

フロンティアサイエンス機構 テニュアトラック教員の5年間の成果報告

24年4月からの所属と職名

福間 剛士
理工研究域電子情報学系・教授

井上 啓
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

Wong, Richard
理工研究域自然システム学系・教授

森下 知晃
理工研究域自然システム学系・教授

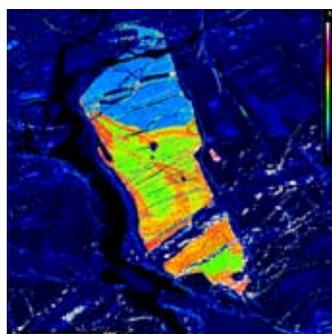
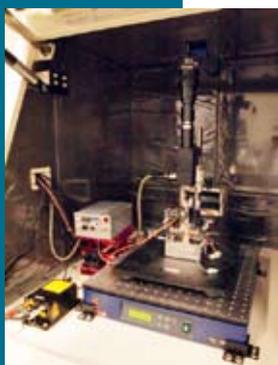
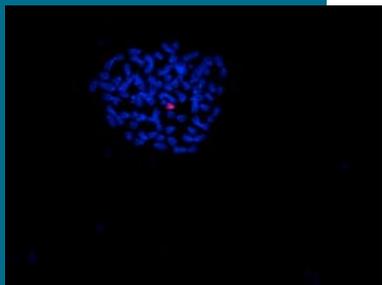
佐藤 純
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

堀家 慎一
学際科学実験センター・准教授

太田 嗣人
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・准教授

松木 篤
環日本海域環境研究センター・准教授

FSOのテニュアトラック教員は、平成24年4月から各部局の教員として、研究のみならず教育においても活躍が期待されます。各教員のこれまでの研究概要と成果について報告します。



染色体工学技術を用いた自閉症罹患遺伝子座の解析

堀家 慎一

1. 着任時の研究計画の概要

私の研究は、「自閉症」と呼ばれる神経発達障害の発症機序を解明することです。自閉症は、「言語発達の遅れ」「コミュニケーション能力の障害」「反復的で常同的な行動」を特徴とした広汎性神経発達障害で、その有病率は150人に1人といわれています。社会・環境と遺伝的背景が発症に関与していると考えられていますが、その原因遺伝子、発症メカニズムは未だ明確にされておられません。近年、マイクロアレイをはじめとするゲノムワイドな研究手法の発達により、自閉症患者におけるゲノム異常も多数報告されています。そのなかでも、ヒト15番染色体q11-q13(15q11-q13)領域の異常は最も頻回に認められ、自閉症発症に寄与していることは間違いないと考えられていますが、約10Mbにおよぶ広大な15q11-q13領域のどの遺伝子異常が発症の引き金になっているかは明らかにされていません。そこで、私は15q11-q13領域のゲノム異常によってどのように自閉症が発症するかについて、独自のヒト染色体工学技術を用いて解析しています。15q11-q13領域は、類縁疾患であるAngelman症候群(AS)やPrader-Willi症候群(PWS)の責任遺伝子座でもあり、メチル化CpG結合タンパク質などを介したエピジェネティックな機構によって遺伝子発現が制御されている事で知られています。一方、自閉症発症においてもメチル化やヒストン修飾といったエピゲノムの異常の関与が注目されていますが直接的なつながりは明らかにされていません。そこで私は、「核内ゲノム配置」というエピゲノム機構に着目し、「核内ゲノム配置」を介した遺伝子発現機構の破綻が自閉症の発症に寄与している可能性を考えました。この15q11-q13領域における遺伝子発現機構を解明することで、自閉症のみならずASやPWS、RTTなどの類縁疾患の発症、病態の解明へも展開させたいと考えています。

2. 現時点での研究成果の概要

私は独自のヒト染色体工学技術を発展させ、改変ヒト染色体を正常ヒト細胞株に移入することで、自閉症患者で頻回に認められるゲノム異常(ゲノムコピー数多型)を人工的に作り出すことに成功しました。この自閉症モデル細胞を用い、ゲノム異常が与える影響を「染色体ペ

アリング」や「染色体の核内ゲノム配置」といった視点から解析を行いました。15q11-q13領域、約10Mbにわたり各々の遺伝子座の核内配置をDNA-FISHで解析したところ、GABA受容体 β 3サブユニット遺伝子近傍で特異的に相同染色体のペアリングが認められました。また、これらの母方と父方15番染色体の相互作用は、自閉症モデル細胞株では消失していました。さらに、MeCP2やCTCFなどのエピゲノム機構に重要な遺伝子のノックダウン細胞株でも同様に相同染色体のペアリングの異常が認められました。この結果は、15q11-q13領域における遺伝子発現制御にMeCP2を含めたエピゲノム機構が重要であることを改めて証明し、自閉症やRTTに限らずASやPSWなど広く発達障害の病態形成にも関与していることを意味しています。今後、さらに詳細なMeCP2を介した遺伝子発現制御機構を明らかにし、15q11-q13領域のゲノム異常に伴う自閉症発症機序を明らかにしたいと考えています。

