LET'S MAKE A MAMMOTH

マンモスを作ろう

Nature Vol.456(310-314)/20 November 2008

進化においては、生物がいったん絶滅すれば地球上から永遠に姿を消すというのが前提である。だが、そうではなくなるかもしれない。Henry Nicholls が、どうすればマンモスを冥界からよみがえらせることができるかを問いかけている。

今は亡きマイケル・クライトンは、1990年出版の小説『ジュラシック・パーク』で、絶滅した生物種を現代によみがえらせるというアイデアを、説得力あふれる巧みな表現と比類なきおもしろさを備えた作品として世に送り出した。その当時、塩基配列が明らかにされていた最も長いゲノムは、ウイルスのものだった。それから20年ほどの間に、数百種の動物ゲノムの塩基配列が決定された。そのリストに今週(2008年11月20日号)初めて、マンモス(*Mammuthus primigenius*)という、知名度が高く、絶滅に疑いの余地のない種のゲノムが加わった¹。生き返らせたいと思う絶滅種として、マンモスは恐竜と同じくらいドラマチックな生き物だろう。しかもマンモスの場合、ティラノサウルス・レックス(*Tyrannosaurus rex*)と違って、復活を手助けしてくれる近縁種が現代に生きているのだ。

完全なゲノムが手に入る可能性や、現代に近縁種が生きているという点からいえば、クライトンにとっても、恐竜よりマンモスをよみがえらせるほうが間違いなく簡単だっただろう。しかし、「相対的に容易」だからといって「実際に容易」なわけでは決してない。概要塩基配列という骨組みに肉づけをして、ゲノムから呼吸する生身の獣を作製するには、最低限でも以下のようないくつかの段階を踏む必要があるだろう。まず、復活させたい動物の(1つまたは複数の)塩基配列を正確に決定する。次に、これらの塩基配列から、完全な染色体セットを作り上げる。そして、これらを核膜で包み込み、できあがった核を発生のための卵に移植する。この卵を代理母の子宮内に着床させて、最終的に無事出産させる。しかし現在のところ、このうちのどの段階も不可能である。塩基配列の完全な解明から、現生ゾウ類から

の卵採取まで、現時点ではどの段階にも乗り越えられない大きな障害があり、これらの問題を解決しようと懸命に研究しているという話もいっさい聞かない。しかし、本当にこうした障害のために、夢が実現不可能なものになってしまうのだろうか。

塩基配列

「マンモスの復活」というこのむずかしい研究を成功させる第一歩は、生きた個体を作り出すための基礎情報として利用可能なほど精度の高い塩基配列を得ることである。マンモスのように死んでから長時間経過したDNAの塩基配列を決定するには、さまざまなレベルで劣化した配列断片を使用することになる。したがって、死後に起こりうる塩基対変化を検出して修正したり、細切れになった数百万もの短い断片を組み合わせてひとつづきの塩基配列を得る際に起こるエラーを回避したりすることが

必要となる。このためには、ゲノム 1 個分の DNA よりずっと多くの DNA 塩基配列を読み取らなければならない。「1 万塩基対につき 1 個未満のエラーしかない、十分な品質のゲノム塩基配列を得たいなら、試料として 12 倍の長さ（カバー率 12）の DNA を読み取る必要があるでしょう」と Svante Pääbo はいう。彼はマックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ、ライプチヒ）の遺伝学部門の主任で、ネアンデルタール人のゲノムに関する研究を行っている²。今回報告されたマンモスゲノムのカバー率はおよそ 0.7 である。科学的には「十分な品質」だからといって、生き返らせようとする動物のゲノムの質も十分だというわけではない。ヒトゲノムにそのカバー率から想定されるエラーを適用すれば、変異 30 万個分に相当してしまうだろう。

カバー率は、配列決定に費やす資金が多いほど高くできるが、試料が古い場合にはかなりむずかしくなる。そういった試料は、細菌や菌類、その他の生物種の DNA によってたっぷり汚染されているから

