

## 研究課題別 事後評価結果

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. 研究内容および成果：

これまで、TAK1カスケードが制御する発生・分化のシグナル伝達経路の解明を行い、その過程でアルツハイマー病やパーキンソン病等の原因遺伝子に関する研究を行ってきた。本研究課題では、遺伝性疾患原因関連因子群に焦点を合わせ、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、遺伝性疾患のモデル系構築を目指して以下の研究を実施した。

### 3-1. 発生神経系を制御するシグナル伝達ネットワークの解明

TAK1キナーゼのノックアウトマウスは胚性致死であるため、皮膚及び腸上皮に注目して、組織特異的ノックアウトマウスを作製し解析した。TAK1キナーゼのシグナル伝達経路は、上皮組織において活性酸素のレベルをコントロールするのに必須の役割を果たしており、この経路に異常が起こると、活性酸素が蓄積し、細胞死が引き起こされることを見出した。

### 3-2. 線虫をモデル動物としたシグナル伝達ネットワークと遺伝性疾患モデル系構築

パーキンソン病の原因因子LRRK2、アルツハイマー病の原因因子APP、遺伝性高血圧症の原因因子WNKのそれぞれの線虫ホモログの機能解析を進め、遺伝性疾患モデル系とすることを旨とした。LRRK2の線虫ホモログLRK-1をノックアウトした線虫を作製し、ゴルジ体においてシナプス小胞蛋白質の輸送経路を制御していることを明らかにした。APPの線虫ホモログをGFPで可視化し、sublateral neuron での輸送を解析したところ、APL-1は神経軸索を両方向に輸送されていること、さらに逆行輸送はダイニンによってなされ、その後リソソームで分解されることを明らかにした。

### 3-3. ROCOキナーゼファミリーが制御するシグナル伝達ネットワーク

ヒトパーキンソン病原因因子LRRK2とその線虫ホモログLRK-1は、ROCOファミリーに属するキナーゼで、ヒトにはROCOファミリー分子として他にLRRK1が存在する。LRRK1と相互作用する分子としてEGFRシグナル伝達系のアダプター分子GRB2とモーター蛋白質ダイニンの結合分子NudCを同定した。セルイメージング解析から、LRRK1はNudCを介してダイニンと結合し、EGFRを含む小胞の細胞膜近傍から核近傍への輸送に必須の役割を果たしていることを明らかにした。LRRK2と相互作用する因子として細胞骨格構成分子Vimentinを同定した。Vimentinはリン酸化されaggresomeと呼ばれる封入体の周りにcageを形成する。LRRK2はCaMKIIを介して、Vimentinのリン酸化およびVimentin cage 形成を誘導していることを明らかにした。

### 3-4. 遺伝性高血圧症原因因子WNKが制御するシグナル伝達ネットワーク

複数のWNK1結合蛋白質を同定した。その一つプロテインキナーゼSPAK/OSR1はWNKファミリー分子により直接リン酸化される。腎臓におけるWNK→SPAK/OSR1→Na+Cl-共輸送体の

制御異常が病気の発症の一因である可能性を示した。

#### 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

期間中の外部発表、特許等の実績

発表論文:(邦文) 0 件/(英文) 25 件

口頭発表:(国内) 8 件/(海外) 4 件

特許出願:(国内) 0 件/(海外) 0 件

線虫をモデルとして、発生神経系を制御するシグナル伝達ネットワークの解明、パーキンソン病原因因子 LRRK2 の役割の解明、疾患モデルの構築、等を目指し解析を進め、TAK1 が活性酸素の産生を制御し細胞の生存をコントロールすること、LRRK2 が Vimentin のリン酸化を促進し Vimentin cage の形成誘導を行うこと等を明らかにし、シグナル伝達ネットワークに関わる新分子の同定等基礎科学へのデータの蓄積、ならびに創薬目標に向けてのアイデア提供の形で貢献があった。しかしながら、研究目標の一つであるヒト疾患における遺伝子機能の役割等は推定に留まり、目的とした疾患における役割や疾患モデルの構築までは至らなかった。

研究の成果はインパクトの高いとされる国際誌も含め一定の水準の論文で発表されており、外部発表は適切になされているが、知的財産に関しては基礎研究に徹した結果、特許出願に結びつく発明は無かった。

##### 4-2. 成果の科学技術への貢献

線虫での研究は基礎研究として着実に前進しており、その成果はヒトでの分子機能の解明に役立つと評価されるものの、研究手法は従来の延長線上にあり、提出された結果も既成概念を打ち壊すほどには至っていない。今後、一分子計測や一分子イメージング等の新たな視点に基づく研究手法の導入や生物を統合的にダイナミックに捉える視点に立つ研究を進め、新たな展開が見られることが期待される。

##### 4-3. その他特記事項(受賞等)

特になし。