

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：83902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07059

研究課題名(和文) 海馬歯状回の発達における神経発達障害関連Rac情報伝達系の機能解明

研究課題名(英文) Neurodevelopmental disorder related Rac signaling pathways control the neonatal development of the dentate gyrus

研究代表者

伊東 秀記 (Ito, Hidenori)

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・分子病態研究部・室長

研究者番号：40311443

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)：CNKSR2は、低分子量Gタンパク質RACおよびARF情報伝達系分子と結合するスキャホールド分子である。また、知的障害とてんかんを併発するX連鎖知的障害の原因遺伝子のひとつであるが、その神経発達における機能や病態との関連については未解明な点が多く残されている。そこで、CNKSR2の性状機能解析を行った。その結果、CNKSR2は、ARFの活性化因子であるCYTH2と複合体を形成して安定化されていることがわかった。また、CNKSR2-CYTH2複合体は、新生仔期マウス海馬歯状回神経細胞の発達を制御していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

知的障害とてんかんを併発するX連鎖知的障害の患者でCNKSR2遺伝子の変異が多数報告されているが、神経系組織における機能や病態との関連についてはよく分かっていなかった。そのような状況下で、私たちは、新生仔期から生後発達期のマウス海馬歯状回神経細胞の発達におけるCNKSR2の機能を明らかにした。この結果は、CNKSR2の新たな分子機能を明らかにするとともに、X連鎖知的障害の病態の一端を明らかにするものであり、疾患治療法開発への端緒となる研究成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：CNKSR2 is a neuronal scaffolding molecule that is encoded by the CNKSR2 gene located on the X chromosome. Variations in the CNKSR2 gene are associated with intellectual disability and epileptic seizures, yet the cellular and molecular roles of CNKSR2 in neuronal development and disease remain poorly characterized. Here, we identify a molecular complex comprising CNKSR2 and the guanine nucleotide exchange factor (GEF) for ARF small GTPases, CYTH2. Our results demonstrate that CNKSR2 and CYTH2 are necessary for the proper development of neonatal mouse dentate granule cells through a mechanism that involves the stabilization of a complex comprising these proteins.

研究分野：神経生物学

キーワード：海馬 低分子量Gタンパク質 神経細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

米国精神医学会の診断と統計マニュアル第5版「DSM-5」において、神経発達障害として分類されている疾患には、知的能力障害、コミュニケーション障害、自閉スペクトラム症、などがある。これらの疾患の発症には、様々な遺伝的および環境的要因による、神経突起伸長、シナプス形成などの神経発達過程の障害が関与していると考えられている。これまでに、多数の病因候補分子が見いだされているが、その病態との関連はほとんどわかっていない。

RHO 低分子量 G タンパク質 (RHO、RAC、CDC42 など) 情報伝達系は、神経細胞では神経突起の伸長、分岐およびシナプス形成などの発達過程で重要な役割を果たしている。そして、X連鎖知的障害 (X染色体上の遺伝子に変異がみられる知的障害の総称) の病因候補分子として、RHO 情報伝達系分子が多数同定されているが、神経発達障害の病態への関与は未解明な点が多い。

海馬は、記憶・学習において重要な脳の部位であり、海馬における神経細胞の発達異常は、神経発達障害の発症につながると考えられる。海馬の主要な部位のひとつである歯状回は、成体の脳で神経新生が見られる部位として注目されている。その一方で、新生仔期の歯状回の発達機構については、意外にも未解明な点が多く残されている。

私たちは、統合失調症関連分子 *dysbindin-1* の RAC 情報伝達系を介した樹状突起スパイン形成制御を見出した [Ito et al. *Mol Psychiatry* (2010)]。また、*MACROD2* や *PHACTR1* などの神経発達障害関連分子の脳組織における性状・機能を明らかにした [Ito et al. *Dev Neurosci* (2018); Hamada et al. *Brain* (2018)]。さらに、新生仔マウスを用いた *in vivo* エレクトロポレーションによる歯状回顆粒細胞前駆細胞への遺伝子導入法を確立し [Ito et al. *Hippocampus* (2014)]、RAC および CDC42 が歯状回顆粒細胞の発達を制御していることを明らかにした [Ito et al. *Hippocampus* (2019)]。

