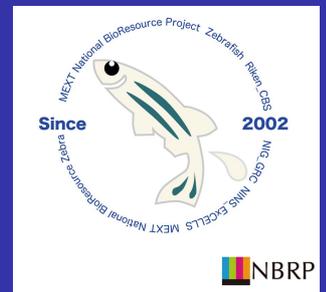


# NBRP Zebrafish

## News Letter March 2025



平素より、ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)・ゼブラフィッシュの活動にご協力いただき、ありがとうございます。代表機関である理化学研究所・脳神経科学研究センターからニュースレターを配信いたします。NBRPゼブラフィッシュ第5期3年目がもうすぐ終わろうとしております。来年度も、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

### 新しい研究室の紹介

国立遺伝学研究所の浅川和秀先生にゼブラフィッシュ研究にまつわるお話と新しい研究室についてご紹介いただきました。

浅川 和秀

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構

国立遺伝学研究所 神経システム病態研究室

kasakawa@nig.ac.jp

私は、2024年4月に情報・システム研究機構国立遺伝学研究所、神経システム病態研究室に准教授として着任しました(図1)。主にゼブラフィッシュをモデルに用いて、筋肉の収縮を制御する神経細胞「運動ニューロン」が失われる神経変性疾患、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態メカニズムの解明と治療法の開発を目指します。本稿を執筆する機会をいただき、私とゼブラフィッシュを使った研究がどのように現在のテーマに至ったかを振り返り、そして、今後どのような研究を展開したいか、について考えてみたいと思います。



図1

国立遺伝学研究所、神経システム病態研究室。

2024年4月からスタートしました。左が筆者。

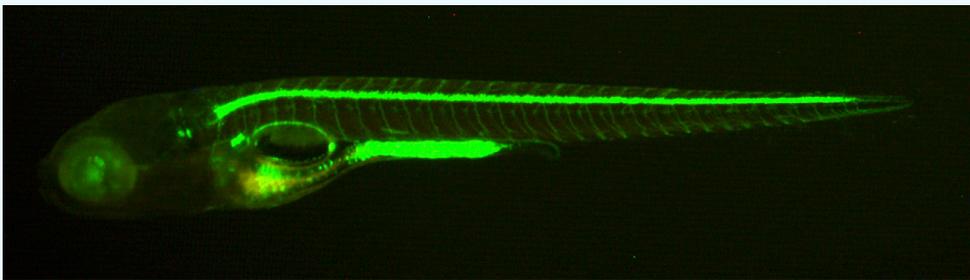
ゼブラフィッシュを使う前は、私は酵母菌(分裂酵母と出芽酵母)を使って染色体分配や細胞分裂の分子メカニズムを研究していました。

変異体を単離して新しい制御因子を同定し、細胞分裂の仕組みを解明することはとても楽しく、自由な研究室(東京大学、東江昭夫研究室)に大学院生として所属していた間に、遺伝学と細胞生物学の楽しさを存分に味わうことができました。その後、英国CRUK登田隆研究室での2年間にわたって染色体分配の研究を続けましたが、酵母菌を用いた研究ではアプローチできない複雑な生命現象に取り組むことを目指して、2004年に国立遺伝学研究所の川上浩一先生の研究室にポスドクとして参加しました。当時川上研究室は、トランスポゾンを使った遺伝子トラップ法を用いてゼブラフィッシュ変異体を単離し、脊椎動物の遺伝子機能を解明する研究に取り組んでいました。酵母遺伝学の延長で、ゼブラフィッシュの変異体を網羅的に単離するつもりでしたが、単細胞の酵母菌を用いた研究では味わうことができなかった遺伝子機能と個体レベルの表現型の対応関係の複雑さ、「生命の深遠」を目の当たりにし、しばらく戸惑う期間を過ごしました。川上研究室では、結果的には、まずこの「生命の深遠」に近づくためのアプローチの開発に重点を置くことになりました。Gal4FF/UAS法とエンハンサートラップ法、遺伝子トラップ法を組み合わせた方法論の開発によって、遺伝子機能と個体レベルの表現型のギャップにアプローチする細胞機能の解析法を得ることができました。新しくセットアップされたフィッシュルームにはまだ魚が1匹もない、という状態から川上研究室に参加させていただき、以後、現在に至るまでトランスジェニックリソースの発展を間近に見ることができました。

2009年に川上研究室の助教に着任し、細胞分裂や染色体に関する研究をいったん休止する一方で、開発したトランスジェニック技術を使って、運動制御回路の構造と機能に関する研究を開始しました。しかし、伝統的で様々なdisciplineに支えられる神経科学分野で、例えば生理学的実験の経験が少なかった私にとって、多くの論文が非常に難解に思えました。一方で、たまたま手に取った運動制御回路の疾患ALSに関する論文では、病態の解明に分子のメスが入り始めた時期であることを読み取ることができました。酵母菌を使った研究で、分野を問わず細胞生物学の論文を読み漁っていた私にとっては、ALS分野が抱える問題点が比較的良好に理解できました。この時から、居心地が良くなったゼブラフィッシュ関連の学会よりも、独りポスターを持ってALS関連の海外学会に参加する機会を増やし、ゼブラフィッシュによってアプローチが可能になる重要な問題はなにか、勉強を続けました。成果としては全く表れませんが、非常に有意義な期間だったと思います。ALS分野においても、実は、分子レベルの研究が運動ニューロンを用いて行われている研究はあまり多くなく、運動ニューロンが細胞生物学的に非常に研究し難い細胞であることが、徐々に理解できました。我々が開発してきたゼブラフィッシュのトランスジェニック技術は、生体内の運動ニューロンを細胞生物学的に研究するための非常に有用な技術であることに気づくことができました(図2)。

