

【今後の展開 商品イメージ応用できる分野】

病態解析および治療薬開発に応用が可能なヒト疾患モデル・ゼブラフィッシュ

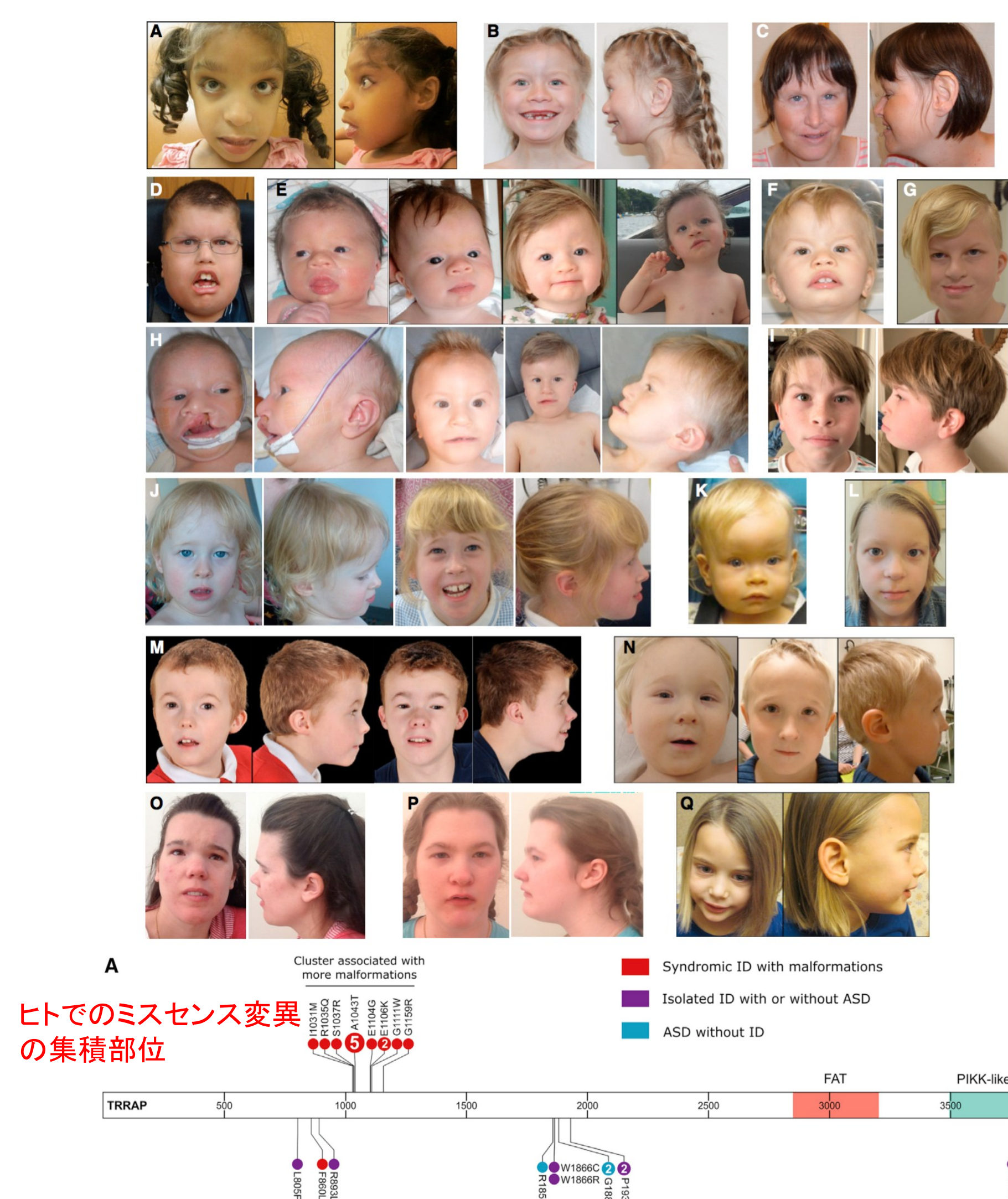
■ 本研究の目的

ゼブラフィッシュのゲノムに未解析なヒト遺伝子疾患で同定されたゲノム変異と似たゲノム変異をゲノム編集技術である速効型CRISPR-Cas9を用い導入することで疾患モデル・ゼブラフィッシュを作製する。疾患モデルの表現型解析から分子病態を明らかにすることで疾患遺伝子の生理機能を明らかにする。