である。Pääbo の話ではカバー率は 35 が上限であり、コペンハーゲン大学（デンマーク）の古代 DNA・進化研究グループの責任者である Eske Willerslev によると、このカバー率を達成するには「費用も時間もものすごくかかるだろう」という。しかしながら、塩基配列決定の費用はしだいに安くなっており、良好な保存状態と調整状態の試料が得られる可能性もあるので、解析の費用と時間は縮小されるはずである。Willerslev の見解では、現在解析ずみのどのゲノムにも劣らない品質のマンモスゲノムが、将来、いずれ作り出されることはまず間違いないだろうという。こうしたゲノムが生きた個体を作り出すのに十分かどうかは、まだ少々疑問の余地があるものの、時間と労力をかければ、エラーが十分に少ないゲノムにたどり着ける見込みは大きいだろう。

しかし、塩基配列情報だけでは不十分である。複数の染色体に、配列がどう配分されるのかを正確に解明しなければならないのだ。そのためには、損傷のない

マンモス細胞に含まれる染色体の数を数えて、ゲノムデータ全体の中で各染色体の開始部位と終了部位に当たる箇所を探し当てる必要がある。しかし、今回のように非常に保存状態のよいマンモス試料であっても、染色体に関する情報を得るにはほど遠い（下のコラム「必要なのは冷凍過程」を参照）。「マンモスの染色体数については、まだ何もわかっていません」。こう語るのは、マックマスター大学（カナダ、オンタリオ州）の遺伝学者、Hendrik Poinar である。ブロード研究所（米国、マサチューセッツ州ケンブリッジ）のゲノムシーケンス解析プログラムの共同責任者である Kerstin Lindblad-Toh は、同研究所が年内に、カバー率 7 でアフリカゾウ (*Loxodonta africana*) の塩基配列を発表できるだろうと述べている。そうなれば、マンモス遺伝学の研究者らがワッと殺到するだろう。しかし、アフリカにいたゾウ類の祖先種から 760 万年前にアフリカゾウ系統と分岐したマンモスが、その後に獲得したであろう染色体の変化

重要なのは冷凍過程

細胞核を人為的に作ることはむずかしいだろう。もしも既にその辺に転がっている好材料があるならば、わざわざ作る必要もないだろうが…。一部の研究者は、マンモスの復活には、核が良好な状態で保存されている冷凍マンモスを見つけてことが絶好の開始点になると考えている。

最近、日本の研究チームが、16 年間冷凍保存したマウス死体の細胞からクローン個体を作ることに成功した¹²。この成功によって研究チームは、「瞬間凍結や冷凍庫で保存さ

れたものとしてではなく、長期にわたって冷凍されていた組織から、核移植技術を使って動物個体を『よみがえらせる』」ことであえて言及している。彼らはその中で、特にマンモスについて取り上げている。しかし、古代 DNA を日々研究する人々は、これには同意していない。永久凍土層内で 1 年以上保存されていることは、研究室の -20℃ の冷凍庫で 16 年間保存することの代わりにはならず、また、凍結するまでにどれくらいの期間未凍結の状態であったか、誰にもわ

からないのである。

コペンハーゲン大学（デンマーク）で古代 DNA・進化研究グループを率いる Eske Willerslev は、凍結までには時間がかかるうえ、死んだ動物個体が永久凍土内に埋まるまでに、組織に損傷を与える凍結と解凍が何度も繰り返されることを指摘している。それによって、DNA が劣化する機会が大きく増すことになる。そのうえ、たとえ温度が 0℃ 以下でも多くの細菌が活動し、化石標本をさらに劣化させるのだと Willerslev は話す。彼に

よれば、核が損傷しておらず取り出して核移植が可能なマンモス細胞など、これまで見たことも聞いたこともなく、その理由は以上のことから説明できるという。マックマスター大学（カナダ、オンタリオ州）の Hendrik Poinar は、冷凍組織法に伴うこうした問題について、もっと簡潔にこう述べている「保冷温度が -20℃ の冷凍庫が 2 万年前からあったわけではないからね」。

H.N.

