

第7回NAIST産学連携フォーラム

毒と薬は使いよう

毒素の、疾患モデルマウス作製への応用

奈良先端科学技術大学院大学
遺伝子教育研究センター

河野憲二

2004年7月14日
関西経済連合会

北里柴三郎



破傷風の血清療法確立を記念して 自作の嫌気性菌培養装置とマウス飼育瓶、注射用のマウス固定器等を前に、北里式
亀の子コルベンを手にしてポーズ。

ジフテリア毒素はどこを攻撃するのか？



真核生物(酵母、ヒト、植物)すべての蛋白質合成を阻害する



マウスにはジフテリア毒素は効かない

マウスはヒトの致死量の1000倍以上の毒素量に対し耐性を示す



毒素受容体をもっていない

つまり、毒素は細胞内に入らないと毒素
として機能しない

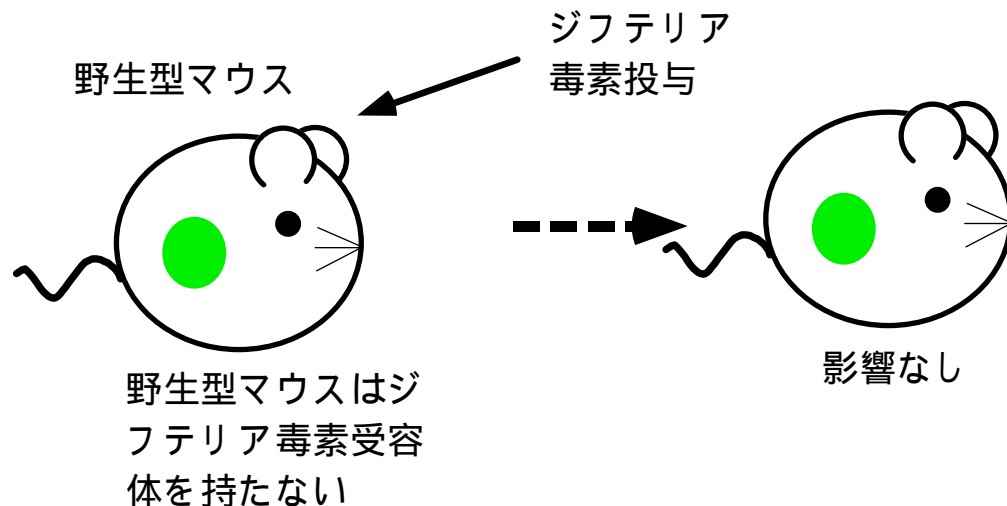


それでは、マウスに毒素受容体を発現させたら？

ジフテリア毒素受容体を用いた任意の時期での標的細胞ノックアウト法

● 標的とする組織・細胞

● ジフテリア毒素受容体



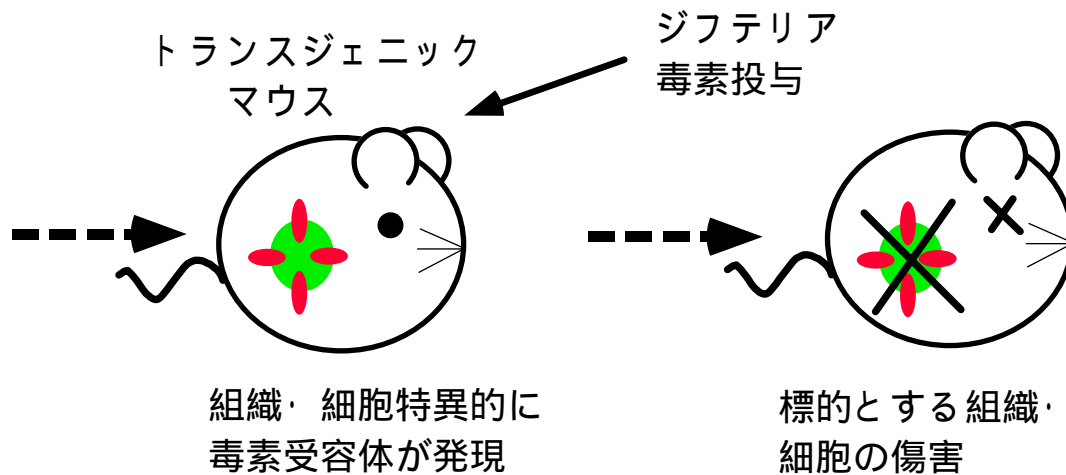
組織・細胞 特異的プロモーター

ジフテリア毒素受容体 cDNA



受精卵へのマイクロインジェクション

Detailed description: A diagram showing a pipette tip injecting a small circle representing an egg cell. The text '受精卵へのマイクロインジェクション' (Microinjection into the egg cell) is positioned to the left.



