

## **研究課題別中間評価結果**

1. 研究課題名： 疾患モデル細胞の高効率創製と機能解析

2. 研究代表者名： 松岡 英明（東京農工大学工学部 教授）

### 3. 研究概要

本研究は、逆遺伝学 (Reverse Genetics) に基づく疾患の解析、治療法の評価などに利用できる「疾患モデル細胞ライブラリー」構築を究極の目標とし、遺伝子改変 ES 細胞の高効率創製と機能解析を行う要素技術を開発するものである。具体的には、糖尿病に的を絞り、その関連遺伝子を複数改変したマウス ES 細胞の作製、その ES 細胞から 細胞への分化、それらを高効率に行う単一細胞操作支援ロボットの開発、およびマウス個体の作製、単一細胞から個体までの一連の系での機能解析システムの開発を行っている。

現在までに、高効率に遺伝子導入できる単一細胞操作支援ロボットの開発に成功し、実用化している。そして、現在はクローンマウス作製に取り組んでいるところである。

### 4. 中間評価結果

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

研究は順調に進捗している。研究の進捗状況が適確に把握されており、今後の課題が明確になっている。したがって、今後の研究計画も適切に設定されている。

主要課題の一つである「単一細胞操作支援ロボット (SMSR)」は、格段に進歩した実用モデルを完成させ、各種細胞に遺伝子、siRNA、タンパク質などのマイクロインジェクションが高効率にできることが示されている。相同遺伝子組み換えを用いた遺伝子ターゲティング法および RNAi 法による研究においても、多くの知見が得られている。核移植クローン実験では、個体マウス作製の段階に入っている。

この分野では、国内外のいくつかの研究者が競合しているが、本チームは、ロボットを使った工学的なアプローチを行い独自の位置を占めている。現在進行中である疾病モデル動物は、今後の医療、創薬に必須なものになる筈である。チャレンジアブルな課題設定ではあるが、各研究グループの連携も良く、本チームの実力から判断して、大きな成果が期待できる。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

格段に進歩した単一細胞操作支援ロボット (SMSR) の実用モデルを完成させ、各種細胞に遺伝子、siRNA、タンパク質などのマイクロインジェクションが高効率にできることを示している。また、これを用いて、世界で初めてマウス ES 細胞への遺伝子導入に成功する成果を挙げている。核移植クローン実験では、shRNA 生成用ベクター導入法によって、PDX-1、SHP、Kir6.2、IRS-1、IRS-2、GK の 6 種類の糖尿病関連遺伝子ノックダウン ES 細胞を開発し、ダブルノックダウン細胞開発に進ん

でいる。さらに、細胞への分化条件も確認し、現在は個体マウス作製の段階に入っている。

難題のES細胞からの疾患モデル個体の作出にも取り組んでおり、遺伝子導入したES細胞に関しても、遺伝子組み換え・インジェクション・個体発生の全ての段階できちんとした検証がなされている。病気のモデルのノックアウトマウスがこの技術で作製されると科学的なインパクトは大きい。

#### 4 - 3 . 今後の研究に向けて

研究は、これまでは非常に順調に推移してきている。現在進行中である糖尿病モデルは、発症要因も多く、選択された要因だけでは全ての病態がカバー出来るものではないであろうが、これらを達成することによって、次へのステップが大きく開けてくるものと思われる。

研究の方向性とグループ間連携の具体性が明確であり、現在までのところ研究進捗も順調である。したがって、予定通りに研究を進めていけば、選択した要因による糖尿病疾患モデル細胞の創製は十分に達成できると思われる。

マイクロインジェクションと、組み換え ES 細胞、およびクローン個体作製のトップ研究者がチームを作っている。今後は、さらにグループ間の連携を強化してスピードアップを図り、最終目標に向かって集中的な取組を行うことで画期的な成果を生み出すことを期待したい。

#### 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

研究課題自体が戦略目標に合致したものであり、今後の医薬・医療の進展に欠くべからざる研究である。医薬品開発などは、社会的に試験用動物の個体数削減の要求があり、疾患モデル細胞はその要請に応えるものである。この研究が進展すれば、科学的にも、医療面を睨んだ技術的にもインパクトは大きく、貢献するところ大と考えられる。ただし、疾患モデルの作製については、内外に競合するいくつかの研究グループもあり、スピードが要請される研究でもあることを、常に意識していく必要が有ろう。

#### 4 - 5 . 総合的評価

格段に進歩した単一細胞操作支援ロボット(SMSR)が開発でき、本プロジェクトの2つ目の目標である遺伝子改変ES細胞・組織・個体の高効率作製も、グループ間の密なる連携で大きく進展している。SMSR の開発は期待以上の成果を上げており、このロボットの製品化(市販化)も十分に視野に入れている。この成果の遺伝子工学分野への貢献は極めて大きい。

遺伝子改変 ES 細胞の創製とこれを用いたマウス個体作製も順調に進んでおり、さらに ES 分化制御でもインスリン分泌細胞への分化の追試に成功するなど、大きな成果を得ている。キメラ化、クローン化に関しても良好な進展が見られ、高く評価できる。