

平成 30 年 8 月 6 日

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 30 年 8 月 8 日(水)午前 1 時
 新 聞 … 日本時間 平成 30 年 8 月 8 日(水)朝刊

斜視、早期治療への可能性を拓く

■ 概要

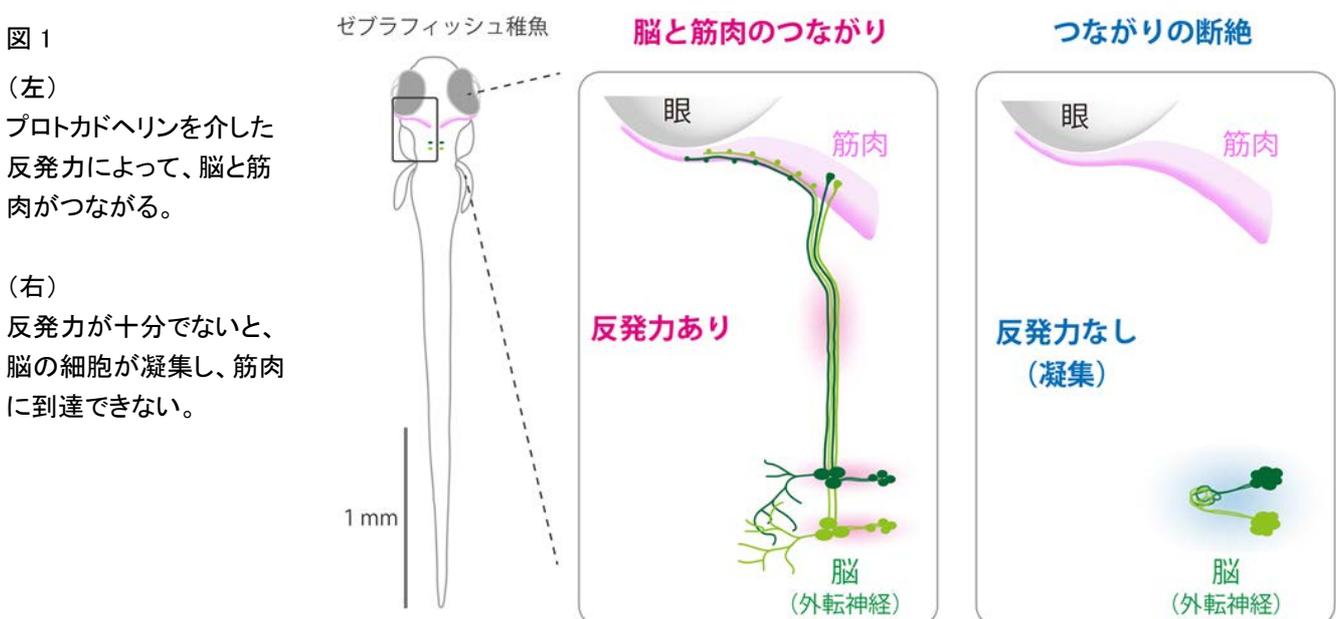
片方の眼が目標とは違う方を向いてしまう斜視は、子どものおよそ2%^(*)で発症するといわれています。斜視の原因は環境要因と遺伝要因の両方と考えられていますが、遺伝要因は現在のところ一部しか解明されていません。眼の動きの発達に関わる遺伝子を発見してその働きを理解することは、斜視の適切な治療につながると期待されています。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の浅川和秀助教らの研究グループは、眼の動きの発達に必要な新しい遺伝子を発見しました。

眼の動きは、脳からの指令を眼を動かす筋肉に伝達することで制御されます。本研究グループは、身体が透明に近い熱帯魚ゼブラフィッシュ⁽¹⁾を実験材料に使うことで、「脳と筋肉のつながり」の全体像を観察する、という長年にわたり困難とされてきた課題を克服しました。この新しく開発した観察法とゲノム編集法⁽²⁾などを組み合わせて、脳と筋肉のつながりに必要な遺伝子を探索しました。その結果、プロトカドヘリン(Pcdh17)タンパク質を作る遺伝子の働きを阻害すると、脳の細胞が凝集して、眼の筋肉にまで到達できなくなることを発見しました(図1)。この研究によって、「脳の細胞が互いに反発しながら筋肉に到達する」、という脳と眼の筋肉のつながりを発達させる新しい仕組みが明らかになりました。プロトカドヘリンは、私たちヒトの脳でも働いていることから、プロトカドヘリンをつくる遺伝子の変異によって眼の動きの発達が停滞し、斜視が発症しやすくなる可能性が考えられます。

