

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：25503

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17324

研究課題名（和文）周産期脳障害の早期診断と根本治療の実現に向けた初期病変の検出とその包括的理解

研究課題名（英文）Detection of primary lesion in perinatal encephalopathy for realization of early diagnosis and radical treatment

研究代表者

小野田 淳人（Onoda, Atsuto）

山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号：70835389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、主にモデル動物を用いて、周産期脳障害の早期診断と根本治療の確立に向けた基礎研究を行い、早期診断のバイオマーカーとなる候補分子を同定した。また、バイオマーカー同定の過程で取得した脳脊髄液中タンパク質のプロファイルを用い、脳内に生じている異常について包括的に解析した結果、脳細胞の分化・成熟、神経ネットワークの形成、炎症制御に関与する分子集団が顕著な変動を示すことがわかった。見出された候補分子に関して、組織病理学的解析により脳内局在を評価した他、周産期脳障害の病因の一つである、低酸素低栄養状態での神経細胞における発現変動の推移と行動学的変化との関連性についても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で見出されたバイオマーカー候補分子の変動を臨床応用することで、今まで見落とされていた、あるいは発見が遅れていた脳発達の変化を出生後の早い段階から捉えることが可能になると期待される。これは、神経可塑性の高い新生児期に治療方針を決定することに貢献し、治療選択の幅を広げるほか、脳発達が未熟な早い段階からの適切な治療介入を可能にし、治療選択の幅を広げその治療効果の向上に繋がる。とくに、見出されたバイオマーカーの変動と脳機能の発達との間にある関係性について更なる調査を進めることで、より高精度な診断と根本的な新規治療法の確立に繋がる。本研究は、基礎から臨床へとつなぐ基盤となる成果を得た。

研究成果の概要（英文）：We performed basic research to establish early diagnosis and fundamental treatment of perinatal brain disorders, mainly using model animals, and identified candidate molecules that can serve as biomarkers for early diagnosis. Using the cerebrospinal fluid protein profiles obtained in the process of biomarker identification, we comprehensively analyzed the abnormalities occurring in the brain and found that the molecular population involved in brain cell differentiation and maturation, neural network formation, and inflammation control showed remarkable fluctuations. We evaluated the localization of the candidate molecules in the brain by histopathological analysis, and also investigated the relationship between behavioral changes and changes in neuronal expression under hypoxic and hypotrophic conditions, which is one of the etiologies of perinatal brain disorders.

研究分野：胎児・新生児医学

キーワード：胎児発育不全 周産期脳障害 神経発達症 モデル動物 プロテオミクス バイオマーカー 神経科学 早期診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

概要

本研究では、主にモデル動物を用いて、周産期脳障害の早期診断と根本治療の確立に向けた基礎研究を行い、早期診断のバイオマーカーとなる候補分子を同定した。また、バイオマーカー同定の過程で取得した脳脊髄液中タンパク質のプロファイルを用い、脳内に生じている異常について包括的に解析した結果、脳細胞の分化・成熟、神経ネットワークの形成、炎症制御に関与する分子集団が顕著な変動を示すことがわかった。見出された候補分子に関して、組織病理学的解析により脳内局在を評価した他、周産期脳障害の病因の一つである、低酸素低栄養状態での神経細胞における発現変動の推移と行動学的変化との関連性についても明らかにした。

1. 研究開始当初の背景

21世紀の医学・生物学において、中枢神経系に関わる疾患の予防および治療法の確立は最大の課題の一つだと周知されている。特に、高齢出産の進む先進国を中心に、出産に関する疾患が増加し、周産期(胎児期から新生児期)における脳障害の増加が問題視されている。周産期脳障害は、出産後の脳画像検査で明確な異常が確認されない軽度なものであっても、その後の学童期に注意欠陥多動性障害 (ADHD) や自閉スペクトラム症 (ASD) などの神経発達障害が誘発される。周産期脳障害の主要な原因の一つが胎児発育不全にある。胎児への血流低下(脳虚血、低酸素、低栄養状態の誘導)により胎児の発育が停滞する胎児発育不全は、脳の発達異常を誘導し、神経発達障害のリスク因子となることがわかっている。中でも、高齢妊娠が一つのリスク因子として示されており、高齢妊娠率が増加している先進国を中心に国際的に問題視されている。しかし、胎児発育不全を十分に再現した動物モデルは存在せず、その病態の理解や早期診断、根治療法に向けた研究が滞っている。

