

令和 4 年 4 月 25 日現在

機関番号：83902

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H04065

研究課題名（和文）側頭葉てんかんと興奮性神経放出非効率性に関する研究

研究課題名（英文）Investigation of pathogenesis of mesial temporal epilepsy using monogenic mouse model

研究代表者

浅井 真人（Asai, Masato）

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

研究者番号：70543536

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：5年前の2017年の申請書にはGirdinノックアウトマウスがモデルとするてんかんには爆発的なエネルギー放出の事象が見られることから興奮ニューロン軸索末端でのエネルギー溜め込みが初期原因ではないかと書いた。しかし5年間の研究で、この仮説を強く支持する証拠は得られず、むしろ純粋な抑制ニューロンリニエージの1つの限定ノックアウトマウスで海馬硬化を伴う側頭葉てんかんのヒストロジーと強直間代発作が再現性をもって発生したのでGirdinノックアウトマウスの根本原因は、ある特定の抑制ニューロン集団の欠乏が初期原因であるというのが最終結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

5年間貴重な科学研究費を提供いただいたことで、てんかん原理の基礎にある脳の組織学的研究、ビデオによるマウスてんかん解析の基礎作りと発展、そして脳波による強直間代発作と発作間欠期のスパイク解析の薬物効果解析への応用をすることができたため、現在すべてを発表する論文執筆中である。5年間の研究では、創薬産業への貢献のほか、てんかんによる中枢性脱力(central hypotonia)、膀胱子宮腸管が収縮力を失うvisceral myopathy様症状の研究にも派生的成果を挙げ、日本てんかん学会では招待されて講演を行った。論文発表後は、さらにてんかんの本質や原理に特化した研究を行っていく。

研究成果の概要（英文）：Five years ago, in a 2017 application, we wrote that the epilepsy modeled by Girdin knockout mice had explosive energy release events, suggesting that energy pooling at excitatory neuron axon terminals was the initial cause. However, a 5-year study did not provide evidence to strongly support this hypothesis, but rather a histology of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and tonic-clonic seizures reproducibly occurred in one of conditional knockout mice in pure inhibitory neuron lineage. The final results indicated that a deficiency of one particular inhibitory neuron population in Girdin knockout mice was the initial cause.

研究分野：てんかん研究

キーワード：てんかん ノックアウトマウス 疾患モデル動物

1. 研究開始当初の背景

「側頭葉てんかん」(内側側頭葉てんかん)は海馬を中心とする辺縁系に焦点があるてんかんで、成人難治性てんかんの大半を占める。精神運動発作(意識減損発作と自動症)、そして「ひきつけ」と呼ばれる全般性強直間代発作(GTCS)は、てんかん患者の自動車運転による暴走事故だけでなく、てんかんによる突然の死亡(sudden unexpected death in epilepsy)につながるため根本解決には世界的要請があるが、またてんかんとは何か?という根本原因さえ分かっていない。

申請者らのグループは Filamentous-actin (F-actin)に結合する蛋白 Girdin を研究する中で、2017年までに global Girdin knockout マウス(以下 gKO)には寒天餌を与えることで一部のマウスの救命に成功し、長期生存したものが海馬を中心とする辺縁系に焦点があるてんかんを起こしていることを確かめて特許化をしていた。また英国ケンブリッジ大学との共同ですでに血族結婚のイギリスの家系から Girdin 遺伝子のヒトオースログのホモ結合型機能喪失が早期発症のてんかん脳症の原因遺伝子であることも突き止めていた(2016 Brain Nahorski, Asai)。ヒトでもマウスでも GTCS のほとんどが静かな睡眠時に突然始まり、ときにこれに続いて破滅的暴走を繰り返したりそのまま死んだりする「爆発的事象」なので、落雷、地震、雪崩のような爆発的事象と似たエネルギーのビルドアップが準備状態としてあり、それが興奮ニューロンに内蔵されているのではないかと 2017年の申請時時点までは考えていた。

