

ゲノム機能解析に資する遺伝子操作マウスの 胚・配偶子バンク確立のための基盤的研究開発

I 試験研究の全体計画

1. 研究の趣旨

ヒトゲノムの構造解析がまもなく完了する状況になり、それぞれの遺伝子の機能を解析するために必要なミュータントマウスの作成は、日々に増大している。これらのミュータントマウスを保存し、有効に供給・活用するための集中管理技術を開発して、胚バンクを確立する知的基盤整備は、平成9年度に知的基盤整備推進制度によりこの試験研究が開始されて以来、益々その問題意識が高まりつつある。また、ミュータントマウスをモデル動物として医療や産業に応用する展望についてベンチャー企業を想定した議論がなされ、ゲノム機能の解析においてミュータントマウスの利用は、基礎研究から応用研究さらに新産業の創生発展へと繋がると考えなければならない。

ミュータントマウスを作成する高度な技術を開発し、ミュータントマウスを必要に応じて計画的にマウス個体として生産し、有効利用できる胚バンクの確立を目指した本研究は、開始以来、順調に成果をあげてきた。胚バンクセンター化による保存管理体制には、単に技術の開発のみならず、技術が標準化されていることと、そのために技術の普及を呼びかける必要性が指摘される。本研究の前期では、安定で迅速簡便な胚凍結保存技術を開発して、技術の標準化に努めてきた。しかし、胚バンクとしてミュータントマウスの保存をより効率的に行うためには、これまでの技術に加えて、より画期的な新技術の開発が早急に望まれる。

近年、ハワイ大学ではクローンマウスの作成に成功した。この技術の応用によりミュータントマウスを迅速かつ効率よく作成できる期待がもたれている。さらに、この技術は、遺伝子資源（リソース）の保存方法について根本的概念の変革にもつながる可能性を秘めている。しかし、まだ技術の再現性に乏しく、さらに改良開発すべき問題が残されている。

これらの状況を鑑みて、本計画の後期では、「遺伝子資源保存のための生殖工学技術の開発」および「配偶子形成の新規な遺伝子操作技術の開発」に重点化して進める。第一の課題として、前期で確立してきた胚・配偶子凍結保存技術の普及をさらに進めて試作バンク構築を目指し、胚バンクの運用に際して生じる問題点を効率的に解決することを検討する。第二の課題として、リソースの保存、新しいミュータントマウスを作成するための基本技術などを画期的に改革する新規生殖工学技術の導入と開発を図り、総合的に胚バンク確立のための基盤的研究開発を目指す。

2. 研究概要

本課題は第一に、多面的利用が可能な胚・配偶子バンクの確立に資するため、遺伝子操作を行った胚・配偶子を凍結保存することを中心とした生殖工学的技術の開発と、その技術の普及に努める。また、前期で確立された技術をもとに、外部研究機関からのミュータントマウスの寄託を受け、その胚・配偶子の凍結保存を行うバンキングを進めていく。第二に、バンクに保存される新しいミュータントマウスの作成に必要な配偶子の遺伝子操作技術の開発に関する研究を行う。これら2つの柱を相互に有機的に機能させることにより効率的な胚・配偶子バンクの確立に向けての基盤を作る。

1. 遺伝子資源保存のための生殖工学技術に関する研究

(1) 凍結保存技術の普及とバンキング技術に関する研究

(株)三菱化学生命科学研究所 生殖工学開発室 横山峯介)

胚・配偶子バンクの確立に資するため、胚・配偶子凍結保存技術の開発・改良とその標準化およびそれらの技術を使ってバンキングを行い、機能的な運用に必要なデータベースの構築に関する研究を行う。

(2) 生殖工学技術によるミュータントマウス生産技術システムに関する研究（東京大学医科学研究所 附属ヒト疾患モデル研究センター 中尾和貴）

ミュータントマウスの胚・配偶子バンクを設立し、その機能的な運用に資するため、遺伝子資源となるミュータントマウスを作成し、その胚および精子の凍結保存を行うために重要な技術基盤となる各種の生殖工学技術を開発し、その実用化に関する研究を行う。