2. 研究の目的

こうした背景から、① 胎児への血流低下に起因する胎児発育不全モデルの作製とその病態解明 ② 生後早期に神経学的発達予後を予測する手法の確立 ③ 神経発達障害のリスク低下を目指した新規治療法の開発の3つが重要な課題として当分野で周知されている(図1)。特に、現在の診断法では検出することの困難な、「軽度」な周産期脳障害の初期病変を検出し、その病変が誘導される機序を理解することが求められている。そこで本研究では、周産期脳障害を再現した動物モデルを用いて、周産期脳障害の初期病変を検出し、病理・病態の解明(①の課題解決)を中心に据え、②と③の解決に貢献する基礎的知見の創出を目的に行った。

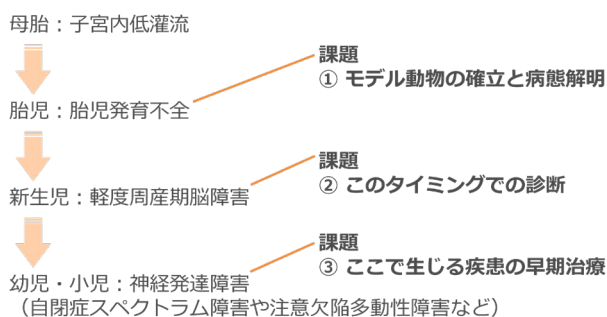


図1. 周産期脳障害の関わる疾病・病因とその課題

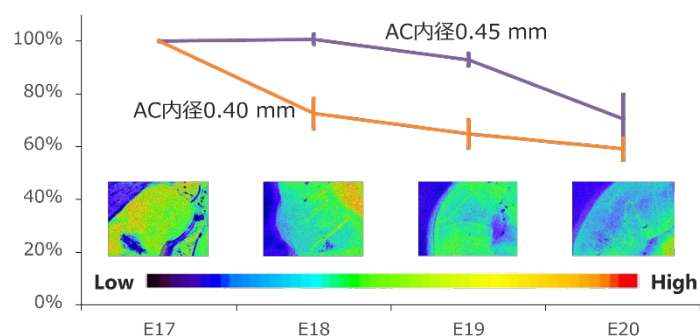
3. 研究の方法

吸水により膨張する血管狭窄具（アメロイドコンストラクター）を、妊娠17日のSDラットの子宮動脈と卵巣動脈に装着することで胎児への血流低下を誘導し、妊娠17日から20日までの子宮内血流量を測定した。出生後、一部の仔に対して、出生4日目に間葉系幹細胞を投与した。新生仔の体重推移を評価したほか、出生8~11, 30, 31, 150日目に各種行動解析を行った。さらに、出生4, 5, 7, 10, 14日目の脳脊髄液、5, 150日目の脳組織、5, 14日目の血清を採取し、各タンパク質の発現を評価した。

4. 研究成果

1. 新規動物モデルの作製と脳機能の変化

既存モデルの手法では、胎児への血流を一過的に100%遮断していたが、本モデルでは、実際の病態に近い、緩徐な血流の抑制を示した（図2: 最大40%）。また、胎児発育不全の表現系の一つである出生体重の低下が確認され、診断基準値を下回る個体が、偽手術群では2.6%であったのに対



- ✓ AC内径0.40 mmで約60%、AC内径0.45 mmで約70%まで、胎児への血流量が、時間をかけて緩徐に抑制された
- ✓ 顕微鏡観察の結果、胎盤に組織病理学的な異変は認められなかった