2. 研究の目的

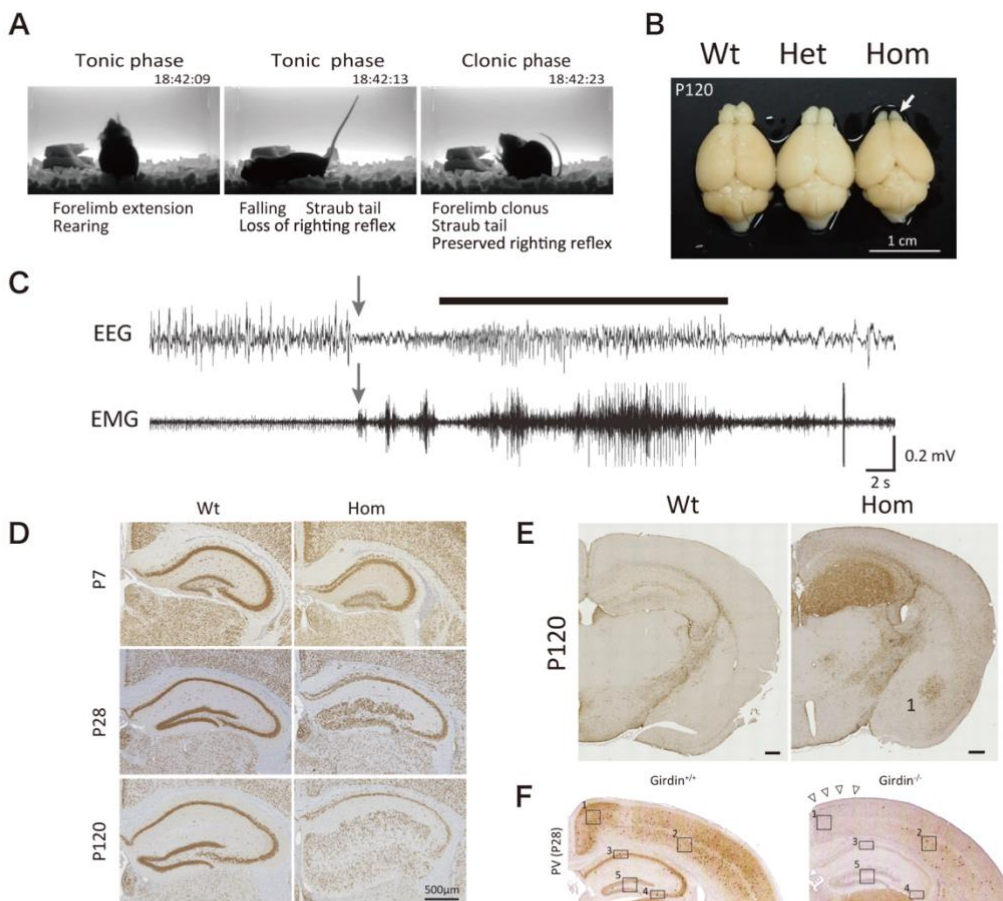
究極的な目的は「GTCS の 30 秒~1 分に起こっていることを生物学、物理学、解剖学、化学の面から秒単位の記述をする」ことであるが、これに至る基盤を構築するため以下の小目標を立てた。1) gKO のまだ不完全な成獣化の原因を突き止めてすべてが成獣化できるようにする。2) そしててんかん準備状態としての仮想的なビルドアップが興奮ニューロンにあるとしたら興奮ニューロンだけで Girdin ノックアウトをしたらどうなるか、そして抑制ニューロンだけでノックアウトしたらどうなるかの仕分けを行う。3) 特許化したことで期待したように創薬現場での抗てんかん薬の効果判定能力を検証する。4) gKO の脳波解析をして発作時の脳波と発作間欠期の脳波について複数個体でビデオと同時に見ることで発作と行動の相関を確認する。5) マウス脳急性スライス技術を用いて miniature EPSC/IPSC を行い、gKO の海馬 CA3 の錐体細胞に単一細胞レベルの異常性が発見されないかを調べる。6) gKO にある多彩な症状を定量、分類して原因を考察する。7) マウス胎児線維芽細胞(MEF)で遊走能力を調べる。8) 脳急性スライスのカルシウムイメージングを練習し、いずれ in vivo で GTCS 瞬間のマクロ的なてんかん波伝播を視覚化する。