や遺伝子欠失、遺伝子重複、染色体の再配列などを、すべて見つけ出してその位置を特定するためには、膨大な量の作業を費やさねばならない。インドゾウ (*Elephas maximus indicus*) はアフリカゾウよりもマンモスに近いので、そのゲノム塩基配列は、アフリカゾウ以上に解析作業の助けになるかもしれない。

塩基配列決定において、とりわけむずかしい1本の染色体がある。それはY染色体である。哺乳類ではY染色体が通常非常に小さく、配列をえり分けるのがむずかしいのである。その理由の1つとして、Y染色体には反復配列が著しく多いことが挙げられる。アフリカゾウのゲノムでは、この問題を回避するために雌の塩基配列が決定された。「X染色体の配列を集めて並べることすらたいへんであり、Y染色体はそれ以上に、全染色体の中で最も構築がむずかしい染色体なのです」とLindblad-Tohはいう。『ジュラシック・パーク』に登場する恐竜たちはすべて雌となるように設計されていたが、これは不要な繁殖を避けるためだった。マンモスのクローン個体も、少なくとも第一世代についてはすべて雌になる可能性がある。ただしその理由は、単に、そのほうが簡単だからだろう。

十分な信頼度で塩基配列を決定するのが困難な反復配列領域はほかにもあり、なかでも最も注目すべきなのはセントロメアである。この領域は細胞分裂の際に、染色体の分配に必須とされる。セントロメアの正確な塩基配列を明らかにすることはほとんど不可能だと、エディンバラ大学ウェルカムトラスト細胞生物学センター（英国）のBill Earnshawは述べている。「どうにもならず、途方に暮れるほかありません。どの木もまったく同じに見える森の中に迷い込んだ気分になります」と彼はいう。

しかし、これは必ずしも障害とはならない。技術を駆使すれば、高精度での解析が可能となるからである。実際、2008年、Earnshawたちは、完全な機能をも

つ合成セントロメアを備えたヒト人工染色体を作り出した³。この方法は原理的にはマンモスの人工染色体にも有効だろう、とEarnshawはいう。同様に、染色体末端のテロメアとよばれる、もっと短い反復配列でも、代用が可能である。また、人工染色体の塩基配列には染色体複製を開始する特異的な部位も必要になるが、Earnshawは、「十分な長さのDNA鎖であれば、複製起点として機能できる配列を含んでいるはずだ」という。

最終的な疑問として遺伝的変異の問題がある。発表済みの哺乳類ゲノムの大半（マンモスの概要塩基配列も含まれる）は、ゲノム内のすべての塩基配列（すなわち、遺伝子をコードしている領域と非コード領域の配列をもつ）について、バージョンが1つだけしかない。しかし、哺乳類では個々の遺伝子について、母親由来と父親由来の2つのバージョンがある。対になる2本の相同染色体がまったく同じ塩基配列をもつマンモスをこの世に生み出すことは、至難の業といえるだろう。なぜなら、そこにあるすべての有害な遺伝子の影響が最大限に表れてしまうと考えられるからだ。遺伝子のさまざまなバージョンを見つけ出すことは、塩基配列解析の「やることリスト」の追加項目といえるが、マンモス復活を成功させるためには不可欠なことだろう。

DNA 合成

ゲノムの塩基配列を手間暇かけて詳細に決定し、エラーを修正し、染色体を特定し、重要な反復配列を適切に書き入れ、遺伝的変異を導入したなら、次は方向転換してDNA合成に向かう番だ。これまで作り出された最大の完全な人工合成ゲノムは、細菌のマイコプラズマ・ゲニタリウム (*Mycoplasma genitalium*) のものである⁴。このゲノムには58万2970塩基対が含まれているが、マンモスは47億塩基対で、ヒトゲノムの1.5倍である。マンモスがゾウと同じ数の染色体をもっているならば、そ

