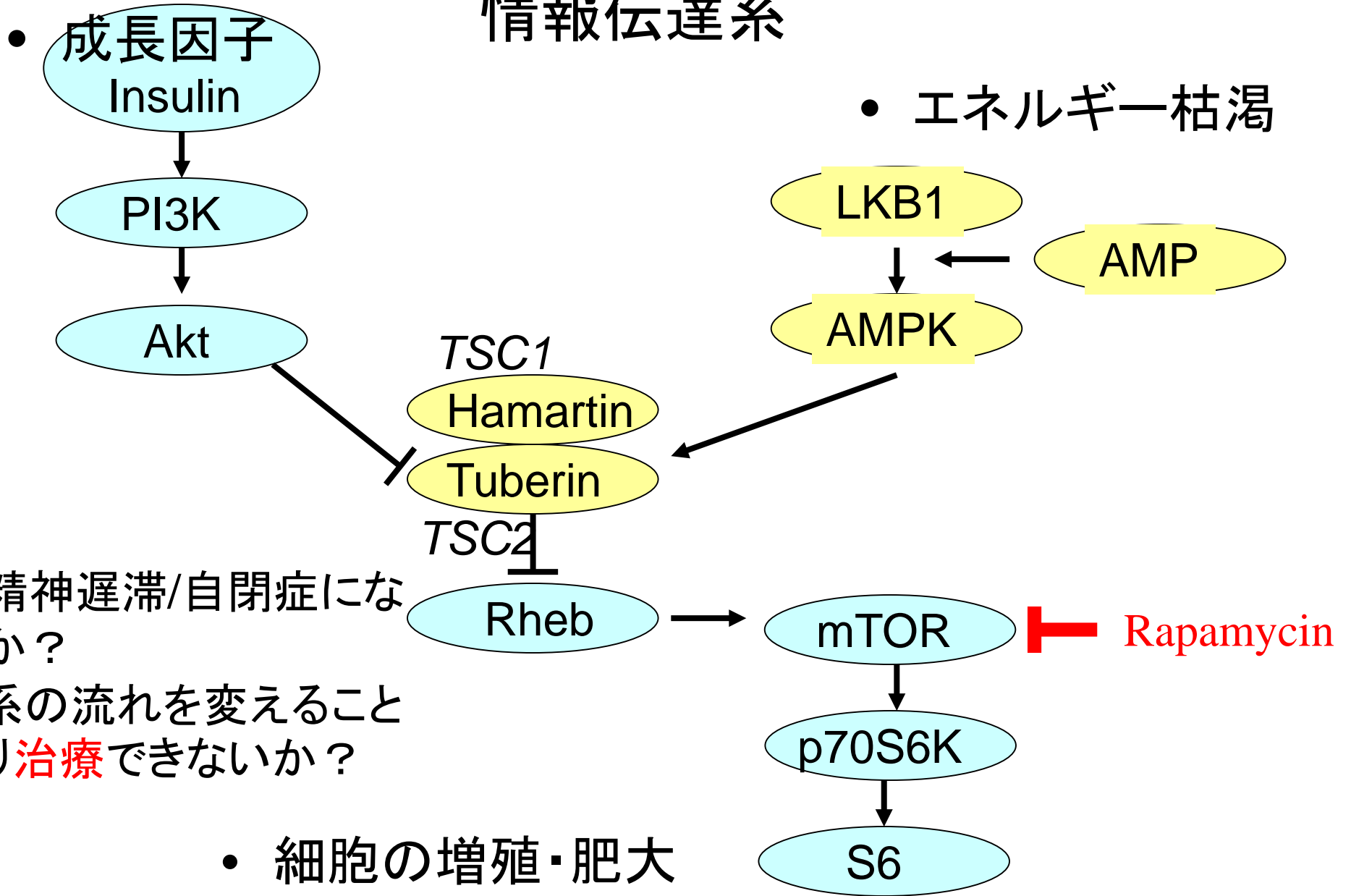
- ① 大きさの異常
  - 正常神経細胞・グリア細胞の十～千倍も大きい。
- ② 細胞分化の異常
  - 神経細胞とグリア細胞の性質が混在
  - 未熟な神経幹細胞の性質が残存



皮質結節(大脳形成異常)



# インスリン/ Akt/ Hamartin-Tuberin/ mTOR 情報伝達系



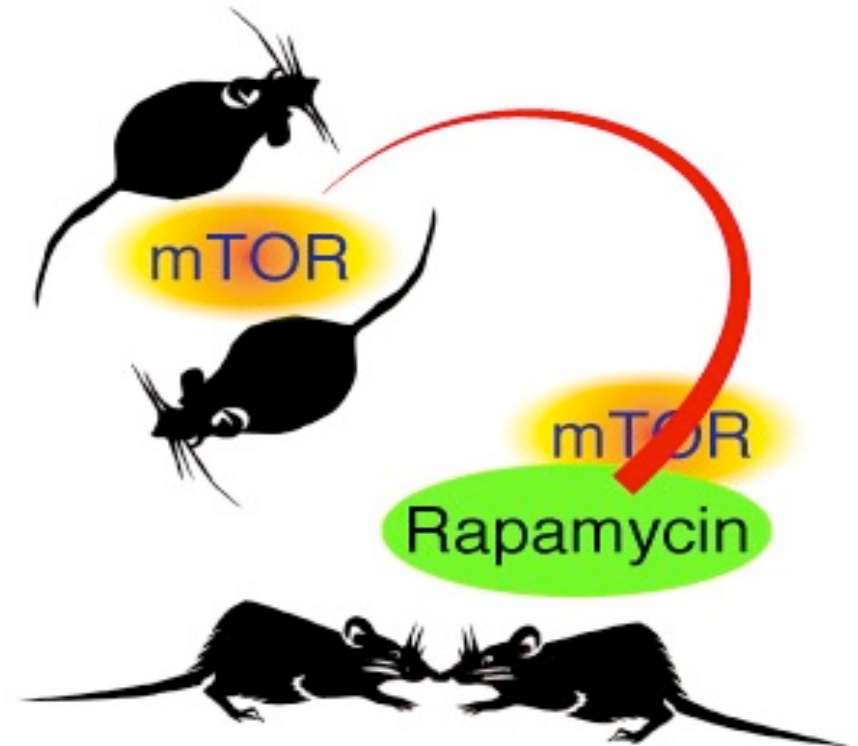


# • 脳の発達障害の研究

## 自閉症の新規薬物治療の開発

結節性硬化症（自閉症をともしやすい疾患）のモデル動物が示す社会性相互作用障害（=つきあいが悪い）の治療にmTOR阻害薬が有効であることを発見しました。

- 大学院生、佐藤敦志さんの研究
- Nature Communications 誌 (2012年12月刊行)で発表



# 発達障害・難治性てんかんの原因遺伝子の ノックアウトマウス作製による分子機能解析

## Rett 症候群

- 進行性神経発達障害
- 生後6カ月～1歳半頃より言語・  
運動の退行と発達遅滞
- もみ手様の常同運動
- てんかん発作



## West 症候群

- 乳児期発症の難治性てんかん
- 精神運動発達の停止

West 症候群と  
MECP2 の変異のない Rett 症候群で

**CDKL5 遺伝子**

の変異が報告

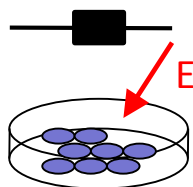
**研究データ**

# ノックアウトマウス作製

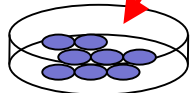
現在ノックアウトマウスを解析中です  
(チームメンバー募集中!)



