

連載講座 ヒトを知るモデル動物としてのゼブラフィッシュ-0

連載講座「ヒトを知るモデル動物としてのゼブラフィッシュ」を始めるにあたって

岡本 仁

Key words: ゼブラフィッシュ, エンハンサートラップ, 遺伝子トラップ, CRISPR/CAS9 法, ナショナルバイオリソースプロジェクト

ゼブラフィッシュは、脊椎動物でありながら多数の個体の飼育が容易である、多産である、胚が透明で発生過程の観察・操作が容易である、などの理由により 1980 年代からモデル脊椎動物として研究に用いられてきた。近年は動物愛護の精神から、哺乳動物モデルの代替としてゼブラフィッシュの需要が高まっており、ライフサイエンスの研究において不可欠なリソースとなっている。

1990 年代半ばまで、ゼブラフィッシュにおいて遺伝子機能研究に必須なトランスジェニックフィッシュを作製することが容易ではなかった。このブレークスルーとなったのが、東島、岡本らの GFP を発現するトランスジェニックフィッシュ作製の成功^{1,2)}、川上らのトランスポゾンシステムの開発、遺伝子トラップの成功^{3,4)}、東島、川上らの巨大 DNA (BAC) の導入法^{5,6)}である。モデル動物において、このような基本的な遺伝学的方法論をわが国が独自に開発したことは、他に例をみない。また、神経発生異常の同定を中心とした突然変異系統や^{7,8)}、トランスポゾンシステムを利用した遺伝子トラップやエンハンサートラップ系統についても⁹⁾、大規模なスクリーニングが行われている。

これらの流れを受け、これまでにわが国で多数のトランスジェニックフィッシュ系統・突然変異

系統が作製されてきた。更に、これらの系統は、ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP-Japan, Zebrafish) によって保存され、世界の研究者に供給され、広く用いられるための体制が整っている¹⁰⁾。最近では、CRISPR/CAS9 法を利用したゲノム編集技術を使って、更に多くの系統が作製されている¹¹⁻¹⁵⁾。

ヒトをはじめとする複数の脊椎動物のゲノム情報が明らかにされ、ポストゲノム研究として遺伝子機能を明らかにするためにモデル動物の重要性が増している。また、がん¹⁶⁾、心臓病¹⁷⁾、神経変性疾患¹⁸⁾、生活習慣病¹⁹⁾の克服は現代の課題である。更には、結核や寄生虫症などの様々な感染症²⁰⁻²³⁾は、世界的な視野からみると依然として猛威を振っている。これらの疾病に対して、ゼブラフィッシュをモデルとして、発症機序の研究やそれに基づく創薬スクリーニングなどの応用研究も、さかんに行われるようになってきた。

更に、現代では“心の病”は大きな社会問題になってきている。近年の研究によって、ゼブラフィッシュをモデル動物として用いて、ヒトを含む動物と共通する様々な認知行動や社会的行動を研究することが可能になってきた^{24,25)}。多くの精神疾患には遺伝的素因が関与することが示されており、ヒトの全ゲノム解析から多数の候補遺伝子

Introduction to the lecture series “Zebrafish as a model animal for studying human physiology and disease”

Okamoto Hitoshi: 理化学研究所脳神経科学研究センター意思決定回路動態研究チーム (〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1)

0370-9531/08/¥500/ 論文/JCOPY

が挙げられている。発症に至るまでの、これら候補遺伝子同士の多因子の相互作用を明らかにするうえでも、ゼブラフィッシュは重要な役割を果たすことが期待されている^{26, 27)}。

このように、研究材料としてのゼブラフィッシュの有用性が近年ますます注目されている。本連載によって、これまでゼブラフィッシュを使っ
てこなかった研究者の方々、とりわけヒトの疾患などと向かい合っておられる研究者の方々に、その有用性を理解していただき、今後より多くの方々にゼブラフィッシュを研究材料として選択していただくことを願っている。

●文 献

- 1) Higashijima S, Okamoto H, Ueno N et al : *Dev Biol.* **192** : 289-299, 1997
- 2) Higashijima S, Hotta Y, Okamoto H : *J Neurosci.* **20** : 206-218, 2000
- 3) Kawakami K, Takeda H, Kawakami N et al : *Dev Cell.* **7** : 133-144, 2004
- 4) Kawakami K, Asakawa K, Muto A, Wada H : *Methods Cell Biol.* **135** : 19-37, 2016
- 5) Kimura Y, Okamura Y, Higashijima S : *J Neurosci.* **26** : 5684-5697, 2006
- 6) Suster ML, Sumiyama K, Kawakami K : *BMC Genomics.* **10** : 477, 2009
- 7) Wada H, Tanaka H, Nakayama S et al : *Development.* **133** : 4749-4759, 2006
- 8) Ohata S, Aoki R, Kinoshita S et al : *Neuron.* **69** : 215-230, 2011
- 9) Kawakami K, Abe G, Asada T et al : *BMC Dev Biol.* **10** : 105, 2010
- 10) National Bio Resource Project Zebrafish : <https://shigen.nig.ac.jp/zebra/index.html>
- 11) Li J, Li HY, Gu SY et al : *Sci China Life Sci.* **63** : 59-67, 2020
- 12) Kimura Y, Hisano Y, Kawahara A, Higashijima S : *Sci Rep.* **4** : 6545, 2014
- 13) Hisano Y, Sakuma T, Nakade S et al : *Sci Rep.* **5** : 8841, 2015
- 14) Carrington B, Weinstein RN, Sood R : *Cells.* **9** : 1690, 2020
- 15) Rosello M, Vougny J, Czarny F et al : *Elife.* **10** : e65552, 2021
- 16) Fazio M, van Rooijen E, Dang M et al : *Elife.* **10** : e64370, 2021
- 17) Potts HG, Stockdale WT, Mommersteeg MTM : *J Cardiovasc Dev Dis.* **8** : 4, 2021
- 18) Asakawa K, Handa H, Kawakami K : *Nat Commun.* **11** : 1004, 2020
- 19) Geusz RJ, Wang A, Chiou J et al : *Elife.* **10** : e59067, 2021
- 20) Roca FJ, Whitworth LJ, Redmond S et al : *Cell.* **178** : 1344-1361, 2019
- 21) Madigan CA, Cameron J, Ramakrishnan L : *J Infect Dis.* **216** : 776-779, 2017
- 22) Madigan CA, Cambier CJ, Kelly-Scumpia KM et al : *Cell.* **170** : 973-985.e10, 2017
- 23) Takaki KK, Rinaldi G, Berriman M et al : *Cell Host Microbe.* **29** : 58-67.e5, 2021
- 24) Okamoto H, Cherrng BW, Nakajo H et al : *Curr Opin Neurobiol.* **68** : 36-43, 2021
- 25) Larsch J, Baier H : *Curr Biol.* **28** : 3523-3532.e4, 2018
- 26) Thyme SB, Pieper LM, Li EH et al : *Cell.* **177** : 478-491.e20, 2019
- 27) Sakai C, Ijaz S, Hoffman EJ : *Front Mol Neurosci.* **11** : 294, 2018