

「ヒトプロト型 *c-Ha-ras* トランスジェニックラットの乳腺発がん
高感受性とそれを利用した環境発がん物質中期検索法の開発」
国立がんセンター研究所 津田 洋幸

環境においてヒトが実際に曝露される低用量域における発がん物質を検出できる検出モデルを確立する目的で、ヒト正常型 *c-Ha-ras* 遺伝子が 3 コピー導入されたトランスジェニックラット (*Hras* 128 ラット) を作製し、発がん感受性実験を実施した。その結果、このトランスジェニックラット (Tg) は乳線を標的とする発がん物質の MNU、DMBA、PhIP を 50 日齢時に 1 回投与すると、いずれにおいてもわずか 8 ~ 12 週後に全例に乳腺がんが多発し、著しく発がん高感受性であることがわかった。その機序の解析を目的として、発癌物質の標的と考えられる新生乳管先端部の terminal endbud (TEB) の数を whole mount 標本にて計測したところ、49 日齢以後に雌雄とも Tg では野生型より多く残存し、成熟による自然退縮が遅延していることが分かった。49 日齢雌の Tg の TEB を含む乳腺組織では *c-myc* の発現量が野生型の 2 ~ 3 倍に亢進しており、TEB では活性型 MAP キナーゼの増加が認められた。したがって、Tg では TEB の過剰残存が認められ、その原因として Ras-MAPK 系の活性化が寄与していると考えられた。またがん組織では導入遺伝子の変異と活性化 ras 蛋白の増加がみられた。

このヒト正常型 *c-Ha-ras* 導入遺伝子の活性化による乳腺発がん高感受性形質ラットを用いて、発がん物質の中期評価モデルの開発を行った。方法は、まず乳線を標的としない発がん物質の *N,N'*-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN) を投与したところ、開始 40 週で雌雄両方の Tg で乳腺腫瘍が多数発生した。これに基づき、被検物質の範囲を広げてヘテロサイクリックアミンである IQ (発がん標的は肝)、MeIQx (肝、大腸)、タバコ煙成分の NNK (肺)、dimethylarsenic acid (皮膚、肝)、diethylnitrosamine (肝、腎)、azoxymethane (腸) を 49 日齢に 100~200mg/kg の用量で 1~3 回胃内投与すると、雌でわずか 12 週で乳腺腫瘍が多発した。その他、乳線を標的とする benzo[a]pyrene、3-methylcholanthrene およびそれらの構造母核物質の anthracene でも乳腺腫瘍が発生し、このラットは、標的臓器の如何に関わらず種々の発がん物質により乳腺腫瘍が発生することが示された。

以上から、本 Tg は少量の被検物質の投与でも臓器標的性に関わりなく乳腺腫瘍が発生する極めて鋭敏な検索系であることから、低用量環境発がん物質の検索モデルとして有用である可能性が示された。