

氏名	ソ 管 昭 鋳
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1770号
学位授与の日付	平成14年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	Genetic Resistance to Chemical Carcinogen-Induced Prenoplastic Hepatic Lesions in DRH Strain Rats. (DRH系ラットにおける化学発癌剤誘発肝前癌病変に対する遺伝的抵抗性)
論文調査委員	(主査) 教授 武田俊一 教授 鍋島陽一 教授 日合弘

論文内容の要旨

発がん過程は多くの生化学的ステップからなっている。近交系動物の間の遺伝的感受性の差違はこのような生化学的ステップに關与する遺伝子の多型で説明される。近交系間の系統差の遺伝的解析は発がん過程の重要なステップを切り出す重要なツールである。東らは化学発癌剤感受性の Donryu ラットに発癌剤 3'-Me-DAB を連続投与下に10年余りにわたり兄妹交配を続け、化学発癌剤に抵抗性を示す近交系ラット DRH 系を樹立した。DRH 系ラットは、親系統の Donryu ラットと異なり 3'-Me-DAB だけではなく多種類の化学発癌剤にも抵抗性を示している。申請者は DRH 系ラットの肝発癌剤に対する遺伝的抵抗性を明らかにするべく、感受性 F344 ラットと DRH ラットとの F₂ 世代に 3'-Me-DAB を8週間投与し、前癌病変である GST-P 陽性 foci について次のような定量的パラメーターを測定して連鎖解析を行った。

すなわち、①肝単位面積に対する GST-P 陽性 foci 数、②各切片における foci が占める面積の百分比、③ foci の平均サイズ、④ GST-P mRNA レベル、⑤ γ -GGTmRNA レベル、⑥ MGMT mRNA レベル、⑦ M6P/IGF₂R mRNA レベルである。これらの相関性の検討の結果、①から⑤までの5つのパラメーターの間にはいずれも強い相関が認められた。しかし MGMT および M6P/IGF₂R mRNA レベルは、ほかの5つのパラメーターとの相関性は認められなかった。

まず DRH 系と F344 系ラットの正常腎 DNA について、536ヶの microsatellite loci をタイピングし、両系の間で polymorphism な76個のマーカを全 genome の coverage が~95%になるよう選んだ。上記の3つのパラメーター②、④、⑤について extremely low と extremely high のそれぞれ20匹を選択し、preliminary genome-wide scan を行った結果、第1、第4染色体に有意の連鎖がみられた。これら染色体上の全てのマーカー座位について108頭の F₂ の遺伝型を決定した。

各パラメーターについて Mapmaker/QTL software により interval mapping を行ったところ、第1、第4染色体においてそれぞれ有意の複数の QTL peaks がみられた。それぞれの独立性を検定するため、QTL Cartographer software により composite interval mapping 解析を行った結果、第1染色体には3つの peaks, *Drh1a*, *1b*, *1c* が観察された。*Drh1a* は *D1Mgh10* に隣接し、単位面積の foci 数の lod score は4.6であった。その候補遺伝子として *c-Ha-ras*, *Hrev107*, *H19*, *Tapel*, *Gst-p* が挙げられた。2番目のピーク *Drh1b* は *D1Wox10* と *DIRat32* の間に位置しており、Foci 数、foci による肝面積占有率、GST-P mRNA レベルの lod score はそれぞれ8.0, 7.2, 5.9であった。*Drh1b* の候補遺伝子として *Aldh* および *Anx1* が挙げられる。*Drh1c* は第1染色体の telomeric end に存在している小さなピークで、foci のサイズと相関している。*Cyp2C* と *Cyp17* が候補遺伝子である。

第4染色体上には、2つの QTL peaks が存在していた。そのうち *Drh2a* は *D4Rat37* に隣接しており、foci による肝面積占有率、foci 数、および GST-P mRNA レベルに対応する lod score はそれぞれ7.8, 7.8, 4.6であった。その候補遺伝子の1つは Growth hormone-releasing hormone receptor である。第2の QTL *Drh2b* は *D4Rat48* から 4cM 遠位側にあり、foci による肝面積占有率についての Lod score は5.8で、候補遺伝子としては *Tgfa* が挙げられる。

本研究はラットの化学発癌剤誘発肝癌の前癌病変について、発癌剤抵抗性ラットの遺伝支配を詳細に解析し、それぞれの

量的パラメーターは第1, 第4染色体上に複数の連鎖ピークを形成する量的遺伝子群により支配されていることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

発癌は多段階の生化学的ステップからなるが、動物モデルによる発癌感受性系統差の遺伝的解析はその重要なステップを検出する有用なツールである。Donryu ラットに 3'-Me-DAB を連続投与しつつ10年にわたり兄妹交配を続け得られた近交系 DRH ラットは 3'-Me-DAB などの化学発癌剤に強い抵抗性を示す。DRH 系ラットの遺伝的抵抗性の機序を明らかにするため、感受性 F344 ラットと DRH ラットとの F2 世代に 3'-Me-DAB を7週間投与し、前癌病変である GST-P 陽性 foci について、① GST-P 陽性 foci 数、② foci の平均サイズ、③各切片に占める面積百分比、④ GST-P mRNA レベルなどの定量的パラメーターを測定して連鎖解析を行った。これら間にはいずれも強い相関が認められた。予備的な全ゲノムスクランの結果、第1, 第4染色体に有意の連鎖がみられた。これら染色体上の全てのマーカー座位について108頭の F2 の遺伝型を決定した。各パラメーターについて、QTL, Cartographer software により composite interval mapping 解析を行った結果、それぞれの染色体に前癌病変発生、増殖に関する QTL のクラスターがマップされた。

本研究は化学発癌剤誘発肝癌の発癌ステップに関与する量的形質遺伝子群を同定、マップ位置を明らかにし、癌の遺伝学に貢献するところが大きい。

従って本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は平成13年9月18日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。