

■ はじめに

ブタは、生理的・解剖学的性質やゲノムDNA配列に加え、身体の大きさや寿命の長さなど、多くの特徴において、マウスに比べてヒトとの類似性が高い動物である。そのため、ヒトへの外挿を目指した研究における実験動物としての有用性が非常に高いとされている。しかしながら、任意の遺伝子改変が困難であったことから、これまでその利用は限定的なものであった。そこで我々は、体細胞クローン技術を利用することにより、遺伝子ノックアウトを含む遺伝子組換え技術のブタへの応用に取り組み、10種類以上の遺伝子改変ブタの作製に成功した。この技術は、マウスでは再現が困難な疾患モデルやヒトの細胞や組織を大量に供給できる「ヒト化ブタ」の開発など、実験動物としてのブタの利用拡大につながるものである。

■ 活動内容

1. 異種移植用モデルブタの開発

ブタ臓器を慢性的に不足しているヒトへの移植用臓器として用いる研究は従前から進められてきたが、ブタ臓器表面にある糖鎖抗原に起因する超急性拒絶反応の克服が大きな課題であった。我々は、糖鎖を切断する酵素(Endo- β -galactosidase)とヒトの補体反応を抑制する補体制御因子(hDAF)を共発現するブタを作製することにより、超急性拒絶反応の回避に成功した。

2. 高コレステロール血症モデルブタの開発

LDL受容体(LDLR)遺伝子をノックアウトしたブタの作製に成功した。このブタでは、血中LDL濃度が顕著に上昇しており(図1)、ヒト家族性高コレステロール血症との高い類似性を確認することができた。血中HDL濃度が高く、動脈硬化を発症しにくいマウスと比べ、よりヒトに近い症状を再現するモデルとなることが期待される。

3. 免疫不全ブタの開発

免疫系細胞の発生・分化に重要なインターロイキン2受容体 γ 鎖(IL2rg)遺伝子をノックアウトすることにより、免疫不全ブタの開発に成功した。このブタでは、主要な免疫器官である胸腺を欠損しており、T細胞・NK細胞が存在せず(図2)、抗体産生も認められなかった。また、このブタに野

生型ブタの骨髄細胞を移植することにより免疫能を回復させることにも成功した。今後、ヒト細胞の移植を試み、「ヒト化ブタ」の開発を進めていく予定である。

■ 関連情報等(特許関係、施設)

(特許)

特開2013-118859 高脂血症モデルブタ

特開2008-220222 EndoGalC-hDAFダブルトランスジェニックブタ

特許5366074号 共通サイトカイン受容体 γ 鎖遺伝子ノックアウトブタ

(共同研究機関)

(株)プライムテック

名古屋大学 医学部

(独)理化学研究所

自治医科大学 医学部

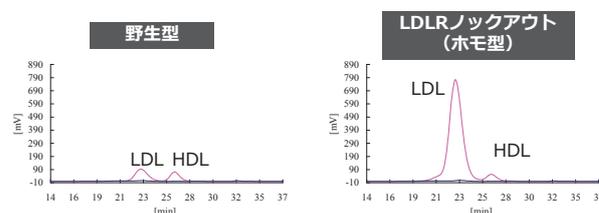


図1.LDLR ノックアウトブタの血中コレステロールプロファイル

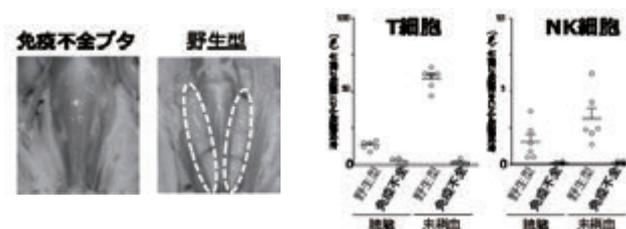


図2. 免疫不全ブタの形質
胸腺の欠損(左)、T・NK細胞の欠損(右)

代表発表者 鈴木 俊一 (すずき しゅんいち)
所属 (独)農業生物資源研究所
医用モデルブタ研究開発ユニット
問合せ先 〒305-8602 茨城県つくば市観音台 2-1-2
広報室
TEL:029-838-8469 FAX:029-838-8465
nias-koho@nias.affrc.go.jp

■キーワード: (1) 疾患モデルブタ
(2) 免疫不全ブタ
(3) ヒト化ブタ