プレスリリース

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

2026 年 10 月 23 日

狙った細胞を操作する新たな遺伝子発現システムを開発
―異なる細胞種の独立操作が可能に―

- 新たな遺伝子発現法「Cro/O_R3」を開発
- 異なる細胞種を独立して操作することに成功
- アストロサイトが運動ニューロンの配置に影響

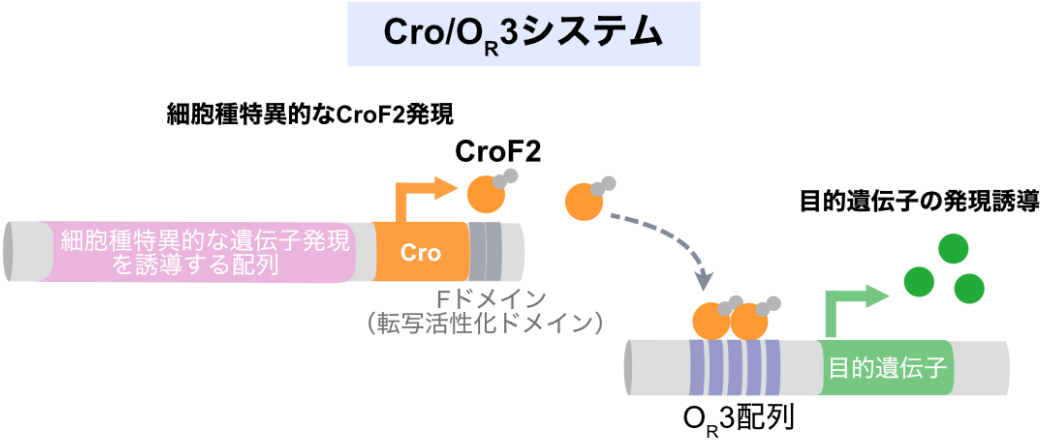
■ 概要

私たちの体はさまざまな種類の細胞から構成されています。それぞれの細胞がどのような役割を担い、互いにどのように影響し合っているかを調べるためには、特定の細胞だけで遺伝子の働きを操作する技術が重要です。

このたび、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の中條暖奈助教、坂季美子技術職員、川本祥子准教授、浅川和秀准教授らの研究グループは、バクテリオファージ由来の DNA 結合タンパク質 Cro と、その結合 DNA 配列 O_R3 を利用した、新しい遺伝子発現法「Cro/O_R3 システム」を開発しました。

Cro/O_R3 システムはゼブラフィッシュおよびヒト培養細胞の両方で機能し、生物種を超えて目的の遺伝子を発現させる新たな仕組みとして利用できることが示されました。さらに、本システムを既存の遺伝子発現法と組み合わせ、ゼブラフィッシュの体内で、神経細胞とグリア細胞という異なる種類の細胞に、それぞれ独立して目的の遺伝子を発現させることに成功しました。この方法を用いて、グリア細胞の一種であるアストロサイトに、発作性失調症 6 型に関わる変異型 Slc1a3b を発現させたところ、運動ニューロンの配置が乱れることが明らかになりました。この結果は、アストロサイトの働きが運動ニューロンの正常な配置に重要であることを示しています。

今後 Cro/O_R3 システムは、特定の細胞の役割や、異なる細胞が互いに影響し合う仕組みを明らかにするための、新たな遺伝学的ツールとして、さまざまな生物種で広く活用されることが期待されます。



【図 1】本研究で開発した Cro/O_R3 システム

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「*iScience*」に 2026 年 10 月 27 日(日本時間)に掲載されました。

論文タイトル : An orthogonal Cro/O_R3 system reveals an influence of astrocytes on motor neuron positioning
著者: Haruna Nakajo*, Kimiko Saka*, Yukiko Yoshida, Saki Ymaura, Naoko Mouri, Shoko Kawamoto, Kazuhide Asakawa. *: these authors contributed equally.
DOI: 10.1016/j.isci.2026.117967