3. 研究の方法

1) 加湿、加温のインキュベータや湿度室温のデータロガーなどを用いた気温、湿度の調節、各種の餌種、また餌を与えるタイミングの最適化を行った。2) Nestin-Cre、Emx1-Cre、Gad2ires-Cre、Nkx2-1-Cre など各種 Cre-deleter と Girdin flox を交配させることで gKO のてんかん発作の責任リニエージ特定を行った。3) 当研究所内 SPF 動物施設で成獣化させた gKO を出荷する方式で企業との共同研究を行いビデオ脳波による発作間欠期脳波のスパイク抑制実験を行った。4) 同企業から得たビデオ脳波による GTCS 時の脳波を観察した。5) パッチクランプ法を用いて、自発的な発火頻度(miniature EPSC/IPSC)をてんかん脳組織と対照組織で調べる。6) gKO にあるてんかん以外の症状、特に hypotonia と visceral myopathy 様症状の定量と原因探索を行った。7) Girdin 喪失がどうして遊走障害につながるのかを MEF を用いた遊走を Incucyte ZOOM (Essen Bioscience)を用いたタイムラプス撮影で行った。8) GCamp の組換えマウスあるいはウイルスによる脳への導入をして GTCS 瞬間のマクロ的なてんかん波伝播を視覚化する。

4. 研究成果

1) 最適の餌種、タイミングを同定し最適の栄養介助法を定めて生涯それを適応した結果、gKO の 65%以上を 1 年を超える長期生存させることに成功した。すべての gKO は early onset(P21-30)の GTCS を発症し(図表 1 A)、出生時に認められる嗅球低形成は成獣になっても解消することはない(図表 1 B)、GTCS と速波律動(図表 1 C)がほぼ完全に一対一対応した。パラフィン切片を用いた NeuN の免疫染色では海馬歯状回の分散(dispersion)はてんかん発症後進行して歯状回は膨張し、アンモン角は CA1 付近が二重になったあと菲薄化した(図表 1 D)。Astrogliosis を示す Glial fibrillary acidic protein(GFAP)による免疫染色では、gKO の成獣脳では海馬全体や帯状回、そして扁桃核などの辺縁系全体に著明な astrogliosis を認める(図表 1 E)だけでなく NeuN 陽性の神経細胞の脱落が進行した。それにもかかわらず海馬支脚(subiculum)は病変を免れる傾向があり International League Against Epilepsy (ILAE)の定める type I 海馬硬化(HS



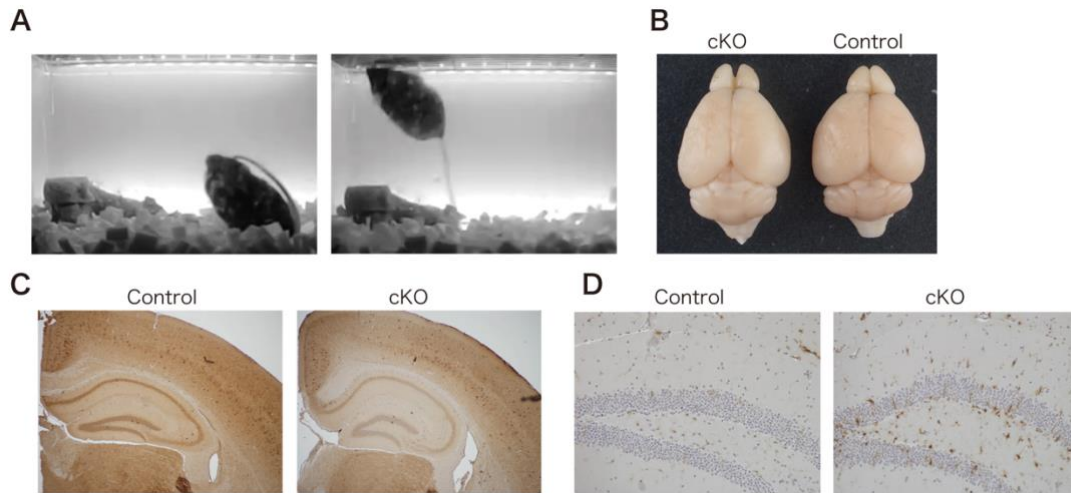
図表 1 global Girdin ノックアウトマウス (gKO) のてんかん