本研究成果は、米国のオンライン科学雑誌『Cell Reports』に平成 8 月 7 日(米国東部標準時)に掲載されま

す。
 *)<http://www.gankaikai.or.jp/health/betsu-003/06.html> 日本眼科医師会による説明



■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国電子ジャーナル Cell Reports に平成 30 年 8 月 7 日(米国東部標準時間)に掲載されま
す。

論文タイトル:Protocadherin-mediated cell repulsion controls the central topography and efferent projections
of the abducens nucleus (プロトカドヘリンを介した細胞反発による外転神経核の中枢分布と遠心性投
射の制御)

著者:Kazuhide Asakawa, Koichi Kawakami (浅川和秀、川上浩一)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

眼の動きや顔の表情は、脳からの指令が頭部の筋肉に伝達されることで生まれます(図2)。脳と筋肉のつ
ながりが生まれつき異常である場合、目の動きや顔の表情に障害が現れます。このような障害には、遺伝子
の変異が原因となって現れるものがあると予想されていますが、そのような遺伝子の多くは未だ発見されてい
ません。

片方の眼が目標とは違う方を向いてしまう斜視は、脳と眼を動かす筋肉のつながりが異常である場合に発
症します。眼の動きの発達に必要な遺伝子を発見して、その働きを詳しく理解することは、斜視の発症の仕組
みを理解することに役立つだけでなく、適切な治療法の開発につながる可能性があります。

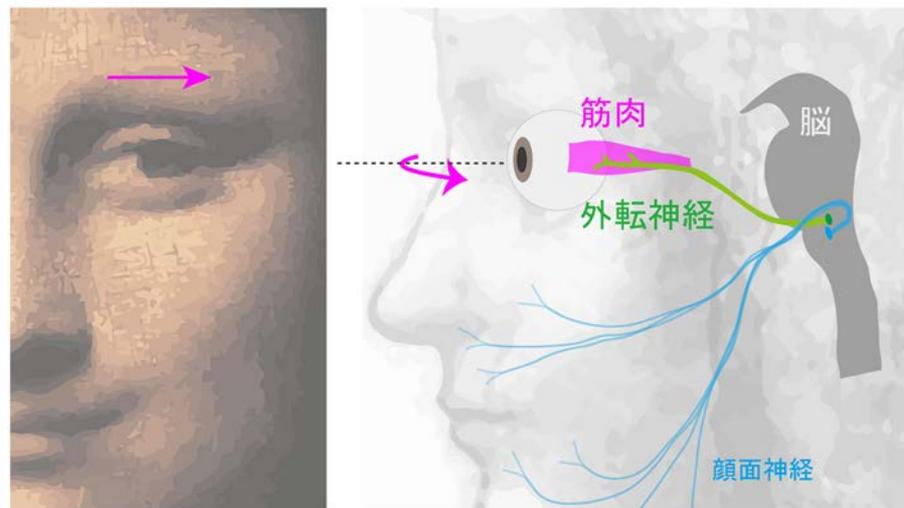


図 2

(左)目の動きや顔の表情(矢印:目の外側への回転)

(右)脳と筋肉とのつながり。外転神経(緑)は、眼を外側に回転させる筋肉(マゼンタ)とつながる。顔面神
経(青)は、顔の表情を作る筋肉とつながる。

● 本研究の成果

本研究グループは、眼を外側に回転させる脳の神経細胞(外転神経、がいてんしんけい)と、その指令を受
け取る筋肉が、それぞれ異なる蛍光色で光る熱帯魚ゼブラフィッシュを作製しました(図3)。身体がほぼ透明
に近い稚魚期にそれぞれの蛍光を観察することで、外転神経と筋肉のつながりの全体像を捉えることに成功し

ました。さらに、この新しい観察法とゲノム編集などの最新の遺伝子操作技術を組み合わせて、遺伝子の働きの変化が、外転神経と筋肉のつながりにあたえる影響を詳しく調べました。

