

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： アポトーシス医療技術の開発に関する研究

2. 研究代表者： 池田 穰衛（東海大学 医学部 教授）

3. 研究概要

本研究は、神経疾患に見られる脳・神経細胞の「変性・死」の本態がアポトーシスであるとの観点にたつて、脳・神経特異的アポトーシス抑制分子の動態とその制御技術を用いたゲノム・分子医療技術の開発を目的とする。脳・神経変性疾患治療の現状は対症療法に限定されている。しかし、これらの疾患は神経細胞のアポトーシスに起因することが明らかになってきた。本研究では、ゲノム情報に書き込まれている神経細胞維持情報（アポトーシス抑制機能）および調節機能を担う因子の生体内での振る舞い（分子動態・機能）を解明し、アポトーシス医療（神経難病本態医療）技術を開発する。神経細胞生存の命運を司る因子（神経変性疾患遺伝子産物）の機能とその動態を明らかにせずして本態性医療技術の開発は望めない。また、ゲノム創薬を目的とする新基盤産業の開拓・進展も不可能である。さらに、神経変性疾患遺伝子の本態機能の解明については、神経難病を忠実に再現できるモデル解析系を用いることが本態医療技術開発に必須である。

以上のような観点に立ち、本研究では、これまでに同定した抗アポトーシス因子NAIP、若年発症型筋萎縮性側索硬化症(ALS)2型の原因遺伝子ALS2、およびハンチントン病(HD)原因遺伝子転写調節因子HDBP1/HDBP2の分子動態解析を通して、神経変性疾患の発症メカニズムの本態に迫るとともに、そのメカニズムを機軸にしたモデル動物の作出、分子治療技術開発ならびに評価系の開発、さらには薬剤スクリーニング系の開発を行う。具体的には、「神経細胞の機能障害および細胞死の分子メカニズムに関する研究」として、以下3項目；1) NAIP遺伝子産物の分子機能解析、2) ALS2タンパク質の分子機能解析、3) HD遺伝子発現調節の分子機構の解析を遂行する。同時に、「神経変性疾患モデル動物の開発と神経難病治療薬スクリーニング系ならびに評価系の開発」として以下5項目；1) NAIPトランスジェニックマウスを用いた神経変性疾患生体治療モデル実験、2) ALS2ノックアウトマウス(ALS2モデルマウス)の作出と分子病態解析、3) NAIP発現を指標にした低分子化合物薬剤スクリーニング系および評価系の開発、4) 上記スクリーニング系を用いた神経変性防御化合物の同定、5) HDモデルミニブタの系統化ならびに分子病態解析、についての研究を実施した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

ALS2タンパク質が、神経細胞内の膜性器官の機能制御を司っていることを明らかにしたことは、ALSの病態機序解明に新たな局面を切り開くものと評価できる。さらに、ALS2ノックアウトマウス系統を確立して、ALS2ノックアウトマウスにおいて加齢に伴う運動ニューロン機能の障害があることが明らかになったことは、ALS2タンパク質の運動ニューロン機能維持における重要性を確認するものであり、今後のALSに対する治療薬開発の上でも重要な標的分子となり得るものと考えられる。ただ、このマウスがどの程度ヒト疾患のモデルとなりうるかは今後十分に検討する必要があるだろう。

NAIPは抗アポトーシス作用を有する神経細胞特異的な分子であり、NAIP発現誘導を指標にしたスクリーニングにより、効果のありそうな1低分子化合物を得て、その効果を虚血モデル、SODマウスで実験している。課題である「アポトーシス医療技術の開発」を今後さらに進展させるための基盤となりうる成果であり評価できる。しかしながら、NAIP遺伝子のトランスジェニックマウスを用いた実験でも、この因子の個体レベルでの分子作用機構については十分な成果は出ていない。また、化合物スクリーニングの数の少なさ、用量の検討の不十分さ、作用点の不確かさ等から研究代表者の主張と結論には未解決な問題が残っているように思われる。しかし、ALSモデルマウスを用いたNAIP誘導低分子化合物の評価系ができ、具体的化合物(医薬品)が出てくる可能性が高まったとみる意見もあったことを付言しておく。