A. gKO の全般的強直間代発作 (GTCSs) は 21-30 日齢に発症する。B. 脳外観。gKO には外側基底核隆起からの interneuron 遊走不足に起因する嗅球低形成がある (脳外観)。C. 脳波。gKO の GTCS 発生時 (↓) に背景となる spike and wave が消えたあと速波律動 (下線) が間代相に概ね対応する。D. 脳 NeuN の免疫染色。歯状回分散が gKO(Hom) だけで進行する。E. GFAP の免疫染色。gKO(Hom) の海馬、扁桃体 (1) に astrogliosis が見られる。F. Parvalbumin の免疫染色。gKO(Girdin^{-/-}) では野生型 (Girdin^{+/+}) に比べて内側基底核隆起由来の Parvalbumin 陽性 interneuron 密度が、帯状回 (1, ▽印)、大脳皮質 (2)、海馬部分 (3,4,5) で低下している。

type 1)であることが確定した。胎生期 14.5 日齢 (E14.5) の脳パラフィン切片ではすでに Gad65/67 陽性の幼弱な interneuron の基底核隆起からの遊走障害が顕著に認められ、成獣の gKO では Parvalbumin 陽性 interneuron の顕著な密度低下がいずれの時点においても認められた (図表 1 E)。Parvalbumin 陽性 interneuron のみならず Somatostatin 陽性 interneuron の密度低下も確認された。以前より Parvalbumin 陽性 interneuron の欠乏はてんかんと関係が示唆されてきた。

2) Nestin-Cre、Emx1-Cre、Gad2ires-Cre、Nkx2-1-Cre など各種 Cre-deleter と Girdin flox を交配させることで gKO のてんかん発作の責任リニエージ特定を行った。その結果、Nestin-Cre

では gKO と何ら変わらない表現型。Emx1-Cre と Gad2ires-Cre では基本的に表現型はなく、てんかんは発症しなかった。一方 Parvalbumin 陽性 interneuron の発生学上の起源である内側基底核隆起 (MGE) で胎生期の非常に限定的な発現パターンを示す Nkx2-1-Cre による Nkx2-1 リニエージ限定 Girdin ノックアウトマウス (cKO) に興味深い表現型を見いだした。即ち cKO は gKO に施す濃厚な栄養介助を受けることなく通常飼育環境で離乳成長した。cKO は P21-30 など early onset で GTCS に比べてずっと遅い P53-84 というタイミングで GTCS を発症した (図表 2A)。発作頻度は gKO に及ばなかったが GTCS 後にしばしば荒っぽい突進 (wild running) が見られ、てんかん重積で餓死した個体も出たことから必ずしも軽症と断定できるものではなかった。gKO には必ず見られた嗅球低形成が cKO では明白ではなく、外側基底核隆起 (LGE) から



図表2 Nkx2-1 リニエージ限定 Girdin ノックアウトマウス (cKO) のてんかん

A. cKO (Nkx2-1+ Girdin flox/flox メス) の 99 日齢での GTCS。写真は尻尾を丸めて (拳尾 *straub tail*) して間代相に入ったところ (左) とその直後荒っぽい突進 (*wild running*) をしながら飛び上がったところ (右)。**B.** 109 日齢における脳外観の同腹対照 (Control: Nkx2-1+ Girdin wt/flox メス) と cKO の比較。図表 1 の gKO に見られた嗅球低形成が無いにもかかわらず、Parvalbumin の免疫染色では海馬と大脳皮質で明白な interneuron の減少が見られ (パネル D)、GFAP の免疫染色では歯状回を中心に、類似した日齢 (120 日齢) の gKO に比して明らかに軽度な astrogliosis を認める。