■ ヒト遺伝子疾患と疾患モデル・ゼブラフィッシュの作出と病態解析

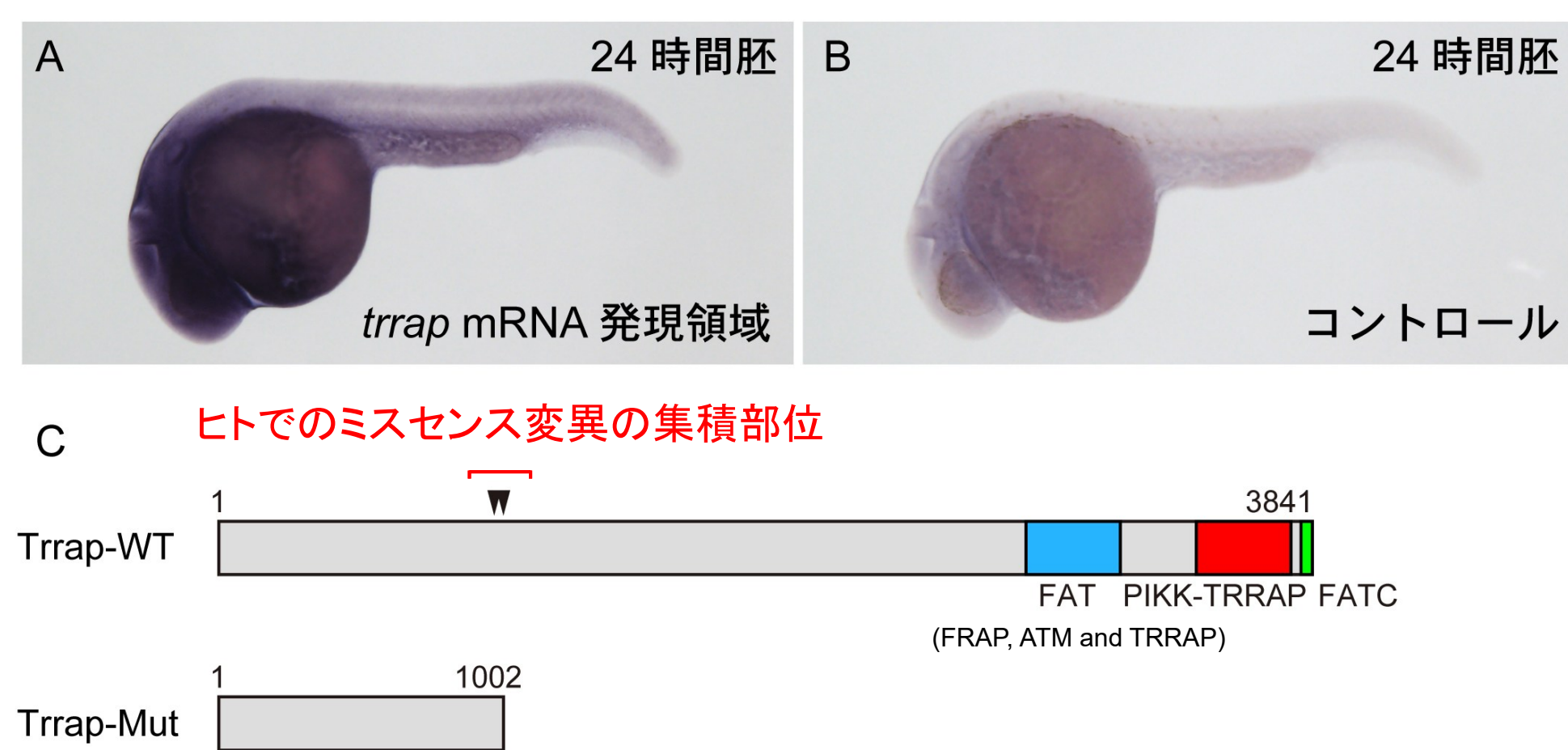
- 未解析なヒト遺伝子疾患で同定されたゲノム変異と同等な変異をゲノム編集技術でゼブラフィッシュに導入
- 疾患モデル・ゼブラフィッシュとヒト遺伝子疾患の病態と比較

[ヒトTRRAP遺伝子におけるゲノム変異と罹患者の病状]

Cogné B. et al. *Am. J. Hum. Genet.* 104 (2019)

