

## BUBR1 Insufficiency in Mice Increases their Sensitivity to Oxidative Stress

松田, 大介

<https://hdl.handle.net/2324/1806853>

---

出版情報：九州大学, 2016, 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：松田 大介

論 文 名：BUBR1 Insufficiency in Mice Increases their Sensitivity to Oxidative Stress

(BubR1 低下による酸化ストレス感受性の亢進と脾腫瘍の発生)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

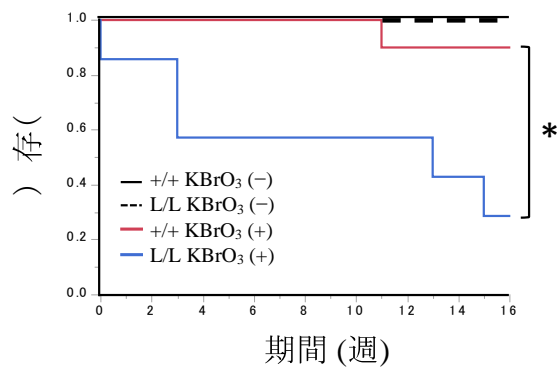
【背景】 BubR1(budding uninhibited by benzimidazole-related 1)は有糸分裂における染色体の分離不全と異数体形成を防ぐ紡錘体形成チェックポイント機構において重要な役割を担う分子の一つである。これまで、様々なレベルで BubR1 の発現が低下した変異マウスを用いて様々な検討がなされ、*BubR1* 低発現マウスは亀背、白内障、血管壁の弾性低下などの老化の表現型を示し、BubR1 が老化現象と深い関連を持つことが明らかとなった。また、*BubR1* の発現を低下させたヒト大動脈平滑筋細胞は活性酸素種の生成が抑制されることや、*p53* の発現を低下させた細胞に酸化ストレスをかけると BubR1 発現が抑制されることが示され、BubR1 と酸化ストレスとの新たな関係性が見出されてきた。今回、*BubR1* 低発現マウスを用いて、酸化ストレスによる発癌において、BubR1 の発現低下が与える影響を検討した。

【方法】 *BubR1*<sup>L/L</sup> および *BubR1*<sup>+/+</sup>マウスに KBrO<sub>3</sub> (臭素酸カリウム)を水道水に 2g/L となるよう溶解し、16 週間飲料水として自由に経口摂取させた。16 週間投与終了後に各マウスの血液生化学検査および病理学的検討を行い、腫瘍の発生について検討した。

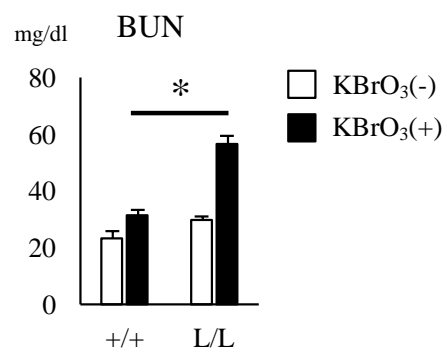
【結果】 KBrO<sub>3</sub> 投与 *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスは、*BubR1*<sup>+/+</sup>マウスおよび KBrO<sub>3</sub> 非投与マウスと比較して有意に死亡率が上昇した ( $p=0.0082$ , 図 1)。血液生化学検査において KBrO<sub>3</sub> 投与 *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスは、KBrO<sub>3</sub> 非投与マウスおよび KBrO<sub>3</sub> 投与 *BubR1*<sup>+/+</sup>マウスと比較して BUN が有意に上昇していた ( $p<0.05$ , 図 2)。投与を完遂した KBrO<sub>3</sub> 投与 *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスにのみ消化管出血(図 3)および脾腫を認めた。免疫組織学的検討にて、KBrO<sub>3</sub> 投与 *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスの脾臓は Ki-67 陽性の高い増殖能を持つ非 B 非 T リンパ球様細胞 (CD3-, CD45R-, MPO-, CD56-, CD34-) に占拠されていた(図 4)。

【考察】 BubR1 の発現低下により、KBrO<sub>3</sub> に対する感受性が亢進し、死亡率が上昇したと考えられる。KBrO<sub>3</sub> を投与した *BubR1*<sup>L/L</sup> マウスにのみ脾臓腫瘍が発生したが、その一因として KBrO<sub>3</sub> による遺伝子異常と BubR1 低下による染色体レベルの不安定性が共に働くことで、腫瘍形成に至ったと考えられた。BubR1 が酸化ストレスによって腫瘍形成に至る、鍵となる重要な分子である可能性が示唆された。

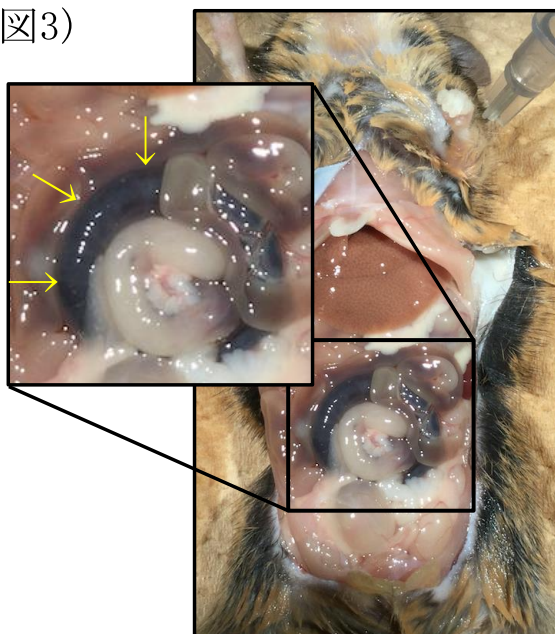
(図1)



(図2)



(図3)



(図4)

