

ゲノム編集マウス作製技術の開発

水野 聖哉、鈴木 颯、久野 朗広、高橋 智

筑波大学 生命科学動物資源センター

我々が所属する筑波大学生命科学動物資源センターでは、医学・創薬研究に必要な疾患モデルマウスを受精卵ゲノム編集で迅速に作製・提供することを目的に、「遺伝子改変マウス受託作製サービス」を実施している。年間で最大 152 の新規遺伝子改変マウス系統を作出している。

ゲノム編集マウス作製には、大きく分けて 3 つのステップがある。すなわち、ゲノム編集戦略のデザイン・受精卵へのゲノム編集因子等の導入・誕生した G0 世代マウスの遺伝型解析である。我々はこの 3 ステップに関する技術開発研究を実施している。ゲノム編集戦略のデザインに関しては、遺伝子欠損(Knock-out、以下 KO)を誘導するために必要な guide RNA の自動デザイン web ツールである KOnezumiを開発し、多くのユーザーに利用していただいている[Bioinformatics. 2019. PMID: 30726877]。受精卵へのゲノム編集因子等の導入に関しては、8 つの近交系マウス受精卵で統一的に利用できる受精卵電気穿孔法[Biol Open, 2023, PMID: 37623822]、特定のゲノム領域へのランダム欠失変異を導入法[Open Biol, 2024, PMID: 38565160]を開発した。誕生した G0 世代マウスの遺伝型解析では、意図しない大規模欠損変異や同一分子上にある 2 か所の変異を検出・分類するロングリードシーケンス法を開発した[PLoS Biol, 2022, PMID: 35041655]。最近では、複数の外来遺伝子を保持するマウスを 100%の効率で作出する手法とそれを応用した迅速な conditional KO マウスの作出法などを開発中である[bioRxiv 2023.12.10.570953]。本講演ではこれらの技術を紹介し、今後の遺伝子改変マウスゲの在り方について議論したい。