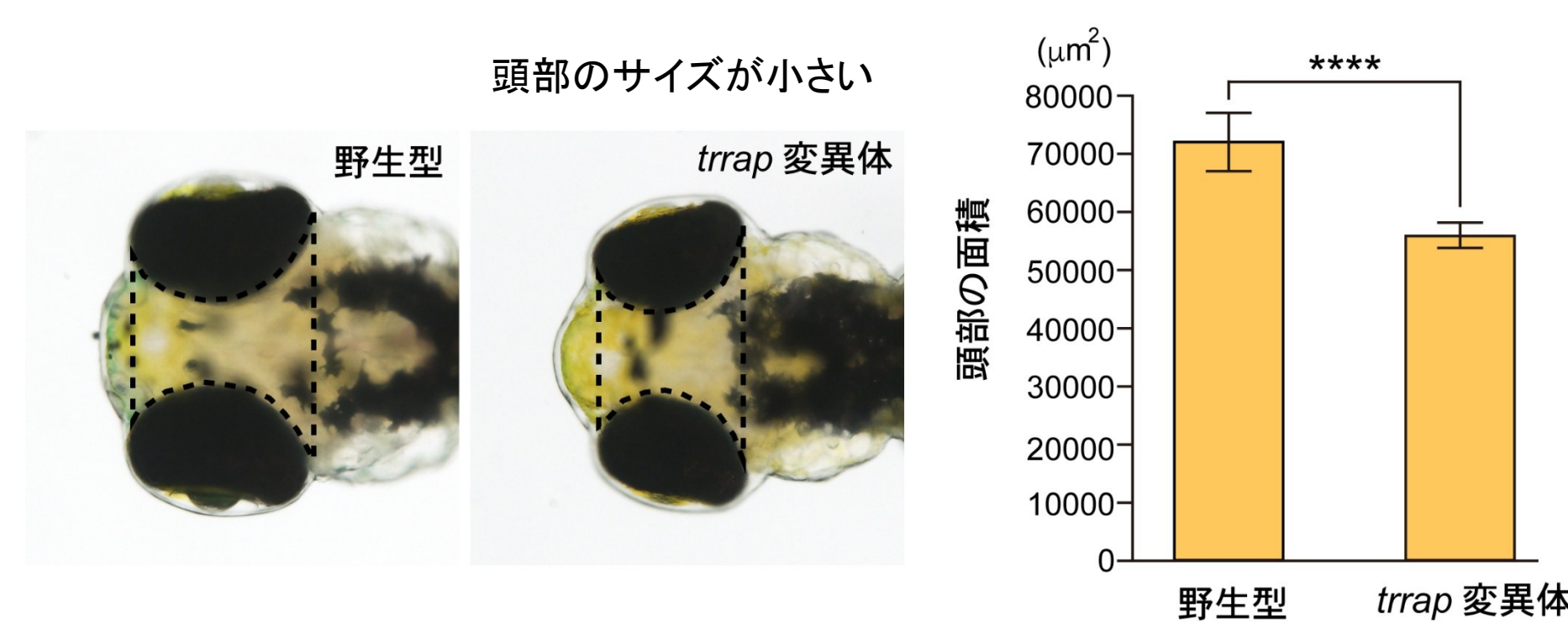
ヒトTRRAP遺伝子のゲノム変異はN末端から1,031-1,159アミノ酸の領域に集積しており(13/24罹患者)、小頭症、頭蓋顔面形成不全と関連すると考えられる

[trrapの発現動態とtrrap遺伝子破壊ゼブラフィッシュ]



