

課題番号: **LS088**
助成額: 168 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

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

丸山 博文 広島大学医歯薬保健学研究院 准教授
Hirofumi Maruyama



専門分野

神経疾患の分子
遺伝学

キーワード

精神・神経疾患の病態と治療／神経ゲノム科学／疾
患モデル／疾患関連遺伝子／臨床神経分子遺伝学

WEB ページ

[http://home.hiroshima-u.ac.jp/epidem/
bloxom.cgi/Contents/optn.htm](http://home.hiroshima-u.ac.jp/epidem/bloxom.cgi/Contents/optn.htm)

研究背景

筋萎縮性側索硬化症は治療法の確立していない、予後不良の難病である。いまだ発症メカニズムに基づいた根本的かつ有効な治療法は存在せず、人工呼吸器などのサポートがなければ発症後 3～5 年で死に至る。そのため病態機序に基づいた新たな治療法の開発が望まれている。

研究目的

新たな手法により筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子として Optineurin (OPTN) を同定した。OPTN の機能異常は疾患全体の発症機序に深く関わっていることが示唆されるため、生化学的解析やモデルの病理学的解析を行うことにより治療法の手がかりをえることを目的とする。またこの方法を応用して新規原因遺伝子を同定する。

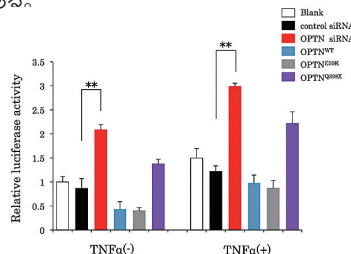
実績

代表論文: J. Neurochemistry, 126. 699-704, (2013)
受賞: 2011 年度日本神経学会賞、日本神経学会 (2011 年 5 月)、平成 23 年度日本医師会医学研究奨励賞、日本医師会 (2011 年 11 月)

研究成果

Optineurin 遺伝子の影響を解明

Optineurin 遺伝子の筋萎縮性側索硬化症で認められる変異により、OPTN が有する本来の生理作用が消失する。この変化によって細胞が死滅するが、ある薬剤によりこの細胞死が抑制される。この変化は緑内障で認められる optineurin 遺伝子変異ではおこらないことより、2 つの疾患の発症メカニズムは異なっていることが判明した。この薬剤は治療薬として有望である。



OPTN を抑制すると NF- κ B 活性が増加する。

各種 Optineurin 変異モデルを作成

Optineurin 遺伝子変異マウスやモデル細胞を用いて病理学的解明を進めている。将来的にはこの変異マウス・モデル細胞を用いて治療薬のスクリーニングが可能となることが見込まれる。



Optineurin
ノックアウトマウス

新規原因遺伝子を同定

Optineurin 遺伝子を同定した方法に次世代シーケンサーでの検索を加えることにより、筋力低下や聴力障害、性腺異常をきたす Perrault 症候群の新規原因遺伝子を同定した。このことにより、本疾患がミトコンドリアの機能異常をきたし、発症するというメカニズムが想定された。

2013 年の 応用展開

筋萎縮性側索硬化症の optineurin を介した全く新しい発症機序が解明され、そのメカニズムに基づいた根本的治療法が臨床応用されており、患者・家族の生活の質が向上する

ことが期待される。同様の方法を用いることにより神経疾患に限らず、他の希少疾患においても原因遺伝子の同定が可能となり、発症機序の解明が進む。