の interneuron の遊走には大きな障害がないことが示唆された(図表 2B)。一方、MGE から大脳皮質を通して海馬に遊走する Parvalbumin ニューロンには明白な密度低下が見られ、てんかん発症と符合すると考えられた(図表 2C)。また gKO と類似年齢の成獣脳で比較するとずっと軽度ではあるが明白な astrogliosis が GFAP 免疫染色で歯状回を中心に観察された(図表 2D)。嗅球低形成が cKO で見られなかったのは LGE から嗅球への interneuron の遊走が保たれたことを示しており、この Nkx2-1-Cre マウスが理論通りのプロモータ制御下に特異的に Cre を発現したことがわかる。このマウスによって gKO の数ある表現型のなかでまずてんかんとそれ以外(栄養介助依存性、嗅球低形成)に切り分けられた。また Nkx2-1 リニエージでの Girdin 遺伝子のノックアウトが GTCS と海馬硬化発症に十分であることも示した。gKO には明白な筋力低下を示し姿勢異常も P30 前後から見える。このことから gKO をヒト臨床病名に当てはめると、developmental epileptic encephalopathy (DEE) と診断することもできる。一方 cKO は正常に離乳しケージ天井にぶら下がる筋力があり姿勢異常もないことから MTLE+HS と診断することもできる。同一遺伝子が複数のてんかん症候群の原因となることはすでに他の遺伝子でも見られているが、本例は臨床的には独立と思われてきた DEE と MTLE+HS でさえ連続スペクトルに含まれる可能性を示唆した。

3) 当研究所内 SPF 動物施設で成獣化した gKO を出荷する方式で企業との共同研究を行いビデオ脳波による発作間欠期脳波のスパイク抑制実験を行った。GTCS 頻度ではなく gKO から常時発生している発作間欠期脳波のスパイク数を「てんかんの標的」と見定めることで、短期間、少ない匹数で、非常に高品質な薬効データを得ることができた。この企業からは数百万円の研究費を獲得し、申請者は数十万円の特許発明者配分も受けた。この企業が開発した新薬のテストも成功した。

4) 同企業から得たビデオ脳波による GTCS 時の脳波を観察したところ、まず発作間欠期には、Lennox Gastaut 症候群(LGS)でもみられる slow spike and wave の所見が見られた。ビデオでは非定型欠神発作に特徴的な動きが無いため確定が難しいが基本的に無動であることが多いので、gKO は非常に長い間非定型的欠神発作がおこりながら生きている希有なマウスだということが想像された。

5) パッチクランプ法を用いて、自発的な発火頻度(miniature EPSC/IPSC)をてんかん脳組織と対照組織で調べた。発症前後の成獣脳の急性スライスを用いて miniature EPSC/IPSC を行った。猛烈なてんかんを個体が起こす割に、急性スライスの miniature EPSC がとりわけ頻度が高い訳でも振幅が大きい訳でもなかった。また Parvalbumin ニューロンや somatostatin ニューロンには明白な密度低下が免疫染色で観察される割に、急性スライスの miniature IPSC には目立った頻度低下や振幅低下は観察されていない。これは慢性的にてんかんを起こす脳では

GABA を産生酵素 GAD が興奮ニューロンでさえ異所性発現するという代償反応を示した結果である可能性もある。

6) **gKO** にあるてんかん以外の症状、特に **hypotonia** と **visceral myopathy** 様症状の定量と原因探索を行った。マウス筋力計を用いて、客観的な筋力テストを行ったところ、握力は野生型比で 31.7%低下していた。またホームケージでの一日の移動距離をデジタル的に計測したところ野生型比で 48.6%低下していた。消化器系と泌尿器系の平滑筋が無力になる **visceral myopathy** 様症状はしばしば個体に見られた。骨格筋と平滑筋の無力が筋細胞そのものに原因があるのか、てんかん性脳症としての二次的なものであるのかは今のところ確定しきれず結論を持ち越している。公共で一たべすでは **Nkx2-1** は骨格筋で全く発現しないことになっており、**cKO** では **GTCS** 発症前に明確な筋力低下がないように見えるのに発症後は不活発になった個体があることから骨格筋についてはてんかん性脳症かも知れない。平滑筋については **cKO** を長期生存させて腹部を解剖することでまず **visceral myopathy** 様症状が発症するのかどうかを注視する。

