

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「クラスター型カドヘリンのゲノム構造・機能の解析」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

八木 健 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

主たる共同研究者

浅川 修一 (慶應義塾大学医学部 助手)

平林 真澄 (自然科学研究機構 助教授)

濱田 俊 (福岡女子大学人間環境学部 助教授)

長田 智治 (三菱化学生命科学研究所 研究員)

3. 研究内容及び成果

八木グループは、脳神経系で発現している多様化膜分子群に注目し、脳神経系における多様性、特にDNAの一次構造の変化の可能性を含む分子的基盤の解析を行うことを主な研究テーマとした。CNR/プロトカドヘリンは、多様化膜分子群であり、脳神経系で発現し、染色体上において遺伝子クラスターを形成しており、この遺伝子クラスター構造が免疫系における多様化膜分子群、T細胞受容体やイムノグロブリン遺伝子クラスターと同様に、「可変領域」と「定常領域」より構成されている。八木グループは、このCNR/プロトカドヘリンをクラスター型カドヘリンの研究対象として、脳神経系における多様性の分子的基盤の解析を行った。

本研究では、まず、ヒトなど9種類の生物におけるCNR/プロトカドヘリンファミリーの遺伝子クラスターのゲノム構造の解析を行った。その結果、各々の動物種において遺伝子クラスター構造が多様化しており、可変領域では同一種内での遺伝子配列均一化が認められ、動物種ごとに特徴的な遺伝子配列が認められた。これらの結果は、CNR/プロトカドヘリンファミリーの遺伝子クラスターは、脊椎動物の進化において多様化してきた分子群であることを示している。また、マウス種間における遺伝子多様性を、野生マウス系統12種、ラボマウス系統4種において解析した結果、多くの遺伝的多型が明らかとなり、可変領域に遺伝子変換があり、遺伝子配列均一化が起こっていることが明らかとなった。

八木グループは更に、遺伝子多様性が明らかとなったCNR/プロトカドヘリン遺伝子クラスターと神経細胞の多様性獲得機構との関連性について解析し、特にCNR/プロトカドヘリンにおける体細胞レベルでの遺伝子変換についても研究を行った。その結果、生後1日のマウス大脳皮質においてCNR/プロトカドヘリン遺伝子産物の塩基置換の可能性が示唆される結果を得たが、塩基置換の普遍性、さらにはその生物学的意義については結論は得られなかった。又、当初認められた塩基置換はPCRのエラーによる人工産物と見られることが明らかになった。

一方、八木グループは、CNR/プロトカドヘリンの単一神経細胞における遺伝子発現パターンの

解析を詳細に行い、マウス小脳プルキンエ細胞において、単一神経細胞ごとにアイソフォームが異なった組み合わせで発現していることを明らかにした。また、アイソフォームの発現パターンを C57BL/6 (B6) と MSM マウス系統の F1 マウス小脳プルキンエ細胞を用いて、染色体レベルで解析した結果、単一神経細胞において発現が片方の染色体のみに由来していた。免疫細胞でのイムノグロブリンや T 細胞受容体、嗅神経細胞でのにおい受容体では対立遺伝子発現排除が知られており、同一細胞においては片方の染色体のみが遺伝子発現に使われている。本研究で明らかとなった CNR/プロトカドヘリン α アイソフォームの遺伝子発現は、単一神経細胞における新たな染色体遺伝子制御機構を示唆するものであり興味深い。

八木グループは、神経細胞核を用いたクローンマウス作製による単一神経細胞核のゲノム情報解析系の開発も行った。神経細胞核を用いたクローンマウス作製の結果、未分化な神経細胞核を用いた場合には、正常発生したクローンマウスが得られたが、分化した神経細胞核を用いた場合、このクローンマウスは胎生 10 日で形態形成異常、特に神経管形成異常を起こすことが明らかとなった。又、分化神経細胞核のクローン胚より樹立した ES 細胞株は正常マウス個体に発生する能力があり、分化した神経細胞核においても正常マウスとなるゲノム情報をもっていることが明らかとなった。

八木グループは、これらの研究を通じて、単一神経細胞にあるゲノム情報を解析する新たな技術の導入を試み、その中には、神経細胞核を用いたクローンマウス作製法も含まれる。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

八木グループの当初提案した研究課題「クラスター型カドヘリンのゲノム構造機能の解析」が採択された一番大きな理由は、当時、八木グループが脳神経系において DNA の再編成に関してその存在を示唆する予備的な結果を提出したことである。しかし、この結果のもとになった脳神経系において塩基の置換を中心とする DNA の変化の可能性については中間審査段階において厳しくその手法 (PCR) が批判された。今回の最終報告において、八木グループは当初の研究成果の不十分さを一部の例を除いて率直に認めた。脳神経系における免疫系と同じような DNA の再編成は長い間、興味ある仮説であったが現在では、少なくともそれを支持する実験結果は世界で得られていない。評価委員はこの点について指導者である八木教授の研究の進め方に批判が集中し、特に客観的な批判に向き合わず、主観的な思い込みによって研究を進め、このような結果に至った事については責任を問う意見すらあった。したがって、当初の提案の成果に関してはみるべきものが見られなかったが、最近の相同染色体における独立した遺伝子発現のメカニズムの発見はその生物学的な意味は不明であるにしろ、興味深い現象であるという評価結果が得られたことを付け加えておきたい。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

4-1 で述べたように八木グループの研究手法については評価委員会で特にその研究グルー

プの指導者としての資質について厳しい批判がなされた。また、研究成果についても本プロジェクトに投下した金額の大きさに比べても、他の研究グループに比較して見劣りがあったことは否定できない。しかし一方、脳神経系の機能に関する分子メカニズムについて結果的にはネガティブであったにしろ、単細胞レベルでの多くの技術的な開発を行ったことは一定の評価をされてもよいであろう。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)