

## 「動物の遺伝子を組み換える」

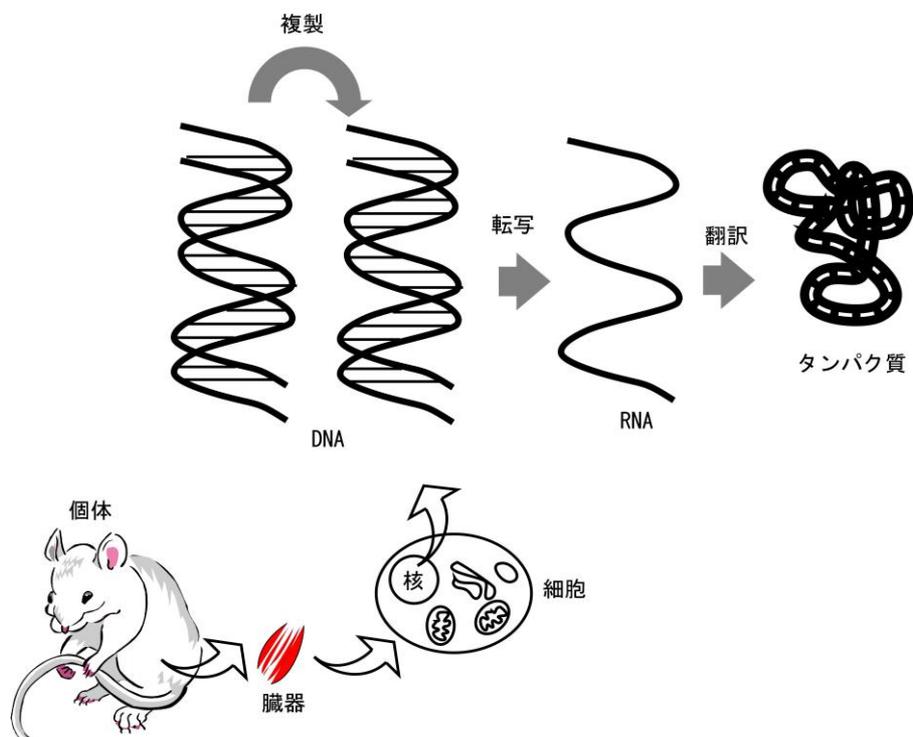
### —遺伝子組み換え動物の最近の話題—

岐阜大学生命科学総合研究支援センター動物分野 二上英樹

ライフサイエンス（生命科学）の発展は、人類に様々な恩恵をもたらしました。これには、分子生物学の分野で遺伝子を取り扱う技術（遺伝子組み換え技術）が大きく発展したことがあります。遺伝子組み換え技術は、それまでの発生生物学と相まって発生工学といったジャンルの学問を生み出し、動物個体の遺伝子を操作したりすることが可能となりました。今日は、こうした技術のお話を、最近の話題をからめてお話ししたいと思います。

