

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	化学物質による肝発がんプロモーション作用を予測可能な遺伝子マーカーの探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太

講演題目
ラット発がん性試験における肝発がんの核内受容体活性化作用に基づいた遺伝子マーカーの探索
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>化学物質の安全性評価試験の1つである発がん性試験は、主にラットを用いて2年の期間をかけて実施されるが、動物愛護や開発効率化の観点から発がん性試験結果を予測可能な評価手法の構築が求められる。化学物質によるがんの発生機序には発がんイニシエーションと発がんプロモーションが存在するが、後者による発がんは機序の複雑さから代替法の開発が進んでいない。肝発がんプロモーション作用には、核内受容体 CAR や PPARα および AHR の活性化が関与していることから、これら受容体の標的遺伝子の発現レベルにより発がんプロモーション作用の予測が可能と思われる一方で、各受容体を活性化するものの肝発がんを引き起こさない化合物も存在するため、核内受容体の活性化の指標となる代表的な標的遺伝子に加えて、何らかの発がんを予測可能な遺伝子マーカーを用いた発がん性評価が必要と考えられる。本研究では、既知の肝発がん物質及び非肝発がん物質を各核内受容体活性化に基づき分類し、DNA マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現変動データを利用して、核内受容体活性化を介する肝発がんプロモーション作用の予測に有用なマーカー遺伝子を明らかにすることを目的とした。化学物質処置後の遺伝子発現変動データが収載されているデータベース Open TG-GATEs の、ラット 28 日間反復投与試験の肝、及びラット初代肝細胞への化学物質処置 2、8、24 時間後の遺伝子発現変動データを利用した。CAR、PPARα 及び AHR の活性化物質は、その標的遺伝子 (Cyp2b1、Cyp4a1 及び Cyp1a1/2) を底を 2 とした対数値で 0.75 倍以上増加させたものとした。米国 National Toxicology Program が公開する The Carcinogenic Potency Database および文献情報からラットにおいて肝発がんが認められている化合物をラット肝発がん陽性物質として選定した。各受容体活性化物質における肝発がん陽性および陰性物質について、ラット 28 日間反復投与試験の肝遺伝子発現変動データを用いて ROC 解析を行い、曲線下面積 (AUC) から肝発がん物質を分類可能な遺伝子群を調べた。CAR、PPARα 及び AHR の活性化物質は、11、15 及び 21 種類であり、CAR、PPARα 及び AHR 活性化肝発がん陽性物質は、6、7 及び 4 種類であった。CAR、PPARα 及び AHR 活性化物質を用いた ROC 解析の結果、最も AUC が大きかった遺伝子は、Rif1、Cidea 及び Grin2c であり、AUC の値はそれぞれ 0.98、0.99 及び 0.99 であった。AUC が 0.8 以上及び 0.2 以下の遺伝子群を、発現変動パターンの類似性から 5 つのクラスターに分類し、各クラスターの遺伝子を用いてエンリッチメント解析を行い、遺伝子の特徴を調べた。その結果、CAR による肝発がんに関連する可能性のあるシグナル positive regulation of canonical Wnt signaling pathway と、それに伴い発現変動する遺伝子群を見出した。</p>