

論文内容要旨

Chlorinated Water Modulates the Development of Colorectal Tumors with Chromosomal Instability and Gut Microbiota in *Apc*-Deficient Mice

(*Apc* 遺伝子欠損マウスにおいて、塩素水は遺伝子不安定性と腸内細菌環境を介して結腸直腸腫瘍の発育を調節する。)

PLoS One. 10(7):e0132435. doi: 10.1371,2015.

主指導教員： 大段 秀樹 教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：河野 修興 教授

(応用生命科学部門分子内科学)

副指導教員：田邊 和照 准教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

佐々田 達成

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景】消化管は、飲用水や食物摂取により常に様々な化学物質、バクテリアにさらされており、最近の研究で、飲用水に含まれる塩素や、その他の化学物質によって腸内細菌環境が変化し、ヒト結腸直腸癌の発生に影響を与えることがわかってきた。しかし、腸内細菌環境には多様性があり、腫瘍周囲の微小環境（発生母地）も複雑であるため、消化管上皮に腫瘍が発生する正確なメカニズムは依然として解明されていない。結腸直腸癌の発生には、染色体不安定性とマイクロサテライト不安定性の2つの異なった経路が関与していると考えられており、染色体不安定性の経路から結腸直腸腫瘍が惹起されるモデルと、マイクロサテライト不安定性の経路から結腸直腸腫瘍が惹起されるモデルの2つのマウスモデルを用いて、異なった経路から結腸直腸の発生を解析することにより、そのメカニズムの解明に近づくことができる。

【方法】2種類の adenomatous polyposis coli (*Apc*)ノックアウトマウスモデル（結腸直腸腫瘍自然発生モデル）を用いて、飲用水への塩素添加が腸管の腫瘍発生に与える影響を調べた。染色体不安定性を介して自然に結腸直腸癌を誘発する、*CDX2P9.5-NLS Cre;Apc^{+/flox}*, (*CPC;Apc*)マウスと、マイクロサテライト不安定性を介して自然に結腸に発癌を誘発する、*CDX2P9.5-G19Cre;Apc^{flox/flox}* と *CDX2P9.5-G22Cre;Apc^{flox/flox}* マウスを実験に用いた。2種類のマウスを塩素投与群（塩素濃度 10.0mg/L）と水道水投与群（同 0.7mg/L）に分け、結腸直腸腫瘍発生（腫瘍の個数、体積）を評価した。塩素投与群と水道水投与群で、腸内細菌の分布を比較検討した。発生した腫瘍を回収し、腫瘍のマイクロサテライト不安定性を解析した。

【結果】*CPC;Apc* マウスでは、塩素投与群で結腸直腸に腫瘍ができる傾向にあり（腫瘍の数、体積ともに）、水道水投与群では、小腸を中心に腫瘍が発生する傾向にあった。*CDX2P9.5-G19Cre;Apc^{flox/flox}* and *CDX2P9.5-G22Cre;Apc^{flox/flox}* マウスでは、両群間で腫瘍発生に有意な差はなかった。*CPC;Apc* マウスから発生した腫瘍には、マイクロサテライト不安定性は無かったが、*CDX2P9.5-G19Cre;Apc^{flox/flox}* and *CDX2P9.5-G22Cre;Apc^{flox/flox}* マウスから発生した腫瘍には、マイクロサテライト不安定性を認めた。また、*CPC;Apc* マウスにおいて、塩素水は、絶対嫌気性菌の *Clostridium perfringens* と *C. difficile*、さらに *Atopobium cluster* を減少させ、通性嫌気性菌に属する *Enterobacteriaceae* と *Staphylococcus* を変化させており、これらの細菌環境の変化が結腸直腸の腫瘍発生に関与していると考えられた。

【考察】以上の結果から、*CPC;Apc* マウスでは結腸直腸の腫瘍発生に、腸内細菌環境の変化が関与しており、腸内細菌環境は飲用水の塩素濃度の影響をつよく受けていることが分かった。腸内細菌環境の変化により、なんらかの機序（DNA2 重らせん構造の変化、DNAの修飾、DNA修復機構の破綻などが考えられる）で染色体の不安定性が惹起され、結腸直腸腫瘍が発生していることが考えられた。腸内細菌環境の変化は、マイクロサテライト不安定性には影響を与えないことが示唆された。