

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 脳神経幹細胞の増殖分化を制御するサリドマイド標的因子セレブロンの新規作動薬の探索

東京医科大学・ナノ粒子先端医学応用講座・特任教授 **はんだ ひろし**
半田 宏

研究課題番号: 17H06112 研究者番号: 80107432

研究分野: 複合領域

キーワード: 脳・神経、発生・分化、再生医学、生体分子、薬学

【研究の背景・目的】

我々は独自に開発したアフィニティナノビーズ技術を用いて、サリドマイド催奇性の標的因子セレブロン(CRBN)を世界に先駆けて同定し、それがE3ユビキチンリガーゼの基質受容体であることを解明した(Science, 2010)。また、米国Celgene社との国際産学連携研究により、サリドマイドを含む免疫調節薬(IMiDs)の抗がん作用や免疫調節作用へのCRBNの関与と、それらの作用機構を解明した。さらに、急性骨髄性白血病に治療効果のある新規誘導体CC-885を見出し、その作用機構を解明した(Nature, 2016)。この結果、CRBNを介して薬効を發揮するサリドマイドとその誘導体を「CRBN作動薬」と総称し、各作動薬は固有な基質をリクルートし、ユビキチン化・分解することを解明した(Nature, 2015)。

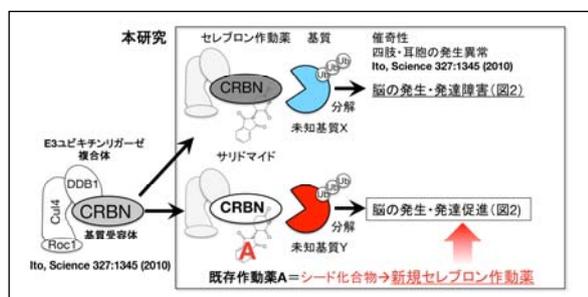


図1 CRBN作動薬による基質選択性の変換

CRBNは軽度精神遅滞の原因遺伝子として報告され、脳の発達や高次機能への関与が示唆されている。CRBNの脳発生発達への役割を理解するために、ゼブラフィッシュ胚をサリドマイド処理すると脳発達が阻害され、CRBNを介して脳縮小や神経幹細胞数減少が起こるを見出した。また、CRBNを発現抑制するとサリドマイドと同様に脳は縮小し、逆にCRBNを過剰発現すると、脳は拡大し、神経幹細胞数が増えることを見出した。本研究は、CRBNの脳発生発達への役割を理解し、脳神経幹細胞の増殖分化を制御する新規CRBN作動薬の探索・同定と基質タンパク質の同定を行い、CRBN作動薬の作用機序を明らかにする。最終的には、CRBNの基質認識を変換することで脳神経幹細胞の増殖分化を制御し、医療へ応用展開できる新たな技術開発を目的とする。

【研究の方法】

①各種ゼブラフィッシュトランスジェニック系統を用いて、サリドマイドを含むCRBN作動薬処理、CRBNの発現抑制や過剰発現による脳の発生・発達

過程および成魚脳における影響を検討し、発現が変動する遺伝子群をトランスクリプトームおよびプロテオームにより解析する。また、神経幹細胞の増殖・分化を制御するCRBN下流因子群を同定する。②ゲノム編集によりヒト化ゼブラフィッシュを作成し、機能的相同性を明らかにした上で、③神経幹細胞の増殖・分化を誘導する新規CRBN作動薬をケミカルライブラリーから同定する。次に、④アフィニティナノビーズ技術により、新規CRBN作動薬の固有な基質タンパク質を単離・同定する。⑤基質タンパク質の構造・機能や関連因子を解明し、⑥ヒト培養神経幹細胞や高等実験動物を用いて、同定した基質タンパク質の機能解析を行う。⑦さらに、発生過程や成体脳の神経幹細胞における新規CRBN作動薬の作用機構を確認し、⑧患者由来の培養神経幹細胞などを用いて、ヒト脳神経疾患や再生医療への応用展開を検討する。

【期待される成果と意義】

脳の再生医療には、移植された神経細胞を正常に維持し、機能させるという理想的な細胞移植治療の実現という点で、未だ多くの課題が残されている。これらの課題を克服する一つの方法は、脳内に予め存在する神経幹細胞の増殖・分化を目的に合わせて誘導する技術を開発することである。このような、内源性神経幹細胞による脳再生医療を可能にする画期的な技術は、今日まで開発されていない。本研究により、脳神経幹細胞を特異的に制御する新たなCRBN作動薬が開発されれば、自閉症、鬱病、認知症などのヒト脳神経疾患の治療および再生医療への応用展開が期待される。

また、脳科学においてもCRBNを中心とする制御ネットワークが理解でき、基礎研究にも多大な貢献が期待され、CRBNを介する種々の薬剤開発も期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y., and Handa, H. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science, 357, 1345-1350, 2010.
- Ito, T and Handa, H. Another action of a thalidomide derivative. Nature, 523, 167-168, 2015.

【研究期間と研究経費】

平成29年度-31年度 139,300千円

【ホームページ等】

<http://www.tokyo-med.ac.jp/nanoparticle/hhanda@tokyo-med.ac.jp>