れぞれが平均およそ1億6000万塩基対からなる56本の染色体を、分担して作ることになるだろう。

ノースカロライナ大学チャペルヒル校カロライナ・ワクチン研究所（米国）の微生物学者Ralph Baricによれば、試験管の中で作られた塩基の短鎖をつなぎ合わせて、エラーの少ないおよそ8000塩基対の立派なDNA二本鎖を作ることができるという。さまざまな企業が、そうした塩基配列を1塩基対当たり1ドル未満で合成してくれるだろうし、試薬はそれ以下の値段である。しかし、隣り合う塩基配列を試験管内で互いに結合させるとき、DNA分子はしだいに不安定になる。マイコプラズマ・ゲニタリウムのゲノムを構築した、J・クレイグ・ベンター研究所（米国、メリーランド州ロックビル）の研究チームは、この問題に対処するために、不安定なDNA部分を「細菌の人工染色体」へ組み込み、大腸菌内の比較的快適な環境でさまざまな配列要素をつなぎ合わせた。そして最終段階で、大腸菌内で構築されて最大級の長さになった塩基配列を取り出し、それらを大腸菌よりも大きい酵母の人工染色体内へ組み込んだ。最後に、これらを生きている酵母細胞内で組み換

えて、完全なゲノムを内部に含む染色体を作り出した。

この手法は速さと費用の点からみてすばらしいものだ、とスタンフォード大学（米国、カリフォルニア州）生物工学部の Drew Endy は話す。しかし、その規模を拡大してマンモスの大きさの染色体に適応することは、直接的な方法では実現できそうにない。酵母の全ゲノムはゾウの中サイズの染色体よりはるかに小さく、結局のところ、1200 万塩基対余りが限界なのだという。「それに、酵母が、外部に由来するこれほど多くの DNA をうまく保持できるかどうか疑問に思えます」。Baric も同様の懸念を抱いている。「DNA 二本鎖が長いほど、片方の鎖に切れ目（ニックという）が入ったり二本鎖切断が生じたりしやすくなって、必須な遺伝子の劣化もしくは欠失が起こるのです」。

たとえ十分な品質で安定したマンモスの染色体を 1 本合成できるようになったとしても、続いてほかのすべての染色体にこの作業を繰り返さねばならないだろう。「そのうちすぐにマンモスに会えるとはとても思えません」と、Baric は結論づけている。しかし、合成生物学によって、ゼロから微生物ゲノムをある程度の信頼度で合成するまでには、そう時間がかからないだろうと彼はいう。これに使われる技術は、いずれマンモスなどの大型哺乳類のゲノムを再構築できるようになるかどうかを測る格好の指標になると、彼は考えている。忘れてはならないのは、現在のゲノム合成技術が、合成可能な最大の長さという点からいって、クライトンが『ジュラシック・パーク』を書いたころのゲノム塩基配列決定技術よりはるかに進んでいることだ。そして、それ以降、塩基配列決定技術がどのように進んだかを見てほしい。

染色体を包み込む

染色体が合成できたら、次は核の中に入れる必要がある。細胞は分裂のたびに染色体を核の中に再び格納するので、この

部分の過程はかなりよく研究されている。1980 年代に、むき出しの DNA をカエルの卵抽出物に加えると、すぐにタンパク質で包まれ、凝縮されてクロマチンになり、続いて膜断片が結合し融合して、そのクロマチンの周囲に機能性核膜が形成されることが明らかになった。「こうした人工の核は、DNA 複製や一部の DNA 転写を行うことができます」と、カリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）で細胞発生生物学の教授を務める Douglass Forbes は話す。Forbes は、近い将来にマンモスの細胞核を作ろうとする者には、ゾウのようなマンモスに近縁な動物から得た核の断片を用いるのではなく、カエル卵抽出物を用いるよう助言すべきではないかと考えている。「体内受精で胎生の哺乳類の卵は、核の構築能力があまりないと考えられます」と彼女はいう。そうしてできたマンモスの「擬似的な核」をゾウ細胞の

細胞質内に移植すれば、擬似核に使われているカエル特異的な核タンパク質が、ゾウの核タンパク質に補完または置換されて、より哺乳類に近い感じになるのではないかと彼女はいう。

