

ショウジョウバエを用いた ヒト精神疾患の遺伝学的解析

SATテクノロジー・ショーケース2013

■ はじめに

情動、記憶、認知などの公的な脳機能に重篤な障害をもたらす「統合失調症」は人口の1%が罹患するきわめて罹患頻度が高い精神疾患であり、その発症には複数の遺伝的要因と環境要因が複雑に関与すると推測されている。近年、統合失調症を多発する家系の染色体診断と、患者ゲノムの網羅的解析といった神経科学における目覚ましい進歩の中で、多数の候補遺伝子が同定されつつある。

しかしながら、候補遺伝子から脳の病態に至るメカニズムの間には依然として大きな隔たりが存在しており、疾患メカニズムを分子レベルで理解するためには、有効なモデル動物を利用した個体レベルでの分子遺伝学的研究が必要不可欠である(Fig.1)。ショウジョウバエはその高い利便性や、遺伝学研究材料として長い歴史があることはもちろん、近年ではヒト疾患遺伝子の多くがショウジョウバエにおいても保存されていることが明らかになり、精神疾患研究への応用面でも可能性を秘めていると言える。

DISC1 (*Disrupted In Schizophrenia 1*) は、統合失調症を頻発するスコットランドの家系を対象とした研究によって発見された統合失調症原因候補遺伝子の一つであり、他の多くのタンパク質と相互作用することで脳の発生と機能の両面において重要な働きをしていると考えられている。本研究では、ヒト*DISC1*をショウジョウバエ神経系で発現させ、その表現型を解析することで、神経機構における異常を解析し、*DISC1*の生体内における機能を明らかにすることが目的である。

■ 活動内容

1. *DISC1*遺伝子を発現させたショウジョウバエの神経系の形態観察および定量的評価

ショウジョウバエの運動神経と筋肉を結合する神経筋接合体(NMJ)のシナプスは巨大で解剖学的かつ生理学的観察が容易であり、従来から神経発生における遺伝的因子の影響を評価するために利用されてきた。

この度、完全長のヒト*DISC1*を発現させたショウジョウバエ及びコントロール群のショウジョウバエのNMJを抗体で二重染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いてNMJの形態

的变化を観察した。また、シナプス末端ブトン構造の領域の面積を測定し、*DISC1*が神経系にもたらす形態的影響を評価した。神経分岐様式やシナプス形態についてデジタル画像解析による客観的なデータの評価を行った。

2. 脆弱性遺伝子間の遺伝学的相互作用の解析

神経発生過程において、脆弱性遺伝子は*DISC1*のみならず、他の脆弱性遺伝子とも相互作用して機能していると考えられる。そこで、脆弱性候補遺伝子変異体の神経系に*DISC1*を発現させ、シナプス形成や軸索分岐への影響を指標とし、神経形成過程で*DISC1*と協調的に作用する遺伝子を探索している。

これにより、*DISC1*遺伝子を中心とした、統合失調症病原形成に寄与する神経発生経路を明らかにすることが出来ると期待される。

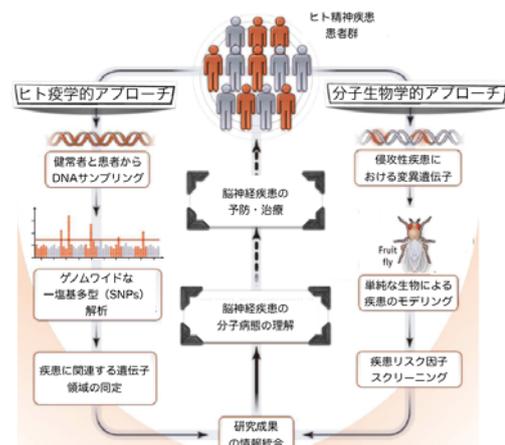


Fig1. ヒト精神疾患研究における統合的アプローチ

■ 関連情報等

【研究費助成】

文部科学省 理数学生産援プロジェクト
筑波大学 先導的研究者資質形成プログラム

【業績等】

リサーチフェスタ 2012

最優秀賞 (総合成績第1位) つくば市長賞 受賞

「ショウジョウバエを用いたヒト精神疾患の遺伝学的研究」

代表発表者 **本多 隆利 (ほんだ たかと)**
所属 **筑波大学 生命環境学群 生物学類**
文部科学省 理数学生産援プロジェクト
先導的研究者体験プログラム特別研究生
問合せ先 〒305-8572 つくば天王台 1-1-1
筑波大学 生命環境科学研究科
古久保-徳永研究室 TEL : 029-853-6644
s0910636 (AT) u.tsukuba.ac.jp

■キーワード: (1) 神経科学
(2) 統合失調症
(3) ショウジョウバエ
(4) *DISC1*