

生命医科学における脊椎動物モデルとしてのメダカ

古谷-清木 誠
科学技術振興機構 近藤研究グループ

ヒトの疾患の遺伝的要因を明らかにするモデル動物として、ショウジョウバエ、線虫の果たしてきた役割は大きい。細胞内シグナル伝達や、組織間相互作用に関わる基本的な分子機構が一挙に明らかにされた。これは、ランダムにゲノム遺伝子を破壊した変異体を作成し、特定の生命過程に異常を示す変異体を系統的に収集することにより(変異体の genome-wide スクリーニング)、ゲノム遺伝子の全てについて機能を調べ上げることが可能であるためである。

脊椎動物のモデル動物の中で、ブラフィッシュとメダカ(併せて小型魚類と呼ぶ)は、変異体の genome-wide スクリーニングだけでなく、母体外で発生が進行し、胚が透明なため、受精直後から臓器ができるまで、細胞の分裂、移動などの細胞の振る舞いを連続して観察できるといった詳細な細胞生物学的解析の両方を行えるユニークなモデル動物系である。また機能低下型の実験をアンチセンスオリゴヌクレオチドを使うことにより、1週間余りで行うことが出来る。

脊椎動物においてはじめての変異体の大規模スクリーニングは、ゼブラフィッシュを用いてマサチューセッツ総合病院とマックスプランク研究所で行われた。見出された7000余りの変異体の中から1700が解析されそれが500余りの遺伝子の異常であることが示され、ヒト疾患モデルとなる変異体も多く見出された。しかしながら、脊椎動物のような高等動物では、機能を重複した遺伝子が複数存在するために、変異体を作成してもその遺伝子の機能を表現型として見る事が出来ないことが問題になり、例えば神経系の前後軸に沿った領域化に必要な遺伝子は20余りしか見つからなかった。

メダカは、ゲノムサイズがマウス、ヒトの4分の1(ゼブラフィッシュの半分、脊椎動物で最も小さいゲノムを持つといわれるフグの倍)であり、XY染色体による性決定、6-35度の広い温度域での発生など、ゼブラフィッシュにはない特性を持っており、純系統も作られているなどの特性を持つ。

われわれはメダカを用いた初めての変異体の genome-wide スクリーニングを行った。ゲノムの80%を調べることにより見出した2200余りの胚性致死変異体のうち、356の変異体の特異的な異常を示した。特筆すべきことに、例えば神経系の前後軸に沿った領域化に必要な53遺伝子のうち、ゼブラフィッシュで見出されていない表現型を示す変異体が約半数を占めた。このことから、ゼブラフィッシュとメダカを併用することにより、より多くの遺伝子に関する変異体を得ることが出来ると考える。現在、変異体データベースをオレゴン大学のゼブラフィッシュのものと統合する計画を進めている。1997年より日、独の6研究室でコンソーシアム(Medaka Genome Initiative (MGI))を組織してメダカゲノムプロジェクトを進めてきた。全ゲノム塩基配列決定も2・3年後には終了する。1930年代より日本人研究者の努力により育まれてきたメダカが、これから国際的にも広く実験動物として用いられるように整備していくことが重要である。