標的細胞ノックアウト法

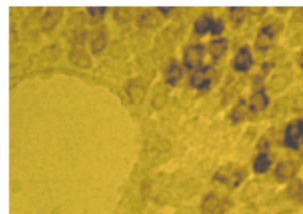
TRECK Toxin Receptor Mediated Cell Knockout

特許:「ノックアウト動物」 米国
特許受理・国内申請中

報道:朝日、読売、日経など
の各紙で紹介

TRECK finds function

Determining the function of specific populations of cells in animals has been a long-standing challenge for biologists. Various strategies have been used—surgery, laser ablation, and cell-specific chemicals—with variable success. On page 746, Kohno and colleagues describe a novel adaptation of another approach that harnesses the ability of toxins (in this instance diphtheria toxin, DT) to kill specific cell types in a controlled manner. Unlike humans, mice are innately resistant to DT. Exploiting this difference, the researchers set about creating mice transgenic for the human DT receptor. The transgene construct contained a liver cell-specific promoter to ensure that DT receptor was expressed selectively in liver cells. When these transgenic mice were then injected intramuscularly with DT, transgenic liver cells were destroyed in a dose-dependent manner, resulting in a phenotype that resembled fulminant hepatitis in mice. Kohno's so-called toxin receptor-mediated

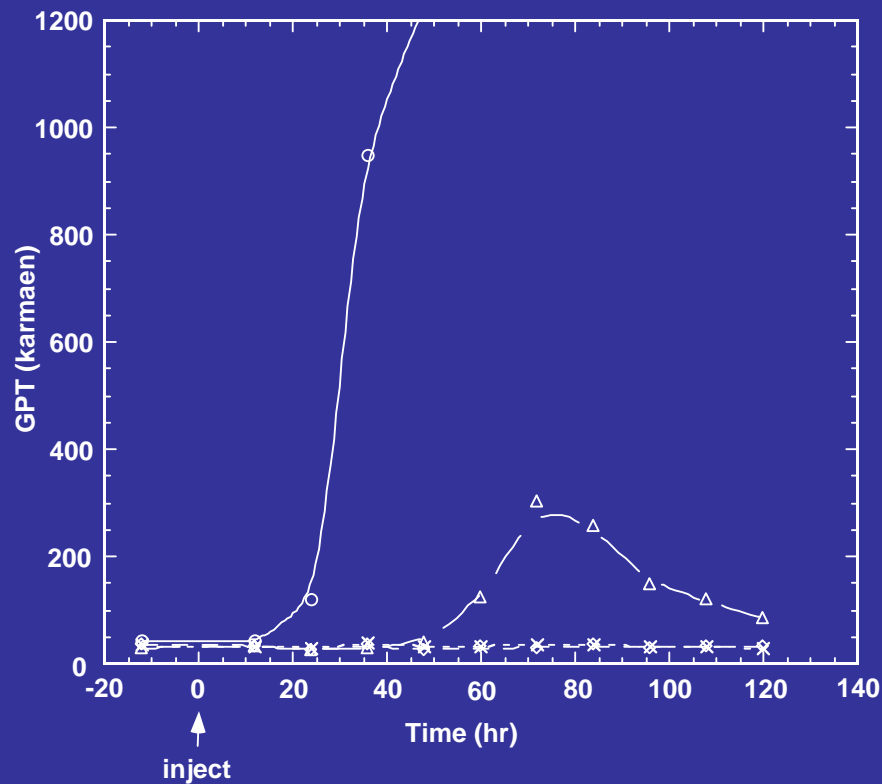
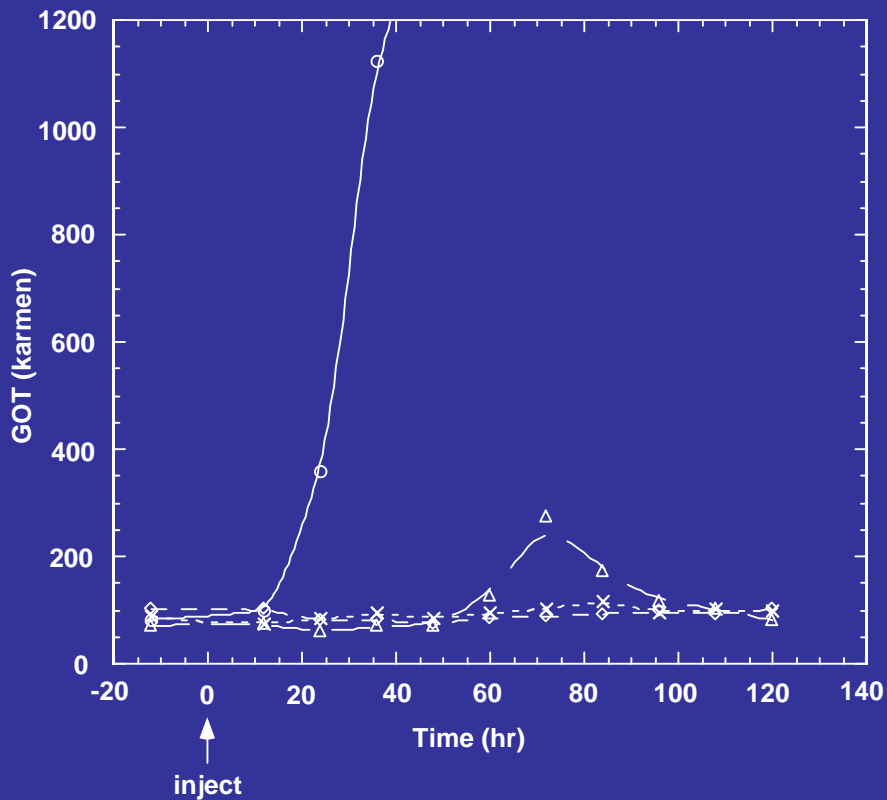


