

TMiMS

参加費
無料

第15回都医学研シンポジウム

次世代の ヒト疾患モデル動物

2025年 **11月25日** 火 13:00~17:00

会場 東京都医学総合研究所 2階講堂

定員 先着100名

腎疾患モデルマウスによる
患者由来バリエーションの機能評価

理化学研究所 バイオリソース研究センター 天野 孝紀

マウス遺伝学で挑む
皮膚がんモデルによる発がん機構の解明

千葉県がんセンター研究所 がんゲノムセンター 奥村 和弘

マウスモデルを用いた
加齢性難聴抑制遺伝子の同定と応用

東京都医学総合研究所 難聴プロジェクト 安田 俊平

ゲノム編集マウスを用いた生殖医学研究

大阪大学 微生物病研究所 伊川 正人

疾患モデル動物作製を支える
ゲノム操作技術の開発と応用の可能性

東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学 大塚 正人

ゲノム編集がもたらす新たな遺伝学

理化学研究所 生命機能科学研究センター 清 成 寛

疾患モデルマウスの現状と次世代の潮流

理化学研究所 バイオリソース研究センター 吉木 淳

※都医学研シンポジウムは研究者や医療従事者等を対象としており、講演は専門的な内容になります。

事前
申込制

【申込締切日】2025年11月18日(火)

<https://www.igakuken.or.jp/public/sympo/sympo15.html>



詳しくはこちら

第35回モロシヌス研究会共催

問い合わせ先

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6
TEL: 03-5316-3109(平日 9:00~17:00)

(公財) 東京都医学総合研究所 都医学研シンポジウム事務局
E-mail: koho@igakuken.or.jp

次 第

13:00 開会挨拶 正井 久雄（東京都医学総合研究所 所長）

13:05-13:35

腎疾患モデルマウスによる患者由来バリエーションの機能評価

天野 孝紀（理化学研究所 バイオリソース研究センター チームディレクター）

13:35-14:00

マウス遺伝学で挑む皮膚がんモデルによる発がん機構の解明

奥村 和弘（千葉県がんセンター研究所 がんゲノムセンター 実験動物研究部 研究員）

14:00-14:25

マウスモデルを用いた加齢性難聴抑制遺伝子の同定と応用

安田 俊平（東京都医学総合研究所 難聴プロジェクト 主席研究員）

14:25-14:55

ゲノム編集マウスを用いた生殖医学研究

伊川 正人（大阪大学 微生物病研究所 教授）

14:55-15:05 休憩

15:05-15:35

疾患モデル動物作製を支えるゲノム操作技術の開発と応用の可能性

大塚 正人（東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学 教授）

15:35-16:05

ゲノム編集がもたらす新たな遺伝学

清成 寛（理化学研究所 生命機能科学研究センター チームディレクター）

16:05-16:35

疾患モデルマウスの現状と次世代の潮流

吉木 淳（理化学研究所 バイオリソース研究センター 副センター長・実験動物開発室室長兼務）

16:35 閉会挨拶 吉川 欣亮（東京都医学総合研究所 難聴プロジェクトリーダー）

次世代のヒト疾患モデル動物

腎疾患モデルマウスによる患者由来バリエーションの機能評価

天野 孝紀

理化学研究所 バイオリソース研究センター チームディレクター

シーケンシング技術の進歩により、ヒトゲノムから膨大な数の疾患関連バリエーションが同定され、臨床データベースに蓄積されている。しかし、その多くは機能的意義が不明であり、個々のバリエーションの疾患発症への関与を明らかにすることが求められている。特に、生体内での影響を検証可能なモデル動物による機能解析は、診断や創薬へつながる重要なアプローチである。腎疾患は世界的に主要な健康課題であり、日本における慢性腎臓病（CKD）患者の増加は深刻で、透析患者数は約 35 万人に達する。近年の遺伝学的研究により、成人 CKD 患者の約 5～10% にモノジェニック変異が関与していることが明らかとなり、遺伝的背景に基づく疾患モデル研究の重要性が増している。

本研究では、代表的なモノジェニック腎疾患である Alport 症候群および Frasier 症候群に着目し、患者由来バリエーションを導入したマウスモデルを作製してその疾患表現型を解析した。

