

### 研究サブ・グループ3

#### トランスジェニックマウスを用いたコプラナー PCBs の毒性評価 —化学物質の安全性評価モデル Tg ラットの開発—

猪股智夫 (獣医学部)

突然変異は、癌や加齢にともなう疾患などの原因と考えられているし、いくつかの環境中の化学物質は、人の体細胞や生殖細胞における突然変異の発生を増加させているとも考えられている。そのため、突然変異を誘発するような化学物質の安全性を評価することは、変異原誘発性や発癌性のフィールドでは特に重要な問題となっている。このことから遺伝子突然変異の有無を効率良く評価できる有用なモデルとして $\lambda$ EG10DNAを導入したTgマウス (gpt delta) が作出され、生体に対する化学物質の安全性を評価に用いられている。しかし、マウスでは採取できるサンプル量などに限りがあるため、マウスよりも大きいラットでのTg個体の作出が切望されている。本研究はgpt deltaマウスと同じ特性を持つTgラットの作出を試みた。ラットは繁殖効率が高く、世界的に使用頻度が高いWistar系ラットを用いた。大腸菌gpt遺伝子と $\lambda$ ファージのred/gam遺伝子から構成される $\lambda$ EG10DNAをラット受精卵に導入した。これらの胚を偽妊娠誘起したレシピエント雌へ移植し、自然分娩によって産子を得た。得られた産子の尾よりDNAを抽出し、PCR、電気泳動によって $\lambda$ EG10DNAの導入を調べた。導入が確認できた11例の内、12週齢以上に成育した9例をWistar系ラットと交配させ、得られた125例の産子全てにおいて $\lambda$ EG10DNAの導入を調べたところ、56例の個体で確認できた。しかし、これらの個体は表現型が全てヘテロ型であるため、遺伝的に均一なホモ型ではない。今後は56例のヘテロ型の内in vitroパッケージングによる $\lambda$ EG10DNA回収効率の高い個体を選抜し、さらに戻し交配を行うことでホモ型であるTgラットを作出する。

### Research Group 3

#### “Evaluation of the Toxicity of Coplanar PCBs Using Transgenic Mice”

#### — Development of a new transgenic rat model for safety assessment of chemicals —

Tomo Inomata (School of Veterinary Medicine)

**Abstract:** Mutations are implicated in the etiology of cancer and other age-related diseases. Some environmental chemicals may increase the occurrence of mutations in human somatic and/or germ cells. Thus, the evaluation of the potential of chemicals to induce mutations is a particularly important issue in the field of environmental mutagenesis and carcinogenesis. Transgenic mice have been produced by introducing  $\lambda$ EG10DNA into mice (gpt delta mice), because they are thought to be useful in effectively evaluating the safety of new chemicals *in vivo*. However, the number of the mice taken as samples is limited, and it is necessary to produce transgenic rats (Tg rats), which are more reproductive and bigger than mice. This study made an attempt to produce Tg rats, which have the same characteristics of gpt delta mice. Wistar rats were used in this study because they have high reproductive efficiency, and are frequently used worldwide.  $\lambda$ EG10DNA composed of the Escherichia gpt gene and red/gam gene of  $\lambda$ phage was introduced into fertilized eggs of the rats. The embryos were placed in female rat recipients, which had been induced to be pseudopregnant. The recipients had babies by spontaneous delivery. DNA was extracted from the tails of the baby rats to ascertain whether  $\lambda$ EG10DNA was introduced in the rats using PCR, and electrophoresis. The introduction was confirmed in eleven baby rats. After that, nine rats out of the eleven, which reached twelve weeks old, were mated with Wistar rats. One hundred twenty-five babies were obtained, and introduction of  $\lambda$ EG10DNA was ascertained in fifty-six individuals among the babies. However, all of the fifty-six individuals were of the Hetero phenotype. That is, they were not of the Homo phenotype, which means genetically uniform. We are planning to select individuals with high recovery efficiency of  $\lambda$ EG10DNA from the fifty-six individuals by *in vitro* packaging, and then backcross them in order to produce Homo phenotype Tg rats.