

P-123

p53 ノックアウト (KO) マウスの化学物質誘発癌に対する臓器依存的感受性



○白井紀充¹, 飯高 健¹, 塚本徹哉², 堀井郁夫¹, 立松正衛²

¹ファイザー製薬(株)中央研究所安全性研究統括部病理研究室,
²愛知県がんセンター研究所腫瘍病理学部

【目的】 p53KO マウスの食道および肝臓における化学物質発癌に対する感受性を検討した。【方法】 5~6 週齢の p53+/-,+/+ に MNAN (methyl-n-amyl nitrosamine) 5,15 ppm 処置 (8 週間飲水投与後, 7 または 17 週間無処置),あるいは APNH (aminophenylnorharman) 3,10,30 ppm 処置 (40 週間混餌投与) した後,食道,肝臓の腫瘍発生頻度を調べ,腫瘍組織の p53 exon 5-8 について PCR-SSCP 法で遺伝子変異を検索した。さらに,p53-/-に MNAN 5 ppm を同様に与えて,食道腫瘍発生頻度を調べた。また,p53+/-に APNH 3,10,30,100 ppm を 7 日間投与後,肝臓の DNA adduct を ³²P-ポストラベル法により測定した。【結果】 MNAN による食道扁平上皮癌の発生頻度は,-/>+/->+/+であった。p53 遺伝子変異が約 60%の食道癌に検出され,食道発癌との因果関係が示唆された。APNH 投与では,肝細胞腺腫,肝細胞癌が用量依存性に認められたが,+/-と+/+とで発生頻度に差はなかった。これらの肝腫瘍に p53 遺伝子変異は検出されなかった。なお,APNH 投与後の肝臓では,用量依存性に DNA adduct の増加が認められた。以上のことから,誘発物質の違いはあるが,発癌における p53 遺伝子異常の関わりが臓器により異なることが示唆された。

Tissue-dependent susceptibility of p53 knockout mice to chemical-induced carcinogenesis

○Norimitsu SHIRAI¹, Takeshi IIDAKA¹, Tetsuya TSUKAMOTO², Ikuo HORII¹, Masae TATEMATSU², ¹Drug Safety Evaluation, Nagoya Laboratories, Pfizer Global Research and Development, Aichi, Japan, ²Division of Oncological Pathology, Aichi Cancer Center Research Institute