

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	21229011	研究期間	平成21年度～平成25年度
研究課題名	分子標的を介するポリグルタミン病の根本治療法の開発	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	祖父江 元 (名古屋大学・大学院 医学系研究科・教授)

【平成24年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A 当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

研究代表者は、AR 遺伝子の CAG リピートによる異常延長を原因とする SBMA において、原因を究明し根治療法の開発を目指している。既に、SBMA における TGF-beta のシグナル異常を見だし、またモデルマウス脊髄 m-RNA のマイクロアレイ解析により発症前から亢進している 13 遺伝子を同定した。そのうち CGPR1 が SH-SY5Y 細胞で過剰発現させると細胞死を惹起することを見だし、併せてそのプロセスを和らげる物質をも見いだした。また、SBMA マウスに高発現する miR-196a の標的は 200 種類近くあるが、CUGBP2, CELF2 に着目して、CELF2 が ARmRNA の安定化に必要なこと及び miR-196a は CELF2 の発現を抑制することを見いだした。その効果を確認するため、AAV-miR-196a をマウスに投与したところ、運動機能が改善し、異常 AR 蓄積量は減少し、神経原性筋萎縮が改善した。これにより、miR-196a の発現増加が CELF2, AR の発現抑制効果の為と考えられ、miRNA による根治療法の可能性の手掛かりを得たことは評価でき、本研究は順調に進捗していると考えられる。

一方ポリグルタミン iPS 細胞の確立には時間がかかりそうであり、また、病態抑制に関わる低分子化合物の探索など、残された課題もあるので今後の進展に期待する。

【平成26年度 検証結果】

検証結果	研究進捗評価結果で見込まれたとおりの研究成果が達成された。
A	AR 遺伝子の CAG リピートの異常延長を原因とする SBMA (Spinal bulbar muscle atrophy) マウスにおいて AAV-miR-196a の投与により ARmRNA の安定化に必要な CELF2 が抑制され、異常 AR の蓄積が減少すること、SBMA の表現型を改善することを見いだした。さらに、天然の低分子化合物の Paeoniflorin が NF-YA 依存性の異常 AR 分解促進により SBMA の表現型を改善することを見いだした。これらはいずれも SBMA 治療法開発につながる重要な成果である。SBMA の iPS 細胞モデルの確立については、一定の進捗はあったものの概ね今後の継続的研究に委ねられることとなった。