RHO 情報伝達系分子の中で、神経発達障害の患者で遺伝子異常が報告されている分子を、文献データベースで検索したところ、*CNKSR2* (connector and enhancer of kinase suppressor 2) を見出した。この分子は、てんかんや睡眠障害などの症状を併発する X連鎖知的障害の原因候補遺伝子として報告されている。初代培養神経細胞を用いた解析により神経細胞のスパイン形成への関与が知られていたが、動物個体における機能についてはほとんどわかっていなかった。

このような背景から、海馬歯状回の発達における *CNKSR2* の機能解析を行うことを考えた。

2. 研究の目的

X連鎖知的障害の原因候補遺伝子である *CNKSR2* の新生仔期マウス海馬歯状回の発達における機能を明らかにする。*CNKSR2* は、シナプスにおいてさまざまな分子と結合するスキャホールド分子であるため、*CNKSR2* 結合分子の機能についても明らかにする。そして、*CNKSR2* が原因となる神経発達障害の病態解明や治療法の開発につながる研究成果を得ることを目指す。

3. 研究の方法

(1) 細胞およびマウス脳組織抽出液の作製とウェスタンブロット解析

COS 細胞は、10%ウシ血清を含む DMEM 培地で培養した。細胞への遺伝子導入は、ポリエチレンイミン MAX 試薬を用いた。遺伝子導入後 24 時間から 48 時間後に細胞を、細胞溶解液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液、pH 7.5、2% SDS、0.1 M フッ化ナトリウム、5 mM EDTA、プロテアーゼ阻害剤カクテル) で溶解した。一方、生後 0 日から 30 日目までのマウスから脳を採取し、細胞溶解液でホモゲナイズして脳抽出液を作製した。タンパク質濃度は BCA 法で定量した。細胞抽出液あるいは脳抽出液を SDS ポリアクリルアミド電気泳動 (SDS-PAGE) にて分離し、各種の抗体を用いたウェスタンブロット解析を行った。

(2) パラフィン切片の免疫組織染色

生後 7 日目のマウスを 4%パラホルムアルデヒド-PBS 溶液で灌流固定した。固定した脳をパラフィン包埋し冠状断切片 (6 μ m 厚) を作製した。脱パラフィン後に抗原賦活化処理を行い、*CNKSR2* 抗体あるいは *CYTH2* 抗体によって染色した。

(3) 歯状回神経細胞の発達の解析

GFP 発現プラスミド (pCAG-GFP)、ノックダウンプラスミド (pSUPER) および 0.01% のファストグリーンを含む DNA 溶液を、ガラスキャピラリーを用いて新生仔マウスの脳室内に注入した。電気パルスを与えて遺伝子を導入後、母マウスに戻し飼育を継続した。21 日後に 4%パラホルムアルデヒド-PBS 溶液により灌流固定を行った。ビブラトームによって 70 μ m あるいは 100 μ m の切片を作製し抗体染色を行い、蛍光顕微鏡を用いて画像を取得した。歯状回を顆粒細胞層 (GCL)、顆粒細胞層と歯状回門の境界領域 (GCL/hilus) および歯状回門 (hilus) の 3 領域に区分し、各領域に局在する GFP 陽性細胞の歯状回全体に局在する GFP 陽性細胞に対する割合を算出した。歯状回神経細胞の分化は、神経細胞に発現する *NeuN*、歯状回顆粒細胞に発現する *Prox1* および成熟した歯状回顆粒細胞に発現する *calbindin* の発現を抗体染色により解析した。発現量の定量には画像解析ソフト ImageJ を使用した。

