

ルネサンス時代を迎えたラット

ラットはそのゲノム配列が明らかになり、遺伝子工学によって新たな系統ができると期待され、研究者のお気に入りの実験動物として名誉ある地位を回復しつつある。Alison Abbottが、この素晴らしい齧歯類について紹介する。

原文：Laboratory animals: The Renaissance rat

Nature Vol.428(464-466)/1 April 2004; www.naturejpn.com/digest

ラットは人間から強いリアクションを引き起こす動物である。多くの人は、ラットがゴミ捨て場に集まったり、病原菌を運んだりすることに嫌悪感を抱き、憎しみの対象にする向きさえある。だが生理学者、薬理学者、毒物学者たちはラットの大ファンだ。彼らにとってラットは最も重要な実験動物であり、愛しくてたまらない存在である。

「もう大好きです」と認めるのは、製薬会社ノバルティス(本社スイス・バーゼル)の薬理学者 John Fozard だ。「ラットは素晴らしい動物です。飼い馴らしやすく扱いやすく、科学的に非常に信頼が置けるのですから」

現在の実験用ラットは科学的な系図がはっきりしており(囲み記事「ラットの履歴書」)、本誌4月1日号¹に掲載されたラットのゲノム配列が明らかになったことで、その価値は高まるばかりだ。

「ラット隊(Rat Pack = 不良少年集団の意味もある)」の旗じるしの下、1970年代から定期的に会合を重ねてきた、ラット研究者からなる愛好家に言わせれば、今回のゲノム解読は遅すぎるくらいだ。近年では、マウスに使用される優れた遺伝的手法と、その結果マウスで得られる情報が、ラットを脇役の地位に追いやってきた。

ノックアウトの効用

ラットの貢献は、生化学研究の「心臓」部にせまる。いや、これは比喩に留まらない。まさしく文字どおり、ヒトの心血管疾患の最も重要なモデルはラットで確立されている。糖尿病や関節炎、さらにはいくつかの行動障害のモデルとしてもラットは活躍している。健康上の主な問題について言えば、ラットはヒトに十分匹敵し、有用な実験データを提供してくれる。また製薬会社では、法令で実施が定められている日々の大規模毒性試験にラット

が使用されている。

研究者にとって特にありがたいのは、ラットの体が適度に大きい点だ。詳しい生理学的測定を容易に行うために必要な条件である。しかし、ヒトゲノムプロジェクトが終盤を迎えた頃、次にゲノム配列を解読すべき哺乳類として白羽の矢が立ったのは、ラットではなくマウスだった²。

この決定に影響を与えたのは、繁殖速度を重視する遺伝学者の見解である。だが、マウスが生理学的にほとんどわかっていないと不満を言った研究者でも、マウスが圧倒的な技術上の利点をもっている点には一目置かざるを得ない。それは遺伝子

「ノックアウト」技術だ。1980年代後半に開発されたノックアウト技術のおかげで、ある特定の遺伝子を欠く多くの系統を人工的に作り出すことが可能になった。

これ以降、ノックアウト技術は改良を重ね、現在では遺伝子をノック「アウト」するだけでなくノック「イン」することも可能となっている。さらには、ある遺伝子の発現のスイッチをさまざまな組織で自在に入れり切ったりすることが可能な「条件」突然変異マウスを作り出すことさえできる。このような技術の進展の結果、マウスは遺伝学研究において、またヒトの疾患の実験モデル系として、より魅力的な存在となっていった。1990年代には、対象動物をもとに分けた科学文献の比は、ラット



GETTY IMAGES

とマウスで2対1から3対2に変化した³。

つい最近までラットは、マウスのように厳密には遺伝的に操作できないと考えられていた。ノックアウトマウスは、胚性幹細胞を対象に標的遺伝子修飾を行い、処理後の細胞をマウス胚に注入することで作られる。結果として得られた個体を数世代にわたって交配することで、期待した修飾をすべての組織にもつマウスの系統が得られる。

