

<p>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</p>
<p>サブテームリーダー：新潟大学脳研究所、教授、○橘 正芳（フェーズⅠ）（○：小テーマ代表者） 埼玉大学大学院理工学研究科、教授、井上 金治（フェーズⅡ） 研究従事者：（財）埼玉県中小企業振興公社、雇用研究員、石嶋 康史 雇用技術員、堀田 優子 新潟大学脳研究所、教授、○崎村建司（フェーズⅡ） 助教、宮下 哲典、阿部 学 九州大学大学院歯学研究科、教授、山本 健二 埼玉県立がんセンター、研究員、松嶋 芳文 （株）フューエンス、主席研究員、野中 裕美 （株）大正製薬、次席研究員、植木 智一、参事、池田 陽子</p>
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>①研究の概要</p> <p>（1）遺伝性の神経疾患（小児型神経軸索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。</p> <p>（2）神経疾患関連タンパクに結合する核酸・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す。</p> <p>②研究の独自性・新規性</p> <p>（1）疾患モデルマウス：創出した小児型神経軸索ジストロフィー（INAD）のモデル <i>inad</i> マウスは世界初の独自のもので、INAD だけでなくパーキンソン病、アルツハイマー病の原因解明にも繋がる可能性がある。カテプシンEノックアウトマウスは独自に作成したもので新規の免疫疾患・がんのモデルマウスである。これらの資源を利用できるのは、我々だけである。</p> <p>（2）神経疾患関連タンパク結合性機能分子：アルツハイマー病の原因とされるアミロイドβ（Aβ）に結合するDNA・ペプチドアダプターを高速分子進化により創出し、メカノケミカル（MC）装置等を用いて評価し、高機能分子を得ようとする研究であり、（1）のモデルマウス等を用いた <i>in vivo</i> の研究でも有用性を明らかにしようとする世界で類を見ない研究である。</p> <p>③研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に）</p> <p>フェーズⅠ（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）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 小児型神経軸索ジストロフィーのモデル <i>inad</i> マウスの発症原因となる遺伝子変異を同定する。 2) カテプシンEノックアウトマウスを解析し、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、また、カテプシンEに対するアダプターを評価する。 3) アルツハイマー病の原因とされるAβへのアダプター結合を測定するシステムを開発する。 4) ヒト型アルデヒド還元酵素の腎透析などの実用化のために必要な事項を抽出する。 <p>フェーズⅡ（神経疾患等に関連した機能分子の創出）</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) <i>inad</i> マウスで見いだした遺伝子変異が真の原因であることを証明する。また、その変異により惹起される発病の機序を解析し、他の神経変性疾患のモデルとしての可能性を調べる。 6) 特異性高くAβに結合するアダプターを創出し、生体におけるAβの定量や機能解析に利用するシステムを確立する。 <p>研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>inad</i> 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) 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。＜1-a＞で創出されたカテプシンEに対するアダプターを評価し有用なアダプターを得た。 3) 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た。

4) ヒト型アルデヒド還元酵素の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。

5) 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の一端を明らかにした。

6) 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。

主な成果

具体的な成果内容：

- (1) 小児型神経軸策ジストロフィーのモデルinadマウスの原因が神経系に特異的に発現するモータータンパク質の点突然変異であることを証明した。
- (2) 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、また、有用なアプタマーを得た。

特許件数：1件 論文数：4件 口頭発表件数：4件

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

(1) 小児型神経軸策ジストロフィーのモデルinadマウスの原因が、神経系に特異的に発現するモーター分子の点変異であり、その変異タンパク質に細胞毒性が存在することを発見した。この発見は、学術上極めて重要な知見であるばかりでなく、ヒト神経疾患の理解につながる神経変性の分子機序を解明する上で重要なものである。

(2) メカノケミカル (MC) 装置を用いたAβへの小分子の結合を測定する方法は、これまでにないユニークな方法である。

2 実用化に向けた波及効果

(1) ヒト神経疾患でinadマウス遺伝子変異を原因とするものがあれば、その重要性からこのモデルマウスは大きな意義がある。病因の解明と治療法の開発などに直接貢献することができる。

(2) Aβへ結合する機能分子の評価するための系は、アルツハイマー病の診断薬の開発などAβ機能解析の有用な手段となることから、今後の発展が期待されるものである。

残された課題と対応方針について

(1) 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る。内外の研究者の協力を求めて遂行する。

(2) Aβ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。

	J S T負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合計
	H 14	H 15	H 16	H 17	H 18	H 19	小計	H 14	H 15	H 16	H 17	H 18	H 19	小計	
人件費	64	5,707	6,221	5,764	3,617		21,373	966	14,455	9,675	8,697	2,000		35,793	57,166
設備費	6,605	5,559	19,321				31,485							0	31,485
その他研究費 (消耗品費、材料費等)	1,325	19,557	4,289	5,367	3,259		33,797	200	2,200	8,800	7,500	6,000		24,700	58,497
旅費	1		91	422	184		698				4	5		9	707
その他		716	518	409	354		1,997	12,169	292	292	387	387		13,527	15,524
小計	7,995	31,539	30,440	11,962	7,414	0	89,350	13,335	16,947	18,767	16,588	8,392		74,029	163,379

代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]

J S T負担による設備：蛍光イメージャー、E蛍光偏光プレートリーダー、倒立型リサーチ顕微鏡

地域負担による設備：

※複数の研究課題に共通した経費については按分する。