

メダカを用いた遺伝子型 - 表現型相関の解明

メダカは小川や水田に生息する日本在来の野生動物で、東南アジアにはメダカの近縁種が 20 種以上分布している。また、日本オリジナルのモデル動物でもあり、近交系や突然変異体など、これまでに様々な性質を備えた系統が作出されてきた。本研究室では、これらの多様な生物遺伝資源（バイオリソース）を用いて、近縁種間における性染色体・性決定遺伝子の進化、生殖細胞の移動や色素細胞の分化に関わる突然変異体の解析、メダカを用いた糖尿病疾患モデルの確立など、幅広い生命現象の理解を目指している。また、本研究室はメダカバイオリソースプロジェクト（NBRP メダカ）の中核機関として、様々なメダカ系統やゲノムリソースの収集・整備を行うとともに、それを国内外の研究者に広く提供している。



Members

准教授
成瀬 清

助教
竹花 佑介

博士研究員
笹土 隆雄
菅田 慎一

日本学術振興会特別研究員
横井 沙織

研究員
金子 裕代
原 郁代

技術支援員
味岡 理恵
小池 知恵子
小池 ゆかり
高木 千賀子
手嶋 祐子
鳥居 直子

事務支援員
鈴木 登貴子

バイオリソース研究室で維持しているメダカ系統と近縁種

メダカ近交系を用いた量的形質の解析

メダカ近交系は様々な系統特異的な形質をもつ。我々は脊椎骨数、顔貌のような形態の多様性を中心に、これらの形質を担う染色体領域を QTL マッピングにより明らかにしてきた。染色体領域が明らかになった形質については、染色体置換システムを作成することでさらに領域を絞り込み、最終的にはどのようなゲノム配列の違いが形質の量的な違いをもたらすのかを明らかにすることを目指し研究を進めている。そのためスピードコンジェニック法により迅速に染色体置換システムを作成する方法の開発や高速な遺伝子タイピングシステムの開発も行っている。

メダカ属魚類における性決定遺伝子の進化

性染色体は分類群によって異なり、性染色体上に存在する性決定遺伝子の実体は多くの動物において明らかにされていない。このような性決定遺伝子の多様化をもたらした分子基盤を解明するため、近縁な種間で性染色体が異なるメダカ属魚類を用いて性決定機構の解析を行っている。これまでの研究から、インドメダカでは Y 染色体上の *Sox3* 遺伝子がオス決定遺伝子であることを明らかにした。哺乳類の性決定遺伝子 *Sry* も *Sox3* から進化したと考えられていることから、同じ遺伝子が繰り返し性決定に利用されてきた可能性が示された。また、他の近縁種との比較から、下流の性決定カスケードは種間で保存されていることも判明した。インドメダカでは Y 染色体上の *Sox3* が特定の下流遺伝子の発現を活性化するという、新たなパスウェイを獲得することによってオス分化を誘導することが示唆された。

生殖細胞の移動に関する突然変異体の解析

始生殖細胞 (PGC) は生命の連続性を担保するという重要な機能をもつ。PGC は胚体内で長い距離を移動するという特徴を持つがこの分子メカニズムの詳細は明らかではない。そこで以前おこなわれた大規模な突然変異体作製プロジェクトの際に同定された PGC の移動に関する突然変異体 (*kamigamo*, *shimogamo*, *naruto*, *kazura* and *yanagi*) の原因遺伝子をポジショナルクローニング法により明らかにするとともに、*in situ* hybridization による発現解析、変異体と野生型間の細胞移植等の方法を駆使することで PGC 移動の分子機構に関する包括的理解を進める研究を行っている。

糖尿病モデルメダカの確立

2型糖尿病は、遺伝的な要因とともに、生活習慣などの環境要因により発症リスクが増加する。これまでに、TILLING (Targeting Induced Local Lesion IN Genomes) 法に

より、食欲中枢で作用するレプチン受容体の欠損メダカを作製した。この表現型解析により、メダカはレプチン受容体の欠損だけでなく、さらに飽食給餌飼育されることで、肝臓糖代謝異常 (糖新生亢進)、空腹時高血糖等の 2 型糖尿病様症状を示すことが明らかになった。現在、魚類、及び哺乳動物に特有の生理を踏まえ、生物に普遍的に存在する糖代謝関連機構の解明をもとに、メダカを用いた新たな糖尿病モデル生物の確立を目指している。

メダカバイオリソースプロジェクトの推進

基礎生物学研究所はメダカバイオリソースプロジェクトの中核機関であり、我々はこのプロジェクトを推進するための中心研究室の役割を担っている。突然変異体、遺伝子導入系統、近縁種等 600 を越える系統についてライブ及び凍結精子として保存すると共に、リクエストに応じて提供をおこなっている (図 1 参照)。また、131 万を越える BAC/



図 1. メダカバイオリソースプロジェクトで提供しているメダカ系統
近交系 Hd-r (上段), *actin-Ds-Red* 遺伝子導入系統 (中段)、透明メダカ Quintet (下段)。

Fosmid/cDNA/EST クローンも保存・提供をおこなっている。2010 年からは TILLING 法によって作製された突然変異体の同定システムを共同利用研究者に提供することで、逆遺伝学的手法による解析の普及を推進している。

参考文献

- Kirchmaier, S., Naruse, K., Wittbrodt, J. and Loosli, F. (2015). The Genomic and Genetic Toolbox of the Teleost Medaka (*Oryzias latipes*). *Genetics*, 199(4), 905-918.
- Takehana, Y., Matsuda, M., Moshio, T. et al. (2014). Co-option of *Sox3* as the male-determining factor on the Y chromosome in the fish *Oryzias dancena*. *Nat. Commun.* 5, 4157.
- Kimura, T., Shinya, M., and Naruse, K. (2013). Genetic analysis of vertebral regionalization and number in medaka (*Oryzias latipes*) inbred lines. *G3* 2(11), 1317-1323
- Naruse, K. (2011). Genetics, Genomics, and Biological Resources in the Medaka, *Oryzias latipes*. pp. 19-37. *In*: Medaka, A Model for Organogenesis, Human Diseases and Evolution. Springer. Tokyo.
- Sasado, T., Yasuoka, A., Abe, K., et al. (2008). Distinct contributions of CXCR4b and CXCR7/RDC1 receptor systems in regulation of PGC migration revealed by medaka mutants *kazura* and *yanagi*. *Dev. Biol.* 320, 328-339.
- Sasado, T., Tanaka, M., Kobayashi, K., et al. (2010). The National BioResource Project Medaka (NBRP Medaka): an integrated bioresource for biological and biomedical sciences. *Exp Anim.* 59, 13-23.

准教授
成瀬 清



助教
竹花 佑介