cell knockout (TRECK) approach offers a novel way of studying liver function, and using other cell-specific promoters might be applicable to functional studies in a variety of other tissues and organs (see also p. 731). LF



肝障害度を血液検査により調べる (GOT/GPT)

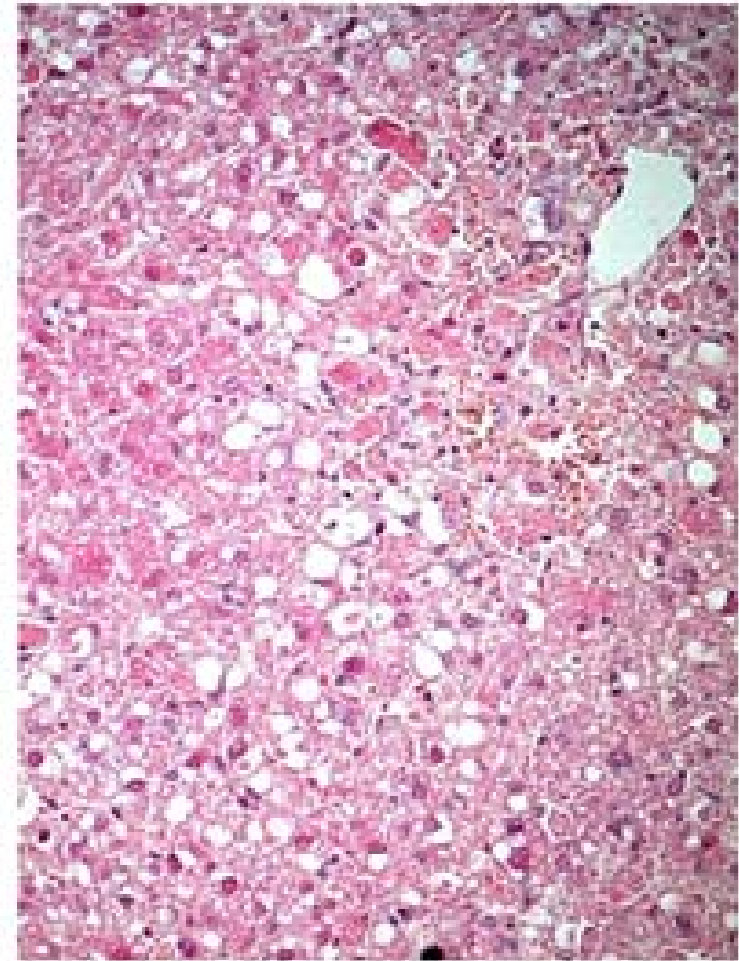
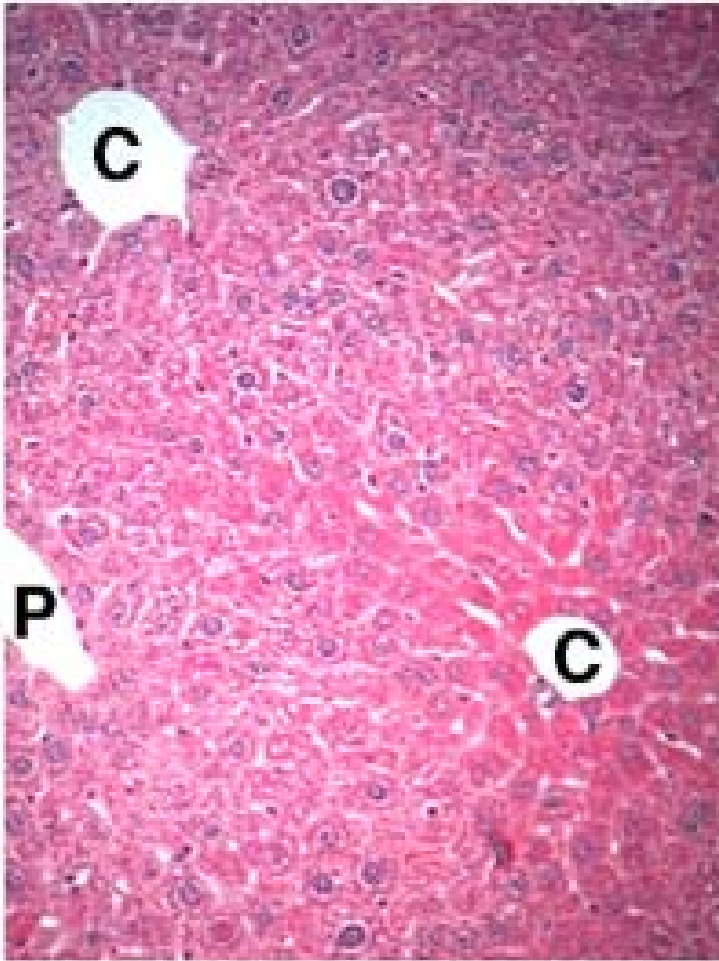
500 ng/kg }
50 ng/kg } Tg16
5 ng/kg }
50000 ng/kg }
X 野生型マウス



