

## Mismatch Repair Deficient Mice Show Susceptibility to Oxidative Stress-Induced Intestinal Carcinogenesis

朴, 晶淑

<https://hdl.handle.net/2324/1441084>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
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（2）



氏 名：朴 晶淑

## 論文題名：**Mismatch Repair Deficient Mice Show Susceptibility to Oxidative Stress-Induced Intestinal Carcinogenesis**

(ミスマッチ修復系欠損マウスは酸化ストレス誘発小腸発癌に感受性を示す)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

私たちは以前、マウスに臭素酸カリウム ( $\text{KBrO}_3$ ) を自由飲水投与することで、小腸に上皮性腫瘍を誘発する酸化ストレス誘発発癌実験系を確立した。今回、酸化ストレスによる腸管での発癌を抑制する生体防御機構におけるミスマッチ修復系の関与を明らかにするために、*Msh2* 欠損マウスを用いて酸化ストレス誘発発癌実験を行った。*Msh2* ヘテロ接合体マウス同士の交配により得られた、野生型、ヘテロ接合体、ホモ接合体マウスに 0.2%  $\text{KBrO}_3$  を 16 週間飲水投与し、発癌実験を行いました。その結果、野生型マウス (5 匹) では  $1.20 \pm 0.98$  (腫瘍/個体; 平均 $\pm$ 標準偏差)、*Msh2* ヘテロ接合体マウス (6 匹) では  $1.50 \pm 1.26$ 、*Msh2* ホモ接合体マウス (7 匹) では  $27.00 \pm 7.44$  の腫瘍の発生を認めた。*Msh2* ホモ接合体マウス非投与群の腫瘍発生数は  $1.2 \pm 0.75$  であった。Wnt シグナル系で重要な働きをしている  $\beta$ -カテニンの遺伝子 (*Cttnb1*) の突然変異を解析したところ、腫瘍 89 例中 27 例に突然変異が検出され、そのうちの約 74% が G:C $\rightarrow$ A:T トランジションであった。 $\text{KBrO}_3$  飲水投与による小腸クリプトでの細胞死について TUNEL 法を用いて解析した結果、クリプト当たりの TUNEL 陽性細胞の数は野生型マウス (5 匹) では  $3.36 \pm 0.96$  (平均 $\pm$ 標準偏差)、*Msh2* ホモ接合体マウス (5 匹) では  $0.80 \pm 0.46$  で、*Msh2* を欠損した個体では TUNEL 陽性細胞が約 4 分の 1 に減少していることが分かった。 $\text{KBrO}_3$  を投与した個体の小腸クリプト細胞におけるカスパーゼ 3 の活性化も *Msh2* ホモ接合体マウスでは減少していた。

以上の結果より、マウス小腸ではミスマッチ修復系が酸化ストレス誘発発癌を抑制していることが明らかになった。ミスマッチ修復系は酸化ストレスによって生じた DNA 損傷による突然変異を抑制するとともに細胞死を誘導することで小腸腫瘍の発生を抑制していると推測できる。