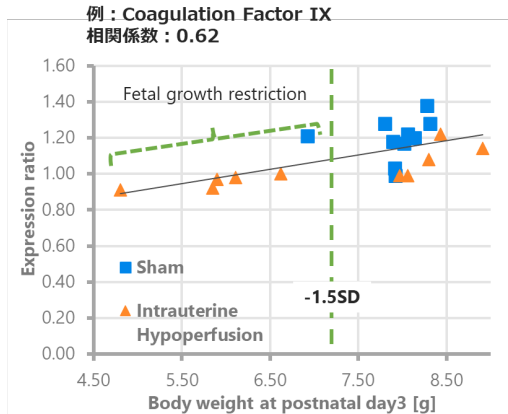
図2. 胎児への血流量の定量結果

し、0.40 mm群では46.9%、0.45 mm群では40.8%と有意に増加した。出生後の仔の脳機能を評価した結果、モデル群では、原始的反射機能、協調運動能、運動学習能、認知機能と空間作業記憶の低下が認められた。さらに、組織学的解析により、モデル群では大脳皮質運動野および海馬の神経細胞数の減少が確認された。これは、本モデルが臨床上的胎児発育不全を高く再現していることを示している。

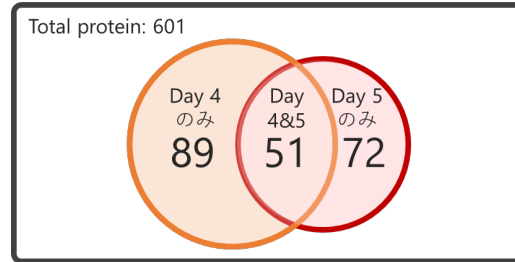
2. 網羅的解析による病態解明と生化学的指標の探索

脳脊髄液中に含まれる生体分子は、脳内を循環し、脳細胞の変化を鋭敏に反映するため、病態を理解するための重要な情報となる。そこで、モデル動物と偽手術群の脳脊髄液を出生4, 5日目に採取し、タンパク質の網羅的解析を進めた。その結果、脳脊髄液から検出された全601種のタンパク質中、出生4日目で140種、5日目で123種、計212種（重複51種）が、モデル動物群において有意に変動するタンパク質として抽出された（次ページ図3）。これら212種のタンパク質の機能解析を行った結果、出生4日目に神経幹細胞およびグリア細胞の分化、神経新生と細胞死の制御に関するタンパク質群が、5日目においてはシナプス形成、神経回路の発達、行動機能に関するタンパク質群が顕著に変動することが明らかになった。さらに、炎症・免疫応答、細胞接着、タンパク質構造の管理を担うタンパク質群が、出生4, 5日目に共通して、特に顕著に変動した。

1. 出生後3日目の体重とタンパク質の発現変動比との間のスピアマン相関係数を算出



2. 相関係数からp-valueとFDRを算出し、 $p < 0.05$, $FDR < 0.1$ を示したタンパク質を抽出 (Day4:140, Day5:123, Day4&5:51, Total:212)



3. 抽出された212種のタンパク質について Gene Ontologyを用いた機能解析を行う

抽出条件: $p\text{-value} < 0.05$
Fold Enrichment (FE) > 2
Symbols number > 3

図 3. 脳脊髄液のタンパク質プロファイルの取得と機能解析のプロセス

出生 4、5 日目に変動が認められたタンパク質群の中から、共通して増加あるいは減少したタンパク質を抽出した結果、14 種のタンパク質が見出された。さらに、この 14 種のうち、脳での発現が認められるものを Human Protein Atlas を用いて調査した結果、6 種類のタンパク質が見出された。これら 6 種類のタンパク質の経時的な変化と組織病理学的な局在を評価した結果、偽手術群と比較してモデル群において、4 種類のタンパク質の存在量が ①変動に有意な体重相関性があり、②出生 14 日目まで慢性的かつ有意に変動し、③脳内での組織学的な発現変化が生じていることが明らかになった。さらに、この 4 種のタンパク質は、胎児発育不全モデル動物において、血清中でもその存在量に変動していた。

● **Neuroserpin (神経保護因子の一種)**

神経保護作用を持ち、神経細胞が正常な機能を発揮するために重要で、記憶や情動を制御していると言われている。本タンパク質は脳にのみ発現が確認されている。

● **A2m (急性期応答タンパク質の一種)**

細胞傷害に応じて亢進。脳の場合、BBBの破綻や神経細胞の傷害に応じて上昇する。

● **CD200 (炎症制御因子の一種)**

主に免疫系の細胞を抑制し、炎症を調整するタンパク質。このタンパク質を介したシグナル伝達により抗炎症性サイトカインが分泌され、炎症が抑制される。

● **Ubb (タンパク質の構造異常を管理するタンパク質の一種)**

不要なタンパク質や異常なタンパク質を除去する際に付与されるラベルタンパク質。このタンパク質の発現亢進は不要なタンパク質の増加を意味する。また、発現変動の異常は神経変性疾患の原因となる。

