

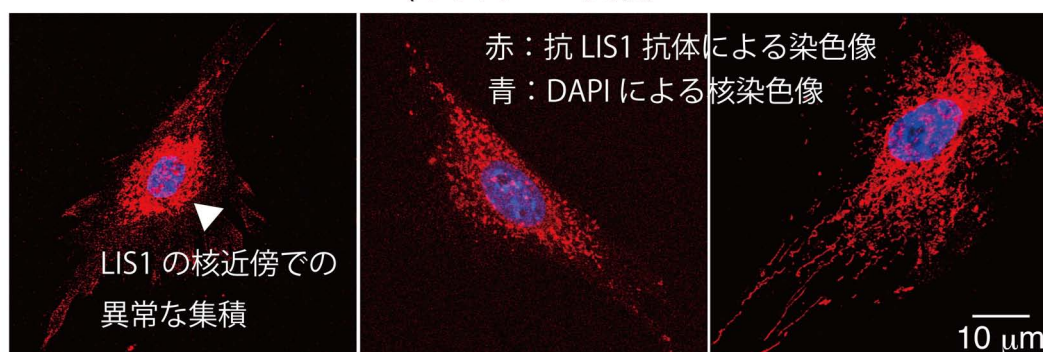
本研究課題では、発達障害などを引き起こす先天性神経疾患の中でも、とりわけ発生初期の神経細胞遊走障害に起因するものに着目し、その疾患発症メカニズムを分子レベルで解明することで創薬探索に繋げることに取り組んできた。

これまでに私たちは、代表的な当該神経疾患である滑脳症の責任遺伝子産物の一つである LIS1 の機能を微小管モーターに対する分子制御メカニズムを解析する中で、LIS1 がタンパク質分解酵素のカルパインによって分解されることを独自に発見し、カルパイン阻害薬が滑脳症疾患モデル (*Lis1* 遺伝子ヘテロ欠損マウス) にみられる滑脳症 (様) 症状を改善することを報告した (Yamada et al., *Nat Med*, 2009)。

本研究課題に於いては、LIS1 を含む微小管関連タンパク質の細胞内ロジスティクス (細胞内物質輸送) および分子ダイナミクスを検討する為に、微小管プルダウン法とインビトロ微小管トランスポートアッセイを駆使して LIS1-細胞質ダイニンの輸送過程を制御する機能分子として低分子量 GTPase ADP-ribosylation factor-like3 (ARL3) を同定した。この ARL3 は、複数の遺伝子の変異あるいは欠損に起因する神経細胞遊走障害を伴う先天性神経疾患に対して汎用な新しい創薬標的として期待できる。

LIS1 の細胞内局在に対する ARL 3 ノックダウン (KD) の影響

ARL3-KD      ARL3-KD + ヒト型 ARL3      野生型  
(レスキュー実験)



細胞：マウス胚性線維芽 (MEF) 細胞