また、学際科学実験センターの浅野先生との共同研究により、ヒト15番染色体を保持したトランスジェニックマウスの作製にも成功しました。このトランスジェニックマウスを用いることで、自閉症の治療のターゲットとなる分子の同定を試みると共に、治療法の開発へ発展させたいと考えています。

(論文)

1. Yasui D.H., Scoles H.A., **Horike S.**, Meguro-Horike M., Dunaway K.W., Schroeder D.I., Lasalle J.M. (2011) "15q11.2-13.3 chromatin analysis reveals epigenetic regulation of CHRNA7 with deficiencies in Rett and autism brain." *Human Molecular Genetics*, 20, 4311-4323.
2. Meguro-Horike M., Yasui D.H., Powell W., Schroeder D.I., Oshimura M., Lasalle J.M., ***Horike S.** (2011) "Neuron-specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription in a novel model of human 15q-duplication syndrome." *Human Molecular Genetics*, 20, 3798-3810.
*Corresponding author

3. この制度の感想・意見

昨今の社会情勢の厳しい中、着任時から今日に至るま

最終審査の詳細

ここでは、フロンティアサイエンス機構のテニユア・トラックの最終審査について具体的な評価項目と観点を紹介します。

審査項目(1) 研究成果(論文)について(10点満点)

- 観点① 当該分野において研究の独自性や重要性はどのように評価されるか
- 観点② 研究成果が当該分野において国内外で認められるものであるか
- 観点③ 将来性は高いか

審査項目(1) はピアレビューアーに評価していただきました。

<評価の目安>

ピアレビューアーの所属機関の当該分野における研究者で最近教授もしくはPI (Principal Investigator) 職に昇任あるいは採用された研究者のレベルを6とする。

10-9 : Excellent, 8-7: Very good, 6: Good, 5-4: Fair, 3-1 : Poor

審査項目(2) 当該分野において国際的に評価されており、卓越した研究者として金沢大学の研究活動を牽引できるか(5点満点)

観点① 国際的な基準において、新領域創成など獨創性を発揮した研究とそれについての成果を上げているか(総論文数, 当該分野における一流雑誌への論文掲載, 引用回数, 国際学会における招待講演など)

観点② 競争的資金等の獲得及び受賞状況

観点③ 当該分野の研究レベルが教授/准教授任用水準以上であるか

審査項目(3) テニユア・トラック期間内の研究活動全般について(5点満点)

観点① 最終審査時までの研究計画が達成されたか

観点② 研究計画の達成のために適切なマネージメントを行ったか(研究費の効率的・効果的使用:5年間の経費使途(設備備品費, 人件費, 旅費, 消耗品費))

観点③ 研究計画を達成するために必要な外部資金を獲得したか

観点④ ポスドクや大学院生を適切に統率し, 育成したか

観点⑤ 研究室のメンバーを統率し, チームとして研究を推進することができたか

斜体は准教授のみに適用

審査項目(2), (3) は学内審査委員により評価をしました。各項目それぞれ5点満点。

<評価の目安>

5 : Excellent, 4: Very good, 3: Good, 2: Fair, 1 : Poor

での間、独立して自身の研究を行う機会を与えて頂き、長野先生をはじめとする諸先生方のご尽力には大変感謝しております。また、本制度の期間中、国内外の多くの研究者と交流する機会に恵まれたことは、今後の研究生活の中で大変大きな財産になるであろうと確信しております(写真)。しかしながら、着任から最終審査までの研究期間が約3年と短く、トランスジェニックマウスを用いた研究が未だ途中であることが大変残念でありました。本制度へ意見としては、ラボの立ち上げから論文発表に至る研究期間を最低4年程度確保して頂きたいと思えます。

4. これからの抱負

私は、平成24年4月より金沢大学・学際科学実験センター・遺伝子研究施設の准教授に着任します。自身の研究を発展させることは勿論ですが、学際科学実験センターの教員として、学内研究者への研究支援、地域社会への学術研究の理解に積極的に取り組んでいこうと考えております。また、大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所の教員として、「自閉症」をはじめとする神経発達障害の「研究」と「教育」に積極的に従事し、一人でも多くの優秀な学生を輩出できるように取り組む所存です。今年から本格化する国家基幹研究事業「脳科学研究戦略推進プログラム」におきましては、東田先生、三邊先生、棟居先生と密に連携し、オキシトシン治療効果の脳内分子機構の解明に取り組むことで、少しでも金沢大学におけるオキシトシン治療研究に貢献できるよう努力していきます。



写真: 自閉症に関する国際シンポジウムが開催され、多くの海外研究者らと交流を図った。(2008年7月金沢にて)