

課題番号: LS004
助成額: 164百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23年 2月 10日
～平成 26年 3月 31日

RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略

青木 洋子 東北大学大学院医学系研究科 准教授
Yoko Aoki



専門分野
分子遺伝学

キーワード
遺伝・先天異常学 / 分子遺伝学 / 遺伝診断学 / 疾患モデル動物 / 治療

WEBページ
<http://www.medgen.med.tohoku.ac.jp/>

研究背景

RAS/MAPK 症候群は、心疾患・発達の遅れ・易発がん性を示す先天異常症である。私達は2005年、2006年にRAS/MAPK 症候群であるコストロ・CFC 症候群の原因遺伝子を世界で初めて同定した。その後も原因遺伝子が同定されてきたが約40%は未だに原因が不明である。また、症状が起こるメカニズムは未だに明らかではない。

研究目的的特色

①新しいテクノロジーを用いた解析法を確立し、RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因を明らかにすること、②病気が起こるメカニズムを明らかにし、治療薬の検討・開発を行うことを目的とする。

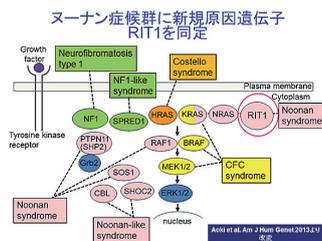
実績

代表論文: Am J Hum Genet., 93:173-180, (2013)
受賞: 日本小児神経学会学術集会大分県知事賞 (2013年5月)
新聞: 河北新報「ヌーナン症候群原因遺伝子新たに特定」(2013年7月2日)

研究成果

ヌーナン症候群の新規原因遺伝子RIT1の同定

次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析にてヌーナン症候群の新規原因遺伝子を世界に先駆けて報告した。RIT1はRAS subfamilyに属するGTPaseで、その遺伝子変異は原因不明のRAS/MAPK 症候群180人中17人に同定された。本研究は、これまで機能が不明であったRIT1が古典的癌原遺伝子RAS (HRAS, KRAS, NRAS) と同じ働きを持つ可能性があることを初めて示した。

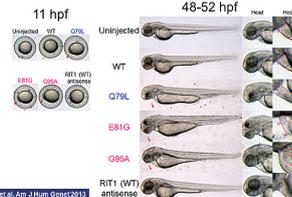


RAS/MAPK 症候群の疾患と原因遺伝子。類似している先天異常症の原因が同じシグナル伝達経路上に存在するためRAS/MAPK 症候群、あるいはRASopathiesと呼ばれる。

モデル生物の作製とその病態解析

RAS/MAPK 症候群の複数のモデル生物作製に成功し、その病態解明と治療研究を進めた。そのうち新規に同定したRIT1 変異をもつzebrafishモデルでは、頭部の変形・心臓のルーピングの異常・卵黄嚢の変形が見られ、RIT1 変異が発生に影響を及ぼすことが示された。

RIT1変異を導入したゼブラフィッシュembryoでは頭部の変形や心臓の異常を示す



Aoki et al., Am J Hum Genet 2013

RAS/MAPK 症候群の疾患と原因遺伝子。類似している先天異常症の原因が同じシグナル伝達経路上に存在するためRAS/MAPK 症候群、あるいはRASopathiesと呼ばれる。

2030年の応用展開

RAS/MAPK 症候群の新規原因遺伝子が同定されたこと、またモデル生物が作成されたことより、その病態解明と治療薬の開発への貢献が見込まれる。RASシグナル伝達経路

はがんで活性化している経路なので、RAS/MAPK 症候群の病態解明はがんの病態解明への貢献も期待される。