



## 研究テーマ

- 1 ゼブラフィッシュを用いた先天性貧血の発症機序の解明
- 2 希少疾患のゼブラフィッシュモデルの作製と解析
- 3 創薬のためのin vivo化合物スクリーニング

## 研究概要

小型魚類であるゼブラフィッシュは有用な疾患モデルとして広く使われています。ヒトと多くの共通点をもつことから、解析で得られた結果をヒトに当てはめることができるからです。私たちの研究テーマは、異常なリボソームが引き起こす「リボソーム病」の発症機序の解明です。リボソームはタンパク質を合成する装置で、80個以上の部品（タンパク質とRNA）から構成される複雑な構造物です。その部品が一つでも異常を起こすと様々な疾患が引き起こされると推測されています。ゼブラフィッシュを通してリボソーム病を理解し、臨床へ応用できる成果を得るために日々実験を行っています。また、ゲノム変異と症状との関連が明らかではない希少疾患も数多くあります。そのような疾患のゼブラフィッシュモデルも作製し、責任遺伝子の同定や機能解析も行っています。

## 1 ゼブラフィッシュを用いた先天性貧血の発症機序の解明

リボソームを構成するタンパク質の異常が先天性の赤芽球癆であるダイヤモンド・ブラックファン貧血（DBA）の原因であることが明らかになりました。しかし、全身のリボソームに変異が起きているにもかかわらず、なぜ赤血球造血だけに影響が及ぼされるのか解明されていません。そこで、ゼブラフィッシュのDBAモデルを作製してリボソームの翻訳機能を解析しました。その結果、造血に関与する特定の遺伝子の翻訳効率が特異的に低下していることを見出しました。さらに詳細な分子メカニズムの解明を目指しています。



## 2 希少疾患のゼブラフィッシュモデルの作製と解析

DNA配列解析技術の進歩により大規模に患者ゲノムを解析することが可能となりました。その結果、多くの変異情報が得られますが真に疾患と関連しているかどうかはわかりません。そこで、疾患の責任候補遺伝子の機能を個体レベルで明らかにするために、ゼブラフィッシュのオースログ遺伝子をノックダウンまたはノックアウトすることでモデルを作製します。患者数が少ない遺伝性疾患を対象とし、宮崎大学内または他の大学との共同研究として行っています。

## 3 創薬のためのin vivo化合物スクリーニング

ゼブラフィッシュ胚は体が透明であるため顕微鏡下で血球数の増減を観察することができます。この点を活かし、DBAモデル胚を用いて低分子化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、造血機能を改善する化合物の探索を行いました。個体を用いるため化合物の有効性と毒性を同時に検証することができます。



## ホームページ

<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/kenmochi>

## 技術相談に応じられる関連分野

ゼブラフィッシュの疾患モデルの作製（遺伝子ノックダウン、ゲノム編集による変異体作出）

ゼブラフィッシュ胚を用いた化合物ライブラリーのスクリーニング

## メッセージ

ゼブラフィッシュを用いることで、様々な遺伝子のin vivoでの機能解析を手軽に始めることができます。

## 上地 珠代

うえち たまよ

医学部  
医学科

准教授

## キーワード

ゼブラフィッシュ、リボソーム、先天性貧血、遺伝子ノックダウン、ゲノム編集、化合物スクリーニング、希少疾患

## 特許情報・共同研究・応用分野など

共同研究先  
・宮崎大学医学部小児科  
・宮崎大学農学部  
応用生物学科  
・弘前大学医学部小児科  
・横浜市立大学附属病院  
難病ゲノム診断科