図 4. 見出された 4 種のバイオマーカー候補タンパク質

以上より、本研究では周産期脳障害に伴って早期かつ有意に存在量に変動する 4 種のタンパク質を明らかにした (図 4)。見出した 4 種のタンパク質は、周産期脳障害の早期診断と治療評価、神経発達障害の予測を可能とする早期バイオマーカーの候補となることが期待される。また、このバイオマーカーの同定に用いた脳脊髄液中タンパク質プロファイルを活用することで、周産期脳障害を呈した仔の脳では、神経およびグリア細胞の分化・成熟の異常を経て、高次神経機能の発達に異常が生じることが示唆された。さらに、その根底にある機序として、炎症やタンパク質の構造異常が関与している可能性を見出した。これらの成果は、周産期脳障害の病理病態、その発症機序の解明に重要な役割を担っている可能性がある。

3. 間葉系幹細胞投与による治療効果

ここまでで得られた、モデル動物の行動学的変化やタンパク質発現の変化を指標にして、新規治療法の確立に向けた研究を進めた。その中で、間葉系幹細胞がその行動学的異常と脳脊髄液、血清中タンパク質の発現変動を抑制することが明らかになった。この結果は、その幹細胞が胎児発育不全に起因する脳発達異常を改善する可能性があり、早期治療の候補となることを示唆している。

5. 社会への貢献と展望

本研究で確立した、胎児への血流を緩徐に抑制する新たな胎児発育不全モデル動物は、これまでの胎児発育不全モデル動物の問題点を解決し、臨床上認められる胎児発育不全児の所見に近い、再現性の高いモデルであった。今後、このモデル動物は、胎児発育不全の病理病態や発症機序の解明、早期診断や新規治療法の開発に貢献すると期待される

また、本研究で見出されたバイオマーカー候補タンパク質の変動をヒトで検証し、臨床の現場で応用することで、今まで見落とされていた、あるいは発見の遅れていた脳発達の変化を出生後の早い段階から捉えることが可能になると期待される。これは、神経可塑性の高い新生児期に治療方針を決定することに貢献し、治療選択の幅を広げるほか、脳発達が未熟な早い段階からの適切な治療介入を可能にし、治療選択の幅を広げその治療効果の向上に繋がる。とくに、見出されたバイオマーカーの変動と脳機能の発達との間にある関係性について更なる調査を進めることで、より高精度な診断と根本的な新規治療法の確立に繋がる。

