

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析

2. 研究代表者名： 八木 健

3. 研究概要：

本研究においては、脳神経系で発現する多様化受容体遺伝子群であるクラスター型カドヘリンのゲノム構造と機能の解析を目的としている。その為に各脊椎動物種でのクラスター型カドヘリンの構造の解析、神経細胞における遺伝子発現制御と遺伝的変異の解析、クローンマウス作製による神経細胞核内情報の解析、遺伝子変換動物作製による機能解析を行ってきた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

八木グループはクラスター型カドヘリンのゲノム構造を解析し、その一次構造の変化が脳神経系の様々の機能と関係している可能性を探る目的で本研究を進めている。特に、クラスター型カドヘリンである CNR/プロトカドヘリン・ファミリーが脳神経系における多様な情報発信の基本であるとの想定のもと、これら遺伝子のゲノムの構造の変化を中心にこれまで研究を行ってきた。本課題は、脳神経系機能の多様性に関わる重要なコンセプトの確立に繋がることも考えられ、また世界的に競争の激しい分野であるだけに八木グループの研究成果は本課題のスタート時点より強く期待されていた。現中間段階では、率直なところ当初に期待されたような成果はまだ得られてはいない。しかしながら、本研究課題の重要性を鑑みて今後の成果が期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

今までに得られた成果を以下に列記する。

まず、各種脊椎動物種におけるクラスター型カドヘリンゲノム構造の解析が進められた。特に CNR/Pcdh 遺伝子クラスターの塩基配列をマウス、ヒト、ゼブラフィッシュ、メダカ、ニワトリ、アフリカツメガエル、ラットなどで決定した。これらの脊椎動物の CNR/Pcdh 遺伝子クラスターの構造比較解析から各々の動物種に特異的な CNR/Pcdh 遺伝子クラスターが見つかった。このことは、CNR/Pcdh 遺伝子クラスターは脊椎動物種ごとに独自に多様化していることが強く示唆された。

また、各動物種で可変領域エクソンでの協調進化、遺伝子クラスターのゲノム進化、内在ウイルス配列による遺伝子変化も認められ、遺伝子クラスター構造に依存した遺伝子変換や組換え機構によるゲノム上の進化が認められた。また、マウスや霊長類・ヒトなど同一種内での解析も行われ、同一種内でも遺伝的多型が保存されていることが明らかになった。

次に、マウスの大脳皮質形成過程において CNR/Pcdh α mRNA の遺伝的変異が体細胞レベルで蓄積されている結果を得ている。この体細胞レベルでの遺伝的変異は生後でその増加

が認められ、特に第1カドヘリン領域ではアミノ酸置換を伴う塩基置換が高頻度存在しているが、第1カドヘリン領域以外ではアミノ酸置換を伴わない塩基置換が脳発達過程で増加していることが明らかになった。このことは CNR/Pcdh α 遺伝子の体細胞レベルでの遺伝的変異が蓄積され、これらの変異が選別されている可能性を示唆するものである。

次に、八木グループは神経細胞の核内情報を解析する目的で神経細胞核を用いた体細胞クローンマウスの作製を行っている。大脳皮質の神経細胞核を用いたクローンマウスが高い頻度で得られたのに比して分化神経細胞由来のクローンマウスは様々な異常がみられた。このことは分化した神経細胞核において DNA レベルでの遺伝的変換が起きている可能性を強く示唆している。

さらに、八木グループは単一神経細胞レベルでの CNR/Pcdh α 遺伝子クラスターの解析を行って可変領域エクソンは各細胞で異なった組み合わせで発現していることを見出した。また、発現している可変領域エクソンはゲノム DNA の脱メチル化と関係していることが示唆された。CNR/Pcdh α は、Fyn チロシンリン酸化酵素と結合しているが、ヒトの精神神経疾患において Fyn の生化学的異常が明らかになり、また CNR/Pcdh α 遺伝子クラスターの定常領域エクソンを破壊した遺伝子欠損マウスの作製を試みたところ、このクラスター領域が相同組換えを起こしやすいゲノム領域であることも明らかになった。その他、様々なノックアウトマウスの作製により、クラスター型カドヘリンの個体レベルでの分子機能の解析を行った。

4-3. 今後の研究に向けて

八木グループの研究は、上述のようにクラスター型カドヘリンの様々な神経細胞における機能への関与、特にその構造変化に由来すると思われる機能への関与を生化学的、分子生物学的、遺伝学的手法で明らかにしようとしているのであるが、研究は着実に進歩しているとは言え、まだクラスター型カドヘリンの神経機能に関わる役割について、特にそのゲノムの塩基配列の変化の機能への直接的な関与を示す決定的結果はまだ得られていないとするのが妥当であろう。

4-4. 戦略目標に向けての展望

八木グループの今後の研究の見通しであるが、現在までの研究成果を見る限り、なかなか本課題終了期までにクラスター型カドヘリンの構造と機能についてまとまった結論が得られるかどうか、極めて未知数な点が多い。最初に述べたように本課題は、脳神経機能においてゲノム構造の変化が関与しているかどうか、またそうであるならばどのような関与であるか、非常に重要な概念が確立できるかどうかという課題である。しかしながら、そのような変化がもしあるにしろ、脳神経の持っている複雑な組織的構造の内のごく一部での変化を解析するだけに、得られた結果から統一的な見解もしくは結論を出すには多くの技術的問題があることが予想される。

4-5. 総合的評価

中間報告までの八木グループの成果についてアドバイザーの評価は必ずしも高くない。特に当初の提案から現在までの達成度については、7人のうち5人が普通もしくは平均以

下という評価であった。これらは八木グループが困難なテーマを対象にしているとは言え、実際に公表または受理された論文が極めて少なく、投稿中または投稿準備中という論文がほとんどであるという点に由来していると思われる。また、これまでの成果の科学的・技術的インパクトも普通もしくは低いというアドバイザーの数の方が高いと評価しているアドバイザーの数より多かった。今後は一流専門誌に発表されるための条件をクリア出来るレベルの高い成果を得ることが重要と思われる。また、今後の研究の方向としては当初の方針を続けるのが妥当と思われるが、課題のレベルの高さ、困難さは理解できるとしても、より確実なそして着実な成果を期待したいが、現在までのところ当初の期待をある程度裏切った感も否めない。また、研究代表者の八木教授は自己の研究成果を主観的に見過ぎ、やや過大な自己評価をしている傾向が見られるという指摘もあったし、また投下された研究費に比してその成果が少ないという厳しい批判もあった。結論として、八木グループの研究課題は重要なものであるし、この問題に関して何らかの結論がここ数年内に世界のどこかで明らかになると思われるが、今後の八木グループの研究が各国の研究グループに対抗できるだけの効率的なかつ客観的な手法で進められるかどうかという点に関しては、今一度再検討の要があると思われる。