

課題名：マウス心臓の機能的な遺伝子ネットワークの統括的理解のための基盤創成	
氏名：久場敬司	機関名：秋田大学

### 1. 研究の背景

ヒトゲノム解読により遺伝子が全て明らかになり、心筋梗塞、心筋症や不整脈といった心臓病の発症、重症化に関与する遺伝子が次々と報告される一方で、これらの遺伝子が本当に心臓病の原因であるかは不明なままのものが多い。

### 2. 研究の目標

心臓で機能が不明な遺伝子群についてRNA干渉という方法で遺伝子を破壊したマウスを作製し、その心機能や病気の罹りやすさを調べることにより、心臓病での遺伝子の機能を解明し、多数の遺伝子群のネットワーク構築、機能制御機構を理解する。

### 3. 研究の特色

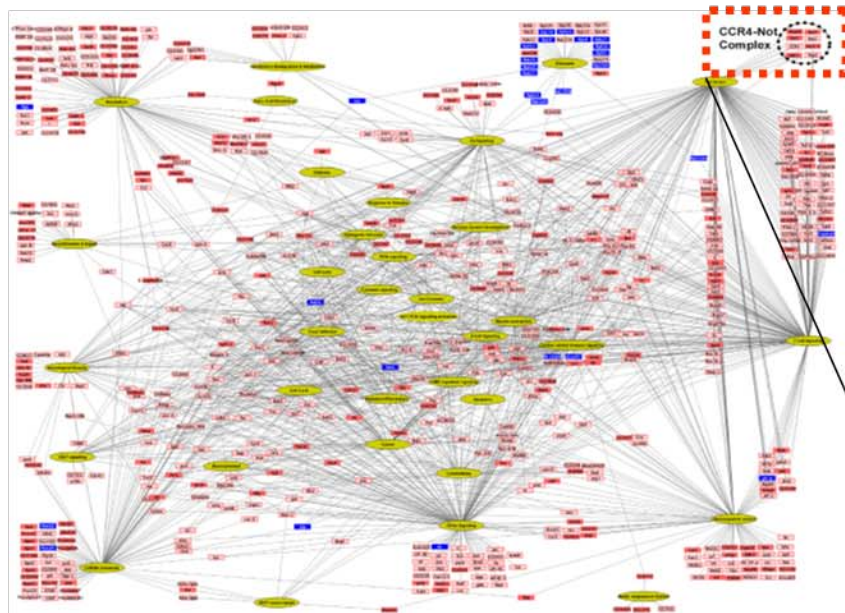
従来は遺伝子改変マウスの作製・解析には多大な労力と時間がかかったが、私達の高効率のES細胞システムと心機能の解析技術を用いることにより、迅速に多数の遺伝子の機能を解明することが可能となった。本研究は、ショウジョウバエの遺伝子8,000個の中からRNA干渉により心臓で重要な新しい遺伝子群を見出した実績に基づく革新的な研究である。

### 4. 将来的に期待される効果や応用分野

本研究により心臓病の未知のメカニズムが解明され、新しい創薬ターゲット候補を戦略的に同定することが期待される。さらに幅広い疾患や臓器についても応用することができ、iPS細胞などを用いた再生医療の発展にも大きく貢献することが期待される。

