

日時:2026年4月16日(木)13:00-15:50

場所:大阪大学大学院医学系研究科附属 最先端医療イノベーションセンター
1階マルチメディアホール

発表時間:15:00-15:50(質疑込み)

新たな医学・薬学研究を切り拓く小型魚類解析 ～動物実験の限界を魚で突破！～



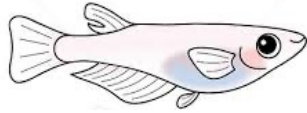
石谷 太(大阪大学 微生物病研究所 生体統御分野 教授)

本日のトピックス

- 1) なぜ小型魚類を研究に使うのか？
- 2) ゼブラフィッシュを使った 希少疾患の研究
- 3) ゼブラフィッシュを使った がん研究
- 4) キリフィッシュを利用した健康寿命制御研究

小型魚類と生命科学の歴史

メダカ



明治時代～

実験動物として使われ始める

1920年ごろ

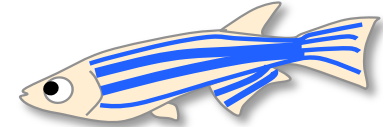
体色の遺伝と性決定様式の研究

会田龍雄 (Genetics 6:554-573, 1921)

2000年代以降

変異体スクリーニング

ゼブラフィッシュ



1970年代～

実験動物として使われ始める

1990年代～

ノーベル賞受賞者であるニュスラインフォル
ハートらが変異体スクリーニングを開始し、動
物発生に関わる遺伝子が多数発見された。

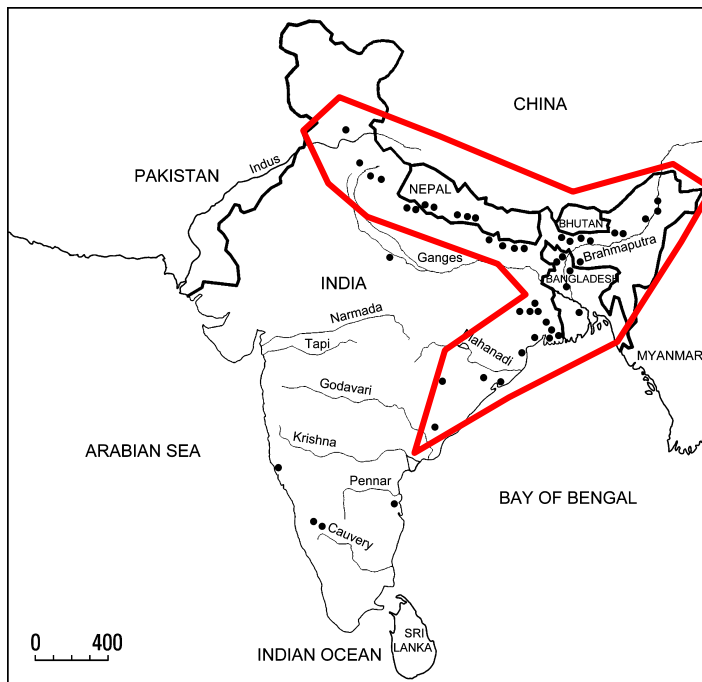
ゼブラフィッシュが発生生物学の主役に！



テクノロジーのやり取りをしながら相互発展

ゼブラフィッシュとは？

インド北東部を含むヒマラヤ周辺原産のコイ科の淡水魚（池の浅瀬や田んぼ付近に棲息）



ゼブラフィッシュとは？

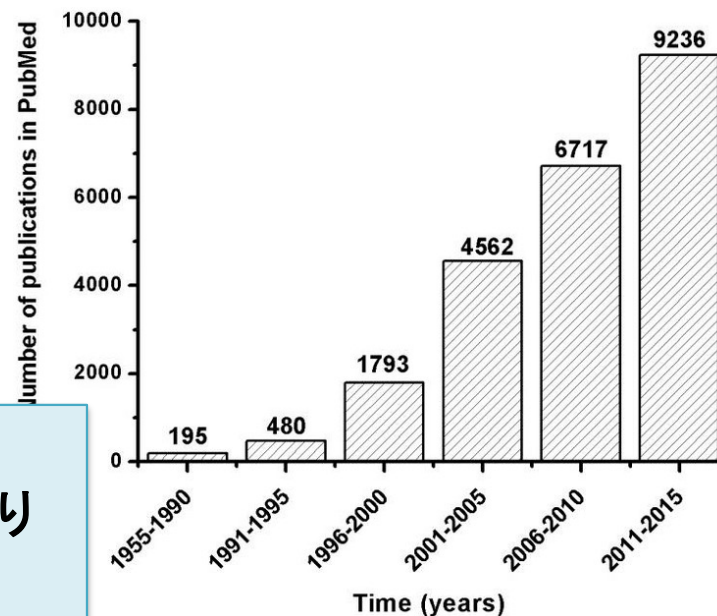
ゼブラ研究室数(石谷調べ)

日本: 50以上

中国: 100以上

USA: 300以上

世界で1200以上



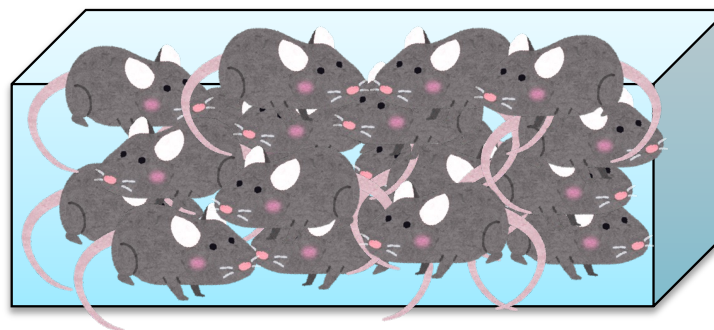
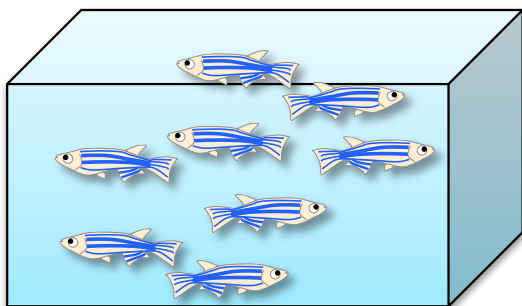
2003年に
NIH(米国医療研究開発の司令塔)により
マウス、ラットに次ぐ
第3の疾患研究モデル動物に指定

ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長



1. 成魚のサイズが4cm程度で小さく、かつ水棲動物なので、多数の個体が飼育できる

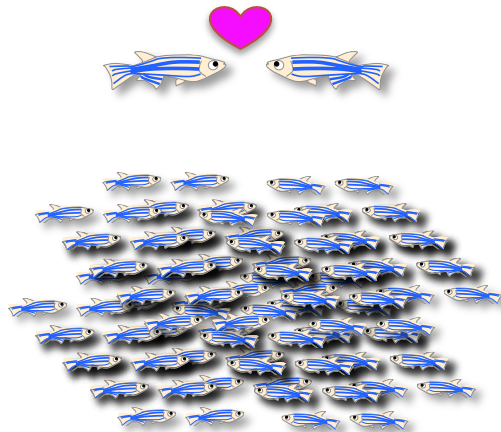


ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長



- embryoが大量(1ペアから数十～数百個)にとれるので、個体数を稼ぎやすい(信頼のおけるデータがとれる)

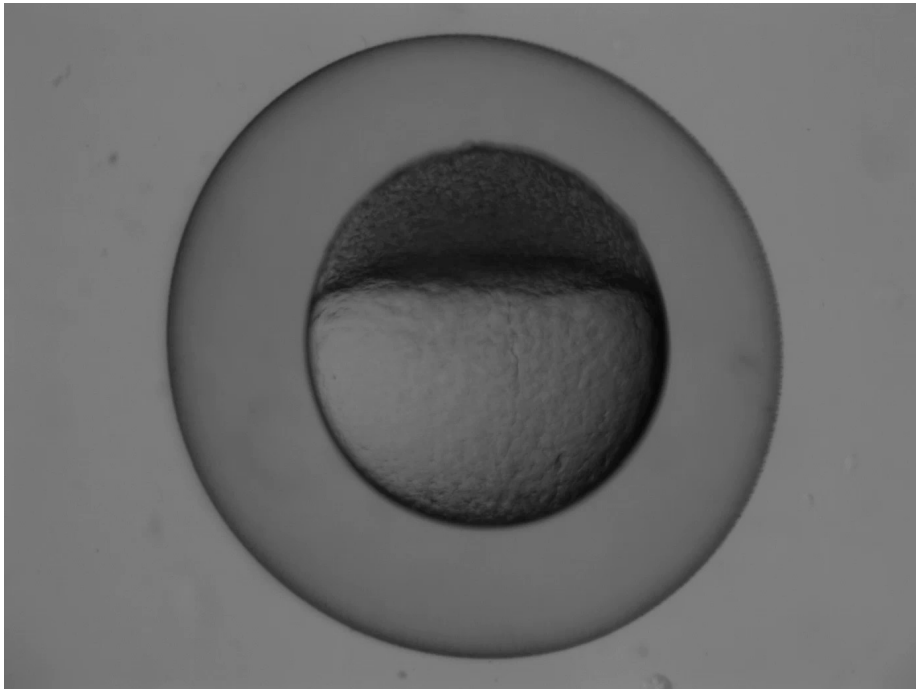


ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長

3. 発生が早い

(受精後たった1日で脳や血管など大まかな形が完成。形態形成の研究を短時間でできる)



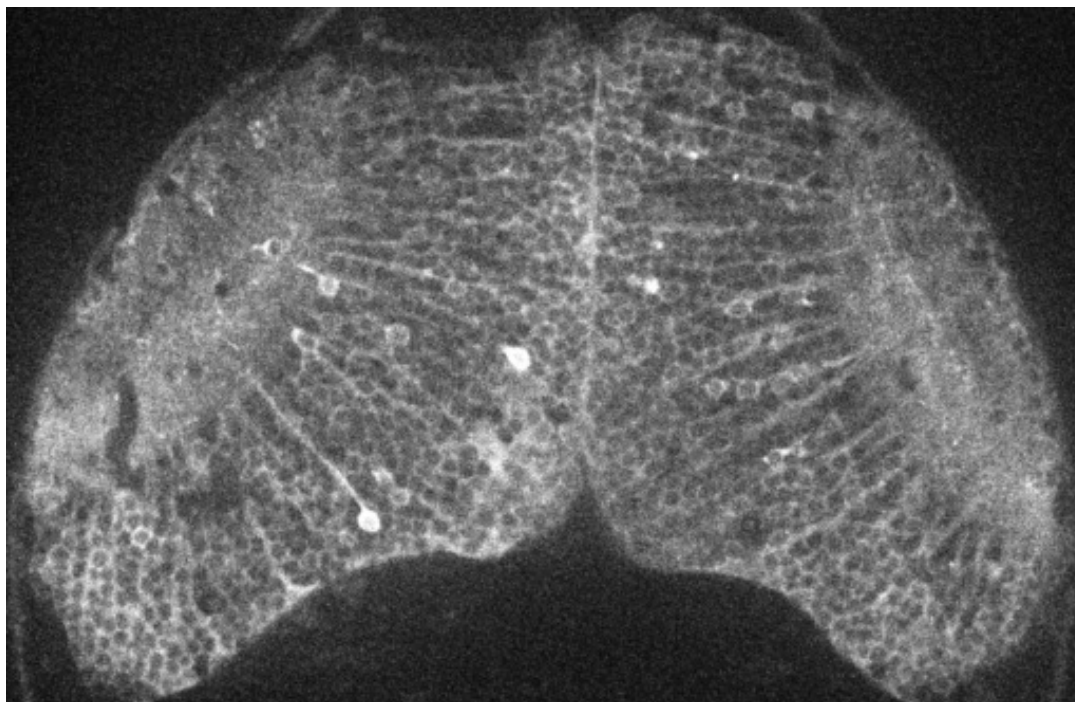
Shimizu et al.,
Dev Biol 2012

ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長



4. 体外受精で、稚魚は透明である(イメージング解析がやりやすい)



脳における神経の発火
(遺伝研 川上先生ら)

