

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： Genetic dissection による神経回路網形成機構の解析

2. 研究代表者名： 岡本 仁

3. 研究概要

後脳の運動神経細胞と感覚神経節細胞および脊髄の2次運動神経細胞で特異的にGFPを発現するトランスジェニック・ゼブラフィッシュ (Is11-GFP)に突然変異を誘発することによって、後脳の運動神経細胞の分化と軸索伸展様式、網膜分化、神経系のパターン形成、回路網形成に異常を示す突然変異をスクリーニングし、単離された突然変異系統を用いて、原因遺伝子の同定、機能解析を行う。また、ケージド化合物を使った胚操作によって細胞特異的に遺伝子活性化を行い、生きた胚で神経回路網の結合を部分的に改変し、行動等神経系機能へ及ぼす影響を個体レベルで調べられるようにする。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

神経回路網形成の遺伝子機構の研究のためには、その異常を起こす突然変異のスクリーニングが第一の基本であるが、神経回路の細かな異常を検出することが困難である。岡本グループはゼブラフィッシュの後脳運動神経細胞や感覚神経節細胞など特定の限定されたニューロン群のみをGFPによって可視化する技術の開発に成功し、それを用いて効率的に突然変異の分離を行っている。その前半段階のスクリーニングは順調に進捗している。大きなスクリーニング計画なので、まだ、完了には時間がかかるが、既にいくつかの単離された遺伝子機能の解析をケージド化合物を利用した方法で始めていることも今後の進展が期待できる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

ゼブラフィッシュの突然変異スクリーニングの計画自体が大規模な計画であるので、まだ道半ばの感があるのはやむを得ないと考えられる。今後は得られた遺伝子についての個別の機能解析が必要であり、世界的に注目される遺伝子をどのくらい同定できるか勝負のしどころで、また期待されることである。

4-3. 今後の研究に向けて

スクリーニングをどこまでやれば十分であると判断できるのかが難しい。ショウジョウバエの場合のようなsaturation mutagenesis をゼブラフィッシュで行うことは難しいであろう。従って、どこで研究の重心をスクリーニングから個々の遺伝子の機能解析に移すかの判断が重要である。また得られた変異体の解析をすすめるために、国内外のさらに広い研究者との分担研究に発展させるべきである。

4-4. 戦略目標に向けての展望

岡本グループの採用した特定の神経細胞の可視化と変異スクリーニングの組み合わせは独自に開発されたものであり、世界的にも高く評価される。またこの手法は神経回路網形成の遺伝子機構の研究にとどまらず、各種の遺伝子疾患のモデル実験系の確立にも応用してゆくことができる。特に脊椎動物の遺伝子研究にマウスと共に重要なゼブラフィッシュの実験系の確立とその応用をこころざす本研究は戦略目標に適したものである。次の段階では、神経回路網の研究よりさらに広い視野にたって遺伝子疾患のモデル開発にチャレンジできると期待される。

4-5. 総合的評価

脊椎動物モデル実験系であるゼブラフィッシュの突然変異スクリーニングにユニークな技法を導入したことが高く評価される。そのスクリーニングの中から興味深い突然変異の同定がスタートしているが、それをどこまで発展できるかが勝負の分かれ目である。突然変異の発見に続いて、個々の遺伝子の機能解析が重要である。岡本グループでは特にケージド化合物を応用した胚操作で細胞特異的に遺伝子の活性化を起こす手法の応用が進んでおり、その成果に期待する。また、得られた変異体を我国の他の研究者にも協力して貰って解析する努力が必要になるのではないかと期待される。