



ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」主催

第3回ラットリソースリサーチ研究会 講演抄録集

平成22年1月29日（金） 13:00 – 17:30

京都大学 百周年時計台記念館



第3回 ラットリソースリサーチ研究会 プログラム

開会の辞 芹川忠夫（京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設） 13:00－13:15

第1部

座長：平林真澄（自然科学研究機構生理学研究所）

小林英司（自治医科大学 先端医療技術開発センター）

ラットリソース

1. ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」の近況報告 13:15－13:40
庫本高志（京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設）
2. ラット生殖工学技術 13:40－14:05
柏崎直巳（麻布大学獣医学部動物繁殖学研究室）
3. GABA ニューロンを蛍光分子で標識した
トランスジェニックラットの開発 14:05－14:30
柳川右千夫（群馬大学大学院医学系研究科）
4. ラット中枢神経系 神経回路網の解析： 14:30－14:55
ウイルスベクター・遺伝子改変動物を用いて
日置寛之（京都大学大学院医学研究科高次脳形態学）

休憩

14:55－15:25

第2部

座長：北田一博（北海道大学理学研究院附属ゲノムダイナミクス研究センター）
松本耕三（京都産業大学総合生命科学部）

ラットリサーチ

5. 好酸球増多症ラット（MES）の分子遺伝学的研究 15:25－15:50
森 政之（信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野）
6. CYP2D 遺伝的欠損ラットにおける CYP2D6 基質の薬物動態特性と 15:50－16:15
その定量的予測
岩城正宏（近畿大学薬学研究科生物薬剤学）
7. ラットの行動から、何が分るか？－中枢神経系作用薬の前臨床評価法 16:15－16:40
山本経之（長崎国際大学薬学部薬理学研究室）
8. ロードーシス行動と性差 16:40－17:05
山内兄人（早稲田大学人間科学学術院神経内分泌研究室）
9. Ras がん遺伝子トランスジェニックラットを用いた化学発がん研究 17:05－17:30
津田洋幸（名古屋市立大学大学院医学研究科）

懇親会

18:00－20:00

主催：ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」

〒606-8501

京都市左京区吉田近衛町

京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設

Tel: 075-753-9318 Fax: 075-753-4409

E-mail: nbrprat@anim.med.kyoto-u.ac.jp

抄 録

1. ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」の近況報告

庫本高志

京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設

平成 19 年度から 5 年間の予定で開始された第 2 次ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) は、その 3 年目にあたる平成 21 年度より、文部科学省の委託事業から補助金事業へ移行した。その結果、NBRP-Rat の事業主体は京都大学となった。

2008 年から 2009 年にかけてのラット関連のトピックスは、ES 細胞と iPS 細胞の確立、ENU ミュータジェネシスバンクの整備、そして、Zinc-finger nuclease (ZFN) 技術を用いた遺伝子ノックアウトラットの作製である。これらの技術革新により、遺伝子ノックアウトラットの開発が現実のものとなり、今後、医療や創薬等の応用研究における、ラットリソースの利用機会が増加することが予測される。それに伴い、寄託者、中核機関、利用機関などの知的財産保護にも十分留意する必要がある。そこで、NBRP-Rat では、これまでの MTA を改訂し、平成 22 年度より、改訂版 MTA に基づき、リソースの寄託と提供を行う予定である。また、リソースの提供に係わる実費の徴収を平成 22 年度より予定している。

NBRP-Rat は質・量ともに世界最高水準のラットリソースセンターとして国内外から認知されている。これからも高品質のラットリソースを研究コミュニティに提供することで、国内外の研究環境や知的基盤の向上に貢献していきたい。

最後に、第 18 回国際ラット遺伝システムワークショップを 2010 年 11 月 30 日から 12 月 3 日まで、京都大学で開催する。第 4 回 RRR 研究会との共催となるので、皆様の積極的なご発表とご参加をお願いしたい。