さらに、早期診断は両親の心構えや成育環境の整備に時間を費やすことを可能にする。こうした貢献により、子ども達の未来の選択肢と可能性を広げると期待される。また、その予測を可能にするための評価指標は、創薬開発に向けた治療標的分子として期待され、構築した予測評価系はその治療薬開発の評価系として応用できる。以上より、本研究の達成は、その人生を左右しかねない脳の発達において、「早く知る」「効果的に治療できる」という選択肢を増やし、次世代を担う子ども達が1人でも多く、より幸福な人生を歩めるように援助するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Onoda Atsuto, Okamoto Saki, Shimizu Ryuhei, El-Sayed Yasser S., Watanabe Shiho, Ogawa Shuhei, Abe Ryo, Kamimura Masao, Soga Kohei, Tachibana Ken, Takeda Ken, Umezawa Masakazu	4. 巻 3
2. 論文標題 Effect of Carbon Black Nanoparticle on Neonatal Lymphoid Tissues Depending on the Gestational Period of Exposure in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Toxicology	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) 10.3389/ftox.2021.700392	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 Tachibana Ken, Kawazoe Shotaro, Onoda Atsuto, Umezawa Masakazu, Takeda Ken	4. 巻 3
2. 論文標題 Effects of Prenatal Exposure to Titanium Dioxide Nanoparticles on DNA Methylation and Gene Expression Profile in the Mouse Brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Toxicology	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) 10.3389/ftox.2021.705910	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 ISHIKURA YUMI, MAEDA-MINAMI AYAKO, HOSOKAWA MAIKO, ONODA ATSUTO, KAWANO YOHEI, IHARA TOMOMI, SUGAMATA MASAO, TAKEDA KEN, MANO YASUNARI	4. 巻 35
2. 論文標題 Leukotriene Receptor Antagonist Use and Dementia Risk in Patients With Asthma: A Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 3297 ~ 3303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12625	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 Onoda Atsuto, Hagiwara Shin, Kubota Natsuko, Yanagita Shinya, Takeda Ken, Umezawa Masakazu	4. 巻 4
2. 論文標題 A Novel Staining Method for Detection of Brain Perivascular Injuries Induced by Nanoparticle: Periodic Acid-Schiff and Immunohistochemical Double-Staining	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Toxicology	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) 10.3389/ftox.2022.825984	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 Umezawa Masakazu, Onoda Atsuto, El-Sayed Yasser Said	4. 巻 4
2. 論文標題 Editorial: Mechanisms of Developmental and Reproductive Toxicology of Ultrafine and Nano-Sized Particles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Toxicology	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) 10.3389/ftox.2022.853506	査読の有無 無
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 Yamamoto Hidenori, Hayano Satoshi, Okuno Yusuke, Onoda Atsuto, Kato Kohji, Nagai Noriko, Fukasawa Yoshie, Saitoh Shinji, Takahashi Yoshiyuki, Kato Taichi	4. 巻 326
2. 論文標題 Phosphorylated proteome analysis of a novel germline ABL1 mutation causing an autosomal dominant syndrome with ventricular septal defect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.10.032	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 Kitase Yuma, Sato Yoshiaki, Arai Sakiko, Onoda Atsuto, Ueda Kazuto, Go Shoji, Mimatsu Haruka, Jabary Mahboba, Suzuki Toshihiko, Ito Mihar, Saito Akiko, Hirakawa Akihiro, Mukai Takeo, Nagamura-Inoue Tokiko, Takahashi Yoshiyuki, Tsuji Masahiro, Hayakawa Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Establishment of a Novel Fetal Growth Restriction Model and Development of a Stem-Cell Therapy Using Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2020.00212	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 Onoda Atsuto, Kawasaki Takayasu, Tsukiyama Koichi, Takeda Ken, Umezawa Masakazu	4. 巻 10
2. 論文標題 Carbon nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress around blood vessels with accumulation of misfolded proteins in the developing brain of offspring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66744-w	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 Suzuki Toshihiko, Sato Yoshiaki, Yamamoto Hidenori, Kato Taichi, Kitase Yuma, Ueda Kazuto, Mimatsu Haruka, Sugiyama Yuichiro, Onoda Atsuto, Saito Shigeki, Takahashi Yoshiyuki, Nakayama Takayuki, Hayakawa Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Mesenchymal stem/stromal cells stably transduced with an inhibitor of CC chemokine ligand 2 ameliorate bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 180 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2020.01.009	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 Suzuki T, Sato Y, Yamamoto H, Kato T, Kitase Y, Ueda K, Mimatsu H, Sugiyama Y, Onoda A, Saito S, Takahashi Y, Nakayama T, Hayakawa M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mesenchymal stem/stromal cells stably transduced with an inhibitor of CC chemokine ligand 2 ameliorate bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytotherapy	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.jcyt.2020.01.009	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 Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K, Bamai YA, Onishi K, Senju A, Araki S, Shibata E, Morokuma S, Sanefuji M, Kitazawa H, Saito M, Umezawa M, Onoda A, Kusuha K, Tanaka R, Kawamoto T; Japan Environment & Children's Study Group.	4. 巻 29
2. 論文標題 Associations Between Metal Levels in Whole Blood and IgE Concentrations in Pregnant Women Based on Data From the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 478 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20180098	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 Tsuji Masahiro, Mukai Takeo, Sato Yoshiaki, Azuma Yasue, Yamamoto Saki, Cayetanot Florence, Bodineau Laurence, Onoda Atsuto, Nagamura-Inoue Tokiko, Coq Jacques-Olivier	4. 巻 13
2. 論文標題 Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cell therapy to prevent the development of neurodevelopmental disorders related to low birth weight	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30817-3	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 Jabary Mahboba, Onoda Atsuto (Co-First), Kitase Yuma, Ueda Kazuto, Mimatsu Haruka, Go Shoji, Miura Ryosuke, Tsuji Masahiro, Takahashi Yoshiyuki, Hayakawa Masahiro, Sato Yoshiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Fetal growth restriction followed by early catch-up growth impairs pancreatic islet morphology in male rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28584-2	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 MAEDA-MINAMI AYAKO, HOSOKAWA MAIKO, ISHIKURA YUMI, ONODA ATSUTO, KAWANO YOHEI, NEGISHI KENICHI, SHIMADA SHUJI, IHARA TOMOMI, SUGAMATA MASAO, TAKEDA KEN, MANO YASUNARI	4. 巻 42
2. 論文標題 Relationship Between Leukotriene Receptor Antagonists on Cancer Development in Patients With Bronchial Asthma: A Retrospective Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3717 ~ 3724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15861	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 -