Alport 症候群モデルでは、*COL4A5* 遺伝子のフレームシフト変異を導入した結果、糸球体基底膜の層状化やポドサイト異常、加齢に伴うアルブミン尿の進行と腎機能低下が認められた。電子顕微鏡による詳細解析では、糸球体基底膜へのポドサイトを伴う重篤な異常が認められた。さらに、全腎および糸球体を分けて行った RNA-seq 解析により、炎症応答と基底膜特異的な代謝異常が明らかになった。

一方、Frasier 症候群は、腎発生に重要な *WT1* 遺伝子のスプライシングが異常により発症する。*WT1* は Lys-Thr-Ser (KTS) トリペプチドの有無による 2 種類のアイソフォームが存在し、その発現比の破綻が疾患の主因とされている。我々は、*WT1* 遺伝子のイントロンバリエーションを導入したマウスモデルを作製し、+KTS アイソフォームの減少による発現比の破綻を確認した。ヘテロ個体は進行性のアルブミン尿と患者の病理像を反映した糸球体病変、ホモ個体では胚性致死が認められた。本モデルが Frasier 症候群の分子動態をよく再現していることが明らかとなった。

これらのモデルは、分子レベルと病理組織レベルの両面で疾患の特徴を再現しており、今後の創薬や個別化医療への応用に資する基盤を提供するものである。

次世代のヒト疾患モデル動物

マウス遺伝学で挑む皮膚がんモデルによる発がん機構の解明

奥村 和弘

千葉県がんセンター研究所 がんゲノムセンター 実験動物研究部 研究員

我々は、日本産野生由来近交系マウス MSM/Ms の発がん耐性に着目し、DMBA/TPA 多段階皮膚発がんモデルと順遺伝学的手法を組み合わせ、発がん遺伝子の探索を行ってきた。これまでに最も強い発がん抵抗性/感受性に関与する遺伝子としてセリン・スレオニンキナーゼである p21(Cdc42/Rac1)-activated kinase 1 (*Pak1*) を同定した。*Pak1* の詳細な発がん機能を個体レベルで解析するために CRISPR/Cas9 法により *Pak1* コンディショナルノックアウトマウス (*Pak1^{fl/fl}*) を作製し、異なる細胞種の Cre マウスと交配させ、皮膚発がん実験を実施した。その結果、*Pak1* は腫瘍の起源となる表皮細胞のみならず、ミエロイド系免疫細胞を介しても発がんに関与することが明らかとなった。特に、*Cd11cCre-Pak1^{fl/fl}* マウスは良性腫瘍の発生が著しく抑制されており、CD11c 陽性細胞における *Pak1* が発がんに関与していることが示唆された。しかしながら、PAK1 は様々な因子と相互作用することが考えられ、直接的なパートナーや 中心的分子経路の同定が困難であった。そこで *Cd11cCre-Pak1^{fl/fl}* マウスを用いたゲノムワイドアソシエーション (GWAS) 解析により、CD11c 陽性細胞における *Pak1* と相互作用する遺伝子の探索を試みた。具体的には、がん感受性の FVB/N 系統と抵抗性の C57BL/6J 系統を遺伝的背景にした約 180 匹の *Cd11cCre-Pak1^{fl/+}* の N₂ マウスを作製した。これらマウスに対して次世代シーケンサーによる *GRAS-Di*法により、14000 以上の遺伝的マーカーセットを取得した。これらの遺伝子型データと N₂ マウスの DMBA/TPA 多段階皮膚発がんデータとを統合し、GWAS 解析を実施した。その結果、複数の染色体上に *Pak1* 修飾遺伝子座 (*Pak1* modifier; *Pm*) の同定に成功している。

本講演ではマウス遺伝学を基盤としたこれまでの成果と PAK1 依存性発がん機構の解明に向けた最新の取り組みについて紹介したい。

次世代のヒト疾患モデル動物

マウスモデルを用いた加齢性難聴抑制遺伝子の同定と応用

安田 俊平

東京都医学総合研究所 難聴プロジェクト 主席研究員

加齢に伴い聴覚障害を発症する加齢性難聴は、進行度や重篤度が遺伝的要因により修飾される。また、騒音性難聴は、大音響への長期間暴露が主要因となるが、騒音への感受性と遺伝子バリエーションとの関連も報告されている。両難聴は、後天的に発症するが、内耳で音刺激を受信する有毛細胞に共通して表現型が認められる。