理由は定かでないものの、ラットの胚から幹細胞を単離することは不可能とされている。数年来、ヒツジやブタを扱う研究者はそれぞれの対象動物でクローニングを行い、ラットに固有のそうした問題を避けてきた^{4,5}。胚性幹細胞を操作するのではなく、成体細胞の

▶ 核内遺伝子を操作して得た細胞と、染色体をあらかじめ除いておいた卵細胞とを融合させた。こうしてできたクローンは、当初の細胞に遺伝子修飾を含んでいる。

だが、ラットのクローニングは非常に難しいことがわかった。第一の障害として、ラットの卵細胞は自然に活性化し、子宮内に移植して満期まで発生させることができない。フランスの国立農業研究機関 INRA の Jean-Paul Renard の研究チームが、この過程にかかわる酵素を阻害する化学物質を用いて、卵子の活性化を遅らせる機構を明らかにしたことで、この難点は克服された。Renard のチームは、ラットのクローン作製に成功したことを昨年 11 月に報告している⁶。またこの技術を所有する genOway 社(本社フランス・リヨン)は、ノックアウトラットやノックインラットの作製を希望する学術機関などにライセンス供与の用意があることを表明している。

研究開発が着々と進む

ノースウェスタン大学ファインバーグ医学大学院(米国イリノイ州シカゴ)の Philip Iannaccone を始めとする研究者たちは、異なる手法でラットの卵子の活性化を制御することに最近成功した。そして、この結果が良好なクローニングに結びつくと考えている。Iannaccone は遺伝的に操作したラットを用いて、*Gli1* と呼ばれる遺伝子を調べようとしている。この遺伝子は、発生過程で重要なシグナル伝達経路に関与し、ヒトの癌とも関連することがわかっている。この場合、マウスという選択肢はなかった。なぜなら、*Gli1* 遺伝子をマウスでノックアウトしても、生物学的に顕著な変化は何ら認められないからだ。

前述の「ラット隊」がマウス連合の研究者たちに追いつくまでには、今しばらく時間がかかるだろう。だが遺伝子工学的に作製されたクローンラットが登場すれば、両陣営の競争は互角になるはずだ。またマウスゲノムが、ノックインおよびノックアウトの対象となる新しい遺伝子標的を提供したように、ラットゲノムも同様の役割を果たすだろう。

「研究者が対象動物を選ぶ際には、技術的な側面ではなく生物学的な側面を考慮するようになる」と、ウィスコンシン医科大学(米国ウィスコンシン州ミルウォーキー)のラット遺伝学者 Howard Jacob は予想している。ラッ

トとマウスのゲノムの両方を、ヒトの対応配列と比較することで、動物を対象として得られた実験結果をヒトの疾患と関連づける優れた根拠も得られるだろう。「ラットで生理学的側面を調べ、マウスで遺伝学的研究を行うなどということが可能になるだろう」と Jacob は語る。

これまで、ラットを対象に行われてきた多くの研究では、遺伝的に比較的多様な Sprague-Dawley や Wistar などの非近交系ラットが使用されてきた。しかしクローニングが成功しないうちに、生理学者はすでに遺伝子の性質が明らかでない一部のラットを利用して、長年の間に育種家の手によって、300 以上の近交系ラットが作り出されてきた。近交系では全個体が遺伝的に同一である。ちなみに今回ゲノム配列が解読された Brown Norway ラットは最も広く使用されている系統である。ヒトの疾患のモデルとなる近交系も作られている。特定の系統のラットは、高血圧や糖尿病などの代謝疾患を発症する。うつ病をもつ齧歯類まで作られている。

遺伝子をノックアウトまたはノックインされたラットはまもなく登場するが、受精直後の卵子の非融合核に一つの遺伝子を注入するという荒っぽい方法によって、遺伝子工学的にラットを作ることは既に行われている。最初のトランスジェニックラットは、この方法でマックス・デルブリュック分子医学研究センター(ドイツ・ベルリン)の Detlev Ganten によって 1990 年に作製された⁷。このラットは、激しい高血圧症に至る一連の反応を引き起こす「レンニン」と呼ばれる酵素をコードする遺伝子を、追加的に含んでいる。