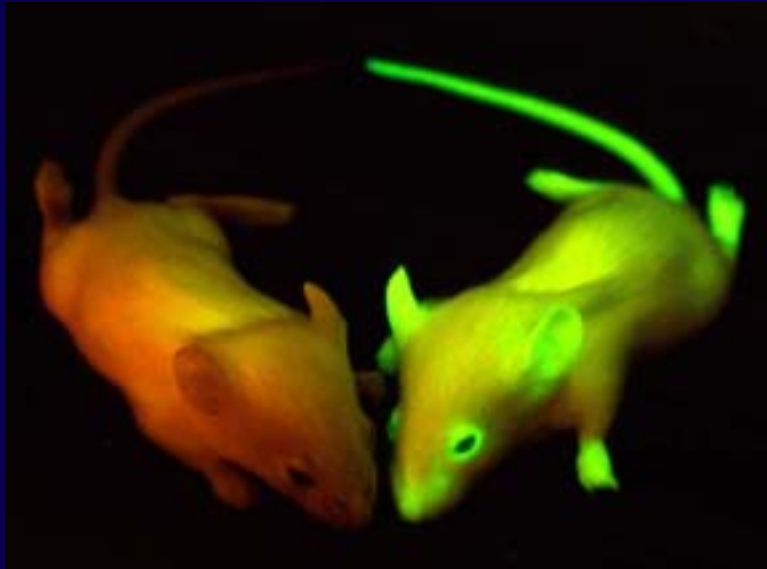
肝臟組織切片染色像

A 野生型 50,000 ng/kg

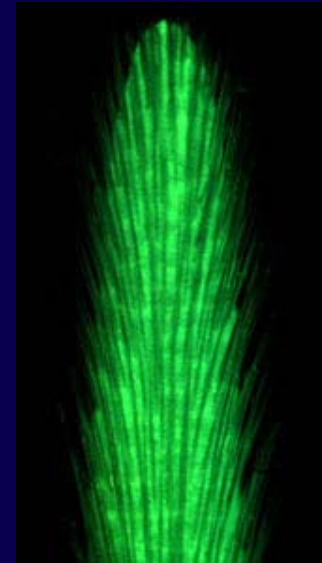
