

# マウスの全遺伝子の機能解明をめざす

## Mouse project to find each gene's role

ALISON ABBOTT 2010年5月27日号 Vol. 465 (410)  
[www.nature.com/news/2010/100525/full/465410a.html](http://www.nature.com/news/2010/100525/full/465410a.html)

国際マウス表現型解析コンソーシアムが巨額の資金提供を受けて始動した。

国際マウス表現型解析コンソーシアム (IMPC) は、マウスのゲノムにある全遺伝子の機能を突き止めるために結成された。この壮大な研究プロジェクトが成功すれば、究極のヒト疾患マウスモデルが得られるだろう。ただし今後10年間でプロジェクトを完遂させるには9億ドル (約810億円) が必要であり、全額を調達できる見通しはまだ立っていない。そんな中、5月にロンドンで開催されたヒト疾患のマウスモデルに関する会議で、米国立衛生研究所 (NIH; メリーランド州ベセスダ) から今後5年間に総計1億1000万ドル (約100億

円) の資金提供を受けるとの発表があった。NIH傘下の9つの研究所は、NIH所長のFrancis Collinsが所長予算から1100万ドル (約10億円) を提供するのに合わせて、それぞれの研究所予算から1100万ドル (約10億円) を捻出することに同意したのだ。プロジェクトはいよいよ動き始めた。

IMPCは、遺伝的バックグラウンドが同一のマウスを使って、マウスゲノム内のおよそ2万個の遺伝子のうち1個をノックアウトもしくは不活性化した、生存可能なマウスシステムを作製することをめざしている。作製されたノックアウトマ

ウスシステムは、綿密で体系的な表現型スクリーニングにかけられ、身体や行動の差異がチェックされる。得られた情報は専用のオープンアクセス・データベースに収納される。

このデータベースを調べることで、例えば、ヒトの全ゲノム関連解析で特定疾患に関係する可能性があると示唆された未知の遺伝子について、さらに多くのことを明らかにできると考えられる。一研究室で変異動物を作製して表現型を解析するならば、3年にかかるだろう。

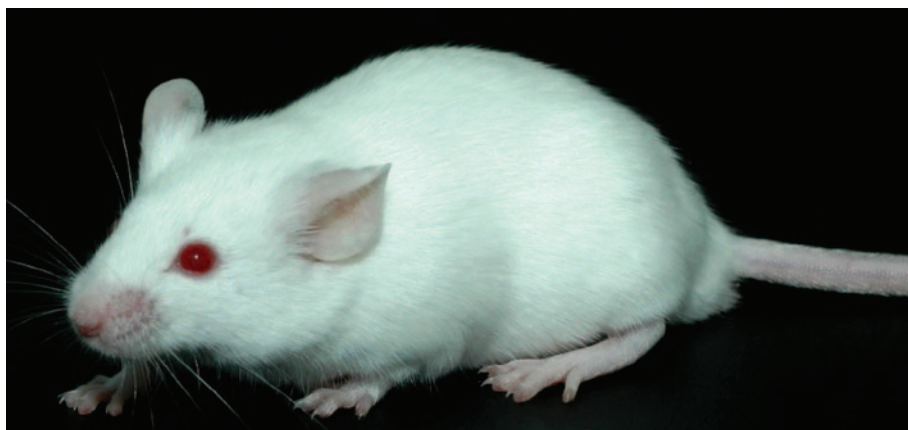
米国立聴覚・伝達障害研究所 (NIDCD; メリーランド州ベセスダ) の所長James Batteyは、NIHのIMPCへの投資は、長い目でみれば資金の節約になると考えている。なぜなら、特定遺伝子の変異マウスを作って表現型解析をめざす研究者ひとりひとりに出す小規模な研究助成金が、既に年間数億ドル (数百億円) に達しているからである。

しかし、この先見性のあるプロジェクトがようやく立ち上がっても、現在、世界は金融危機の真っただ中にあり、さらなる資金提供者を見つけ出すのはなかなか

か難しいだろう。なかには、欧州委員会をあてにしている研究者もいる。欧州委員会は前述のロンドン会議を後援し、また、過去10年間に、マウスの体系的表現型解析法の開発や変異マウスの作製におよそ2億5000万ユーロ(約280億円)をつぎ込んできた。だが、英国医学研究会議(MRC;ロンドン)の最高責任者Leszek Borysiewiczはこの会議で、欧州委員会の政治家たちに、マウスのゲノム解析がほかのプロジェクトよりも資金提供に値することを納得させる必要があるだろうと釘を刺した。