*Cdk15* floxed targeting vector

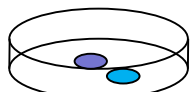


Electroporation



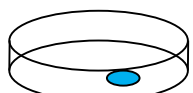
ES cells

Selective culture



Homologous recombinant

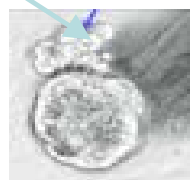
Southern blot



ES cell (+/-)

Microinjection

ES cells



Morula

ES cells



Aggregation

Blastocyst



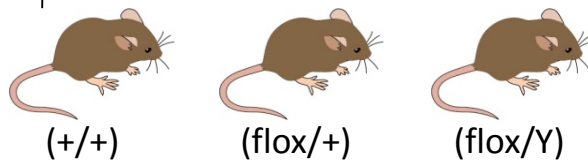
Transfer into pseudo-pregnant foster mother



Mating chimera mouse with C57BL/6 mouse



Chimera

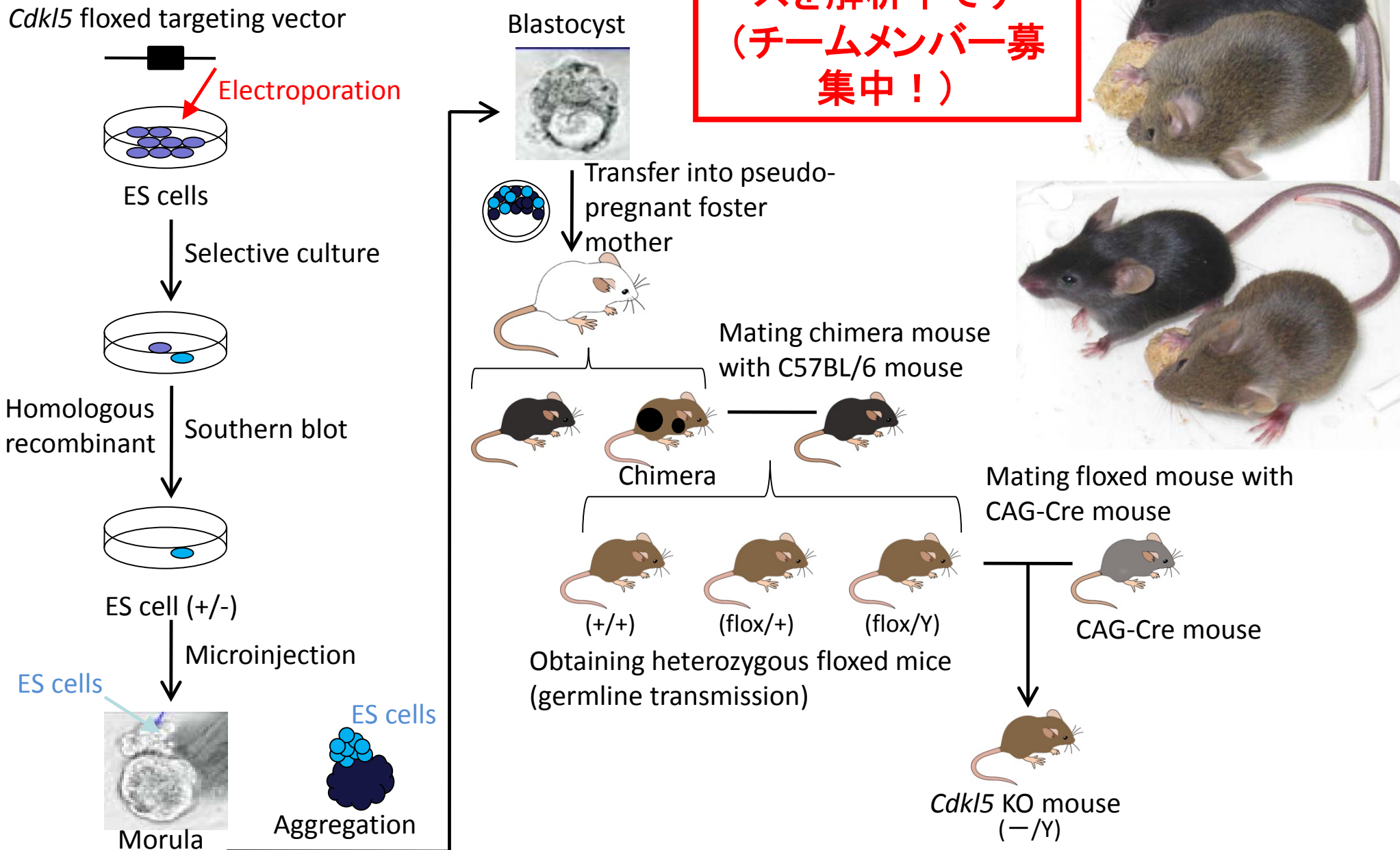


Obtaining heterozygous floxed mice (germline transmission)

Mating floxed mouse with CAG-Cre mouse



*Cdk15* KO mouse (-/γ)

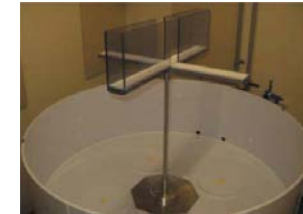
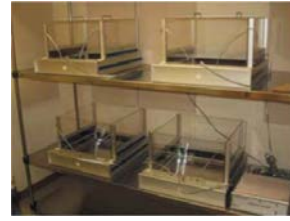
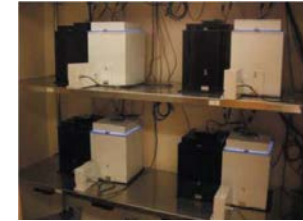


