



21

## 新しい医療を可能にする 染色体医工学への誘い

鳥取大学医学部生命科学科教授 /  
鳥取大学染色体工学研究センター長

押村 光雄 教授

遺伝子を自由に搭載可能な  
ヒト人工染色体ベクターで  
遺伝子再生医療や医薬品開発に  
新たな可能性を開く

このコーナーでは、私たちの社会や生活に身近な研究テーマをわかりやすく紹介する。第一線で活躍されている研究者の研究内容を中心に、学問の仕組みや今後の可能性などについて、インタビューする。

19世紀に発見された染色体は、20世紀に入ると遺伝情報の伝達物質であることが分かってきました。近年は遺伝子工学が急速に発展して、生体内の遺伝情報を書き換えることが可能になり、ES細胞やiPS細胞などの技術を用いた再生医療への期待も高まっています。染色体医工学も、遺伝情報をもつ染色体をコントロールすることで、細胞の性質を変えたり、機能性を高めたりする技術を開発する研究領域として注目を集めています。現在、この新しい技術を使って、遺伝的な疾患の根本的な治療や、抗体医薬の創出などの研究が始まっています。

### 「遺伝子の運び屋」としての ヒト人工染色体ベクターの創出に成功

染色体は、細胞の核の中に存在する遺伝情報の伝達物質で、DNAとタンパク質からできています。DNAは塩基と呼ばれる4種類の物質（アデニン、チミン、シトシン、グアニン）が並び、2本のロープがより合わさったような二重らせん構造をとっています。そのDNAの配列の一部が遺伝子であり、生物の遺伝情報を伝達する主要な因子です。ヒトには約3万個の遺伝子があるとされ、それら全ての遺伝子が23対46本の染色体に分散して入っています。

細胞が分裂するときは、それぞれの染色体は自らのコピーを作って両方の細胞に入っていくため、全ての細胞に同じ遺伝子が受け継がれていきます。つまり染色体は「遺伝子の運び屋」と考えることができ、染色体と遺伝子

の関係は、それぞれトラックと積み荷の関係に例えることができます。

染色体医工学は、この考え方で説明できます。トラック（染色体）から全ての積み荷（遺伝子）を取り除けば、残るのは空のトラックだけです。この空のトラックを作り、目的となる遺伝子だけをトラックに積んで細胞内に運ぶ技術を、染色体医工学といいます。

私は、ヒトの21番染色体<sup>(注1)</sup>から全ての遺伝子を取り除いて入れ物だけにする研究を進め、「ヒト人工染色体（HAC）ベクター」を作成しました。HACベクターは自由に遺伝子を入れて細胞に運ぶことができ、例えば遺伝子Xを入れたHACベクターをヒトの細胞の核内に入れば、その細胞から分裂する全ての細胞に対して遺伝子Xを伝達させることができます。

### 細胞の本来の遺伝子を傷つけることなく あらゆる大きさの遺伝子を移入可能に

HACベクターを使って細胞内に遺伝子を組み込む技術は、従来の遺伝子導入技術と比べて、さまざまなメリットを備えています<図表1>。

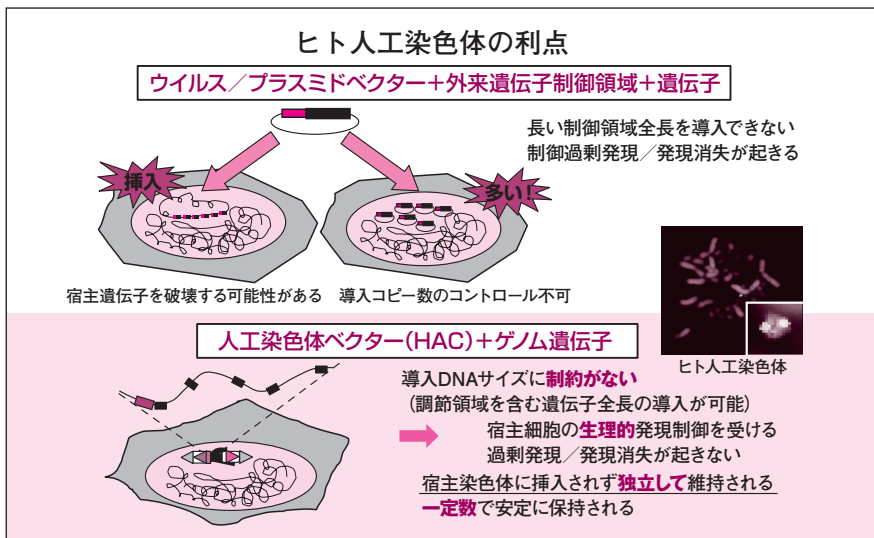
まず、どんな大きさの遺伝子でも搭載できることです。ヒトの遺伝子の大きさは平均すれば約5万bp（塩基対）ですが、これまで「遺伝子の運び屋」として用いられてきたレトロウイルスベクター<sup>(注2)</sup>で搭載可能なのは1万bp程度でした。これに対してHACベクターのも

