

第 73 回関西実験動物研究会
動物をもちいた発がん研究の最前線

1. 実験動物を用いたヒト発がん研究モデルの特徴を見つめて

牛島俊和 (国立がんセンター研究所 発がん研究部)

発がん研究は、実験動物での発がん実験を中心に発展してきた。発がん感受性が異なる多くの近交系ラット・マウスが利用可能であること、一定のプロトコールを利用すれば、狙った臓器に腫瘍を誘発できること、その過程で様々な段階の病変を観察・採取できると、新鮮な材料が採取可能で DNA/RNA や蛋白質の解析に適することなどが、その理由である。しかし、連鎖解析や cDNA マイクロアレイなどのゲノム的解析手法により見いだされた遺伝子は、そのままヒトに応用可能な場合もあれば、不可能な場合もある。応用可能性を考える際、モデルのどの部分をヒトに応用しようとするのかを、明確にすることが重要である。

例えば、ある発がん物質によるある臓器のがんに関して、発がん高感受性を示す系統と抵抗性を示す系統があったとする。連鎖解析により、発がん感受性の原因遺伝子をマップすることが出来る。原因遺伝子は、発がん物質のその臓器への到達、代謝活性化、解毒、DNA 付加体の修復、突然変異が入った細胞の増殖、など様々なステップに関与しうる。原因遺伝子がどのステップに関与するのか、そのステップはヒトと共通かを検討することで、原因遺伝子がヒト発がん感受性にも関与するか否かを検討できる。

発がん物質 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)と 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)は、ともに、ラットに組織学的に区別しがたい乳がんを誘発する。しかし、cDNA マイクロアレイを用いて約 8,000 個の遺伝子について発現を検討すると、DMBA による乳がん、PhIP による乳がんそれぞれ特異的な変化があるということがわかった (1)。実験動物では、がんの原因は投与した発がん物質であり、ヒトと異なり、明らかである。その特徴を活かして、がんの原因に応じた特異的な遺伝子発現プロファイルが存在しうるということが解明された。

ユニークな発がんモデルを開発・研究する際に、どの部分をヒトに応用しようとするのかを常に明確にしておく、その後の発展もスムーズと思われる。

- (1) Kuramoto, T. et al., Etiology-specific gene expression profiles in rat mammary carcinomas. Submitted.