Muto et al.,
Curr Biol 2013

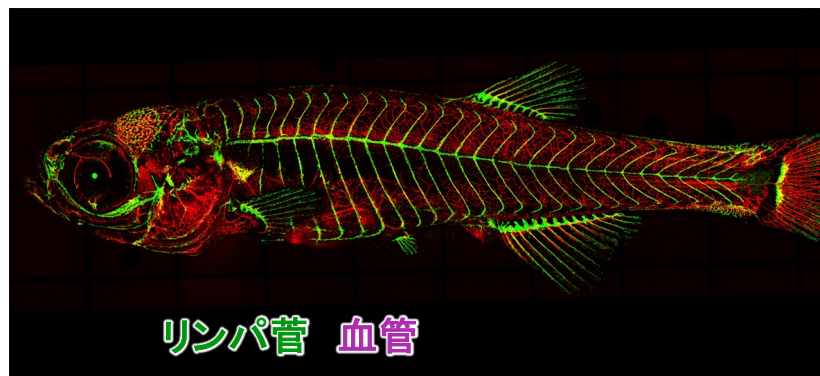
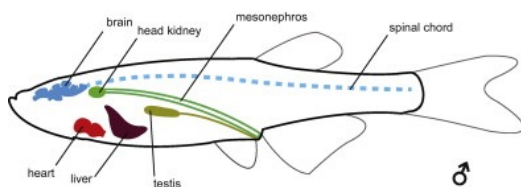
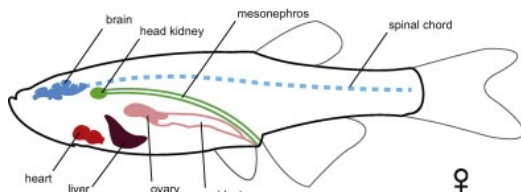
イメージングは、
マウスではお金と時間をか
けても困難
ゼブラフィッシュを使うからこ
そできる技術

ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長



5. ヒトと類似した臓器、細胞、遺伝子をもつ(ヒト疾患のモデルとして使用可能)

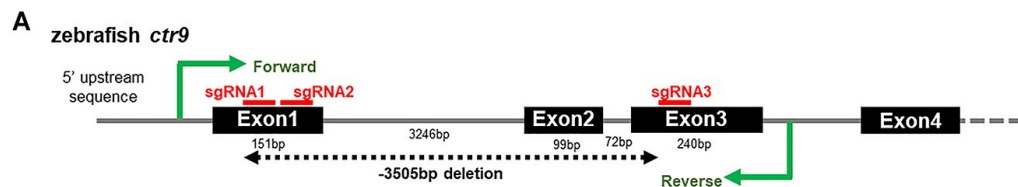
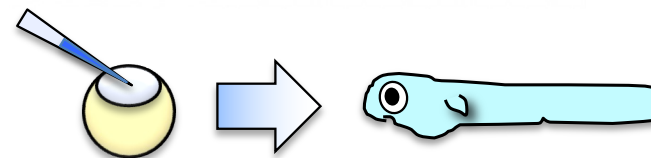


[J Steroid Biochem Mol Biol.](#) 2013 Sep;137:165-73.

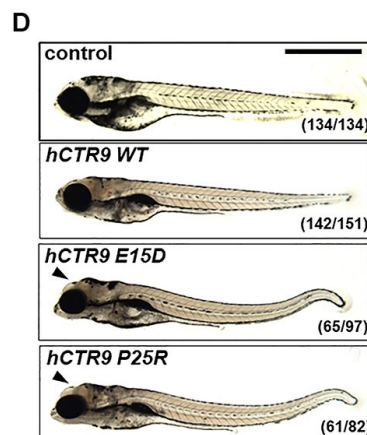
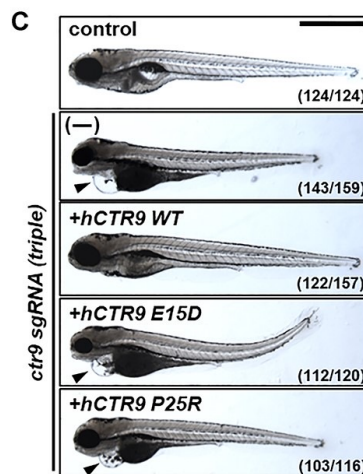
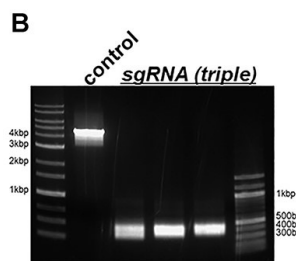
ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長

6. 遺伝子組み換えが容易(ゲノム編集可能)



CRISPR/Cas9(ゲノム編集)



従来のゼブラフィッシュでのゲノム編集個体の作製には掛け合わせが必要のため1年程度の長期間かかったが「F0で解析できる迅速ゲノム編集技術」を開発済で、短期間でKOを作製できる

Suzuki et al., *Hum Mol Genet*, 2022

ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長

メダカもほぼ同じ特長を持つ



1. 成魚のサイズが4cm程度で小さく、かつ水棲動物なので、多数の個体が飼育できる
2. embryoが大量にとれるので、個体数を稼ぎやすい（信頼のおけるデータがとれる）
3. 初期発生が早い
4. 体外受精で、稚魚は透明である（イメージング解析がやりやすい）
5. ヒトと類似した臓器、細胞、遺伝子をもつ（ヒト疾患のモデルとして使用可能）
6. 遺伝子組み換えが容易（ゲノム編集可能）
7. 小型水棲動物なので、化合物（薬）の評価が容易、かつ安価にできる（注射なしでOK）

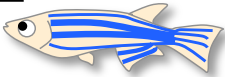

ゼブラフィッシュとは？

サイエンスにおけるゼブラフィッシュの特長

メダカもほぼ同じ特長を持つ



1. 成魚のサイズが4cm程度で小さく、かつ水棲動物なので、多数の個体が飼育できる
2. embryoが大量(1ペアから数十～数百個)にとれるので、個体数を稼ぎやすい(信頼のおけるデータがとれる)

	ゲノムサイズ	近交系	胚発生速度	胚の操作性	適した分野
ゼブラフィッシュ 	1.5 Gb	作製困難	速い	卵殻が薄く透明で操作性良い	細胞生物学 発生生物学
メダカ 	0.8 Gb	確立済み	遅い	透明度低く操作性劣る	ゲノム研究 遺伝学

小型魚類と生命科学の歴史

メダカ 

明治時代～

実験動物として使われ始める

1920年ごろ

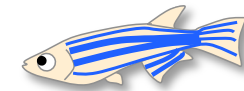
体色の遺伝と性決定様式の研究

会田龍雄 (Genetics 6:554-573, 1921)

2000年代以降

変異体スクリーニング

ゼブラフィッシュ



1970年代～

実験動物として使われ始める

1990年代～

変異体スクリーニング

テクノロジーのやり取りをしながら相互発展

細胞生物学、神経科学、疾患生物学、創薬など広範な生命科学でモデルとして活躍！！

最近～ テクノロジーの進化により、モデル生物の考え方が変わってきた

- NGS技術の進歩によりゲノム解読が容易になった
- ゲノム編集により遺伝子改変が容易になった

地球上のどんな生物も研究対象にすることが理屈の上で可能に！

小型魚類と生命科学の歴史

メダカ 

明治時代～

実験動物として使われ始める

1920年ごろ

体色の遺伝と性決定様式の研究

会田龍雄 (Genetics 6:554-573, 1921)

2000年代以降

変異体スクリーニング

ゼブラフィッシュ 

1970年代～

実験動物として使われ始める


1990年代～

変異体スクリーニング

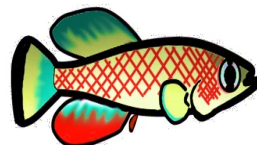
テクノロジーのやり取りをしながら相互発展

細胞生物学、神経科学、疾患生物学、創薬など広範な生命科学でモデルとして活躍！！

6万種の脊椎動物、
その半数の3万種が魚類。
魚は様々な環境に適応。



特殊な性質を持った新たな小型魚類モデルの登場



ターコイズキリフィッシュ

飼育可能な脊椎動物の中で最も短い寿命を持つ、寿命・老化制御の新たなモデル



ダニオレラ

成体になっても透明な魚
臓器の再生・老化の研究に◎

小型魚類と生命科学の歴史

メダカ 

明治時代～

実験動物として使われ始める

1920年ごろ

体色の遺伝と性決定様式の研究

会田龍雄 (Genetics 6:554-573, 1921)

