

個体発生のゲノム機能と分子機構の解明

I 研究の全体計画

1. 目的、意義、必要性

本研究では、発生・分化機序の解明に基づいて小児難病および家畜繁殖障害を克服し、次世代の健康保持へ貢献することを目的とする。

少子高齢化において小児難病の克服が求められている。畜産分野では家畜の繁殖障害の克服が急務である。いずれの場合も個体の発生・分化機序の解明が重要であり、各々の分野が保有する情報を共有し技術を交流することにより課題の克服を加速することが可能となる。また、融合研究の成果は、泌乳性医薬品や医療モデルの開発など畜産の新たな産業分野の創出につながる。

小児医療研究センターでは疾患と結びついたヒトゲノム情報整備、ヒトゲノム情報に基づいた疾患あるいは発生・分化モデルマウスの作製を行ってきたが、治療法の開発を展望した場合、ヒトの解剖や生理に近似の家畜レベルの疾患モデルが必要である。これを達成するには遺伝子改変による形質転換家畜の作出が必要だが、わが国では畜産試験場でのみ実施可能であり、融合研究が必須である。一方、畜産試験場では繁殖障害の原因遺伝子を追及してきたが、病状の把握が困難であることより原因遺伝子特定に支障をきたしている。これを達成するには小児医療研究センターに蓄積されている病態と結びついたゲノム情報を活用することが責任遺伝子解明の最短距離である。このように両施設が保有する情報・技術を共有し補完することにより課題達成が促進される。

2. 研究概要

個体の発生・分化機序ならびにその障害を、ゲノム機能と分子機構に着目し、ゲノムレベル、細胞レベルおよび個体レベルで解明する。

サブテーマ1「個体発生のゲノム機能」では、先天性臓器形成異常症などの小児難病ならびに繁殖障害を高頻度で生じる豚交配モデルを用い、ゲノム情報や病態情報を共有・補完し障害責任遺伝子の構造と変異を同定する。

サブテーマ2「個体発生の分子機構」では、個体発生における分子機構に着目し、胎子-胎盤-母体間での情報ネットワークを担う重要分子の同定を行う。また、シグナル伝達とアポトーシス機構解析による先天性心奇形や造血障害の発生機序の解明を行う。

サブテーマ3「モデル動物を用いた解析」では、上記の2サブテーマから得られた成果を基に小児医療研究センター

における形質転換マウスの作出、畜産試験場における形質転換家畜の作出を共同で行い小児難病モデル作製および新しい家畜繁殖技術の開発を行う。

5年後の目標は、先天性臓器形成異常症（腎、消化管など）、先天性白血病ならびに家畜胎性致死遺伝子の同定、臓器形成ならびにその異常に関する分子機構解明（心奇形、造血障害）、妊娠維持の分子機構解明、心や消化管奇形モデルの作製による医療モデル作製、高い妊娠率を有する家畜の作出による繁殖性の向上、治療薬大量生産技術の基盤整備である。

3. 研究総括責任者

雨宮 浩（国立小児病院 小児医療研究センター長）

4. 融合研究機関

厚生省 国立小児病院小児医療研究センター
農林水産省 畜産試験場

5. 研究期間

平成10年度～平成14年度