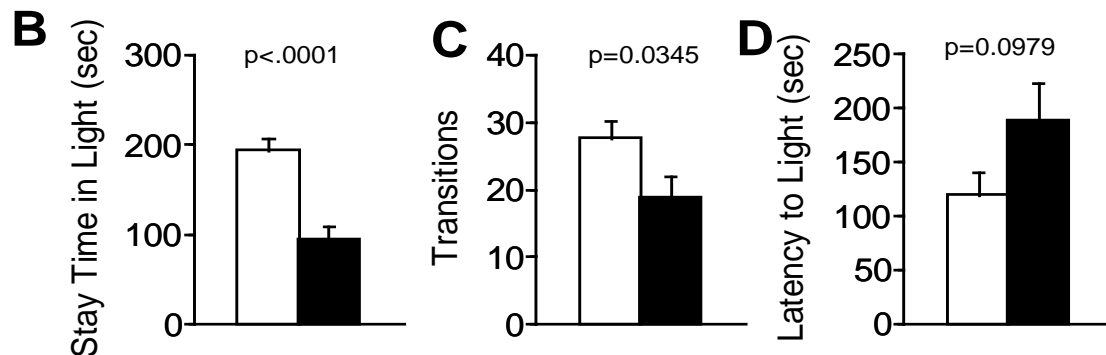
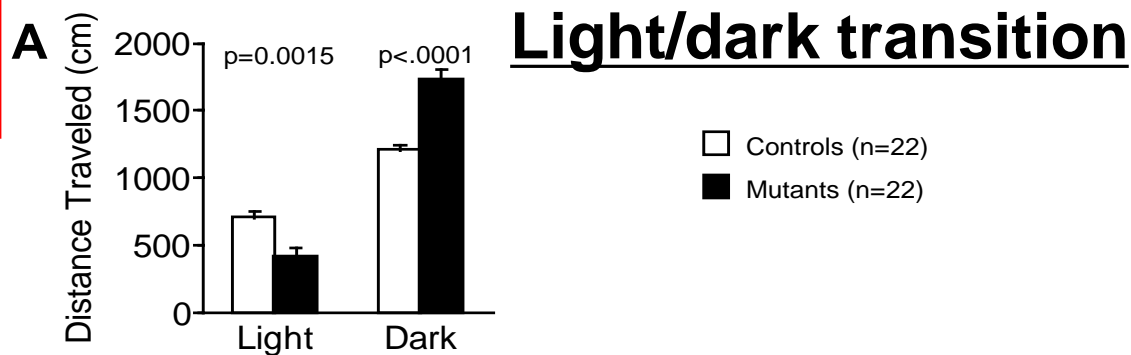
験

自然科学研究機構 生理学研究所 行動・代謝分子解析センター、行動様式解析室  
宮川剛教授、高雄啓三准教授との共同研究

Test : Measurement

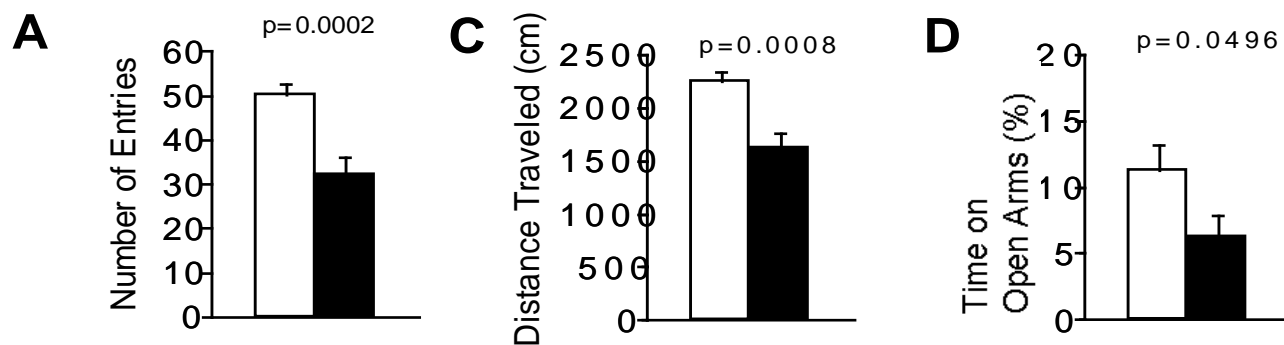
- 1) General health/neurological screen: 体重、直腸温、髭や毛皮、各種反射
- 2) Light/dark transition : 不安様行動
- 3) Open Field : 運動量、不安様行動
- 4) Elevated plus maze : 不安様行動
- 5) Rota-rod & Hot plate test : 協調運動、痛覚感受性
- 6) Social interaction (novel environment) : 社会的行動
- 7) Social interaction (Crawley) : 社会的行動
- 8) Porsolt Forced Swim : うつモデル
- 9) Acoustic startle response & prepulse inhibition : 運動-感覚ゲーティング、聴覚・驚愕反応
- 10) Gait analysis : 歩行解析
- 11) Tail suspension : うつモデル
- 12) Fear conditioning : 文脈記憶
- 13) Passive avoidance : 文脈記憶
- 14) 24-hr home cage monitoring : 24時間の活動性、サーカディアンリズム
- 15) Barnes maze : 参照記憶、固執傾向
- 16) T-maze : 作業記憶