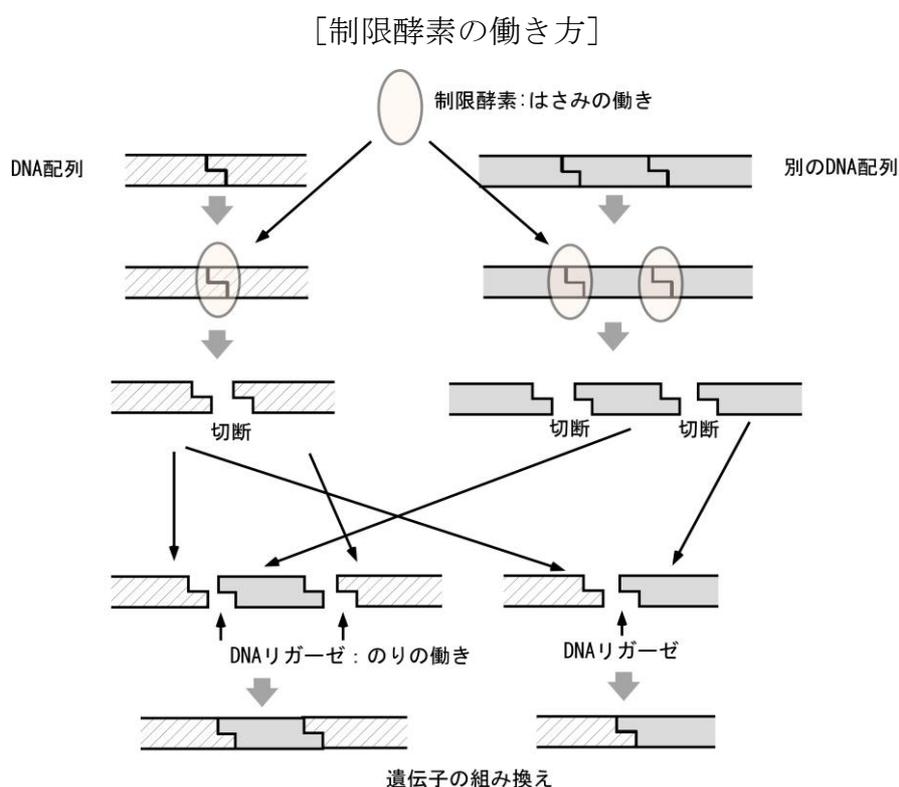
### 制限酵素を用いた遺伝子組み換え技術

生物の体は、様々な要素で構成されていますが、その中で、遺伝情報の担い手となっているのが遺伝子（gene）です。遺伝子は細胞の核の中に存在し、その実体は核酸であり、DNA（デオキシリボ核酸）でできています。遺伝子はタンパク質の設計図でもあり、RNA（リボ核酸）を介して様々なタンパク質を合成し、生体活動を行っています。



この遺伝子（DNA の部分）を科学技術によって組み換えることが可能です。これには、制限酵素の発見が大きく貢献しました。

制限酵素による遺伝子の加工は、ハサミとノリを使ってテープを切り貼りする様子に似ています。ハサミに該当する制限酵素（DNA エンドヌクレアーゼ）でテープにあたる DNA を切り出し、順番などを組み換えた後、ノリに該当する DNA リガーゼ（DNA 合成酵素）で修復し、遺伝子配列を組み換えています。



これらの技術は、大腸菌や酵母などの微生物における研究により大きく発展してきました。遺伝子は地球上の生物は全て持っていますので、このような技術は、微生物だけでなく、植物、動物に適用することができます。近年では、科学技術の発展により、ほ乳類などの高等動物でもこのような遺伝子組み換えが可能になりました。

## 遺伝子組み換え動物の登場

高等動物とりわけほ乳類において個体レベルで遺伝子进行操作できるようにな

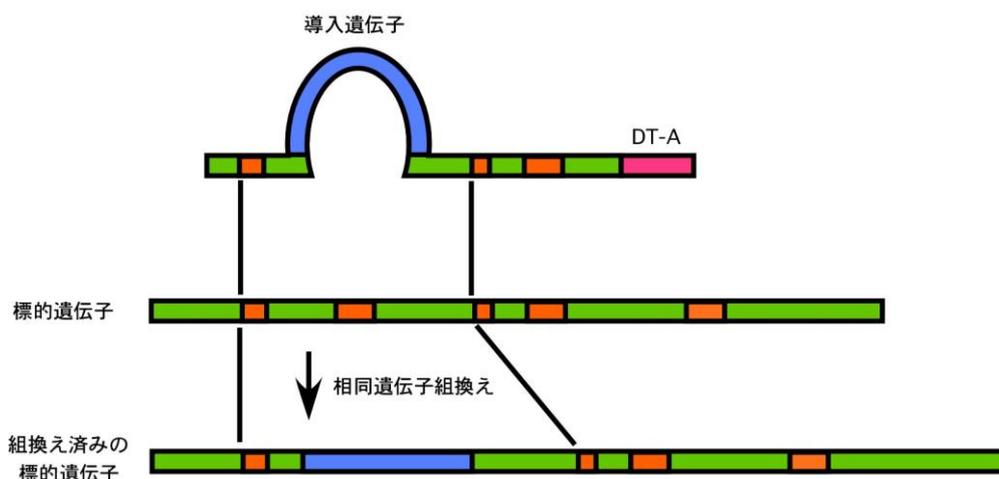
ったのは、1980年代に入ってからのことです。分子生物学に代表される遺伝子操作技術と発生生物学の胚操作技術が結びつくことにより可能になりました。

発生生物学自体はカエルやイモリをもちいて、19世紀から存在する伝統ある学問体系です。一方、分子生物学は1953年にWatsonとClickによりDNAが二重らせんであることを発見して以来、劇的に発展した新しい学問ですが、今日の生命科学研究の爆発的なブームの礎になっています。

1980年代になると、相同遺伝子組み換えの技術を用い、外来遺伝子を胚（受精卵）に導入して発現させ、この性質を子孫に伝達できるようになります（遺伝子導入動物；トランスジェニック動物の作製）。遺伝子組み換え動物の誕生です。相同遺伝子組み換えとは、細胞内のゲノムDNAが複製されるときに、似たような配列がそばに存在すると、置き換わってしまう現象をいいます。

