

【目的】 がんの発生は多段階的であり、そのプロセスに関わる遺伝子変異は動物種によって異なることが明らかになっている。これまでのがん研究においては、主にマウス等のげっ歯類が実験動物として用いられて来た。しかしながらマウスでは、単一のがん遺伝子の変異と、がん抑制遺伝子の欠失によってがんが誘発できるのに対して、ヒトの腫瘍形成には少なくとも 4 つの遺伝子の変異が必要である。またがん遺伝子が活性化したヒトの細胞は、細胞老化により細胞周期が永続的に停止させられるが、げっ歯類では細胞周期停止から逸脱してがん化しやすい。さらにマウスのがんで治療効果があった薬剤が、ヒトでは効果がないなど、マウスで得られた知見がヒトには外挿できない例が多く知られている。そのため非ヒト霊長類を用いたがん研究の推進が研究面・治療面ともに必要不可欠であるが、がん遺伝子を恒常的に発現する動物では個体の発生異常の回避が難しく、安定的に供給可能な非ヒト霊長類のがんモデル動物は未だほとんど例がない。そこで本研究では、薬剤添加により誘導的ながん遺伝子を発現させることで、任意にがん発症を可能にするモデルサルを作出し、治療応用へ結びつけることを目的とした。

【方法】 ヒトの腫瘍形成に必要な 4 つの遺伝子 (*p53CT*、*CDK4*、*KRAS^{G12V}*、*TERT*) をカニクイザルから単離し、ドキサイクリン (Dox) で任意に発現誘導可能な形で 2 つのレンチウイルスベクターに挿入した。これらのベクターを保持するレンチウイルスを作製し、培養細胞でベクターの動作確認を行った。これらのレンチウイルスをカニクイザルの卵に感染後、顕微授精でトランスジェニック (Tg) 胚を作製した。産まれた仔サルについては、現段階で解析可能な胎盤を用いて蛍光観察とジェノタイプングを行った。

【結果】 4 つの遺伝子を誘導的に発現する 2 種類のベクターをレンチウイルスでカニクイザル由来の培養細胞に導入し Dox を添加すると、培養細胞が足場非依存的な増殖能を獲得した。またこれらのレンチウイルスを感染させたカニクイザル胚は GFP と Kusabira Orange (KO) の蛍光を呈するため、蛍光陽性胚を選定して仮親へ移植した。産まれた仔サルの胎盤を蛍光観察した結果、GFP と KO の 2 色の蛍光が確認され、さらにジェノタイプングによって 4 種類のトランスジーンが導入されていることを確認した。

薬剤誘導性がん遺伝子発現システムを持つ Tg カニクイザル