*Cdk15* KOマウスは顕著に明所を嫌い、暗所に留まる → 不安様行動の亢進

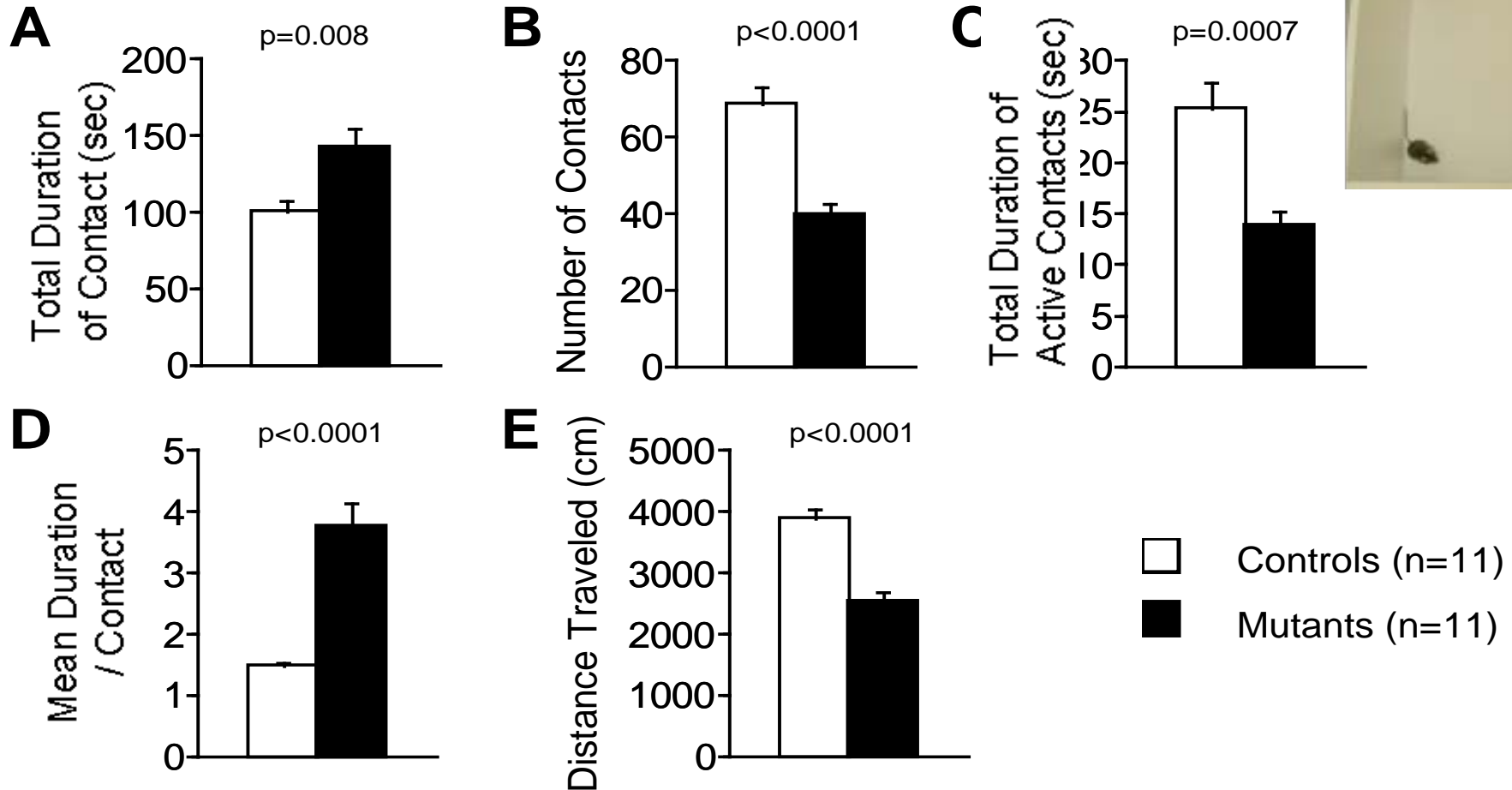
### Elevated plus maze (高架式十字迷路法)



*Cdk15* KOマウスは、顕著にopen arm滞在時間が短く、closed arm滞在時間が長い → 不安様行動の亢進



## Social interaction (novel environment)



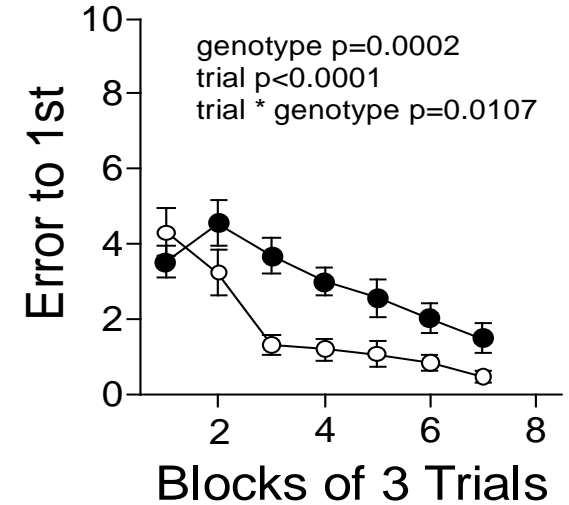
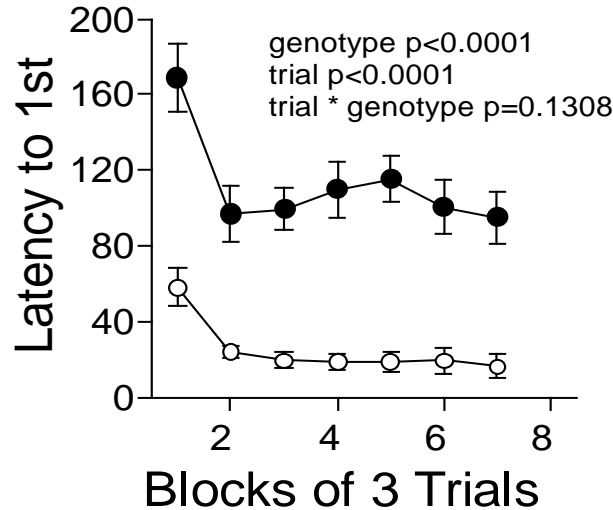
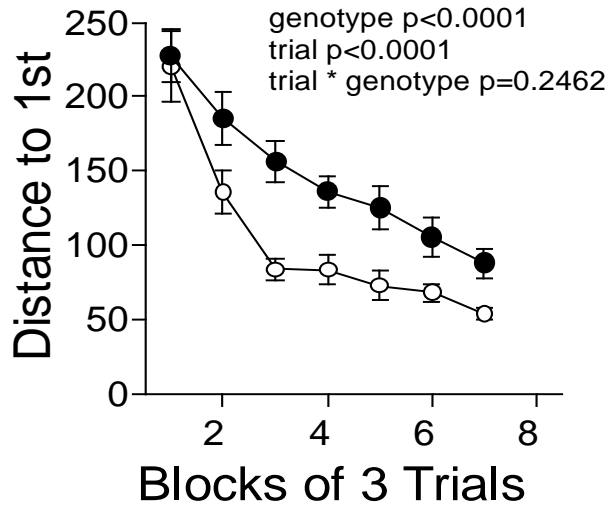
*Cdk15* KOマウスは、新規マウスと長くコンタクトする  
→ 人見知り「マウス見知り」し難い

# 研究データ

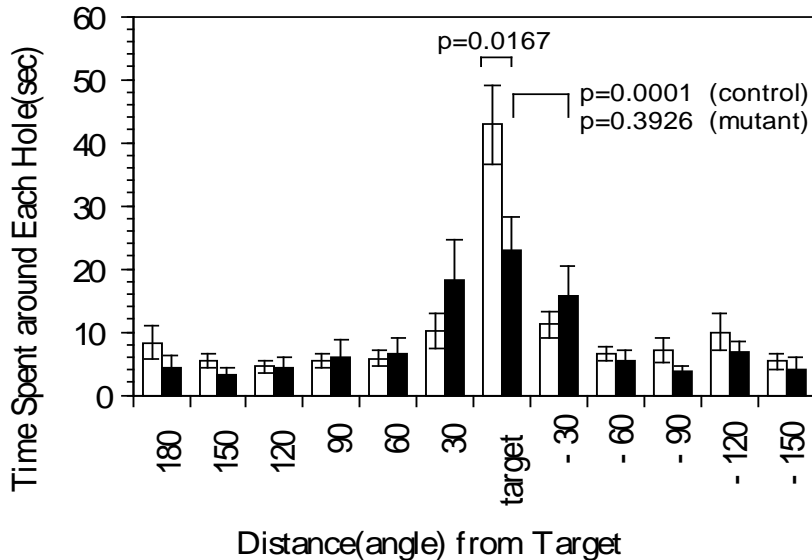
## Barnes Maze

□ Controls (n=22)  
 ■ Mutants (n=22)

