

■キーワード

ショウジョウバエ 疾患モデル 治療薬探索 分子生物学

■研究の概要

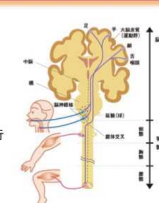
治療法の確立されていない進行性の遺伝性難病ALSを発症すると、人口呼吸器をつけない限り2~3年で呼吸不全により、死亡します。人口呼吸器をつけると延命できますが、運動神経のみが障害を受け、感覚神経や意識は正常なため苦しい状態が継続し、患者さんにとって非常に過酷な疾病と言えます。私たちはALS原因遺伝子の中でFUS遺伝子(ショウジョウバエCAZ遺伝子)とFIG4遺伝子(ショウジョウバエdFIG4遺伝子)に注目して、それらのショウジョウバエホモログをノックダウンした系統を作製しました。これらを用いた遺伝学的スクリーニングにより、両遺伝子に共通に関与する遺伝子やシグナル経路の同定を進めています。これら共通遺伝子のヒトホモログは新規のALS診断マーカーや治療標的となります。

■研究・技術のプロセス/研究事例

ALSモデルショウジョウバエを用いて治療薬候補物質を探索することができます。ショウジョウバエはヒトと75%の遺伝子が相同で、血糖降下薬、中性脂肪降下剤、抗生剤の効果や毒性試験もマウスとほぼ同じ効果を示します。

希少難病に挑戦して社会貢献しませんか?  
筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルショウジョウバエの開発とその利用

**筋萎縮性側索硬化症 (ALS)**



**疫学**

- 人口10万あたり約5人
- そのうち約90%は孤発例(約10%が遺伝性)
- 約90%が40歳以降に発症

**臨床症状**>下記の症状が潜在的に発症して徐々に進行

- 1) 上位運動ニューロン(1次ニューロン)障害の徴候
  - ・ 腱反射亢進、病的反射、痙攣性麻痺
- 2) 下位運動ニューロン(2次ニューロン)障害の徴候
  - ・ 筋萎縮、筋力低下(四肢麻痺、嚥下障害、呼吸障害)
  - ・ 筋線維束攣縮

**治療・予後**>根本治療薬はない。

- ・ 人工呼吸器を用いない場合は、平均的な生存期間は2~5年

図 1.

**遺伝性ALSの原因遺伝子**

優性	劣性
ALS 1: SOD1; 21q	ALS 2: Alsin; 2q33
ALS 3: 18q21	ALS 5: Spatacsin; 15q21
ALS 4: Senataxin; 9q34	ALS 6: FUS; 16p11
ALS 5: FUS; 16p11	ALS 7: 20p13
ALS 6: FUS; 16p11	ALS 8: VAPB; 20q13
ALS 7: 20p13	ALS 9: Angiogenin; 14q11
ALS 8: VAPB; 20q13	ALS 10: TDP-43; 1p36
ALS 9: Angiogenin; 14q11	ALS 11: HGG4; 6q21
ALS 10: TDP-43; 1p36	ALS 12: OPTN; 10p15
ALS 11: HGG4; 6q21	ALS 13: Ataxin-2; 12q24
ALS 12: OPTN; 10p15	ALS 14: VCP; 9p13
ALS 13: Ataxin-2; 12q24	ALS 18: PFN1; 17p13
ALS 14: VCP; 9p13	ALS 19: Erbb4; 2q34
ALS 18: PFN1; 17p13	ALS 20: HNRNP1A; 12q13
ALS 19: Erbb4; 2q34	ALS 21: Matr3; 5q31
ALS 20: HNRNP1A; 12q13	ALS: DAO; 12q24
ALS 21: Matr3; 5q31	ALS-FTD: c9orf72; 9p21
ALS: DAO; 12q24	ALS-FTD: 16p12
ALS-FTD: c9orf72; 9p21	ALS-FTD: CHCHD10; 22q11
ALS-FTD: 16p12	ALS-FTD: GRN; 17q21
ALS-FTD: CHCHD10; 22q11	Bulbar ALS
ALS-FTD: GRN; 17q21	Dysparectin; 2p13
Bulbar ALS	SPG17; BSLC2; 11q13
Dysparectin; 2p13	
SPG17; BSLC2; 11q13	

**他(孤発性)**

- ALS 1: SOD1; 21q
- ALS-FTD-3: CHMP2B; 3p11
- ALS: NEFH; 22q12
- Peripherin; 12q12
- ALS 6: FUS; 16p11
- EWSR1; 22q12
- SOSTM1 (p67); 5q35
- TAF15; 17q12

図 2.

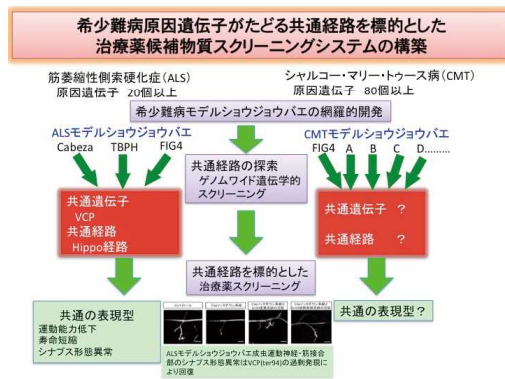


図 3.

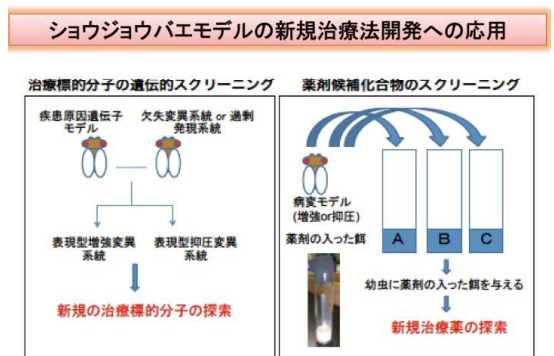


図 4.

■セールスポイント

ショウジョウバエを利用することであらゆる方面のコストダウンを図る事ができます。実験にかかる費用が減るので効率的に研究を行え、また哺乳動物に比較して、倫理面の制約が少なく迅速に研究を行うことができます。