

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	佐々田 達成
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Chlorinated Water Modulates the Development of Colorectal Tumors with Chromosomal Instability and Gut Microbiota in <i>Apc</i> -Deficient Mice (<i>Apc</i> 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。)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	大 毛	宏 喜
審査委員	教 授	稲 葉	俊 哉
審査委員	准 教 授	大 上	直 秀
〔論文審査の要旨〕			
<p>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 (chromosome instability、CIN) とマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability、MSI) 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。染色体不安定性とマイクロサテライト不安定性を反映する2種類の adenomatous polyposis coli (<i>Apc</i>) 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。<i>CDX2P9.5-NLSCre;Apc^{+/-flox}</i> マウス（以下、<i>CPC;Apc</i> マウス）は、染色体不安定性を介して自然に結腸直腸癌を誘発する。他方、<i>CDX2P9.5-G19Cre;Apc^{flox/flox}</i> and <i>CDX2P9.5-G22Cre;Apc^{flox/flox}</i> マウス（以下、MSI マウス）はマイクロサテライト不安定性を</p>			

介して自然に結腸に発癌を誘発する、腸腫瘍発生（腫瘍の個数、体積）を評価した。塩素投与群（塩素濃度 10mg/dL）と水道水投与群（同 0.7mg/dL）で、糞便中の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。

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。一方、MSI 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、MSI 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、糞便中の絶対嫌気性菌の *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可能性があると考えられた。

以上の結果から、腸内細菌環境は飲用水の塩素濃度の影響を強く受けていること、*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いる可能性があることが考えられたが、その因果関係は証明されておらず、今後解明していく必要がある。腸内細菌環境の変化により、なんらかの機序（DNA 二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ている。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。

以上の結果から、本論文は 2 種類の結腸直腸腫瘍のマウスモデルを用いて、腫瘍発生のメカニズムについて詳細に解析し、今後、結腸直腸腫瘍発生研究に大きな影響を与えるものであると考える。よって審査委員会委員全員は、本論文が佐々田達成に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。