7) **Girdin** 喪失がどうして遊走障害につながるのかを **MEF** を用いた遊走を **Incucyte ZOOM** (**Essen Bioscience**)を用いたタイムラプス撮影で行ったが、野生型 **MEF** とノックアウト **MEF** を培養皿上の **wound healing** という伝統的な方法やデジタルでの個々の細胞の速度解析では有意差を見ることができなかった。これは **MEF** では **Girdin** の機能喪失を代償する別遺伝子が存在する可能性や、そもそも培養皿では脳内環境を模倣していないという可能性もある。

8) **GCamp** の組換えマウスあるいはウイルスによる脳への導入をして **GTCS** 瞬間のマクロ的なてんかん波伝播を視覚化する。**gKO** は全頭が比類なき高頻度で **GTCS** をおこすマウスであり、カルシウムイメージング用のカメラを装着したストレス状態でも **GTCS** を観察する可能性が高い。ただ論文執筆や他業務の多忙や資金難もあり期間内にカルシウムイメージングをすることができなかった。ただ他のラボからカルシウムイメージングができる冷却 **CCD** 撮影装置を入手したのでいずれこれを用いて伝播パターンが仮説と似ているかを確認めててんかん原理を明らかにしようと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakamichi Eiji, Sakakura Hiroki, Mii Shinji, Yamamoto Noriyuki, Hibi Hideharu, Asai Masato, Takahashi Masahide	4. 巻 27
2. 論文標題 Detection of serum/salivary exosomal Alix in patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 439 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13565	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 Takagi Tsuyoshi, Higashi Yujiro, Asai Masato, Ishii Shunsuke	4. 巻 1749
2. 論文標題 Introduction of a de novo Creb-binding protein gene mutation in sperm to produce a Rubinstein-Taybi syndrome model using inbred C57BL/6 mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147140 ~ 147140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147140	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 Won Jae Huh, Joseph TE Roland, Masato Asai, Izumi Kaji	4. 巻 41
2. 論文標題 Distribution of duodenal tuft cells is altered in pediatric patients with acute and chronic enteropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 113-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.113	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 Yoshizaki K, Asai M, Nakayama A	4. 巻 -
2. 論文標題 Impaired social facilitation on voluntary exercise of BALB/cCrSlc mice, a proposed as an autism spectrum disorder model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.03.006	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 Saito Kazuyuki, Takahashi Katsu, Huang Boyen, Asahara Masakazu, Kiso Honoka, Togo Yumiko, Tsukamoto Hiroko, Mishima Sayaka, Nagata Masaki, Iida Machiko, Tokita Yoshihito, Asai Masato, Shimizu Akira, Komori Toshihisa, Harada Hidemitsu, MacDougall Mary, Sugai Manabu, Bessho Kazuhisa	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of Stemness, EMT, and Supernumerary Tooth Formation in Cebp ^{+/+} Runx2 ^{-/-} Murine Incisors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23515-y	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 Zhang R, Asai M, Mahoney C E, Joachim M, Shen Y, Gunner G, Majzoub J A	4. 巻 22
2. 論文標題 Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 733 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2016.136	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 Kuga Daisuke, Ushida Kaori, Mii Shinji, Enomoto Atsushi, Asai Naoya, Nagino Masato, Takahashi Masahide, Asai Masato	4. 巻 65
2. 論文標題 Tyrosine Phosphorylation of an Actin-Binding Protein Girdin Specifically Marks Tuft Cells in Human and Mouse Gut	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Histochem Cytochem	6. 最初と最後の頁 347 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155417702586	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 Mizutani Y, Kuga D, Iida M, Ushida K, Takagi T, Tokita Y, Takahashi M, Asai M	4. 巻 133
2. 論文標題 Use of Anti-phospho-girdin Antibodies to Visualize Intestinal Tuft Cells in Free-Floating Mouse Jejunum Cryosections.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vis Exp	6. 最初と最後の頁 e57475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57475	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 Weng Liang, Han Yi-Peng, Enomoto Atsushi, Kitaura Yasuyuki, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu, Asai Naoya, An Jian, Takagishi Maki, Asai Masato, Mii Shinji, Masuko Takashi, Shimomura Yoshiharu, Takahashi Masahide	4. 巻 16