(注1) 21番染色体…22種類あるヒトの常染色体のうち、最も早く（2000年）解読が完了した染色体であり、最も小さな染色体。

(注2) レトロウイルスベクター…細胞に感染し、自らの遺伝情報を細胞のDNAに組み込み増殖するレトロウイルスから、病原性に関する遺伝子を取り除き、導入したい遺伝子を搭載したものを。



<図表1>ヒト人工染色体の利点



(提供：押村教授)

ととなった21番染色体は、3,400万bpもの大きさがありますから、ヒトの遺伝子であれば、どんな遺伝子でも、複数の遺伝子であっても搭載できます。先のトラックの例えで言えば、レトロウイルスベクターの場合は、バイクに新しい荷物を載せるのに対し、HACベクターはトラックに新しい荷物を載せるイメージです。また、細胞に導入したい遺伝子だけでなく、それが正常に発現するように制御するDNAの一部なども合わせて搭載できるため、過剰発現や発現消失の心配もありません。

次に、遺伝子を導入する先の細胞(宿主)を傷つけないことです。レトロウイルスベクターで遺伝子を導入した場合、それらの遺伝子は宿主染色体のDNAにランダムに組み込まれるため、宿主の遺伝子を傷つける可能

性があり、がんになる恐れもありました。これに対してHACベクターは、導入したい遺伝子だけをもった独立した染色体として機能しますから、他の染色体に新たな遺伝子を組み込むことなく、細胞分裂の際にも、他の遺伝子も正常に伝達されます。

さらに、いったん作ったHACベクターは、細胞中で増やすことができますし、後から核内のHACベクターを除去できるといった特長もあります。

### HACベクターとiPS細胞などの技術を用いた 遺伝子・再生治療の基盤研究がスタート

私たちは、このようなメリットを備えた遺伝子移入技術によって、さまざまな応用研究を進めています<図表2>。

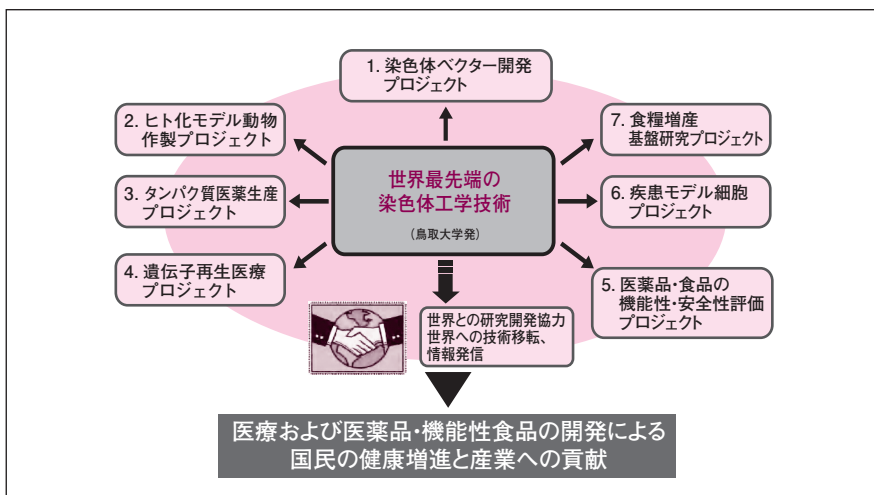
筋ジストロフィー<sup>(注3)</sup>の完全治療へ向けた研究もその一つです。筋ジストロフィーとは、遺伝子の異常により、成長とともに筋力が低下したり、筋肉が萎縮する病気です。私たちはそのうち、ジストロフィンという遺伝子の機能欠損が原因となるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの研究を進めています。ジストロフィンにはダメージを受けやすい筋肉細胞が壊れないようにする働きがあり、その遺伝子が欠損している患者の場合、成長するにつれて

活動が活発になると、筋肉のダメージが大きくなり、やがて心臓や肺などを動かす筋肉にも影響して自発呼吸が困難になり、二十歳前後で亡くなってしまいます。

治療するには、ジストロフィン遺伝子を補う必要があります。しかし、ジストロフィン遺伝子は240万bpもの大きさがあるため、従来の技術では完全には導入できませんでした。

そこで私たちはHACベクターを使った筋ジストロフィー治療の研究を始めました。まずは、デュシェン

<図表2>鳥取大学染色体工学研究センター プロジェクト全体構想



(提供：押村教授)

(注3) 筋ジストロフィー…発症年齢や遺伝形式、臨床的経過等から様々な病型に分類される。デュシェンヌ型は最も患者数が多い型である。

ヌ型筋ジストロフィー患者から線維芽細胞という細胞を取り出します。当然、ジストロフィン遺伝子が欠損していますが、そこにHACベクターを使って、正常なジストロフィン遺伝子を導入したところ、細胞が正常に機能しました。新たに付け加えられた47番目の染色体上にある正常なジストロフィン遺伝子が機能を発揮したわけです。