すべてのマンモス染色体が核膜に確実に包み込まれるようにすることも、やはり難題の 1 つだろう。「全染色体を注入したときに、何とかしてそれらがまとまった状態のままでいるようにする必要があります」と、ウェルカムトラスト・センターの Eric Schirmer はいう。これができないと、小型の核が複数できて、その中にランダムな組み合わせの染色体群が含まれる状態になってしまうかもしれないのだ。これらの染色体が互いにどのように共存するかによって、遺伝子の発現にも影響が出る可能性がある。今のところ、染色体を操作して正しい配置を取らせる方法は、まったくわかっていない。

卵の採取

次に、核移植の結果が予測できないことを検討したいところだが、それはゾウの卵を調達してからの話である。ゾウの卵は供給量が非常に少ないと見込まれるのだ。ゾウの雌は16週周期で排卵するが、妊娠や授乳のために排卵が5年前後止まるのが普通である。排卵周期に生じるこうした自然の空白期間をなくすことは、残酷であり有効でないと思われる。また妊娠していない雌のゾウは、大きな卵巣腫瘍を発生させる傾向が強い。さらに、ゾウの雌の排卵では、卵母細胞は1個しか放出されない。多胎妊娠・出産は、体の大きなゾウにとって致命的であり、双子は驚くほどまれにしか生まれない。

一方ゾウのメリットとしては、こうしたゾウの低頻度の排卵には早い段階の前兆があるということが挙げられる。これまで調べられている哺乳類の中では特異なこと

だが、ゾウの排卵では黄体形成ホルモンの急増が1回ではなく、18～20日後にもう1回ある。「最初のホルモンのピークによって膣粘膜が溶解し、1個の卵胞だけが発生に進みます。そして、2回目のピークで排卵が促されます」と、動物園・野生生物学研究所（ドイツ、ベルリン）のThomas Hildebrandt いう。

ほかの動物では、前兆となるホルモンのこの急増後に、卵が発生中の卵胞を卵巣から採取することは非常に簡単だろう。超音波装置を利用して、卵を採取する器具を生殖器官までガイドしたり、腹腔鏡を使用したりすればよいのである。ただし腹腔鏡を使用するには、腹腔を膨らませて、外科的処置を行うためのスペースをあける必要がある。

残念ながら、ゾウは生物学的な特異性のために、これらの方法はどれも不可能である。大部分の哺乳類では膣口の位

置を見つけやすいが、ゾウは外界と処女膜の間に1メートル以上もある泌尿生殖道が存在する。この長さは雄ゾウのペニスと同じくらいであるため、交尾の後でも処女膜は無傷のままである。これはゾウの祖先が進化の過程で水中生活を送っていたころの名残なのかもしれない。Hildebrandt たちは、泌尿生殖道から、精子が通る処女膜の微小なすき間を抜け、さらに膣を通して子宮まで器具を挿入する方法を開発した。この方法を使って、性選別された精子で人工授精を行った。しかし、Hildebrandt の話では、こうした器具を子宮内へ挿入できても、何かほかのガイド法がないと、1個の成熟した卵胞の位置を特定することはほぼ不可能だという。しかも、ゾウの卵巣は、卵胞の正確な位置を超音波で明らかにするには、あまりにも腹腔の奥深くにある。また、ゾウは体壁と肺の間に胸膜腔がないので、腹腔鏡手術などは問題外である。「腹腔鏡手術の最中に腹腔を膨らませると、肺を圧迫してゾウを死なせてしまいます」とHildebrandt は話す。

しかし、こうした難題を克服できるいい方法があるかもしれない。低温生物学では従来、1つの個体の卵巣から取り出した組織を別の個体の卵巣に移植している。この方法は、その組織がドナー個体から取り出されて冷凍保存され、レシビエント個体へ移植されるときに解凍処理を受けた場合でも、うまくいっていた。この研究は、化学療法後の不妊治療につながっただけでなく、絶滅危惧種から採取した卵巣組織を実験動物に移植し、必要に応じた卵供給源にできる可能性も高めた。ゾウの卵を確実に入手する唯一の現実的方法は、死亡して間もないゾウ個体の卵巣から組織を採取して、拒絶反応を起こさぬよう免疫系を抑制した実験用マウスもしくはラットにその組織のごく一部を移植することだろう、とHildebrandt は考えている。

