

遺伝子改変肺癌モデルで新たに見出されたマウス系統間肺発癌感受性  
○鈴木 昇、齋藤 浩充

(三重大・生命セ・動物機能ゲノミクス)

**(背景)** ヒト肺癌の 35%では、癌遺伝子 *K-Ras* 遺伝子に恒常的活性型 *K-Ras* (癌型 *K-Ras*) 変異が検出されることが報告されている。我々は、Cre タンパクによる組み換えで、任意の時期、細胞で癌型 *K-Ras* 発現を誘導できる flox-癌型 *Kras* マウスを作成した。肺胞上皮細胞特異的に癌型 *K-Ras* を発現させると、ヒトの肺胞上皮 2 型様の腺癌を発症させることができる。このモデルは、自然発癌 (ヒトでの発癌) における「癌型 *K-Ras* 変異から腫瘍が出現するまでの肺癌発症過程」を実験的に再現したモデルである。従来、肺発癌モデルとして、発癌物質 (ウレタン、E N U) の投与により肺腺癌を誘導する化学発癌モデルが使われ、生じる腫瘍数が A/J 系統では、C57BL6/J (B6) 系統の 8-20 倍であることが報告され発症促進、抑制に関わる遺伝子の探索が試みられてきた。しかしながら、化学発癌モデルでは、発癌物質暴露による影響、発癌物質の代謝、遺伝子変異の修復、変異の多様性など様々な混在した要因を区別できない。

**(目的・方法)** A/J 系統および B6 系統の遺伝子背景をもった A/J:flox-癌型 *Kras* マウス、B6:flox-癌型 *Kras* マウスを作成し肺発癌実験を行い発症した腫瘍数を比較することで、2 系統間の自然発癌における肺発癌感受性を抽出、検討できると考え実験を行った。

**(結果)** 結果は、化学発癌の場合とは逆に、B6 系統 ( $123.6 \pm 10.3$ ) が A/J 系統 ( $10.3 \pm 17.0$ ) より肺発癌高感受性であることを示していた ( $P < 0.05$ )。癌型 *K-Ras* 発現誘導に、アデノウイルスベクターを用いていることから、感染の差が疑われたため、感染後の肺から DNA を精製し PCR 法により感染量を検討したが、差は検出されなかった。加えて、A/J:flox-癌型 *Kras* マウス、B6:flox-癌型 *Kras* マウスへのウレタン投与を行い化学発癌感受性を確認した。この結果は、これまでの報告と一致し A/J 系統 ( $26.6 \pm 3.5$ ) が B6 系統 ( $0.75 \pm 0.5$ ) より有意に高い感受性を示した ( $P < 0.01$ )。今後、遺伝子改変モデルにおける発癌感受性関連遺伝子を同定することで、化学発癌に伴う様々な要因に隠れていた、自然発癌において重要な遺伝子を特定できると考えている。