

●事業概要

認定期間: 2017年10月～2022年5月

様々な生物のゲノム情報を書き換えるゲノム編集技術は、CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas9システムの登場により本格的に実用化された。本研究チーム「**大分大学ゲノム編集局**」は、これまで細胞、ゼブラフィッシュ、マウスの遺伝子組換え実験を通じ生命現象の解明に取り組んできた研究者が、**ゲノム編集に関わる情報、技術、研究材料等を集約・共有して有機的な連携を図ることで、様々な生物種のゲノム編集を実践し、以って本学の遺伝子改変技術を用いた研究を推進する。**これにより、生命現象の分子機構の解明、疾患モデルの開発および疾患の治療法の開発に貢献できると期待される。

●実施体制

大分大学ゲノム編集局の研究体制

動物種 疾病	マウス	ゼブラフィッシュ	オルガノイド 細胞株
炎症性腸疾患 感染予防医学講座	小林・飛弾野 神山・佐知		
肥満・依存症 神経生理学講座	比嘉・鹿野 花田(礼)	鹿野	
神経変性疾患 細胞生物学講座		花田(俊) 白石・清水	
膵癌 分子病理学講座	泥谷		守山・塚本
外尿道括約筋細胞 腎泌尿器外科学講座			三股 泰・濱松
感染症 大阪大学微研	山本・笹井		

6講座(内1学外講座)、18名の研究者がマウス、ゼブラフィッシュ、オルガノイド、細胞株を用いてゲノム編集を実践し様々な疾患研究を行う

●実施スケジュール(実績)

2016～2021

これまでに樹立した、遺伝子改変マウス・ゼブラフィッシュ・オルガノイド・細胞株の解析を進め、疾病の原因の解明、疾患マーカーの探索、創薬のスクリーニング系の確立を行った。以下に代表的なゲノム編集技術で樹立したモデルを示す。

- ・ケモカインCCL20, CCR6欠損マウスの樹立と解析
- ・神経ペプチドNPGL、NPGM等の欠損マウスの樹立と解析
- ・ヒトの遺伝病ノックインゼブラフィッシュの樹立と解析
- ・In vitro 抗悪性度膵癌モデルの樹立と解析
- ・長寿化外尿道括約筋細胞の遺伝子欠損株の樹立

これまでの成果

「大分大学ゲノム編集局」は、様々な研究者の有機的な連携のもと、マウス、ゼブラフィッシュ、オルガノイド、細胞株のゲノム編集を実践し、遺伝子改変技術を用いた研究を推進してきた。これを基盤に、病気の原因の解明やヒトの疾患を模倣する動物モデルの開発、新たな治療薬のスクリーニング系の開発に取り組んできた。

【具体的な研究成果】

CCL20/CCR6欠損マウスを用いた炎症性腸疾患の研究

腸炎の新たな知見 ケモカインCCL20がCCR6+LTi様ILC3と呼ばれる自然リンパ球のパイエル板への遊走に働き、一部の常在菌(Alcaligenes)の制御に重要であることが明らかになった。

NPGL/NPGM欠損マウス、NPGM欠損ゼブラフィッシュを用いた肥満症・依存症の研究

肥満モデル エネルギー代謝調節機構ならびに脳内高次機能に関与する神経ペプチドのゲノム編集をマウスとゼブラフィッシュで行い、肥満との関連が明らかになってきた。

ゲノム編集ゼブラフィッシュの作製による遺伝性疾患の病態機構解明

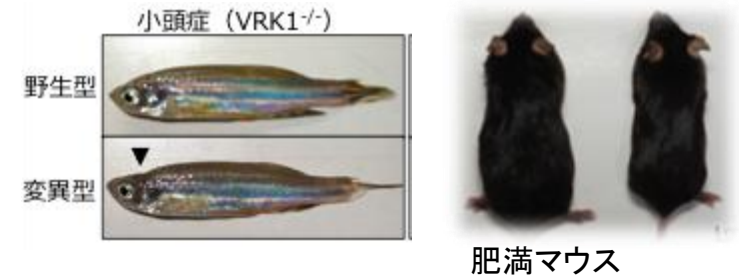
遺伝子疾患モデル ヒト遺伝子疾患と同じ点変異を有するノックインゼブラフィッシュの樹立に成功した。

