

09. 小児生理学研究部

部長：森 雅樹

【ミッション・目標】

当研究部の第一のミッションは、小児の生理的な特性の分子基盤を明らかにし、病態理解と治療開発につなげることである。小児は成育サイクルの中で成長・発育を遂げ、次世代サイクルに連結させる。重要な位置づけをもつが、小児が成人期と異なって成長や発育を遂げることのできるメカニズムは不明である。成人期では生物にとり重要なホメオスタシス（恒常性）の維持が至上命題となるが、小児期にはサイズ・機能のプラス・バランスの変化が実現する。その分子機序は、これまでの我々の研究により、少なくとも一部は「細胞代謝」に求められることが明らかとなっている。小児期の細胞ではミトコンドリアにおける代謝反応に成人と異なる特性があり、グルコースなどとして取り入れられた炭素骨格を二酸化炭素まで最終分解せず、ヌクレオチド・アミノ酸・脂質の合成に流す成人期とは異なるエネルギー流束が実現している。この小児の生理的な代謝特性により、栄養エネルギーを成人期は生命維持に用いるのに対し、小児期には成長・発育に利用することができる。このメカニズムは人類のみならず生物種に横断的にはたらいっている機構であると考えられる。

このような小児に特有の生理特性を「若年性（juvenility）」と位置付けて2018年から国際誌に発表しており、細胞レベルでの若年性を「細胞若年性（cellular juvenescence）」として2019年に発表した。同様のアプローチは知る限り世界に類例がない。

若年性の不足は、成長不全のほか早老症や心筋症・マイオパチーなどの間葉組織疾患の原因になり、若年性の過剰は、小児がん・過成長症候群・ADHDの原因となることを示す客観的な知見や洞察に基づいて検証を進めている。

これらの若年性を活性化または阻害する介入技術について、臨床応用に資するに十分な確実性をもって解明することで治療応用につなげる。

第二のミッションとして、世界の基礎科学技術を小児医療に遅滞なく実用化する道筋を作る。特にゲノミクスを主体とした遺伝子解析技術は量的・速度的に著しく向上しており、現在の遺伝子解析技術で得られる臨床知見を患者・家族の利益につなげるため、全ゲノム・ロングリード解析について整備を進めている。イメージング解析や動物を対象とした神経活動制御システムなど先端の技術を小児医学研究に適用する。

第三のミッションとして、小児・周産期学研究者の育成に取り組んでいる。医師・非医師に限らず将来的に社会に役立つ人材となれるようインフォマティクスや統計学・生物化学の素地を修養し、行動力・コミュニケーション力のある人材を育て、日本や小児医療の発展を支え成育医療研究センターのこれからを担う研究者を輩出する。

第四のミッションとして、国際共同研究や国際発信を行い、希少疾患研究を絶えず実施していくとともにアジア諸国での研究水準を高め、世界の第一線の小児病院や研究所と連携して世界的な研究の推進を担えるように取り組みを続ける。

【研究プロジェクト】

[若年性]

1. 神経発達異常の原因となる DOP1A の機能解析
2. 小児の生理的性質が年齢依存的に変化する基本機構としての視床下部のシングル・セル解析
3. 細胞代謝の小児特性を実現する KNTC1 によるミトコンドリア内部異質性の機構解明
4. 若年性リンク RNA である H19 異常によるエントローシスを介した肝線維化の機構解明

[小児インフォマティクス解析]

1. 全ゲノム・ロングリード解析による非エキソン変異・潜在多型の病的意義の検証

[小児科共同研究]

1. CDC42 変異が脈管統合性に与える影響の解明

2. ARAF 変異が血管の形態異常を来す機序の解明
3. 代謝酵素 UGT1A1 の多型が新生児黄疸を通し神経発達に影響する機序の解明

〔医療・社会への貢献〕

1. 若手研究者の育成
2. 国際連携と情報発信
3. 動物モデルの構築

【研究体制】

部長：森雅樹

大学院生：塚村篤史(滋賀医科大学小児科)、林夏希(鳥取大学生命科学研究科)、橋本梨沙(国立成育医療センター緩和医療科)、山野春樹(東京科学大学小児科)、学士：原野高美(Wellesley College)

