The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 遺伝性多発性外骨腫モデルマウスを用いた腫瘍形成における分子機序の解明 |
| Author(s) | 吉田, 千春 |
| Citation | 癌と人. 2011, 38, p. 53-54 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/14905 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 遺伝性多発性外骨腫モデルマウスを用いた腫瘍形成における分子機序の解明

吉　田　千　春*

遺伝性多発性外骨腫（Hereditary Multiple Exostosis; HME）は小児の成長期に発症する軟骨性の良性腫瘍です。またHMEの発症家系を用いた遺伝的連鎖解析から，プロテオグリカン・ヘパラン硫酸鎖合成酵素であるEXT1又はEXT2遺伝子に何らかの変異が入ることにより発症することは既に報告されております。そこで，今回，我々はHME発症モデルマウスを作製するべく，Ext2遺伝子欠損マウスを作製し，HMEが実際どの様な分子機序によって発症するのか検討を行うことにしました。これまで，ヒトの発症された組織を用いた研究では，既に腫瘍が大きくなり，発症の初期段階を知ることも困難でした。これは，HMEが無痛性であることから認知が遅れ，早期発見が難しいことが理由に挙げられます。そこで，今回作製したExt2遺伝子変異マウスにより，HMEの初期症状を知り，さらに早期診断に繋がる分子機序を解明することを目標に研究をスタートしました。

まず，Ext2遺伝子欠損マウスの作製に関しては，マイクロインジェクションによって遺伝子操作したマウスを樹立し，その中でExt2遺伝子座に変異を持つ個体を同定しました。まず，Ext2遺伝子ホモ欠損マウスでの表現型解析を行った結果，極めて初期の胎生8日目前後で胚生致死となることがわかりました。またこのホモ変異胚では，線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor; Fgf) のシグナルに異常が見られることによって形態形成が正常に起こらず，致死となることを明らかにしてきました。これらのデータは現在論文投稿中です。そこで，ホモ変異胚より得られた知見から，HMEの発症にもFgfシグナルが関与しているのかどうか検討を行うことにしました。

最初に今回作製されたExt2遺伝子ヘテロ変異マウスで，ヒトのHMEと同様な外骨腫を発症するか検討を行いました。解析方法は，小動物でも撮影出来る軟X線撮影装置を使用し，その後一個体ずつ撮影像を観察し，判定を行いました。結果，生後1年経過したExt2遺伝子ヘテロ変異マウスでは約50%のマウスでHMEを発症していることが分かりました。また発症部位に関しては肋骨が最も多く，ついで大腿骨，脛骨，腓骨など長管骨でした。これは，ヒトの高発部位とは異なっています。ヒトの場合，痛みを伴いやすい部位，例えば大腿骨などが多く発症しており，この理由としては痛みを伴ってから診察を受けるためと考えられます。一方，モデルマウスの生後日数に区別して解析した結果，ヒトの場合思春期までに発症することが知られているのに対し，マウスは成長期に限らず，加齢と共に散在的に発症することがわかりました。このことは，マウスの軟骨が生後2年近くの老体となっても成長し続けることと関連があるのかもしれません。以上の結果から，Ext2遺伝子ヘテロ変異マウスでは高頻度にHMEを発症することから，HMEモデルマウスとして以後発症の分子機序解明に用いることにしました。

次に，このExt2遺伝子ヘテロ変異マウスで発症するHMEがFgfシグナルとどのように関与しているのか検討を行いました。方法としては，Fgfシグナル伝達に関与している，Frs2α因子変異マウスと交配することにしました。このFrs2α因子は，Fgf受容体に結合する共タン

パクでFgfシグナルが細胞内に伝達する際に必須であることが，生化学的に示唆されている因子です。またFrs2α因子ホモ変異胚では，着床直後に胚性致死となることが報告されていました。そこで，Frs2a変異マウスを作製された，東京大学 システム生命医科学技術開発共同研究ユニット 後藤典子先生との共同研究によって，Frs2α変異マウスを供与して頂き，Ext2遺伝子ヘテロ変異マウスと交配させ，ダブル変異マウス(Ext2$^{+/-}$;Frs2a$^{+/-}$変異マウス)を作製し解析を行いました。この方法により，Ext2遺伝子ヘテロ変異状態で，かつFgfシグナルを減少させた場合，HME発症頻度，重篤性，領域などに違いが見られるのかどうか検討出来ると考えました。我々の予想では，ダブル変異によってHMEがさらに重篤化すると考えていました。しかしながら，結果は予想に反して，ダブルヘテロ変異マウスではHMEの発症頻度，発症領域共に見られませんでした。これらの結果から，FgfシグナルがHMEの発症には関係していないのかもしれません。ただ，実際発症初期に見られる軟骨細胞の凝集に関しては，一部細胞塊が大きくなる傾向となり，また凝集の発症数も増加している可能性が見られました。今回の研究成果ではまだサンプル数が十分でないために，はっきりとした結論を出すまでに至っていませんが，今後さらに研究を進めていきたいと思います。

一方，Ext因子を介したシグナル経路の伝達には，Fgfシグナル以外にインディアンヘッジホッグ(Ihh)シグナル，Wntシグナル，Bmpシグナルなど様々なシグナルの関与が示唆されています。今後，これらのシグナル経路に関しても検討する必要があると考えております。そして，これらの研究によって，早期診断，発見に繋がる知見が得られればと考えております。

最後になりましたが，この研究をサポートしていただきました，財団法人大阪癌研究会に深く御礼を申し上げますと共に，貴財団の益々のご発展を祈念致します。

---

＊大阪府立母子保健総合医療センター研究所
病因病態部門
平成21年度一般学術研究助成金交付者