B Tg16: 500 ng/kg



光るネズミ

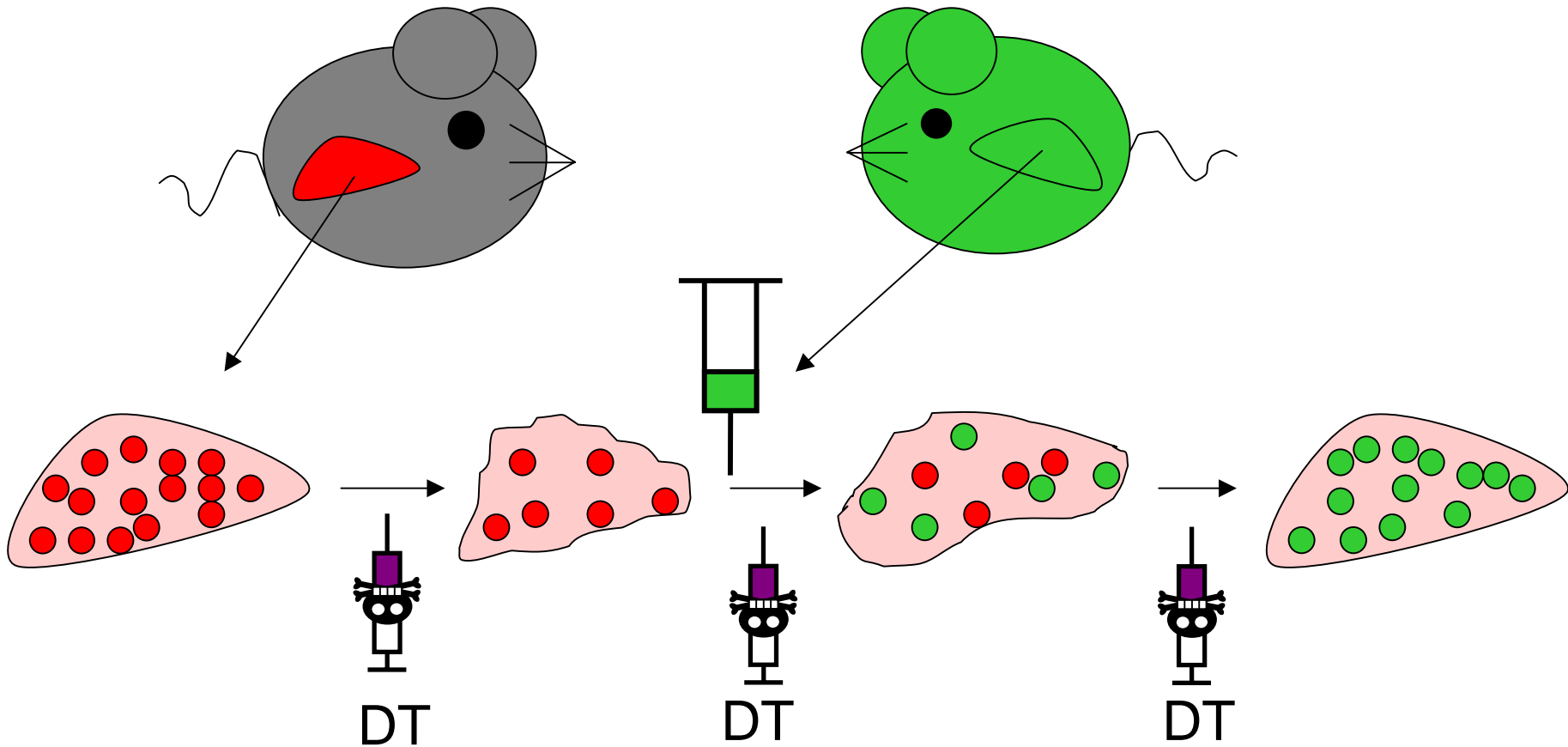


クラゲの遺伝子が組み込まれた
ネズミ(右)