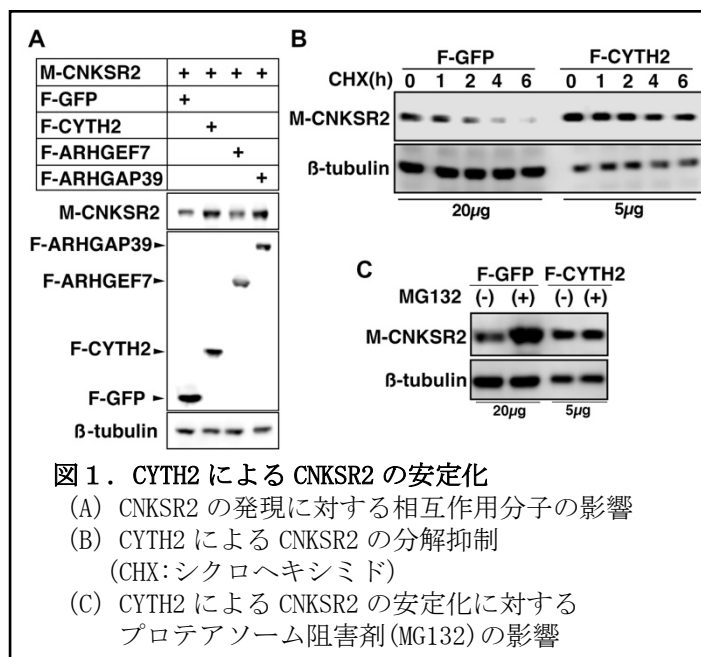
4. 研究成果

(1) CYTH2 による CNKSR2 の安定化

CNKSR2 は、低分子量 G タンパク質 RAC の不活性化因子である ARHGAP39、RAC の活性化因子である ARHGEF7、低分子量 G タンパク質 ARF の活性化因子である CYTH2 と細胞内で相互作用することが知られている。しかしながら、その生理的意義についてはよくわかっていなかった。

COS 細胞に CNKSR2 とこれらの結合タンパク質を一過性に発現させたところ、ARHGAP39 および CYTH2 を発現させた時に CNKSR2 の発現が増加していることがわかった (図 1 A)。特に CYTH2 の増加作用が顕著であったため、CNKSR2 と CYTH2 の相互作用について解析を進めた。タンパク質合成を阻害するシクロヘキシミドを添加すると、時間依存的に CNKSR2 の発現は減少したが、CYTH2 を同時に発現させた

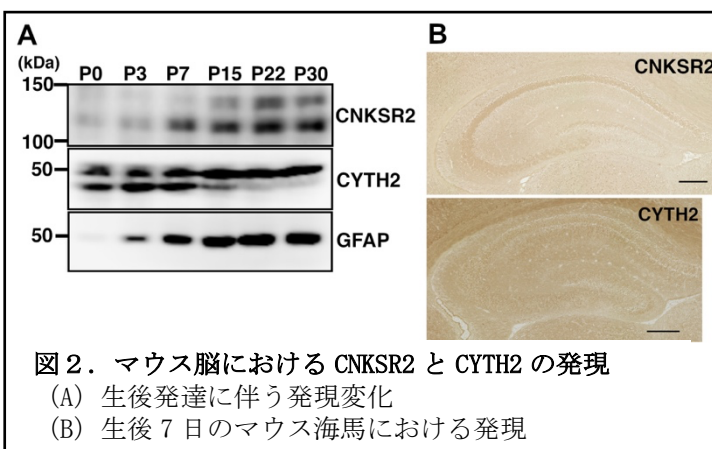
場合には、その減少が抑制されていた (図 1 B)。また、細胞内の主要なタンパク質分解酵素であるプロテアソームを阻害する MG132 を添加した場合には、CYTH2 による CNKSR2 の発現増加の程度が減弱していた (図 1 C)。これらのことから、CYTH2 は、ユビキチン・プロテアソーム系による分解を抑制することによって CNKSR2 の細胞内での安定性を制御していると考えられた。



(2) 脳組織における CNKSR2 および CYTH2 の発現解析

生後発達期のマウス脳における CNKSR2 の発現をウェスタンブロット解析したところ、分子量 110kDa および 130kDa の分子が検出された。これらの分子は、生後 0 日ではわずかに検出される程度であったが、生後 7 日から 30 日にかけて顕著に増加した。