2000年代以降

変異体スクリーニング

テクノロジーのやり取りをしながら相互発展

細胞生物学、神経科学、疾患生物学、創薬など広範な生命科学でモデルとして活躍！！

新たな小型魚類
モデルの登場



近年のもう一つの逃れられない流れ

動物愛護の観点から、医薬品・化粧品開発における哺乳類モデル(マウスなど)の使用制限がより厳しく。。

倫理面の問題をクリアする

ヒトモデルとして

小型魚類が改めて注目！！！！

ゼブラフィッシュ 

1970年代～

実験動物として使われ始める

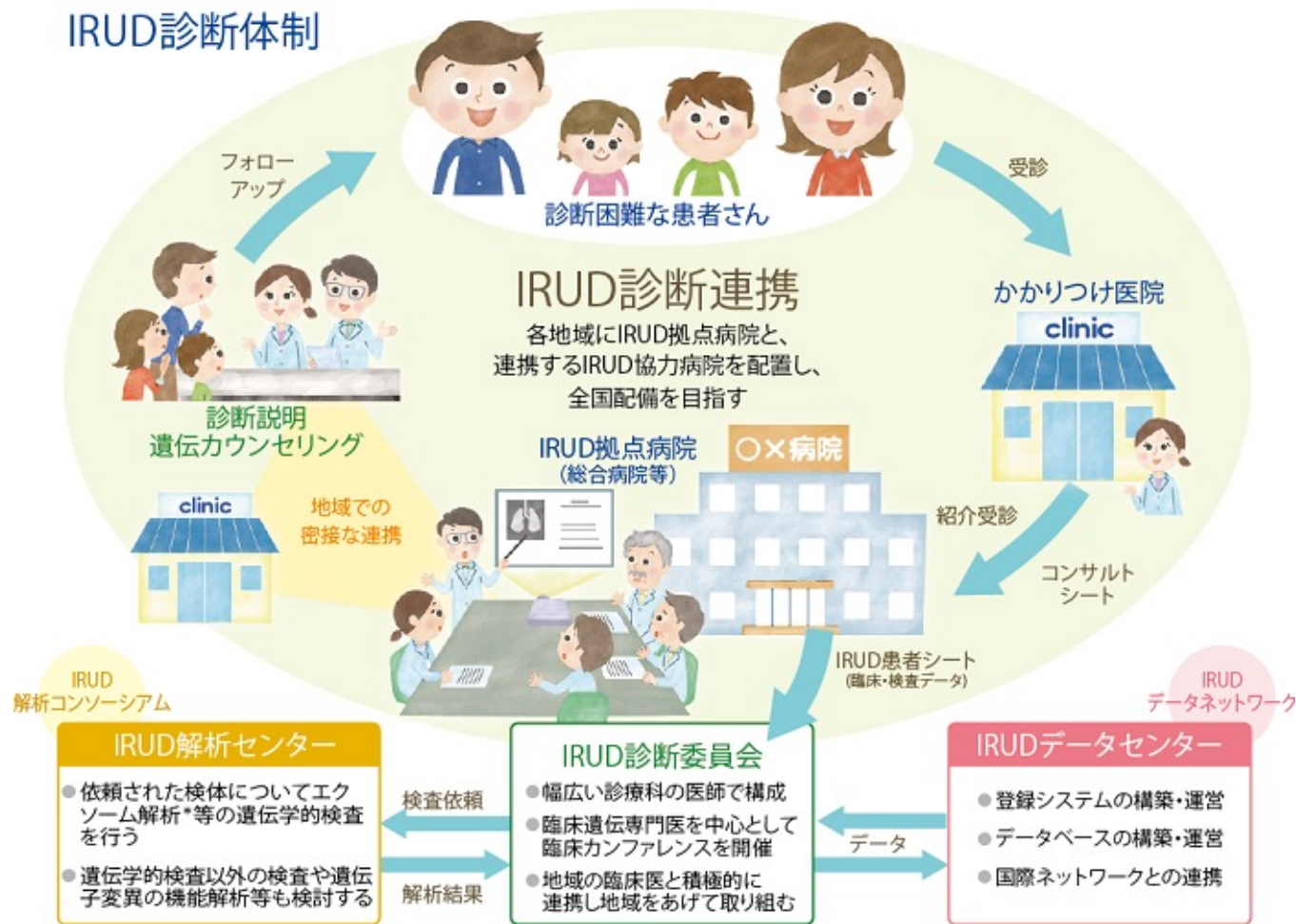
1990年代～

変異体スクリーニング

10年後もマウス使えるのかな？

ゼブラフィッシュを使った希少未診断疾患の研究

IRUD診断体制

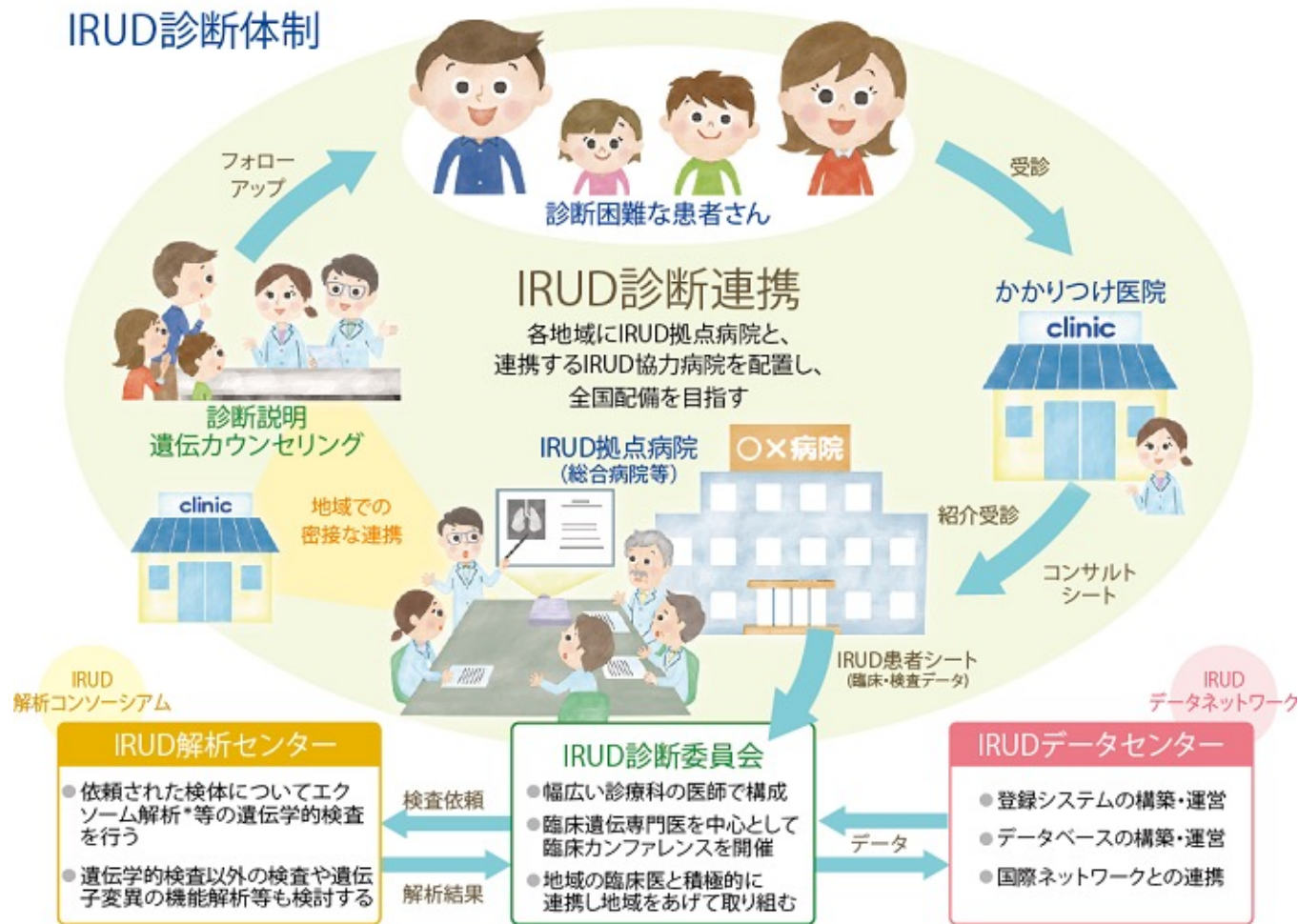


希少未診断疾患：
症例数が少なすぎて
診断が付かない原因不明の病気

国が主導して、似た症状を持つ
患者さんの情報を集めている

ゼブラフィッシュを使った希少未診断疾患の研究

IRUD診断体制



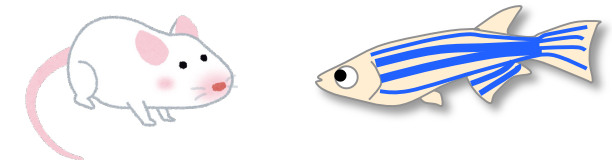
希少未診断疾患：
症例数が少なすぎて
診断が付かない原因不明の病気

国が主導して、似た症状を持つ
患者さんの情報を集めている

集めた情報から病気の原因となる
遺伝子変異の候補を見つける

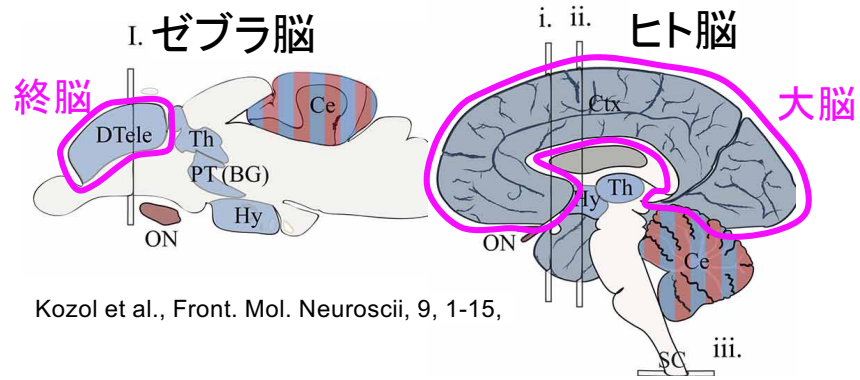


実験動物を用いた検証

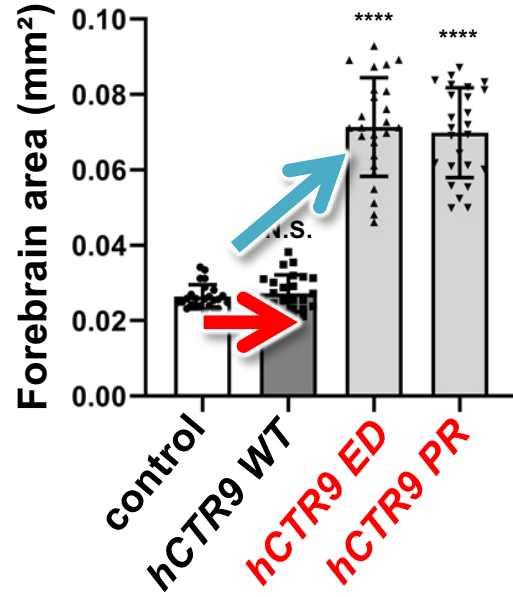


多大な時間、
多大な研究費

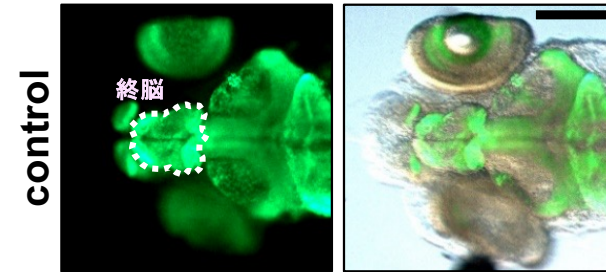
短時間で
低コスト



Kozol et al., Front. Mol. Neurosci, 9, 1-15,



神経細胞を可視化



患者さん由来の変異型CTR9遺伝子を導入したゼブラフィッシュでは終脳(ヒト大脳の相同器官)のサイズが大きくなる

CTR9遺伝子の変異が大頭症、運動機能異常の原因であることを
を検証できた (Hum Mol Genet, 2022)

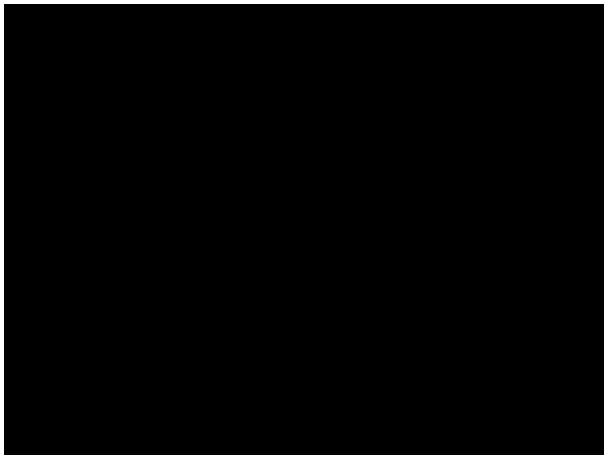
Control (5dpf)



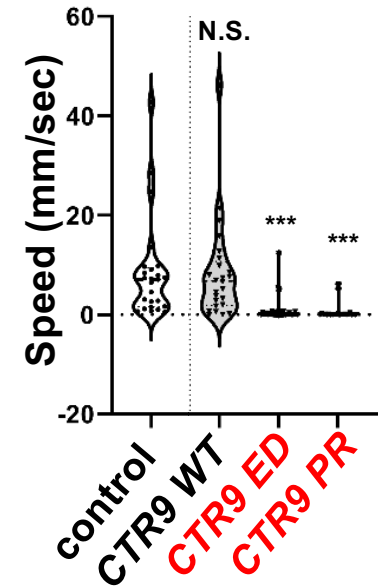
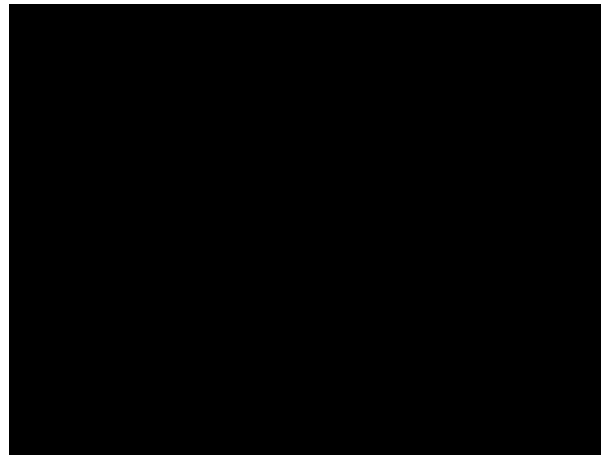
hCTR9 WT