技師：大門慧子、有山宏高、Sultana Sara

事務：美野輪和子

【国際共同研究】

下記の研究者と共同して症例解析を行っている。

1. Carlo Rivolta, University of Basel (Switzerland)
2. Muhammad Nadeem Khan, Bannu Medical College (Pakistan)
3. Muhammad Ansar, University of Lausanne (Switzerland)
4. Erica H. Gerkes, University of Groningen (Netherlands)
5. Tuula Rinne, Radboud University Medical Center (Netherlands)
6. Margje Sinnema, Maastricht University Medical Center (Netherlands)
7. Malak Ali Alghamdi, King Saud University (Saudi Arabia)
8. Naif A.M. Almontashiri, Taibah University (Saudi Arabia)
9. Sarah Baer, Strasbourg University Hospital (France)
10. Amélie Piton, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (France)
11. Carla Díes Curià, Universitat Pompeu Fabra (Spain)
12. Sandra Mercier, CNRS (France)
13. Benjamin Cogné, Nantes Université (France)

【国内共同研究】

1. 国立成育医療研究センター病院：黒澤健司遺伝診療センター長、石黒精教育研修センター長、利根川尚也室長
2. 国立成育医療研究センター研究所：高田修治部長、要匡部長、黒木陽子室長、秋葉和壽研究員、中林一彦室長、宮戸健二室長、津村秀樹室長、進導美幸研究員、内山徹室長、森田英明室長、李小康室長 ほか
3. 横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学：松本直通教授、宮武聡子准教授
4. 国立循環器病研究センター小児循環器科：岩朝徹医長
5. 滋賀医科大学小児科：丸尾良浩教授
6. 明治大学農学部：河野菜摘子准教授、乾雅史准教授

【研究の概要】

〔若年性〕

1. 小児神経発達異常の原因となる DOP1A の機能解析

本年の研究成果

DOPA1A は神経発達異常の原因となることが IRUD 研究によって共有された。DOP1A1 はリゾホスファチジン酸 (LPA) 欠乏にตอบสนองしてゴルジ体から核膜孔に移行し、核膜孔を場としたリン脂質合成を阻害する。核膜でのリン脂質阻害は核膜新生を阻害するため細胞分裂が停止される。DOP1A1 変異は細胞の過増殖につながり、Dop1a ノックアウトマウスでは神経過増生と行動異常を呈する(論文投稿中)。

2. 小児の生理的性質が年齢依存的に変化する基本機構としての視床下部シングル・セル解析

本年の研究成果

構造的に複雑な視床下部を対象としたシングル・セル解析 (scRNA-seq) をマウスモデルで実施することにより、生後も絶えず思春期に至るまで遺伝子発現パターンが変化することを明らかにした。遺伝子発現の変化はニューロンのほか、オリゴデンドロサイトでも著明であり、視床下部において神経のみならずグリア細胞の成熟も、適切な思春期の到来に必須であることがわかった。シングル・セルのバイオフィンフォーマティクス解析基盤を確立するとともに、機能解析の対象となる新規遺伝子を同定した。

3. 細胞代謝の小児特性を実現する KNTC1 分子によるミトコンドリアの内部異質性の実現機構の解明

本年の研究成果

KNTC1 は家族性卵巣がんの原因遺伝子として IRUD を通じて共有された。我々は、KNTC1 がグルタミン欠乏に応答してミトコンドリアに内部異質性を生じさせることを明らかにした。KNTC1 が局在したミトコンドリアは構造的に直線性が高まり、膜電位が拡大するなどして、これまで均一とされてきたミトコンドリアに性質の異なるセグメントが生じることを見出し、国際学術誌から発表した。

4. 若年性リンク RNA である H19 異常によるエントローシスを介した肝線維化の機構解明

本年の研究成果

H19 は我々が「若年性リンク RNA (JALNC)」として包括同定した小児期に高発現する非コード長鎖 RNA の 1 つであるが生体機能には未知な点が多い。IGF2 の発現異常を伴わない H19 ノックアウトマウス樹立に成功した。本マウスを用いた解析の結果、H19 喪失は 1 つの細胞が生きたまま別の細胞を丸飲みするエントローシス (entosis) を惹起することが明らかとなり、その分子機序として H19 喪失による細胞極性の破綻と内部細胞での新規な分子現象を同定した。

[小児インフォーマティクス解析]

1. 全ゲノム・ロングリード解析による非エキソン変異・潜在多型の病的意義の検証

本年の研究成果

関連する情報収集に当たり、遺伝診療センター 黒澤健司 センター長、ゲノム医療研究部 要匡 部長と共同研究を開始した。

[小児科共同研究]

1. CDC42 変異が脈管統合性に与える影響の解明

本年の研究成果

臨床研究センター 石黒精 センター長との共同研究として、疾患変異型 CDC42^{Y64C}、CDC42^{R68Q}を発現する HUVEC 細胞・HuH7 細胞を樹立し、免疫染色にて細胞間接着の異常について検証する実験系を整備した。

2. ARAF 変異が血管の形態異常を来す機序の解明

本年の研究成果

国立循環器病研究センター 岩朝徹 医長との共同研究として、重篤な形態的血管異常を来す ARAF 病的バリエントを有する HUVEC 細胞を樹立し、血管統合性について検証を進めた。

3. 代謝酵素 UGT1A1 の多型が新生児黄疸を通し神経発達に影響する機序の解明

本年の研究成果

滋賀医科大学小児科 丸尾良浩 教授との共同研究として、核黄疸の原因となる UGT1A1 変異を有するマウス系統についてビリルビン測定系を確立し、中枢神経横断をマウスモデルで検討する動物実験系を確立した。

〔医療・社会への貢献〕

1. 若手研究者の育成

本年の研究成果

鳥取大学・京都大学・滋賀医科大学などから若手研究者・学生の見学を受け入れ、成育医療研究センター研究所および小児生理学研究部の研究環境を紹介し、将来的な共同研究員としての加入に向けて素地を作った。

2. 国際連携と情報発信

本年の研究成果

遺伝子疾患の臨床解析について国際共同研究を行っている。

3. 動物モデルの構築

本年の研究成果

患者で同定された遺伝子変異をマウス系統に導入しても胎生致死になるなどして動物解析が実現しないケースは多い。マウスで生後にアクティブになるシスエレメントを同定することで胎生致死を回避し、生育期の機能喪失を生じさせるマウス系統の樹立に取り組んでいる。

【令和6年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Tsukamura A, Ariyama H, Hayashi N, Miyatake S, Okado S, Sultana S, Terakado I, Yamamoto T, Yamanaka S, Fujii S, Hamanoue H, Asano R, Mizushima T, Matsumoto N, Maruo Y, Mori M. KNTC1 Introduces Segmental Heterogeneity to Mitochondria. *Dis. Models Mech.*, *in press*.

2. 学会発表

(1) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 森雅樹. Juvenility-based approaches in pediatric therapeutics. 第46回日本血栓止血学会学術集会 学術推進 (SPC) シンポジウム. 金沢. 2024. 6. 13. 口頭

(2) 国内学会一般演題 4件

1. 森雅樹、日比野 絵美: 若年性を構成する分子機構の解明
第97回日本生化学会大会. 横浜. 2024. 11. 6-8. 口頭
2. 森雅樹、日比野 絵美: Elucidation of molecular machinery for juvenility
第97回日本生化学会大会. 横浜. 2024. 11. 6-8. ポスター
3. 森雅樹: 視床下部における時間依存的変化のマウスモデル解析
第57回日本小児内分泌学会学術集会. 横浜. 2024. 10. 10-12. 口頭
4. Masaki Mori: Linking the molecular logics that orchestrate organismal development and biological time. 第47回日本神経科学大会. 福岡. 2024. 7. 24-27. ポスター

【研究費】

公的研究費（研究代表者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 森雅樹 AMED-PRIME 「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」領域
研究課題名「生体機能を最適化する機構としての老化の再定義」（2022～2025年度）
10,894千円；間接経費含む（2024年度）

〔文部省科学研究費〕

1. 森雅樹 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（B）
研究課題名「小児代謝の活性化による誘導成長を介した再生医療の技術開発」（2024～2027年度）7,150千円；間接経費含む（2024年度）

2. 森雅樹 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 学術変革領域研究(A)（公募研究）
研究課題名「インプリンティング・モザイクを解消するエントローシス競合の生理的役割の解明」（2024～2025 年度）5,590 千円；間接経費含む（2024 年度）
3. 森雅樹 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 挑戦的研究・萌芽
研究課題名「核膜を場にした脂質代謝機構による核内脂性環境の調節機序の解明」（2022～2024 年度）2,600 千円；間接経費含む（2024 年度）

公的研究費（研究分担者）

〔文部科学省科学研究費〕

1. 森雅樹 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（C）
研究課題名「小児期発症の遺伝性心血管疾患の病原性及び病態評価」
研究代表者：岩朝 徹（国立循環器病研究センター）（2024 年度～2026 年度）
400 千円（2024 年度）
2. 森雅樹 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（C）
研究課題名「ヒト化 UGT1A マウスを用いた新生児ビリルビン脳症の解析と予防法の基礎的研究」
研究代表者：丸尾 良浩（滋賀医科大学）（2023 年度～2026 年度）
200 千円（2024 年度）

【その他】

〔教育活動〕

森雅樹

1. 東北大学 大学院 次世代小児医療講座 連携大学院教授
2. 滋賀医科大学 小児科学講座 客員准教授

〔社会貢献〕

森雅樹

1. 日本脳科学会 評議員

〔研究所運営への貢献〕

森雅樹

1. 研究所遺伝子組換え実験安全委員会委員
2. バイオバンク バイオリソース情報室長