

「特別講演－2」

ラット肝がん抵抗性遺伝子のポジショナルクローニング

○日合 弘、逢坂光彦、谷垣健二、木下和生、村木一枝、田沼順一

(滋賀県立成人病センター研究所)

DRH ラットは化学発癌剤による肝がん誘発に対して強力な優性遺伝的抵抗性をもつ。我々は感受性 F344 系との交配系のゲノムワイド解析により第 1、第 4 染色体に抵抗性量的形質遺伝子座(QTL)、*Drh1*, *Drh2* をマップした。さらに *Drh1*^{F344} を DRH ラットに導入したスピードコンジュニククラット DRH.F344-*Drh1* (DFD) ラットを作成した。DFD ラットは 3'-Me-DAB による GST-P 酵素変異巣の数やアポトーシス誘導について F344 と同等であった。肝マイトゲンである硝酸鉛は F344, DFD ラットで一過性の肝 DNA 合成を誘導するが、DRH では DNA 合成は起こらず肝細胞のアポトーシスを誘導する(Liu et al., 2005)。本研究ではこの特性に注目し、1057 頭の 7 週齢 DRH x (DRH x DFD)F1 ラットに硝酸鉛を投与し、48 時間後の肝 DNA 合成を量的指標とした詳細なゲノム解析をおこなった。QTL ピーク位置周辺の 52 の遺伝子、EST を塩基配列決定した結果、肝胆管膜に発現する肝解毒タンパク遺伝子に変異(仮称 *Drh1*^{DRH})を見つけた。この遺伝子の発現量は変異型、野生型で同等であった。In vitro で *Drh1*^{DRH} を高発現させるとこの遺伝子産物の機能亢進がみられた。さらに同遺伝子の変異型、野生型 cDNA をアデノウイルスに組み込み in vivo で一過性に発現させると、前者では硝酸鉛による肝 DNA 合成の著明な抑制が観察された。これらから DRH ラットの化学発がん剤に対する抵抗性は肝解毒タンパク遺伝子の gain-of-function 変異がメカニズムとして有力と考えている。現在、TG ラット作成が進行中である。

化学発癌剤による肝発がんは polygenic trait である。DRH ラットの遺伝的抵抗性のうち *Drh1* について糸口はみえてきたが、*Drh2* についてはまだ手がかりはつかめていない。多因子遺伝病の研究には、個別の遺伝子座の機能を評価できるようなコンジュニク系や短期間での形質判定法の開発が重要である。肝解毒タンパクの機能亢進型変異の発見は薬剤抵抗性などの研究に重要と考えている。