

氏名(年齢) 小岩 純子 (58歳)

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野 技術補佐員

受賞の感想と今後の抱負

この度は緑の風記念三重医学研究振興会賞をいただき、大変光栄に存じます。研究指導いただきました西村有平教授をはじめ研究室みなさまのご協力の賜物であり、様々なことを快く受け入れ実践させていただきまことに大いに感謝申し上げます。今後も微力ながら研究に貢献できるよう努める所存でございます。

受賞テーマ

「ゼブラフィッシュの社会性・学習・記憶を評価する試験法の開発」

研究の概要と将来展望

自閉症やADHDなどの神経発達症の有病率は年々増加している。これまでの研究により、神経発達症の病態には遺伝子変異や妊娠中の化学物質への曝露が関与することが示唆されているが、その全体像に関しては不明な点が多く残されている。我々は、黒澤 健司 先生（神奈川県立こども医療センター遺伝科、現職は国立成育医療研究センター遺伝診療センター長）との共同研究において、神経発達症患者に認められる遺伝子変異の病態における役割を解明するため、ゼブラフィッシュを用いた解析を行ってきた。具体的には、神経発達症患者に認められる遺伝子をノックアウトしたゼブラフィッシュを作製し、患者の症状と関連する表現型を検討してきた。神経発達症患者では社会性や学習・記憶が障害される場合が多い。そこで、ゼブラフィッシュの社会性・学習・記憶を評価できる行動解析法の開発に注力してきた。これまでに、ゼブラフィッシュの社会性を評価するための行動解析法を確立し、神経発達症患者で変異が認められる CHD3 遺伝子をノックアウトしたゼブラフィッシュでは、患者と同様の社会性の異常（相手に対する過度の興味）が認められることを明らかにした。ノックアウトゼブラフィッシュと野生型ゼブラフィッシュの脳の代謝産物を比較したところ、CHD3 ノックアウトゼブラフィッシュの脳ではミトコンドリア機能に異常があることが示唆された。そこで、ミトコンドリア機能を調整する臨床治療薬であるメトホルミンを投与したところ、CHD3 ノックアウトゼブラフィッシュの社会性の異常が改善することを見出した。これらの研究成果を原著論文（第二著者）としてまとめ、European Journal of Human Genetics に発表した。また、我々が開発した行動解析法を、慶應大学・山梨大学との共同研究として、他の神経発達症関連遺伝子ノックアウトゼブラフィッシュの社会性評価にも応用し、その成果を原著論文（第一著者）としてまとめ、Development, Growth and Differentiation に発表した。なお、ゼブラフィッシュの行動解析法に関しては様々な報告が存在するが、我々が開発した社会性を評価するための行動解析法は、特別な装置を一切必要とせず、多くの研究施設で実施可能である。実際に、我々が共同研究している企業内の研究施設でゼブラフィッシュの社会性を評価することが実現している。また、現在は、ゼブラフィッシュの学習・記憶を評価するための行動試験法の開発に鋭意取り組んでいる。

ゼブラフィッシュは、遺伝子改変や薬物投与を容易に行うことができる。我々が開発した行動解析法を用いることにより、神経発達症に関連する遺伝子をノックアウトしたり、化学物質を曝露したゼブラフィッシュの社会性・学習・記憶の評価を容易に実施することが可能となる。その結果、神経発達症の病態解明と治療薬開発が加速することが期待できる。

本研究に関連する代表的な原書学術論文（5編）

1. In Vivo Detection of Mitochondrial Dysfunction Induced by Clinical Drugs and Disease-Associated Genes Using a Novel Dye ZMJ214 in Zebrafish. Sasagawa S, Nishimura Y, Koiwa

- J, Nomoto T, Shintou T, Murakami S, Yuge M, Kawaguchi K, Kawase R, Miyazaki T, Tanaka T. *ACS Chem Biol*. 2016 Feb 19;11(2):381-8.
2. **Generation of a Triple-Transgenic Zebrafish Line for Assessment of Developmental Neurotoxicity during Neuronal Differentiation.** Koiwa J, Shiromizu T, Adachi Y, Ikejiri M, Nakatani K, Tanaka T, Nishimura Y. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019 Sep 24;12(4):145.
 3. **Involvement of homeobox transcription factor Mohawk in palatogenesis.** Adachi Y, Higuchi A, Wakai E, Shiromizu T, Koiwa J, Nishimura Y. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022 Jan;62(1):27-37
 4. **Two distinct phenotypes in Snijders Blok-Campeau syndrome and characterization of the behavioral phenotype in a zebrafish model.** Enomoto Y[#], Shiromizu T[#], Yasojima S[#], Koiwa J, Kuroda Y, Ito H, Yuge M, Ohkawa, Shibata R, Murakami H, Naruto T, Shiiya S, Omotani N, Nishimura Y^{*}, Kurosawa K.^{*} *Eur J Hum Genet* 2025
 5. **Establishment and characterization of adap1-deficient zebrafish.** Kawahara A[#], Yasojima S[#], Koiwa J[#], Fujimaki S, Ito H, Yamada M, Kosaki K, Nishimura Y. *Dev Growth Differ*. 2025.

略歴

1989. 3 名古屋大学農学部 卒業
1989～1992 食品企業等 勤務
2013～2019 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学技術補佐員
2019. 6～ 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学技術補佐員、現職

専門分野

薬理学・毒性学

医学博士、専門医資格など

なし