■ 研究の詳細

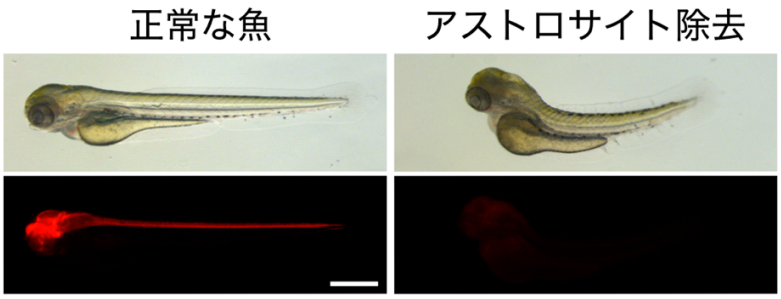
- 研究の背景

私たちの体は、さまざまな種類の細胞が協調してはたらくことによって維持されています。例えば、脳や脊髄などの中枢神経系では、情報を伝える神経細胞に加えて、アストロサイト(1)などのグリア細胞が神経細胞を取り巻き、その機能や周囲の環境を調節しています。これらの細胞群が協調してはたらく仕組みを明らかにするためには、神経細胞を可視化しながら同時にアストロサイトの機能を操作するといった、異なる細胞種でそれぞれ独立に遺伝子の発現を操作する技術が必要です。
これまで、特定の細胞で目的の遺伝子を発現させる方法として、酵母由来の転写因子 Gal4 とその結合 DNA 配列 UAS を組み合わせた Gal4/UAS システムなどが広く用いられてきました。しかし、同じ遺伝子発現システムを複数の細胞種で使用すると、それぞれの操作を独立に制御することが困難という問題点がありました。この問題を解決するために、既存の手法と干渉せず、独立して働く新たな遺伝子発現システムが必要でした。

- 本研究の成果

研究グループは、バクテリオファージ(2)由来の Cro タンパク質と、その結合 DNA 配列である O_R3 に着目しました。Cro タンパク質を改変し、遺伝子発現を誘導できるようにした融合タンパク質「CroF2」を作製しました。CroF2 が、O_R3 配列に結合し、その下流にある遺伝子の発現を誘導することを、ゼブラフィッシュ(3)、および、ヒト培養細胞で確認しました。さらに、研究グループは、エンハンサートラップ(4)という手法を用いて、特異的な細胞種で CroF2 を発現するエンハンサートラップ系統を多数作製し、これまでに 150 種類を超える系統をデータベース「NIG-Zebra」で公開しています(https://nig-zebra.nbrp.jp/)。

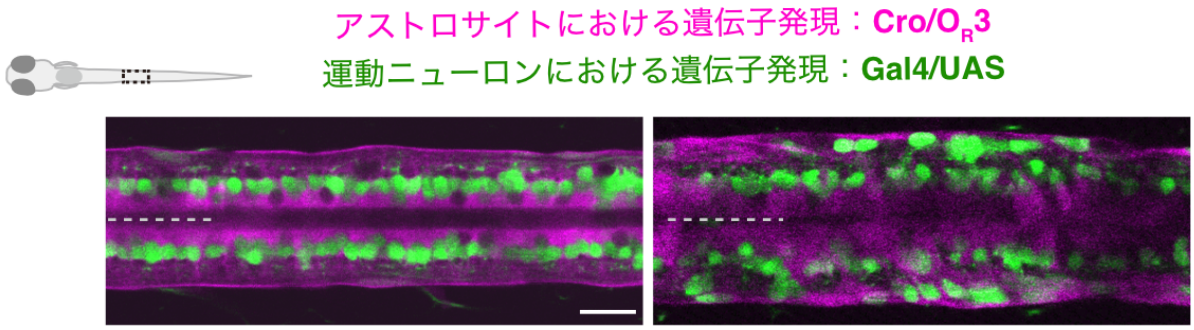
また、研究グループは Cro/O_R3 システムを実際の生物学的な研究に応用しました。アストロサイトはグリア細胞の一種で、神経細胞の周囲の環境を整える役割を担っています。Cro/O_R3 システムを用いてゼブラフィッシュのアストロサイトを除去したところ、体軸に湾曲が生じました。このことから、アストロサイトの機能がまっすぐな体軸を維持するうえで重要であることが示されました。