一方、先天性難聴では、これまでに 100 以上の発症責任遺伝子が同定されているが、加齢性および騒音性難聴は多因子疾患であることが推定され、加齢性難聴では喫煙・飲酒・薬剤への暴露なども発症・進行に影響することから、発症責任遺伝子の同定は進んでいない。近年、単一遺伝子の変異が原因となる先天性難聴の治療にアデノ随伴ウイルスベクターを介した遺伝子治療の有効性が示され、聴覚障害に対する新規の治療法として今後の研究の進展が期待されているが、加齢性・騒音性難聴へ遺伝子治療を応用する場合、治療標的とする遺伝子の選択が困難である。

我々は、加齢性・騒音性難聴発症に対する抵抗性を持つ遺伝子を利用したコモナイズド遺伝子治療法の開発を目指しており、様々な加齢性疾患に対して発症抵抗性を持つ MSM/Ms (MSM) マウスに着目した。MSM マウスは、聴覚の老化においても抵抗性を有し、生後 24 ヶ月齢まで聴力の低下がほぼ認められず、特に、内耳有毛細胞の頂部に位置する不動毛の正常な形態を長期間維持していることが明らかとなった。さらに、MSM マウスは他のマウス系統に比べ高い騒音耐性も示す。これらを踏まえ、我々は MSM マウスを遺伝子治療法開発のためのゲノムリソースとして利用することとし、順遺伝学的手法により複数の加齢性難聴発症抵抗性遺伝子座を同定した。本シンポジウムではそれらの中から抵抗性遺伝子の有力な候補として leucine rich repeat containing 30 (*Lrrc30*) 遺伝子を紹介する。*Lrrc30* は機能未知な遺伝子ではあるが、MSM マウスの内耳で高発現し、MSM 由来の *Lrrc30* をマウスに発現させることによって、2 系統の加齢性難聴モデルの発症を遅延させることに成功した。一方、*Lrrc30* トランスジェニックマウスの遺伝子発現解析、難聴患者における *LRRC30* バリエーションの同定によって難聴感受性にも関連する可能性も見出されており、この点についても本シンポジウムでは触れてみたい。

次世代のヒト疾患モデル動物

ゲノム編集マウスを用いた生殖医学研究

伊川 正人

大阪大学 微生物病研究所 教授

CRISPR/Cas9 システムは、リバーシジェネティクスの新時代を切り開いた。現在では、単純なゲノム編集（ノックアウト、点突然変異、タグ挿入など）マウスは、CAS9/crRNA/tracrRNA リボ核タンパク質複合体を受精卵にエレクトロポレーションすることで簡単に作製できる。

我々は、精巣特異的に発現する 1262 遺伝子に着目して研究を進めているが、2025 年 9 月までに 413 遺伝子をノックアウトして解析した。約 66%に相当する 272 系統の KO マウスは妊孕性を有し、明らかな異常を示さなかった。この結果は、精巣特異的に発現する遺伝子の半数以上が、単独では雄の生殖能に必須でないという驚くべきものであった。一方、11 系統の KO マウスは致死を示し、残りの 130 系統の KO マウスは不妊（102 系統）あるいは妊孕性低下（28 系統）を示した。我々は、これら妊孕性低下を示す KO マウスの解析を通して、精子形成と精子機能に係る分子メカニズム解明に取り組んでいる。

例えば、精細胞由来のルミクリン因子である NELL2/NICOL 複合因子は精管内腔を通り、精巣上体細胞の ROS1 シグナル伝達経路を刺激する。刺激を受けて分化した精巣上体上皮細胞は、OVCH2 などのプロテアーゼを分泌して、受精に重要な精子 ADAM3 のトリミングと精子成熟を促す（#1-2）。また、精子と卵の融合に必須な因子は精子先体内膜の IZUMO と卵膜の JUNO のみが同定されていたが、CRISPR-KO スクリーニングにより新たに 7 つの精子因子を同定することに成功した（#3-6）。さらに最近は、AlphaFold や構造学的解析を組み合わせたアプローチから精子機能因子の探索や受精のメカニズム解明を進めており、そちらについても紹介する（#6-7）。

