

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	新規原因遺伝子 Optineurin を中心とした筋萎縮性側索硬化症の発症機序の解明
研究機関・部局・職名	広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
氏名	丸山 博文

【研究目的】

現在のところ治療法のない難病である筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は未だ発症メカニズムが不明である。Superoxide dismutase 1 (SOD1) の遺伝子変異による ALS モデル動物の検討により各種薬剤の効果が検討されたが、いずれもヒトに対する効果を確認することができなかった。一方、研究代表者が原因遺伝子として提唱した Optineurin (OPTN) は本来 Nuclear factor kappa B (NF- κ B) の活性を抑制するが、ALS の変異型ではその抑制効果が消失する。また各種の ALS 患者の脊髄前角細胞に蓄積が認められ、ALS の発症機序に深くかかわっていると想定されていた。そのため Optineurin 異常による細胞死のメカニズムを解析し、新たな ALS のモデルとして OPTN 遺伝子異常によるモデルを作製することは、病態機序を解明するために重要であり、かつ治療薬の効果を検証する上でも必須であると考えられた。

したがって、本研究では Optineurin 遺伝子の異常による ALS のモデル動物・モデル細胞を作製・評価・解析すること、Optineurin の関連タンパク質を解析することにより、難病である ALS 治療法開発の糸口をつかむことを目的とした。

さらに、OPTN を発見したと同様の方法で他の原因遺伝子の候補領域を絞り込み、次世代シーケンサーを用いてシーケンスを行う事により、新規の疾患原因遺伝子を発見することも目的とした。

【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

当研究課題の発端は血族結婚由来の ALS 患者の解析から Optineurin (OPTN) の変異が見つかり、ALS の原因遺伝子の一つではないかと推察されたことにあった。しかし

ながら、現在に至るも、認められた OPTN の変異単独で本当に ALS の症状を示すのかどうかの確認はとれていない。もし、OPTN の変異が ALS の原因遺伝子の一つだとすると、中間評価時に指摘したように、OPTN のノックアウトマウスのみならず OPTN 変異のノックインマウスの作成も必要であると思われた。しかしながら、OPTN ノックアウトマウスの作成の方が優先され長時間を要した。その結果、体重、ロータロッドテスト、握力、フットプリントテストについて異常を呈さないというネガティブな結果になっている。これを受けて SOD1 変異マウスとの掛け合わせ研究及び OPTN 変異 (E478G) を導入したノックインマウスの作製と行動評価研究を始めた点は少し遅いが妥当な変更と思われる。iPS 細胞を用いた研究に関しては、iPS 細胞からニューロンへの分化を特異的に行うことができるようになったとのことであるが、ALS では神経細胞がすべて変性脱落するのではなく、運動神経が特異的に変性脱落するのであるから運動神経の作成を目指すべきであったが、研究はそこまで進展しなかったように思われる。

以上、当研究は、必ずしも最適でないモデルマウスや iPS 細胞の作製に長時間を要し、課題名にあるように ALS の発症機序の解明にまで進展しなかった。

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)

上述のように、本研究でまず優先すべきは、Optineurin 変異マウスとしてノックインマウスの作成であると考えられる。なぜならば、Optineurin ノックアウトマウスでは種々の細胞で発現する Optineurin 欠損の影響と ALS 特有のものを区別できないと思われる。実際本研究では、OPTN ノックアウトマウスを長時間要して作製したが、体重、ロータロッドテスト、握力、フットプリントテストについて異常を呈さないというネガティブな結果に終わった。これを受けて SOD1 変異マウスとの掛け合わせ研究及び OPTN 変異 (E478G) を導入したノックインマウスの作製と行動評価研究を始めたようであるが遅きに失した。また iPS 細胞を用いた神経細胞作製にも時間がかかりすぎたことや、ALS では神経細胞がすべて変性脱落するのではなく、運動神経が特異的に変性脱落するのに、運動神経作成を目指さなかったのは残念である。

以上、所期の目的は達成されなかったように思える。

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)

多くの論文が発表され、当初の目的の他に得られた成果（脊髄小脳変性症や Perrault 症候群の病因遺伝子に関する研究等）があるが、その多くは筆頭或いは責任著者ではない共同研究の結果で、当研究の目的とは直接関係がないように思える。

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)

Optineurin の変異単独で本当に ALS の症状を引き起こすことが確認されれば波及効果は大きいと考えられるが、ノックアウトマウスの結果はネガティブであるようにみえる。Optineurin 変異導入のノックインマウスの作成も必要であるが、未だ動物作製段階であり、波及効果を考える域に達しなかったように思われる。

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)

変異マウスの作成、患者 iPS 細胞由来神経細胞の作成を、共同研究グループに委託しているせいか、時間がかかりすぎた。やむを得ないところもあるのかもしれないが、研究目的に沿った成果は得られなかった。しかし関連領域の研究の論文発表、会議発表は活発に行われた。

国民との科学技術対話に関しては、広島大学学術・社会産学連携室の支援を受けて講演等適切に実施されたように思える。