

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名： 発生神経系の情報伝達機構の解明から遺伝性疾患モデル系構築

2. 研究代表者： 松本 邦弘（名古屋大学 大学院理学研究科 教授）

3. 研究概要

本研究は、遺伝性疾患の原因関連因子に焦点を合わせ、これらの因子群による発生・分化・神経系のシグナル伝達制限機構を明らかにし、遺伝性疾患のモデル系構築を目指した。

MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)カスケードは、高等脊椎動物同様、線虫やショウジョウバエの系においても、発生・分化・神経系の制御に関与していることから、高等脊椎動物における MAPK カスケードによる発生・分化・神経系の制御機構を解明する上で良いモデル系になるものと期待される。本研究では、以下の項目について研究を実施した。

- 1) 線虫をモデル動物として、個体レベルにおける発生・分化・神経系を制御する MAPK シグナル伝達経路の解明を目指して、MAPKKK、MAPKK、MAPK の網羅的ノックアウト線虫を作製し、表現型の共通性から MAPK カスケードを完成した。線虫の MAPK シグナル伝達経路の研究過程で同定した新規シグナル伝達因子の中に、アルツハイマー病、パーキンソン病、遺伝性高血圧症等のヒト遺伝性疾患の原因因子を見出した。遺伝性疾患の原因関連因子に焦点を合わせ、これらの因子群による発生・分化・神経系のシグナル伝達制御機構を明らかにし、これを基盤とした遺伝性疾患のモデル系構築を目指している。
- 2) TAK1(TGF- β -activated Kinase 1)シグナル伝達経路の全容解明と発生・分化における役割の解明を目的として、マウスをモデル動物として個体レベルにおける TAK1 の機能解明を目指した。

腸管上皮特異的 TAK1 ノックアウトマウスを作製し解析を行った結果、次の二点が明らかになった。

- ①胚発生の段階で腸管上皮の形態形成は正常であるが、分化が未成熟な細胞が観察されること。
- ②胚発生の最終段階から生後間もなく細胞死が誘導され、その結果と考えられる重篤な腸の構造破壊が引き起こされること。

これらの結果から、TAK1 は腸管上皮において細胞死の制御のみならず、細胞分化においても重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

シグナル伝達因子 TAK1のマウスモデルを用いた機能解析と、線虫を用いた遺伝子疾患モデル系の研究を進めており、両者とも順調に成果が上がりつつある。

TAK1の機能解析では皮膚表皮および腸管上皮特異的ノックアウトマウスの作製に成功し、活性酸素の制御に必須の役割を果たしていることを見出した。これは、今後潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患の病態解明につながっていく可能性が考えられる。

線虫を用いた遺伝子疾患モデル系に関してはアルツハイマー病、パーキンソン病、遺伝性高血圧症の3疾患の原因遺伝子のノックアウト線虫を解析し、シグナル伝達機構の解明を進めている。これらは、パーキンソン病やアルツハイマー病の発症メカニズムの理解や医薬スクリーニング系への応用の可能性がある。

線虫がこれら病因のモデル実験系となることを示したことは評価出来るが、線虫でのこれらの知見がどの程度ヒト疾患のモデルとなり得るかについて課題が残されている。

今後、これまでの研究により提案された仮説をどのように証明していくか、ヒト疾患での意義付けをどのように具体化するか、計画を明確にすることが望まれる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

研究計画に沿って、アルツハイマー病およびパーキンソン病に関わるとされる遺伝子について線虫モデルにおける研究が進められ、予想されたレベルでの研究成果が出ている。これらの研究成果は、新規性が高く、またその成果を有力国際学術誌に多く発表していることから高く評価出来る。

無脊椎動物のシグナル伝達系をモデルとした、アルツハイマー病、パーキンソン病、高血圧症の病因遺伝子の機能解析に成功しており、十分にインパクトのある研究である。

発生異常とは異なり、アルツハイマー病、パーキンソン病等の病気はある程度高齢になってから発症する。また、複雑なシステムとして機能している脳に障害が生じることによる疾患である。したがって線虫をモデルとした研究には限界があると言わざるを得ない。今後は、マウスの遺伝子欠損の遺伝性疾患モデル系構築等の新たな展開が求められる。

4-3. 総合的評価

アルツハイマー病、パーキンソン病の各病因遺伝子の線虫ホモログの機能解析に成功した。また、遺伝性高血圧症原因遺伝子のノックアウトマウスの解析からその分子機構の一端を明らかにし、さらに TAK-1 のノックアウトマウスの作製から TAK-1 が細胞死の制御に重要な役割を果たしていることを示した。

アルツハイマー病やパーキンソン病の病因遺伝子の機能についての新しい知見は神経疾患の分子機構に新しい視点を付与し、新しい治療法等を提案し得る可能性をもたらしたのとして評価される。しかし、発症までに長期間かかるヒト神経疾患へのアプローチとして線虫がどの程度モデルとして活用し得るか、また得られた結果がどの程度ヒト疾患を説明し得るか等、基本的な問題は残されたままであり、今後の新しい展開が期待される。