2. 論文標題 Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Biol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.2005090	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 Saito K, Takahashi K, Huang B, Asahara M, Kiso H, Togo Y, Tsukamoto H, Mishima S, Nagata M, Iida M, Tokita Y, Asai M, Shimizu A, Komori T, Harada H, MacDougall M, Sugai M, Bessho K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of Stemness, EMT, and Supernumerary Tooth Formation in Cebpb-/-Runx2+/- Murine Incisors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23515-y	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 Nakanishi Keiko, Higashi Kyohei, Toida Toshihiko, Asai Masato	4. 巻 17
2. 論文標題 Characterization of chondroitin sulfate in stem cells derived from umbilical cord blood in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0262854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262854	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 Kurematsu Chihiro, Sawada Masato, Tanaka Motoki, Kuboyama Kazuya, Ogino Takashi, Matsumoto Mami, Oishi Hisashi, Inada Hiroyuki, Ishido Yuri, Sakakibara Yukina, Nguyen Huy Bang, Thai Truc Quynh, Kohsaka Shinichi, Ohno Nobuhiko, Asai Masato, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 219
2. 論文標題 Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20202304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20202304	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 浅井真人	4. 巻 10月号
2. 論文標題 単遺伝子性大発作必発マウス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO CLINICA	6. 最初と最後の頁 51-56
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 無
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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 浅井真人
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回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 全般化強直間代発作モデルマウスと側面撮影動画ベースの自動発作認識システムの組み合わせ
3. 学会等名 第2回CIBoGリトリート
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 マウスてんかん発作検出のための画像解析と機械学習
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 薬剤・電撃による誘発無しで強直間代発作(GTCS)+両側海馬硬化 (HS)を必発するノックアウトマウス
3. 学会等名 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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 マウスでんかん発作検出のための画像解析と機械学習
3. 学会等名 第1回CIBoGリトリート
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井真人、飯田真智子、田中基樹、水谷友香、高木豪、時田義人、浅井直也、高橋雅英
2. 発表標題 マウスGirdin/ccdc88a遺伝子機能喪失による確実なてんかん発作発生
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 Loss of function of Girdin/ccdc88a gene causes epileptic seizures with complete genetic penetrance in mice
3. 学会等名 第11回 NAGOYAグローバルリトリート
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 てんかん発作を大量に自然発生するマウスの長期間動画を自動解析する試み
3. 学会等名 第90回東海実験動物研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 Visualization of intestinal tuft cells using free-floating mouse jejunum cryosections and anti-phospho-Girdin antibodies at tyrosine-1798
3. 学会等名 第10回 NAGOYAグローバルリトリート
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 Drastic loss of Parvalbumin-positive neurons in monogenic MTLE+HS mice with sleep epilepsy
3. 学会等名 米国てんかん学会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 F-actin結合蛋白Girdin喪失は マウスで海馬硬化と強直間代発作を必発させる
3. 学会等名 第26回 海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 海馬硬化とてんかん大発作を必発するマウス
3. 学会等名 第64回「脳の医学・生物学研究会」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井真人
2. 発表標題 内側側頭葉てんかんモデルマウスの病態
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 KNOCK-OUT MOUSE, METHOD OF SCREENING MATERIAL SUPPRESSING MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY, AND METHOD OF SELECTING TECHNIQUE FOR SUPPRESSING MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY	発明者 浅井真人、高橋雅英、浅井直也、榎本篤、内山孝蔵	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、US PATENT NO. 10,398,134	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

<p>浅井真人 Researchmap https://researchmap.jp/read0077659/ 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 障害モデル研究部門 https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/department/index5.html Tuft cell wikipedia (リン酸化Girdinが消化管タフト細胞のマーカー) https://en.wikipedia.org/wiki/Tuft_cell 発達障害研究所 周生期学部 旧トップページ http://www.inst-hsc.jp/d-perinatology/index.html 発達障害研究所 https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/index.html</p>
--

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
研究協力者	飯田 真智子 (Iida Machiko) (60465515)	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 (83902)	
研究協力者	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		
米国	Vanderbilt University Medical Center		