一方、CYTH2 は、分子量 50kDa と 45kDa 程度のバンドが 2 本検出された。50kDa の分子は、生後 0 日から生後 30 日まで発現量に変化が見られなかった。一方、45kDa の分子は生後 0 日から生後 7 日まで発現が見られたが、生後 15 日から 30 日にかけて減少していた。生後 7 日のマウス脳を用いて免疫組織染色を行ったところ、CNKSR2 および CYTH2 は、海馬の錐体細胞および歯状回顆粒細胞に発現しており、CNKSR2 は細胞体に、CYTH2 は細胞質に局在していることがわかった。



(3) 新生仔期マウス海馬歯状回神経細胞の発達における CNKSR2 および CYTH2 の機能

私たちは、新生仔マウスを用いた *in vivo* エレクトロポレーションによって、海馬歯状回神経細胞に外来遺伝子を導入し、個体における神経細胞の発達を解析する手法を確立している。そこで、この方法を用いて CNKSR2 および CYTH2 の機能解析を行った。CNKSR2 の発現を抑制するノックダウンベクターを生後 0 日マウスに遺伝子導入し、21 日後に脳標本を作製して形態学的解析を行った。その結果、コントロールでは、多くの細胞が歯状回顆粒細胞層に局在していたのに対して、CNKSR2 の発現を抑制した場合には、顆粒細胞層に局在する細胞が減少し、顆粒細胞層と歯状回門の境界領域に異所性に局在する細胞が増加していた (図 3)。CYTH2 についても同様

の実験を行ったところ、CNKSR2 の発現を抑制した場合と同様の現象が見られた (図 3)。また、コントロールの細胞では、高度に分岐した樹状突起を形成していたが、CNKSR2 あるいは CYTH2 の発現が抑制された多くの神経細胞では、神経突起の形成が著しく抑制されていた (図 4)。

歯状回顆粒細胞は、神経前駆細胞から成熟する過程で、各種の分子マーカーを発現することが知られている。神経細胞に発現する NeuN、歯状回顆粒細胞に発現する Prox1 および成熟した歯状回顆粒細胞に発現する calbindin の発現を比較したところ、CNKSR2 あるいは CYTH2 の発現が抑制された細胞では、これらの分化マーカーの発現が低下していることがわかった。

これらのことから、CNKSR2 は CYTH2 と協調して新生仔期マウス海馬歯状回神経細胞の発達を制御していると考えられた。

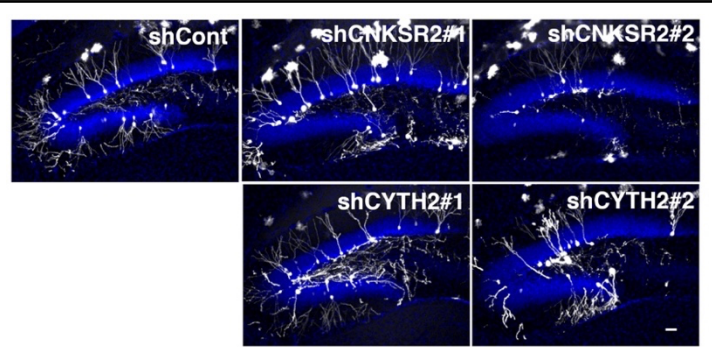


図 3. CNKSR2 および CYTH2 の発現抑制による海馬歯状回神経細胞の配置異常

shCont: コントロール
shCNKSR2: CNKSR2 の発現を抑制
shCYTH2: CYTH2 の発現を抑制
白色: GFP、青色: DAPI (核)

