

サブテーマ名：C 高速分子進化の医療応用
小テーマ名：C1 神経疾患等に関連した機能分子の創出

フェーズ I<3-1-c>

[概要]

神経疾患（小児型神経軸策ジストロフィー等の神経変性疾患）、免疫疾患（アトピー）のモデルマウスを創出し、当該疾患に関連する機能分子を見出し、これをシードにして高速分子進化により高機能分子を創出する研究開発をおこなった。さらに、発見した機能分子の特性を解析することにより、特定な神経疾患の発症機序とその治療法開発に資する知見を得た。また、神経疾患関連タンパク質に結合する核酸・ペプチドなどを検出する機器を開発し、新規の機能分子を探索、さらにこれを分子進化せしめ神経疾患の診断薬・治療薬の創出を目指した研究開発をおこない、幾つかのシードを得た。

[フェーズ I の研究成果]：

フェーズ I での課題名は「<3-1-c>がん・神経疾患・免疫疾患等に関連した機能分子の解析および創出」であった。

がん、糖尿病、神経疾患、アレルギー、感染症など多くの疾患に関連するタンパクは種々知られており、これを標的分子としていわゆる分子標的治療薬の開発が試みられて一定の成果をあげている。埼玉県立がんセンターで創出した、自然発症動脈硬化・アトピー性皮膚炎・神経変性疾患等のモデル動物、また九州大学で創出したカテプシンEノックアウトマウスを用いて、疾患に関連する新規の分子を探索し、これを標的物質として研究をすすめ次のような成果を得た。

- 1) 小児型神経軸策ジストロフィーのモデル inad マウスを作出し原因遺伝子が第1染色体上にあることを明らかにし、特定の遺伝子における変異を同定した。
- 2) 神経疾患関連タンパク質：アルツハイマー病を標的としたアミロイドβ結合性機能分子の評価系としてのメカノケミカル装置を評価し、そのユニークな機能を確認した。
- 3) カテプシンEノックアウトマウスの解析から、カテプシンEのアトピー性皮膚炎・悪性腫瘍抑制効果を明らかにした。また、フェーズ I 小テーマ<1-a>で創出されたカテプシンEに特異的に作用するアプタマーの評価をおこない有用なアプタマーを得た。
- 4) ヒト型アルデヒド還元酵素の医療応用の有用性の検討を進め、腎透析などの実用化のためには分子進化による耐熱性の向上を図る必要があることを明らかにした。

[フェーズ II での研究成果]：

フェーズ I で進めた研究開発のうち、フェーズ II では小児型神経軸策ジストロフィーのモデルマウス inad とアルツハイマー病を標的としたアミロイドβ結合性機能分子の評価系に焦点を絞り研究開発をおこない結果次のような成果を得た。

- 1) 小児型神経軸策ジストロフィーのモデル inad マウスの原因と推定した遺伝子変異を確認するために、同一の点突然変異を遺伝子に導入したノックインマウスの作成をおこない、この疾患の原因が神経系に特異的に発現する物質移動を担うモータータンパク質の変異であることを証明した。さらに、その発症の分子機序を明らかにした。
- 2) アミロイドβ結合性機能分子の評価をするために、アミロイドβの持つ毒性を指標とした評価系を培養細胞を用いて構築した。

[今後の展開]：

小児型神経軸策ジストロフィーのモデルマウス inad の原因遺伝子とその発症機序の一端が明らかになった。このことをもとに、ヒト疾患との関連を明らかにする必要がある。と

りわけヒトパーキンソン病の原因遺伝子の1つに、inad マウス原因遺伝子近傍が指摘されていることから、ヒト患者での遺伝子解析を広範囲におこなう必要があり、内外の研究者の協力を求めて遂行する予定である。また、神経変性疾患の予防と治療という観点で inad マウスを研究リソースとして利用をはかる。また、アミロイドベータを標的としたアルツハイマー病の診断薬の創出などを目指し開発してきた、アミロイド β 結合性機能分子の評価系は、都市エリア産学官連帯促進事業に引き継いで更なる発展を目指す。