

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	遺伝子発現履歴可視化マウスの開発 ー多段階から成る臓器形成・組織再生機構の解明を目指してー
キーワード	①組織再生、②細胞系譜追跡法、③遺伝子改変マウス

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	アツミ ナホ 厚海 奈穂
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	関西医科大学医学部病理学講座・助教
現在の所属先・職位等	関西医科大学医学部病理学講座・助教
プロフィール	平成 22 年 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻博士課程修了, 博士 (生命科学) 平成 22 年 日本学術振興会特別研究員 (PD) (国立がん研究センター東病院臨床腫瘍病理部) 平成 23 年 理化学研究所多細胞システム形成研究センター 研究員 平成 24 年 関西医科大学医学部病理学第一講座 研究員ののち助教 令和 3 年 関西医科大学医学部病理学講座 助教 現在に至る

1. 研究の概要

本研究の目的は、幹細胞の分化過程における途中の段階での遺伝子発現履歴を可視化することである。そのために、2 段階細胞系譜追跡法という新たなマウスモデルを開発する。この方法では、3 系統の遺伝子改変マウスを交配した産仔を用いる。(A) 幹細胞標識用ノックインマウス、(B) 前駆細胞標識用トランスジェニックマウス、(C) 2 段階細胞系譜追跡レポーターマウスである。(A) 幹細胞標識用ノックインマウスは、一般的な細胞系譜追跡法のために確立されて出回っているものを用いるため、残り 2 つの樹立が必要である。

【特色】細胞系譜追跡法は、タモキシフェン投与による Cre-loxP システムの誘導により、目的の遺伝子を発現する細胞特異的に、任意のタイミングで標識を誘導する系である。申請者らのグループでは、細胞系譜追跡法において同時に誘導される標識（蛍光）のバリエーションを増やす取り組み（多色化）を行ってきた。これは、波長（=色）の異なる蛍光蛋白質を、それぞれ loxP 変異体同士の切り出し・組換えの結果として発現させる仕組みを工夫するものである。他のグループからも、Thy1 陽性の神経細胞特異的に 4 色の蛍光蛋白質のいずれかの発現を誘導する Brainbow マウス (Livet J et al., Nature, 2007) や、4 種類の蛍光蛋白質発現を全身に誘導する Confetti マウス (H. J. Snippert et al., Cell, 2010) が開発されている。本研究の特色は、これに対して、異なる時期に複数の標識を誘導するために、複数の薬剤誘導系を用いる点である。さらに、選択的に DNA を切り出す工夫も行った。

【独創性】本設計の独創性は、1 段階目の標識が無い細胞には、2 段階目の標識が起こらないようにしてあることである。申請者が知る限り、このような sequential な多段階細胞系譜追跡法はこれまでに報告されていない。

2. 研究の動機、目的

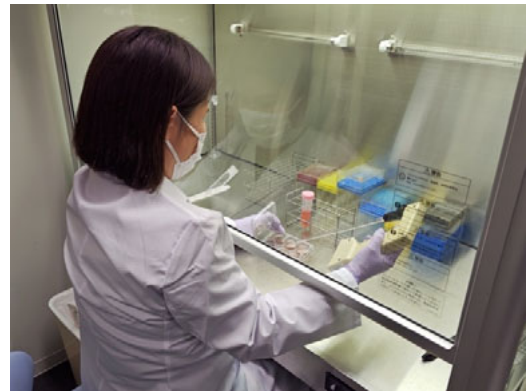
【動機】細胞系譜追跡法とは、目的の細胞に対して、細胞分裂後も受け継がれるような標識を誘導し、一定期間経過後に標識を持つ細胞を解析するものである。標識された時点から組織を採取するまでの間に、個々の細胞がどれくらい分裂して子孫の細胞を生み出したか、その過程で子孫細胞がどのような細胞に分化したかといった系譜情報を得る。申請者らはこの方法を用いて、様々な組織幹細胞を同定した。さらに、幹細胞由来細胞の分化過程を通じた遺伝子発現変化を詳細に調べることで、幹細胞が該当組織を恒常的に維持する機構を解明したいという研究動機が生まれた。

3. 研究の結果

(C) 2 段階細胞系譜追跡レポーターマウス用コンストラクトを作製して、COS7 細胞への transfection により *in vivo* を模した発現誘導を行った。設計どおり 1 段階目の標識と 2 段階目の標識が確認できた。また、このコンストラクト (C) をノックインした ES 細胞の樹立と、残るコンストラクト (B) の作製を行った。これら 2 系統の準備により、2 段階細胞系譜追跡法の実効性の確認につなげる準備を整えることができた。

4. 研究者としてのこれからの展望

大学院生およびポスドクとして国立がん研究センターで研究活動に従事させていただいた時から、がんの病態解明を通して新たな診断法や治療法の開発に役立つような研究を行うことが私の目標です。今回採択していただいた本研究は、ツールの開発を通して幅広い分野の研究に貢献したいという、研究者としてのもう一つの夢を追いかけるものです。もう一つと言いつつ、がん研究への適用も視野に入れており、二つの目標・夢が交わって相乗効果を生み出せるようになることを目指しています。



5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、女性研究者奨励金に採択していただき、誠にありがとうございました。ご寄付いただきました企業様、日本私立学校振興・共済事業団をはじめとした関係者の皆様に深く感謝申し上げます。新規マウス作出を手段とする本研究は、仮説の検証を可能にするための準備段階に時間を要するものです。本奨励金のおかげで、必要な物品や試薬を購入することができ、研究の道筋をつけることができました。また、審査員の先生からの励ましのコメントにも、大変勇気づけられました。今後も、さらに研究を発展させるべく努力して参りたいと思います。