この研究は、京都大学の山中伸弥教授のグループと共同で進めました。同グループのiPS細胞の作成技術は、患者からとった細胞を、さまざまな細胞に分化させ、患者の体内に戻すことができます。それまで私の研究室が持っていた技術では、正常な遺伝子を持つ筋細胞を大量に増やすことが難しかったのですが、iPS細胞との出会いにより、その点が解消され、遺伝子治療への活用の可能性が開けたのです。現在は、HACベクターで遺伝子修復したiPS細胞を筋肉に分化させる研究を進めています。

また、イタリアの研究チームとの共同研究では、マウスを使った治療にも挑戦しています。最近になって、筋ジストロフィーのモデルマウスから中胚葉性血管芽細胞という幹細胞を取り出し、HACによる遺伝子修復を施した後、モデルマウスの動脈に移植したところ、長期間にわたって機能的な筋肉繊維を作り続け、運動機能も改善するという画期的な研究結果が得られました。ヒトに対して使うには、まだまだ技術的な課題はありますが、HACベクターによって、筋ジストロフィーの遺伝子治療の可能性が見えてきているのです。

### 医薬品・食品の機能性・安全性の評価や 新たなタンパク質医薬品創出へ

HACベクターの技術は、このほかにもさまざまな応用が考えられます。例えば、ヒト型薬物代謝遺伝子を持ったモデルマウスの作成です。医薬品の開発では、臨床実験の前に動物実験が行われますが、マウスとヒトでは薬物の効き方（代謝）が異なります。HACベクターを使えばヒトの遺伝子をマウスの細胞に導入することができますから、ヒト型の薬物代謝酵素が発現するマウスを作ることができ、安全性の確認に大きく貢献できます。

また、新たな医薬品の創出にも貢献します。その代表が抗体医薬です。抗体医薬とは、生物の体に進入した細菌やウイルスを異物（抗原）として認識して攻撃する抗体の働きに着目した医薬品です。以前の抗体医薬はマウスの抗体を使って作られていましたが、マウスの抗

体はヒトの体内で抗原として作用する場合があります。HACベクターを使って巨大なヒトの抗体遺伝子を組み込んだモデルマウスを作れば、ヒト型の抗体をマウスを使って生産することが可能になるわけです。

さらに、特定のタンパク質を作る遺伝子をマウスに導入することで、有用タンパク質を効率よく製造することもできます。医薬品や食品素材などの機能評価を行うための遺伝子を導入することも可能になっています。

このように、HACベクターを可能にした染色体医工学は、他のさまざまな技術と組み合わせることで、これまで不可能だったことを可能にしたり、新たな産業分野を創出したりすることができます。ただし、HACベクターの作製はまだ、誰でもできるというものではありません。そこで現在は、HACベクターを誰でも使えるようにする方法を考えています。そのためにも、新たな可能性が垣間みられるような応用研究の実施例を増やしていくことが重要なのです。

研究の魅力は、自分の知的好奇心が社会に還元されていくことにあります。私は理学部出身で、がん抑制遺伝子の研究から染色体医工学分野に進み、HACベクターという新しい技術を確立しました。それが今や、抗体医薬開発技術やiPS細胞創出技術、遺伝子治療など異分野と融合することで、再生医療などへの新たな展開につながっています。新しいものは常に異分野との融合から生まれますし、融合が生まれるためには、自分が相手にとって魅力的な、優れた知識や技術を持っている必要があります。ですから、高校生の皆さんにも、良い出会いができるオンラインを目指して努力を続けていってみたいと思います。

### PROFILE



押村光雄  
(おしむら・みつお)  
鳥取大学医学部  
生命科学科教授  
鳥取大学大学院医学系  
研究科機能再生医科学  
専攻教授  
鳥取大学染色体工学研究  
センター長

1948年鳥取県生まれ。1971年鳥根大学文理学部理学科卒。1971～1974年北海道大学理学部染色体研究施設で研究。米国ロズウェルパーク癌研究所研究員、東京医科歯科大学難治疾患研究所助手、米国立環境保健科学研究所特別研究員、神奈川県立がんセンター臨床研究所主任研究員を歴任し、1990年鳥取大学医学部教授。2005年から同大学生命機能研究支援センター長を務め、2009年より現職。がん抑制遺伝子を探索する研究から、染色体を扱う工学的な研究を進め、2004年にはヒト人工染色体ベクターの創出に成功。この技術を他分野の研究成果と融合することで、次々と新しい研究領域を開拓している。

1993年 高松宮妃癌研究基金学術賞受賞  
1998年 日経BP技術賞（医療・バイオ部門）受賞  
2002年 日本人類遺伝学会賞受賞