

遺伝子機能解析分野 (HP: <http://www.egr.biken.osaka-u.ac.jp/>)

教授 伊川 正人
 講師 佐藤 裕公
 助教 藤原 祥高、宮田 治彦、淨住 大慈、(7月着任予定)

**研究室のモットーは、隣のおっちゃん、おばちゃんに理解してもらえる研究成果を目指そう！
 どうせやるなら、大きな夢を持って楽しく研究したいという人を募集します！ (Tel: 06-6879-8375)**

ヒトやマウスのゲノムプロジェクトが一応の完了を迎えた今、人工的に遺伝子を操作した遺伝子組換え動物が、疾病の研究や基礎的な生物学研究に重要になっている。我々は個体レベルでの遺伝子機能解析ツールを開発すると同時に、遺伝子改変動物を用いて生殖生物学の研究を行っている。

1. 個体レベルでの遺伝子機能解析法の開発

我々は世界に先駆けて発光オワンクラゲの GFP 遺伝子を組み込んだトランスジェニック (TG) マウスを作製し、それを用いて雌雄性差の研究や生殖細胞の性分化機構を研究している (図 1)。また細胞に効率よく感染して、宿主ゲノムに目的遺伝子を組み込み、安定して遺伝子発現するレンチウイルスベクターを応用した遺伝子組み換え動物の作製や、最近では CRISPR/Cas システムを用いたマウス個体での 1 塩基単位でのゲノム編集技術の開発に取り組んでいる (図 2)。



図 1) GFP を全身で発現するグリーンマウス。紫外線を当てると緑色蛍光を発する。FEBS Lett 1997

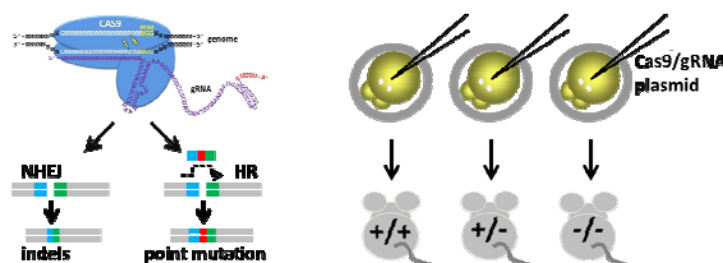


図 2) 任意の標的ゲノム領域に結合した gRNA が CAS9 蛋白質を誘導し 2 本鎖 DNA が切断され、DNA 修復機構によりゲノム編集が起こる(左)。CAS9/gRNA 発現プラスミドを前核期胚に注入すると、遺伝子改変マウスが誕生する(右)。Sci Rep 2013, 2016

2. 生殖生物学研究

遺伝子組換え動物を作製して解析を行うことで、受精や着床妊娠という現象を分子生物学的に解明しようとしている。目的遺伝子を破壊したマウスはノックアウト (KO) マウスと呼ばれ、個体レベルでの遺伝子機能解析に欠かせない技術である。我々も KO マウスを作製して解析することにより、精子カルシニューリン (PPP3CC/PPP3R2) が精子の運動に必要なこと、精細胞特異的 ER シャペロン群 (*Cln*, *Calr3*, *Pdilt*) が透明帯結合に必須であることや、精子膜タンパク質である IZUMO1 が卵子との融合に必須であることを明らかにした (図 3, 4)。

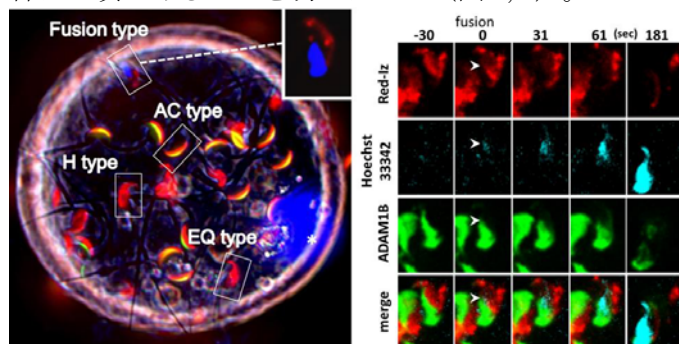


図 3) *Izumo1* KO マウスの精子は透明帯を通過できるが、卵子に融合できない。IZUMO1 に蛍光タンパク質を組み込むことで、受精の瞬間の観察に成功した。Nature 1997, 2005, PNAS 2011, 2012, 2013, 2016, Nat Commun 2016

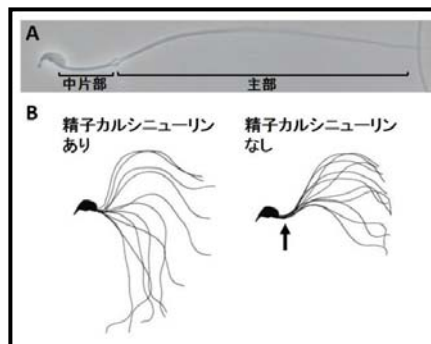


図 4) 精子カルシニューリン(PPP3CC/PPP3R2) は精子の正常な運動に必要で、カルシニューリン阻害剤は、精子尻尾の中片部が屈曲できず不妊になることを明らかにした。Science 2015