その後、特定遺伝子を外来遺伝子と置換することに成功し、特定遺伝子を失活させられるようになりました（標的遺伝子導入動物；ノックアウト動物の作製）。

#### [相同遺伝子組み換え]



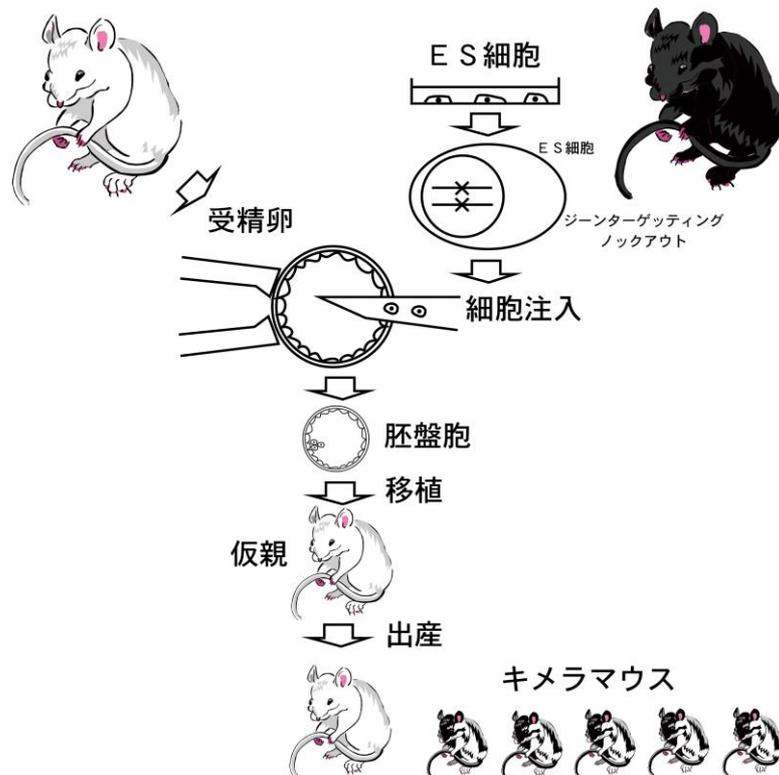
遺伝子組み換え動物は、分子生物学の技術を用い、動物のゲノム遺伝子に他種の遺伝子を組み込んだ動物です。遺伝子組み換え動物を用いることにより、特定の遺伝子の体内での働きを調べる事ができるようになりました。また、多くの遺伝的疾患の研究を行えるようになりました。

20世紀中頃からの分子生物学や遺伝子工学の発展により、遺伝子の働きを調べたいという科学界の流れにも合致し、多くの遺伝子組み換え動物が作成され、研究に用いられるようになりました。この、遺伝子組み換え動物は、同じように遺伝子に変異しているミュータント動物（突然変異動物）に比べても、任意

の遺伝子を研究者の意図したとおりに変異できる長所があります。

こうした動物の作成に用いられる技術は、いろいろあるのですが、すべての細胞に分化する全能性を持つ ES 細胞（胚性幹細胞）を用いる技術は 2007 年にノーベル賞を受賞しました。ES 細胞の研究成果は、後の山中伸弥先生らの iPS 細胞（人工多能性幹細胞）に繋がる研究でもあります。現在では、さらに技術が進歩し、好きな遺伝子を好きな場所（臓器、細胞）に、好きな時に発現させたり、発現を止めさせたりすることができるようになりました。

### [ノックアウトマウスの作成方法]



これらマウスで開発された技術は、それ以外の実験動物種での応用が期待されたのですが、なぜかうまくいきませんでした。ノックアウト動物を作成するには、ES 細胞が作成できなくてははいけません。ところが、マウス以外の動物での ES 細胞の作成は、不思議なことになかなか成功しませんでした。このため、マ