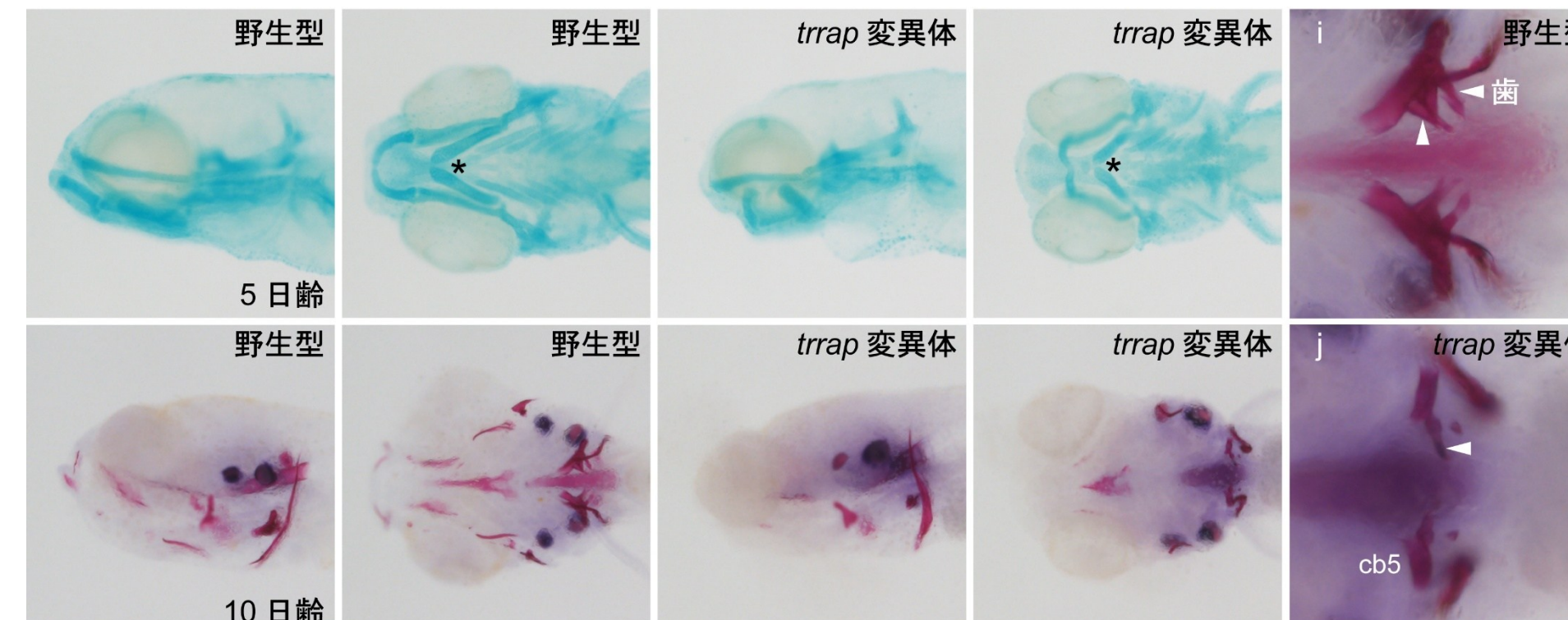
trrap変異体は、ヒトTRRAP遺伝子変異付近に-5塩基欠損を持つ機能欠損型変異体でC末の機能ドメインを欠失している

[trrap変異体の頭部における形態異常]



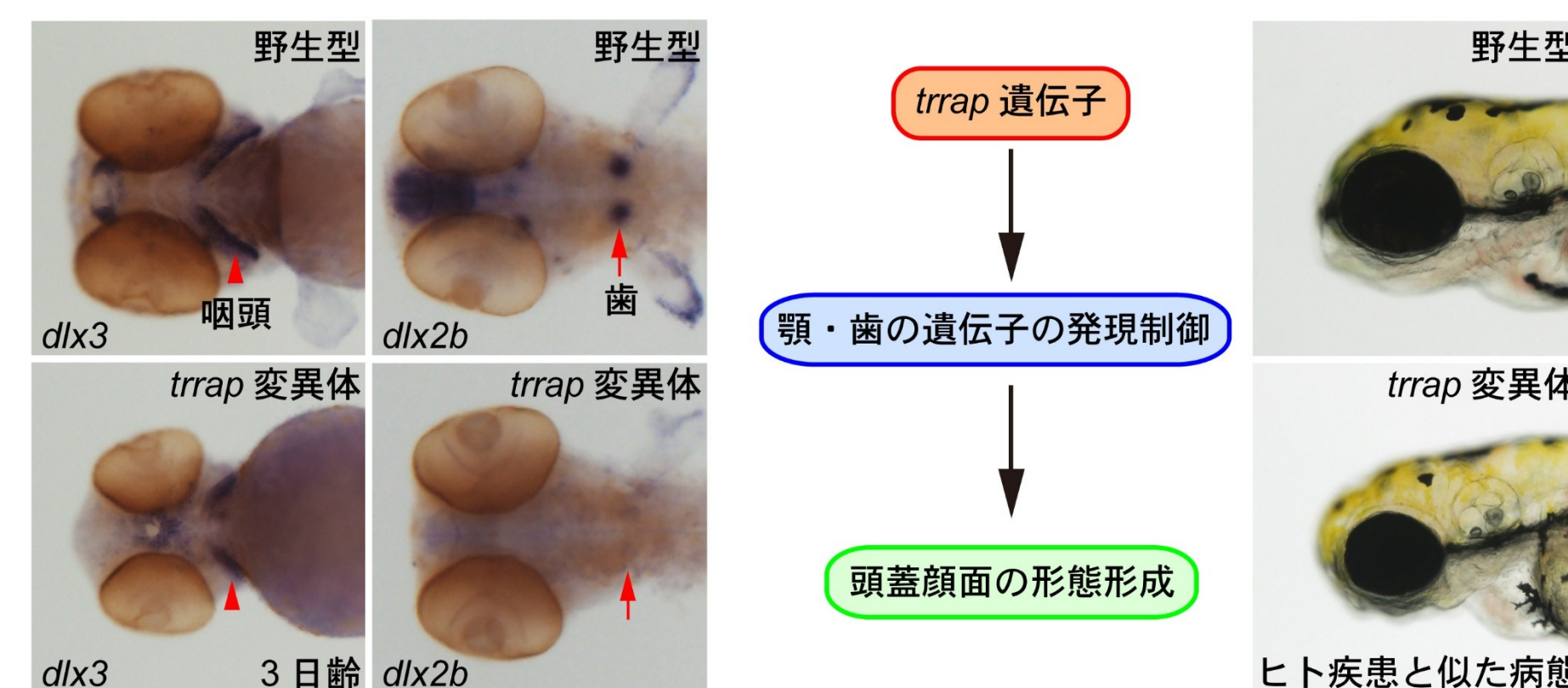
trrap変異体は野生型と比較して頭部のサイズが小さい→ヒト疾患で認められる小頭症と似た表現型

