

バイオメディカル研究センター

幡野 雅彦

はじめに

千葉大学バイオメディカル研究センターは平成13年に設立されて今年（平成21年）で8年目になります。これまで、医学研究院を中心として全学における胚工学実験、遺伝子組換え実験の研究支援を行っているほか、専任の教員を中心に疾患モデルマウスを用いた研究を行っています。

今回、医学部の創立135周年記念誌にこれまでのあゆみをまとめる機会を得ました。関係各位には、この小稿を介して現在のバイオメディカル研究センターの現状を知っていただく一助になれば幸いです。この小稿をまとめるに当たり、特にセンター設立のいきさつ等の記載についてはセンター長徳久剛史教授のご協力を賜りました。ここに感謝申し上げます。

沿革

バイオメディカル研究センター設立の経緯は、平成13年4月の医学部の大学院部局化のときに、生物（医）学研究に必要となっていた「胚工学」技術の研究支援施設を申請したことに始まる。文部科学省は、この申請に対して、すでに全国の国立大学に設置されていた遺伝子実験施設が千葉大学にはまだ未設置だったので、胚工学センターの申請を遺伝子実験施設の申請とすることで設置が認可された。初めは組織としての設置であり、ポストの純増は認められなかったもので、助教授と助手の二つのポストは、医学研究院のポストを振替えた。そして、この遺伝子実験施設は全学の組織であるにも係わらず事務は医学部事務が担当している。それまで遺伝子実験施設に関しては、西千葉キャンパスでの設置要求があったが、もともと全国の遺伝子実験施設は遺伝子操作のためのアイソトープ・センターとして利用されており、西千葉キャンパスにアイソトープ・センターが新設されたことにより、その後は遺伝子実験施設の設置要求がなくなっていたことも、医学研究院にとって幸いした。

平成16年には、亥鼻キャンパスに全国の遺伝子実験施設と同じ面積（1500㎡）の建物の新設が認めら

れた。その時、同時に薬学部の大学院部局化に伴う亥鼻キャンパスへの移転のための医薬系総合研究棟・第一棟（8500㎡）の新設も認められた。そこで、この二つの新設を合築することとなり、亥鼻キャンパスの体育館横に医薬系総合研究棟が竣工し、その8、9階部分に研究室・動物飼育室スペースが確保された。このときに千葉大学では国立大学法人化という大きな機構改革が行なわれたため、遺伝子実験施設という名称も本来の胚工学センターを念頭に置いたバイオメディカル研究センターに改称した。それまで千葉大学の胚工学の技術的研究支援は、医学部附属動物実験施設の4階のSPFレベルの実験室を使って行なってきたが、この建物の新設に伴い、専任教員2名（助教授：幡野雅彦、助手：藤村理紗；当時）と技術補佐員2名（医学研究院から1名と大学本部から1名）の合計4名のスタッフで、本格的なセンターとしての活動が開始された。そして、平成22年の時点でも相変わらず全学の学内共同教育研究施設という位置付けになっている。

平成19年7月に幡野は医学研究院籍（大学院医学研究院疾患生命医学教授）となりバイオメディカル研究センター兼任となりさらに平成20年4月には動物実験施設・動物病態学専任教員である伊藤勇夫准教授定年退職にともない動物病態学も兼任という形になった。バイオメディカル研究センターは主としてトランスジェニックマウスやノックアウトマウスなど遺伝子組換えマウス作製を担当し、また受精卵凍結保存や融解、体外授精によるマウスクリーニング等を行っている。一方動物実験施設においては作成した遺伝子組換えマウスの維持およびそれらを用いた実験を研究者が効率よく行えるよう施設管理、感染管理等を行うという形で機能を分担している。

