

**P2-27.****新たな筋疾患ゼブラフィッシュモデルの確立**

(病態生理学)

○川原 玄理、林 由起子

近年、小型魚類であるゼブラフィッシュやメダカが様々な分野で疾患モデル動物として活用されている。また CRISPR-Cas9 システムは遺伝子改変動物を作製する際に活用されている技術であり、自在に遺伝子変異体の系統を確立できる。これらの技術を用いて、我々は新規疾患モデルフィッシュの作製、そしてそれらを用いた薬剤スクリーニングにより、疾患病態解明、新規治療法の確立をめざし研究を進めている。

そのプロジェクトの一つとして、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを主徴とし、ER ストレス機構不全が原因とされるマリネスコシェーグレン症候群の病態解明を目指している。原因遺伝子である *sill* 遺伝子に関して、モルフォリーノアンチセンスオリゴを用いた遺伝子発現解析を行い、また、CRISPR-Cas9 システムによる *sill* 遺伝子改変フィッシュを作製している。

モルフォリーノによる *sill* 遺伝子発現抑制により、生後3-4日目において骨格筋組織形成、筋線維構造に異常が認められた。また、CRISPR-Cas9 システムによるマリネスコシェーグレン症候群の特徴をもつ *sill* 遺伝子ノックアウトフィッシュの作製のため、ゼブラフィッシュ *sill* 遺伝子に対するガイド RNA と cas9 mRNA を受精卵に注射した結果、ターゲット領域に変異を持つ変異体を得られた。野生型との交配により得られた次世代 (F1 世代) においても変異体を得られていることから、これらの *sill* 遺伝子変異体を用いることにより、新規 *sill* 遺伝子変異体系統の確立が可能となった。

これらの新規開発しているモデルフィッシュは、多様な薬剤を含む化学物質ライブラリーから治療に有効な化学物質、薬剤を見出すための薬剤スクリーニングに活用する計画であり、それらにより見いだされる候補物質群は、治療薬の開発や、治療につながる分子機序の解明へとつながると考えられる。

**P2-28.****免疫調節薬 (IMiDs) 標的因子セレブロンの機能解析**

(ナノ粒子先端医学応用講座)

○伊藤 拓水、朝妻 知子、GUPTA VIPUL  
真鍋 正彦、山本 淳一、安藤 秀樹  
半田 宏

免疫調節薬 (Immunomodulatory drugs, IMiDs) は深刻な催奇性で知られるサリドマイドを元にして作られた新しいタイプの抗がん剤である。IMiDs の中でもレナリドミドおよびポマリドミドは、多発性骨髄腫や他の血液がんにおいて強力な治療効果を有することが明らかになっており、レナリドミドは既に我が国で多発性骨髄腫への処方が認可されている。ごく最近までこれら IMiDs の分子機構はほとんど不明であったが、我々がサリドマイドの直接の標的因子であるセレブロン (CRBN) を世界に先駆けて発見したことにより (Ito et al. Science 2010)、その解明は驚くべき速さで進んでいる。我々は米国セルジーン社との共同研究を行うことにより、セレブロンがレナリドミドやポマリドミドに、サリドマイドよりも 10 倍強く結合し、IMiDs の抗がん活性の原因因子であることも明らかにした (Lopez-Girona et al. Leukemia 2012)。またセレブロンはユビキチンリガーゼとして機能するが、その基質もいくつか判明しつつある。しかしながら、セレブロンの原子レベルでの構造についてはほとんど不明であった。今回、我々はセルジーン社および奈良先端科学技術大学院大の箱嶋敏雄教授らと共に、セレブロンと IMiD 複合体の三次元構造を明らかにすることに成功した (Chamberlain et al. Nat. Struct. Mol. Biol. 2014)。本ポスターでは、セレブロンの構造および最近得られた知見について報告した。