しかし、会議に出席した研究者たちは、たとえスケジュールを延長しなければならないとしても、この研究が極めて重要だというだけの理由で、IMPCの目標は最終的に達成されるだろうと考えている。マウスは、研究用モデルとして重要なために、ヒトに続いてゲノム塩基配列が解読された。「しかし、すぐに、塩基配列から遺伝子の機能を直接予測するのは不可能なことがわかりました。しかも、ゲノム内には、遺伝子が何をやっているのかどうしてもわからない『ブラックホール』の部分があるのです。マウスの表現型データベースはそれらを解明するための牽引役となってくれるでしょう」と、英国ケンブリッジ大学の遺伝学者で、会議の準備を手伝ったPaul Schofieldは話す。

今や世界各地で「マウスクリニック」が創設され、人為的でなく自然に存在する、心臓異常などの表現型をもつ変異マウスをスクリーニングしたり、その変異をもっと詳しく調べるための二次スクリーニングを行ったりしている。しかし、これだけではまだ不十分である。遺伝子の発現とその表現型は、環境に大きく影響を受けるのだ。しかも、こうしたマウスの多くは実験という目的のためにストレスの多い環境で飼育されている。例えば、餌が高脂肪食だったり、感染症を罹患させられたりする。正常な環境で育った変異マウスを対象に行った表現型スクリーニング結果を比較することで、さら



何千種類ものノックアウトマウスシステムを作り出すことで、強力なデータベースを構築できるだろう。

に多くのことが解明されるはずだと、この計画に参加する研究者たちはいう。

「ヒトやマウスのゲノムプロジェクトと同様に、国際的に連携してマウスの全ゲノムの体系的な表現型解析を行うのは理にかなっています」と、IMPCの代表者である遺伝学者のMark Mooreは話す。IMPCには基礎科学研究者だけでなく臨床医学研究者も参加する予定で、前半の5年間でノックアウトマウス4000匹を対象にした表現型の一次スクリーニングを行う計画だ。参加する研究者は誰でも、この第一段階で優先的にノックアウトしてほしい遺伝子の要望を出すことができるが、ある程度の割合は無作為で選ばれることになっている。

IMPCは既に、どんな型の表現型解析を実施すべきか、また、どのような環境条件でマウスを飼育すべきかについて、研究コミュニティとともに議論を進めている。また、高齢のマウス集団の研究も考えている。「これは、マウスを長期間飼うことになり、コストがかさみます。しかし、加齢関連疾患は、研究者全員が検討課題の筆頭に掲げるテーマなのです」とMooreはいう。

#### 創業の源泉に

「IMPCは費用がかかるように思えますが、ほかのゲノム資源に比べてかかりすぎるといっていただけではありません」とMooreはさらに説明する。「このデータ

ベースさえあれば、一握りしかない、数十億ドル規模の大ヒットする薬剤の開発に一役買うことになり、元は取れるはずです」。

「こうしたイニシアチブを取ることで時間も費用も節約でき、見返りとして薬剤が得られるのです。マウスは確実に製薬業界の活動拠点になります」と、リジェネロン社(米国ニューヨーク州タリータウン)の副ディレクターDavid Friendeweyは賛同の意を示す。しかし、製薬会社の関心を資金提供へと結びつけることは容易ではない。グラクソ・スミスクライン社(英国スティーブニッジ)学術連絡部ディレクターのMalcolm Skingleは、「製薬業界は現物供与の形では参加するでしょうが、おそらく現金は出さないでしょう。我々はもはや資金を際限なく提供する打ち出の小槌こづちではないのです」と話す。

また、ドレスデン工科大学(ドイツ)のゲノム工学研究者であるFrancis Stewartは、このプロジェクトの商業的な利益に注目するのはお門違いだと話す。「IMPCのおかげで、我々は初めて、1種類の哺乳類についてのすべてを体系的に知ることのできる歴史的機会を得ようとしているのです」と彼はいう。「我々は、政治家たちを喜ばせるために応用方面へと道を踏み外して、大きな志を見失ってしまわぬよう心がけましょう」。

(翻訳: 船田晶子)