NIH も多額の資金援助

手間のかかる交配プログラムによって、1 本の染色体が異なる近交系や、1 本の染色体上



最初のクローンラット「ラルフ」は昨年誕生した。

の短い領域が異なる近交系の開発も進んでいる。それぞれコンソミック系およびコンジェニック系と呼ばれるこれらの系統のラットは、糖尿病などの複雑な疾患の発症リスクを高める遺伝子を含むゲノム領域の決定に役立つだろう。例えば Jacob が率いる PhysGen と呼ばれる計画は、米国国立衛生研究所(NIH)の資金提供を受けて、系統的にコンソミック系の開発および、生理と病理について詳細な説明を行っている。

Jacob は、疾患感受性の変化する遺伝子に変異のあるラットを作製する試みの一つとして、ラットの精子を変異原物質で処理する実験も行っている。同じ方法で、乳癌の発症を抑制する遺伝子が不活性化された数系統のラットを既に作製した研究者もいる⁸。ゲノムクス企業 Ingenium Pharmaceuticals 社(本社ドイツ・マルチンスリード)は 1 年前に同様の計画に着手している。オンラインでの提供開始から 18 カ月を経たラットゲノム配列は、その使用料によって企業利益を生んでいる。「適切に注釈をつけたラットゲノムが公開されたことは、大きな前進だ」と、Ingenium 社のゲノム科学部門を率いる Reinhard Sedlmeier は語る。

NIH は新たなラット系統の開発を援助するほか、米国内の研究者に個体を届ける事業に資金提供を行っている。NIH は 2001 年、ミズーリ大学(米国ミズーリ州コロムビア)内に設立された「ラット資源・研究センター」に年間 150 万ドルの資金提供を開始した。同施設は現在、約 30 系統を維持および配布しており、この数字は今後急速に増えることが予想されている。「有用なラット系統の数は爆発的に増えつつあります」と同施設の研究総括責任者 John Critser は語っている。

数年来もっぱらマウスを使って不満を覚えていた生理学者にとっても、今回のゲノム解読は朗報だ。多くの研究者は、心拍数や血圧の測定用に、また血流を可視化するために小型機器を使っているが、結果にはなかなか満足できなかった。「生理学的な測定を行うためには個体の大きさが重要だ」と語るのは、英国医学研究審議会(MRC)の臨床科学センター(ロンドン)で「生理学的ゲノム科学および医学」グループを率いる Tim Aitman だ。小型の装置類の扱いが困難であることはともかく、マウスから採取される少量の血液を解析して

ラットの履歴書

1621年：性的混乱

アカデミア・デイ・リンツェイ(ローマ)のTheophilus MüllerとJohannes Faberが、記録上最古のラットの解剖を行う。対象とされた妊娠状態の野生個体には子宮、ペニス、精巣の存在がうかがわれ、雌雄同体として描かれている。このペニスは実際はクリトリスであり、精巣は陰腺であった。

19世紀初頭：実験室に登場

茶色のラットが、科学使用のために家畜化された最初の動物種となる。初期の生理学的研究では、食物と酸素の不足時における影響を主に調べる。

1877年：交配が進む

修道士メンデルの遺伝研究が再評価される23年前に、異なる毛色のラットどうしの交配がていねいに行われ、結果が記録される。

1900年：行動が調べられる

ラットの知能と学習が、英国の旧王宮ハンプトンコート庭園迷路を模した小型迷路で調べられる。続く1世紀にわたって迷路と他の行動テストが改良され、学習、記憶、脳の研究が進む。

1906年：標準になる

ウィスター解剖学・生物学研究所(米国ペンシルベニア州フィラデルフィア)の研究者たちによって、アルビノラットの同系交配によって最初のWistar系ラットが作製される。今日使用されているすべての実験用ラットの半数以上が、このラットの直系子孫であると考えられている。