左の写真の
ネズミの尾

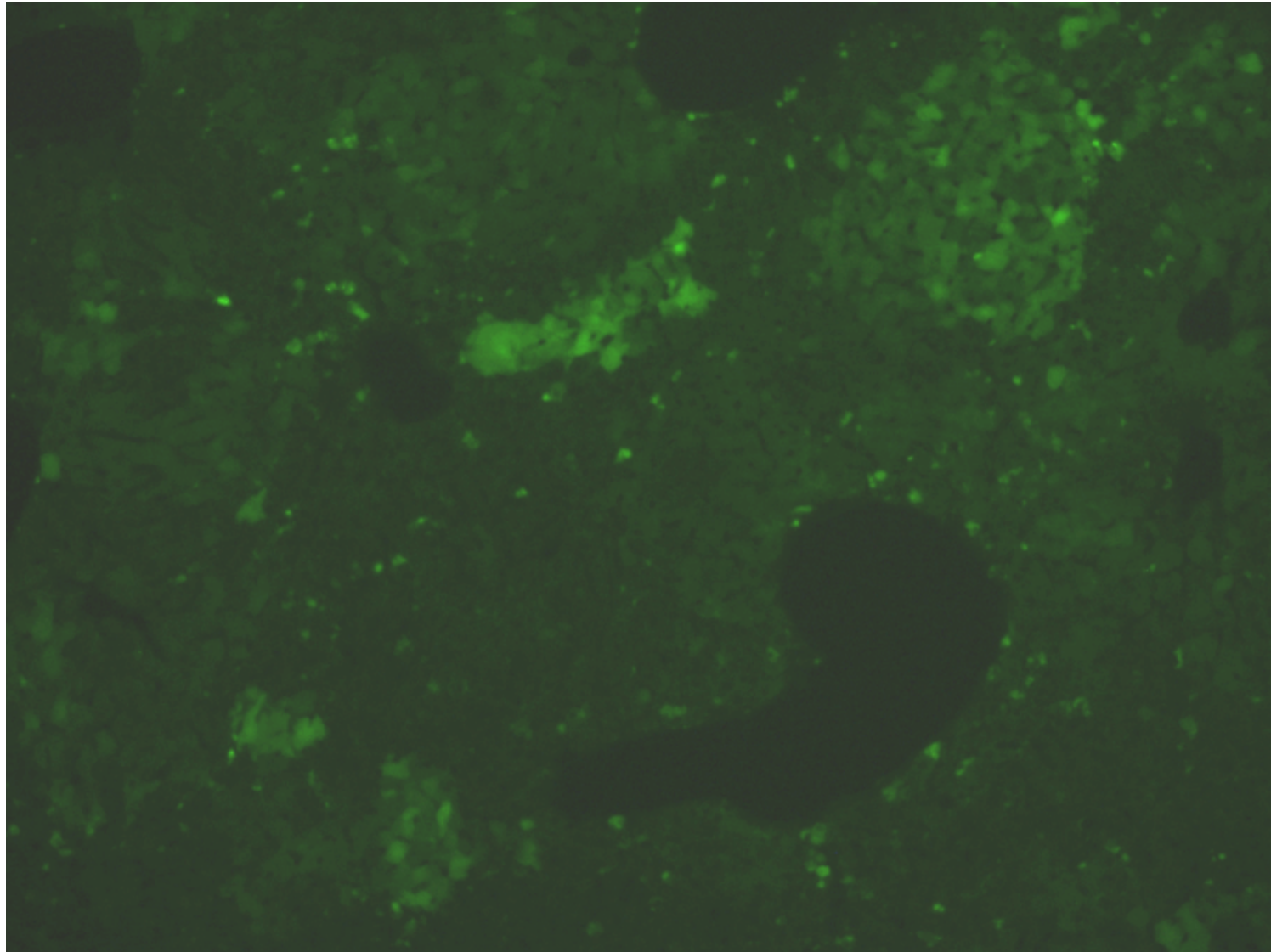
2. 移植再生医療への応用



肝臓のような再生能力が高い組織で特に有効と考えられる。

Hepatocyte Transplantation

Alb-TR1-6M2 ; 35days after transplantation



基礎研究

- ・次世代TRECK法
- ・移植再生(幹細胞)
- ・新規毒素素材開発

新しいバイオテクノロジーの開拓

毒素素材を利用した疾患モデルマウスの作製

- ・糖尿病、肝炎、骨粗鬆症、動脈硬化、脳神経系疾患など

実験動物産業

- ・疾患モデルマウスの供給

医薬品産業

- ・創薬
- ・治療法
- ・診断薬の開発

食品産業

- ・健康食品
- ・対応食品の開発