

Cre/Loxシステムを用いた活性化型 K-ras がん遺伝子による 発癌モデルマウス

○津村秀樹、齋藤浩充、鈴木 昇 (三重・医・動物実験施設)

Rasタンパクは、単量体GTPアーゼのRasスーパーファミリーに属し受容体チロシンキナーゼから核へシグナルを伝え、正常では、細胞の分化や増殖に重要な役割を担う分子である。他方、その変異型分子がヒトがん細胞において高率に変異が認められるため（結腸・直腸癌で約50%、すい臓癌で約90%）、細胞の癌化のキー遺伝子と考えられている。したがって、多様な臓器・細胞型において活性化Rasタンパクを発現できる動物システムはがんの予防や治療にきわめて有用であると考えられる。

当施設におけるCre/Loxシステムを用いた活性化型 K-ras がん遺伝子による発癌モデルマウスを作製の経過と成果について報告したい。

強制発現用プロモーター (CAG)、LoxP配列に挟まれた転写・翻訳のSTOP配列、ヒトの活性化型 K-ras 遺伝子 cDNA、ポリAシグナル、IRES、大腸菌ベータガラクトシダーゼ、ポリAシグナルの順に連結した遺伝子を、トランスジェニック法または遺伝子ターゲティング (ノックイン) 法を用いて動物を作製した。組み換え酵素CREタンパクに依存してSTOPがはずれ、活性型K-RASたんぱくが翻訳されると同時にベータガラクトシダーゼ染色が可能となるため、前がん状態の検出も可能である。

CRE発現用アデノウィルスの局所感染やCre発現マウスと交配などにより様々な臓器において発癌を試みている。現時点において、最も進展している肺癌の誘導を中心に応用の可能性を述べさせていただく。