これは実際には既に行われている。1990年代に、南アフリカのクルーガー

国立公園で間引き処分されたアフリカゾウから摘出した卵巣組織の冷凍保存試料を解凍し、マウスに移植したところ、成熟した卵胞のようなものの発達がみられたのである⁵。「ところが我々には、そうした卵が、要求にかなうかどうかを評価するための材料が十分になかったのです」と、ミズーリ大学（米国、コロンビア）の比較医学教授で、この解凍移植研究を率いた John Critser は振り返る。

ゾウでの研究はそれ以上進まなかったものの、異種個体に移植した卵巣組織に由来する卵から、生きていて見た目も健康な子を作り出すことは、既の実現している。しかし、そうした成功は、例えばマウス組織に対してホスト個体をラットにする⁶など、ごく近縁な種の間でのものだった。ゾウの卵がマウス体内でうまく成熟するかどうかを調べることは、はるかにむずかしいだろう。その理由は特に、マウスの発情周期がわずか4～6日しかないことにある。マウスの下垂体を摘出し、そのマウスにホルモンを投与してゾウの周期に近いホルモン周期を起こすことがおそらく必要だろう、と Critser はいう。「卵母細胞を得るために現在使っている簡便な方法のようなわけにはいかないのです。しかし、開発できないだろうと断言することはできません」。

核移植

卵を入手するお膳立てが整えば、ゾウの卵にもともとある核を除去して、マンモスの合成核を入れるスペースを作る技術を完成させるのに、そう長くはかからないはずである。しかし、核移植に必要な準備が、それですべてそろわなければならないと考えられる。呼吸によって細胞にエネルギー

を供給しているミトコンドリアにも、種によって特異的な独自のゲノムがある。確かに、ある種から採取した核と、別の種に由来するミトコンドリアを組み合わせても、生存能力のある雑種が生じうる。2001年には、ヒツジのミトコンドリアとムフロン（野生ヒツジの亜種）の核DNAをもつ胚から動物個体が発生・成長し、オン

マンモスのそっくりさんを作ろう

アフリカゾウ (*Loxodonta africana*) の全ゲノム塩基配列は、ブロード研究所（米国、マサチューセッツ州ケンブリッジ）からまもなく発表される見込みである。これは、アフリカゾウのゲノムと異なるマンモスのゲノム領域の解明や、マンモス固有の重要な遺伝的差異の探索開始に大いに役立つ

ずである。しかし同時に、偽マンモスともよべそうな動物を作る、もっと直接的で理にかなった方法につながる可能性もある。

例えば、体毛形成や体色、牙の成長に関与する遺伝子について大体わかれば、遺伝子操作や品種改良の技術を用いて、見た目がマンモスそっくり

のゾウを作り出せるのではないかと、マックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ、ライプチヒ）の Svante Pääbo はいう。それは、純粋主義者や生態学者、そして現在の世界では失われた壮大な生き物を復活させようとする夢想家にとっては、マンモスとはいえず、満足できないものだ

う。しかし、遊園地などのよび物としては、ひょっとすると十分かもしれない。しかもこの方法で、最もやっかいな合成生物学上の処理の一部を回避できるかもしれない。「せめてこれくらいは、私が生きているうちに見ることができそう」と、53歳になる Pääbo は語っている。 H.N.

ブレッタ (Ombretta) と名づけられた⁷。しかし、そこには不適合性のリスクが存在する。現生ゾウとマンモスの間では進化上の類縁関係が近いこと、不適合性の確率は低くなるが、アデレード大学（オーストラリア）の動物科学の教授である Stefan Hiendleder は、それでもまだリスクは存在するだろうと警告している。実際、ヒト細胞のミトコンドリアをほかの霊長類のミトコンドリアで置き換えた実験では、適切な呼吸が行われなかった⁸。これは、とりあえずマンモスの合成ミトコンドリアを急ぎょ作って、それらをゾウ卵の細胞質内に入れてみる必要があるということである。マンモスのミトコンドリアゲノムの塩基配列は既に十分に解読されているので⁹、この作業は比較的たやすいはずである。ただし、マンモスの合成ミトコンドリアを入れて雑種細胞を作る場合には、ゾウのミトコンドリアはすべて取り除かねばならないと、Hiendleder は注意を喚起している。