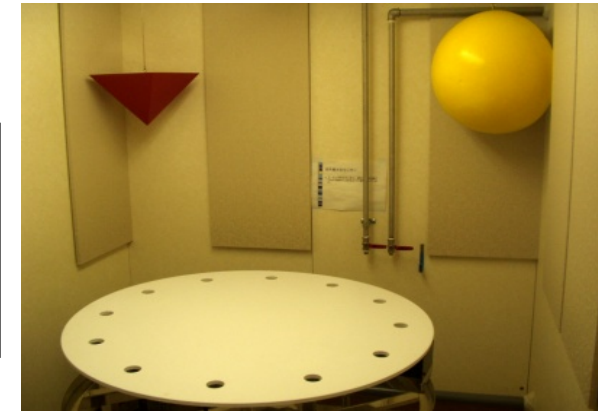
Training (blocks of 3 trials)



Probe test 3 (1 - 180 sec)  
 (30 days retention)



Cdk15 KO マウスでは  
 長期記憶が障害され  
 ている



(奥田耕助)

ヒトの脳皮質は、進化の生  
んだ最高傑作です

発達障害は、現代における最  
も重要な、未解決の医学的問  
題の一つです

大脳のMRI画像



二重皮質症候群の大  
脳



真理の追究

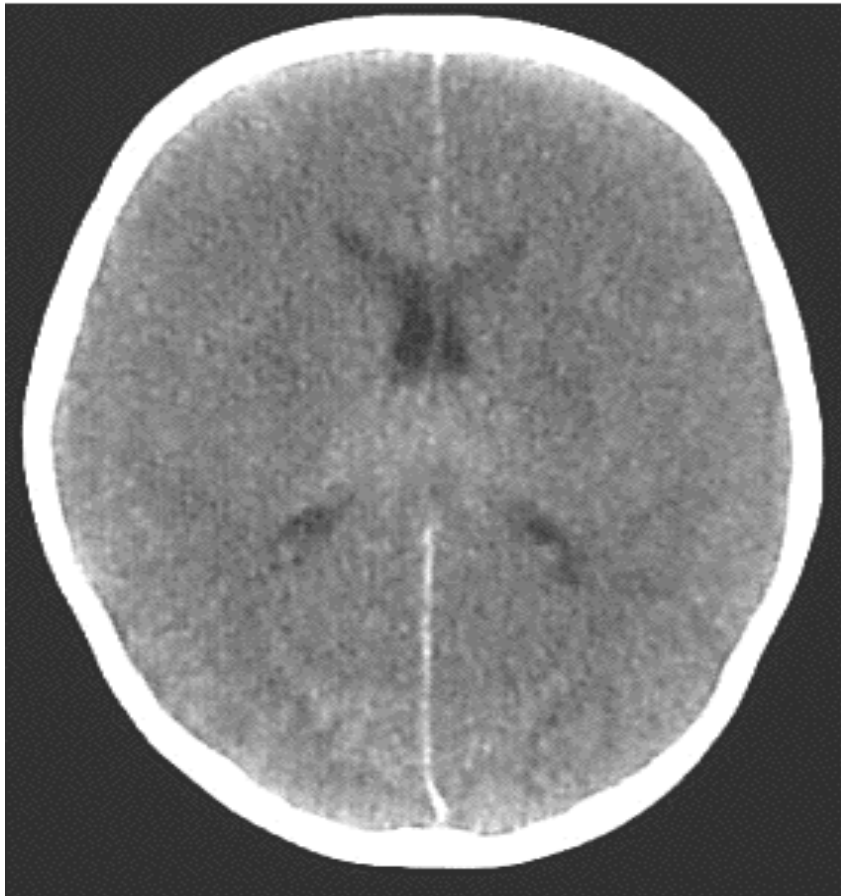
幸福の追究

研究の目的



# 急性脳症

CTスキャン



急性脳症：脳浮腫

## 教室の研究

脳組織にはどのような変化が生じているのか(病理)

どのような素因があると脳症になりやすいか(遺伝)

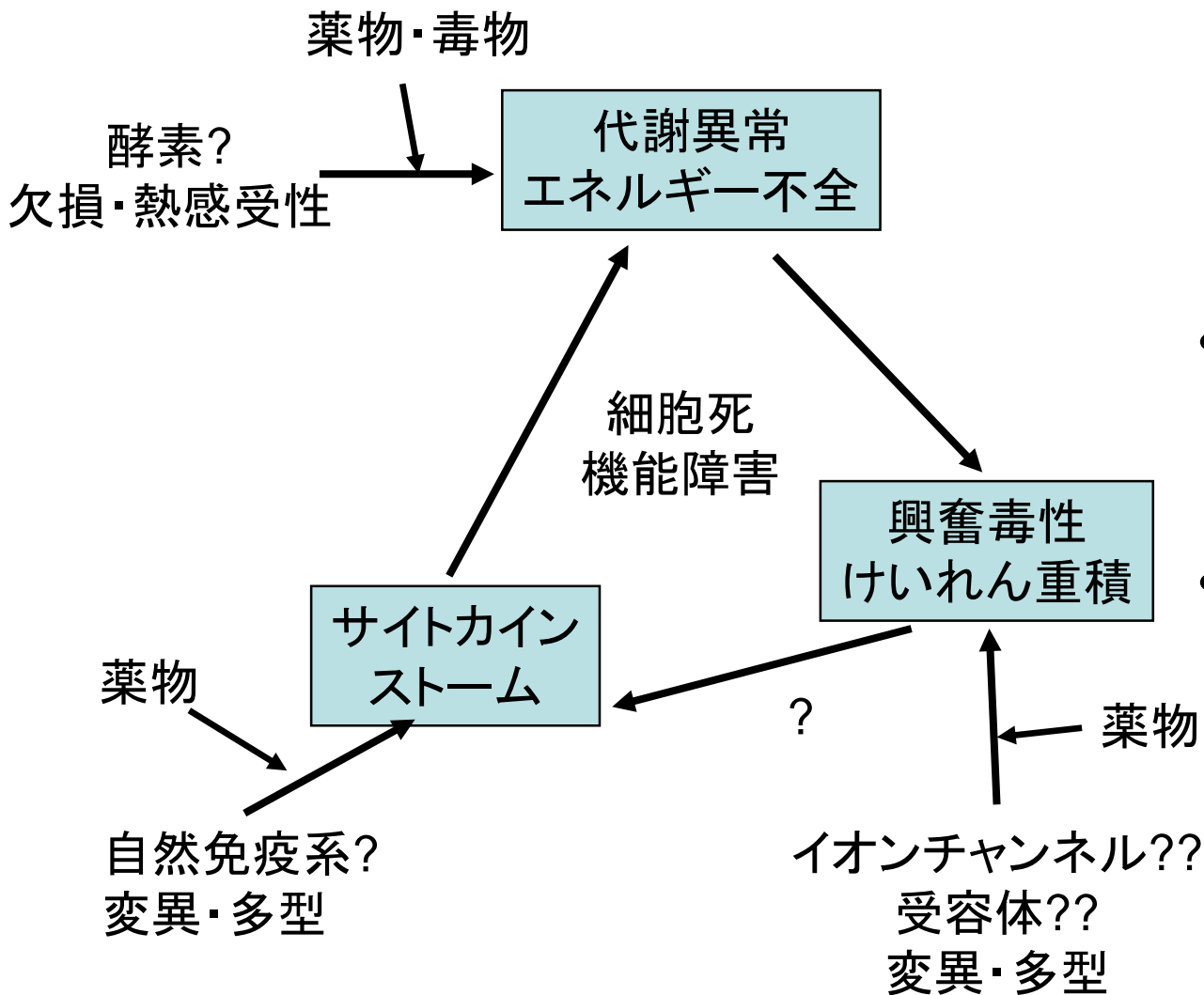
どのような治療を推奨するか(臨床)