最後に、遺伝子改変マウスを活用して進めている、精巣組織培養による試験管内精子形成（#8）、LNP を用いた mRNA 補充による精子形成不全治療（#9）、体外着床システムの開発（#10）など、未来の生殖補助技術の開発状況についても紹介して議論したい。

[PMID] 1.Science 2020 [32499443], 2.Nat Commun 2023 [37095084], 3.PNAS 2020 [32295885], 4.PNAS 2020 [32393636], 5.Commun Biol 2023 [35393517], 6.Cell 2023 [39423812], 7.Nat Commun 2025 [40931011], 8.Sci Rep 2025 [39753886], 9.PNAS 2025 [in press]. 10.Nat Commun 2025 [40595542].

次世代のヒト疾患モデル動物

疾患モデル動物作製を支えるゲノム操作技術の開発と応用の可能性

大塚 正人

東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学 教授

ゲノム編集技術の発展により、ヒト疾患の病態理解や創薬研究に資するモデル動物の作製は、これまでになく容易かつ精密に行えるようになってきている。我々は、これらの技術をより効率的かつ汎用的に活用できるよう、基盤的な遺伝子改変手法の改良と新技術の開発を進めてきた。その一つである *i*-GONAD 法 (improved Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) は、受精卵を体外に取り出すことなく輸卵管内で直接ゲノム編集を行う方法であり、マウスやラットを対象とした遺伝子改変操作を大幅に簡略化した。本法の確立により、顕微注入や体外胚操作のスキルを有しない研究者でも、自らの研究課題に即したモデル動物を自身で作製できるようになった。本手法を用いることで、遺伝子の破壊、塩基置換、短い配列の挿入といった DNA の微細な改変を極めて高効率かつ容易に行うことができる。その結果、疾患患者が有する原因変異をマウスゲノムへ導入し、ヒト型変異導入疾患モデルとして機能解析を行うことが可能となった。実際に、ヒト型変異を有するフェニルケトン尿症 (PKU) やデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) などの疾患モデル、さらに遺伝学的解析により同定された疾患感受性変異を導入したモデルマウスの作製にも成功している。

さらに我々は、インテグラーゼや部位特異的組換え酵素を利用して外来遺伝子を特定のゲノム座位に精密かつ安定に組み込む手法である PITT 法 (pronuclear injection-based targeted transgenesis) の開発も進めてきた。本法は、導入遺伝子の安定で再現性の高い発現を可能とし、これまでに多様な遺伝子機能解析モデルの作製に応用してきた。加えて、その特徴を活かすことで、将来的には同一座位に複数の異なるアレルを導入し、各アレル間の発現や機能の差異を比較解析できるモデルの構築も期待される。

本講演では、これらの技術の原理と応用例を紹介し、次世代の疾患モデル動物開発に向けた技術的基盤と今後の展望について述べる。

次世代のヒト疾患モデル動物

ゲノム編集がもたらす新たな遺伝学

清成 寛

理化学研究所 生命機能科学研究センター チームディレクター

1990年代以降の哺乳類遺伝学は、胚性幹細胞（ES細胞）を用いたジーンターゲット法による遺伝子改変マウスの時代を迎えた。遺伝子改変マウスは、個体レベルでの遺伝子機能解析を可能にし、当時の遺伝学研究に革新的な発展をもたらした。しかしながら、生体内で生じる複雑な生命現象を正しく理解するためには、マウスのみならず、多様な動物種を用いた比較研究が重要である。種ごとに異なる発生様式や生理機構をすることは、生命の普遍性と多様性を明らかにする上で重要な手がかりとなる。