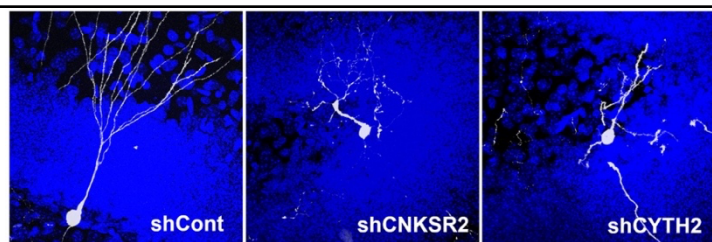


図 4. CNKSR2 および CYTH2 の発現抑制による海馬歯状回神経細胞の形態異常

shCont: コントロール
shCNKSR2: CNKSR2 の発現を抑制
shCYTH2: CYTH2 の発現を抑制
白色: GFP、青色: DAPI (核)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Scala M, Nishikawa M, Ito H, Tabata H et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Variant-specific changes in RAC3 function disrupt corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 3308-3327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/brain/awac106	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 Hamada N, Noda M, Ito H, Iwamoto I, Nagata K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Expression Analyses of Cep152, a Responsible Gene Product for Autosomal Recessive Primary Microcephaly, during Mouse Brain Development.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dev Neurosci	6. 最初と最後の頁 162-170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000523922	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 Tabata H, Sasaki M, Agetsuma M, Sano H, Hirota Y, Miyajima M, Hayashi K, Honda T, Nishikawa M, Inaguma Y, Ito H, Takebayashi H, Ema M, Ikenaka K, Nabekura J, Nagata K, Nakajima K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Erratic and blood vessel-guided migration of astrocyte progenitors in the cerebral cortex.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 6571
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-34184-x	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 Nishikawa M, Scala M, Umair M, Ito H, Waqas A, Striano P, Zara F, Costain G, Capra V, Nagata K.	4. 巻 60
2. 論文標題 Gain-of-function p.F28S variant in RAC3 disrupts neuronal differentiation, migration and axonogenesis during cortical development, leading to neurodevelopmental disorder.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Med Genet	6. 最初と最後の頁 223-232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jmedgenet-2022-108483	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 Goto N, Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Kinoshita M, Nagata K.	4. 巻 45
2. 論文標題 Expression Analyses of Rich2/Arhgap44, a Rho Family GTPase-Activating Protein, during Mouse Brain Development.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dev Neurosci	6. 最初と最後の頁 19-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000529051	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 Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Ueda H, Nagata K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Impaired function of PLEKHG2, a Rho-guanine nucleotide-exchange factor, disrupts corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11040696	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 Ito H, Nagata K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Functions of CNKSR2 and its association with neurodevelopmental disorders.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11020303	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 Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Expression analyses of Rac3, a Rho family small GTPase, during mouse brain development.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dev Neurosci	6. 最初と最後の頁 49-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521168	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 Ito H, Morishita R, Noda M, Ishiguro T, Nishikawa M, Nagata K.	4. 巻 297
2. 論文標題 The synaptic scaffolding protein CNKSR2 interacts with CYTH2 to mediate hippocampal granule cell development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 101427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101427	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 Noda M, Ito H, Nagata K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Physiological significance of WDR45, a responsible gene for -propeller protein associated neurodegeneration (BPAN), in brain development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 22568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02123-3	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 -