ゲノム編集マウスの作製による膵癌の病態解明

新規膵癌モデル 遺伝子改変マウス由来オルガノイドをゲノム編集し5種類(Kras変異、p53変異、Cdkn2a欠失、Smad4欠失、Dusp4片アレル欠失)の遺伝子変異を持つIn vitro 抗悪性度膵癌モデルの作製に成功した。

長寿化外尿道括約筋細胞の遺伝子欠損株を用いた研究

尿道括約筋の分化 外尿道括約筋の分化に関連する遺伝子をゲノム編集し、筋分化の分子機構の一端が明らかになった。



これまでの成果

(1-1) 研究、調査及びその成果の発表の実績

年 度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
論文発表件数	12	16	6	11	10
上記のうち国際共著論文	2	1	5	0	0

(1-2) 認定期間に発表した代表的な論文リスト5件

1. Anan M et al. Heliyon, 2020, 19;6(5):e03947
2. Inoue M et al. Biochem Biophys Res Commun. 2020, 525(3):726-732.
3. Fujinami H et al. Biochem Biophys Res Commun. 2020, 525(1):129-134.
4. Noguchi K et al. Biochem Biophys Res Commun. 2018, 504(1):245-250.
5. Hijiya N et al. Cancer Res. 2016 76(9):2612-2625.

(2) セミナー、シンポジウム、研修会等の企画及び開催実績の件数

年 度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
件 数	0	3	5	0	0

(3-1) 共同研究、受託研究、寄附金及び競争的研究資金の獲得実績の件数

年 度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
共同研究件数	5	4	4	1	0
受託研究件数	0	1	0	0	0
寄附金受入れ件数	4	4	6	2	2
競争的資金獲得件数	22	28	27	20	12

これまでの成果

(3-2) 共同研究、受託研究、寄附金及び競争的研究資金の獲得実績の金額

単位：千円

年 度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
共同研究獲得金額	4095	1755	2346	164	0
受託研究獲得金額	0	1080	0	0	0
寄附金受入れ金額	2361	2388	2988	700	700
競争的資金獲得金額	32632	41083	39171	76360	62400

(4) 知的財産関係

単位：件数/千円

年 度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
特許化件数(うち外国)	1	0	1	0	0
特許実施許諾件数	0	0	0	0	0
譲渡件数/金額	0	0	0	0	0
特許実施料収入	0	0	0	0	0

(5) その他

年 度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
件 数	0	0	0	0	0

今後の展開及び期待される成果

【各グループの今後の展開】

CCL20/CCR6欠損マウスを用いた炎症性腸疾患の研究

腸炎の新たな知見 CCL20と腸炎病態形成との関連を動物モデルで解析



ケモカイン・ケモカイン受容体を分子標的とした新たな炎症性腸疾患の治療法の開発！

NPGL/NPGM欠損マウス、NPGM欠損ゼブラフィッシュを用いた肥満症・依存症の研究

肥満モデル 摂食行動やエネルギー代謝調節機構の詳細を追究



肥満症、依存症、代謝性疾患の新たな治療法の開発！

ゲノム編集ゼブラフィッシュの作製による遺伝性疾患の病態機構解明

遺伝子疾患モデル 小児科学講座と小児希少遺伝性疾患の日露共同研究を展開



国際プロジェクトの発展、AMED等大型の外部研究資金の獲得！

ゲノム編集マウスの作製による膵癌の病態解明

新規膵癌モデル In vitro 抗悪性度膵癌モデルを用いて膵癌治療薬の抵抗性獲得機構を解明



新規の膵癌診断マーカーや治療標的分子の同定！

長寿化外尿道括約筋細胞の遺伝子欠損株を用いた研究

尿道括約筋の分化 外尿道括約筋の分化機構を解明



外尿道括約筋の再生技術の確立！

各グループは、それぞれ専門とする疾患領域の病態解明に取り組み、国際レベルの研究を展開し世界に向けて発信
将来の大型事業(JST・AMED・NEDO等)への橋渡し研究に必要な革新的な病態解析ツールを提供

【チームの今後の展開】 蓄積されたチームの知見を学内研究者へ提供したり

ゲノム編集モデル生物を提供したりする研究支援体制の構築が期待される



ゲノム病態医学研究センター(仮称)の創設！