

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	マウス心臓の機能的な遺伝子ネットワークの統括的理解のための基盤創成
研究機関・部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	久場 敬司

【研究目的】

モデル生物スクリーニングならびにヒト患者のゲノム遺伝子解析から機能未知遺伝子を抽出し、網羅的にマウス個体で遺伝子を欠損させ、心臓の収縮力や心電図測定などの機能的スクリーニングを行うことができれば、哺乳類心臓の機能的な遺伝子ネットワークを統括的に理解することが可能になると考えられる。そこで、本研究ではマウス心臓機能スクリーニングを行うための研究基盤を創成することを目的として研究を行った。具体的には主に下記の3つの研究目標を設定し、研究を行った。

- 1) CCR4-NOT 複合体の心臓における役割を解明するために、CCR4-NOT 構成因子やその関連因子の心臓特異的なコンディショナル・ノックアウトマウスについて、心臓機能を解析することにより、心臓機能制御におけるそれらの因子の役割、意義を明らかにする。
- 2) CCR4-NOT 複合体による遺伝子発現制御ネットワーク解明のため、CCR4-NOT 複合体の直接的なターゲット蛋白質、DNA ならびに RNA の生理機能、役割、意義を明らかにする。
- 3) ハイスループット遺伝子欠損マウス作製、機能解析系の確立のため、ES細胞を用いた遺伝子欠損ラインを作製し、高速かつ効率良く遺伝子改変マウスを作製するシステムを確立することを目指す。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

CCR4-NOT 複合体構成因子と関連因子の遺伝子欠損マウスにおける心臓機能解析スクリーニングを行い、心臓の機能的な遺伝子ネットワークを統括的に解明する研究課題である。主な9個の構成因子の中6個について遺伝子改変マウスが作成されその病態

解析から、(1)デアデニレース活性が心機能の維持に重要であること、(2) CCR4-NOT 複合体構成因子は核酸代謝や細胞内分解系の相互作用を媒介することを明らかにした点は優位性が認められる。また他の遺伝子ネットワーク解析から、ACE2 が Apelin 系と RAS 系を共役することも明らかにした。ハイスループット遺伝子欠損マウス作製については、CRISPR ゲノム編集技術を導入することにより、その技術基盤を確立し、マウス心機能ミニスクリーニング技術の確立に有用性を示した点も優れた成果として評価できる。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

CCR4-NOT 複合体の遺伝子欠損マウスの作製・解析には一定の成果が得られており、順調に進捗しており、当初の目標は達成されている。CCR4-NOT 複合体の直接的なターゲット蛋白質、DNA, RNA の探索は所定の目的を達成していないが、他の遺伝子ネットワーク解析で優れた成果が得られている。バイオインフォマティクスは他施設との共同研究で目的を達成しつつあり、マウス遺伝子改変マウス作製のハイスループット化もゲノム編集技術の導入により実現可能とした。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

CCR-NOT 複合体が遺伝子の発現調節を行うと同時に AMP を介して核酸代謝や細胞内分解系にも作用を及ぼすことを明らかにした点で先進性・優位性を示している。6 種類の新たな遺伝子改変マウスを用いた解析において CCR4-NOT 複合体の心機能制御が新しい生体調節機序の解明につながる点でブレークスルー成果が得られつつあると考えられる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

CCR4-NOT 複合体の解析は、心機能の制御機構の解明のみならず、RNA の合成・分解の両方の制御に関与することから他の領域への波及効果も期待できる。心機能を制御する新たな分子が見つければ、その分子を標的とした新薬開発、遺伝子診断ツールの開発が期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究の実施体制・研究計画はおおむね適切であるが、バイオインフォマティクス解析の遅れについては他大学との共同研究によりカバーできたと考えられる。論文発表も適切に行われているが、本研究課題と直接関係しない論文も含まれており、知的財産権の出願も1件のみである。国民との科学・技術対話は積極的に取り組まれている。