

特別講演

主催 ゲノム医学研究センター

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成26年10月31日 於 創立30周年記念講堂1階 大ホール

ゲノム編集技術による軟骨発生メカニズムと関節炎の解析

浅原 弘嗣

(東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 システム発生・再生医学分野)

従来、遺伝子プログラムを書き換える手技としては、ES細胞やiPS細胞を用い、かつ、遺伝子組み換えの技術を応用したものがほとんど唯一の手法であったが、近年、TALENやCRISPRを用いた遺伝子編集技術の開発により、ノックアウトマウス・ラットやノックアウト細胞が簡便、安価、かつ正確に行うことができるようになったばかりか、以下にあげる今まで困難であったジェネティクス研究が可能になりつつある。①Y染色体などの高度なリピート配列をもつ遺伝子の改変は困難であったため、ES細胞を用いたY染色体のノックアウトマウスの報告は今までなかったが、TALEN/CRISPRを用いることで、Y染色体上の遺伝子をもつ機能が詳細に明らかになりつつある¹⁾。②腱・靱帯や関節軟骨などの生理・病理学的研究はマウスでは解析が困難なことが多かったが、ノックアウトラットを容易に作製できるようになり、この分野の研究が一段と進むことが期待されている。③近い場所に位置する二つの遺伝子のダブルノックアウトマウス作成やUTRにおけるshort deletion, loxPなどの小さな痕跡も残さないノックアウトマウスの作製は従来困難であったが、これらの遺伝子改変マウスが簡易に作製できるようになった²⁾。例えば、miRNAは骨格系の発生および関節軟骨の恒常性に重要なことが示されているが³⁾、その多くがタンパクをコードする遺伝子のイントロンや遺伝子間に複雑に入り組んでおり、機能の検証は容易でなかった。我々はTALEN/CRISPRシステムを

導入することで、HoxコードにおけるmiRNAの役割の解明、バックボーンとなるタンパク遺伝子とmiRNAとの関係の解析、miRNAのターゲットとなるUTRのジェネティックレベルでの検討を行っており、これら研究は将来的な遺伝子治療への応用⁴⁾に繋がると期待された。

参考文献

- 1) Kato T, Miyata K, Sonobe M, Yamashita S, Tamano M, Miura K, Kanai Y, Miyamoto S, Sakuma T, Yamamoto T, Inui M, Kikusui T, Asahara H, Takada S. Production of Sry knockout mouse using TALEN via oocyte injection. *Sci Rep* 2013;3:3136.
- 2) Takada S, Sato T, Ito Y, Yamashita S, Kato T, Kawasumi M, Kanai-Azuma M, Igarashi A, Tamano M, Asahara H. Targeted gene deletion of miRNAs in mice by TALEN system. *PLoS One* 2013;8:e76004.
- 3) Miyaki S, Asahara H. Macro view of microRNA function in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:543-52.
- 4) Matsubara Y, Chiba T, Kashimada K, Morio T, Takada S, Mizutani S, Asahara H. Transcription activator-like effector nuclease-mediated transduction of exogenous gene into IL2RG locus. *Sci Rep* 2014;4:5043.

(文責 三谷幸之介)