

テーマ： 遺伝子改変ALS - FUSモデルサルの開発

■ 背景(FUS変異ALS)

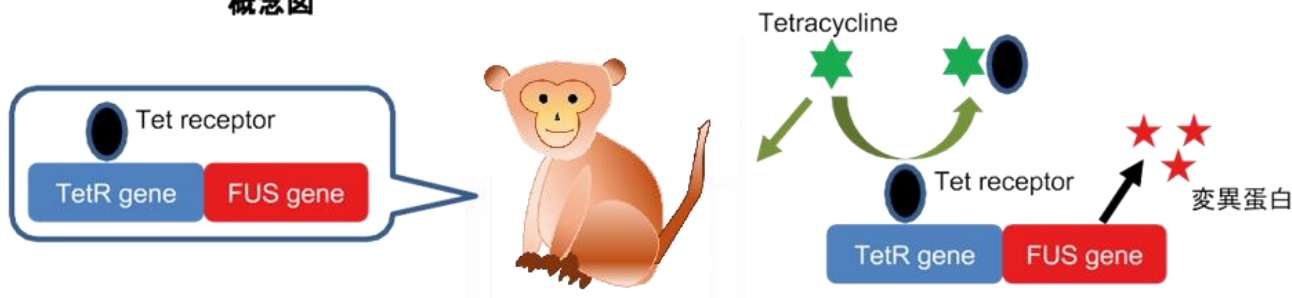
筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral sclerosis; ALS)は上位/下位の運動ニューロンの変性で起こる疾患であり、発症後は呼吸筋麻痺によって死亡する。大多数は孤発例だが、約10%は家族性で中でもFUS変異は家族性ALS患者の約10%で認められ、SOD1変異に次いで高い比率である。またFUS変異に起因するALSは、若齢発症のケースが多く病状進行が速いのが特徴とされている。

ALSの病態解明や治療薬開発は未だ不十分である。治療薬としてはリルゾールとエダラボンが使用されているが、いずれも病状進展をやや遅延させる程度である。これまでALS治療薬開発にはSOD1変異マウスが用いられてきたが、ほぼ全てが失敗に終わり、臨床予見性は低いと言わざるを得ない。FUS変異は確定診断が可能であり、FUS変異動物モデルはFUS変異への特異的な薬剤開発へ繋がる。特にサルはマウスよりヒトと脳の構造が近似しているため、サルのFUS変異モデルは治療薬開発に有用と考えられる。

■ FUS遺伝子改変サルの作成

本学は本邦有数のカニクイザルの人工繁殖拠点であるだけでなく、これまで多くの遺伝子改変サルを生み出すなど高い技術力を持つ。我々は改変FUS遺伝子にテトラサイクリン誘導システムを導入したカニクイザルを複数頭作成済みであり、今後テトラサイクリンを投与することで変異FUS蛋白の発現誘導を試みる予定である。評価項目は、変異FUS mRNA量および蛋白量、変動に伴って変化をきたした遺伝子群の網羅的解析などを予定している。

概念図



■ 製薬会社との共同研究

本モデルはFUS変異を遺伝子的にヒトに近いカニクイザルで表現できるため、このモデルで化合物を評価すればヒトでの有効性を確度高く予見出来ることが期待できると考えられる。モデル確立やバイオマーカー探索を含めて含め研究早期からの協働を希望しています。

また、共同での特許出願や非臨床試験のコンサルテーションなど様々なご要望に対応可能です。

■ 生理学講座統合臓器生理学部門のホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqphysi1/index.html>