

ヒト21番染色体を保持するダウン症候群モデルマウスの作出とその原因遺伝子の同定

●押村 光雄 ◆白吉 安昭 ◆目黒 牧子

鳥取大学医学部生命科学科

研究の目的と進め方

ダウン症候群は精神遅延, 種々の先天性異常を特徴とし, 新生児の1/800と高頻度に見られる21番染色体トリソミー症候群である. その発症にはヒト21番染色体(hChr.21)上のさまざまな遺伝子の関与が考えられる. そこで我々はダウン症の症状と遺伝子との対応を明らかにする目的で, まずhChr.21を効率に保持するキメラマウスを作出し, ダウン症類似の表現型を観察した. さらにその表現型の原因となる遺伝子発現の異常を同定するため, 2次元電気泳動法を用いてタンパク質レベルでの遺伝子発現の差を網羅的に解析した.

2001年度の研究の当初計画

初年度においては, 心筋におけるタンパク質発現の差を2次元電気泳動法を用いて解析したところ, hChr21導入キメラマウスにおいて心筋発生に重要なマウスタンパク質 Myosin light chain 2a, の発現低下が認められた. これはヒトダウン症患者でも発現の減少が確認された. 2001年度では, 同様の手法を用いて, hChr.21導入キメラマウスの各脳組織におけるタンパク質解析を行う.

また, キメラマウスにおいて導入したhChr.21は不安定で, 子孫への伝達には成功していないため, 1)マウス個体内での安定維持, 2)子孫への伝達を目標として, Cre / loxP システムを利用した染色体工学的手法を用いたマウス染色体への転座を試みる.

2001年度の成果

大脳海馬由来のサンプルを用いて解析を行った結果, hChr21導入キメラマウスにおいてヒト21番染色体上に存在するヒトSOD1の発現が検出された. このSOD1タンパク質の発現は心筋には認められず, 脳組織において特異的な発現の変化と考えられた. さらに詳細に脳組織における遺伝子発現の差を検討したが,

SOD1以外の明らかなタンパク質の発現の差は認められなかった. したがって, 1)ヒト21番染色体の過剰によるタンパク質レベルでの発現異常は比較的わずかであり, 2)その変化は組織により異なり, 3)ヒト21番染色体上由来のタンパク質が直接的に発現する場合(脳)と, 2次的な変化によりマウス染色体上由来のタンパク質発現が低下する場合(心筋)の2つの異なったメカニズムが考えられた. これらにより, 組織によって異なる種々の異常な表現型が引き起こされることが示唆された.

転座型ダウン症モデルマウスは染色体改変技術を用いて現在進行中である. Down syndrome critical region (DCR)のセントロメア側近傍からDCRテロメア側に存在するMX2遺伝子の間に含まれるヒト21番染色体断片をマウス10番染色体に転座させ, 改変転座染色体をもつマウスES細胞の作製に成功した. 今後, このDCRを保持する転座型ES細胞を用いてキメラマウスを作製し, さらに子孫への伝播を確認していく.

国内外での成果の位置づけ

ヒト21番染色体を導入されたダウン症モデルマウスの作製とそれと2次元電気泳動法によるタンパク質解析を組み合わせた原因遺伝子の解析は新規のもので, また新しい表現型の発症メカニズムを提唱できた. 染色体改変技術を用いたダウン症モデルマウスの作製技術は世界でも類がなく, きわめて独創性の高いものである.

達成できなかったこと, 予想外の困難, その理由

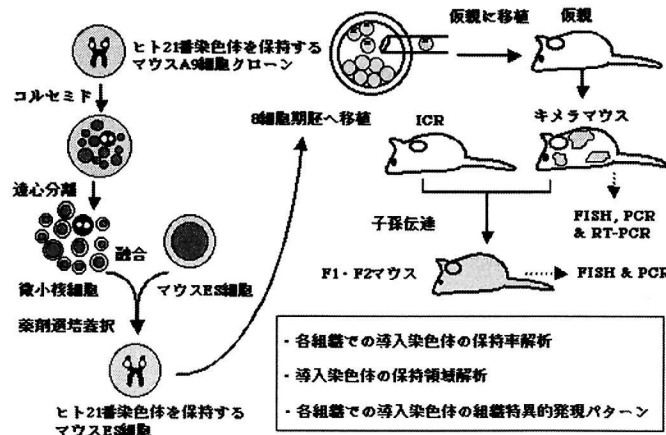
転座型ダウン症モデルマウスの作製の前段階のキメラマウスの作製まで至らなかった. これは人工的に転座を引き起こす頻度が予想以上に低かったためと考えられた.

今後の課題

キメラマウスの作製と子孫への伝播を確認する.

成果公表リスト

1. Shinohara T et al., Hum. Mol. Genet. 10(11) : 1163-1175, 2001.
2. Kazuki Y et al., J. Hum Genet. 46 : 600-603, 2001.



ヒト染色体を保持するマウスの作製法