

# Biologists claim Nobel prize with a knock-out

## ノックアウトマウス作製に ノーベル医学生理学賞

Nature Vol.449 (642) / 11 October 2007  
Alison Abbott

今年のノーベル医学生理学賞は、遺伝子の機能を簡単に突き止められるようにした技術を構築した研究者たちに贈られることになった。この技術を用いれば、特定の遺伝子が機能しない変異マウス系統である「ノックアウト」マウスを作り出すことができる。ノックアウトマウスを使うことで、保健や発生、疾患において特定の遺伝子が果たす役割を見極めたり、ヒト疾患の動物モデルを作ったりすることができる。

米国立総合医科学研究所（メリーランド州ベセスダ）の所長であるJeremy Bergは、「生物医学には、ノックアウトマウスで重要な研究が行われていない領域はまずほとん

どない」と語る。

ユタ大学（米国ソルトレイクシティ）のマリオ・カベッキ、カーディフ大学（英国ウェールズ）のマーチン・エバンス、それにノースカロライナ大学（米国チャペルヒル）のオリバー・スミーズが賞金110万ユーロ（約1億8000万円）を等分する。最近のノーベル医学生理学賞にはよくみられる傾向だが、この3氏の功績に対しては2001年にラスカー賞がすでに授与されている。

この技術の利用が初めて発表された1989年以降、何千系統ものノックアウトマウスが作り出されている。そのうち500系統以上は、心血管疾患や神経変性疾患、

がんなど、特定のヒト疾患のモデルである。

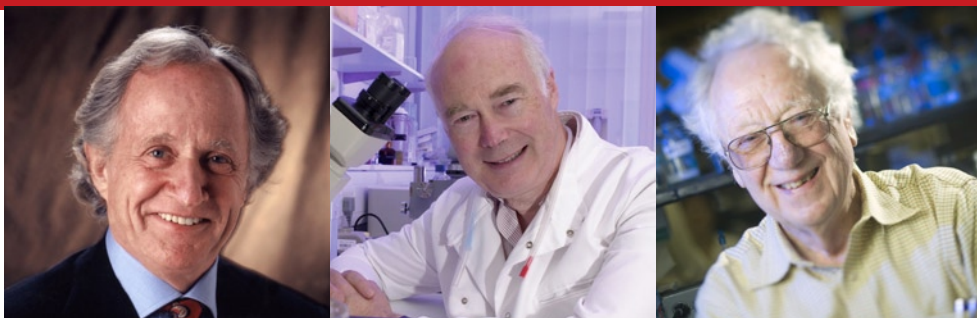
ノックアウトマウス作製技術の基盤にあるのは、もともと細胞が損傷DNAの修復で用いていると思われる「相同組み換え」という現象である。DNAを収める染色体は両親から1本ずつ受け継いだ2本が対をなしており、相同組み換えではこの2本の染色体間でDNAの一部が交換される。カベッキとスミーズは、既知配列の人工DNAがマウスDNAとの相同組み換えを起こせることを発見し、これを利用してマウスの特定遺伝子を標的にして組み換える方法を開発した。

エバンスは、ノックアウトを遺伝させる重要な部分に寄与し、これが最終的にノックアウトマウス（ある遺伝子が世代を経ても欠損したままのマウス系統）の開発につながった。エバンスのアイデアは、マウスの胚性幹細胞を利用して別系統マウスの遺伝物質を胚に導入するというものだった。胚性幹細胞を胚に注入すると、予想通り、両者の染色体が混在する形になった。こうして作られたモザイク胚からは、代理母を用いて仔マウスを得ることができた。これらを交配させたところ、その子孫は胚性幹細胞由来の遺伝子をもっていた。そこでエ

バンスは、マウス卵に注入する前の胚性幹細胞に手を加えることにした。レトロウイルスを利用して、胚性幹細胞のゲノムに新しい遺伝子を組み込んだのである。その新遺伝子は胚にもち込まれ、子孫に受け継がれていった。この技術を人為的相同組み換えと組み合わせることにより、最初のノックアウトマウスが生まれたのである。

この技術の重要な工夫、なかでも「条件変異体」の開発は、ノックアウトマウスの研究上の有用性を飛躍的に高めた。現在ハーバード大学医学系大学院に所属するKlaus Rajewskyがマウスで開発したCre-loxというシステムにより、出生後の任意の時期に標的遺伝子のスイッチを切ることが可能となった。胚発生には15%もの遺伝子が不可欠であり、1つの遺伝子をノックアウトするだけで誕生に至れない場合もある。また、遺伝子の中には、一生の後半になってから特定疾患に関与すると考えられるものがある。こうした理由から、Cre-loxシステムは重要な技術である。

スミシーズは今回の受賞について、「この技術の価値を考えれば予想外ではなかった」と*Nature*に語った。そして、「受賞の



左から、ユタ大学（米）のマリオ・カベッキ教授（70歳）、カーディフ大学（英）のマーチン・エバンス教授（66歳）、それにノースカロライナ大学（米）のオリバー・スミシーズ教授（82歳）。

喜び」はアイスクリームで祝った程度だったと打ち明けた。彼が最もうれしいのは、学術誌を開いたときに、ノックアウトマウスを利用した論文がたくさんあるのを見つけることだという。「相同組み換えという方法が、ゲノムの理解に大きく貢献してきたことは明らかです」とスミシーズは話す。「塩基配列は得られているかもしれませんが、その配列がどのように機能するかを解明する助けになってくれるのはノックアウト技術なのです」。

近年、カベッキは胚発生で特定の遺伝子が果たす役割の解明に貢献してきた。研究では特に体の器官に注目し、体の基本設計がどうやって作られるのかを追究している。これは、動物の体の全パーツが間違いなく正しい

位置に作られるために重要なことである。

エバンスは、嚢胞性線維症など主要なヒト疾患のマウスモデルを多数作り出し、それらを用いて疾患発症の仕組みの研究を行うとともに、欠損遺伝子の修復法を模索してきた。スミシーズは、やはり嚢胞性線維症マウスを開発したほか、高血圧やアテローム性動脈硬化症のように広くみられる疾患のモデルも開発している。

マウスゲノムの塩基配列が解読された現在、その遺伝子をしらみつぶしにノックアウトする世界的取り組みが始まっている。エバンスは「遺伝子機能の解明にこの技術が及ぼす影響とそれが人類にもたらす恩恵は、今後何年にもわたって拡大し続けるでしょう」と話している。 ■