ライフサイエンス

〔研究テーマ〕

1 ダイアモンド・ブラックファン貧血症候群の発症機序の解明

2 リボソーム異常による発がんの分子メカニズムの解明

3 共同研究による多様な疾患モデルの開発




上地　珠代

うえち　たまよ

医学部

医学科

解剖学講座医学生物学分野

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〉
弘前大学医学部 小児科
宮崎大学医学部 小児科
宮崎大学医学部 機能生化学分野
宮崎大学農学部 生体分子機能化学研究室
慶應義塾大学 先端生命科学研究所

## 研究概要


細胞内でタンパク質を合成するリボソームは、80個以上の部品（タンパク質やRNA）からなる精密な複合体です。構成部品の異常と疾患との関連が次々と報告され、これら疾患群は総称して「リボソーム病」と呼ばれます。しかし、この普遍的な装置の異常が、なぜ特定の組織や疾患として現れるのか、根本的な謎は解かれていません。私たちは小型の熱帯魚であるゼブラフィッシュを活用し、疾患の発症機序を分子レベルで理解することを目指しています。将来的な創薬や臨床応用へと還元できるよう実験・解析を重ねています。

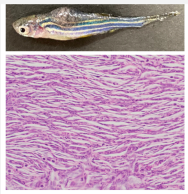

### 1 ダイアモンド・ブラックファン貧血症候群の発症機序の解明

代表的なリボソーム病であるダイアモンド・ブラックファン貧血症候群（DBAS）は先天性の赤芽球癆です。私たちは、患者の多くで変異が確認されたリボソームタンパク質遺伝子（RPS19、RPL11など）のゼブラフィッシュオーソログを、ノックダウンおよびノックアウトした個体を作製しました。これらを用いて、赤血球の成熟過程に起こる遺伝子特異的な翻訳変動を明らかにしました。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 リボソーム異常による発がんの分子メカニズムの解明

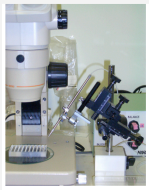
リボソーム病の患者は、将来的にがん（血液がん・固形がん）を発症する確率が高いこともわかってきました。私たちが作製したゼブラフィッシュのDBASモデルの約半数でも、1年半～2年齢で悪性の神経鞘腫やメラノーマなどが生じます。リボソームの翻訳制御の長期的な破綻が細胞がん化の引き金になると推測しています。RNA-seqやプロテオーム解析を駆使し、発がんへと至る分子機構の解明に挑んでいます。



上：背部の腫瘍
下：腫瘍部の組織切片像

### 3 共同研究による多様な疾患モデルの開発

ゼブラフィッシュはヒト遺伝子の約70%のオーソログを保持し、組織形成や生理機能も共通する優れたモデル生物です。CRISPR/Casシステムによるゲノム編集やアンチセンスオリゴを用いた遺伝子ノックダウンといった技術を適用でき、低コストかつ省スペースで多くの個体を飼育管理し解析することが可能です。学内外の研究者と協働して新たなヒト疾患モデルの樹立や未解明の生命現象の解明を推進します。



受精卵へマイクロインジェクションを行うユニット

ホームページ

医学生物学分野
http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/uechi/

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）
ゼブラフィッシュの疾患モデル胚を用いた化合物ライブラリーのin vivo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での機能解析をスムーズに導入し、展開することができます。