

目的：機能亢進型および欠損型の Parafibromin を発現するノックインマウスの発がん解析を行い、Parafibromin のチロシン脱リン酸化が発がんに果たす役割を明らかにする。

方法：機能亢進型 Parafibromin をコードする *Hrpt2*<sup>LSL-YF</sup> ノックインアレルを持つマウスを Cre 組換え酵素および FLP 組換え酵素をする発現マウスと交配し、得られたコンパウンドマウスの表現型を解析する。C 端側欠失型 Parafibromin を構成的に発現する *Hrpt2*<sup>ΔC-LSL</sup> アレルをもつノックインマウスを出し、表現型解析を行う。

結果：*Hrpt2*<sup>LSL-YF</sup> アレルをホモ接合型で持つマウスは得られなかった。YF 点変異を持たない *Hrpt2*<sup>ΔC-LSL</sup> アレルも同様にホモ接合型個体は得られなかったことから、Parafibromin の C 端側はマウスの個体発生に不可欠な役割を持つことが示唆された。*Hrpt2*<sup>LSL-YF</sup> アレルをヘテロ接合型で持つ個体と全身性に FLP 組換え酵素を構成的に発現するトランスジェニックマウスを交配した結果、予想に反して、変異 *Hrpt2* アレルと *FLP* 遺伝子を両方持つコンパウンド個体は得られなかった。この結果は、全身性に Cre 組換え酵素を構成的に発現するトランスジェニックマウスを用いた際にも同様であった。一方で、YF 点変異を持たない *Hrpt2*<sup>ΔC-LSL</sup> アレルのヘテロ接合型個体を用いた同様の交配実験では、変異 *Hrpt2* アレルと *FLP* 遺伝子または *Cre* 遺伝子を共に持つコンパウンド個体が得られた。これらの結果から、*FLP* 遺伝子または *Cre* 遺伝子を持つ個体では、*Hrpt2* 遺伝子の YF 点変異の存在に依存した致死性の発生異常が誘導されることが示唆された。この致死性の発生異常を回避するために、タモキシフェン投与依存的に全身性で FLP 組換え酵素を発現する *FLP-ERT2* トランスジェニックマウスを用いて同様に交配を進めた結果、*Hrpt2*<sup>LSL-YF</sup> アレルと *FLP-ERT2* 遺伝子を共に持つコンパウンド個体を得ることに成功した。現在、このコンパウンド個体の表現型を継続的に観察している。

C 端側欠失型 Parafibromin を構成的に発現する *Hrpt2*<sup>ΔC-LSL</sup> ヘテロ接合型ノックインマウスを継続的に飼育した結果、約 80 週齢で病変を発症する個体が観察された。現在、観察された病変の病理学的診断を進めるとともに、病変発症への *Hrpt2*<sup>ΔC-LSL</sup> アレルおよび C 端側欠失型 Parafibromin の役割を明らかにするために解析を進めている。

Cre/FLP 組換え酵素に依存したコンディショナル発現型 *Hrpt2*<sup>LSL-YF</sup> ノックインアレル  
ならびに構成的発現型 *Hrpt2*<sup>ΔC-LSL</sup> ノックインアレルの構造