病態・治療は？(基礎実験)

# 急性脳症の症候群分類

	主な病態	症候群
I	代謝異常 (metabolic error)	先天代謝異常症
		古典的Reye症候群
II	サイトカインの嵐 (cytokine storm)	Reye様症候群
		Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE)症候群
		急性壊死性脳症 (ANE)
III	興奮毒性 (excitotoxicity) (= けいれん重積型)	Hemiconvulsion-hemiplegia (HH)症候群
		前頭葉を主として障害する乳児急性脳症 (AIEF)

## 急性脳症の推定病態



## 急性脳症の遺伝性素因

- 急性脳症（複数の症候群）
  - Carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II) 熱感受性多型
  - SCN1A (Naイオンチャネル) 変異
- 急性壊死性脳症
  - RANBP2変異(家族性再発性急性壊死性脳症：欧米の症例)
- けいれん重積型急性脳症
  - Adenosine受容体2A多型

# 急性脳症の遺伝性素因

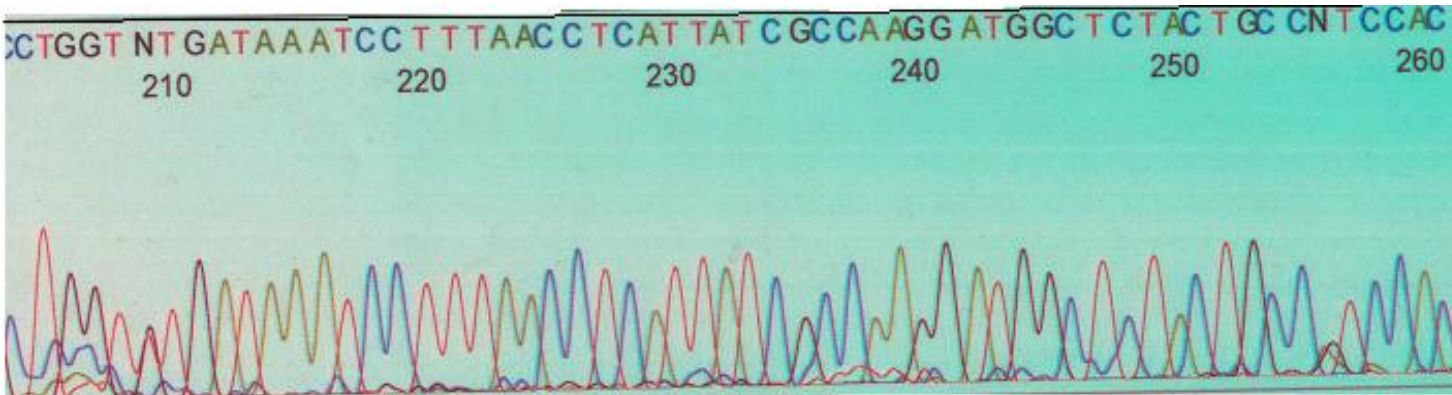
1055

G  
T

Carnitine palmitoyltransferase II  
(CPT-II、ミトコンドリア酵素)遺伝子  
の熱感受性多型

1102

A  
G



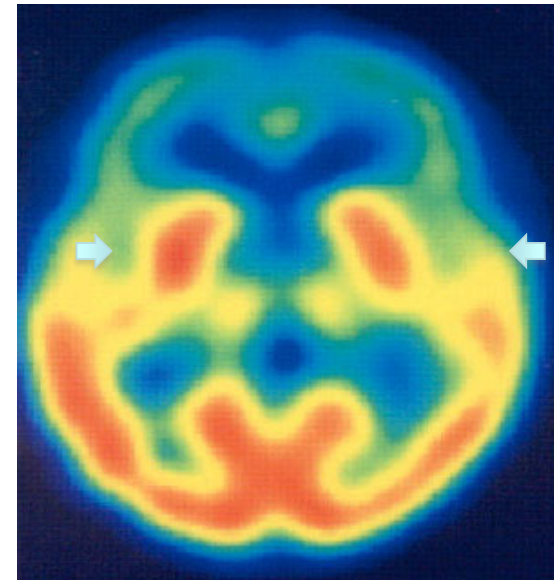
- 平熱 (37°C) → 酵素活性は正常  
→ 健康
- 高熱 (41°C) → 酵素活性が低下  
→ 細胞のエネルギー不足  
→ 急性脳症