hCTR9 ED



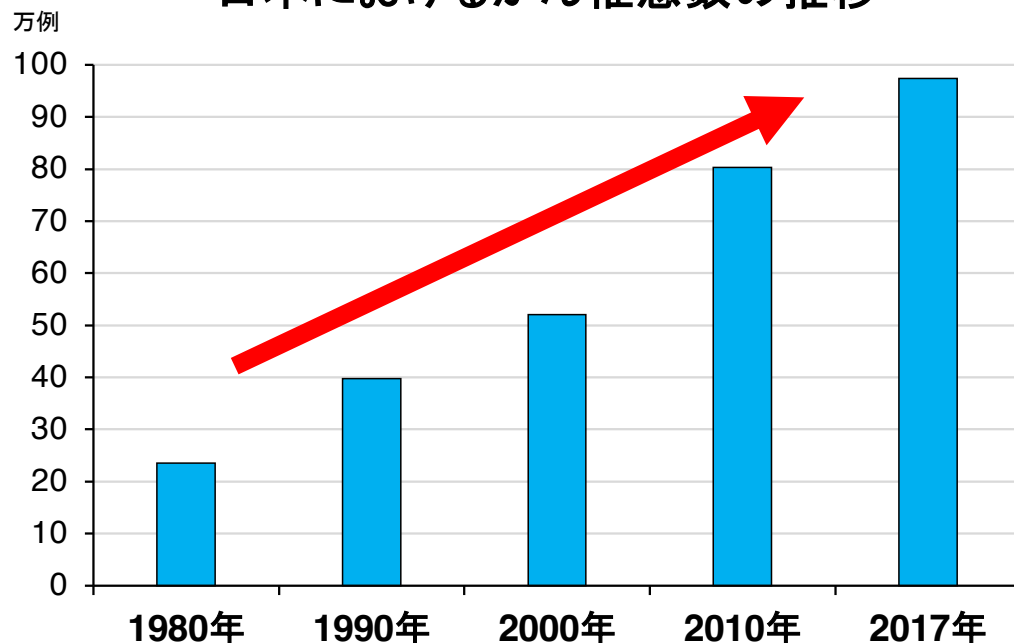
hCTR9 PR



患者で見られる
姿勢の維持や
運動機能発達の遅
れと類似

研究の背景

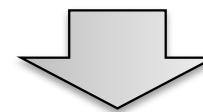
日本におけるがん罹患数の推移



出典:国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)より作製

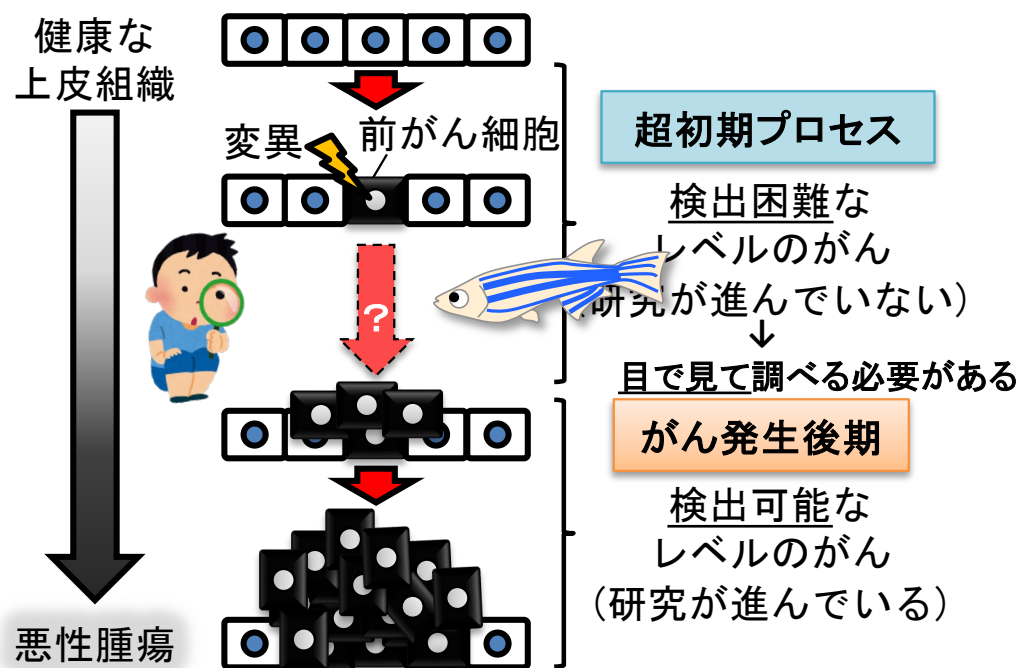
がん罹患者数の増加に伴う社会問題

- ・医療費の増大
- ・QOL (Quality of Life)の低下
- etc...



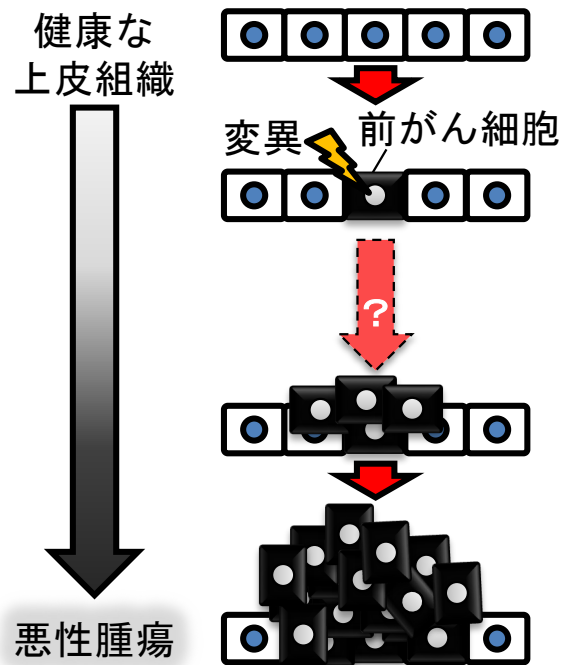
問題解決には
がん発症後の治療だけでなく、
がんを**予防するアプローチ**が重要

がん予防を実現するためには、 がん発生超初期プロセスを解明する必要がある



前がん細胞から初期の腫瘍が生じるメカニズムは不明

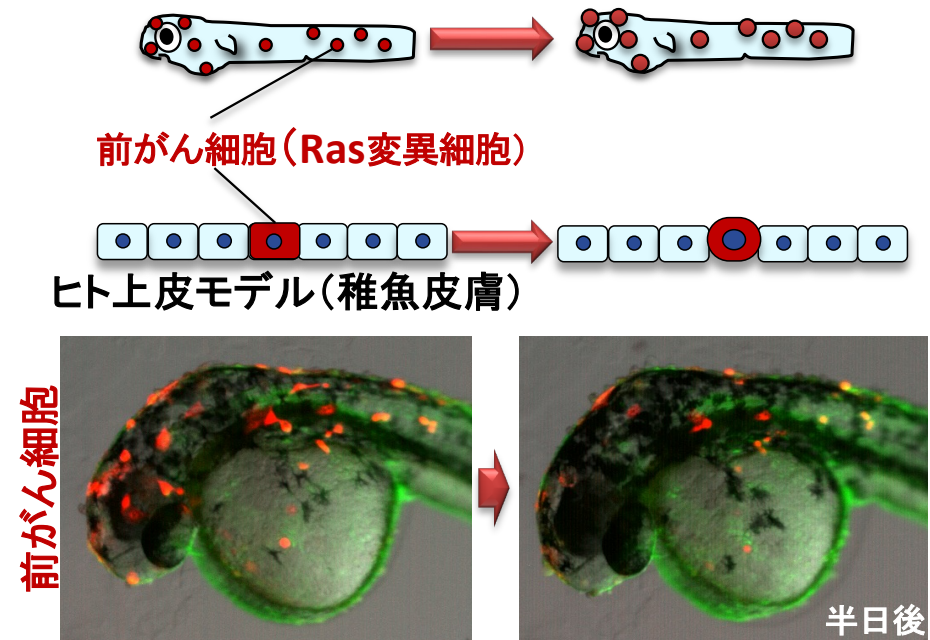
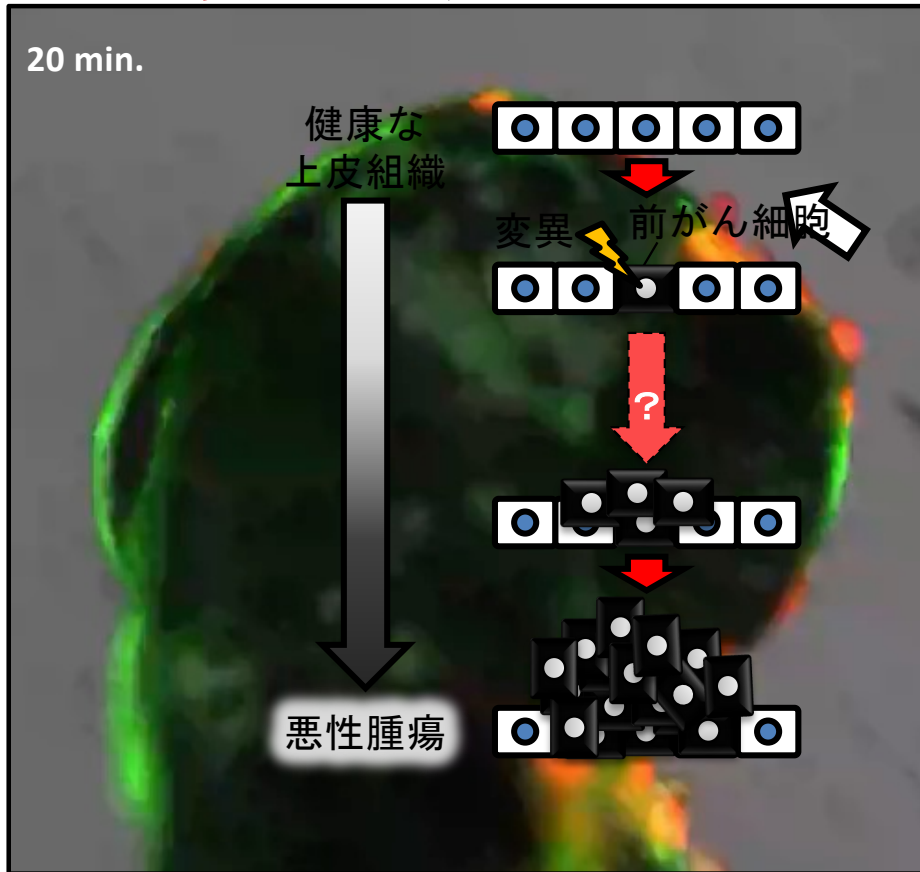
我々の工夫) ゼブラフィッシュ稚魚皮膚をヒト上皮のモデルとして がん発生超初期プロセスを観察



Akieda et al. *Nature Commun* 2019
Haraoka et al. *Nature Commun* 2022

前がん細胞は上皮から排除される

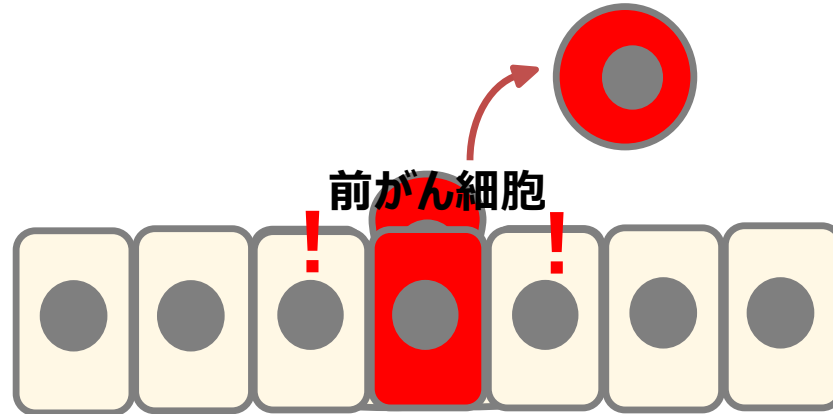
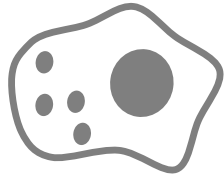
Ras変異細胞の動態



Akieda et al. *Nature Commun* 2019
Haraoka et al. *Nature Commun* 2022

免疫細胞よりも速やかに働く、新たな「がん抑制機構」

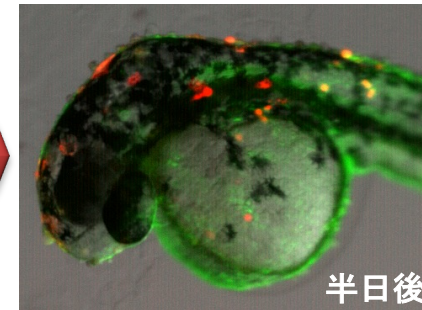
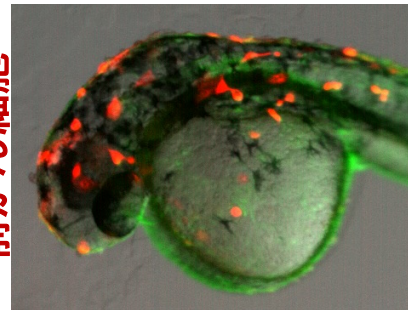
免疫細胞が対応
(時間がかかる)



隣の細胞が対応
(すぐ対応)

