

メダカ逆遺伝学的手法を基盤とした個体・組織レベルでの損傷応答解析系の確立

藤堂 剛

(大阪大学・大学院医学系研究科・教授)

【研究の概要等】

生命現象は、分子、細胞、組織、個体といった様々なレベルにおいて解析が進められている。現代生物学の基本戦略は、系をなるべく単純化し各要素の素反応として生命現象を解析するとともに、それらの統合により、より複雑な系の理解を深め、最終的に個体レベルの生命現象を分子レベルの反応として理解する事である。これまでに細胞レベルでは多くの解析系が構築され、細胞応答を分子レベルの言葉で理解する事が可能になってきた。複雑な生命機能の理解を今後さらに深めるには、これら分子・細胞レベルでの理解を基盤にした、組織レベルでの遺伝子の機能・制御の解明が重要な問題となってくる。我々は本申請研究において、モデル生物としてメダカを用い、組織レベルでの遺伝子機能解析の方法論の確立と技術開発を提案する。申請者らは、これまでメダカにおいて1) 逆遺伝学的手法の確立、2) 組織特異的遺伝子発現系の確立の2つの技術開発を行ってきた。提案する「メダカを用いた個体・組織レベルでの機能解析系の確立」のグランドデザインは、1) で得られた変異個体をベースに、2) により組織特異的に当該遺伝子発現の制御を行い、組織間・異なるタイプの細胞間での遺伝子機能の違い、その最終生物作用の違いを解析する、というものである。当申請研究では、このグランドデザインのもとにモデルケースとして、「DNA 損傷に対する生物応答、その生物作用」を「突然変異生成」を指標に解析する研究を行う。

【当該研究から期待される成果】

本申請研究では、メダカにおいて1) 逆遺伝学的手法の確立、2) 組織特異的遺伝子発現系の確立を行い、個体・組織レベルでの遺伝子機能解析系を樹立する事を目指す。ここで樹立される系は、本研究で行う「損傷応答」に限らず全ての医学・生物学分野に適用可能であり、マウスを補完するモデル生物としてメダカを用いた、基礎研究・疾患モデル・創薬スクリーニングなど幅広い応用が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Taniguchi Y, Kamei Y, Todo T, et al. Generation of medaka gene knockout models by target-selected mutagenesis. *Genome Biol.* 2006, 7(12):R116
- ・ H. Mitani, Y. Kamei, T. Todo, N. Shimizu et al. Medaka: a model fish in comparative and functional genomics. In: "Genome dynamics vol.2 Vertebrate Genomes" (ed. By Jean-Nicolas Volf) KARGER, Basel, Switzerland, pp165-182 (2006)
- ・ M. Furutani, T. Todo, H. Mitani, H. Kondoh et al. A systematic genome-wide screen for mutations affecting organogenesis in Medaka, *Oryzias latipes*. *Mech Dev.* 121:647-58.2004

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 21,000,000 円
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/radbio/www/index-jp.html>