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 辻 雅弘, 上田 一仁, 高橋 義行, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全モデルラットの脳脊髄液中タンパク質の網羅的解析: 脳発達異常の病態解明に向けて
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学術集会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野田 淳人.
2. 発表標題 胎仔への血流不全による膵臓発達の異常と高栄養下での成育によるその増悪.
3. 学会等名 令和3年度育志賞研究発表会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野田 淳人.
2. 発表標題 薬が創られ届くまで.
3. 学会等名 2021年度 東京理科大学 公開講座「坊ちゃん講座」.(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田 淳人.
2. 発表標題 網羅的解析手法を応用した新生児疾患のバイオマーカー探索と病態解明の研究.
3. 学会等名 日本新生児成育医学会主催・超早産児/神経発達症研究会.(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onoda A, Kitase Y, Tsuji M, Hayakawa M, Sato Y.
2. 発表標題 Candidates of early predictive biomarkers for abnormal brain development induced by fetal growth restriction.
3. 学会等名 Virtual Hershey Conference on Developmental Brain Injury.(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onoda A, Kitase Y, Tsuji M, Ueda K, Hayakawa M, Sato Y.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of cerebrospinal fluid proteins in fetal growth restriction model: toward identification of early predictive biomarkers for abnormal brain development.
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies 2022.(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Onoda A, Takeda K, Umezawa M.
2. 発表標題 Novel staining method for easy detection of brain perivascular injuries induced by maternal nanoparticle exposure in mice.
3. 学会等名 10th SNO NANO Concerence. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onoda A, Takeda K, Umezawa M.
2. 発表標題 Periodic acid-Schiff Staining Combined with Immunohistochemistry for Determining Brain Perivascular Histopathology Disrupted by Maternal Nanoparticle Exposure in Mice.
3. 学会等名 10th International Conference on Nanotoxicology (NANOTOX 2021). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬悠磨, 辻雅弘, 上田一仁, 高橋義行, 早川昌弘, 佐藤義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全に伴う脳発達異常の早期診断法確立に向けたバイオマーカーの探索.
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 立花 研, 武田 健, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全に起因する周産期脳障害の病態解明、早期診断およびその根治療法開発に向けた基礎的研究.
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田 淳人, 岡本 沙紀, 清水 隆平, El-Sayed S. YASSER, 渡辺 志帆, 小川 修平, 安部 良, 立花 研, 武田 健, 梅澤 雅和.
2. 発表標題 ナノ粒子の胎仔期曝露による仔の免疫系に及ぼす影響とその曝露する妊娠時期に起因する差異.
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田 淳人, 上田 一仁, 北瀬 悠磨, 辻 雅弘, 武田 健, 高橋 義行, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 新生児低酸素性虚血性脳症モデルの脳脊髄液中タンパク質の網羅的解析.
3. 学会等名 日本薬学会142年会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野田 淳人.
2. 発表標題 胎仔への血流不全による膵臓発達の異常と高栄養下での成育によるその増悪.
3. 学会等名 令和3年度育志賞研究発表会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野田 淳人
2. 発表標題 ナノマテリアルの毒性制御に向けた基礎的知見
3. 学会等名 日本毒性学会 第3回医薬品毒性機序研究会 シンポジウム「医薬品以外の毒性研究から学ぶ」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onoda A, Kitase Y, Tsuji M, Hayakawa M, Sato Y.
2. 発表標題 Biomarkers of abnormal brain development induced by fetal growth restriction
3. 学会等名 The 12th Hershey Conference on Developmental Brain Injury. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onoda A, Kawasaki T, Tsukiyama K, Takeda K, Umezawa M.
2. 発表標題 Potential mechanisms of developmental neurotoxicity following maternal exposure to carbon black nanoparticles
3. 学会等名 9th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEh 2020). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野田淳人.
2. 発表標題 胎児発育不全に起因する脳障害の早期診断・新規治療法の開発
3. 学会等名 令和2年度育志賞研究交流会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田淳人、北瀬悠磨、辻雅弘、上田一仁、早川昌弘、佐藤義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全に起因する神経発達障害の早期予測診断指標の探索
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田淳人、北瀬悠磨、辻雅弘、上田一仁、早川昌弘、佐藤義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全に伴う脳発達異常の新規治療法確立に向けた基礎研究
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田淳人, 梅澤雅和
