

分野紹介

疾患モデルの作製と治療への応用

ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野

教授 岩倉洋一郎

多くの病気は遺伝子の異常や異種遺伝子の侵入によって引き起こされる。発生工学的手法を用いてこれらの遺伝子进行操作した個体を作製することにより、個々の遺伝子の機能と疾病との関係を理解することを目的として研究を行っている。

病気を忠実に再現する動物モデルは、実験科学的な手法による医学研究のために欠かせない実験材料である。しかし、病因が同じでしかも病態が忠実に再現されているような疾患モデルはなかなか見あたらないのが現状である。幸い、近年発展した発生工学技術は、特定の遺伝子の異常に基づく疾患モデルを理論的に作製することを可能にした。また逆に、機能のよくわからない遺伝子进行操作することによって、その遺伝子の生体での役割と疾病との関連を知ることができるようになった。このようなアプローチは系統的、網羅的に行えることが特徴であり、これから本格的に遺伝子機能の解析に入ろうとしているゲノム科学にとってもきわめて重要な解析手段である。当研究分野では発生工学手法を駆使し、感染症や自己免疫疾患、さらには肥満や高血圧などを対象としてこれらの疾患モデルの作製を試みると共に、その病態を解析するためのツールを開発している。

1. 自己免疫疾患モデルの作製と発症機構の解析

HTLV-Ⅰは成人T細胞白血病の原因ウイルスであるが、このトランスジェニックマウスを作製することにより、このウイルスが慢性関節炎を引き起こすことを初めて見いだした。関節炎の病理像は関節リウマチときわめてよく似ており、ヒトと同じく自己免疫になっていた。関節ではIL-1やIL-6などのサイトカインが強く発現しており、これを欠損させると発症が抑制されることがわかった。さらに、IL-1の阻害分子であるIL-1レセプターアンタゴニストのノックアウトマウスを作製したところ、このマウスが同じく自己免疫性の関節炎を発症することを見いだした。解析の結果、IL-1にはT細胞を活性化して抗原提示細胞との相互作用に必要な副シグナル分子を誘導する働きがあることが明らかになった。従って、過剰なIL-1シグナルは免疫系を過剰に活性化し、自己免疫を誘導するものと考えられる。このように疾患モデルの作製は、発症機構の解析、及び治療法の開発に有用である。今後は関節リウマチにおける骨破壊メカニズムの解析や、骨・軟骨の再生にも取り組む予定である。一方で、自己免疫、炎症、骨代謝、ストレス応答などに関与する遺伝子の網羅的検索を行い、これらの遺伝子操作マウスを作製することにより、その生理的、病理的役割を明らかにしたいと考えている。





2. エイズモデルの作製と発症機構の解析

HIV 遺伝子トランスジェニックマウスを作製し、これが HIV の感染モデルとして有用であることを示した。エイズの発症は HIV の活性化とそれに伴う免疫機能の障害により引き起こされるが、我々はサイトカイン欠損マウスを用いることにより、HIV の活性化に TNF- α や IL-1 などのサイトカインが関与することを明らかにした。さらにこの過程には、DNA のメチル化や、細胞周期など複雑な制御が関与することもわかってきた。また、HIV のレセプターの一つである CXCR4 のノックアウトマウスを作製し、このレセプターからのシグナルが HIV の増殖や T 細胞の生存に及ぼす影響についても解析を進めている。HIV 活性化やヘルパー T 細胞減少のメカニズムを明らかにすることにより、エイズの制御を目指したい。

3. 病態解析用ツールの開発と新しい発生工学技術の開発

特定の遺伝子機能を欠損したノックアウトマウスは、その遺伝子の病態形成における役割や、生理状態における役割を知るための貴重なツールである。当研究分野ではこうした病態解析用のツールとしてインターフェロンや IL-1 などのノックアウトマウスを作製してきた。これらのマウスは、疾患モデルと合わせ、のべ国内 146 研究グループ、海外 23 研究グループに供給され、利用されている。この他、ノックアウトマウスの作製を中心として所内外の研究グループとの共同研究を進めており、これまでに 50 遺伝子以上のノックアウトを手がけている。今後とも積極的に共同研究に取り組みたい。

最近体細胞の核を受精卵に移植することにより体細胞を初期化できることが示された。この結果は特定の体細胞を自由に他の臓器細胞に変換できることを意味しており、将来患者自身の細胞を用いた臓器再生治療や細胞移植治療ができる可能性ができてきた。将来医療技術としてきわめて重要であると考えられることから、我々としてもこのような新しい発生工学技術の開発に取り組みたいと考えている。