

臓器特異的な人為的遺伝子機能操作に必要な動物の開発

鈴木 昇（三重大学医学部・附属動物実験施設）

動物個体の正常な生理機能は多数の遺伝子機能の協調の結果である。近年、遺伝子ノックアウト法やトランスジェニック法によって多数のミュータント動物が作製がなされ、遺伝子機能と生理機能の関係が解析されてきた。

ところが、これらの従来の遺伝子操作法によって作製したミュータント動物を用いた実験には次のような難点があった。

従来のノックアウト動物では、個体のすべての細胞で遺伝子機能が変化しうるため目的とする臓器・器官以外の異常も併発し、解析困難になる場合が多数ある。変異をホモに持つ個体が胚性致死となり成獣を得られない場合も少なくない。

また、細胞型特異的遺伝子プロモーターを用いて作製したトランスジェニック動物では、組み込み部位によってトランスジーン発現の特異性が変化（低下や喪失）したり、多コピー組み込みのために染色体構造が不安定化して実験動物の繁殖維持ができないなど、再現性のある実験を行うことがきわめて困難となっている。

本研究では、これらの問題を解決する実験動物系の開発を指向してきた。1例として、運動制御のみならず学習・記憶研究のモデル器官である小脳をターゲットとし、「Cre/Lox系」(*)を用いて小脳の神経の1タイプの細胞であるプルキンエ細胞に限定して特定の遺伝子の機能を欠損すること（コンディショナルノックアウト）が可能な動物を開発・確立しつつあることを報告する。また、その応用として、小脳プルキンエ細胞特異的に外来遺伝子を発現させる再現性の高い系の開発の可能性について述べる。

「Cre/Lox系」：P1ファージ由来の配列特異的組み換え酵素Creたんぱく質が、哺乳動物の細胞核の中であっても、染色体DNA上の34塩基対の認識配列LoxPをターゲットとし機能する系。2つの同向きのLoxP配列間の領域を染色体から取り除くことが可能。