［最近のトピックス］

スキルス胃癌発症マウス

尾西みほ子

北海道医療大学歯学部生化学分野

厚生労働省が公表した2010年の人口動態統計によると，日本人の死因の１番目は悪性新生物によるもので，悪性新生物の中で，胃癌は肺癌に次いで多い．

最近，Shimadaらにより，スキルス胃癌を１年以内に発症するモデルマウスが開発された（Shimada *et al.*, 2011）．スキルス（scirrhus）胃癌はびまん浸潤型で粘膜下層を横に広がり発見が難しく，予後が不良で，日本人に多い．E－カドヘリンは上皮細胞間の接着結合タンパク質で，*CDH 1*はこのE－カドヘリンをコードする遺伝子であり，p53タンパク質は癌抑制タンパク質で，これをコードする遺伝子が*TP 53*である．スキルス胃癌がこの２つの遺伝子における異常とみられてきたことから，この２つの遺伝子を働かないようにしたノックアウトマウスを作成したところ，すべてのマウスがヒトのスキルス胃癌によく似た胃癌を１年以内に発症した．すなわち，スキルス胃癌の発症に両遺伝子の異常が関与していることが明らかとなった．今後，このモデルマウスを用いることにより治療薬や予防法の開発の大幅な進歩が期待できる．

ノックアウトマウス（knockout mouse）は特定の１つ以上の遺伝子を無効にした遺伝子組み換えマウスである．このマウスは1989年に作られ，「マウスES細胞（embryonic stem cells，胚性幹細胞）を用いた特定の遺伝子を改変する原理」を開発したMario R. Capecchi，Sir Martin J. EvansおよびOliver Smithiesの３氏に2007年ノーベル生理学・医学賞が贈られた．Evans氏はマウスの受精卵からES細胞を取り出し，これに別のマウスの遺伝子を導入する手法を開発した．Capecchi氏とSmithies氏はそれぞれ別に特定の遺伝子を標的にして，変異のある遺伝子に置き換える方法（相同遺伝子組換え法）を開発した．これら２つの方法の組合わせによりノックアウトマウスが生まれた（図１）．

現在，マウスの遺伝子の約半数の１万の遺伝子についてノックアウトマウスがつくられ，ヒト病気モデルマウスも500以上できている．さまざまなノックアウトマウスの生成方法があり，多くの国で製法とマウス自身に特許が与えられている．病気の発症機構の解明および新薬の開発に今後も著しく寄与するものと考えられる．

Shimada S, Mimata A, Sekine M, Mogushi K, Akiyama Y, Fukamachi H, Jonkers J, Tanaka H, Eishi Y & Yuasa Y. Synergistic tumor suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer. Gut doi : 10. 1136/gutjnl−2011−300050, Published Online First : 24 August 2011.

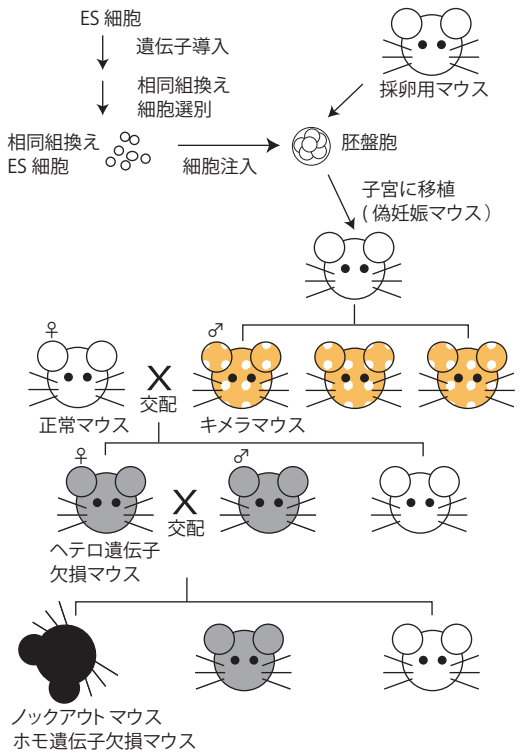

図１　ノックアウトマウスの作成
１）相同組換え（ゲノム上のDNA配列と同じ配列を含む外来DNAを細胞内に入れると両者間で組換えが起こる）は頻度が低いが，ES細胞であればシャーレの中で選択し，増やすことができる．
２）ES細胞を胎盤胞に注入し，マウスの子宮に移植する．２個以上の胚に由来する細胞からなる個体「キメラマウス」が誕生する．キメラマウス（雄）の精子は宿主由来精子とES細胞由来精子の両方ができる．
３）正常マウス（雌）とキメラマウス（雄）とを交配する.2本組の常染色体の一方が相同組換え染色体である「ヘテロ接合型遺伝子欠損マウス」と「正常マウス」が誕生する．
４）ヘテロ接合型遺伝子欠損マウス（雄）とヘテロ接合型遺伝子欠損マウス（雌）とを交配する．ホモ接合型遺伝子欠損マウス（ノックアウトマウス）とヘテロ接合型遺伝子欠損マウスと正常マウスが誕生する．