【図 2】Cro/O_R3 システムを用いたアストロサイト除去は体軸の湾曲を引き起こす

さらに、Cro/O_R3 システムと既存の Gal4/UAS システムを組み合わせて、ゼブラフィッシュの体内で 2 種類の細胞種における遺伝子発現をそれぞれ独立に操作しました。Cro/O_R3 を用いてアストロサイトで、ヒトの発作性失調症 6 型(5)に関連する変異型 Slc1a3b(6)を発現させました。その結果、Gal4/UAS で標識された運動ニューロンの配置に異常が生じることが明らかになりました。

これらの結果から、Cro/O_R3 システムは、特定の細胞の機能を操作するとともに、異なる種類の細胞が互いにどのように影響し合うのかを調べるための新たな遺伝学的ツールとして有用であることが示されました。



【図 3】Cro/O$_R$3 システムによる Slc1a3b 変異体の発現は運動ニューロンの異常を引き起こす

- 今後の期待

本研究で開発した Cro/O$_R$3 システムは、ヒト細胞を含む幅広い生物種で利用できる新たな遺伝子発現ツールです。既存の遺伝子発現法と組み合わせることで、複数の遺伝子や細胞種を独立して操作し、異なる細胞が互いにどのように影響し合うのかを調べることができます。今後、複雑な生命現象や、疾患における細胞間相互作用の解明への応用が期待されます。

■ 用語解説

(1)アストロサイト
中枢神経系において、神経細胞以外の細胞をグリア細胞と呼ぶ。アストロサイトはグリア細胞の一種であり、神経細胞の周囲の環境を調節する。その役割のひとつとして、神経細胞間の情報伝達に使用されるグルタミン酸を回収して、細胞外のグルタミン酸の量を適切に保つはたらきを持つ。

(2)バクテリオファージ
細菌に感染するウイルスの総称。本研究では、バクテリオファージ由来の DNA 結合タンパク質 Cro と、その認識配列 O$_R$3 を利用して新しい遺伝子発現システムを構築した。

(3)ゼブラフィッシュ
インド原産の体長数センチメートルの小型魚類。受精後の発生が速く、幼生が透明で生きたまま細胞を観察しやすいことなどから、発生、神経科学、疾患研究などに広く利用されているモデル生物。

(4)エンハンサートラップ
エンハンサーと呼ばれる、遺伝子の発現を促す DNA 配列の働きを利用して、特定の細胞や組織で目的の遺伝子を発現させる方法。

(5)発作性失調症 6 型
SLC1A3 遺伝子の変異によって引き起こされるまれな神経疾患。ふらつきや歩行障害などの運動失調が発作的に現れることを特徴とする。

(6)Slc1a3b
グルタミン酸輸送体をコードする遺伝子。主にアストロサイトなどのグリア細胞で発現する。神経細胞から放出されたグルタミン酸を細胞内に取り込むはたらきがある。

■ 研究体制と支援

【研究費･支援】
科研費 (JP23K24219, JP26K02332)、ROIS 戦略的研究プロジェクト, AMED (JP256f0137001)、公益財団法人 武田科学技術振興財団、ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP)

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>
- 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
  准教授　浅川和秀(あさかわ かずひで)
  メール：kasakawa@nig.ac.jp

<報道担当>
- 情報･システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室
  メール：prkoho@nig.ac.jp

配付先:文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブ