

研究室紹介

医学部

東田研究室



前列左側から東田陽博教授、横山茂助教授 後列左側から張さん、古原さん、太田さん、東さん、金さん

遺伝子機能解析による 神経変性疾患克服への新たな戦略

近年、ヒトの全DNA塩基配列が解読されたことが大きな話題となりましたが、分子生物学の進歩によりヒト以外にも様々な生物のゲノム(生物の設計図)が明らかにされています。しかし、その一方で、ゲノムの中にある遺伝子が体内でどのような機能を持つのかについてはまだまだ未知の部分が多く、そうした遺伝子機能を解析することが、将来的な遺伝子治療への可能性も含めて、ポストゲノムシーケンス時代(ゲノム情報が明らかにされた後)の大きな課題となっています。

今回は、すでに全遺伝子塩基配列が解読されているショウジョウバエの遺伝子機能を解析することで、人間の神経変性疾患のメカニズム解明に挑む、医学系研究科の東田陽博教授の研究室をご紹介します。

高齢化に伴う課題“神経変性疾患”

日本が近い将来迎えようとしている超高齢化社会にむけ、医学においても高齢化に伴う疾病、特にアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患にどう取り組むかが緊急の課題となっています。

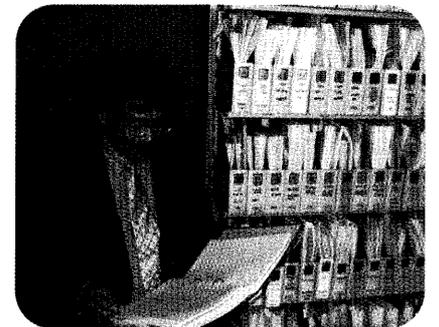
これまで、これら神経変性疾患については、いくつかの治療法が試みられていますが、その効果は限られています。そこで、近年は神経変性の本質的なメカニズムを解明していくという新しい治療法が求められています。

世界初! 神経細胞の興奮メカニズム における発見

こうした状況の中で東田研究室では「神

経細胞の興奮のメカニズム」について研究を続けてきました。そして今年、世界で初めて、アセチルコリン(神経伝達物質。アルツハイマー病の発症にも関与)により神経細胞が興奮する際、神経細胞内で起こる信号伝達の仕組みについて、AKAP150という蛋白とPKCという蛋白の複合体が極めて重要な役割を果たしているということを知り、米科学誌ネイチャー・ニューロサイエンス六月号に発表しました。この神経細胞の興奮を引き起こす信号伝達の解明は、脳における意識の覚醒・活性化、また記憶や学習のメカニズムを本質的に理解する上で極めて重要です。

今回の発見によって、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に対して神経細胞の働きに直接作用する新治療薬開発に期待はさらに膨らんだといえます。



こうした発見をもとに、同研究室では、遺伝子、さらにタンパク質レベルでの神経変性疾患メカニズムの解明と新たな治療法の開発に乗り出しました。

神経変性に関わる遺伝子機能を解明 する大規模プロジェクト

神経情報伝達など神経細胞間のシナプス結合に関与する遺伝子を見つけ出す実験には、全遺伝子塩基配列が2001年に解読されているショウジョウバエ胚(卵)をモデルに使用。方法としてはRNAi(RNA干渉)技術を活用することにしました。実験材料のショウジョウバエには約13,600個の遺伝子が存在し、そのうち約半数はすでに機能が同定または推測されているのですが、残りの数多くの遺伝子の機能はまだ解明さ

れていません。

そこで同研究室では、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) 遺伝生化学部部長ニーレンバーグ博士 (1968年ノーベル医学生理学賞受賞、金沢大学名誉博士) らとの共同研究という形で、ショウジョウバエの全遺伝子 13,600個のうち約9,000個という膨大な数を集め、神経系の発達に必要な遺伝子を網羅的に同定する大規模なプロジェクトをスタートさせました。

予備実験では、16個の遺伝子による神経形成阻害を確認

そこで東田教授らが取り組み始めたことはまず、実験条件の検定もかねた予備実験として、9,000個の遺伝子のうち1,000個について、一つ一つをショウジョウバエの受精胚 (卵) に注入、遺伝子の機能を低下させ、それぞれのハエの神経系の発育が十分行われているかを観察しました。

