

2. 研究の内容

目的1の対象として次の疾患を含む。視聴覚機能疾患として網膜色素変性症・緑内障・Usher症候群・視神経萎縮症・角膜ジストロフィー・聴覚障害(聾)脳神経疾患として躁鬱病・癲癇・Down症候群・夜尿症、心臓・循環器疾患としてCATCH22(円錐動脈幹異常顔貌および精神遅滞)・猫目症候群(目および心臓の形態形成異常)・Williams症候群・Down症候群・高血圧、さらに腎疾患として多発性嚢胞腎など。また、すでに原因遺伝子を解明したものに関してはさらに多くの症例を解析して変異と症状との関連を検討するとともに、ゲノム構造から発現調節を明らかにして疾患発症および病態生理の分子機序を追究する。また、病態モデル動物の作製も進めて、治療法、治療薬開発のための基礎的研究を押し進める。

目的2の対象として1,000個におよぶ遺伝子とその産生する蛋白質の機能を生物学・医学的な重要性に準じてすべて解明する。すなわち、既に構築・考案した慶應BACライブラリーとDHスクリーニング法を駆使して、ヒトゲノムを丸ごとカバーするDNAマイクロアレイを作製する。また、このマイクロアレイを用いて遺伝子発現のプロフィールを総合的・多角的に解析する。さらにゲノムシーケンスから当該遺伝子のゲノム構造をプロモーター領域まで含めて決定する。一方、マウスcDNAホモログを単離し、マウス胎子の発生過程における遺伝子発現パターンを解析するとともにマウス胎子in situハイブリダイゼーションを用いて発現組織を同定する。新たな疾患モデルマウスをBAC導入によって作製する技術も確立する。さらに、ヒトES細胞の培養系を活用して発生初期の状況を再現する。当該遺伝子の多型解析を疾患との関連解析に応用する。一方、別途開発中の全蛋白質に対応する組み換え1本鎖抗体チップを用いて複数の蛋白質の相互作用を統合的に解析する。特色ある遺伝子に関して分子生物学的解析を徹底して行う。また、独自に開発中の生体内遺伝子ターゲティング法(イムノジーン法)によって病態モデルマウスの遺伝子治療を施行し、遺伝子治療臨床プロトコル作成の基礎を固める。さらに、遺伝子情報はすべてデータベース化する。そのために、遺伝子地図、物理地図、転写地図、さらに疾患の突然変異情報等を入力し表示・閲覧できるネットワーク対応型ソフトウェア(GeneView^{PLUS} / MutationView)を必要に応じて改良して用いる。

3. 研究の体制等

期 間：2000年4月～2005年3月

構 成：プロジェクト・リーダー1名、コアメンバー2名、研究協力者25名(うち日本学術振興会研究員5名)、大学院生7名

実施場所：慶應義塾大学医学部分子生物学教室およびK2タウンキャンパス生命科学棟