2. ラット生殖工学技術

柏崎直巳

麻布大学獣医学部動物繁殖学研究室

ラットは、実験動物としての非常に長い歴史を有し、豊富な遺伝的多様性とそのボディサイズから、マウスと同様に生命科学の広範な研究領域で用いられてきた。さらにラットの全ゲノムのドラフトシーケンスが明らかにされたことにより、今後その重要性が増加するものと期待されている。しかし、ラットにおけるジーンターゲットングに代表される個体レベルでの遺伝子改変モデルの観点からすると、その技術的背景である生殖工学分野の研究開発が、マウスと比較して遅れている。さらには、遺伝子改変ラットの遺伝資源を効率よく利用するには、配偶子や初期胚の超低温保存と保存細胞からの個体還元技術も重要となる。その基礎となる体外受精系を中心に、卵細胞質内精子注入、配偶子・初期胚の超低温保存、体細胞クローン、などのラット生殖工学研究の展開を紹介したい。

主要文献

Fujiwara, K., Sano, D., Seita, Y., Inomata, T., Ito, J., Kashiwazaki, N.

J Reprod Dev (in press).

Seita, Y., Ito, J., Kashiwazaki, N. 2009. **J Reprod Dev** 55: 475.

Seita, Y., Okuda, Y., Kato, M., Kawakami, Y., Inomata, T., Ito, J., Kashiwazaki, N.

2009. **Cryobiology** 59: 226.

Seita, Y., Sugio, S., Ito, J., Kashiwazaki, N. 2009. **Biol Reprod** 80: 503.

Sano, D., Yamamoto, Y., Samejima, T., Seita, Y., Inomata, T., Ito, J., Kashiwazaki, N.

2009. **Zygote** 17: 29.

Nakajima N., Inomata, T., Ito, J., Kashiwazaki, N. 2008. **Cloning Stem Cells** 10: 461.

3. GABA ニューロンを蛍光分子で標識したトランスジェニックラットの開発

柳川右千夫

群馬大学大学院医学系研究科

脳は興奮性と抑制性のニューロンから構成される神経ネットワークの集まりからできている。興奮性ニューロンは、グルタミン酸を神経伝達物質として放出するグルタミン酸ニューロンが知られている。一方、 γ アミノ酪酸 (GABA) を神経伝達物質として合成・放出する GABA ニューロンが抑制性ニューロンの代表である。大脳皮質や海馬などの興奮性ニューロンはその形態から錐体細胞と呼ばれ、比較的均一であり、同定しやすいことが研究を進める上でとても役立っている。しかしながら、GABA ニューロンは中枢神経系に散在しており、少数であり、形態も多様なので、生きているスライス標本の中で同定するのは容易ではない。ところで、ラットとマウスは脳科学研究をするうえで、代表的な実験動物である。ラットを使用する利点として、(1) 生理学実験の多くがラットで行われており、データを照合しやすい、(2) 脳幹部などの小さな神経核の解析は脳が大きいラットの方が容易、(3) 神経回路機能を解析する際に、脳の部分破壊や薬物やウイルスの局所注入が容易に行える、(4) ハンチントン舞踏病モデルラット、てんかん発作モデルラットの存在、が考えられる。

そこで、GABA ニューロンを蛍光分子で標識したトランスジェニックラットを作製し、GABA ニューロンが容易に同定できるようになれば、脳科学研究が進捗すると考えた。小胞型 GABA トランスポーター (VGAT) は、GABA をシナプス小胞内に輸送する膜蛋白質で、GABA ニューロンに発現する。VGAT 遺伝子をコードする細菌人工染色体 (BAC) に相同組換えを利用して、黄色蛍光蛋白質 Venus を挿入したコンストラクトを作製した。このコンストラクトを導入したトランスジェニックラット (VGAT-Venus ラット) を作製して解析した結果、大脳皮質や小脳皮質で GABA ニューロン特異的に Venus 分子が発現していることを観察した。また、大脳皮質 Venus 陽性ニューロンからホールセル記録した結果、GABA ニューロンに特徴的な *fast spiking* の発火パターンを観察した。以上の結果は、VGAT-Venus ラットが GABA ニューロンの研究を始め、脳科学研究のための有用な資材であることを期待させる。