2. 配偶子形成の新規遺伝子操作技術開発に関する研究

(1) 精子形成の遺伝子操作技術に関する研究（株）三菱化学生命科学研究所 先端研究部門 野瀬俊明）

初期胚の操作が困難な動物への遺伝子操作技術の応用に資するため、精子形成細胞とその前駆体である生殖幹細胞を対象にして、その培養条件下における発生分化制御および遺伝子導入法の検討により、新たな遺伝子改変動物作成技術の開発のための基盤研究を行う。

(2) 配偶子操作による遺伝子改変技術に関する研究

(株)三菱化学生命科学研究所 生殖工学開発室 東 貞宏)

遺伝子資源の新たな保存法の開発とミュータントマウスの作成の効率化に資するために、運動性の無い精母細胞あるいは運動性の消失した精子の保存条件を検討し、顕微鏡下のマニピュレーションによる授精（顕微授精）技術を用いて、精子あるいは精母細胞と外来遺伝子の卵子への導入により、新たな遺伝子導入動物の作成法の開発に関する研

究を行う。

(3) 核移植クローン技術による効率的ミュータントマウス作成に関する研究（厚生省 国立感染症研究所 獣医科学部実験動物開発室 小倉淳郎）

効率的にミュータントマウス作成する技術の確立に資するため、体細胞の細胞周期の同期化と遺伝子導入法の条件を検討して、体細胞核移植によるクローンマウス個体の作成技術の改良に関する研究を行う。

3. 年次計画

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
<p>1. 遺伝子資源保存のための生殖工学技術に関する研究</p> <p>(1) 保存技術の普及とバンキング技術に関する研究</p> <p>(2) 生殖工学技術によるミュータントマウス生産技術システムに関する研究</p> <p>2. 配偶子形成の新規な遺伝子操作技術開発に関する研究</p> <p>(1) 精子形成の遺伝子操作技術に関する研究</p> <p>(2) 配偶子の操作による遺伝子改変技術に関する研究</p> <p>(3) 核移植クローン技術による効率的ミュータントマウス作成に関する研究</p> <p>遺伝子機能の選択的改変のための基盤技術に関する研究</p> <ul style="list-style-type: none"> 飽和突然変異マウス作成法の開発に関する研究 特異的発現制御による遺伝子機能の標識化技術の開発に関する研究 実験動物による遺伝子機能解析のためのDNA材料の作出と供給 			第I期		
				凍結保存技術の普及	データベース構築
				胚・配偶子バンクの試作運用	
				凍結保存によるバンキング	
				ミュータントマウス生産技術のシステム化	
				生殖細胞の移植操作	
				精子形成細胞への遺伝子導入	
				造精幹細胞操作のための基盤研究	
				組換え体作成技術の開発	
				顕微受精の最適条件の検討	
				外来遺伝子導入法の開発	
				ミュータントマウス作成	
				核移植クローン技術の改良	
				遺伝子導入	技術の改良
					ミュータントマウス作成
			終了		
所要経費(合計)	218百万円	220百万円	222百万円	198百万円	

II 平成12年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
1. 遺伝子資源保存のための生殖工学技術に関する研究 (1) 凍結保存技術の普及とバンキング技術に関する研究 (2) 生殖工学技術によるミュータントマウス生産技術システムに関する研究	(株)三菱化学生命科学研究所 東京大学医科学研究所附属ヒト疾患モデル研究センター	横山 峯 介 中尾 和 貴
2. 配偶子形成の新規な遺伝子操作技術開発に関する研究 (1) 精子形成の遺伝子操作技術に関する研究 (2) 配偶子の操作による遺伝子改変技術に関する研究 (3) 核移植クローン技術による効率的ミュータントマウス作成に関する研究	(株)三菱化学生命科学研究所 (株)三菱化学生命科学研究所 厚生省国立感染症研究所獣医科学部実験動物開発室	野瀬 俊 明 東 貞 宏 小倉 淳 郎
3. 研究運営	(株)三菱化学生命科学研究所	藤本 弘 一

III 運営委員会

委員	所 属
○藤本 弘 一	(株)三菱化学生命科学研究所 先端研究部門長
小倉 淳 郎	厚生省 国立感染症研究所獣医科学部実験動物開発室長
勝木 元 也	東京大学 医科学研究所附属ヒト疾患モデル研究センター教授
中尾 和 貴	東京大学 医科学研究所附属ヒト疾患モデル研究センター助手
横山 峯 介	(株)三菱化学生命科学研究所 生殖工学開発室長

(注：○は運営委員長)