

人間のゲノム上には、「一塩基多型 SNP (Single Nucleotide Polymorphism)」と呼ばれる DNA 変異が数百塩基に一個の割合で存在し、その出現パターンは個々人で異なる。この差異が個人の投薬感受性を変えている可能性があるため、遺伝子差に応じた薬を用いる「オーダーメイド医療・創薬」が世界的に期待されている。しかしながら、SNP 配列をもつ遺伝子産物（タンパク質）の機能解析技術の開発はまだ進んでいない。

我々は、神経特異的遺伝子である神経栄養因子 (BDNF) タンパク質のアミノ酸配列中のバリン (Val) をメチオニン (Met) に置換する SNP に注目し、アミノ酸が一つだけ異なる 2 種類の BDNF 遺伝子を作製した。このわずかな違いは生化学的手法では検出できないので、クラゲ由来緑色蛍光タンパク質 (GFP) を用いた「タンパク質の細胞内局在可視化法」を応用した。つまり、各 BDNF を GFP と融合させたタンパク質を脳神経細胞に導入したのである。GFP はレーザー光の照射時のみに緑色の蛍光を放つタンパク質であり、BDNF に GFP を付加することで (荷札のような役割を果たし)、BDNF の細胞内動態を観察できる。この細胞機能解析技術を用いた結果、Met に置換された BDNF タンパク質は、Val の BDNF

に比べて細胞内をスムーズに動くことが難しく、正しい場所に移動できない、つまり、正常機能が発揮できないことをつきとめたのである (図)。

一方、共同研究者のワインバーガー博士 (米国立精神健康研究所) らは、BDNF の Val と Met の違いがヒトの記憶力に影響することを見つけた。過去に体験したことをどれだけ思い出せるかの「エピソード記憶力」が、Val の BDNF をもつヒトに比べて Met の BDNF をもつヒトで低下していることがわかった。しかし、言葉を覚える記憶力や文章読解力などについては、両者で差はなかった。

これらの成果から次のことが展望される。SNP 由来タンパク質の機能解析を生きた細胞を用いて行ったことは世界初であり、オーダーメイド創薬にむけて一歩前進させることができた。また、培養神経細胞を用いた実験結果と人間を対象にした記憶テストの相関が得られたことは、今回開発した「神経細胞を用いた神経特異的タンパク質の SNP 可視化解析技術」の有用性を示している。この技術を用いると創薬スクリーニングの研究が十分可能になり、「オーダーメイド医療と創薬」の本格化に向けたこの研究成果の応用展開が大いに期待される。

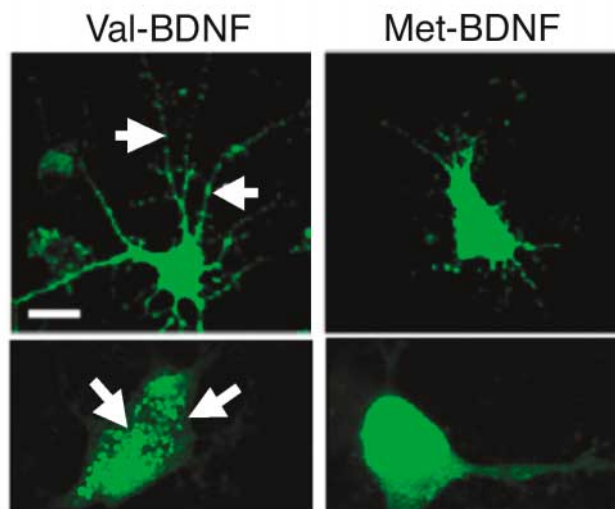


図 Val-BDNF は、Met-BDNF よりも分泌顆粒に乗りやすく神経突起の先端に運ばれやすい (矢印で示した)。その結果、Val-BDNF の分泌能は Met-BDNF より高くなる。Bar, 10 um.



こじま まさみ
小島正己
m-kojima@aist.go.jp
人間系特別研究体

関連情報

- The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112, 257-269, (2003).
- Minor variation in growth factor gene impairs human memory. *Science* 299, 639-640, (2003).