

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 生命科学研究推進の為の新たな *in vivo* イメージングの基盤技術の開発

たかはし さとる
高橋 智
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究分野：総合領域

キーワード：リサーチバイオリソース

【研究の背景・目的】

本申請では、これまで実用化されていなかった様々な蛍光標識タンパク質と遺伝子操作技術を用いて、新たな *in vivo* イメージング手法を開発する。特に神経系の解析では電気生理学的な解析や、組織学的な解析が中心であったが、新たな蛍光標識技術を用いることにより、これまで困難だった神経細胞活動性の履歴をモニターできる開発する。

【研究の方法】

1. 蛍光励起より *in vivo* で細胞の標識を可能にするマウスの開発（フォトコンバージョン）

蛍光を照射することにより緑から赤へのフォトコンバージョンが可能な蛍光タンパク質 Kaede およびその変異体を用いて、体内で蛍光照射により細胞を標識できるマウスを開発する。

2. 非標識低分子を蛍光としてモニターできるマウスの開発（デグラトンプローブ）

これまでの蛍光イメージング技術では、非標識の低分子物質をモニターすることは、技術的に不可能であった。

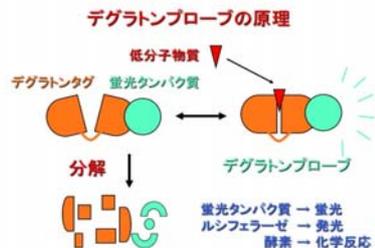
そこで、低分子の存在を蛍光としてモニターするデグラトンプローブを開発した。デグラトンプローブを発現するマウスを作製し、低分子物質の体内動態のモニターを可能にするマウスを開発する。

3. 神経活動の状態を、モニターするマウスの開発（ヒストリートレーサー）

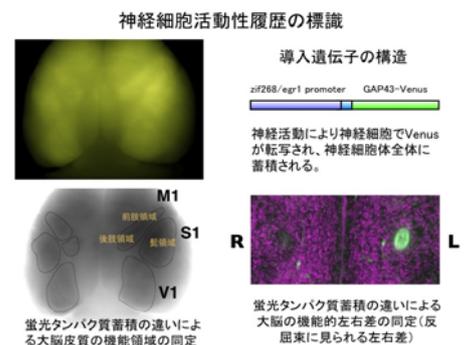
神経科学における電気生理学的方法に換わる新しい方法として、寿命の長い蛍光タンパク質の蓄積を利用して神経細胞活動性の履歴を蛍光としてモニターすることができるマウス開発する。

4. 神経細胞活動性の状態を期間選択的にモニターするマウスの開発

上記3の技術では、神経細胞の活動状況が個体の誕生から死亡まで継続的に標識されることとなる。そこで上記2と3の技術を応用し、低分子物



質が体内に存在する期間だけ蛍光タンパク質が安定化する技術を用いて、低分子物質投与期間中の神経細胞活動性履歴を期間選択的に標識し、モニターするマウスを開発する。



【期待される成果と意義】

本申請では、蛍光イメージングを、生体内の細胞の標識や、生理活性を有する低分子の測定、さらには神経細胞活動性の履歴の解析に応用しようとするものであり、生体内蛍光イメージングの応用範囲を大幅に広げようとするものである。これらの方法の確立により、マウスのみならず実験動物の非侵襲/低侵襲な経時的な観察が可能となり、科学的に十分な解析を行いつつ、実験動物の苦痛軽減、使用数の削減が可能となると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Suzuki N, Ohneda O, Minegishi N, Nishikawa S, Ohta T, **Takahashi S**, Engel JD, Yamamoto M. Combinational Gata2 and Sca1 expression defines hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103, 2202-2207, 2006.
- Tomura M, Yoshida N, Tanaka J, Karasawa S, **Miwa Y**, Miyawaki A, Kanagawa O. Monitoring cellular movement in vivo with photoconvertible fluorescence protein "Kaede" transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105, 10870-10875, 2008.

【研究期間と研究経費】

平成21年度～25年度

144,200千円

ホームページ等

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/anatomy/embryology/index.html>