



私がこの課題の代表者です

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

F1-1 疾患モデル動物提供支援

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授

あさはら ひろし
浅原 弘嗣 先生
ASAHARA Hiroshi

岡山大学医学部卒業、整形外科医、米国ハーバード大学およびソーク研究所博士研究員、米国スクリプス研究所にて PI、国立成育医療研究センター研究所部長を経て、東京医科歯科大学教授。
RNA 階層を包含した遺伝子発現機構の探求と、その発生・再生におけるインパクトを、モデルマウス作製を通して解明してきた。

今まで取り組んできた主たる研究

私たちは、個体発生における分化とパターンの分子メカニズムを理解するため、ほぼ全ての転写因子 1600 遺伝子のマウス胚 (9.5, 10.5, 11.5 日胚) におけるダイナミックかつ全身的な発現を Whole mount in situ hybridization (WISH) を用いて明らかにした発現データベース EMBRY5 を作成することで、体軸発生パターン形成の機序を明らかにしてきた他、腱のマスター転写因子 Mxk を同定しました。更に、CRISPR/Cas9 を用いた Mxk ノックアウトラットの作成などによって、Mxk の生理学的な機能を明らかにしました。軟骨の発生と恒常性維持においては、Sox9 の軟骨におけるエンハンサーを CRISPR/Cas9 による複数のアプローチを組み合わせることによって同定、先天性骨系統疾患であるキャンボメリックディスプラシアの理解に貢献した他、イントロンにコードされるマイクロ RNA とその Host 遺伝子との関係を、それぞれの遺伝子を別々に切りだすことに成功、miR-140 は頭蓋骨形成に必須であることを再確認できたものの、Host 遺伝子側は頭蓋骨形成には必須でないということを見出しました。この結果は、今まで報告された Gene Trap でのノックアウトマウスの解析結果に警鐘をならす世界で最初の報告の一つです。更に、関節炎の病態においては、Wwp2 は miR-140 とともに、軟骨のホメオスタシスを保つ機能があることを見出し、miRNA と Host 遺伝子のネットワーク解明による、関節炎の治療法開発を試みています。また、マウスの遺伝子編集を用いて、一連の Y 染色体の遺伝子を解析し、Zfy1 と Zfy2 が相補的に精子形成に必須な役割を果たすことなどを解明、この分野に貢献しています。

現在取り組んでいて特に関心のある研究

腱組織は長らく不活性な結合組織と考えられてきましたが、私たちは、適度な運動 (エクササイズ) は、腱細胞表面にあるメカノレセプター Piezo1 を介して、私たちの同定した腱のマスター転写因子 Mxk を介して、腱の機能を向上するアナボリックなメカニズムを見出しました。更に、活性型の Piezo1 を腱細胞においてのみ置き換えたマウスを作製して解析したところ、腱特異的な Piezo1 機能獲得マウスでは、野生型マウスの約 1.7 倍のジャンプ力を獲得するなど、運動機能が著しく向上していることを見出しました。国際的なアスリートゲノミクス組織である Athrome Consortium と共同で、ジャマイカの高レベルスプリンターと一般集団における活性型 PIEZO1 E756del の頻度を調査したところ、解析は少数に限られますが、その結果、ジャマイカのスプリンターは一般集団と比較して、機能的多型の比率が有意に高いことがわかりました。このような腱の新たな機能の発見により、運動機能系全体の理解を進め、健全な社会と医療に貢献することを目指しています。

BINDS で支援してみたいこと、ユーザーへの要望

PI として、マウス実験をメインとした研究室を 20 年以上に渡って主宰しており、特に、遺伝子編集マウス作成において、私たちの技術や情報をユーザー (申請者) の皆様に還元できればと思います。研究者として、常に新しいシステムの開発にも取り組んでまいりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

この課題を支援しています



東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 助教

ちば ともき
千葉 朋希 先生
CHIBA Tomoki

東海大学大学院医学研究科博士課程修了 (博士 (医学)、免疫学)
国立成育医療研究センター、東京医科歯科大学システム発生・再生医学分野、特任研究員、プロジェクト助教を経て現職
専門は分子生物学、発生工学、免疫学。転写・転写後調節による遺伝子発現の多階層な制御軸を解き明かしたいと研究中

BINDS 支援・高度化研究に期待すること

もともと私自身は「自己とは何か?」、「自己を規定する分子基盤とは?」という興味から、免疫学、とりわけ T 細胞の胸腺における教育に興味を持ち大学院の研究をスタートしました。その当時、2000 年代中頃の免疫学は (今でもですが) ノックアウトマウスを使った研究がトップジャーナルを席巻し、コンディショナルノックアウトマウスも日増しに増えてきた時期でもあります。当時のノックアウトマウス作りは 1) ターゲティングベクターを作製し、2) それを ES 細胞に導入してターゲティングした ES 細胞を樹立し、3) マウスに移植し、キメラマウスを得て、4) その後の掛け合わせからヘテロの第一世代を得て、5) 目的のバックグラウンドの系統に戻し交配を数世代重ね、そしていよいよ実験というように数年単位の時間と技術、そして金銭的にも労働的にも大きなコストがかかるものでした。そのような中で“自分が今使っているノックアウトマウスはこれまでの先輩たちが自分自身で解析まではできないとわかっている中、樹立してくれた”とありがたみを皆さん感じていたのではない



ラボ集合写真
研究世界の未来の柱として活躍されることを期待しています!

でしょうか。しかし、2010 年代になり TALEN、CRISPR/Cas9 と立て続けにゲノム編集技術が開発され、ノックアウトマウスの作製にも大きな革命が起こりました。それまで数年を要していたのがわずか半年後には表現型解析までできるという時代になりました。さらに、BINDS にも参画されている多くの研究者の方々の貢献により、より迅速にそして高精度・高効率なノックアウトマウス作製が達成されてきました。しかし、コンディショナルノックアウトマウスの作製は特異的な Cre 発現マウスと flox マウスの掛け合わせが必要で、これをより短期間に、そして機能が重複する遺伝子などを同時に複数遺伝子を編集できるマウスの作製方法を開発し、支援・提供を目指しています。同時に、複数の Cas9 ガイド RNA 発現ベクターを迅速かつ簡便にクローニングする方法も開発し、さらなる作製期間の短縮も目指しています。BINDS の支援についてはこれだけに限らず、従来のノックアウトマウスやノックインマウス、トランスジェニックマウスなど様々なケースにも対応できる可能性もありますので、ぜひご相談ください。山中先生が候補遺伝子の中から引き算をして、山中ファクターの同定と iPS 細胞の樹立をした時のように、候補遺伝子を同時に複数ノックアウトし、その中からの責任遺伝子の同定をマウス遺伝学のレベルで、表現系をもとにスクリーニングを行えるような研究・支援へと発展していくことを期待しています。