4. ラット中枢神経系 神経回路網の解析：ウイルスベクター・遺伝子改変動物を用いて

日置寛之

京都大学大学院医学研究科高次脳形態学

ゲノムデータベースが整備された今、遺伝子改変動物を利用することは各研究分野において有用であり、また必須のツールとなっている。現在では技術的・経済的制約により、主にマウスが遺伝子改変動物として用いられている。しかし一方で、実験・解析手技上の問題から、マウスではなくラットを用いた方が好ましい研究分野も数多く存在する。1) ラットはマウスよりもサイズが大きく、生体試料の採取や実験処置が容易であること、2) 中枢神経系の高次機能研究においてラットがマウスより優れていること、などがその理由である。

我々の研究室では約10年前から、Bacterial Artificial Chromosome (BAC) クローンを用いた遺伝子改変動物の作出を進めてきた。遺伝子改変動物を作出するに当たってBAC DNAを用いる利点は、導入遺伝子の発現特異性が期待出来ることにある。BAC DNAはインサートサイズが100から300 kbpと非常に大きく、ある遺伝子Xの発現制御に必要な領域（プロモーター部位等）をカバーするには十分な大きさであると考えられる。相同組換えにて、導入遺伝子をBACクローンに挿入するが、導入遺伝子には我々の研究室で開発された、樹状突起膜移行シグナルが付加されたEGFP (myr-EGFP-LDLR; Kameda et al., 2008) を主に用い、ある特定の神経細胞集団をゴルジ染色様に可視化することを試みている。本研究会ではその進捗状況を報告すると共に、その解析例・応用例を示す。

遺伝子改変マウスの整備については、米国NIHが主体となって既に事業化が進んでいる (NIH Blueprint)。一方、遺伝子改変ラットの作出は個々の研究者が独自に行っているのが現状である。今後、Reverse Geneticsによる遺伝子改変ラットのインフラ整備が推進されることを期待している。

5. 好酸球増多症ラット (MES) の分子遺伝学的研究

森 政之

信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野

ある蛋白分子が様々な生命機能に関与する場合、その分子をコードする遺伝子異常が多彩な異常表現型を惹起することが想定される。MES 系ラットは信州大学動物実験施設の松本清司博士により発見された、①好酸球増多症(血液中での好酸球増多、および好酸球浸潤により胃腸炎やリンパ節炎などの組織傷害を呈する) ②低体重(正常SD系ラットと比較して約15%程度低い) ③斜頸 ④腸内腐敗、の異常表現型を遺伝的特性とするラット系統である。

MES 系ラットにおけるこれらの異常の原因を解明するために、原因遺伝子のポジショナルクローニングを試みた。(ACI x MES) x MES 戻し交雑仔群(n = 328)を用いたマイクロサテライトマーカー遺伝子との genome-wide 遺伝連鎖解析の結果、好酸球増多症の原因遺伝子は第19番染色体 q 腕端領域に存在することが明らかとなった。さらに第19番染色体 q 腕端領域に存在する cytochrome b(-245), alpha polypeptide (*Cyba*; 別名 p22phox) 遺伝子の変異検索を行なった結果、第4イントロンのスプライスドナー配列を含む4塩基の欠失を認めた。その欠失のために、mRNA 転写産物には第4イントロンの51塩基分に由来する配列が in frame で挿入されていた。正常型の *Cyba* 遺伝子によるトランスジェニックレスキュー試験で MES 系ラットの全ての異常形質が矯正されたことから、突然変異型 *Cyba^{mes}* 遺伝子がこれらの異常形質の一義的な原因であることが証明された。

CYBA は NOX1, NOX2, NOX3, NOX4 の4種の NADPH オキシダーゼ複合体に必須の構成蛋白分子である。これらの NADPH オキシダーゼは活性酸素種の生成を通じて様々な生理機能を司ることが明らかとなりつつある。4種の NADPH オキシダーゼの主要な発現器官は大腸(NOX1)、白血球(NOX2)、内耳(NOX3)、脂肪細胞(NOX4)である。MES 系ラットにおける4種の異常表現型は、これらの器官での NADPH オキシダーゼ活性の喪失が原因であることが想定された。MES 系ラットは白血球の NOX2 NADPH オキシダーゼ活性を完全に欠失していることが確認された。また、MES 系ラットの内耳には耳石が無く、加速度を感知できないために斜頸を発症することが明らかとなった。さらに MES 系ラットにおいては内蔵脂肪の蓄積が顕著に低下しており、低体重の原因は NADPH オキシダーゼ活性の喪失による脂肪細胞の機能低下であることが示唆された。一方、NADPH オキシダーゼ活性の喪失の好酸球増多症を惹起する機構、および腸内腐敗との関連は不明であり、今後の研究課題である。また、ヒトおよびマウスの CYBA 変異体には好酸球増多症や腸内腐敗などの報告は無く、これらの異常表現型はラットに特異的である可能性もある。