前がん細胞の増殖を止めて (細胞老化させて) 押し出す

前がん細胞



半日後

哺乳類培養細胞でも類似の現象が起こる
by 京大 藤田恭之教授ら
Nat Cell Biol 2009, 2021
→ おそらく人でも起こる現象

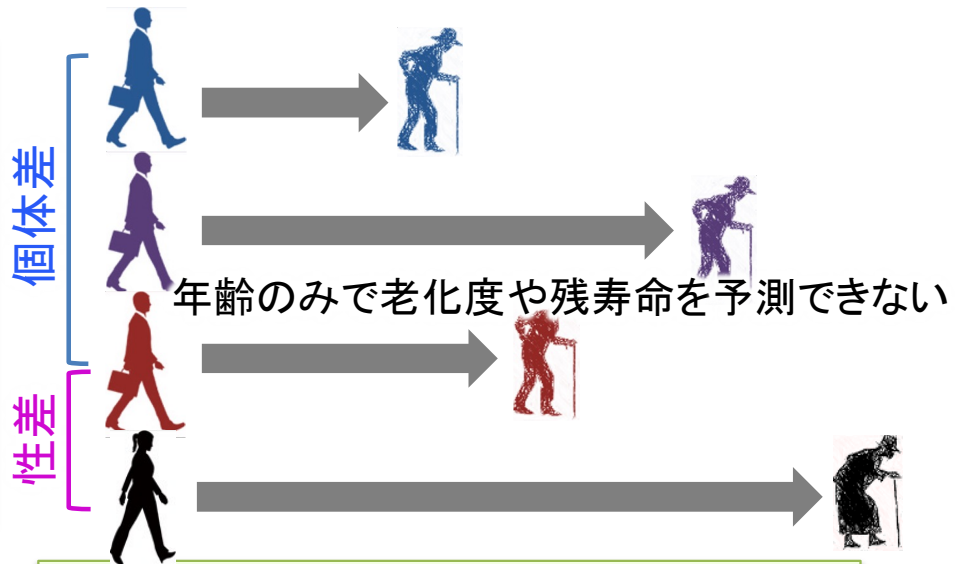
Akieda et al. *Nature Commun* 2019
Haraoka et al. *Nature Commun* 2022

研究の背景①

健康寿命制御とその個体差・性差の分子基盤は未解明



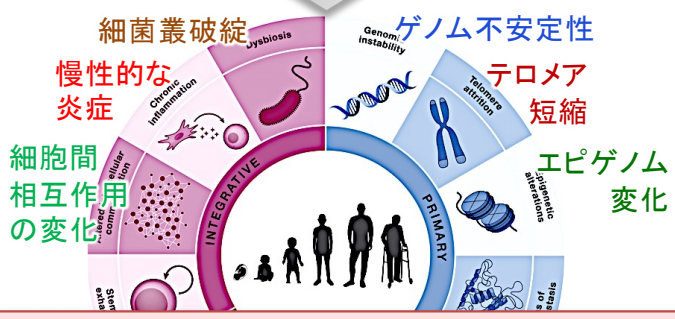
先天的・後天的要因



個体差・性差を規定する分子基盤

大きなギャップ!

老化研究の溝



代表的な老化要因

(多くが仮説のまま)

様々な老化仮説

(老化を抑制する遺伝子多型・代謝物・腸内細菌の候補)

UKバイオバンク
東北メディカルメガバンク
百寿者・超百寿者情報

健康寿命の異なるヒト個体間のオミクスデータ比較

老化仮説を効率的に検証・解析するプラットフォームが未確立...

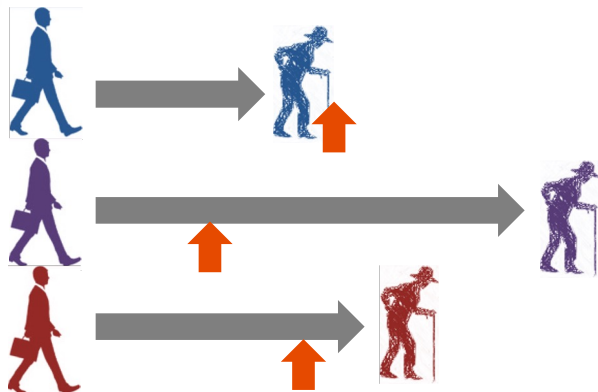
「動物の寿命長」と「ヒトデータの不足」がボトルネック

エビデンス弱いものが多い

データに基づいた
老化仮説



UKバイオバンク
東北メディカルメガバンク
百寿者・超百寿者情報



検査時や手術時などでとったスナップ
ショットのデータ(時系列情報が不足!)



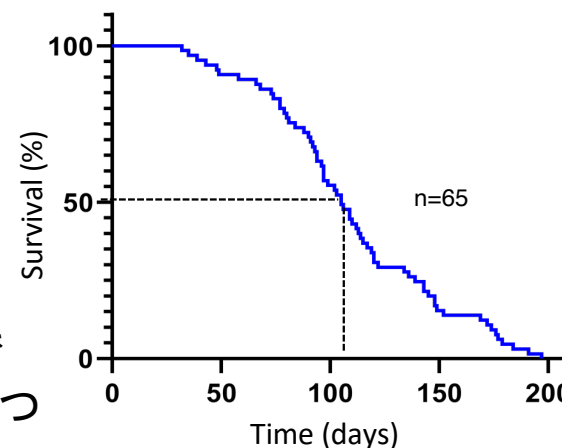
6倍加速

ターコイズ
キリフィッシュ

飼育可能な脊椎動物の中で
最短の寿命(半年程度)をもつ

老化を待つために
3年以上の時間が必要

仮説を検証し、
メカニズムを解明するため
には動物実験が必要



Abe et al., *Sci Adv* 2024

短期間で時系列情報を取得できる!

キリフィッシュはヒト健康寿命制御機構の理解を加速する

ヒトと類似した老化表現型



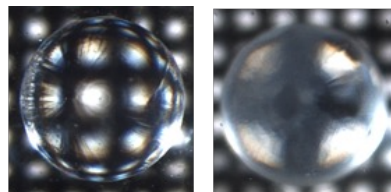
↓ 2、3ヶ月



痩せて色素が減少

レンズの白濁

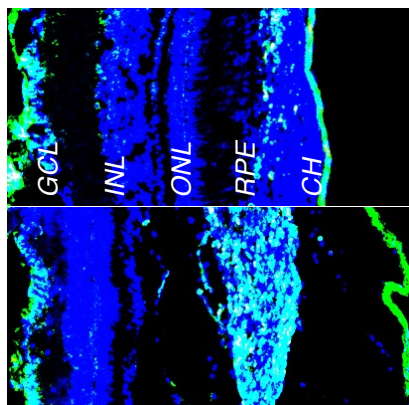
若齢 老齢



網膜変性

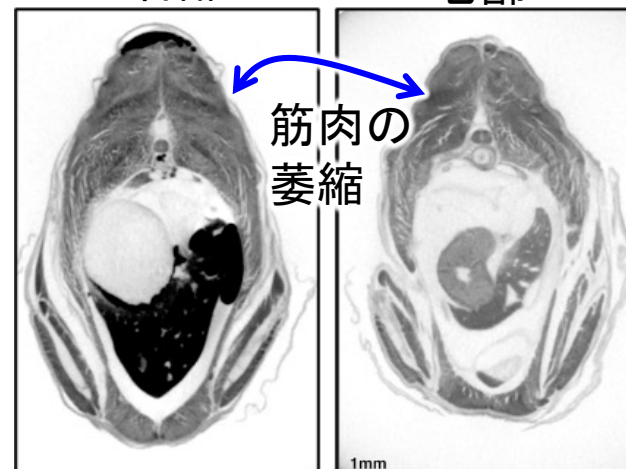
若齢

老齢

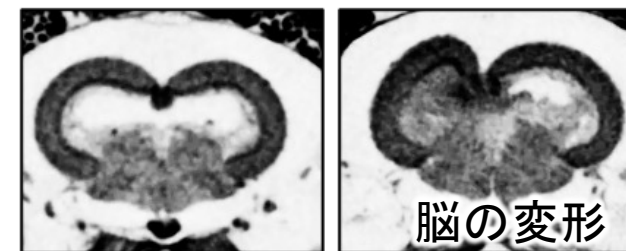


若齢

老齢



マイクロCT



脳の変形

ヒトで数十年かけて起こる老化現象を2、3ヶ月で観察可能！

研究の背景④

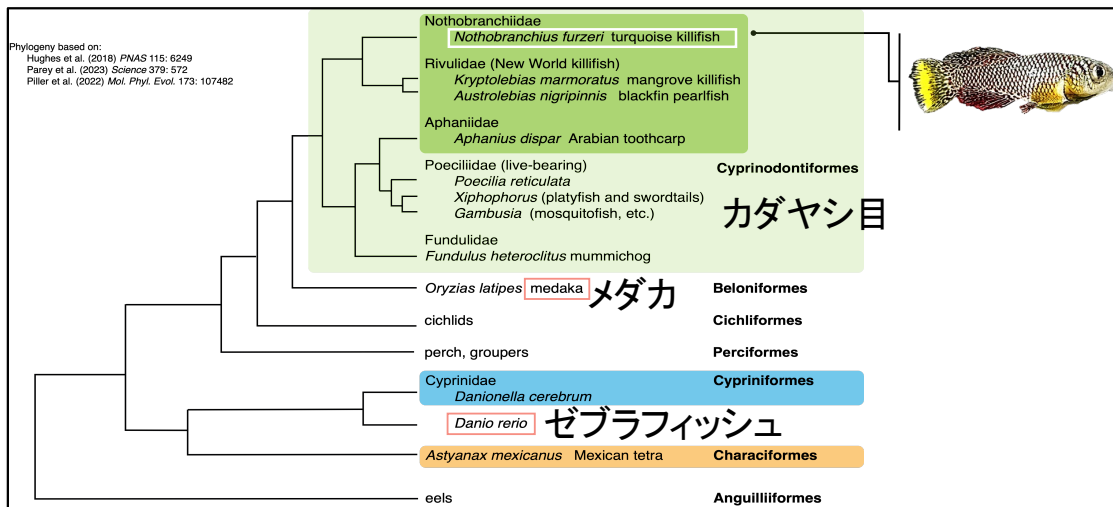
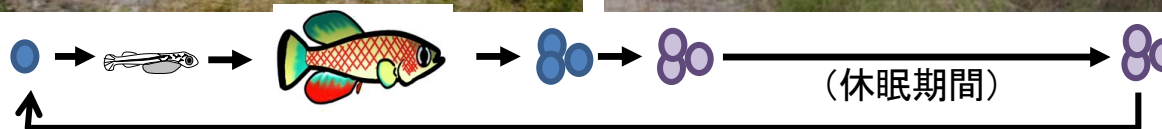
キリフィッシュは半乾燥地帯で生き抜くために短命化した



雨季



乾季

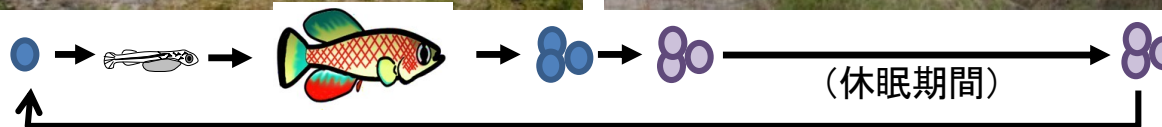


研究の背景④

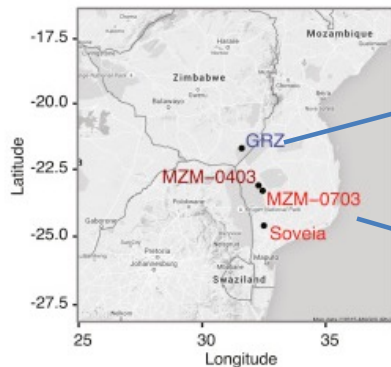
キリフィッシュは半乾燥地帯で生き抜くために短命化した

雨季

乾季



雨季の長さの
違う地域の魚は
寿命の長さも
異なる

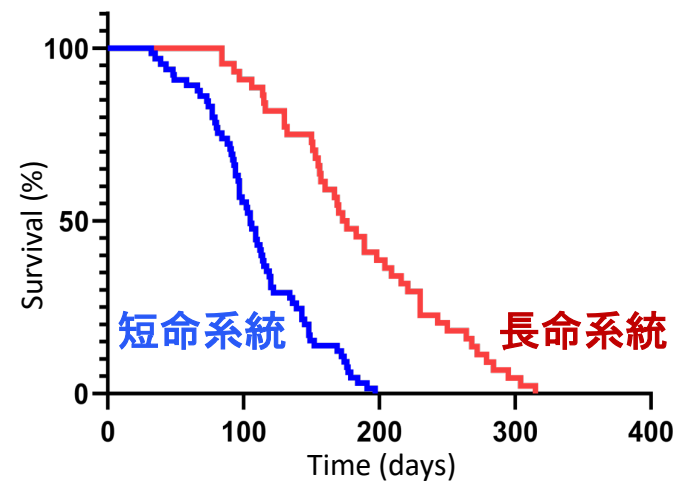


短命系統:

雨季が3ヶ月程度
平均寿命も3~4ヶ月程度

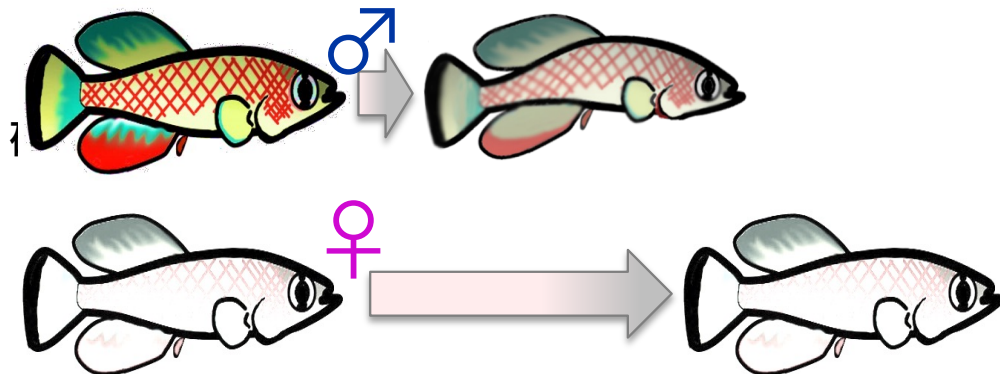
長命系統:

雨季が6ヶ月程度
平均寿命も6~8ヶ月程度

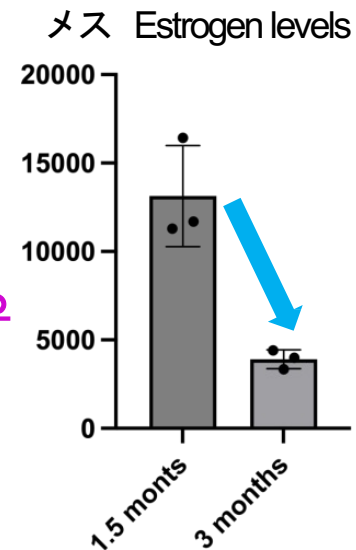
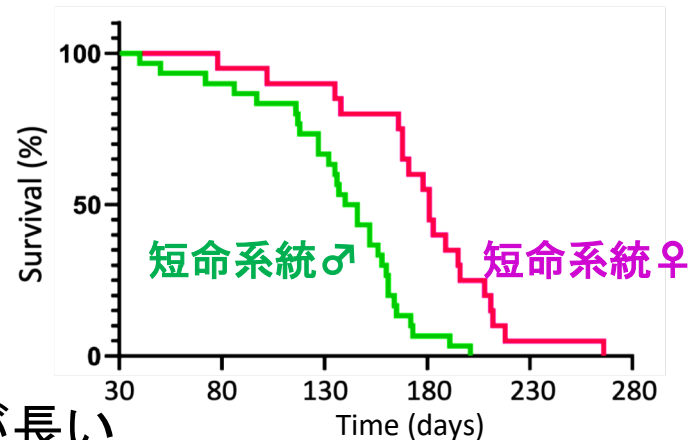


研究の背景⑤

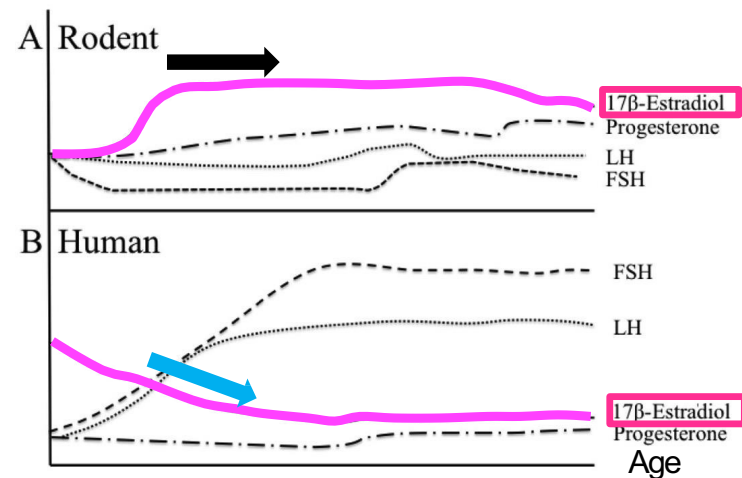
キリフィッシュは老化の性差・個体差の分子基盤理解を加速する



・キリフィッシュは、ヒト同様、メスのほうが寿命が長い



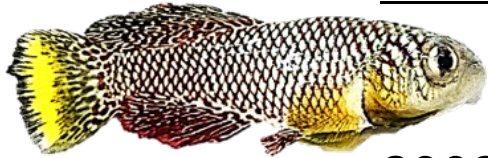
- ・ マウスは寿命に性差がない
(Austad and Fischer 2016)
- ・ 女性ホルモンの減少が見えない



(Koebelea and Bimonte-Nelson, *Maturitas*, 87:5-17, Modified)

研究の背景⑤

キリフィッシュは老化の性差・個体差の分子基盤理解を加速する



1968年 ジンバブエGona Re Zhou 国立公園でGRZ系統が採取
(50年以上交配された近交系)

2003年 イタリアのCellerino博士が新たな老化研究モデルとして提案

2015年 Stanford大学のBrunet博士らがドラフトゲノムを解読 (Cell 2015)

遺伝子改変ができず、研究が停滞....

2022年 石谷研でゲノム編集を利用した高速遺伝子改変法を開発
(現在、世界最速最高効率、ゼブラよりも圧倒的に効率いい)

2024年 石谷研でレポーター等を用いた老化表現型解析系を開発

scientific reports

OPEN  Rapid reverse genetics systems for *Nothobranchius furzeri*, a suitable model organism to study vertebrate aging

npj | aging

Published in partnership with the Japanese Society of Anti-Aging Medicine

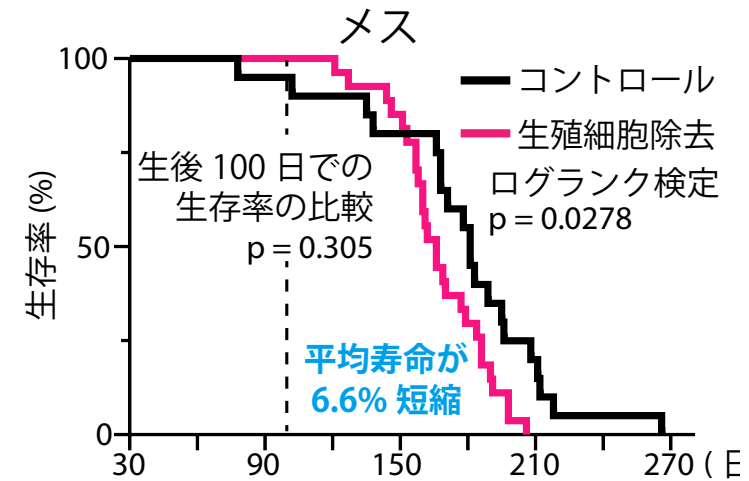
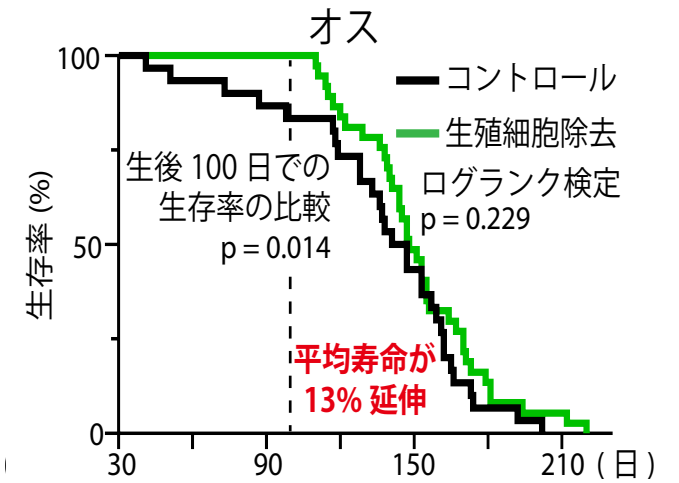
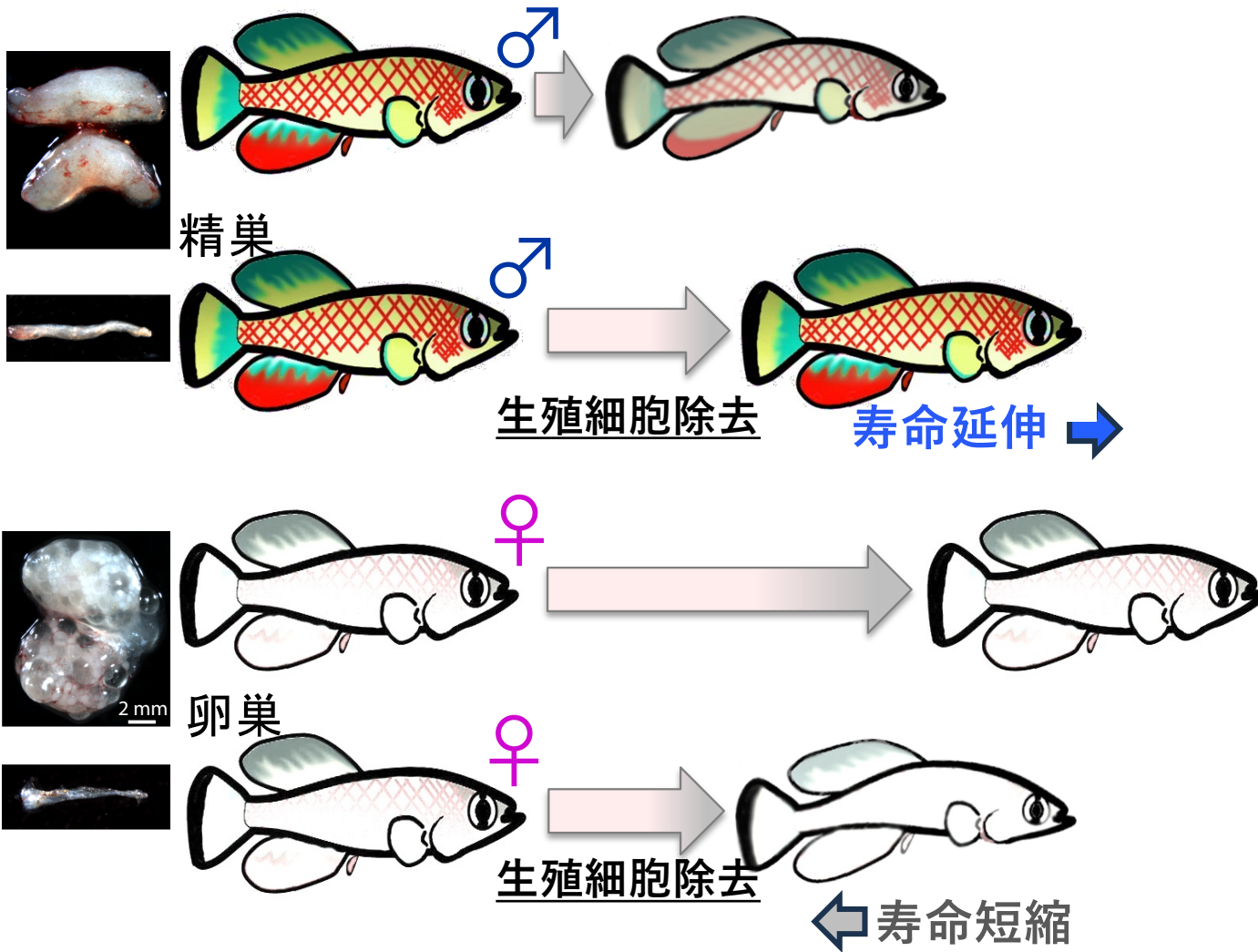
Article



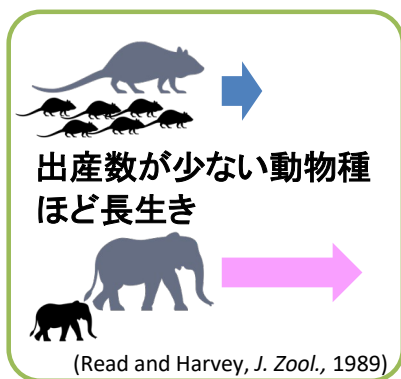
<https://doi.org/10.1038/s41514-024-00149-1>

Dynamics of Wnt/ β -catenin reporter activity throughout whole life in a naturally short-lived vertebrate