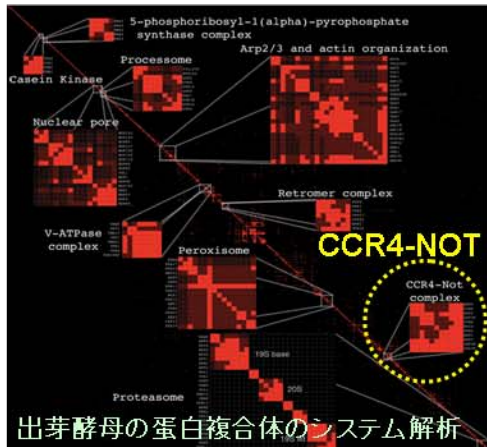
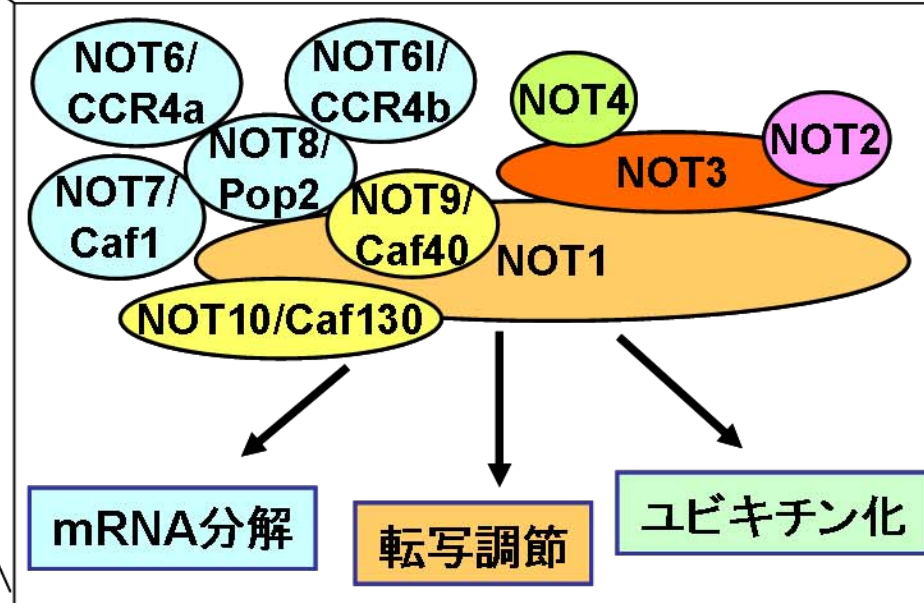
# 心機能調節遺伝子ネットワークのシステムマップ によるCCR4-NOT複合体の同定

## 心機能調節のシステムマップ



Kuba K, et al. Cell 2010

## CCR4-NOT複合体



CCR4-NOT

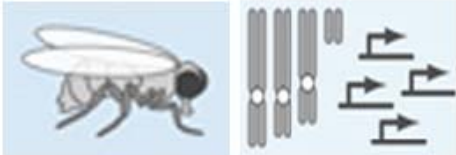
出芽酵母の蛋白複合体のシステム解析

Tarassov K, et al. Science 2008

- CCR4-NOT複合体は、酵母から保存された遺伝子発現調節のKey factorである。
- 転写調節因子として発見されたが、近年、mRNA分解 (polyA脱アデニル化) の制御がmicroRNAと関連して注目されている。

# 研究の全体構想

モデル生物の変異体  
/RNAiスクリーニング



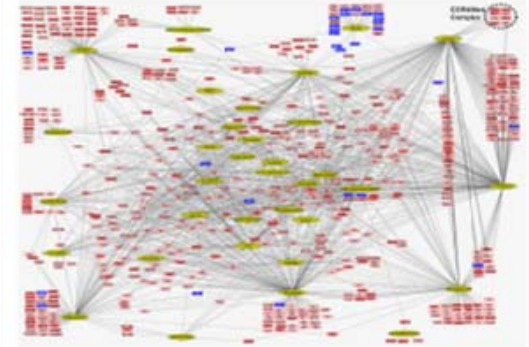
変異体、RNAiライブラリー  
× 心発生、心機能アッセイ

遺伝子欠損マウスライブラリー



既存の遺伝子欠損マウスの入手  
遺伝子欠損マウスの作製  
RNAiトランスジェニックマウス作製

心臓の機能的な遺伝子  
ネットワークの理解



マウス遺伝子改変技術、  
研究リソースの拡充



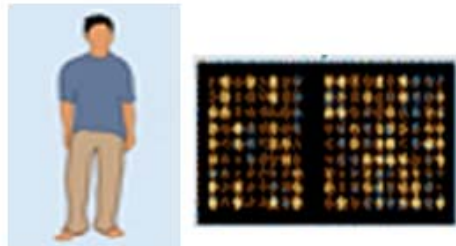
創薬ターゲット候補遺伝子



未知遺伝子の抽出



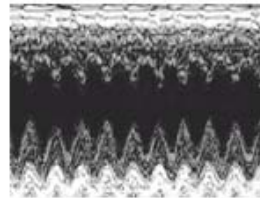
ヒト遺伝子多型解析



心不全、不整脈患者DNA  
× GWAS, HapMap

マウス心機能スクリーニング

心エコー



心電図



バイオインフォマティクス解析



GO, KEGG  
C2 Gene sets  
IPA解析