

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	19101008	研究期間	平成19年度～平成23年度
研究課題名	拒食症の感受性遺伝子の網羅的同定と機能解析による発症カスケードの解明	研究代表者 (所属・職)	猪子 英俊（東海大学・医学部・教授）

【平成22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
	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)

マイクロサテライトを多型マーカーとしたゲノムワイドな相関解析による疾患関連遺伝子領域候補の選定、遺伝子候補領域についての SNP 解析による疾患感受性遺伝子の同定、**resequencing** による未知 SNPs や **rare variants** の同定に基づく 5 個の拒食症感受性遺伝子の確定、拒食症感受性遺伝子産物と相互作用するタンパク質群の同定とそれに基づく摂食障害の疾患カスケード(の一部)の同定と着実に研究が進められている。KO マウスや点突然変異マウスのバッククロスにより得られた純化ホモマウスを用いた摂食障害感受性遺伝子の変異が与える摂食行動への影響およびネットワークとの関連を解明することは意義深い。多因子性の疾患と考えられるため、クリアな結果を出すために多因子変異マウスの利用やネットワークの多点同時攪乱実験等の工夫が必要となるであろう。拒食症感受性遺伝子の同定、相互作用因子群の同定とそれに基づく摂食障害の疾患カスケード(の一部)の同定を初め種々の研究成果があるので、今後論文発表が期待される。発症メカニズムに関するネットワークの解明は治療薬の開発に必須であるので、各相互作用因子の下流の機能制御メカニズムも理解していく必要があると考えられる。研究組織や研究費の使用については問題ないと思われる。発症メカニズムの解明や相互作用を調節するリガンドの探索に向けての今後の研究計画・方法は妥当なものであると考えられる。

【平成24年度 検証結果】

検証結果	<p>先行研究での拒食症へのGWAS研究で得られた10の感受性候補領域マーカーの周辺から独自の基準で選ばれた5遺伝子[SYT12(11q13), NETO1(18q22), CNTN5(11q22), PARK7(1p36), SPATA17(1q41)]について、因果的な説明(in silico パスウェイ解析、テキストマイニング)や傍証(結合実験、ノックアウトマウス)を求めつつ、遺伝子産物に作用する低分子化合物のデザインまでを行う拒食症の機序解明と治療薬開発を目的とした研究であった。</p> <p>文献的に神経機能への共同関与が示唆される候補遺伝子について、技術開発も含めて行われた酵母及び哺乳類細胞内での相互作用測定では、SYT12とNETO1の間に結合レパートリーのオーバーラップ及び相互結合を発見し、SYT12については結合責任部位を83アミノ酸まで狭小化し、創薬デザインにも着手した。一方でSYT12について期間内に作成できた機能破壊モデルマウスからは摂食行動に関する表現型を得ることはできなかった。</p> <p>また、別の研究と協力して調査した健常者での候補遺伝子多型と摂食行動の関係では、CNTN5以外には体型や性格との関連が見られなかった。多くの実験が行われ、それぞれの遺伝子に一定の知見を与えたが、その結果は相互に附合して拒食症の疾患機序や関連パスウェイを指し示す印象は薄い。</p> <p>さらに並行して行われた同規模の日本人サンプルを用いた感受性候補領域マーカーの別の研究において、本研究が挙げる候補マーカーのうち1q41(SPATA17)以外の疾患関与は低いと報告しており、先行研究のGWAS規模(患者300人程度)と手法(マイクロサテライトを用いた独自のマーカー多型法)の特徴を考えると、本研究での候補遺伝子中に寄与度の高い遺伝子が含まれていないシナリオを含め、その後の知見や新データを用いて今後慎重な検討が必要な段階にあると思われる。</p>
B	