

生体防御機構に着目した新しい大腸がん予防法と治療法に関する基盤研究

藤本, 京子

<https://hdl.handle.net/2324/1654993>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（農学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	藤本 京子		
論文名	生体防御機構に着目した新しい大腸がん予防法と治療法に関する基盤研究		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 久原 哲
	副査	九州大学	准教授 田代 康介
	副査	九州大学	准教授 片倉 喜範

論文審査の結果の要旨

日本国内における推計がん罹患数は、男女共に胃がんが最も多く、続いて、大腸、肺、前立腺、乳房の順となっている。生涯でがん罹患する確率は、男女ともに50%と報告されており、がん発症の予防や治療法の開発は喫緊の課題である。本論文は、大腸がんに着目し、腫瘍発生における生体防御機構の役割を明らかにすることにより、新規の大腸がんの予防・治療法を提案することを目的とした基盤的研究を行ったものである。

モデル系として、散発性の大腸がんの80%以上において変異が見られる *Apc* 遺伝子に注目し、*Apc* 遺伝子に変異を持つ *Apc*^{Min/+} (C57BL/6J) マウスを採用し、その腸管に発生した腫瘍を対象に解析している。まず、生体防御機能である薬物排除を担う P 糖タンパク質 (P-gp) と腫瘍発生の関連を明らかにするために、P-gp 活性の競合阻害剤であるベラパミル投与を用い、その投与が *Apc*^{Min/+} マウス腸管内の腫瘍発生に与える影響を解析した。その結果、ベラパミル投与により腫瘍発生は有意に減少したことから、異物の排除機構が腫瘍発生に関与していることを明らかにし、ベラパミルなどの阻害剤による P-gp 機能阻害が、大腸がん予防法の1つとなりうることを示している。

次に、生体防御機構として免疫系に注目し、腸管内に存在するリンパ小節の集合体であるパイエル板と腸管腫瘍発生の関連を解析している。トウモロコシ外皮から抽出したアラビノキシラン (CHAX) の摂食によってパイエル板数が増加した *Apc*^{Min/+} マウスにおける腸管腫瘍数を検討し、腸管腫瘍数が有意に減少することを明らかにしている。この結果は、腸管免疫を司っているパイエル板は腸管腫瘍発生を抑制しており、CHAX 摂食などによるパイエル板の増加等の腸管免疫刺激は、大腸がん予防法となりうることを示唆している。

さらに、腫瘍サイズに関与する遺伝子の同定を行っている。*Apc*^{Min/+} マウスの腸管に存在するサイズの異なる腫瘍を採取し、それぞれの腫瘍サイズで遺伝子発現を網羅的に解析している。その結果、腫瘍サイズと最も相関して発現量が増加する遺伝子として、*Trefoil factor family 2 (Tff2)* 遺伝子を同定している。次に、*Tff2* 遺伝子を安定発現させたヒト大腸がん由来の DLD-1 細胞がヌードマウスの皮下において形成する移植腫瘍サイズは、対照群と比べ有意に増大することを見出している。この結果は、*Tff2* 遺伝子が、腫瘍サイズの増大に関与している可能性を示唆している。

以上要するに、本論文は、大腸がんの予防法や治療法の開発を目的とし、生体防御機構と腸管腫瘍発生の関連を解析した結果、異物の排除機構の阻害、および、免疫機構の刺激により腸管腫瘍発生の抑制が可能である事を明らかにし、さらに、腫瘍発生後の腫瘍サイズに関与する因子として *Tff2* 遺伝子を同定したものであり、細胞分子生物学および腫瘍生物学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有すると認める