[trrap変異体の顎および歯における形態異常]



軟骨染色と骨染色によりtrrap変異体の下顎が野生型と比較して形態異常が認められ歯の形成不全を示すことが明らかとなった→ヒト頭蓋顔面形成不全と類似した表現型

[trrap変異体の病態と関連した遺伝子動態]

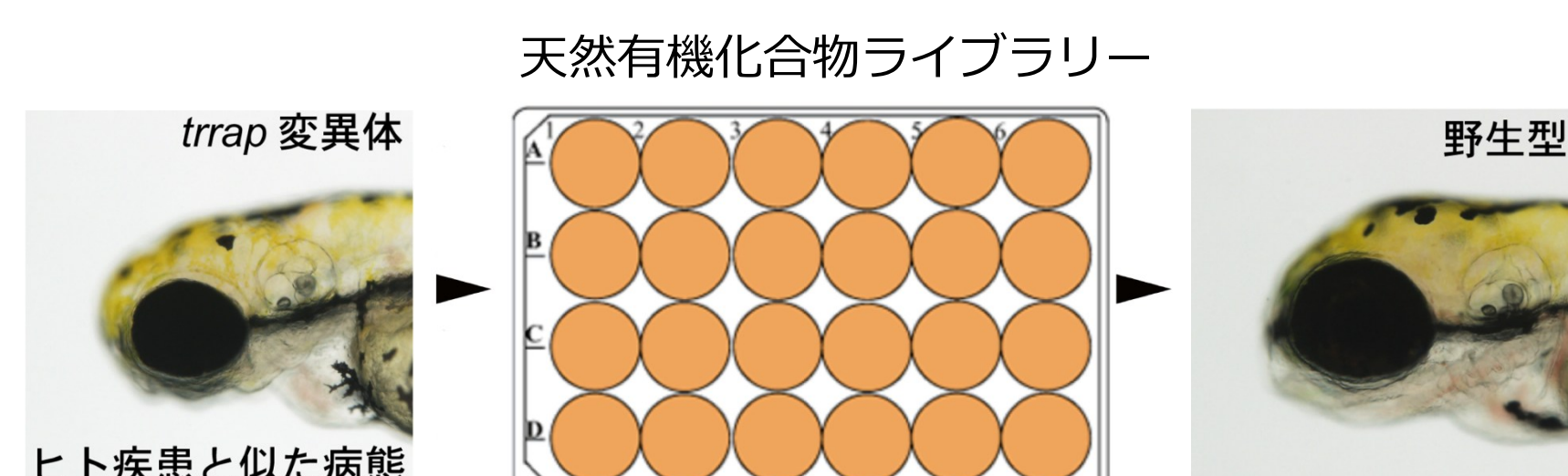


顎・咽頭におけるdlx3遺伝子および歯におけるdlx2b遺伝子の発現の減弱→trrap遺伝子が顎や歯の遺伝子の発現を制御している可能性が考えられた

Suzuki H. et al. *Scientific Reports* 11 (2021)

■ 疾患モデル・ゼブラフィッシュの活用法

- 目的のヒト遺伝子疾患に対する疾患モデル・ゼブラフィッシュをゲノム編集技術で簡便に作製
- 疾患モデル・ゼブラフィッシュの表現型解析による病態解明および診断法の開発に応用
- 疾患モデル・ゼブラフィッシュの表現型の改善を指標としたケミカル・スクリーニングによる治療薬の開発



マウスと比較して、ゼブラフィッシュでケミカルスクリーニングを行った場合、1/1000以下のコストで済むと試算（費用対効果に優れている）

発生過程に毒性を示す化合物を同時に評価できる（毒性試験）