THE CHECK-UP

マウスの検査入院

Nature Vol. 460(947-948)/20 August 2009

ドイツ・マウスクリニックに入院する「患者」は、世界一高度な医学的検査を受けられる。ところが最近、順番待ちのリストが長くなり始め、問題となっている。Alison Abbott が、現状取材した。

ドイツのミュンヘン・ヘルムホルツセンターでは、毎週木曜日になると同じ光景が繰り返される。午前 10 時、会議室は、ミュンヘン、ボン、ハイデルベルクの大学病院から集まった一流の顧問医師と臨床研究者でいっぱいになる。テーブルの上には数百例の患者の臨床データが、ミュンヘン市内の電話帳よりも高く山積みになっている。データは、血液分析、肺機能、代謝など多岐にわたっており、時には、脳スキャンデータや全身スキャンデータが含まれていることもある。そして、2～3 時間かけて症例についての発表とさまざまな専門分野にまたがった討議が行われた後、最も可能性の高い診断が下される。

こうした光景は、一流の病院なら世界中どこでもごく普通に見られるであろう。しかし、この病院の患者は人間ではない。ここ、ドイツ・マウスクリニックの患者は、遺伝子操作された「マウス」なのだ。クリニックでの大量の検査は、改変されたマウス遺伝子が引き起こす可能性のある結果を、すべて洗い出すことを目的としている。そして臨床研究者たちは、こうした検査結果が、細胞過程やヒトの疾患における個々の遺伝子の機能解析に役立つことを期待している。

ドイツ・マウスクリニックで最も有名な患者は、おそらく、遺伝子操作で *Foxp2* 遺伝子の「ヒト型」をもたせた *Foxp2* マウスだろう。*Foxp2* 遺伝子は、ヒトの発話と言語の発達に関与すると考えられている

遺伝子である。*Foxp2* マウスは、マウスの *Foxp2* 遺伝子を改変して、通常はヒトのみにみられる 2 つのアミノ酸置換をもつ *Foxp2* を発現するようにしたものである。*Foxp2* マウスでは、超音波の鳴き声に変化が生じ、探索的行動の傾向が弱まるが、脳以外の器官への影響は認められない (W. Enard et al. *Cell* **137**, 961-971; 2009)。「たとえ否定的な結果が出ても、肯定的な結果と同じくらい興奮します」。こう話すのは、マックス・プランク進化人類学研究所 (ドイツ・ライプチヒ) に所属する計算生物学者で、「ヒト型」*Foxp2* をもつマウスを作製した Wolfgang Enard だ。彼は、ドイツ・マウスクリニックからの要請で、*Foxp2* マウスを新たに作製して提出した。ドイツ・マウスクリニックのスタッフは、ヒト型 *Foxp2* 遺伝子の脳特異的機能が信じられなかったのである。ヒト型 *Foxp2* がマウスの脳と発声に特異的に影響するというこの発見は、2 つのアミノ酸置換がヒトの発話の進化にとって重要だったとする学説を裏付けることになった。

2001 年に開設されたドイツ・マウスクリニックは、世界中から変異マウスを受け入れており、数多くの研究者が変異マウスを「検査入院」させたいと思っている。「検査申請は増加傾向にあり、ウェイティング・リストが長くなり始めています」と話すのは、ドイツ・マウスクリニックの構想を打ち出し、現在はクリニックの院長を務める遺伝学者の Martin Hrabé de Angelis である。

精密検査: マウスは、握力 (1 番上)、平衡感覚 (上から 3 番目) や協調運動性の検査を受ける。骨格奇形の有無を調べるために、マイクロコンピュータ断層撮影 (1 番下) も行われる。

遺伝学者の推定によれば、約 2 万のマウス遺伝子のうち、ほぼ半数が、さまざまな方法によって改変されており、マウスの変異系統が作り出されている。多くは、疾患の動物モデルとして、あるいは特定の生物学的機構を突き止めるために特別に作製されたものである。その一方、米国立衛生研究所（メリーランド州ベセスダ）に本部を置く「ノックアウトマウス・プロジェクト」のような体系的な遺伝子ノックアウトプログラムの一環として作製されたものもある。こうしたマウスの多くは、もちろん、それを作製した研究者の研究室で検査される。しかし、なかには明らかに異常がみられないマウスもいる。こうしたマウスでも、ドイツ・マウスクリニックで厳密な「表現型」解析を行えば、ほぼすべてで、なんらかの有益性の高いデータが得られている。

