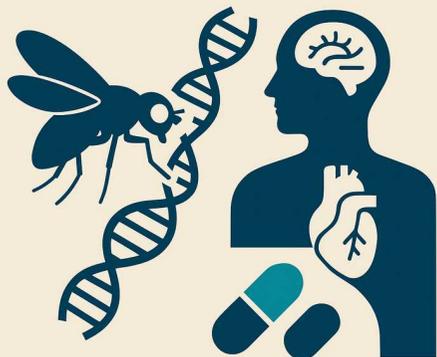


ショウジョウバエから見つける、疾患の原因と治療への道筋



応用生物学系
ショウジョウバエ遺伝資源センター
杉江 淳

神経の健康を支える仕組みと、それが破綻したときに起こる分子病態機序の解明



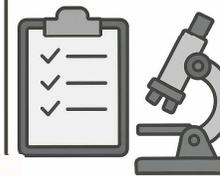
基礎研究

神経変性の分子機構解明



疾患研究

診断の一助・病態解明



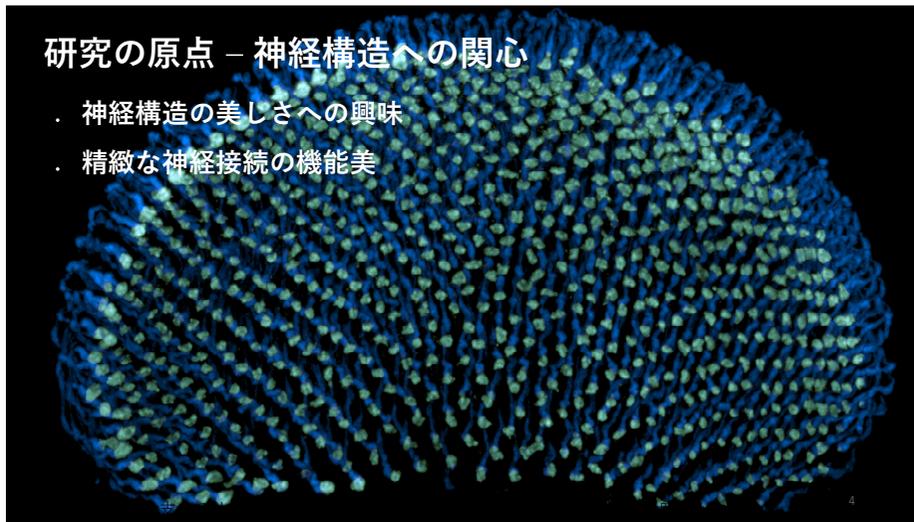
研究の原点 – 神経構造への関心

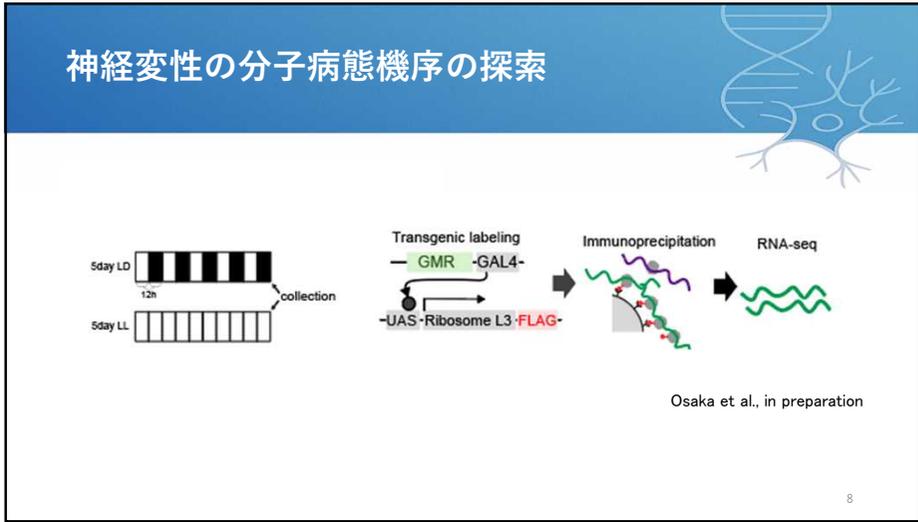
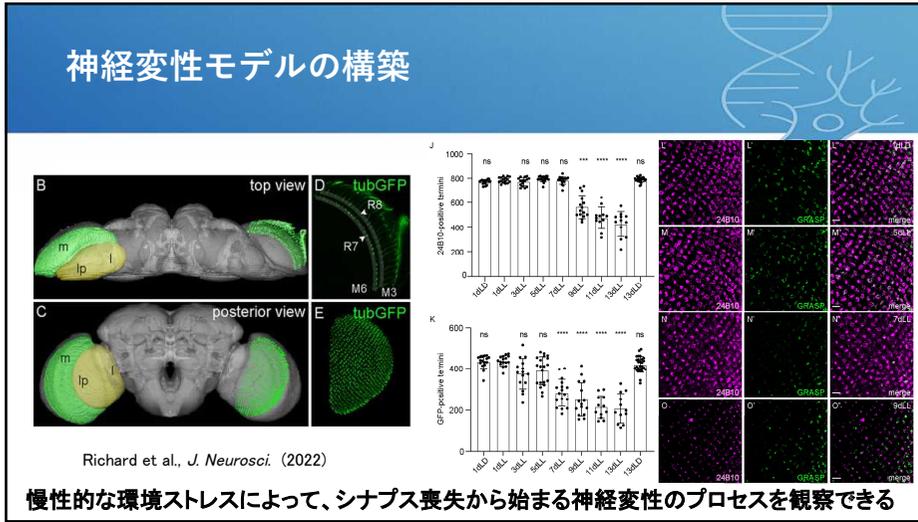
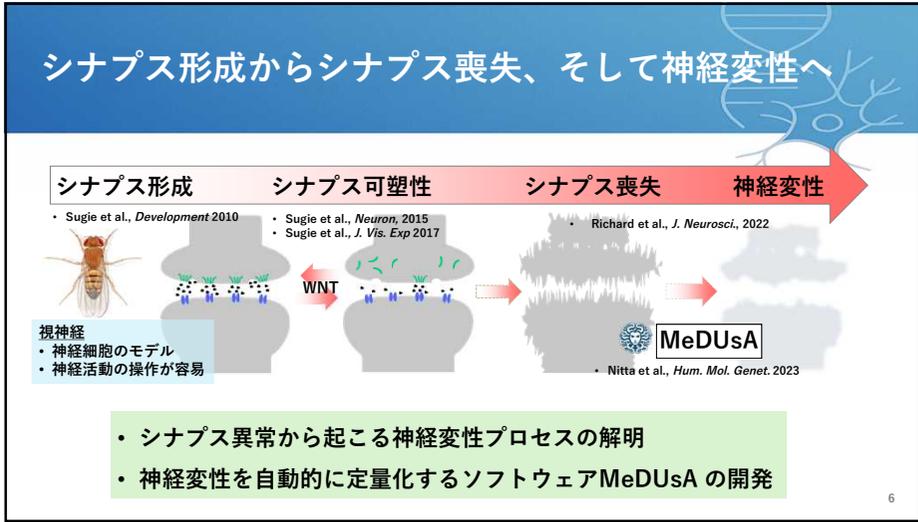
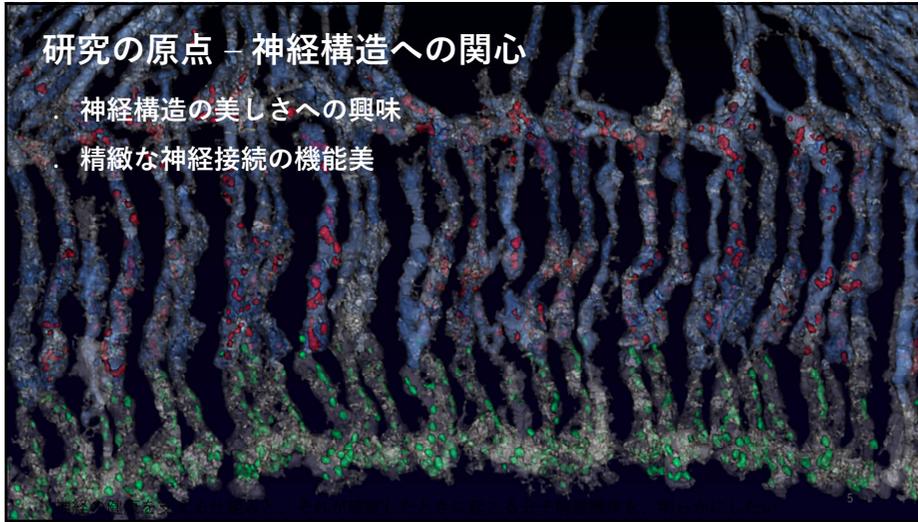
- ・ 神経構造の美しさへの興味
- ・ 精緻な神経接続の機能美



