

## 5.6 キメラマウスを用いた新規発がん解析系の構築

### Construction of a Novel System for Analysis of Carcinogenesis Using Chimeric Mice

山内 一己, 綾部 慈子

生物影響研究部、環境影響研究部

Kazumi YAMAUCHI, Yoshiko AYABE

*Department of Radiobiology, Department of Radioecology*

#### Abstract

Most of the previous mouse models of carcinogenesis have used genetically engineered mice in which all the cells contain certain genetic mutations and are prone to cancer, but they do not reflect actual human bodies in which wild-type cells and cancer-prone mutant cells are intermingled. In this study, we have generated chimeric mice from wild-type mice and cancer-prone mutant mice. In the chimeric mice, wild type cells and mutant cells express green fluorescence protein (EGFP) and red fluorescence protein (mCherry), respectively, which will enable the direct visualization of competition between the wild type cells and the mutant cells.

#### 1. 目的

これまでの発がんマウスモデル実験では、がん化しやすい遺伝子改変マウスを用いた研究が大半であるが、そのようなマウスにおいてはすべての細胞に遺伝子変異が入っており、正常細胞とがん化しやすい細胞が混在した我々の体を反映していない。本研究では、野生型マウスとがんを発症しやすい遺伝子変異マウスからキメラマウスを作製し、正常細胞とがん化しやすい細胞の混在環境下で、がんはどのように発生するか、その過程を解析し、細胞競合によりがんの発生は遅延するのか、それとも変わらないのかを明らかにすることができる新規の発がん解析系の構築を目的とした。

#### 2. 方法

本研究では、ヒト疾患モデルマウスのうち、大腸腺腫症を発症しやすいモデルマウス（ある遺伝子のヘテロ欠損マウス）と胸腺リンパ腫を発症しやすいマウス（別のある遺伝子のヘテロ欠損マウス）の2つを用意した。また遺伝子欠損マウスの細胞と野生型のマウスの細胞を区別するためのマーカーとして、緑色と赤色それぞれの蛍光タンパク質を発現する

EGFPマウスとmCherryマウスを用いることとした。

2種類の遺伝子欠損マウスのそれぞれのオスから精子を採取し、EGFP遺伝子を持つマウスの卵子と人工授精することで、EGFPを持つ遺伝子ヘテロ欠損マウスの胚を作製した。この胚とmCherryマウスの胚を共培養してキメラ胚を作製した。このキメラ胚を胚盤胞期胚まで発生させて仮親に移植した。仮親は移植後18日目に帝王切開を行い、キメラマウスを取り出した後は里親による保育を行った（Fig. 1）。

#### 3. 成果の概要

本年度は、大腸腺腫症を発症しやすい遺伝子ヘテロ欠損マウスのオスを3匹購入し、ヘテロ欠損マウスの精子とEGFPマウスの卵子で体外受精を行い、EGFP-ヘテロ欠損マウス受精卵を1130個得た。次にこの受精卵とmCherryマウス受精卵を用いてキメラマウスを作製し、これまでに4匹のヘテロ欠損キメラマウスを得た。

次に胸腺リンパ腫を発症しやすい遺伝子欠損マウスについても同様の実験を行い、これまでに5匹のヘテロ欠損キメラマウスを得た。

以上のように、2 系統のキメラマウスを作製することができた。今後、これらのマウスを用いて放射

線照射実験を行い、大腸や胸腺における腫瘍発生に対する細胞競合の寄与を解析する予定である。

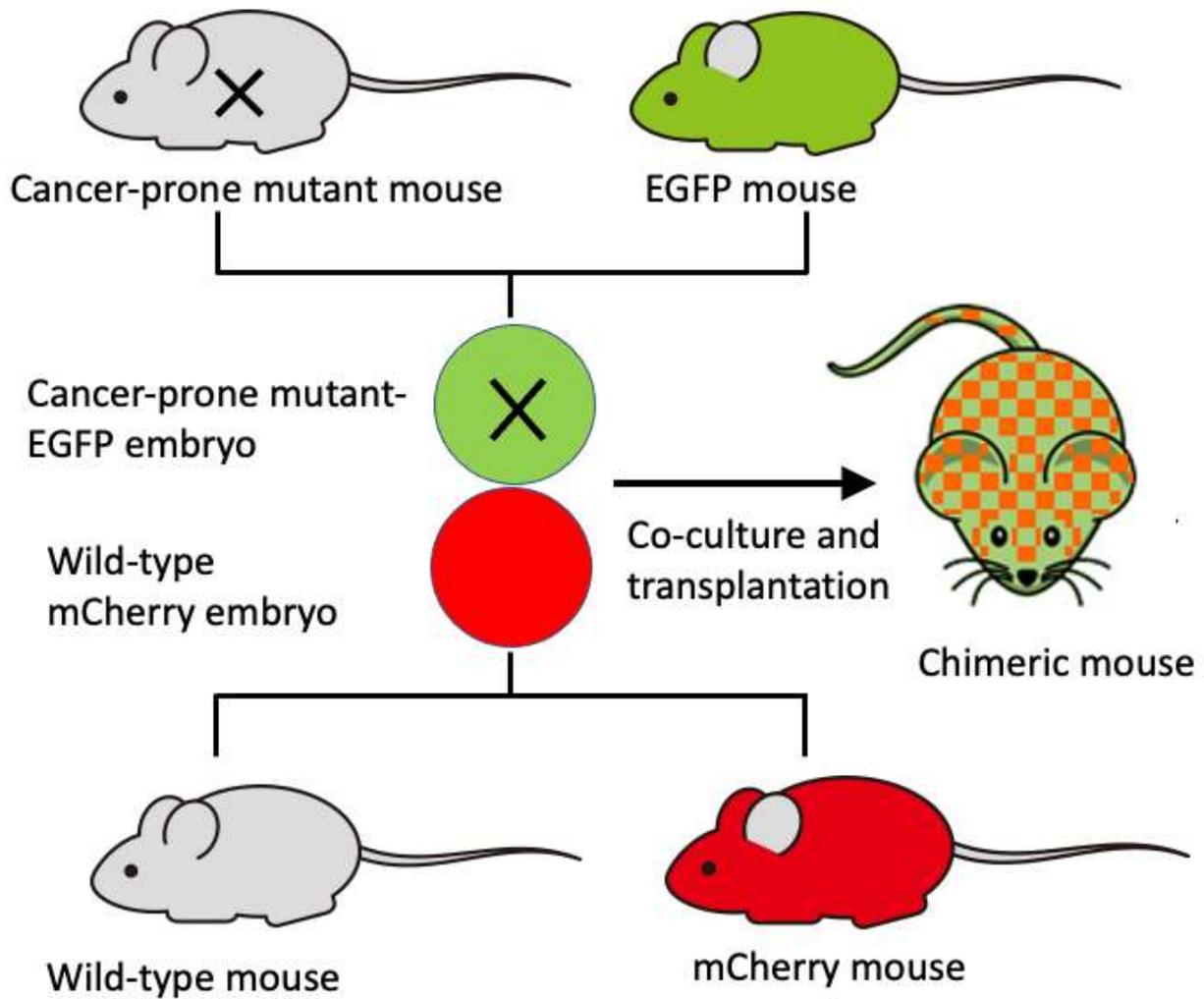


Fig.1. Generation of chimeric mice by co-culture of embryos from cancer-prone mutant mice and wild-type mice.