ALS2発見の論文以降、ALS研究にとってbreak-throughとなるような論文は少ないが、一定以上の水準のJournalにコンスタントに論文が出ている。ただ、ALS2の遺伝子の発見者であることを考慮するとさらなる成果が期待されたところである。国内2件、海外1件の特許出願がなされているが、今後用途特許として成立するか否かが応用研究にとって重要である。

研究計画および体制については、本研究遂行上適当であったか否かは研究の進捗状況を見た時、もっと考慮されるべき点があったのではなかったかと思われる。focusすべき研究がALS2ないしNAIPに集中すべきだったと思われるが、エネルギーが他の研究に分散してしまった印象はぬぐえない。高度の脳機能を有するため、ヒトにより近いHD動物モデルとしてトランスジェニックミニブタの作製が計画されたが、表現型の出現が得られた個体は唯一個体に過ぎずモデル動物の作出には成功しているとは言い難い。またミニブタは高価で飼育維持等の経済的負担も大きいことは当初より予想できていたことであり、モデル動物に選ぶのに適切であったかについては疑問が残る。東海大学総合医学研究所におけるThe Apoptosis Research for Innovative Medicine (TARIM)研究チームは、ALS2の機能解析、ノックアウト作製等において一定以上の水準の研究成果を上げているが、カナダオタワ大学のARC研究グループについては、ARC施設建設の遅れ等によるものか、プロジェクトの研究成果に対する寄与が十分であるようには見えない。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

ALS2タンパク質が神経細胞内の膜性器官の機能制御をおこなっていること、およびALS2ノックアウトマウスを作出して、実際にALS2の機能欠損により加齢に伴った運動ニューロン機能の障害があることを明らかにしたことは、ALSの分子病態解明研究において意義の大きな成果である。しかしながら、ALSモデル動物等で臨床的に十分な有効性を示し得る薬剤・治療技術を目指してノックアウトの研究成果を先行しないと競合する研究グループに先を越される可能性が出て来るので、現時点の進捗状況では変性疾患、神経科学の分野に与えているインパクトはまだ十分なものとは言えない。ALS2の基礎研究に関しては、細胞生物学的には進展が期待できると思われるが、ALS2がupper motoneuronの生存にどのように関わるかという当初の問題が残されていると思われる。

本研究の目的がNAIPの基礎的研究とその制御技術開発研究にあることは国際的にも重要な研究テーマであり重要度は高い。NAIPの発現誘導物質の同定、応用に関しては、化合物のスクリーニング数の少なさ等、その進め方に問題も多いようであるが、NAIPのSODマウスへの効果が確認され、臨床試験に用い得る化合物を同定することができれば、新たな研究展開の可能性が広がるであろう。

4-3. 特記事項

ALS2ノックアウトマウスの確立等に高い水準の研究成果が得られている。NAIP up-regulator で臨床試験に入れる化合物が出るか否かが実用化のカギである。前臨床試験を含めそれに必要な体制を築けるかどうかも重要である。基礎的にはALS2タンパク質の機能解析、作用物質のターゲット分子同定が急がれるべきである。

研究代表者のERATO、ICORPなどでの以前の成果は高く評価できるものであったので、SORSTでも多くの期待が持たれていたことは確かであったと思う。研究費の割には研究成果が今ひとつ不十分であるとする見方は否めない。提案時の研究目標が先を見すぎているのかもしれない。

この研究が目的としている点は、将来的には重要な研究テーマであるし、研究代表者はNAIP やALS2 の原因遺伝子の単離・同定や、その機能解析で実績もあるので、今後はもっと基礎研究を充実させることが大切である。そのことが結局は応用面への展開に繋がることになる。