MES 系ラットは未だ詳細が不明な好酸球の分化増殖機構だけでなく、NADPH オキシダーゼ、および活性酸素の生体機能を解明するための優れたモデルであると考えられる。

6. CYP2D 遺伝的欠損ラットにおける CYP2D6 基質の薬物動態特性とその定量的予測

岩城 正宏

近畿大学薬学研究科生物薬剤学

薬物に対する反応性の個体差が生ずる原因の一つに、薬物動態の個体差があげられるが、体内動態の個体差の原因として最も影響するのは代謝酵素の個体差である。薬物代謝酵素の代表である cytochrome P450 (CYP)ファミリーの中でも、CYP2D6 は精神神経用薬や β 遮断薬など広範な薬物の代謝に関与し、本酵素の遺伝多型性は薬物体内動態や薬効を左右する重要な要因である。さらには創薬における開発候補品を評価する上で重要な選択基準と考えられる。Dark Agouti (DA)系ラットは、CYP2D6 基質に対する代謝活性が、Wistar 系ラットや Sprague-Dawley (SD)系ラットと比較して低く、CYP2D6 の poor metabolizer (PM)のモデル動物となる可能性が示されている。そこで、DA 系ラットの薬物代謝能および PM モデル動物としての有用性を検討した。

DA 系ラットの肝 CYP 活性を Wistar 系ラットと比較すると、CYP2D 活性が低いのに対して、CYP1A, 2B および 3A 活性は高かった。さらに、DA 系ラットの肝 CYP 分子種の mRNA レベルを SD 系ラットと比較した結果、雄性 DA 系ラットでは、肝 CYP2D2 mRNA レベルが低く、CYP1A1, 3A1 および 3A2 の mRNA レベルが有意に高値であった。また、雌性 DA 系ラットでは、肝 CYP2B1, 3A1 および 3A2 の mRNA レベルが高値であることが判明した。一方、小腸の CYP mRNA レベルは両系統間に有意な差異は認められなかった。CYP の発現制御に関与する核内レセプターのうち、CYP3A の発現に関与する CAR の mRNA レベルも DA 系ラットで高いことが明らかとなった。

DA 系ラットが CYP2D6 の PM モデルとなるかを、extensive metabolizer, (EM) モデルの Wistar 系ラットと比較検討した。メプロロールおよびプロプラノロールを経口投与したところ、Wistar 系ラットと比較して DA 系ラットではそれぞれ 5 倍および 35 倍高い血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)を示した。一方、in vitro 試験から算出した両薬物の代謝固有クリアランス(CL_{int})は、両系統間で 4-7 倍異なっているにすぎなかった。従って、メプロロールでは in vitro-in vivo (IV-IV)間でほぼ一致したものの、プロプラノロールでは矛盾が認められた。この矛盾は低い K_m 値と関連した非線形性体内動態によることが示唆された。また、メプロロールにおける両系統間の差はヒト PM と EM における AUC の比とほぼ一致したが、プロプラノロールでは一致しなかった。ラット in vivo での現象を in vitro の代謝パラメータにより、説明可能なことから、ラットでの IV-IV 間の相関性に関する情報は、ヒトでの遺伝多型性による体内動態の変動を in vitro から予測するのに有益であると考えられるが、DA 系ラットが常に CYP2D6 の PM の適切なモデル動物になるとは限らないことを示している。

