

# 海外におけるバイオテク最前線

—動物分野を中心として—

伊藤ハム中央研究所 須藤鎮世

## 1 序

1972年にBergらは制限酵素やリガーゼを用いて、人為的に遺伝子組換えができることを示した（自然界では減数分裂時、DNAの損傷、ある種のウイルス感染時などにおこる）。その後数年で、ソマトスタチン、インスリン、成長ホルモンが大腸菌で作られた。

1982年にPalmiterらは受精卵に成長ホルモン遺伝子を注入し、いわゆるスーパーマウスという組換え動物（transgenic animal, TG動物と略）を作った。その後のTG動物の発展はどうであろうか。昨年、コーネル大学においてTG動物に関するシンポジウムが開催された。今回はそこでの内容を参考に、その他の知見を加えて、考えるところを述べる。

## 2 バイオテクノロジーの本質

### 1) 増幅技術

クローニング（例：豚のラ氏島の $\beta$ 細胞のからインスリンを抽出するよりは、クローニングし大腸菌の菌体蛋白の10%程を作らせたほうが有利。インターフェロンやエリスロポエチンなどはクローニング技術がなければ生産不可。動物ではクローン動物の作出が一つのねらい目）

PCR (polymerase chain reaction、ポリメラーゼ連鎖反応) (例：法医学で微量の残渣からDNAを増幅、フィンガープリント法による犯人の同定。人や動物での親子鑑定にも利用できる。)

### 2) 組み合わせ技術

個体レベル（例：ポマトやオレタチ、ゲノムの融合；ヒツジヤギ、細胞の混合）

細胞レベル（例：ハイブリドーマによるモノクロナル抗体の生産）

遺伝子レベル（例：大腸菌で成長ホルモン生産、植物や動物を用いて医薬品生産）

### 3) 識別の技術

例：雌雄判別、親子鑑定、感染の有無、種、亜種、系統の同定など

## 3 バイオテクノロジーの特徴

1) 基礎研究と応用との近接（例：Jeffreysによるミオグロビン遺伝子の介在配列ミニサテライトDNAのフィンガープリント法への応用）

2) 研究分野が広範である（200万の生物種、そのうちどの生物のどこに標的を絞るかが成否のもと）

3) 1遺伝子1産物が対応しているものは扱い易いが、多遺伝子が関与するものや、1遺伝子が多面発現するものは扱いにくい。標的の解明が大切。

#### 4 アメリカのバイオベンチャーの変遷

- 1) ベンチャーキャピタルによる多数の企業の設立
- 2) R & D リミテッドパートナーシップによる開発資金集め
- 3) 企業の吸収合併、提携、売却
- 4) 企業存続の困難さ (医薬品を目指す場合)
  - 製品化するまでに人、金、時間を要する
  - 商品化 (製造、販売の許可) に時間と金とを要する
  - 対象が公知である場合が多く、特許が取りにくい
  - 受容体の阻害剤をねらうとすると、化学者が必要となる

#### 5 動物を用いたバイオテクノロジー

(The second symposium on genetic engineering of animals, Cornell University, Ithaca, NY, 1989.6.2-6.28, Participants, Ca. 250, 5 from Japan)

##### 1) 使用動物種

サカナ  
ニワトリ  
げっし類 (マウス、ラット)  
ウサギ  
ヤギ  
ヒツジ  
ブタ  
ウシ

##### 2) 何をねらうか

###### (1) 生産性向上

成長促進  
ミルク増産  
摂餌効率向上  
排卵数増加、妊娠率向上  
周産期死亡率の低下  
羊毛の3期作

###### (2) 質的向上

脂質、糖質代謝改善  
カゼインの質的改善 (リジンの増加)  
ミルクの質的改善 (カゼイン量の増加)

###### (3) 物質生産 (特に医薬品)

tissue plasminogen activator  
factor IX

- (4) 耐病性付与
  - 抗ウイルス性  
(組換えウイルス、コンポーネントワクチン)
- (5) 胚操作
  - IVM (試験管内卵成熟), IVF (試験管内授精) によるET (胚移植)
  - クローン動物の作製
  - TG動物の作製
  - 雌雄識別
- (6) モデル疾患動物
  - 動物を用いて病因を知る
  - 病態モデル動物を作り、医薬品開発のスクリーニングに用いる
  - ヒト遺伝子発現動物を作り、医薬品の安全性試験に用いる (サル、ヒトの代用)

### 3) 使用する技術

- (1) 受精卵前核への遺伝子微量注入によるTG動物の作製
- (2) 精子を利用した遺伝子導入によるTG動物の作製
- (3) レトロウイルスを利用した遺伝子導入によるTG動物の作製
- (4) 電気刺激による遺伝子導入、細胞融合
- (5) 胚性幹細胞の樹立とその利用 (体細胞遺伝学の利用、特に遺伝子標的  
法、いわゆるgene targeting)
- (6) 卵、胚の操作、培養技術 (穴あけ、核のぬきとり、核あるいは細胞の  
導入、胚の培養)
- (7) PCR反応による遺伝子導入の確認、遺伝子の位置の確認

### 4) 遺伝子導入が試みられた例

- (1) プロモータ  
マウス、ウサギ、ヒツジ、ヒトのメタロチオネイン; マウスモロニ  
ー白血病ウイルス; ウシのプロラクチン; ヒツジのラクトグロ  
ブリン; ウサギの免疫グロブリン重鎖; SV40
- (2) 遺伝子の例  
ニワトリ、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ヒトの成長ホルモン; ヒ  
トの成長ホルモン放出因子; ヒトの第IX因子; ヒトのプロテイン  
C; ヒトのウロキナーゼ; ヒトのアンチトリプシン; ヒトの  
インスリン様成長因子; その他

### 5) 成長ホルモン導入ブタの利害得失

- (1) 導入効率  
遺伝子注入卵の8%が仔豚となる。その7%がTG仔豚とすると、  
TG率は0.56% (マウスでは10-15%が仔となり、その25%がTGマウス、  
TG率 3-4%)。

(2) 利点

赤身が多い(脂肪層が薄い)

摂餌効率が上昇

(3) 欠点

雄で性欲欠如、雌で非発情、精子形成不全、内臓肥大、胃潰瘍頻発、  
ストレス抵抗性低下、嗜眠傾向、関節炎、歩行非同調

6 基礎研究の重要性とその一環としての遺伝子地図、DNA多型、個体識別のためのフィンガープリント法

バイオテクノロジーを有効に利用するには対象が解明されていなければならない。ヒトでは全ゲノム解析のプロジェクトが進行している。また、1987年にはDNA多型現象を利用した遺伝子地図がつくられた。動物ではこの点遅れが目だつ。以下の学会での状況はどうか。

1) 4th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Edinburgh, UK, 1990. 7.23-27

2) 22nd International Congress on Animal Genetics, Michigan State University, USA, 1990. 8.25-31

7 今後の課題と展望

1) 技術の向上と効率向上

現在の技術の改良、新技術の開発

2) 遺伝子発現制御の解明

遺伝子、プロモータ、組織特異発現、時期特異発現、アンチセンス、リボザイム、相同組換え法

3) 胚性幹細胞の樹立と体細胞遺伝学の応用

遺伝子標的法を用いて、目的の位置に目的の遺伝子が入った細胞を選択

4) マウス、ヒトでの情報の利用と逆遺伝学(reverse genetics)

例: 性決定遺伝子の解明