その結果、プロトカドヘリンと呼ばれる細胞表面のタンパク質をつくる遺伝子の働きを阻害すると、外転神経が凝集し、神経と筋肉とのつながりに必要な“軸索(じくさく)”と呼ばれるケーブルが伸長しなくなることがわかりました(図1)。この結果は、プロトカドヘリンがもたらす反発力を利用しながら、外転神経が軸索を伸ばし、筋肉とつながることを示しています。ヒトにおいてもプロトカドヘリンは保存されているため、プロトカドヘリンをつくる遺伝子の変異によって眼の動きの発達が停滞し、斜視が発症しやすくなる可能性があります。

浅川助教は、「プロトカドヘリンがもたらす適度な反発力によって、外転神経が全体として柔軟に形を変えられる“水”のような性質を獲得し、水の流れのように軸索を伸ばして筋肉とつながるのかもしれない。この反発力がないと筋肉と繋がる前に氷のように固まってしまう」と予想しています。

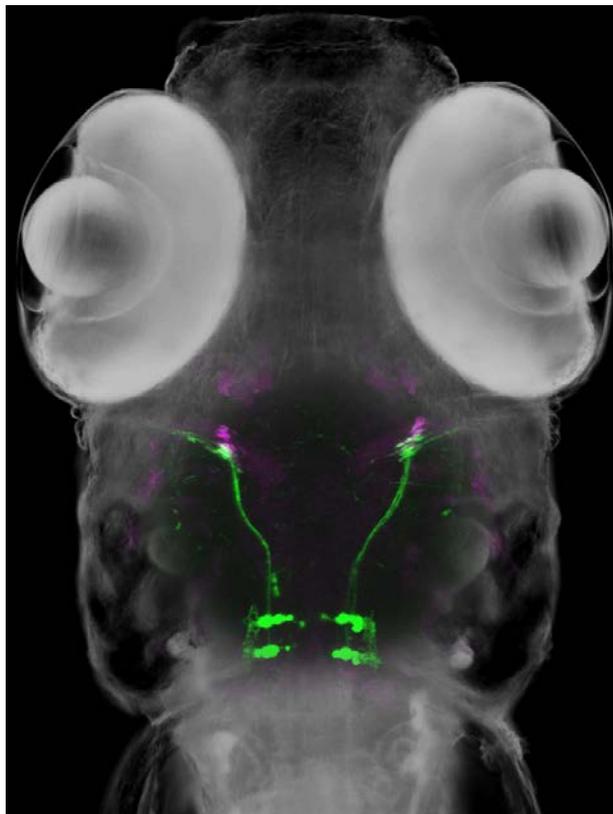


図3:脳内にある外転神経(緑)と筋肉(マゼンタ)のつながりを生きたゼブラフィッシュの中で観察できる

● 今後の期待

筋肉に指令を伝達する脳の神経細胞の表面は、つながる筋肉ごとにそれぞれ異なる種類のプロトカドヘリンで覆われています。したがって、プロトカドヘリンによる反発力を利用する仕組みは、眼を動かす筋肉だけでなく、他の様々な筋肉と脳のつながりにおいても働いている可能性があります。今後、プロトカドヘリンの働きに着目することで、眼の動きや顔の表情などに生まれつき障害が現れるしくみの理解が進み、治療法の開発へと発展することが期待されます。

また、全身の筋肉が衰えてしまう難病である筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、眼の動きを生み出すための脳と筋肉のつながりは、病気が進行してもその働きを保つことが知られています。本研究で開発した外転神経の研究手法を活用することで、ALSの発症の仕組みに関する研究も進展すると期待されます。

■ 用語解説

(1) ゼブラフィッシュ

体長4センチほどのインド原産の熱帯魚。名前の由来はシマウマ(ゼブラ)で、体表に縞模様がある。ヒトと同じ脊椎動物であるために身体の基本的な成り立ちがヒトに似ており、様々なヒト疾患モデルが作製されている。飼育がしやすい、遺伝子操作が簡単、身体の透明度が高いので組織や細胞を直接観察できる、という利点がある。

(2) ゲノム編集法

遺伝子の狙った部位を切断することで思い通りに遺伝子を改変する技術。

■ 研究体制と支援

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所の浅川和秀助教と川上浩一教授らの研究チームによっておこなわれました。

本研究は科研費補助金(JP15H02370, JP18H04988, JP22700349, JP23115720)、日本医療研究開発機構ナショナルバイオリソースプロジェクト、上原記念生命科学財団、花王芸術・科学財団、三菱財団、第一三共生命科学研究振興財団の支援を受けておこなわれました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所初期発生研究部門
助教 浅川 和秀 (あさかわ かずひで)

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室