生殖細胞からのシグナルが寿命・健康寿命の性差を生み出す

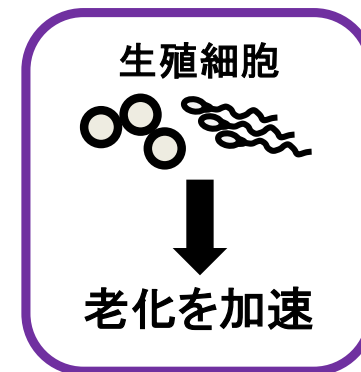


生殖と寿命のトレードオフ仮説

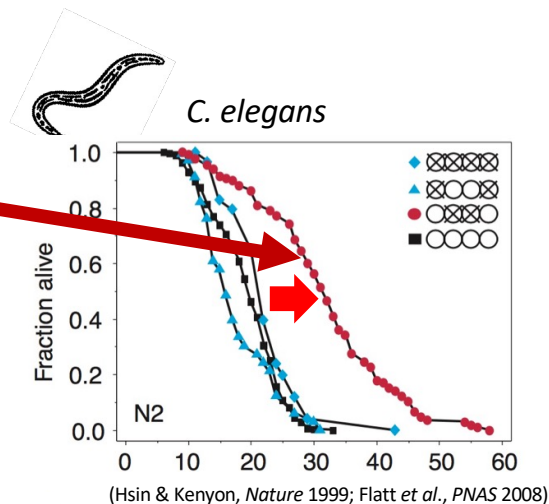
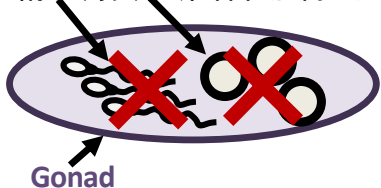


韓国の宦官の寿命は長かった
(彼らの出自の一族より20-40%長い)

Min et al., *Curr Biol* 2012



生殖細胞除去
精子、卵、生殖幹細胞除去



時間がかかる

脊椎動物においては実験的検証はなく、生殖細胞が老化を制御する原理も不明

生殖細胞除去キリフィッシュオスでは健康寿命が延伸！

オス

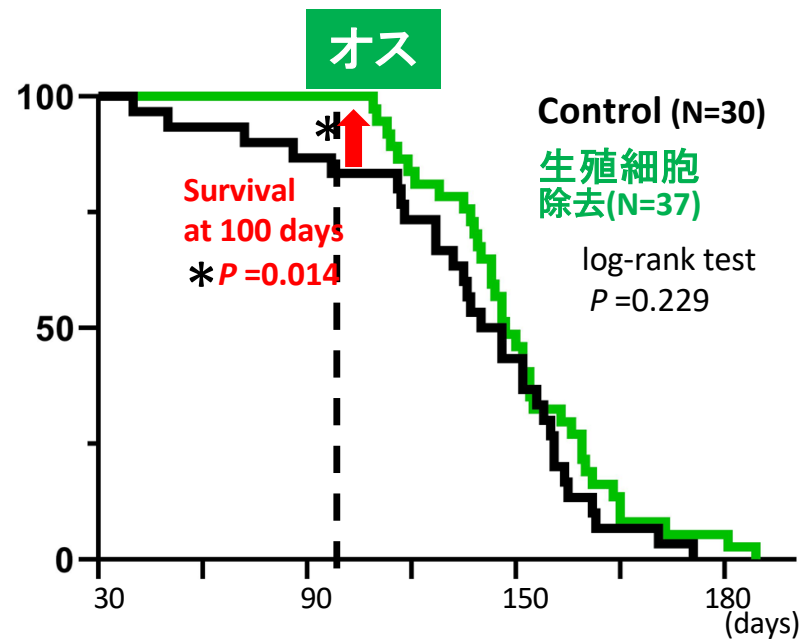


精巣

dnd1 (生殖細胞維持に必須な遺伝子) をノックダウンして生殖細胞除去



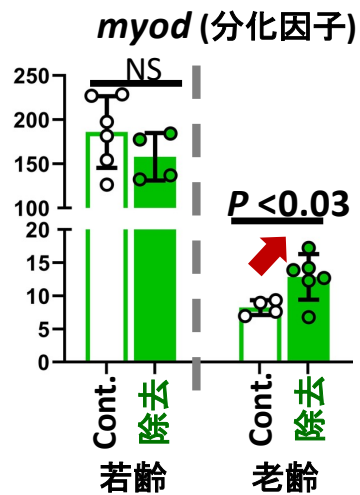
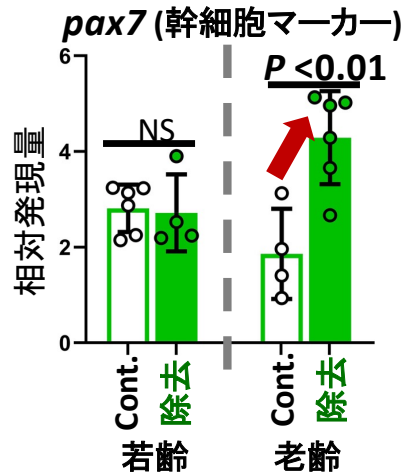
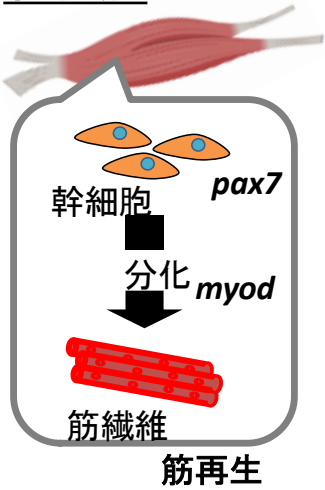
精子がない



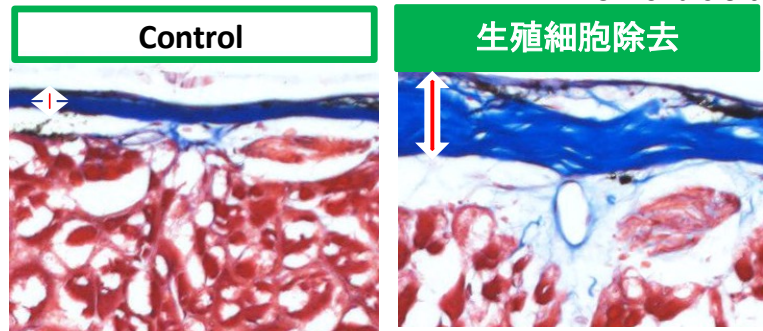
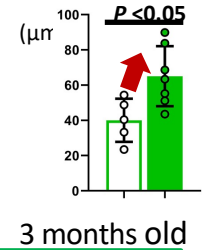
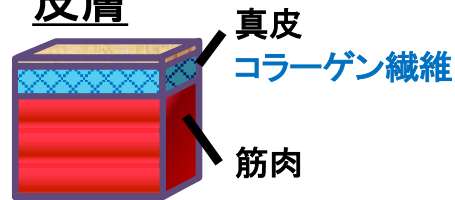
生殖細胞除去オスでは健康状態が改善



骨格筋

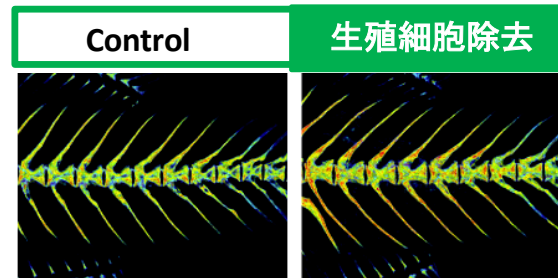


皮膚

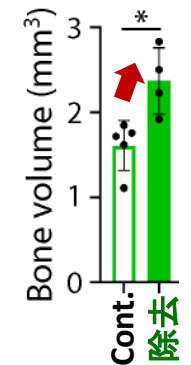


コラーゲン層が厚くなる

骨



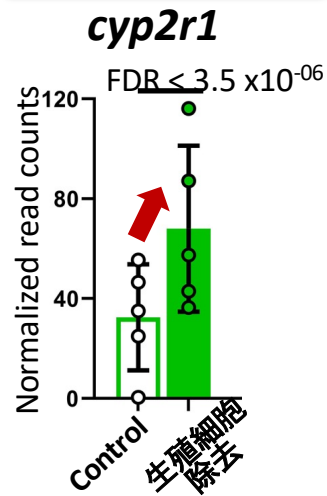
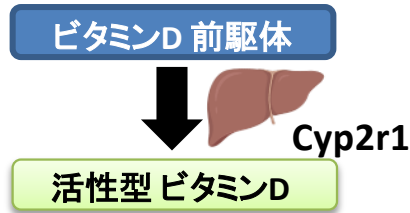
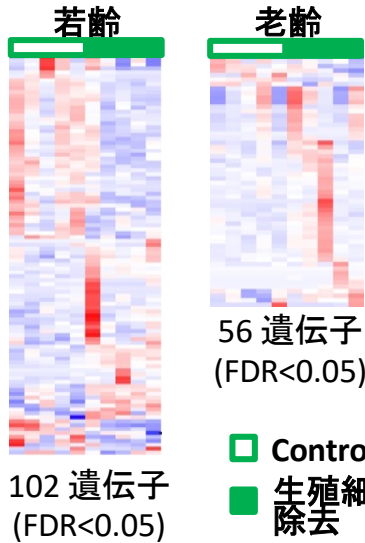
老齢でも骨量が多い



生殖細胞除去オスでは肝臓でビタミンD合成が増加し、 筋肉や皮膚でビタミンDシグナルが活性化

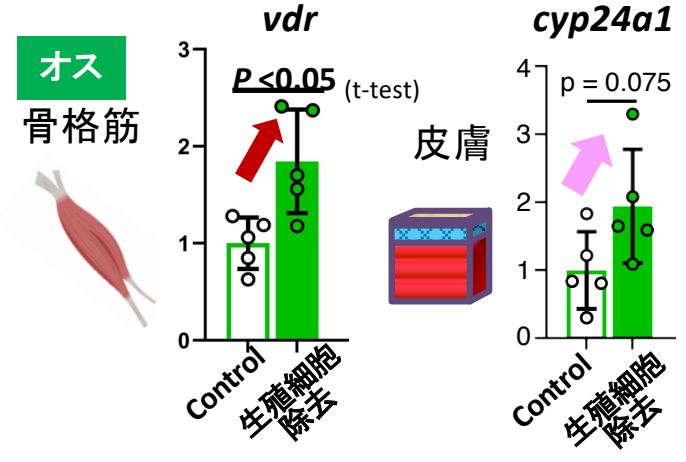
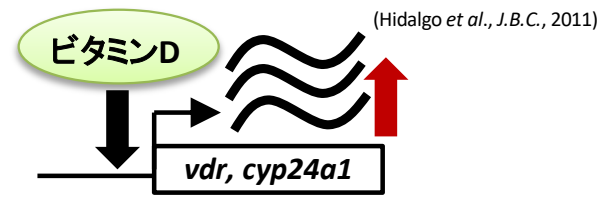
オス

栄養代謝制御の中樞
肝臓RNA-seq



ビタミンD合成経路活性化

vdr: ビタミンDシグナルのターゲット因子

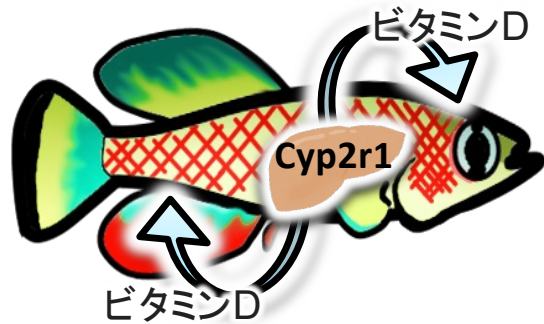
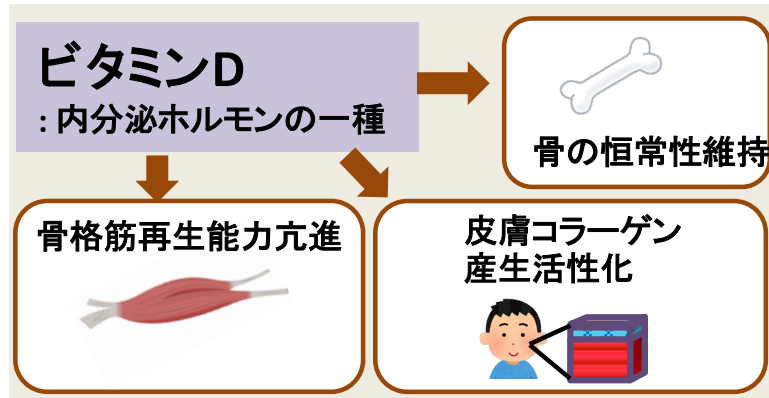