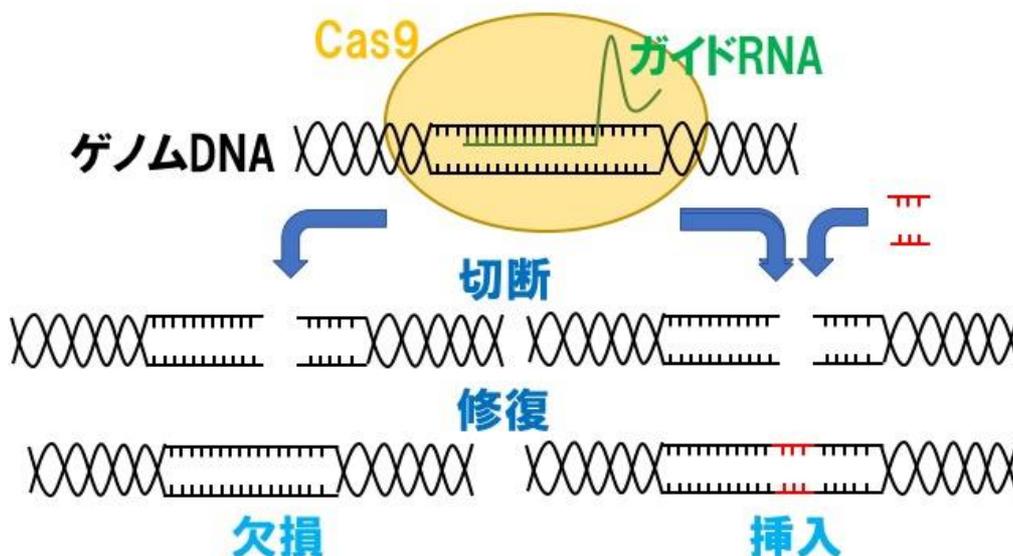
ウス以外の動物での遺伝子組み換え動物の作成はそれほど進まず、現在に至ります。

## 新たな遺伝子組み換え技術「ゲノム編集技術」の登場

そうした状況の中、21世紀になって、ゲノム編集 (genome editing) 技術と呼ばれる新しい遺伝子組み換え技術が登場しました。ゲノム編集技術には、いくつかあるのですが、最も期待されているのが、CRISPR/Cas9 法と呼ばれるものです。

この技術は、生きた細胞内に特定の DNA 配列を認識するガイド RNA と、その部分を認識して切断する Cas9 タンパクを導入することにより、特定の遺伝子配列部分を切断します。切断された遺伝子は修復機能により再びつながりますが、その際に配列を欠損したり、新たな配列を取り込んだりします。この仕組みを利用して遺伝子を編集します。

[CRISPR/Cas9 の原理図]



これまでの技術との一番の大きな違いは、従来の制限酵素を用いた方法が“抽出した”核酸 (DNA など) に行われるのに対し、ゲノム編集技術を用いた遺伝子組み換えは生きた細胞の中で行えることです。すなわち、試験管の中でしか行

えなかった遺伝子組み換えが、体の中でも行えるということです。これを動物の胚（受精卵）で行うことにより、動物個体の遺伝子を組み換えます。

[遺伝子を加工できる両技術の特徴比較]

	制限酵素	ゲノム編集
DNA 配列の認識性	決まった DNA 配列を正確に切断できる。	ある程度任意の DNA 配列を切断できる。
反応場所	試験管の中。	細胞の中。
遺伝子組換え動物を作成するには	試験管の中で作成した DNA を何らかの方法で、生体に反映する方法が必要。	直接、細胞内の DNA 配列を編集できる。

## ゲノム編集技術の可能性

この新しい技術はいろいろな応用が期待されています。

- ・いろいろな生物種で遺伝子組み換え生物が作成できる。哺乳類では ES 細胞を必要としないため、ES 細胞が作成できなかった動物種での遺伝子組み換えが可能となります。生命科学研究の分野では疾患モデル動物の作成、農業の分野では品種改良などへの応用が期待されています。
- ・医療分野での応用が期待されています。様々な遺伝子疾患の有効な治療法（遺伝子治療）として、応用が可能となります。
- ・害虫駆除など、環境中に存在する生物に対しても適用することが可能となります（ジーンドライブ技術）。

遺伝子組み換え技術は様々な問題を解決する最新の技術ではありますが、反面、任意の遺伝子を改変することができるためその運用に倫理面での問題を常に抱えています。最近登場したゲノム編集技術は、従来の技術を上回る汎用性を兼ね備えているため、今後様々な応用が見込まれています。これらの現状を良く理解し、科学技術を悪用しないよう見守る必要があります。

## 最後に

本日は、遺伝子組み換え動物や発生工学分野のお話をしました。この技術は大きな可能性をもっていますが、その運用には最大限の注意を払わなくてはなりません。近代生命科学では、その技術や知識が専門化して複雑になる一方、人類の未来を左右しかねない技術も生まれるようになりました。これら新しい技術の運用に関しては、科学者だけでなく、広く一般の方も含めて、その是非を常に検討しなくてはなりません。本日のお話がその一助になれば幸いです。