1920年：癌のモデルになる

サナダムシの卵を与えたラットが8か月以内に肝腫瘍を生じ、最初の癌のラットモデルとなる。続いて、特定の癌に感受性のある近交系が作られる。例えばFischer 344ラットは白血病および前立腺癌を自然発症する。

1963年：圧力を受ける

Wistar系ラットの同系交配で「高血圧自然発症ラット」が作られる。このラットは、アッセイ法、高血圧の治療薬の検討および開発に、また血圧調節遺伝子の探索に今日でも使用されている。

1971年：息切れする

ラットに卵アルブミンなどのタンパク質を少量与えて免疫系を繰り返し刺激することで肺が炎症を起こし、ヒトの喘息と似た状態となる。

1980年：プールを泳ぐ

モリス水迷路が開発され、ラットの学習と記憶のテストが行われる。ラットは、濁った水を満たしたプールの水面下にある足場を見つけるように学習しなければならない。使用が簡単な水迷路テストは、卒中や神経変性疾患などの研究に広く用いられている。

1980年代以降：臓器移植を受ける

ラット間で皮膚、心臓、骨髄、肝臓、小腸、脾臓、脳組織の移植が試みられる。一連の実験から、拒絶反応にかかわる重要な分子群が同定され、この反応に対峙する手だての研究が進む。

2002年：リモコンで動かされる

新しいロボットが欲しいならラジコンラットをどうぞ。ラットの脳に埋込まれた電極にコンピュータから送られた電気信号で、身体を左右に操ることができる。別の信号を送ることで、命令に従うように脳の報酬中枢を刺激することができる。

文・Helen R. Pilcher

▶ も誤差が大きいと、Aitmanは言う。

生理学的にヒトに近い

製薬会社セルヴィエ社(本社フランス・ヌイイ)の研究責任者Michael Speddingは、ヒトの精神医学的ストレスのモデル化におけるラットの優位性を指摘する。ストレスを与えられたラットで大きさが変化する脳内領域は、ストレスを受けたヒトで変化が見られる部位と同じと考えられている。マウスの脳は小さすぎて、このような変化を正確に測定することはできない。

また、熟練した実験者であっても、ラットがマウスよりも生理学的にヒトに近いという事実は無視できない。例えば、マウスの心臓は毎分約600回で拍動するが、ラットの心臓の拍動率はこの3分の2ほどで、ヒトの安静時の毎分平均70回により近くなる。

行動研究者も、体が大きくて比較のおとなしいラットに軍配を上げる。マウスは、ちょこちょこ動き回るので扱いにくく、学習課題の飲み込みが悪くて柔軟性に欠ける。例えば、薬物乱用に関心を持つ研究者の行う典型的な実験では、ヘロインなどの報酬を求めてレバーを押すようにラットに教え込む。「ラットは賢く、自らの行動を理解している。その一方、マウスの頭には計画性というものがなく、無闇にレバーを押すだけだ」と語るのは、精神医学中央研究所(ドイツ・マンハイム)で薬物乱用の研究を行うRainer Spanagelだ。「統計的に信頼できるデータを得るためには、ラットの2倍以上の数のマウスを用意しなければならない」と、Spanagelは言う。また行動に関与する脳内構造を調べる神経外科分野では、マウスの扱いにはとりわけ苦労する。

齧歯類の動物をペットとして飼ったことのある人であれば、ラットがマウスほど攻撃的ではないことを知っているだろう。実験室で動物を扱う者にとってはありがたい性質である。この性質は、野生における種の社会構造によるものだ。マウスは集団で生活し、集団内では非常に攻撃的でナンバーワンのオスがメスたちを独占する。一方のラットは、60年代のヒッピーたちによって理想とされた自由恋愛さながら、乱交性で争いごとは好まない。