標的遺伝子が筋肉・皮膚で活性化

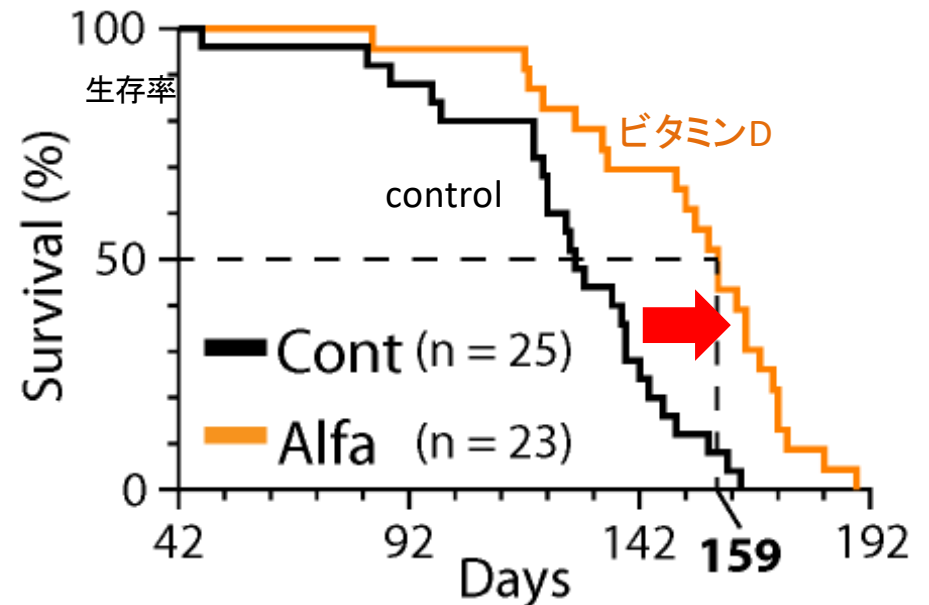
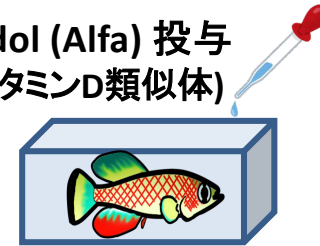
肝臓で合成されたビタミンDが全身の老化を抑制する可能性

Abe et al., Science Advances 2024

ビタミンDはアンチエイジングホルモンとして働く



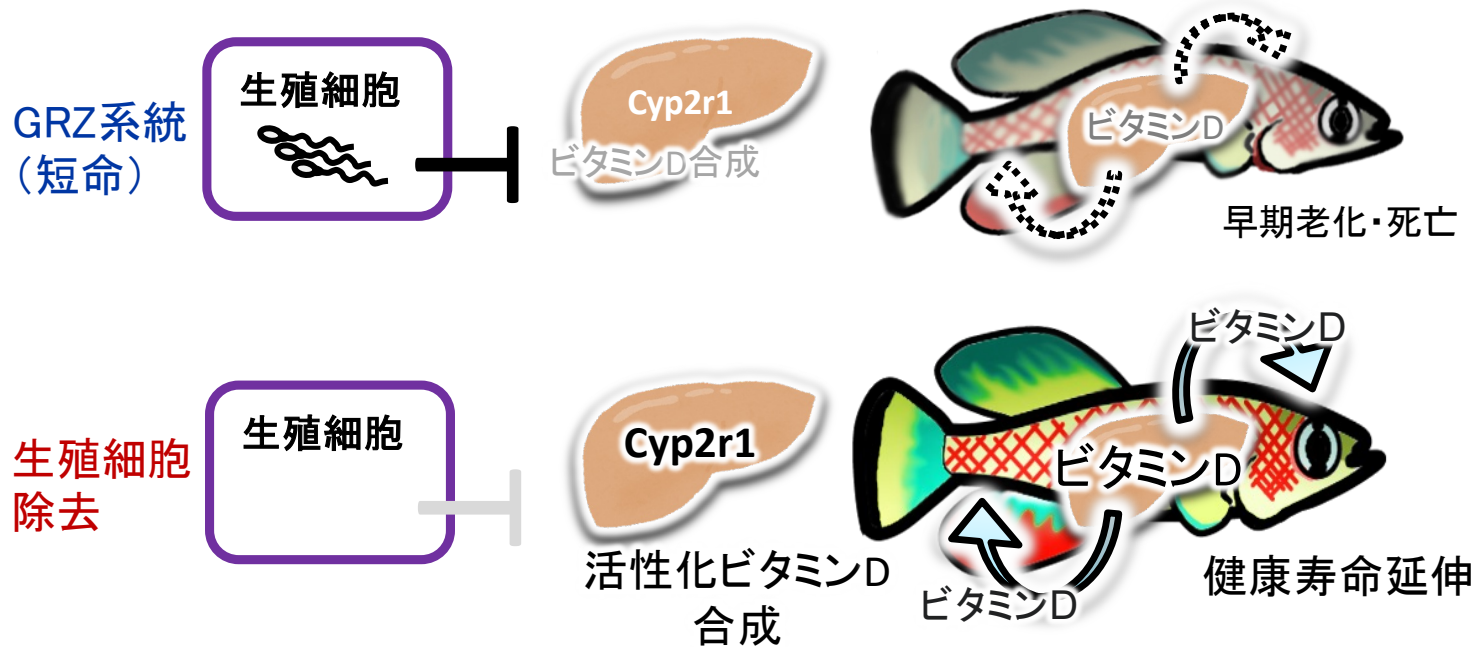
Alfacalcidol (Alfa) 投与
(活性型ビタミンD類似体)



肝臓で合成されたビタミンDが全身の老化を抑制する可能性

Abe et al., *Science Advances* 2024

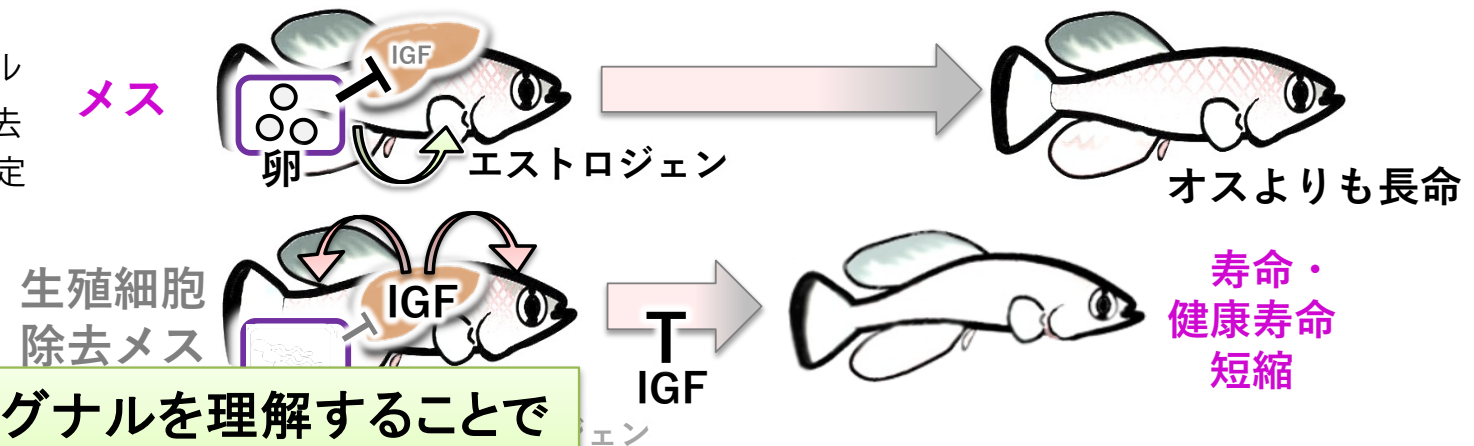
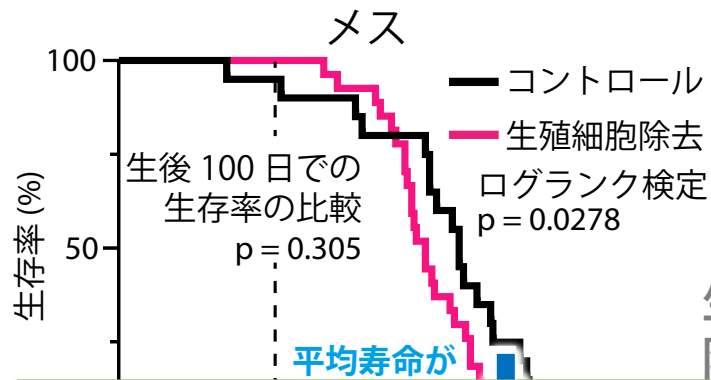
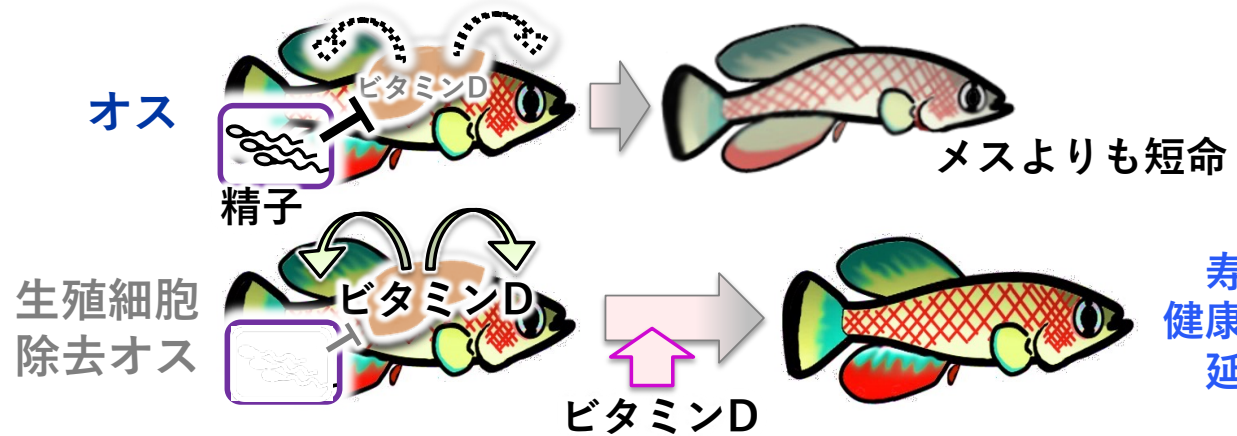
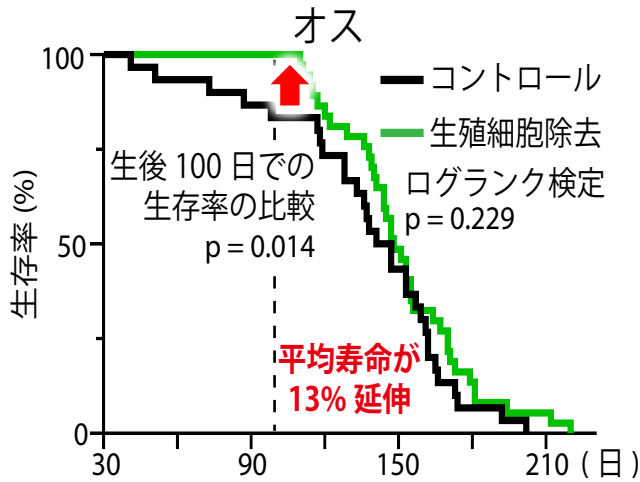
新発見) 生殖細胞除去キリフィッシュと野生型キリフィッシュの比較解析より
「老化速度を遅延させるホルモン」としてビタミンDを同定



ビタミンD受容体遺伝子の多型と長寿に相関があることが報告されている
rs2228570 (Varzaneh et al., Act Med Iran 2013)
rs1544410 (Gussago et al., Endocrine 2016)
rs7975232 (Gussago et al., Endocrine 2016)

Abe et al., *Science Advances* 2024

生殖細胞シグナルがオスとメスの寿命長の違いを決める



生殖細胞からの老化制御シグナルを理解することでオスとメスの寿命長の違いに迫れるかもしれない