2. 発表標題 発育不全児への過剰栄養が引き起こす膵臓への影響と糖尿病のリスク
3. 学会等名 日本幼少児健康教育学会第39回大会【春季：加須大会】
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野田 淳人, Jabary Mahboba、北瀬悠磨、早川昌弘、佐藤義朗
2. 発表標題 胎児発育不全に伴う膵臓ランゲルハンス島の形態形成不全と高栄養環境下での成育によるその増悪
3. 学会等名 フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onoda A, Kitase Y, Tsuji M, Ueda K, Hayakawa M, Sato Y.
2. 発表標題 Identification of biomarkers for early prediction of abnormal brain development following fetal growth restriction
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 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 辻 雅弘, 上田 一仁, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 胎児への血流不全モデルラット作製法の確立: 生殖発生毒性の横断的理解に向けて
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野田 淳人
2. 発表標題 大気中超微小粒子が脳の発達に及ぼす影響とそのAdverse Outcome Pathways
3. 学会等名 名古屋市立大学主催衛生学研究会. 名古屋. 愛知. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人
2. 発表標題 大学での学問への向き合い方
3. 学会等名 東京理科大学こうよう会和歌山県支部行事. 紀の川. 和歌山. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人
2. 発表標題 自閉スペクトラム症に対する抗酸化剤N-acetylcysteineの予防効果の可能性: 環境刺激の観点から見た病態解明と予防戦略
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会. 福岡, 福岡. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onoda A, Takeda K, Umezawa M.
2. 発表標題 Maternal exposure to nanoparticles induces endoplasmic reticulum stress with accumulation of misfolded proteins in brain perivascular region
3. 学会等名 12th International Particle Toxicology Conference (IPTC2019). Salzburg, Austria. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onoda A, Kitase Y, Tsuji M, Hayakawa M, Sato Y.
2. 発表標題 Proteomics of cerebrospinal fluid in mild intrauterine hypoperfusion (fetal growth restriction) model: toward identification of biomarkers for perinatal brain injuries
3. 学会等名 International Postgraduate Organisation for Knowledge Transfer Research and Teaching Excellent Students 2019 (IPOKRATES 2019), Kagawa, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人
2. 発表標題 大気汚染粒子は如何にして脳の発達に影響を及ぼすか？
3. 学会等名 育志賞受賞者研究交流会. 東京. (中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野田 淳人
2. 発表標題 胎児発育不全に起因する脳障害の早期診断・新規治療法の開発
3. 学会等名 育志賞受賞者研究交流会. 東京. (中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 上田 一仁, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全に起因する脳発達異常の早期評価指標の同定とその指標を用いた幹細胞投与効果の検証
3. 学会等名 第3回新生児基礎・トランスレーショナルリサーチ研究会. 郡山, 福島. (中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 辻 雅弘, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 胎児発育不全に起因する周産期脳障害の脳脊髄液中プロテオーム解析
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 京都, 京都.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人, 武田 健, 梅澤 雅和.
2. 発表標題 ナノ粒子の発達神経毒性とそのAdverse Outcome Pathways
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー 若手研究者の会. 京都, 京都.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人, 武田 建, 梅澤 雅和.
2. 発表標題 ナノ粒子の低用量胎仔期曝露による脳血管周囲病変とその誘導機序
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術大会. 徳島, 徳島.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 辻 雅弘, 早川 昌弘, 佐藤 義朗
2. 発表標題 胎児発育遅延の新規動物モデルの確立: 緩徐かつ持続的な胎児への血流低下の再現
3. 学会等名 日本薬学会第139年会. 幕張, 千葉.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人, 武田 健, 梅澤 雅和.
2. 発表標題 Mechanism of developmental neurotoxicity induced by prenatal exposure to nanoparticle
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー 日韓国際交流シンポジウム. 京都, 京都. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人, 北瀬 悠磨, 辻 雅弘, 早川 昌弘, 佐藤 義朗.
2. 発表標題 胎児発育遅延モデルラットにおける脳脊髄液中タンパク質の網羅的解析
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会学術大会. 松本, 長野.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田 淳人, 竹内遼介, 篠田陽, 谷中冴子.
2. 発表標題 若手会って何するの? 持続する若手会を知る
3. 学会等名 日本解剖学会後援 解剖学若手研究者の会「夏の学校」. 名古屋, 愛知. (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 Atsuto Onoda, Masakazu Umezawa	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 263
3. 書名 Carbon Nanotubes - Potential of Use for Deep Bioimaging Capter 5. "Transparency in Biology: Making the Invisible Visible"	

