

第 74 回関西実験動物研究会  
生殖・発生研究の最前線

2. クローンマウスの特徴と応用

若山照彦 ( 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター )

近年、核移植技術の発達により完全に分化した体細胞からもクローン動物を作ることが可能になった。しかしその成功率はどの動物種でも非常に低く、たとえ無事生まれてきても、奇形だったり原因不明ですぐに死んでしまうケースが多い。この低い成功率と高い死亡率の改善を目的として、これまでに我々は様々な方法でクローンマウスを作出してきた。その結果、核のドナーマウスは近交系よりも F1 からのの方が成績がいいことや、ドナー細胞の細胞周期は特に影響ないこと、レシピエント卵子には未受精卵しか使えないことなどがわかってきた。しかしいずれも成功率の大きな改善には結びつかず、またクローンマウスからクローンを作ることを繰り返すと成功率が徐々に低下し、最終的にはクローンを作れなくなってしまうことから、我々が用いている核移植方法には何らかの問題があり、核移植を繰り返すとそれが蓄積されていくという可能性がしめされた。これに関連すると思われることとして、すでにクローン動物に多発するインプリンティング遺伝子の発現異常や DNA メチル化パターンの異常が報告されているが、いったいなぜ核移植によってそのような変化が生じてしまうのかは、今のところまったくわかっていない。分化している体細胞の核を未分化な状態に戻すための核の初期化(genomic reprogramming)が不十分であるためなのか、あるいはもともと大部分の体細胞には異常があり、たまたま正常な体細胞を選んだ場合にだけ体細胞クローンに成功しているのかもしれない。一方、核移植によって作出したクローン胚を培養し続けると、約 1 割の胚は体細胞由来の核移植 ES(ntES)細胞株として樹立することが出来る。我々は大人のマウスの尻尾から ntES 細胞を作出し、その性質が受精卵由来の ES 細胞と何ら遜色の無い物であることを明らかにした。またそれらの細胞株を培養条件下で神経細胞や心筋細胞へ分化させることにも成功した。ntES 細胞は、現在盛んに研究されている再生医学への応用にも貢献すると思われる。本講演ではマウスのクローンに関しての現在までにわかっている知見を紹介する。

Tamashiro KL, et al (2002) Cloned mice have an obese phenotype not transmitted to their offspring. Nature Medicine 8:262-267

Wakayama T. and Yanagimachi R. (2001) Effect of cytokinesis inhibitor, DMSO and the timing of oocyte activation on mouse cloning using cumulus cell nuclei. Reproduction 122:49-60

Wakayama T, et al., (2001) Differentiation of embryonic stem cell lines generated from adult somatic cells by nuclear transfer. Science 292 740-743

Wakayama T and Yanagimachi R (2001) Mouse cloning with nucleus donor cells of different age and type. Molecular Reproduction and Development 58:376-383

Wakayama T, et al.,(2000) Nuclear transfer into mouse zygotes. Nature Genetics 24:108-109

Wakayama T, et al., (2000) Cloning of mice to six generations. Nature 407:318-319

Wakayama T, et al.,(1999) Mice cloned from embryonic stem cell. PNAS 96 14984-14989

Wakayama T and Yanagimachi R (1999) Cloning of male mice from adult tail-tip cells. Nature Genetics 22:127-128

Wakayama T, et al.,(1998) Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. Nature 394:369-374