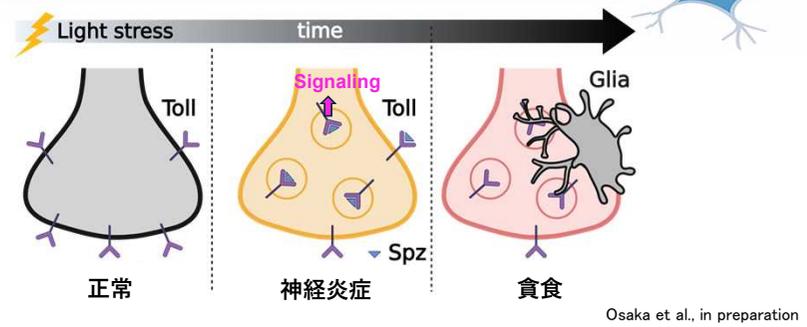
研究の原点 – 神経構造への関心

- ・ 神経構造の美しさへの興味
- ・ 精緻な神経接続の機能美





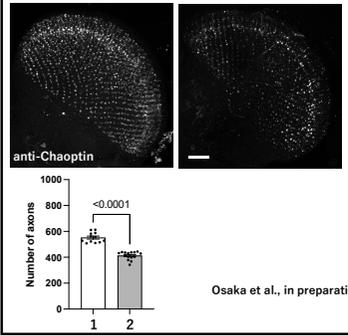
神経炎症によって引き起こされる神経変性



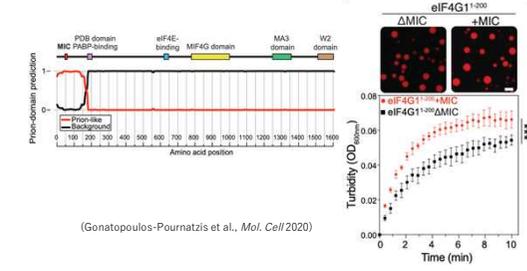
健康な軸索と変性の始まりの臨界点を明らかにする

アミロイド形成能を持つハエ内在性タンパク質を特定

eIF4G1は視神経の維持に必要
 1. コントロール
 2. eIF4G1 ノックダウン

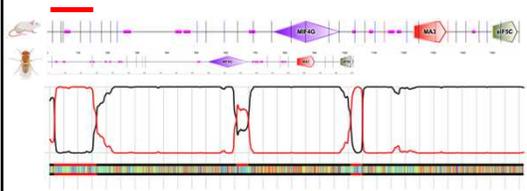


マウスeIF4G1はプリオンドメインを持ち、凝縮に関わる

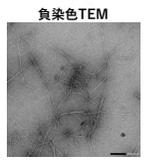
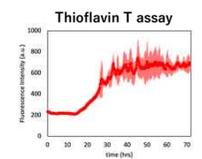


