

ROIS 戦略的研究プロジェクト 成果報告会

研究課題名：

革新的オーキシングロン系を用いたマウス研究推進プロジェクト

English Title: Mouse research promotion project using innovative auxin degron system

研究カテゴリー

- ☒_未来投資(新分野・新領域開拓)
- ☐_異分野融合(複合分野・多機関との共同研究推進)
- ☐_地球規模課題・社会課題(喫緊の課題への対応)

2025年4月24日

研究代表者

所属 国立遺伝学研究所

氏名 小出 剛

◆ 背景と研究目的

脳・神経系は膨大なネットワークから構成されるが、これらを作るのは遺伝子が作り出すタンパク質である。複雑な脳の機能を解明するために、これまで遺伝子を破壊する方法がとられていたが、この方法では遺伝子の機能破壊からその影響を観察するまでにタイムラグがあり、見たい部位以外にも遺伝子破壊の影響が出ている可能性があった。鐘巻博士らが開発したタンパク質分解技術は、タンパク質にあらかじめ目印をつけておき、その目印を認識する物質を投与することで速やかに対象タンパク質を分解する方法である。この夢のような新技術は、すでに細胞レベルでは実用化されて世界中に普及しており、さらにこれを発展させてマウスなど高等生物にも応用できること示し、世界の研究者の関心を引き付けている。しかし、この手法に必要な「目印を認識する物質」が脳に到達しにくいという問題があった。そこで、本プロジェクトでは脳研究に本技術を活用できるよう技術開発を目指す。

◆ 国内外の類似・競合する研究との関係

これまで、遺伝子産物が生命機能に果たす役割を解析するためには遺伝子破壊の手法が用いられてきた。一方、本タンパク質分解技術は、可逆的にタンパク質を細胞内から選択的に除去することが可能であり、より正確に対象タンパク質のみの機能を解析することが可能である。国内外において、本技術をマウス研究に用いる試みはされているが、脳研究への利用はまだ報告されていない。

◆ 本研究の意義

本プロジェクトでは、タンパク質分解技術をマウス研究、特に脳研究に用いることが可能な基盤を作ることを目指している。これにより、国内外の研究者が本タンパク質分解技術を活用できるようになり、研究への大きな貢献が期待できる。

1) 研究の概要		共同研究者である鐘巻博士らが開発したタンパク質分解技術は、タンパク質にあらかじめ目印をつけておき、その目印を認識する物質を投与することで速やかに対象タンパク質の分解ができる方法である。この方法により、個々の調べたいタンパク質を必要な時に除去し、また可逆的に復活させることが可能になり、生命科学分野の幅広い研究への貢献が期待されている。特にマウスなどの哺乳類においては、タンパク質の生体内での機能を解析することが難しい問題があったが、本タンパク質分解技術の利用により大きく進展することが期待される。脳内に存在するタンパク質を分解できるよう、新規のオーキシン類似体の探索を継続すると共に、試験的に脳機能解析への応用を可能とするための基盤を確立する。		
2) 実施計画・実績		2022年度	2023年度	2024年度
		FS (Feasibility Study) ★5月 FS採択審査会 ★2月 FS評価審査会(本研究採択)	本研究 ★ 1年目実績評価	★11月 2年目成果報告会 ☆ 最終成果報告
費用 (千円)	予算	1,000	2,850	2,400
	執行	1,000	2,850	2,400
実施者 (所属機関)		代表者： 小出 剛(国立遺伝学研究所) 共同研究者： 鐘巻 将人(国立遺伝学研究所)、米原 圭祐(国立遺伝学研究所)、林 謙一郎(岡山理科大学)		
3) 研究成果の概要		これまでの研究で、研究対象とする遺伝子にmAIDタグを付加するゲノム編集技術は確立できた。この手法を用いて2つの脳機能遺伝子にmAIDタグの付加を行った。また、mAIDタグに加えて抗体によりタンパク質検出をするための目印配列を同時に付加する作業を進めた。これらの方法により研究目的に応じた多様な遺伝子のデザインが可能になった。一方、血液脳関門を効率よく通過するオーキシン類似体は得られていない。これまで13種類の類似体をスクリーニングしたが、既存の類似体を超えるものは見つからなかった。また、投与手法の改良を試みたが残念ながら効率の上昇は見られなかった。本分解技術に必要なmAIDタグに結合するOsTIR1を発現する遺伝子を導入したマウスが必要であるが、本マウスは樹立できた。これにより、OsTIR1遺伝子発現マウス上でmAIDタグ導入マウスを作製することで、本タンパク質分解技術の活用が可能になった。		