

課題 F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

1) 研究課題名

「前頭側頭葉変性症ショウジョウバエモデルの開発と病態解明・治療法開発」

2) 所属機関名 / 氏名

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部 永井 義隆

3) 目的

本研究では、前頭側頭葉変性症 (FTLD) に対して、TDP-43 あるいは FUS の異常凝集・蓄積による神経毒性獲得 (gain of function) と局在異常による機能喪失 (loss of function) の両方の発症メカニズムに基づいた疾患モデルショウジョウバエを開発し、FTLD の病態解明・治療法開発を目指す。

4) 概要

本研究では、変性型認知症のうちアルツハイマー病に次いで多い前頭側頭葉変性症 (FTLD) に対して、近年の原因キー分子 TDP-43 および FUS の発見を受けて、疾患モデルとしての十分な実績があり、簡便で世代時間が短くかつ遺伝学的・薬剤スクリーニングに優れているショウジョウバエに着目して FTLD モデルを開発し、FTLD の病態解明・治療法開発を目指す。TDP-43 あるいは FUS の異常凝集・蓄積による神経毒性獲得 (gain of function) と局在異常による機能喪失 (loss of function) の両面のメカニズムが病態に寄与するという考えに基づいた、包括的な研究を展開する。まず、TDP-43・FUS を発現するあるいは機能欠損した FTLD ショウジョウバエモデルを開発し、その病態解析を行う。そして、遺伝学的スクリーニングやマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析などによりその分子病態メカニズムを解明する。さらに、薬剤スクリーニングなどを行い、治療薬候補の探索を実施する。

国立精神・神経医療研究センターでは、これまでポリグルタミン病を中心に様々な神経変性疾患ショウジョウバエモデルを用いた病態解明・治療法開発研究の実績があり、FTLD ショウジョウバエモデルを用いた遺伝学的・薬剤スクリーニングにより FTLD の病態解明・治療法開発への促進的効果が期待され、その実績と計画に照らして全体構想に寄与するところが大きいため、本研究課題を分担する。

5) 実施体制