2000年代初頭に登場したゲノム編集技術は、それまでマウスを中心にES細胞が樹立された一部の動物種に限られていた遺伝子改変を、より広範な動物種においても可能にした。中でも、第3世代のゲノム編集技術とされるCRISPR/Cas9システムは、その簡便さと高い汎用性から画期的な手法として注目され、瞬く間に世界中へと普及した。この技術により、これまで遺伝子改変が困難であった多くの実験動物や野生動物においても、個体レベルで遺伝子機能を直接検証できる時代が到来した。

本講演では、有袋類であるハイイロシナモングマ（*Monodelphis domestica*）、爬虫類であるソメワケササクレヤモリ（*Paroedura picta*）を中心に、我々のグループによるCRISPR/Cas9システムを用いた遺伝子改変技術の確立について紹介する。これらの動物はそれぞれ進化的に重要な位置にあり、マウスやヒトといった真獣類にはみられないユニークな特徴をもつ。遺伝子改変技術をこれらに適用することで、種特異的な進化的特徴や生命機能の多様性を実験的に解析できる新しい道が開かれた。

ゲノム編集技術の進歩は、こうした新たなモデル動物を通じて、「多様性に基づく遺伝学」という新しい視点をもたらしつつあり、その意義と今後の展望について議論したい。

次世代のヒト疾患モデル動物

疾患モデルマウスの現状と次世代の潮流 ー バイオリソースの立場から ー

吉木 淳

理化学研究所 バイオリソース研究センター 副センター長・実験動物開発室室長兼務

理化学研究所バイオリソース研究センター（RIKEN BRC）は、ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）の中核機関として、国内で開発された多様な疾患モデルマウスおよび遺伝学的ツール系統を体系的に収集・保存し、厳格な遺伝学的・微生物学的品質管理のもと研究コミュニティに提供している。現在 10,000 系統超のマウスが保存され、認知症、免疫疾患、希少疾患、代謝疾患、がん、老化関連疾患など広範な研究に活用されている。

近年、ゲノム編集技術の普及により疾患モデル開発が急速に進む一方、非コード領域やシス制御エレメント（CRE）のゲノム機能に起因する疾患研究が注目されている。国際マウス表現型解析コンソーシアム（IMPC）は、CRE 欠損マウスの解析を次期の課題と位置づけ、RIKEN BRC も INTRARED や fanta.bio などの国際データ基盤と連携してパイロットを開始している。INTRARED はヒト・マウス・サルのゲノムやエピゲノム情報を統合し、遺伝子発現を制御する CRE の位置と機能を可視化するプラットフォームであり、fanta.bio は多様な細胞型・組織における転写制御エレメントを体系化したデータベースである。これらを活用し、ヒト疾患で見出された非コード変異の機能をマウスで検証する新たな研究展開が進みつつある。さらに BRC では、アジア産マウス亜種系統（MSM、JF1、HMI）の T2T（telomere-to-telomere）ゲノム整備を進め、構造多型や反復配列を含む完全ゲノム情報の構築を目指している。

創薬や安全性評価では、ヒト iPS 細胞やオルガノイドを用いた研究が進展しているが、細胞レベルの知見を生体レベルの生理応答として統合的に理解するには動物モデルが不可欠である。AI は行動・生理・画像データを高精度に解析し、単一細胞解析は細胞間ネットワークや分化動態を可視化する。これらを統合し、ヒト疾患 iPS 細胞で得られた分子情報をマウスで因果的に検証することが次世代疾患研究の中核になると思われる。

一方、ゲノム編集や非コード領域の改変技術の多様化により、改変部位や遺伝背景を正確に把握し長期的に維持する品質管理の重要性が一層高まっている。リソース機関の使命は信頼性の確保にあり、開発研究者からの正確な情報提供と機関間連携が不可欠である。

本講演では、疾患モデルマウス整備の現状とともに、非コード領域解析と T2T ゲノムの進展を背景に、AI・ヒト iPSC・マウスモデルが連携する次世代疾患研究基盤について考察する機会としたい。

第 15 回都医学研シンポジウム 抄録

編集・発行 公益財団法人 東京都医学総合研究所
事務局 研究推進課 普及広報係
都医学研シンポジウム事務局

〒156-8506

東京都世田谷区上北沢 2-1-6

電話:03-5316-3109

<https://www.igakuken.or.jp>