

平成21年 6月 8日現在

研究種目：若手研究（B）  
研究期間：2007～2008  
課題番号：19791382  
研究課題名（和文） トランスジェニックラットを用いた舌癌感受性遺伝子の同定  
研究課題名（英文） Identification of tongue carcinoma susceptibility gene using a speed congenic rat  
研究代表者  
平野 真人（HIRANO MASATO）  
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
研究者番号：70381184

## 研究成果の概要：

NQ01 遺伝子高発現系トランスジェニック（Tg）ラットの作成を試み、さらに4NQ0による舌癌誘発実験を行った。その結果、Tg ラットおよびコントロール群である WF ラットともに舌癌の発生が見られず、上皮異形成も見られなかった。以上の実験結果から、舌癌発生にNQ01 遺伝子が関与していない可能性、および薬物代謝酵素であるNQ01 蛋白の高発現が発癌剤の活性化よりむしろ解毒として機能した可能性が考えられた。

## 交付額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2004年度 |           |         |           |
| 2005年度 |           |         |           |
| 2006年度 |           |         |           |
| 2007年度 | 900,000   | 0       | 900,000   |
| 2008年度 | 2,300,000 | 690,000 | 2,990,000 |
| 総計     | 3,200,000 | 690,000 | 3,890,000 |

研究分野：口腔病理学

科研費の分科・細目：歯学 病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：舌癌、感受性遺伝子、トランスジェニック、4NQ0、化学発がん

## 1. 研究開始当初の背景

舌癌発生に喫煙や飲酒に代表されるような環境因子が強く関与していることは疫学的調査により明白である。しかしながら発癌に関与する環境因子に同程度曝されていても、癌になるヒトとならないヒトがいるのも事実である。このことは遺伝子レベルでも発癌に対する感受性が規定されていることを示唆している。

4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) 誘発ラット舌癌モデルを用いた実験より、舌癌感受性遺伝子座 (*Tscc1*, *Tscc5*) 及び舌癌抵抗性遺伝子座 (*Tscc2*, *Tscc3*, *Tscc4*) が知られている。この研究成果に基づき、私は舌癌発生に最も関与していると考えられる舌癌好発系である Dark-Agouti (DA) 系ラットの *Tscc1* を、舌癌嫌発系である Wistar/Furth (WF) 系ラットに導入したコンジェニック系統を作成し、このコンジェニックラットを用いて 4NQO 誘発ラット舌癌実験を行った。この結果、*Tscc1* は舌癌発生に大いに寄与していることが表現型（癌の大きさ、個数など）として確認された。

しかしながら、この実験結果だけでは、*Tscc1* に存在するどのような遺伝子が舌癌発生に関与しているか断定することはできない。

## 2. 研究の目的

上記実験結果だけでは、*Tscc1* に存在するどのような遺伝子が舌癌発生に関与しているか断定することはできない。また、*Tscc1* は 26cM と広範囲であるため、目的とする遺伝子を直ちに同定するには莫大な費用と時間を必要とする。

従って本研究は、DNA マイクロアレイおよびトランスジェニックラットを用いて、短期間で舌癌発生に関与する候補遺伝子を同定することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 候補遺伝子の絞り込み

DNA マイクロアレイにてコンジェニックラットの *Tscc1* 領域に存在する遺伝子の mRNA 発現量を解析した。

(2) トランスジェニックラットの作成

DNA マイクロアレイにて候補遺伝子として挙げられた *NQO1* 遺伝子と舌癌発生との関連を検索するため、*NQO1* 遺伝子を舌癌低感受性 WF ラットに導入した *NQO1* 遺伝子高発現系トランスジェニックラットの作成を試みた。

(3) 4NQO 誘発によるラット舌癌実験

*NQO1* 遺伝子高発現系トランスジェニックラットおよびコントロール群である WF ラットに、0.001% 4NQO 水溶液を飲用水として経口的に連投与し、投与後 240 日目にジエチルエーテルの過剰投与により安楽死させ、病理組織学的検索を行った。

4. 研究成果

DNA マイクロアレイによる解析により、舌癌発生に最も深く関与していると考えられる候補遺伝子を *NQO1* 遺伝子に絞り込んだ。また本遺伝子を舌癌低感受性 WF ラットに導入した *NQO1* 遺伝子高発現系トランスジェニックラットを作成し、発癌実験を行った。

病理組織学的検索の結果、トランスジェニックラットおよび WF ラットともに舌癌の発生が見られず、また上皮異形成も見られなかった。以上の実験結果から、舌癌発生に *NQO1* 遺伝子が関与していない可能性は否めないが、一方で薬物代謝酵素である *NQO1* 蛋白の高発現が発癌剤の活性化よりむしろ解毒として機能した可能性も考えられた。

5. 主な発表論文等（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

[学会発表] (計 2 件)

(1) 田沼順一、平野真人、平山喜一、仙波伊知郎

*Pthrp* may be one of the most important cancer modifier genes in rat tongue carcinogenesis

第 15 回南九州腫瘍研究会学術集会

2008 年 7 月 10 日

鹿児島大学（鹿児島市）

(2) 田沼順一、小川広太郎、平野真人、平山喜一、志佐湊、日合弘、北野元生

*Pthrp* 遺伝子はラット舌癌関連

遺伝子の1つと考える  
第66回日本癌学会総会  
2007年10月3日  
横浜・パシフィコ横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 真人 (HIRANO MASATO)  
鹿児島大学・大学院医歯学総合研  
究科・助教  
研究者番号：70381184

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者