▶ 実験動物としてのラットのもつ生来の性質

が、新しい大量の遺伝情報と組み合わせられることで、生化学研究分野で寄せられる関心が高まるはずだ。一つの指標として、昨年12月にコールド・スプリング・ハーバー研究所(米国ニューヨーク州コールド・スプリング・ハーバー)で開催された「ラットのゲノム科学と方法」に関する会議が挙げられる。2年に1回開催される同会議では、前回と比較して25%多く論文要旨が集まり、参加者は3割増えた。一方 genOway 社は現在、動物育種家、学者、製薬会社の専門家を一同に集めて、作製すべき遺伝子改変ラットモデルの優先順位について議論してもらおうと計画している。往年の「ラット隊」の不良少年たちも大人になってきたようだ。 ■



模範的生徒：レバーを押してアルコールを口にする仕掛けを、マウスより容易に学習するラットは、行動研究に理想的な動物である。

Alison Abbottはネイチャーのヨーロッパ上級特派員。

1. Rat Genome Sequencing Project Consortium *Nature* **428**, 493–521 (2004).
2. Mouse Genome Sequencing Consortium *Nature* **420**, 520–562 (2002).
3. Hedrich, H. J. in *Handbook of Experimental Ani-*

mals: The Laboratory Rat (ed. Krinke, G. J.) 3–16 (Academic Press, New York, 2000).

4. McCreath, K. J. *et al. Nature* **405**, 1066–1069 (2000).
5. Phelps, C. J. *et al. Science* **299**, 411–414 (2003).
6. Zhou, Q. *et al. Science* **302**, 1179 (2003).
7. Mullins, J. J., Peters, J. & Ganten, D. *Nature* **344**, 541–544 (1990).

8. Zan, Y. *et al. Nature Biotechnol.* **21**, 645–651 (2003).

Rat genome

▶ www.hgsc.bcm.tmc.edu/projects/rat

PhysGen

▶ pga.mcw.edu

Rat Resource and Research Center

▶ www.nrrrc.missouri.edu

commentary

ハイテク集積地の幻想

バイオテクノロジー・ハブの成功例がきわめて少ないのは、なぜだろうか。

原文：High-tech cluster bombs

Nature Vol.428(121–122)/11 March 2004; www.naturejpn.com/digest

Scott Wallsten

21世紀最初となる経済開発の流行がやってきた。シリコン・バレーに代わってバイオテクノロジーが旬である。ドットコム・バブルがはじけたことで、インターネットが牽引する成長の魅力は薄れたが、活気あるハイテク「クラスター(集積地)」を構築するという夢はまだ続いている。

世界中で、米国カリフォルニア州サンディエゴのようなバイオテクノロジーの成功事例を再現したいと考えている政治家が、納税者の税金を新規事業に注ぎ込んでいるのだ。政治家が考えているのは、理想的な企業や研究機関を自分の縄張りに誘致して、高等教育を

受けた人材を集めてより多くの会社を起業してもらい、さらに新たな企業を立ち上げる人材を引き寄せるといった好循環を生み出すことである。

ここで一つだけ小さな問題がある。数千の新規雇用創出を見込んでいても、クラスター開発計画がうまく行くことはまずないのだ。成功事例は例外であり、必ずそうなるわけではない。サンディエゴは、ボストンの128号線周辺やノースカロライナ州のリサーチ・トライアングル・パークと並ぶ真のバイオテクノロジー・ハブであり¹、緑の多い企業の敷地で何千人もの科学者や技術者が忙しく働いている。しかし、ゼロからクラスターを立ち上げて成功に

導く方法は誰にもわからない。結果として、投じられた資金は水胞に帰するのが常である。

バイオテクノロジー・クラスターを設立しようというブームは比較的新しいものだが、産業集積地は以前からみられた²。19世紀前半、米国の製造業は北東部と中西部の狭い地域に集中していた。靴はマサチューセッツ、ゴムはオハイオ州アクロンであった。じゅうたん製造業は現在でもジョージア州ダルトンに集中しており、家具メーカーはノースカロライナ州ハイポイントにみられる。

集積地が栄えるのはなぜであろうか。経済学者アルフレッド・マーシャルが1920年に示唆した三つの普遍的理由は、供給される労働