1. 著者名 Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K.	4. 巻 54
2. 論文標題 Expression analyses of PLEKHG2, a Rho family-specific guanine nucleotide exchange factor, during mouse brain development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol	6. 最初と最後の頁 146-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00275-1	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 Hamada N, Ito H, Shibukawa Y, Morishita R, Iwamoto I, Okamoto N, Nagata K.	4. 巻 529
2. 論文標題 Neuropathophysiological significance of the c.1449T>C/p.(Tyr64Cys) mutation in the CDC42 gene responsible for Takenouchi-Kosaki syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 1033 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.104	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 Ito H, Morishita R, Noda M, Iwamoto I, Nagata K.	4. 巻 53
2. 論文標題 Biochemical and morphological characterization of SEPT1 in mouse brain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Mol Morph	6. 最初と最後の頁 221 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00248-4	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 Noda M, Iwamoto I, Tabata H, Yamagata T, Ito H, Nagata K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of Per3, a circadian clock gene, in embryonic development of mouse cerebral cortex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42390-9	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 Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S.	4. 巻 56
2. 論文標題 MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Genet	6. 最初と最後の頁 388-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105487	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 Ito H, Morishita R, Mizuno M, Tabata H, Nagata K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Rho family GTPases, Rac and Cdc42, control the localization of neonatal dentate granule cells during brain development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hippocampus	6. 最初と最後の頁 569-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hipo.23047	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 Ibaraki K, Hamada N, Iwamoto I, Ito H, Kawamura N, Morishita R, Tabata H, Nagata K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Expression analyses of POGZ, a responsible gene for neurodevelopmental disorders, during mouse brain development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dev Neurosci	6. 最初と最後の頁 139-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502128	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18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 永田浩一, 西川将司, 田畑秀典, 伊東秀記.
2. 発表標題 低分子量G蛋白質RAC3の遺伝子異常による発達障害の病態形成メカニズム.
3. 学会等名 日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野田万理子, 松本歩, 伊東秀記, 山形崇倫, 永田浩一.
2. 発表標題 Role of GAP43 in the development of mouse cerebral cortex.
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永田浩一, 西川将司, 伊東秀記.
2. 発表標題 Variant-specific changes in RAC3 function disrupt corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes.
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西川将司, 田畑秀典, 伊東秀記, 永田浩一.
2. 発表標題 Impaired function of PLEKHG2, a Rho-guanine nucleotide-exchange factor, disrupts corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes.
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Loic Broix, Rohini Roy, Shengqun Hou, Momoe Sukegawa, Hidenori Ito, Koh-ichi Nagata, Dan Ohtan Wang.
2. 発表標題 The m6A reader YTHDF1 modulates APC and controls axon and dendrite development.
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西川将司, 伊東秀記, 田畑 秀典, 永田浩一.
2. 発表標題 PLEKHG2遺伝子変異による小頭症・知的障害の発症メカニズムの解析.
3. 学会等名 神経組織培養研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊東秀記, 森下理香, 野田万理子, 石黒智己, 西川将司, 永田浩一.
2. 発表標題 X連鎖知的障害関連分子CNKSR2はCYTH2と協調して海馬歯状回顆粒細胞の発達を制御する.
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永田浩一, 西川将司, 田畑秀典, 伊東秀記.
2. 発表標題 知的障害を伴う小頭症の責任遺伝子PLEKHG2の病態機能解析.
3. 学会等名 日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浜田奈々子, 伊東秀記, 永田浩一.
2. 発表標題 電気穿孔法を用いた神経発達障害の病態解析.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊東秀記, 西川将司, 森下理香, 石黒智己, 野田万理子, 永田浩一.
2. 発表標題 マウス脳神経組織におけるCYTH2の性状解析.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田畑秀典, 佐々木恵, 揚妻正和, 林周宏, 佐野ひとみ, 廣田ゆき, 本田岳夫, 稲熊裕, 伊東秀記, 竹林浩秀, 依馬正次, 池中一裕, 鍋倉淳一, 永田浩一, 仲嶋一範.
2. 発表標題 マウス大脳皮質発生・発達過程におけるアストロサイト前駆細胞の移動様式とその分子機構.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川将司, 伊東秀記, 野田万理子, 浜田奈々子, 田畑秀典, 永田浩一.
2. 発表標題 発達障害責任遺伝子Rac3の神経組織における発現解析.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野田万理子, 伊東秀記, 永田浩一.
2. 発表標題 発達期脳におけるがん抑制遺伝子FHITの機能解明.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野田万理子, 伊東秀記, 永田浩一.
2. 発表標題 大脳皮質発達過程におけるオートファジー関連分子Wdr45の役割.
3. 学会等名 日本神経化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊東秀記, 森下理香, 野田万理子, 永田浩一.
2. 発表標題 X連鎖知的障害関連分子CNK2の性状機能解析.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野田万理子, 岩本 郁子, 田畑 秀典, 伊東 秀記, 永田 浩一.
2. 発表標題 Role of WDR45, the autophagy-related gene, in the development of mouse cerebral cortex.
3. 学会等名 日本神経化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東秀記, 森下理香, 水野 誠, 田畑秀典, 永田浩一.
2. 発表標題 海馬歯状回顆粒細胞の発達におけるRacとCdc42の機能.
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東秀記, 森下理香, 田畑秀典, 永田浩一.
2. 発表標題 海馬歯状回の発達におけるRacとCdc42の機能.
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所
<https://www.pref.aichi.jp/addc/eachfacility/hattatsu/index.html>

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	森下 理香 (Morishita Rika)		
研究協力者	西川 将司 (Nishikawa Masashi)		
研究協力者	石黒 智己 (Ishiguro Tomoki)		
研究協力者	野田 万理子 (Noda Mariko)		
研究協力者	永田 浩一 (Nagata Koh-ichi)		

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