# • 脳の発達障害の研究

## 急性脳症になりやすい遺伝的素因の解明

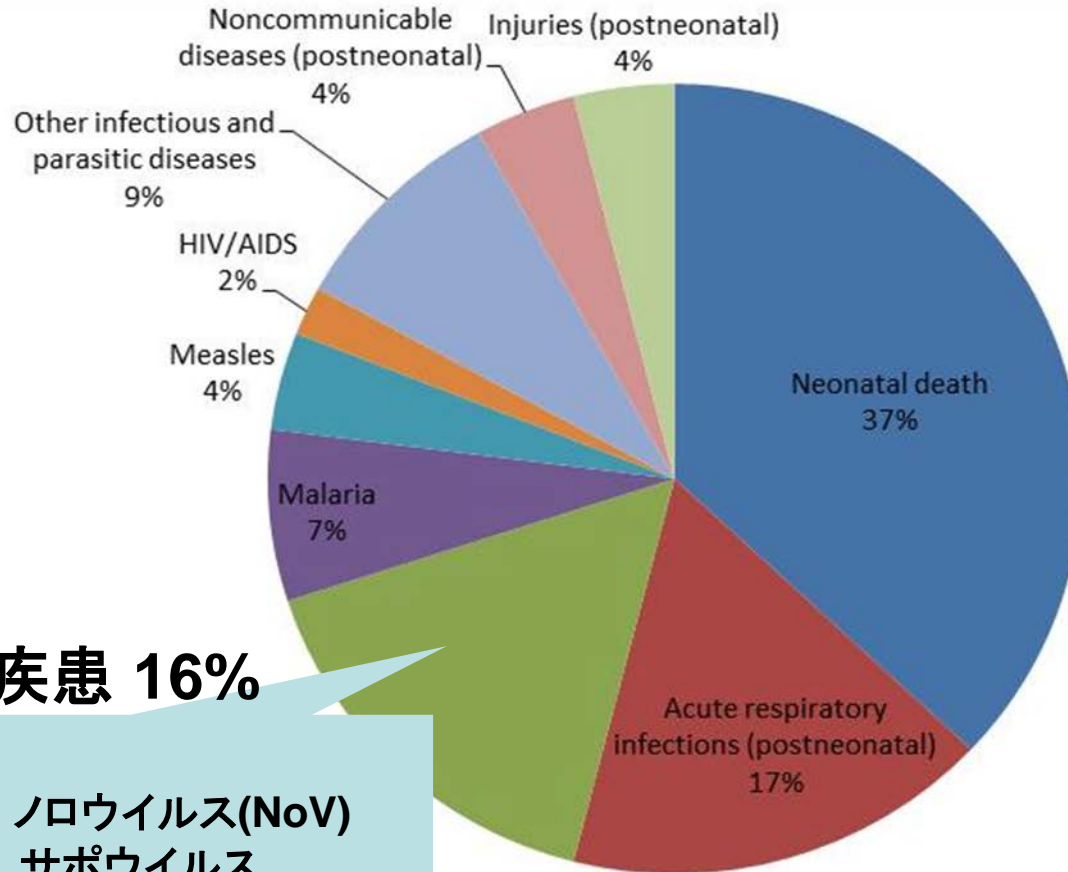
けいれん重積型急性脳症(=重度の熱性けいれんの後に知的障害・てんかんになる)を発症しやすい素因としてアデノシンA2A受容体遺伝子多型を発見した。受容体の機能を抑えることにより、治療できる可能性があります。

- 大学院生篠原麻由さんの研究
- Neurology誌(2013年4月刊行)で発表



けいれん重積型急性脳症  
前頭葉(矢印)の血流低下

# 5歳未満小児の死因(WHO推計)



下痢性疾患 16%

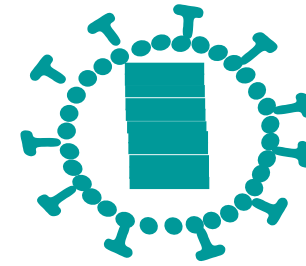
- ウイルス  
(ロタウイルス、ノロウイルス(NoV)  
アデノウイルス、サポウイルス、  
アストロウイルス、etc.)
- 細菌
- 寄生虫

World Health Organization, 2008.

The global burden of disease:  
2004 update.



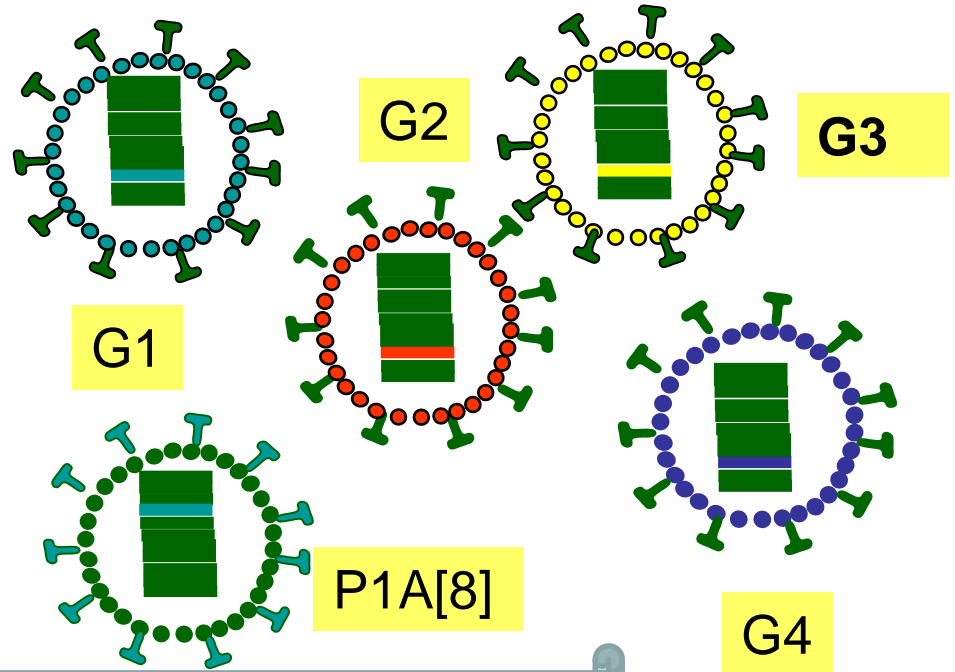
・ Rotarix  
(GlaxoSmithKline)  
2011年11月より発売開始



G1,P1A[8]

