

器官発生工学研究室

https://bsw3.naist.jp/isotani/



(写真左から)

准教授：磯谷 綾子 isotani@bs.naist.jp

助教：由利 俊祐 shunsuke Yuri@bs.naist.jp

キメラ動物を使って『最先端』を一緒に創りましょう！

研究を始めるのに必要な知識・能力

さまざまな生命科学技術を駆使して研究を行っていますので、一般的な生命科学の基礎知識が必要になります。さらに、哺乳類の受精、個体発生の知識があると、より研究に取組みやすいです。

研究室の指導方針

修士課程の2年間は、プレ社会人として、規則正しいメリハリのある生活を身につけてもらいます。実験に関しては、教わった事を学生自身で再現できるように、しっかりと疑問点・問題点を克服し、週1回のラボセミナーで、進捗の報告とともに、トラブルシューティングについても話し合います。就職活動もメリハリをつけて、計画的に行うように努めてもらいます。博士課程進学の学生には、研究の立案計画・実行ができるように指導し、国際ジャーナルへ筆頭著者としての論文報告を目標としてもらいます。

この研究で身につく能力

私たちの研究室では、遺伝子操作、細胞培養、動物実験、組織学的解析の技術が身につきます。

遺伝子操作：PCR、プラスミド、大腸菌を使って、DNAを切り貼りし、遺伝子発現ベクターや、ゲノム相同組み換えターゲティングベクター、ゲノム編集ベクターの構築など。

細胞培養：ES細胞やiPS細胞といった多能性幹細胞などの樹立・培養。樹立した培養細胞への遺伝子導入。

動物実験：遺伝子改変したマウスやラットの取扱、解剖、移植実験。

組織学的解析：解剖した動物の臓器を用いて切片作製、抗体染色、顕微鏡観察。

これら以外にも、研究の進捗によって、受精胚操作、キメラ動物・遺伝子改変動物の作製や、DNA、RNA、タンパク質の解析技術も学んでもらいます。

修了生の活躍の場

製薬、研究機器開発、臨床検査業、大学の技術職員など

研究内容

異種間キメラ動物による臓器形成モデル

マウスとラットの受精胚を集合させて1つにした異種間キメラ動物の作出は、1970年代から試みられていましたが、長い間、成功に至っていませんでした。しかし、胎盤に寄与することのないES/iPS細胞を用いることによって、マウスとラットの異種間キメラ動物を誕生させることができました。この方法で、胸腺のないヌードマウスの胚盤胞とラットのES細胞の組合せにすると、胸腺がラットの細胞で構築される異種間キメラが誕生することが分かりました。つまり、異種間キメラを用いて、ES細胞やiPS細胞から、複雑な3次元構造を持つ臓器を作ることができることが分かりました (ref. ③)。

このように、異種間キメラの体内で臓器・組織、細胞が作られるかどうか、また、それらが正しく働いているかを明らかにすることは、臓器移植といった再生医療の発展において、重要な課題の一つです。私たちは、異種間キメラ動物を用いて、様々な臓器形成モデルの確立を試み、臓器・組織、細胞が正常に機能するために必要な要因を明らかにしていきます。

新規動物モデル

近年、次世代遺伝子改変技術として注目されているゲノム編集技術 (CRISPR/Casシステムなど) を用いれば、簡単に遺伝子破壊動物を作製できるようになりました。この技術をES細胞 (または、iPS細胞) と組み合わせれば、より複雑な遺伝子改変を行えるようになります。

また、マウスの胚にラットのES細胞を注入した異種間キメラの精巣内には、マウスだけでなく、ラットの精子もできます。このラット精子はラットの卵子と受精させると、次世代が誕生することが分かっており、この系を介して遺伝子組換えラットの作出にも成功しました (ref. ①, ②)。

このような、ゲノム編集技術と異種間キメラ動物の技術を組み合わせ、ヒトの疾患モデル動物だけでなく、遺伝子工学・細胞工学・生殖工学を駆使して生命科学のブレイク・スルーに繋がるような新たな動物モデルの開発を目指します。

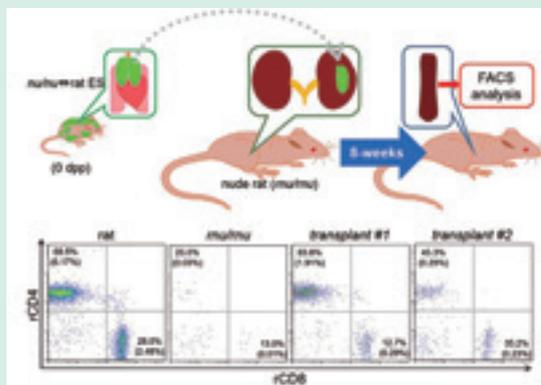


図 異種間キメラ動物の技術で作ったラット胸腺の働き

主な研究業績

- ① Isotani, A., Matsumura, T., Ogawa, M., Tanaka, T., Yamagata, K., Ikawa, M., and Okabe, M. (2017) A delayed sperm penetration of cumulus layers by disruption of acrosin gene in rats. *Biol Reprod* 97: 61-68.
- ② Isotani, A., Yamagata, K., Okabe, M., and Ikawa, M. (2016) Generation of Hprt-disrupted rat through mouse←rat ES chimeras. *Sci Rep* 6: 24215.
- ③ Isotani, A., Hatayama, H., Kaseda, K., Ikawa, M., and Okabe, M. (2011) . Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse←→rat ES chimeras. *Genes Cells* 16, 397-405.
- ④ Isotani, A., Nakanishi, T., Kobayashi, S., Lee, J., Chuma, S., Nakatsuji, N., Ishino, F., and Okabe, M. (2005) . Genomic imprinting of XX spermatogonia and XX oocytes recovered from XX←→XY chimeric testes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 4039-4044.