アミロイド形成能を持つハエ内在性タンパク質を特定

ハエのeIF4G1もプリオンドメインが存在



ハエのeIF4G1はアミロイドを形成できる



アミロイド研究の立ち位置と今後の展望



従来の研究：病態解析
 アミロイド線維は神経変性疾患の原因

Fitzpatrick et al., Nature 2017

今後の研究
 内在性アミロイドの構造と機能を特定
 シグナル活性
 タンパク相互作用
 影響

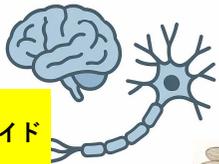
アミロイド線維は常に有害な構造体なのか？

従来の病的なアミロイドの既成概念を変える

神経の健康を支える仕組みと、それが破綻したときに起こる分子病態機序の解明

基礎研究

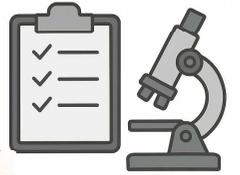
神経変性の分子機構解明



- 神経炎症
- 内在性アミロイド
- 酸化ストレス
- 脂質代謝

疾患研究

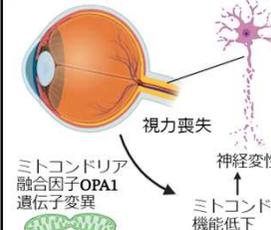
診断の一助・病態解明



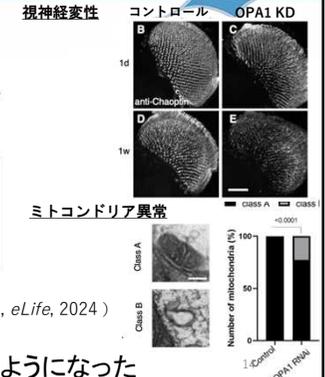
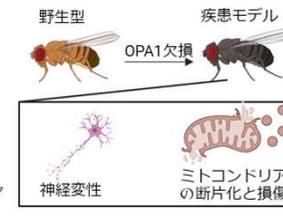
13

ショウジョウバエ視神経を利用したDOA病態モデルの確立

優性遺伝性視神経萎縮 (DOA)



ハエDOAモデルの確立

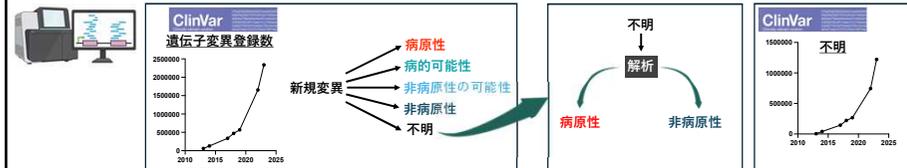


(Nitta et al., *eLife*, 2024)

