

遺伝子組換え動物の作出に関する研究の現状

近畿大学生物理工学部

松本 和也

1. はじめに

家畜は、人間が普通に飼養する動物であるとの概念があるが、ブタ、ヤギ、ニワトリなどの野生動物の家畜化は、歴史を遡り 1 万年前のヨーロッパから始まったものである。さらに、現在の家畜改良の原点となった育種改良の基本概念の構築は、18 世紀のイギリスで行われた。この育種改良の基本概念は、遺伝的に優れた能力を有する個体を選抜し、優れたもの同士を交配することにより、優れた遺伝子を多く持つ家畜の家系をつくりだすことであった。現在する家畜は、これらの成果をもとにこの 300 年で育種改良された品種が成立したものである。

1980 年、アメリカ・エール大学 Gordon らによって、哺乳動物の受精卵に遺伝子を導入して個体を作り出す遺伝子導入マウス（トランスジェニックマウス）の作製が、世界で初めて報告されて以来、遺伝子工学・分子生物学の急速な進歩と発生工学・生殖工学技術の開発により、この家畜の育種改良を囲む状況は少しずつ変貌しつつある。それは、交配と選抜を繰り返す育種改良方法ではもたらされることのないだろう短期間の形質変換が、期待できるからであった。

家畜で遺伝子導入動物が初めて報告されたのは 1985 年である。それ以来 10 年以上も経過しているのだが、遺伝子導入マウスや遺伝子破壊マウス（ノックアウトマウス）が無数に作製されているマウスと比較して、報告例は限られており、その成果も期待はずれのものが多かった。しかし、最近、遺伝子組換え家畜が単なる研究レベルから進展して、商業レベルまで展開していることが明らかになってきている。これは、遺伝子組換え技術を応用した家畜の育種改良方法が、将来性のある実用的な方法であることを示すものであろう。今回は、このような遺伝子導入動物の作製とその展開についての現状を概説し、併せて、我々が行っている研究についても紹介する。

2. 家畜における遺伝子組換え動物の商業レベルへの展開

初期の家畜における遺伝子導入動物の作出では、使用された導入遺伝子として成長ホルモン遺伝子がほとんど使われていた。これは、1982年に報告されたヒト・成長ホルモン遺伝子を導入して正常個体の2倍の大きさに大型化させた「スーパーマウス」の実験に影響され、家畜の体躯を増体化させることを狙ったものと思われる。しかし、例えば成長ホルモン遺伝子導入ブタを作製した研究では、マウスと異なり期待した大型化は見られず、背測脂肪が薄くなることが明らかにされており、別に関節の異常や低い繁殖能などが報告されており、実用的にはほど遠いものであった。

しかし、その後遺伝子工学・分子生物工学の進展により、多くの遺伝子が急速に単離されて、導入する遺伝子を的確に選択することが可能になってきている。例えば、ヒト胎児用に乳成分の変換をめざしたトランスジェニック家畜の作製、臓器移植における代替臓器の提供をめざしたトランスジェニック・ブタの作製、また生理活性物質の乳汁中に分泌させることを狙ったトランスジェニック家畜の作製などがあげられる。現在、トランスジェニック家畜の乳腺にタンパク質を発現・分泌させて得た乳中からヒトの薬品を作り出す製薬に関する市場性は、アメリカでは30億ドル(約3900億円)と試算されている。また、このようにして創り出された human antithrobin III (AT III) や alpha-1-antitrypsin などの幾つかの産物は、すでに臨床試験に入っている。特に、AT III に関してはフェーズ I 及び II を終了しており、現在フェーズ III を経て 1999 年中には市場に出る予定であることが明らかにされている。

3. 家畜における遺伝子組換え動物の作製における問題点とクローン技術の応用

現時点で家畜で遺伝子組換え動物を作製する場合、一番の障害になっていることはトランスジェニック動物の生産効率の問題である。家畜のトランスジェニック動物の作製は、受精直後の前核期卵に遺伝子溶液を顕微注入する方法が使われているが、このトランスジェニック家畜の作製効率はマウスのそれと比較して約 10 分の 1 と低い

ことが認められている。これは、導入遺伝子の染色体への組み込み率が低いこと、遺伝子導入した胚の生存性が低いこと、さらに予期しない導入遺伝子の動きによることが明らかになっている。その結果、家畜において一頭のトランスジェニック動物を作製するためには、数百頭の家畜を必要とすることになり、コストの上昇につながっている。

しかし、わずか1年前1997年2月27日に発行された科学雑誌 Nature で、乳腺細胞の核を未受精卵に核移植してクローン羊を作製に成功した報告がなされた。その後、このクローン技術の家畜におけるトランスジェニック動物の作製に応用する試みがなされており、トランスジェニック家畜の作製効率の改善を促すものと期待されている。

4. 遺伝子資源を植物界に広げた遺伝子組換え動物の作製---我々の研究紹介

これまで、遺伝子組換え技術の家畜への応用に際し、導入遺伝子の由来はヒトを中心とする動物界 (animal kingdom) の遺伝資源に限られているのが現状である。しかし、このような外来から遺伝子を導入する家畜の遺伝的改良に利用する遺伝資源として、動物資源だけでなく、植物資源の存在も忘れてならないのではなかろうか。我々の大学では、基礎生物科学研究所と共同して、家畜の遺伝的改良に用いる遺伝子を植物に求めて、動物には存在しない不飽和化酵素に着目した。多価の不飽和脂肪酸であるリノール酸とリノレイン酸はヒトを含む動物における重要な膜構成成分である。しかし、動物由来のオレイン酸を不飽和化してリノール酸とリノレイン酸を作る酵素である不飽和化酵素が、動物には存在せず植物しか有しないため、これら多価不飽和脂肪酸を食物として動物は摂取している。では、この不飽和化酵素を導入した遺伝子組換え家畜を作製した場合、糖尿病、高血圧、高脂血症などのような多くの疾患を招く原因となる飽和脂肪酸の多い家畜の脂肪を高い不飽和化酵素比率へと変換させることが期待でき、より健康上有利な肉質を有するように遺伝的改良させた家畜の産生が示唆される。