平成21年4月1日現在のスタッフは以下の通り。

センター長：徳久剛史（兼：医学研究院教授・分化制御学）

教 授：幡野雅彦（兼：医学研究院教授・疾患生命医学）

助 教：藤村理紗（専任）

研 究 員：高野晴子

技術補佐員：花園道子，合田あや

研究支援

平成16年4月のバイオメディカル研究センター開設当初より飼育室の整備、マイクロインジェクションの機器整備などのセットアップからのスタートであった。現在ではボイラー、空調機器等の管理に関しては業者委託となっているが当時は毎日のボイラー管理、空調整備、空調フィルター掃除・交換などすべてスタッフ、学生で行っていた。それでも何とかトランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスの作製、受精卵凍結保存、凍結卵の融解と胚移植など現在の研究支援体制の基礎を確立して来た。おりしも平成16年2月より「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（カルタヘナ法）が施行されすべての遺伝子組換え生物の使用がこの法律によって規制されることになった。センターでは研究支援として遺伝子組換えマウス（トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス）を作成し、また人工授精によりマウス受精卵の凍結保存等を行っている関係上カルタヘナ法に最も係っていることより、学内遺伝子組換え実験におけるカルタヘナ法運用の相談窓口となっている。また幡野は全学組織である遺伝子組換え実験安全委員会および動物実験委員会の副委員長として千葉大学における遺伝子組換え実験および動物実験の管理ならびに実験計画書審査にあたっている。近年動物実験や遺伝子組換え実験に対する社会の目が厳しいものになっている。5年ごとの動物愛護法の見直しなども考えられている中研究者も自らの研究について社会に対する説明責任が問われている。伝統ある千葉大学医学部が培って来た社会的信頼を維持するためにも研究者一人一人がルールに従った遺伝子組換え実験および動物実験を遂行し社会的責任を果たすことが必須であると言える。

一方で現在遺伝子組換えマウスは医学・生命科学研究には必要不可欠なものとなっている。そのため研究者間での遺伝子組換えマウスの譲受も盛んに行われるようになった。さらに個体で系統維持を行うと非常にスペースと人手を必要とし、このような状況の中センターの業務である受精卵凍結保存および凍結卵融解の需要が急速に増加し平成17年度は凍結卵保存依頼50バイアル程度であったものが平成20年度には10倍以上の550バイアルになっている。今後さらにこのような需要が増えるものと予想され人材及び人件費の確保が課題となっている。

研 究

バイオメディカル研究センターおよび疾患生命医学の研究は「疾患モデルマウスを用いた疾病の病態解析および新規治療法の開発」を大きなテーマとしている。具体的には免疫異常、発生異常、癌などに焦点をあて基礎的研究および臨床応用への可能性を求めた研究をしている。その1つとして神経堤細胞異常に起因する疾患の病態解析というテーマでヒルシュスプルング病およびその類縁疾患のモデルマウスを作成し病態について解析している。私たちは世界に先駆けてヒルシュスプルング病類縁疾患のモデルマウス（Ncxノックアウトマウス）を作成した。ヒルシュスプルング病では腸管神経節が欠如するために巨大結腸症を起こすのに対しこの病気は腸管神経細胞が増加し、しかも巨大結腸症を呈する。またいまだに腸管の移植しか有効な治療法がないのが現状である。従来この病気は感染や炎症などによる二次的なものであるとの説もあったがこのマウスにより単一遺伝子の欠損で病気が発症することが証明された。特にヨーロッパにおいてヒルシュスプルング病類縁疾患の症例が多くイタリアの研究室などと共同研究を進めている。さらに遺伝学的手法を用いてNcxの標的遺伝子を解析しその機能や疾患との関連についての解析を行っている。

さらにヒルシュスプルング病など腸管神経に異常のある疾患には壊死性腸炎をはじめとした腸管の炎症の合併率が高いことから腸管神経と腸管免疫の関連についてあらたな研究領域を開拓すべく実験を始めている。

その他学内共同研究および学外（基礎生物研究所、北海道大学、千葉県がんセンター、順天堂大学、東京医科歯科大学など）との共同研究により疾患モデルマウスを作成・解析を行いその結果はいずれも一流国際誌に掲載されている。

おわりに

平成16年より研究室の整備が始まり今年（平成21年）で5年の節目を迎えることになった。幸いにも平成20年度第2次補正予算でセンター8階にあるP2実験室・P2飼育室部分の大型高圧滅菌器とケージ洗浄機、9階部分の2台目の大型高圧滅菌器が措置された。これまでは1台の大型高圧滅菌器のみで片肺飛行の状態でおこなってきたがようやく完全装備の状態になった。また同時に小動物用CTスキャン、小動物蛍光・発光イメージングシステム

が共通機器として整備された。とはいっても予算は十分ではなくあらたな人員確保も必要であるが施設としては一通りの形は整った。現在の動物実験施設がかなり手狭で老朽化しているなか、その安全弁としての機能はようやく確保できた。

基本的なハード面が整備された中、今後第2期にむけてセンターとしての研究および研究支援をさらに充実させるようスタッフ一同努力していく所存ですのでもっとよろしくお願い申し上げます。

(はたの まさひこ)



胚工学実験室JPG:顕微鏡下でDNAを受精卵にマイクロインジェクションしトランスジェニックマウスを作製するところ



受精卵凍結保存JPG:人工授精したマウス受精卵を液体窒素に凍結保存している。



ES細胞培養室JPG:目的遺伝子をターゲティングベクターと相同組換えをしたES細胞よりキメラマウスを作製している。