そうした懸念を抜きにしても、核移植は、新しい哺乳類を生み出す方法としてはいまだに偶然頼みの非効率的な方法である。核移植から胚の段階まで進めるのはほんの数例で、しかもそのすべてが無事に胎盤を形成できるわけではない。胎盤を形成できても、多くは自然流産を起こし、うまく誕生まで至ったほんの少数の個体も、高頻度で発生異常を起こす。

しかし、ことはもっとうまく運ぶかもしれないと期待してもいいだろう、とコネチカット大学（米国、ストアーズ）生殖生物学センターおよび動物科学学科の Xiuchun Tian は話す。核移植の非効率性についていちばんもっともらしい説明は、胚発生に適した方法で遺伝子が発現されていないからだ、というものである。Tian によれば、こうなるのはおそらく誤った「エピジェネティック」な信号のせいだろうという。エピジェネティックな信号は、DNA メチル化やヒストン修飾、マイクロ RNA の存在やクロマチン構造など、世代間で受け継がれるさまざまなパターンで、

どれも遺伝子発現に極めて大きい影響を及ぼす¹⁰。最近の研究で、核移植を少なくとも、正常な体細胞の核を胚様の状態へ誘導できることがわかっており、エピジェネティックな信号の影響やそれらの操作法を解明するうえで、この成果が役立つだろうと彼女は話している。

もっといい方法として、ぴったりのエピジェネティックな「衣装」で人工の核を「ドレスアップ」させるという、別の方法も考えられる。初期胚が妊娠出産までのすべての過程をまっとうできない運命にある場合でも、まだ、幹細胞の提供源として使用できる。これらを正常なゾウの胚に導入して、マンモスの細胞とゾウの細胞の混じったキメラを作るのである。こうしたキメラ個体は、妊娠出産までこぎつける確率が上がる可能性があり、マンモスにはならないが、これを使って次にマンモスを作り出す足がかりになると考えられる。

この方法で十分な数のキメラ個体を作り出された場合、その中には、卵巣もしくは精巣にマンモスの細胞が含まれる個体があるはずで、マンモスの卵もしくは精子

を作るゾウ個体が得られることになる。この種類の「生殖系列キメラ」は既に、いくつかの動物種で作られている。2004 年には日本の研究チームが、精巣にマスの細胞をもつサケを作り出し、このサケが作り出した精子は、マスの卵に受精して本物のマスの稚魚を生み出すことができた¹¹。

生殖系列キメラ個体から得られる配偶子は、適性なゲノム刷り込み（インプリンティング）を受けている可能性がかなり高い、と Tian はいう。実際、マンモスの卵とマンモスの精子が入手できれば、マンモス復活計画の実現は近いと考えてよさそうである。

胚移植

直接的な核移植で作られたものであれ、試験管内でキメラ個体由来のマンモスの卵にマンモスの精子を受精させたものであれ、マンモスの受精卵を入手できれば、「マンモスの復活」という難題もいよいよ最終ステージに入る。ゾウの卵は非常に入手しにくいので、ゾウの胚移植（子宮内に胚を注入すること）はまだ誰もやって

いないわけだが、Hildebrandt は胚移植のために何が必要なのかを考えてきた。彼によれば、まず最初に、ホルモン値がゾウの排卵を示した日に、泌尿生殖道にアーム状器具を挿入して、処女膜の方向に精子を含まないゾウ精液を少量注入するといったいう。「雌の子宮が胚を着床させる準備を整えるには、精子を含まない成分が必要だと思われます」と彼は話す。その後、クローンマンモス胚を子宮内に移植するが、そこまでの距離は合計およそ 2.5 メートルで、人工授精に使うのと同じ器具を用いることが可能なはずだと、Hildebrandt はいう。「卵管のすぐそばまで器具を挿入し、そこからクローン胚をゾウに戻すことになると思います」。4 細胞期の胚を、排卵の前後およそ 2 日の間に移植する必要があるだろうと彼はいう。