患者のOPA1遺伝子変異の病的意義を検証できるようになった

ゲノム解析の進展により、遺伝子検査で病気の診断が可能になってきている

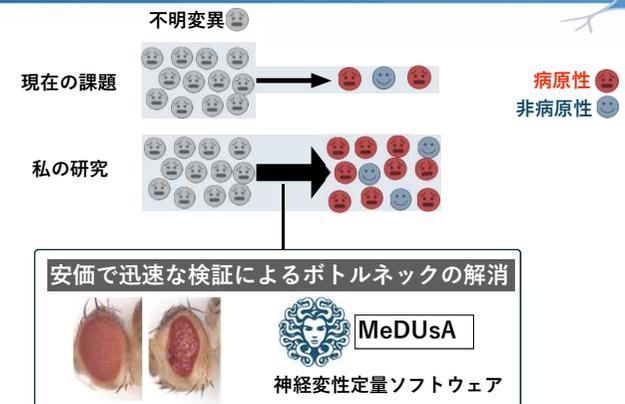
次世代シーケンサー



社会的な課題

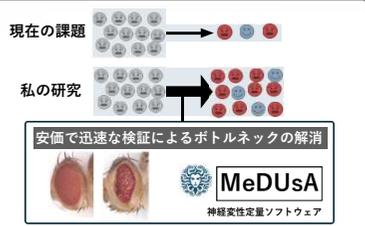
「病気との関係が不明な遺伝子変異」も検出され、評価されないまま蓄積している

「病気との関係が不明な遺伝子変異」をショウジョウバエで検査



16

不明な遺伝子変異に潜む病気の原因を、ショウジョウバエで明らかにした



診断がつかない患者にゲノム解析
をすることで病気の原因を特定

- *ARF3* : 神経発達障害 (Sakamoto et al., *Hum. Mol. Genet.* 2021)
- *SART1* : 神経発達障害 (Nitta et al., *Hum. Mol. Genet.* 2023)
- *DHX9* : 神経発達障害 (Yamada et al., *Eur. J. Med. Genet.* 2023)
- *NONO* : 発達遅延や心臓の異常 (Itai et al., *Sci. Rep.* 2023)
- *TMEM63B* : 進行性の脳損傷、早期発症のてんかん (Vetro et al., *Am. J. Hum. Genet.* 2023)
- *RRAS2* : Noonan症候群 (Iida et al., *Front. Genet.* 2024)
- *PAK2* : 多小脳回症または多発先天性奇形 (Miyatake et al., *Nat. Commun.* in revision)
- *HERC1* : 統合失調症-自閉症スペクトラム障害 (Hara et al., *eBioMedicine*, in submission)

臨床的意義の高い成果

- ・ 新しい疾患の発見
- ・ 確定診断率の向上
- ・ 創薬シーズの発見

神経の健康を支える仕組みと、それが破綻したときに起こる分子病態機序の解明

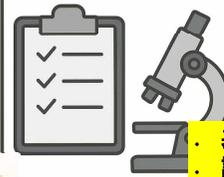
基礎研究

神経変性の分子機構解明



疾患研究

診断の一助・病態解明



・ 基礎と臨床の架け橋
・ 診断・治療への貢献

基礎研究と疾患研究を携えて、資源の未来をつなぐ

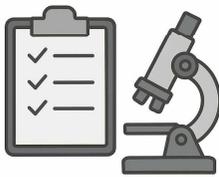
基礎研究

神経変性の分子機構解明



疾患研究

診断の一助・病態解明



ショウジョウバエ 遺伝資源センター



KYOTO Drosophila Stock Center

1999年より文部省令施設として、ショウジョウバエ遺伝資源の収集・保存・提供を推進

2024年度

1) リソースの収集



477系統

3) リソースの提供



26カ国
2973系統

2) リソースの保存



生体維持
29,428系統

凍結保存
30系統

(累計124系統)

4) データベースの充実
系統の付加情報



847系統
アップデート
論文情報の追加など

5) リソースに関する広報活動

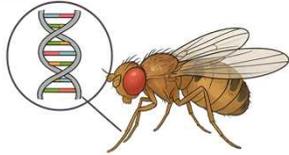


ウェブによる情報公開
学会等での発表

新規リソースの開発

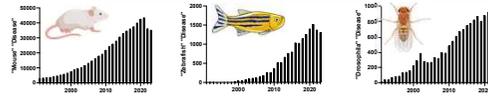
ヒト遺伝子導入ショウジョウバエの整備

HUMAN GENE



人の遺伝子の機能を、タンパク質の挙動を、ハエ生体内で試せる

なぜHumanized flyが必要か？



様々なモデル生物の疾患研究への利用が増加している

分子病態機序の解明



病気の診断



治療開発シーズの探索



ショウジョウバエで、基礎研究と医療のあいだに橋を架ける

ショウジョウバエ
遺伝資源センター



基礎研究

神経変性の
分子機構解明



疾患研究

診断の一助
病態解明



謝辞

新潟大学脳研究所
Brain Research Institute, Niigata University

杉江研究室



新田陽平
小坂二郎

多羽田哲也 (東京大学)
鈴木崇之 (東京科学大学)
Gaia Tavosanis (アーヘン大学)



MeDUsA 機械学習解析プログラム

河合宏樹 (エルビクセル株式会社)



神経炎症 RNAseq

市之瀬敏晴 (東北大)



アミロイド 生化学実験

関山直孝 (京都大学)



優性遺伝性視神経萎縮(DOA)

植木 智志 (新潟大学医学部眼科)



IRUD JRDMM

水澤英洋 (NCNP)

松本直通 (横浜市立大学)

小崎健次郎 (慶應義塾大学)

要匡 (成育医療研究C)

井ノ上 逸朗 (遺伝研)

高野敏行 (京都工芸繊維大)

石谷太 (大阪大)

斎藤都暁 (遺伝研)