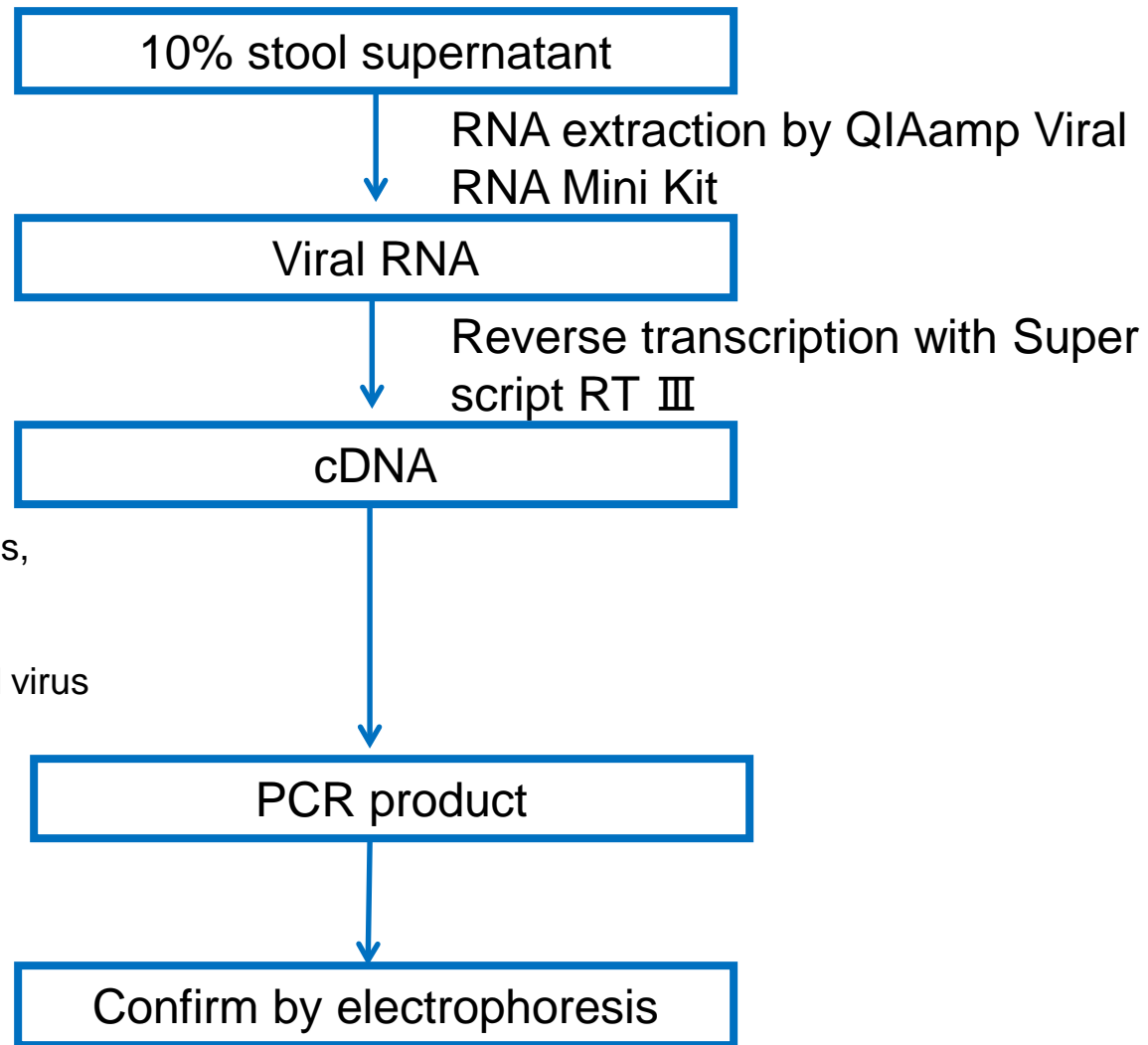


・ RotaTeq  
(MSD)  
2012年7月より発売開始

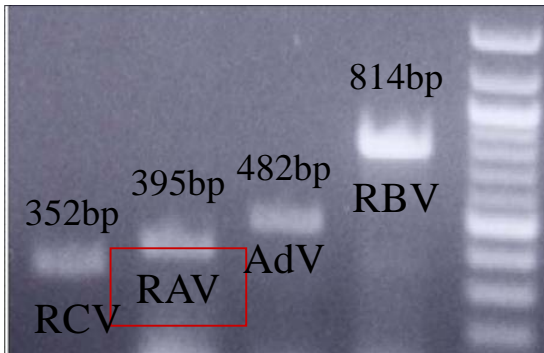


日本のロタウイルスはワクチン導入後、  
遺伝子的にどのように変化していくのか？

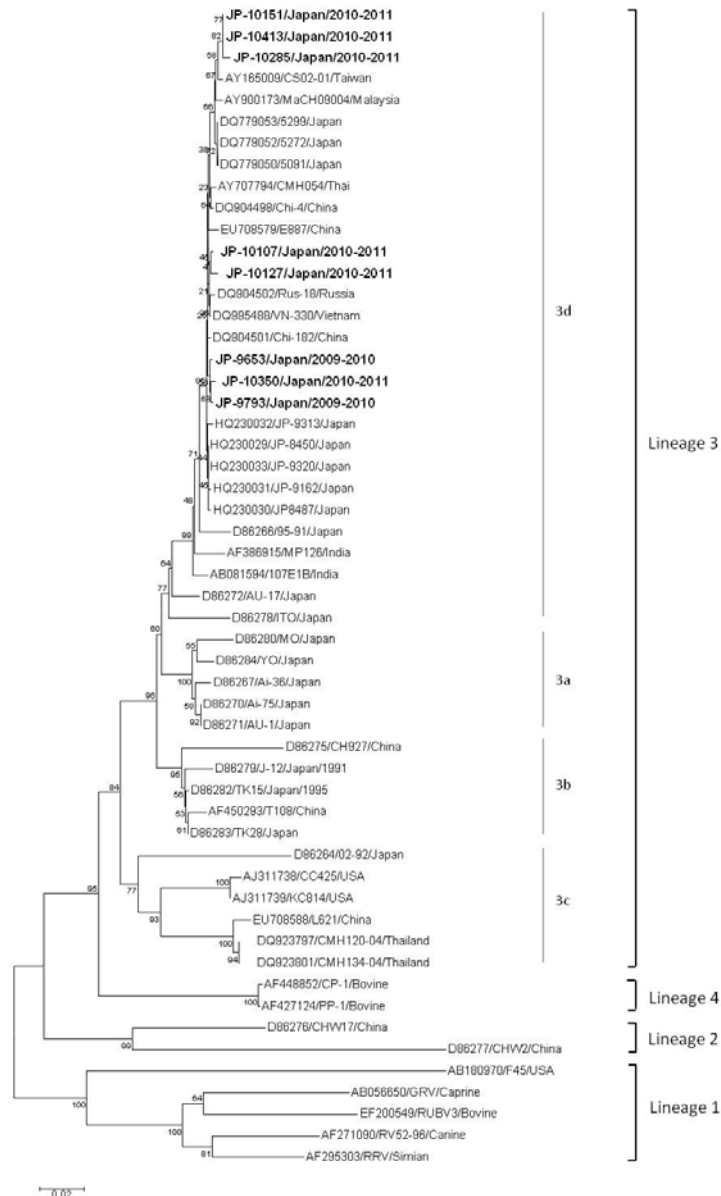




PCR for group A, B and C rotaviruses, norovirus, sapovirus, astrovirus, adenovirus, Aichi virus, enterovirus, bocavirus, parechovirus, and Saffold virus



**RAV陽性となったサンプルのcDNAからVP4遺伝子、VP7遺伝子を増幅、semi-nested multiplex PCRにてG遺伝子型、P遺伝子型を決定 (Gouvea et al., J. Clin. Micro. 1990; Gentsch et al., J. Clin. Micro. 1992)**



・検出されたロタウイルスは、いつ、どこで検出されたものと遺伝子的に近いのか？

・ワクチンに含まれない遺伝子型が流行してくるのか？

・ワクチン株に近似のものが広がってくるのか？

医学部健康総合科学科は、命の営みの仕組みと それを守り育てる手段を  
しがらみなく 自由に 追求する事の出来る  
最高の学科だと思います。



母子保健学教室(発達医科学教室)  
ポスター発表：江 沙音・井上 茉南(修士課程1年)