図2

ほぼ全ての運動ニューロン(mnr2b陽性細胞)がGFPでラベルされたトランスジェニックゼブラフィッシュ。ゼブラフィッシュは、個体を生かしたまま運動ニューロンを詳しく研究することができるユニークなモデル動物である。



ALSは未だ原因が不明で、効果的な治療がなく治癒が望めない、難病中の難病と言われる病気です。患者さんがお亡くなりになるまで、運動ニューロンの病態を詳しく解析することができないことが、病気の原因を理解する大きな障壁になっています。生体内の運動ニューロンをライブで観察しながら、疾患の関連因子の分子動態を追跡できるゼブラフィッシュには、大きなアドバンテージがあります。疾患の研究は、とすると応用研究、あるいは“役に立つ”研究、と思われがちですが、ALSのような小手先では通用しない難問に取り組む為には、真に深い基礎研究に取り組む以外に手立てがないことに気付かされます。2019年から3年間お世話になった東京医科大学の半田宏先生の、「真の基礎研究を追求し切った先に治療法がある」、というお言葉を信じたいとおもいます。ALSでは、研究のトレンドに変遷があり、まだまだ理解の浅い疾患と言えます。

私の研究室では、まず、蛋白質凝集やRNA代謝などのALSに関連が深いことが明らかになってきた現象を生体内の運動ニューロンで研究する、という他のモデル生物では難しい課題に挑戦します。さらに、運動ニューロンとその周辺細胞の未知の相互作用を明らかにする基礎的な研究から、ALSの発症メカニズムの理解を試みます。また、ALSは、運動ニューロンの細胞質に異常な封入体が蓄積するという特徴があるため、長らく細胞質の異常による疾患という考えが支配的でしたが、近年は、疾患の初期には核機能の異常が起こっていることが明らかにされつつあります。期せずして、いったん休止していた染色体の研究をALS研究として再開しつつあります。疾患の研究には「病気を治したい」という思いもちろん大切ですが、研究者は往々にして楽しく研究に取り組んでいる時にフルパワーを発揮することも事実です。ワクワクする研究であることを大切にしたいです。このような広い視点で、研究室に参加してくださるメンバー、あるいは、共同研究者を募集していますので、気軽にご連絡ください。

現在の科学研究界では、30代から40代にかけて研究テーマを模索し続ける、というような余裕はなかなか与えられません。私が、長期間にわたって試行錯誤を繰り返し、ライフワークにしたい研究に辿り着くことができたのは、遺伝研の川上浩一先生と、准教授として研究室に参加させてくださった東京医科大学の半田宏先生、そして再び遺伝研で研究を継続させてくださった川上先生と花岡文雄所長(当時)の、厳しくも温かいご指導によるものです。こうした助走期間を経て、研究室では非常に個性のある興味深いALSモデルが開発されています。また、2025年度からは、ゼブラフィッシュNBRPの分担機関として川上浩一先生が築かれたリソースを引き継ぎます。さらに、Gal4FF/UAS法などのリソース開発に携わった経験を活かして、新しい遺伝学的ツールを開発し、小型魚類コミュニティに貢献したいと思いますのでご期待ください。お気軽にトランスジェニックツールに関するお問い合わせもお寄せください。今後ともどうぞよろしくお願い致します。

第18回国際ゼブラフィッシュ学会(IZFC2024)が8月17日から21日まで、京都市勧業館みやこめっせにて開催されました。この学会には、世界中から641名の研究者と83名のオンライン参加者が集い、COVID-19パンデミック以来、最大規模の国際ゼブラフィッシュ学会となりました。基調講演2件、受賞講演3件、プレナリー講演36件、口頭発表90件、ポスター発表374件が行われ、数多くの新たな発見が報告されました。ランチョンセミナーやワークショップ、コミュニティセッションでは革新的技術の共有、研究者コミュニティの連携強化、研究環境の改善に向けた議論が活発に行われました。パンケットでは海外からの参加者に日本の伝統文化を体験してもらう工夫が凝らされ、参加者同士の交流が深まりました。IZFC2024はゼブラフィッシュ研究における日本のリーダーシップを世界に示すとともに、コラボレーションとイノベーションを促進する機会となりました。日本を楽しむ機会ともなり、関係者全員にとって忘れられないイベントとなりました。

(Hirata et al. Genes Cells. 2025)



## 寄託募集

### -あなたも寄託をしませんか-

理化学研究所脳神経科学研究センターは、ゼブラフィッシュ系統保存の代表機関であり、20万尾収容できる施設を設けております。外部研究機関からの系統の寄託受け入れを進んで行なっておりますので、遠慮をせずにぜひ寄託をしてください。寄託する際、寄託者の知的財産権は保護されます。

### -凍結精子保存が可能です-

凍結精子保存は系統のバックアップに最適です。魚をお送り頂けましたら、こちらで速やかに処理しサンプルを保存致します。処理する魚の条件は、健康な雄魚3~5匹を目安としております。5匹から人工授精45回分のサンプルが確保できる計算です。

凍結精子サンプルは理化学研究所脳神経科学研究センターと基礎生物学研究所で相互バックアップ保存することにより災害対策をしており、「預けて安心」です。

臨機応変に対応させていただきますので、お気軽にご相談ください。お待ちしております。

## 実施機関

NBRPゼブラフィッシュは下記の3機関で実施しております。

### - 代表機関 -

国立研究開発法人 理化学研究所・脳神経科学研究センター  
代表者 岡本 仁

### - 分担機関 -

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構  
代表者 川上 浩一

(2025年4月～ 浅川 和秀)

### - 分担機関 -

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構  
代表者 東島 眞一

ニュースレターに関する連絡先:

理化学研究所・脳神経科学研究センター  
岡本 仁 (hitoshi.okamoto@riken.jp)  
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1