1. 著者名 生化学若い研究者の会、稲垣 賢二	4. 発行年 2021年
2. 出版社 秀和システム	5. 総ページ数 292
3. 書名 これだけ！ 生化学 第2版	

1. 著者名 小野田 淳人	4. 発行年 2021年
2. 出版社 学研プラス	5. 総ページ数 672
3. 書名 やさしい中学理科	

1. 著者名 学研編集部, 監修: 小野田 淳人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 G a k k e n	5. 総ページ数 356
3. 書名 宇宙を目指した人々	

1. 著者名 学研編集部, 監修: 小野田 淳人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Gakken	5. 総ページ数 316
3. 書名 病気と闘った人々	

1. 著者名 学研編集部, 監修: 小野田 淳人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Gakken	5. 総ページ数 274
3. 書名 星の謎に挑んだ人々	

1. 著者名 学研編集部, 監修: 小野田 淳人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Gakken	5. 総ページ数 278
3. 書名 生命の不思議に魅せられた人々	

1. 著者名 学研編集部, 監修: 小野田 淳人	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Gakken	5. 総ページ数 262
3. 書名 コンピュータ社会を創った人々	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 胎児発育不全に対する定量的評価指標	発明者 小野田淳人(筆頭貢献), 佐藤義朗, 早川昌弘, 辻雅弘, 北瀬悠磨,	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-028828	取得年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 脱分化脂肪細胞による新生児壊死性腸炎の治療	発明者 松本太郎, 風間智彦, 佐藤義朗, 見松はるか, 小野田淳人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-196820	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>小野田 淳人[ホーム] http://atsuto-onoda.com/index.html 小野田 淳人 http://www.socu.ac.jp/departments/faculty/atsuto-onoda.html 小野田 淳人 https://researchmap.jp/_atsuto-onoda 変わると困る研究者の「顔」&#8212;旧姓使用と選択的夫婦別姓制度 (実験医学 Opinion) https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/opinion/vol139n1.html 「博士課程の学生の困窮状況やそれに対する支援政策」に関する報道 https://www3.nhk.or.jp/news/html/20201220/k10012774591000.html ハゲタカジャーナル投稿経験者の主張 (実験医学 Opinion) https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/opinion/vol138n6.html 若手研究者の働き方改革 (実験医学 Opinion) https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/opinion/vol137n6.html 大学での学問への向き合い方 (Slide share) https://www.slideshare.net/atsutoonoda/ss-193718045 理科大で日本幼少児健康教育学会 市のスマイルエイジングやモジュール学習紹介 https://ubenippo.co.jp/2022/09/20/1381591/ 大会組織委員長として日本幼少児健康教育学会第41回大会【秋季：山陽小野田大会】を運営 コーディネーター/座長として山陽小野田市共催シンポジウムを運営 https://sites.google.com/view/youshouji41so/</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	佐藤 義朗 (SATO Yoshiaki) (30435862)	名古屋大学・医学部附属病院・病院准教授 (13901)	

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		
スイス	ジュネーヴ大学		
フランス	エクス = マルセイユ大学	フランス国立科学研究センター	