

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	齊藤 保文
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Synbiotics suppress colitis-induced tumorigenesis in a colon-specific cancer mouse model (大腸特異的癌発生マウスモデルにおいてシンバイオティクスは大腸炎により促進される腫瘍形成を抑制する)			
論文審査担当者			
主査教授	田中 信治	印	
審査委員 教授	大毛 宏喜		
審査委員 教授	神沼 修		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>シンバイオティクスとは腸内フローラのバランスを改善することにより人に有益な作用をもたらす生きた微生物であるプロバイオティクスとその栄養源として大腸の腸内フローラ構成を健康的なバランスに改善し維持するプレバイオティクスと一緒に摂取することで、炎症性腸疾患の寛解を維持するのに有効である可能性があるが、がんへの影響には議論の余地がある。これまで炎症性発癌動物モデルとしては化学発癌物質であるアズキシメタンと腸炎を惹起するデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を併用したマウスモデルと、<i>Apc</i>を主に小腸でノックアウトし小腸に腫瘍を発生する <i>Apc^{Min}</i> マウスモデルに DSS を投与するモデルが報告されているが、前者は化学発癌物質の解析への影響の点、後者は主に小腸腺腫のモデルである点が問題と考えられる。これらの問題に対処するために、著者等は大腸特異的に <i>Apc</i> のノックアウトを起こし大腸特異的に腺腫および腺癌を発症する <i>CDX2P-Cre Apc^{+/-lox} (CPC:Apc)</i> マウスモデルを利用し DSS 投与による腸炎惹起の大腸腫瘍形成への影響と、大腸特異的腫瘍形成に対するシンバイオティクス、プロバイオティクス、およびプレバイオティクスの影響を評価した。</p> <p>デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）投与は <i>CPC:Apc</i> マウスにおいて大腸炎を惹起し大腸腫瘍の発生を促進したが、腫瘍の増大には影響を及ぼさなかった（腫瘍個数 [DSS vs. コントロール]; 4 vs. 20; $P=0.002$, 腫瘍最大径; 6 mm vs. 5.5 mm; $P=0.608$）。腫瘍は <i>Apc</i> ヘテロ接合性の喪失を認め腫瘍細胞細胞質にβ-カテニンの蓄積を伴う高分化型腺癌であった。<i>CPC:Apc</i> マウスでは、腸炎のない状況ではシンバイオティクス投与の腫瘍発生への影響は認められなかった（腫瘍個数 ($P=0.379$), 腫瘍最大径 ($P=0.509$))。一方で、DSSを投与し腸炎を惹起した状況下ではシンバイオティクス治療により大腸炎が有意に抑制され、それによって死亡率を低下させ、DSS投与によって促進される腫瘍形成を有意に抑制した（DSS + シンバイオティクス vs. DSS; 8.2 vs. 19.5; $P=0.01$）。またプロバイオティクス、プレバイオティクス単独投与では炎症や腫瘍形成に有意な抑制効果は示されなかった。薬物投与マウスの糞便を採取し腸内細菌叢の解析を行い、投与した <i>Lactobacillus casei</i> および <i>Bifidobacterium breve</i> は検出されたが、そのほかの細菌叢の有意な変化は認められなかった。薬剤投与マウスの正常大腸上皮より mRNA を抽出し、炎症と腫瘍形成に関連する遺伝子転写産物をリアルタイム PCR にて定量した。DSS 投与の炎症惹起により <i>IL-6</i>, <i>STAT3</i>, <i>COX-2</i>, <i>PGE2</i>, <i>NF-κB</i>, <i>TNF-α</i> の有意な増加を認め、シンバイオティクス治療により <i>IL-6</i>, <i>STAT3</i>, <i>COX-2</i>, および <i>TNF-α</i> の抑制が認められた。</p> <p>これらの結果から <i>CPC:Apc</i> マウスに DSS を投与し腸炎を惹起することで腫瘍形成を促進する腸炎関連大腸癌マウスモデルは、人の自然発癌を再現したモデルであり、発癌性化学物質の解析への影響がないこと、大腸癌のモデルであることから炎症関連大腸癌の研究に有用と考えられた。またシンバイオティクス投与は DSS により惹起された腸炎を抑制し、腫瘍発生を抑制する可能性が示唆され、<i>IL-6</i>, <i>STAT3</i>, <i>COX-2</i>, および <i>TNF-α</i> は炎症関連大腸癌における潜在的な治療標的となり得ることが示された。</p> <p>以上の結果から、本論文はシンバイオティクス投与が DSS により惹起された腸炎を抑制し、腫瘍発生を抑制する可能性と、<i>IL-6</i>, <i>STAT3</i>, <i>COX-2</i>, および <i>TNF-α</i> が炎症関連大腸癌</p>			

における潜在的な治療標的となる可能性を証明した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が齊藤保文に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。