



私がこの課題の代表者です

公益財団法人かずさDNA研究所、先端研究開発部オミックス医学研究室、主任研究員 / 染色体工学ユニット長 / 千葉大学大学院薬学研究院 客員教授

なかやま まなぶ
中山 学 先生
Manabu NAKAYAMA

支援メニューはこちらを Click!
課題番号・課題内容
F4-1 疾患モデル動物提供支援

名古屋大学大学院理学研究科卒（理学博士）。塩野義製薬株式会社、米国立保健研究所（NIH）を経て現職。
趣味：サッカー（最近は、もっぱら観るだけになりました。）



かずさ DNA 研究所の周辺の風景

かずさ DNA 研究所は、東京駅八重洲口から高速バスのアクシー号で東京湾アクアラインを通過して、約 80 分の所にあります。山を切り開いて、研究所が建てられたこともあり、研究所周辺は、いまだに自然が多く見られます。実際にグーグルマップ等で見てみますと、かずさ DNA 研究所は完全に山に囲まれているように見えます。開所当初は、山が切り崩された後も、動物も昆虫も以前の山の中のままと思っているのか、夜の街灯に誘われて集まってきたカブトムシが朝になると駐車場に無造作に落ちている状態でした。研究所へ向かう道路にある「動物飛び出し注意」の看板はタヌキの絵で、道路に車に轢き逃げされたタヌキの死体が所々に、あることがあります。今では、車で走っている時に道路に引かれていた物体はタヌキなのか猫なのかを一瞬で判別できるようになりました。また、イノシシの親子を研究所の駐車場で見かけることも多く、研究所の芝生が何故か掘り起こされていることが度々あったので、何だろうと思っていたのですが、イノシシが芝生を掘り起こして、ミミズのような餌になるものを探して、食べているとのこと。最近では、イノシシの他に、千葉県全域で特定外来生物の小型の鹿のキョンが増えているようで、帰宅のために車で運転している時に、車の直前に、キョンが飛び出してきて、慌てて急ブレーキをかけたことがありました。もう少しで、キョンをはねてしまうところで、非常に驚きました。野生動物に急に遭遇するというのは衝撃ですが、千葉県には、古来より熊は生息してはいないらしく、研究所で熊と遭遇するという最悪の事態は避けられそうです。昔は、至る所にススキが生えていたので、まだこの木更津地域はススキが生えているのだと感動していたのですが、それから数年後くらいから徐々に外来種のセイタカアワダチソウが目立ち始め、今では完全にススキを駆逐して、セイタカアワダチソウだけになってしまいました。かずさ DNA 研究所のある木更津市はどこにでもありそうな、のどかな田園の風景が広がっていたのですが、最近では、明らかに耕作放棄地が増えてきました。管理されていない耕作放棄地は雑草が生い茂り、秋になると耕作放棄地全体がセイタカアワダチソウの黄色の花になり、恐怖すら感じます。同じ黄色の花でも、菜の花が畑一面に咲いていると、綺麗で微笑ましく感じられるのに、外来種のセイタカアワダチソウというだけで、黄色の花がおぞましく感じるのには、不思議なものです。ただ、千葉県房総半島では、天然記念物「高宕山のサル生息地」のニホンザルと、特定外来生物のアカゲザルとの交雑が進み、遺伝子解析によりニホンザルの集団がアカゲザル由来の遺伝子で汚染されていることが明らかになったという悲しい事実があります。木更津のこの辺りも少しずつ太陽光発電が増えてきていて、のどかな田園の風景が無機質の風景に変化していくのは、こちらも「日本の田舎のどこにでも見られる、悪しき変化」だと思っているところです。



興味を持って進めていること

Cre/loxP や Flp/FRT システムは、部位特異的にゲノムを改変することができる広く汎用されているテクノロジーであり、Cre や Flp 組み換え酵素依存的に34塩基の組み換えサイトに挟まれた領域を除去、反転することができます。とりわけマウスのコンディショナル KO の実験では、コアとなる技術であり Cre/loxP がエクソン除去のために、Flp/FRT が（発現を邪魔する可能性がある）薬剤耐性遺伝子の除去のために両者のシステムが同時に用いられています。私達のグループは Cre/loxP や Flp/FRT を含むコンディショナル KO マウスを多数作製してきました。また、ターゲティングベクターの迅速な作製のためにゲノム DNA を含む BAC の Red/ET システムによる改変技術も開発してきました。このように部位特異的な組み換えシステムを多用する中で、これらの2種類以外に認識サイトが異なる新規の部位特異的組み換えシステムが存在するならば、より緻密なゲノム改変ができる可能性に気が付くことができました。また、ウイルスベクターのパッケージングの過程などにも Cre/loxP 系は使用されているために、例えばウイルスベクターを用いてコンディショナル KO を行う場合などに2種類の部位特異的組み換え系だけでは足りなくなってしまう事態も問題となっていました。そこで、Cre/loxP と認識サイトが異なり、同一細胞内で使用することができる新しい部位特異的組み換え酵素システムを開発しました。Cre 蛋白質と 30%程度の弱い相同性を示すビブリオ菌とシュワネラ菌に含まれるプラスミド由来の蛋白質に注目し、それらの特異的組み換えサイトをバイオインフォマティクスのアプローチにより推定した後、培養細胞で実験的に確認することができました。これらの新規部位特異的組み換えシステムを VCre/VloxP と SCre/SloxP システムと名付けています。マウス個体でも、VCre/VloxP と SCre/SloxP は Cre システムと同等にワークすることができますので、これらを用いて、より緻密なゲノム改変や複数の部位特異的組み換えシステムを用いた細胞系譜解析を行えることが期待できます。更に別の菌由来の新しい部位特異的組み換え酵素システムも開発中です。

BINDS で支援してみたいこと

私どもの BINDS の支援は、かずさ DNA 研究所と横浜の理化学研究所の生命医科学研究センター（IMS）のメンバーがサンプルのやり取りを行いながら、共同して支援しています。支援のご依頼者が、私どもに最初に「こんなマウスを作りたい」という内容を伝えていただければ、可能な限りご希望に沿ったマウスを作製して、遺伝子改変マウスとしてお届けします。ご希望のマウスがイメージだけの抽象的な案でも構いませんので、ご希望のマウスが作製可能かどうかも含めて一度ご相談ください。私どもが過去の経験を基に、具体化してプランの作成からターゲティングベクターの作製、ES 細胞の形質転換、ES 細胞のスクリーニング、キメラマウス化など、面倒な部分は全て行わせていただきます。少し複雑なマウスや、技術開発的な要素のある、本当にできるかどうかかわからないような遺伝子改変マウスでも大丈夫です、喜んでお引き受けいたします。私どもは Cre/loxP とクロス反応を起こさず、同時に使用することができる部位特異的酵素システム、VCre/VloxP と SCre/SloxP を同定し、技術開発を続けています。VCre/VloxP と SCre/SloxP を用いたマウスの作製も大歓迎ですので、もし何か良いアイデアがありましたら、お知らせいただければ幸いです。第2期 BINDS も既に、二年が過ぎました。第2期 BINDS は五年という期限がありますし、遺伝子改変マウスが出来上がるまでには、（ずいぶん早くなったといえ、）順調に進んでも、ある程度の時間がかかりますし、お届けした遺伝子改変マウスの結果を見て追加のマウスが必要になることもあると思いますので、できればお早めに支援申請されることをお勧めします。