7. ラットの行動から、何が分かるか？－中枢神経系作用薬の前臨床評価法

山本経之

長崎国際大学薬学部薬理学研究室

精神疾患の動物モデルは、行動薬理学的手法を駆使しての新しい向精神薬の開発の為に極めて重要であり、臨床試験への橋渡しの役割を担ってきた。しかし、脳の構造、特に大脳皮質の構造は、動物とヒトでは最も顕著な違いがあり、行動表現も異なる。これらの状況から、動物を用いての精神疾患モデルの作成に如何なる意味があるのか？何処まで臨床像に接近出来るのか？－といった素朴な疑問が起きる。一方、精神疾患の診断は、1) 患者自身の言葉を介しての自発的な内省、と 2) 患者の精神症状／行動異常の観察からなされている。動物の異常性を言語を介して理解する事は、そもそも動物からの内省が期待できないので不可能である。しかし、“行動の異常性”は動物でもある程度捉える事が可能であり、ヒトでの診断の一部を模倣した実験系(例えば、統合失調症患者に認められる prepulse inhibition の障害)も考案されている。さらに精神疾患は、環境やストレスに対する適応不全がその背景にあると考えられている。これらの因子はヒトと動物に共通する概念と捉えられ、動物を用いての精神疾患モデルの作製に対する妥当性の1つの根拠と成っている。

精神疾患の動物モデルの作成には、その病態の解明が前提であるが、如何なる精神疾患も未だ十分に解き明かされてはいない。その上で、精神疾患の動物モデルの妥当性を何処に求めたら良いのか、以下の3点が挙げられている。まず 1) 精神疾患の患者が示す症状と動物モデルの行動変容との間の表面的な類似性(例えばうつ病での自発運動性低下、統合失調症での stereotypy 等)を問う“表面妥当性”、2) モデルの発想の基礎となる仮説(例えば、うつ病のモノアミン欠乏仮説)の具備を問う“構成概念妥当性”、および 3) モデルでの薬物の改善作用がヒトの精神疾患での改善効果を反映するものであるか否かの“予測妥当性”によって評価されている。これまでの動物モデルと呼ばれるものの大部分は、“薬物の前臨床的評価モデル”の意味合いが強い。行動薬理学上の向精神薬の前臨床的評価法としては、以下の3つのポイントが挙げられている。1) ある行動テストにおいて、特定の疾患(例えばうつ病)の治療薬(例えば一連の抗うつ薬)のみが特異的に反応する。2) ある行動テストにおいて、特定の治療薬クラス以外で臨床上治療効果を持つ薬物が高感度に反応する(例えば抗うつ効果を有するある種の β 受容体刺激薬)。3) ある種の治療薬の行動テストにおける作用強度の順番が、臨床上の治療効果のそれと相関する一等である。

真に新しいメカニズムの治療薬の開発は、新しい動物モデルの誕生を必要としている。既存の動物モデルの限界を見極めながら、ストレスに対する脆弱性や環境因子を考慮に入れた実験系を導入し、常により妥当性の高い動物モデルへと進化させねばならない。

8. ロードーシス行動と性差

山内 兄人

早稲田大学人間科学学術院神経内分泌研究室

発情している雌ラットに雄ラットが背面から交尾行動（マウント）をすると、雄の前肢が雌の腹側部に触れ雌は反射的に腰部と頭部をあげ脊柱を湾曲させるロードーシス行動をする。雄ラットを去勢して多量のエストロゲンを投与してもロードーシスの発現は低い。我々はこの原因が前脳の中隔に強い抑制力があるためであることをみつけ、長年研究を進めてきた。本研究会では現在までに明らかになったことを報告したい。

雄ラットの中隔を破壊またはイボテン酸の注入、または腹側部下降神経線維切断で、ロードーシスをするようになる。雌の中隔を破壊してもロードーシスが促進されるが、雌の中隔に直接エストロゲンを入れると、ロードーシスが促進されるが、雄ではされない。これらの結果は、雄の中隔の抑制力がエストロゲンで解除できない仕組みになっていることを示す。

雄ラットのロードーシス統御機能がある中脳中心灰白質（MCG）吻側部右側に逆行性トレーサーである Fluoro-Gold (FG) をいれると、右側中隔外側核（LS）の中間部に FG 免疫陽性細胞が多数見られる。中隔腹側部水平切断によりロードーシスをするようになった雄ラットに同様の処置をしても LS 中間部の FG 陽性細胞はほとんど見られなくなる。これらの結果から、LS 中間部の MCG に神経投射している神経細胞がロードーシス抑制力を形成していると考えられる。さらに、LS-MCG 神経路の投射線維の量は雌の方が多いことも明らかになった。