新たな関連の同定をめざして

ドイツ・マウスクリニックに入院したマウスは、2 か月にわたって心地よい入院生活を送る。広々とした「病室」は、快適な気温で無菌状態に保たれており、毎日、高級食が与えられる。入院中は、神経学、視覚から免疫学に至る 14 の臨床分野、320 種の検査を受ける。

変異マウスの持ち主は、ドイツ・マウスクリニックとの共同研究に同意し、ドイツ連邦教育研究省の助成により無料で検査サービスを受けることができる。研究者は、同クリニックに 80 匹のマウスを提供し、それを受けて検査が始まる。検査といっても、ただ単に観察するだけのものもある。「何もない野原」にマウスを放し、その頭上にカメラを取り付けた平らな板が設置される。クリニックのスタッフは、マウスの呼吸のようす、マウスが野原をどれだけ探索し、どれほど熱心だったか、などを観察するのだ。

マウスがたいへんな思いをして受ける検査もある。血圧測定の場合、マウスは、尾だけを外に出した抑制箱に入れられる。

しっぽには、ヒトの外科手術時に腕に巻く血圧測定バンドに似たものが巻かれる。血圧測定は、1 日に数回行われ、血圧の日内変動が調査される。またクリニックには、高度な検査機器、例えば、さまざまな方法で全身スキャン検査を行う機器や、超音波を使って心臓の構造と機能を評価する機器が備わっている。ただし、いずれもマウス用に小型化している。

マウスは、入院中に神経科クリニックの検査も受ける。マウスがじゃれあうように棒につかまっていると、研究者が尾を軽く引っ張って、前肢の握力を測定する。また、マウスに「ロータロッド」という回転棒の上でバランスを取らせておいて、落下するまでロッドの回転数を上げ、協調運動性を測定する。さらに、密封されたパースペックスという透明プラスチック製の立方体である代謝チャンバーの中にマウスを入れ、吸い込む酸素の量や吐き出す二酸化炭素の量、発する熱量を測定し、マウスの基礎代謝量を算定する。マウスが摂取するものはすべて計量され、糞便はくまなく調べられて、食物から吸収したエネルギー量が測定される。

そして特に選ばれた不運なマウスは、病理学的検査、組織学的検査、さらにはドイツ・マウスクリニックのホームページで「死体の化学分析」と婉曲表現されている検査を受けることになる。

こうした検査結果はすべて、ほかのデータとともに、毎週木曜日の「臨床医」によるディスカッションの素材となる。この会議にはマウスの持ち主も招かれる。ここで下された診断をもとに臨床チームは、さらに二次、三次のスクリーニング検査を行えば特定の表現型をより詳しく調べることができる、と持ち主に進言する。例えば、抗体測定結果に何らかの異常があれば、より複雑なアレルギー検査が必要になるかもしれない。また、何もない野原で気後れする態度が見られる場合やロータロッド上でふらついた場合には、脳電図のほか、記憶、うつ状態、不安、感覚機能、

運動機能を調べる高度な検査など、脳の検査を勧められることもある。こうした高次のスクリーニング検査は、一次スクリーニング検査と比べて、必然的に所要時間とコスト、複雑度が増す。

著名な患者たち

これほど幅広く表現型検査を実施できるマウス検査施設は、世界でも数少ない。つまり、ドイツ・マウスクリニックに入院するマウスほど綿密な検査を受けるマウスは、地球上でほとんどいないということだ。また、データ解析のレベルと検証可能な仮説数に関しても、同クリニックは傑出している。ジャクソン研究所（米国メイン州バーハーバー）のマウスクリニックを運営する Karen Svenson は、「近い将来、全世界で（ドイツ・マウスクリニックで行われているような）検査を実施できる国際的な活動」が実現することを期待している。

ドイツ・マウスクリニックでは、開業以来、200 系統以上の変異マウスが検査を受けているが、多くは、ミュンヘン・ヘルムホルツセンターの変異マウス作製プログラムによるマウスである。このうち Aga2 マウスは、同クリニックに入院したマウスの中でも、医療現場に影響を与える可能性が最も高いものの 1 つといえる。Aga2 マウスは、骨粗しょう症や骨形成不全症のモデル動物で、コラーゲンの産生に不可欠な *Col1a1* 遺伝子に変異がある。実際、骨粗しょう症や骨形成不全症患者の大多数は、*Col1a1* 遺伝子に変異している。かつては、骨形成不全症における早期死亡の通常の原因は、胸郭の硬化だとされていた。深呼吸のできなくなった患者が、多発性肺炎で命を落とすと考えられていたのだ。