その結果、RNAiという方法は神経変性 (神経細胞死) に関わる新規遺伝子を網羅的により早くより多く同定することができ、且つ同定された遺伝子については、さらにその遺伝子からつくられるタンパク質が神経系の形成や神経細胞死にどのような役割を果たしているかも解明できることを確認。さらにこの段階で、16個の遺伝子により神経形成が阻害されることなど、いくつかの新たな事実も見いだしました。プロジェクトが、本格始動へ向け確実な一歩を踏み出したというわけです。今後は、新たに同定したショウジョウバエ遺伝子の機能をもとにヒト疾患のモデルを作成、さらにネズミなどの動物実験でそれを検証し、ヒト疾患克服につなげていく方針です。

遺伝子情報検索はインターネットで

ここまで実験レベルでの研究について紹介してきましたが、遺伝子機能の解析にはインターネットによるデータベース検索も不可欠です。ここで簡単に、研究におけるインターネットの利用について紹介します。

実験によって遺伝子の新たな機能を同定した場合、その遺伝子が他の機能をもつことがすでに発表されていないか、また、それは具体的にどのような機能が、など世界中の様々な情報を集めて検証していくことが

必要です。こうした作業は現在、インターネットを利用して簡単に行うことができます。例えば、アメリカ国立医学図書館 (NLM) バイオテクノロジーインフォメーションセンター (NCBI) が提供する無料サイト「Pub Med (パブメド)」 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) では、世界約70カ国、4,000誌以上の文献検索が可能ですし、他にも、世界中の国、企業が様々な形でデータをネットワーク上で広く公表しています。遺伝子分野においては、研究者がネットワークで互いの情報を共有し、さらに大きな発展につなげようという動きが大きいようです。

最終目標は 記憶・学習メカニズムの解明

最後に、東田教授は今後の研究について、

「DNAの中に遺伝子情報が蓄えられていて、そのDNAからRNAがつくられて、RNAからタンパク質がつくられる、という生物の命題ともいえる数々の問題が解明された今、次のステップとして世界中の研究者が注目しているのが脳の『記憶・学習メカニズム』の解明です。しかし、それはあまりに壮大なテーマであるため、どのような方法で追求すればいいのか試行錯誤が繰り返されながらも、まだ誰もその本質的な答えを出してはいません。実は私たちも、その一つの手段として神経系に関する研究を行っているわけですが、それはメカニズムのほんの一部を探ることにすぎません。今後は、医学や分子生物学の分野に限らず、金沢大学全体として『記憶・学習メカニズム』の解明という最終目標を明確に打ち出し、文



遺伝子の断片をショウジョウバエの受精胚 (卵) に注入している様子

学や心理学、法学、経済学といった文系とも連携した研究を行えないかと考えています」

と新たな構想を語り、世界トップレベルの研究者らが取り組みながら未だ解明されない大きな謎に迫る強い意欲をみせています。

※1 変性とは細胞や組織の正常な物質代謝が何らかの原因で著しい変化または障害を受け、異常物質の出現など形態的な変化を生ずる現象

※2 例えば、てんかんや寿命ノコで脳が異常に興奮するような場合など。逆にアルツハイマー病はアセチルコリンが少なく、神経細胞が眠った状態になっている。

※3 特定の遺伝子発現を抑制することで、個体にどのような変化が現れるかを調べ、その遺伝子の機能を解明する方法

関連サイトへGO!

東田研究室「脳細胞遺伝子学講座」
<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med37/>

金沢大学医学部
http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med/med_home-j.html

アメリカ国立医学図書館バイオテクノロジー
インフォメーションセンター (NCBI)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>



Profile

東田陽博教授 ● ひがしだ はるひろ

医学系研究科脳細胞遺伝子学講座、1988年より金沢大学医学部教授。医学博士。専門分野は神経生化学、神経情報科学、細胞内信号伝達学。研究テーマとしては「神経細胞内信号伝達機構の研究」など。2003年、米科学誌ネイチャー・ニューロサイエンス六月号に神経細胞内で起こる信号伝達の仕組みを発表。「神経科学のミステリー」とまで言われたこの大難問の解明に、世界中の研究者らが注目した。