雌ラットのロードーシス発現は新生時期にテストステロンを投与されると低下する。新生時期のアンドロゲンは中隔の抑制力を強めると考えられる。すなわち雌ラットの中隔ではロードーシス抑制力がエストロゲンにより解除されるメカニズムとして発達するが、雄では新生時期にアンドロゲンが作用することにより、エストロゲンで解除されにくい仕組みに変わるものと推察できる。雌ラット中隔の MCG に対する神経投射の生後発達を神経トレーサーである DiI をもちいて調べた結果では、15 日齢でほぼ大人に近い組織像がみられた。LS 中間部体積の生後発達を調べると、6 日から 16 日にかけて上昇し、その後雄はあまり増加せず、雌は急激に増加し、31 日齢では雌の LS 中間部の体積が雄より大きくなった。それらの結果は LS-MCG は 15-16 日頃には大人に近くなるが、その後投射量に性差が生じることを示す。アポトーシスを調べた結果では、LS 中間部のアポトーシス細胞数は 8 日ごろピークを示し 11 日にいったん低下した後 16 日に上昇し、そこで雄のほうが雌より高い値を示した。このように、中隔から MCG に投射する神経線維量の性差はアポトーシスにより生じると考えられ、ラット新生時期のアンドロゲンは、LS 中間部のアポトーシスに対して影響を及ぼし、性差を形成するものと考えられる。

9. Ras がん遺伝子トランスジェニックラットを用いた化学発がん研究

津田洋幸¹、深町勝巳²

¹名古屋市立大学大学院医学研究科・特任研究室、²分子毒性学分野

ヒト正常型 c-Ha-ras トランスジェニックラット (Hras128) は雄で皮膚、舌、食道、膀胱、雌で乳腺において化学発がん物質に対する感受性が高い。このラットでは変異原性発がん物質の投与によって短期に発がんする。発生したがんでは早期から導入遺伝子の変異が見られることから、投与した発がん物質の標的となっていることが分かった (Cancer Sci, 2005)。とくに雌ではニトロサミン、芳香族炭化水素、ヘテロサイクリックアミン等、化学構造・機序を問わず多種の変異原性発がん物質の投与短期に低用量の投与によって10週程度で乳腺がんを発生する。これを利用した環境発がん物質の短期検索法を開発した (Tox Path, 2007)。

さらに、変異型 *Hras*^{V12} を *Cre-loxP* 構築として *in vivo* の細胞においてコンディショナルに発現させ得るトランスジェニックラット (Hras200 系)、さらにヒトのがんにより多い変異型 *Kras*^{V12} をコンディショナルに発現するラット (Kras300 系) を作成した。Hras200 及び Kras300 系ラットでは Cre リコンビナーゼ発現アデノウイルスを目的とする細胞に感染させることによって、これらに導入遺伝子を活性化する事が可能であり、がんの細胞発生から発がん過程を組織学的に観察することによってがんの起始細胞を特定することが出来る。膵では非特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Ad-CAG-Cre を総胆管から膵管内に注入した。注入5日の Cre リコンビナーゼの発現は主として膵管 (pancreatic duct)、腺房と膵管との間の介在管 (intercalated duct)、腺房中心細胞 (centroacinar cells) および少数の腺房細胞 (acinar cells) に確認され、2~3週で膵管上皮の異型過形成、介在管上皮の過形成と介在管の増殖、腺房中心細胞の異型増殖が観察された。5~6週ではそれぞれから中分化型腺管がんの発生がみられ、腺房細胞には増殖像はなかった (carcinogenesis, 2006)。同様の方法で腺房細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Ad-Amylase-Cre によって腺房細胞特異的に *K-ras*^{V12} を発現させても腫瘍性病変は発生しないことが分かり、膵腺がんは膵管上皮、介在管細胞および腺房中心細胞に由来することを明らかにした (Cancer Sci, 2009)。また血清中の Erc/Mesothelin を測定することによって、早期より膵管がんの血清診断が可能であることも分かった (BBRC, 2009)。

以上から、*ras* トランスジェニックラットモデルは、発がん物質の検出、がんの細胞発生の解析等、がんの生物学的特性や治療開発研究への応用は広いと考える。