ところがマウスの一次スクリーニング検査の臨床的指標では、異なる方向性が示され、Hrabé de Angelis は驚いた。「血

圧の測定値に異常がみられ、呼吸もどこか普通ではありませんでした」と彼はいう。二次スクリーニング検査を行うと、Aga2 遺伝子の変異により、肺と心臓に生命にかかわる直接的な障害が実際に発生していることがわかった。NIH に所属する骨形成不全症の専門家である Joan Marini は、この検査で「とてつもない」知見が得られたと話し、こう続けた。「これによって臨床医は、肺の弾性を長期間維持するうえで役立つと考えられる、肺の運動や気管支拡張剤といった早期予防策に、これまで以上に気を配るようになると思います」。

ドイツ・マウスクリニックでのウェイティング・リストは、今後も確実に長くなっていくだろう。ほとんどの生物医学研究者は、1 個の遺伝子に 2 つ以上の変異があるマウスを作製して、複数の生物学的影響を調べたいと考えているのだ。これに加えて、強くはないが、ヒトの疾患との関連性がある、より複雑なタイプの遺伝的変異をマウスで再現する実験も始まっている。例えば、精神衛生中央研究所（ドイツ・マンハイム）に所属する分子生物学者 Dusan Bartsch は、マウスの遺伝子进行操作して、統合失調症のような精神疾患の患者に多くみられる特異的な遺伝的構造、すなわち遺伝子や染色体のごく一部が欠落した「微小欠失」や、特定の遺伝子領域の反復回数が通常とは異なるコピー数変異を作り出している。Bartsch は、「こうしたマウスをドイツ・マウスクリニックに送るのは、このように複雑な遺伝子改変を行った場合、その影響を受けるさまざまな要素を予測する方法が全くないからなのです」と話す。

Hrabé de Angelis は、さらに検査の範囲を広げていきたいと考えている。どんな生物でも、発現する表現型は、その生息環境に影響をうける。そこでドイツ・マウスクリニックでは、マウスを 5 つの異なるタイプの環境（これを Hrabé de Angelis は“envirotypes”とよんでいる）で検査を行うという、新たな段階を試行している。

この検査では、マウスをストレスにさらし、運動させ、感染症に罹患させ、高カロリー「カフェテリア」食を与え、ディーゼルエンジンの排気ガスで汚染された「都市の汚れた空気」に放すといったことが行われる。

しかし、個々のマウスをこうした 5 つの envirotypes で検査するにはより多くの時間が必要であり、ウェイティング・リストがさらに長くなってしまふ。増え続ける変異マウス系統に対応していくうえで、Hrabé de Angelis は、「インフラフロンティア」コンソーシアムが長期的な助成金を獲得することに期待している。このコンソーシアムは、マウスの機能ゲノミクスを推進し、ヨーロッパの、特に小規模なマウスクリニックを整備して、少なくとも一次スクリーニング検査は実施できるようにすることを目的とした、欧州連合のプロジェクトである。こうしたマウスクリニックとしては、マウス臨床研究所（フランス・ストラズブール）、英国医学研究会議（MRC）のハーウェルユニット（オックスフォード）、ウェルカムトラスト・サンガー研究所（英国ヒンクストン）があり、スペイン、イタリア、チェコ共和国でも計画中だ。また、中国と日本でもマウスクリニックが既に開設されているか、あるいは計画段階にある。

ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の概日生物学者 John Hogenesch は、こうしたクリニックで行われる体系的な表現型解析がもっと早く実現していたら、とつくづく考えている。概日時計に異常のある変異マウスが初めて作製されたのが 1997 年（D. P. King et al. *Cell* **89**, 641-653; 1997）。その後、個々の研究室で他の変異マウスが次々と発見された。「もしマウスクリニックがもっと早く開設されていれば、概日生物学は 10 年早く進んだでしょうね」と彼は語っている。（菊川要 訳）

Alison Abbott は、*Nature* のヨーロッパの席特派員である。