

遺伝子改変肺がんモデルマウスを用いた発癌感受性関連遺伝子探索システムの作製と解析

○齋藤 浩充、鈴木 昇 (三重大学・生命科学研究支援センター・動物機能ゲノミクス)

(背景) ヒト肺癌(35%)では、遺伝子に恒常的活性型 K-ras (癌型 K-ras) 変異が高率に検出される。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 K-Ras マウスを作成した。Cre 発現アデノウイルスベクターを用いた肺胞上皮細胞特異的な癌型 K-Ras 発現により、ヒトの肺胞上皮 2 型様の腺癌発症を誘導でき、自然発癌 (ヒトでの発癌) における「癌型 K-Ras 変異から腫瘍出現までの肺癌発症過程」を実験的に再現できる。異なる近交系マウスの遺伝子背景をもち、異なる癌型 Kras 誘導肺発癌感受性をもつマウス作製により、癌型 Kras 変異を原因とする肺発癌の抑制、促進因子を生体レベルで探索するシステムの作製を試みた。

(結果と考察) A/J 系統および C57BL/6J (B6) 系統の遺伝子背景をもった flox-癌型 Kras マウスを作製し、肺発癌感受性を比較検討した。癌型 K-ras 発現による発癌実験の結果、B6 系統 ( $142 \pm 59.5$ ) が A/J 系統 ( $11.4 \pm 14.8$ ) より肺発癌高感受性であった ( $P < 0.05$ )。この 2 系統において癌型 K-ras 発現誘導に用いているアデノウイルス感染効率に差は検出されず、2 系統の遺伝子背景の違いには癌型 K-Ras により誘導される肺発癌感受性を調節する因子が含まれていることが示唆された。まず、正常な K-Ras 遺伝子による肺発癌抑制効果が報告されているため検討を行った。2 系統の肺における内在性 K-Ras 遺伝子発現量を RTPCR 法により比較した結果、遺伝子発現量が高感受性を示す B6 系統は ( $0.73 \pm 0.087$ )、A/J 系統 ( $1.00 \pm 0.057$ ) より有意に低く ( $P = 0.01$ )、発癌感受性に影響を与えている可能性が示唆された。そこで、2 系統から得られた F2 マウス 50 匹を用いて、K-Ras 遺伝子 2nd インترون中の polymorphism マーカーを用いて QTL 解析を行ったが有意な相関は得られなかった ( $P = 0.60$ )。この結果は、このモデルにおける 2 系統間の異なる発癌感受性の原因が K-Ras 遺伝子発現量の差では説明できず、他の因子が存在することを示唆している。現在、K-Ras シグナル経路に関連した遺伝子がコードされている染色体領域を中心にさらなる解析をすすめている。