

遺伝子薬学

講師：三宅 歩



研究概要

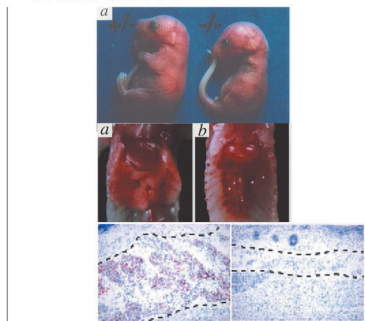
生体では、多種多様な細胞が相互に作用しあい、その結果として組織形成が進行します。この細胞間の相互作用を担うのは細胞外分泌分子です。従って、組織形成において、細胞外分泌因子は非常に重要な役割を果たしています。遺伝子薬学分野では、この細胞外分泌因子に着目し、逆遺伝学的手法により組織形成のしくみの解明を試みています。逆遺伝学では、まず機能不明な新規遺伝子を同定し、その中から組織形成に関わると予想される遺伝子を見つけます。そして、その遺伝子の機能解明を通じて組織形成のしくみを明らかにしていきます。我々の研究により得られる知見は、基礎生命科学の発展に貢献するのみではなく、再生医療などの医薬への応用も期待されます。以下に、これまでの成果と現在行っている研究について概説します。

1) 新規な Fgf 遺伝子の探索と形態形成における役割の解明：Fgf (Fibroblast growth factor; 繊維芽細胞増殖因子) は、最初、繊維芽細胞に対する増殖因子として牛の脳より同定されました。その後、様々な実験の過程で見つかった因子のいくつかは、構造上の類似性から、Fgf と命名されました。我々が研究を開始する以前には Fgf1 ~ 9 の、9 種類の Fgf が同定されていました。これらの Fgf のほとんどは細胞外に分泌され、細胞増殖、細胞分化など様々な生物活性を有します。また、生理的な役割として、血管形成、創傷治癒などに加え、様々な組織の形成に重要であることが明らかにされてきました。我々は、この組織形成因子としての Fgf の重要性に着目しました。そして、9 種類の Fgf 以外に、組織形成に重要な Fgf が存在することを期待し、Fgf 間の構造上の類似性を指標に、新規な Fgf の同定を試みました。その結果、新たに 9 種類の Fgf (Fgf10、16、17、18、19、20、21、22、23) を同定しました。さらに、我々が同定した Fgf について、組織形成における役割の解明を進めました。遺伝子欠損マウスの作成、解析から、Fgf10 が四肢、肺、脂肪組織の形成に、Fgf18 が骨・軟骨形成、肺形成に重

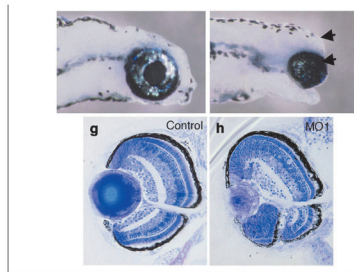
要であることを明らかにしました。また培養細胞を用い、Fgf20 がドーパミン産生神経細胞分化促進、保護活性をもつことを明らかにしました。従って、Fgf20 は、ドーパミン産生神経細胞の脱落に起因するパーキンソン病などの予防、治療への応用が期待されます。さらに、遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚の解析から、Fgf19 が前脳と眼の形成に、Fgf21 が赤血球の形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。特に Fgf21 は、従来造血因子として利用されているエリスロポエチンとは異なる作用機序により赤血球形成を促進していることから、創薬への応用が期待されます。現在も引き続き、遺伝子欠損マウス、遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚の作出、解析などを通じ、Fgf が調節する組織形成、その詳細な分子機序の解明を行っております。

2) Fgf 以外の新規な分泌因子遺伝子の探索と形態形成における役割の解明：近年、遺伝子データベースの拡充、整備が進み、機能不明な遺伝子が多数公開されています。その中には、細胞外分泌因子の遺伝子も多く含まれているものと期待されます。我々は、データベース上に存在する遺伝子配列の中から、独自の手法により分泌因子と予測される因子を探索しました。さらに、それらの発現部位、発現時期などの解析を行い、胎児期の組織形成への関与が期待される新規分泌因子を複数同定しました。例えば、その内の一つの Ectodin は、分泌因子 BMP のアンタゴニストとして機能し、生物種に固有の歯の本数、形状の決定に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。また、側板中胚葉に発現している fibin はレチノイン酸シグナルと Wnt シグナルの下流因子として機能し、ゼブラフィッシュの胸びれ形成において必須の役割を果たしていることを明らかにしました。その他、脳形成に関与することが期待される因子等を複数同定しており、現在、機能解析とその作用機序の解析を進めています。

Fgf10 遺伝子欠損マウス
→四肢欠損、肺欠損、脂肪組織形成不全



Fgf19 遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚
→脳、眼形成不全



Fgf10 遺伝子欠損マウス及び

Fgf19 遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚
Fgf10 遺伝子欠損マウス (各図右) では四肢、肺の欠損 (それぞれ上段、中段) 及び白色脂肪組織の形成不全 (下段) が観察される。

また Fgf19 遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚 (各図右) では野生型ゼブラフィッシュ胚 (左) に比較して、矢印で示すように脳と眼の形成不全が観察される (上段)。また、眼について切片化して観察した所、レンズの形成不全と網膜のバスターニングの異常が観察される (下段)。

主要論文

- Miyake *et al.*, Brorin is required for neurogenesis, gliogenesis, and commissural axon guidance in the zebrafish forebrain. *PLoS One* **12**: e0176036, 2017
- Miyake *et al.*, Fgf16 is required for specification of GABAergic neurons and oligodendrocytes in the zebrafish forebrain. *PLoS One* **9**, e110836, 2014.
- Miyake *et al.*, Fgf22 regulated by Fgf3/Fgf8 signaling is required for zebrafish midbrain development. *Biol. Open* **2**, 515, 2013.