この時点で想定される最後の懸念は、マンモス胎児が代理母ゾウの子宮にうまく適合できるかどうかである。保存状態のよいマンモスから得られた情報からすると、少なくともサイズには問題がないはずだと考えられる。インドゾウの赤ん坊の出生時の体重はおよそ 120 キログラム、体高はおよそ 1 メートルである。1977 年にシベリア北東部で発掘され、「ディマ (Dima)」と名づけられた有名な生後 7~8 か月の赤ん坊マンモスは、死亡した当時の体重と体高が、インドゾウの赤ん坊とほぼ同じだったと見積もられている。2007 年にロシアのヤマル半島で発見されて、「リューバ (Lyuba)」と名づけられた赤ん坊マンモスでも同じことがいえる。リューバの死亡当時の体重はまだはっきりと確認されていないが、最初の報告によれば体高はわずか 90 センチメートルで生後 4 か月だったと Daniel Fisher はいう。彼は、ミシガン大学 (米国、アナーバー) の生態学・進化生物学の教授で、この非常に保存状態のよいリューバの遺骸を詳細に調べた国際研究チームの一員である。こうした証拠の大半から、マンモスの新生児は現生ゾウの新生児とほぼ同じサイズだったと考

えられると彼は話す。「むしろマンモスのほうがもっと小さかったかもしれません」。どうやら幸いなことに、早産したマンモス胎児をどうやって保育するかは、心配なくとも済みそうである。

誕生とその後

人工的に作り出したマンモスが 1 個体のみであれば、それは種ではなく 1 匹の奇妙な動物にすぎない。いったん雌マンモスが生まれたら、ほかに次々と生まれるだろうし、その中に雄マンモスがいれば理想的である。生まれたマンモスたちのゲノムは、一定の多様性を確保するために調整する必要があるだろう。また、彼らが現代の生態系にうまく組み込まれるような生息地を見つけてやらなければならないだろう。これは、マンモスの染色体を人工合成し、核に格納して胚の段階まで進めると同じくらい、たいへんな仕事だと思われる。おそらく、きまじめな人たちにとっては、マンモス復活というアイデアは、あまりに奇抜で、あまりに高額な費用がかかり、そしてまったく非現実的で、まったく

魅力を感じないものであろう。しかし、哺乳類のクローン作製にしても、わずか 15 年前には非現実的なアイデアだとして多くの人々に無視された経緯がある。この事実からすると、実現不可能だと早々に言い切るべきではないと思われる。ダーウィン生誕 200 年に当たる 2009 年現在では、絶滅した動物種の復活は、まだ夢物語の域を出ないだろう。しかし、今後 50 年で、どんな動物がよみがえって生命を吹き込まれ、地球上を闊歩しているかは、誰にもわからないのだ。

Henry Nicholls は英国グリニッジ在住のサイエンスライター。

1. Miller, W. *et al.* *Nature* **456**, 387-390 (2008).
2. Green, R. E. *et al.* *Cell* **134**, 416-426 (2008).
3. Nakano, M. *et al.* *Dev. Cell* **14**, 507-522 (2008).
4. Gibson, D. G. *et al.* *Science* **319**, 1215-1220 (2008).
5. Gunasena, K. T. *et al.* *Anim. Reprod. Sci.* **53**, 265-275 (1998).
6. Snow, M., Cox, S.-L., Jenkin, G., Trounson, A. & Shaw, J. *Science* **297**, 2227 (2002).
7. Loi, P. *et al.* *Nature Biotechnol.* **19**, 962-964 (2001).
8. Hiendleder, S., Zakhartchenko, V. & Wolf, E. *Reprod. Fert. Dev.* **17**, 69-83 (2005).
9. Gilbert, M. T. *et al.* *Science* **317**, 1927-1930 (2007).
10. Yang, X. *et al.* *Nature Genet.* **39**, 295-302 (2007).
11. Takeuchi, Y., Yoshizaki, G. & Takeuchi, T. *Nature* **430**, 629-630 (2004).
12. Wakayama, S. *et al.* *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 17318-17322 (2008).