

第8章 動物細胞の遺伝子操作

8.1 遺伝子操作

- ・機能性タンパク質の大量生産
- ・既存タンパク質の機能改変
- ・自然界には存在しない機能性タンパク質(人工タンパク質)の創製(キメラ抗体)
 - 【キメラ抗体(Chimera antibody)】
 - ・キメラとは、本来ギリシャ神話に出てくる架空の怪獣。
 - ・キメラ=遺伝的に異なった細胞よりなる固体
 - ・異種の動物の抗体遺伝子断片をつなげて作製した抗体。
 - ・抗原結合部位をマウス型、定常部位をヒト型として作製。
 - 【ヒト化抗体(Humanized antibody)】
 - ・ヒトの抗体を改変して、抗原結合性に重要な、重鎖(H鎖)と軽鎖(L鎖)の超可変領域(CDR)部分の一次構造のみをマウスなどの他の生物由来の抗体に由来する一次構造で置き換えた抗体。
 - ・ヒトの疾患の体内診断薬、治療薬としての利用可能。
- ・動物細胞への機能付与

8.2 遺伝子治療

- ・現在は、生体外(ex vivo)遺伝子治療(Gene therapy)。
- ・生体内遺伝子治療を目指した研究も行われている。
- ・ウイルスベクター(Virus vector)、もしくはリポソーム(Liposome)による遺伝子導入。
- ・ウイルスベクターにはレトロウイルス(Retrovirus)、アデノウイルス(Adenovirus)、アデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus)がある。
- ・リポソームによる遺伝子導入をリポフェクション(Lipofection)といい、カチオニックリポソーム(Cationic liposome)を用いる。
- ・遺伝子治療はいくつかの症例については成功もあるが、ウイルスベクターを用いる問題として、異常免疫反応や発ガンなどの重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

8.3 クローン

- ・クローンとはもともとギリシャ語で小枝の意で、1個の細胞または生物から無性生殖(細胞分裂)で増殖した生物の一群を指す。また、遺伝子組成が完全に等しい遺伝子・細胞または生物の集団。
- ・受精卵クローンと体細胞クローンがある。
- ・英国 Roslin 研究所、Wilmut らのグループは、成体の乳腺細胞から取り出した核を、除核した未受精卵に移植し、ヒツジの子宮へ移し産子、すなわち体細胞クローン羊(ドリー)を得ることに成功した。この成果は Nature 誌 1997 年 2 月 27 日号で発表された。Wilmut らは、96 年にヒツジの胚性幹細胞(ES 細胞)様細胞を 6~13 世代継代し、産子を得ることに成功するなど、クローンヒツジの作製技術では世界をリードしている。

- ・クローンウシなど、様々なクローン動物が製作されている。
- ・クローン技術は、有用種の育成、実験動物の作製に応用可能である。稀少動物の保護や育種、医薬品の生産、移植用臓器の作製など、様々な領域で利用可能である。
- ・クローン技術のヒトへの応用については倫理的問題、安全面での問題など、解決すべき課題が多い。

8.4 再生医療

- ・現在、他人からの臓器移植に頼っている移植治療は提供臓器の数量不足や、移植の際の拒絶反応が問題となっている。
- ・十分に機能しなくなった器官を取り戻す方法として、あらゆる組織へと変化することが可能な胚性幹細胞(ES細胞)とクローン技術によって、患者自身の細胞をから細胞や臓器、組織などを育てて、それを治療に用いることが考えられている。
- ・現在、シャーレ上で培養した皮膚組織を患者へ移すといった手法が実用化されている。将来的には遺伝子操作をした豚などの体内でヒトの臓器を生産するという手法も考えられている
- ・皮膚や軟骨の再生はすでに実用化されており、今後、神経、気管、角膜、血管、筋肉、心筋なども実用化へ向けて研究が進められている。

【ES細胞】

- ・幹細胞(Stem cell)とは、組織や臓器に成長する元となる細胞である。幹細胞はほとんどの臓器や組織中に存在している。
- ・造血幹細胞や神経幹細胞など、様々な幹細胞の中で、ほとんどの種類の組織にでも分化することができ、増殖能力も高いことから、万能細胞と呼ばれるのがES細胞(Embryonic Stem Cell:胚性幹細胞)である。
- ・ES細胞は、ヒトでは受精後5~7日程度、マウスでは3~4日程度経過した初期胚(受精卵)から作られる細胞で、1998年にアメリカの研究者がヒトのES細胞の培養に成功した。

【iPS細胞】

- ・人工多能性幹細胞(Induced pluripotent stem cell; iPS cell)。
- ・体細胞へ数種類の遺伝子を導入することにより、ES細胞同様、非常に多くの細胞に分化できる分化万能性(Pluripotency)と、自己複製能を持たせた細胞のこと。
- ・ヒトの患者自身からiPS細胞を樹立する技術が確立されれば、拒絶反応のない移植用組織や臓器の作製が可能になると期待されている。
- ・同一個体においては、分化万能細胞も体細胞も核内にもつ遺伝子の塩基配列は全く同一であり、分化能の違いは、様々な遺伝子の発現量と、それを制御するクロマチン修飾、及びDNAメチル化などのエピジェネティックな情報の違いに由来すると考えられている。