

京都大学	博士（医科学）	氏名	吉 見 一 人
論文題目	Use of a chemically induced-colon carcinogenesis-prone <i>Apc</i> mutant rat in a chemotherapeutic bioassay (化学療法バイオアッセイにおける大腸化学発癌高感受性 <i>Apc</i> 変異ラットの利用)		
(論文内容の要旨)			
大腸癌に対する化学療法のバイオアッセイは、新規抗癌剤の開発や投与法の提案といった治療法の開発研究を行う上で重要である。実験動物を用いた大腸癌のバイオアッセイには、化学発癌モデル、ヒト大腸癌細胞移植モデル、遺伝子改変モデルが主に利用されている。化学発癌モデルは、生体内に悪性度の高い大腸癌を形成させることができる一方、個体間で腫瘍形成のばらつきが大きく、実験期間も 6~10 カ月と長期にわたる。自家開発した <i>Apc</i> 変異ラット、Kyoto <i>Apc</i> Delta (KAD) ラットは、家族性大腸腺腫症の原因遺伝子である <i>Apc</i> 遺伝子にナンセンス変異 (S2523X) をホモ型に持つ。この KAD ラットにアゾキシメタン (AOM) とデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を投与すると、AOM 投与後 15 週で全ての個体に約 10 個の大腸腫瘍を誘発することができる (Yoshimi <i>et al.</i>, 2009)。本研究では、化学療法バイオアッセイにおける KAD ラットの有用性を評価することを目的とし、KAD ラットに、大腸癌の代表的な抗癌剤である 5-fluorouracil (5-FU) を用いた化学療法試験を行った。 5 週齢の雄 KAD ラットに AOM (20 mg/kg 体重、1 回、背部皮下投与) と DSS (2% 濃度で 7 日間、飲水投与) を投与し大腸癌を誘発した。実験開始 8 週後に肛門より大腸管腔内の内視鏡観察を行い、誘発された腫瘍数が均等になるよう、対照群 (n=9)、5-FU 50 mg/kg 投与群 (n=9) 及び 75 mg/kg 投与群 (n=9) に群分けした。5-FU は週 1 回の尾静脈内投与を 3 週連続で行った後に 1 週間休薬させ、これを 1 クールとして全 2 クール実施した。実験開始 16 週後に剖検および病理解析を実施し、腫瘍個数、腫瘍体積、免疫染色による腫瘍内細胞増殖能、およびアポトーシスの程度を調べ、5-FU の抗腫瘍効果を評価した。 実験開始 8 週後の内視鏡検査において、全ての個体に 1~4 個のポリープ状病変が観察された。そこで、各群の腫瘍数が均等になるよう群分けをした後、治療試験を行った。5-FU 75 mg/kg投与群では 10%以上の体重減少例や死亡例が確認されたが、5-FU 50 mg/kg投与群ではそのような例はなかった。剖検の結果、1 頭あたりの腫瘍数は 5-FU 50 mg/kg投与群 5.6±3.4 個、対照群 6.3±3.0 個であり、また 1 頭あたりの平均腫瘍体積は、50 mg/kg投与群 106.3±68.9 mm³、対照群 77.3±57.2 mm³であり、それぞれ両群に有意な差は見られなかった。一方、病理解析の結果、1 頭あたりの腺癌の平均体積は、50 mg/kg投与群 63.9±51.1 mm³、対照群 34.4±31.3 mm³であり、有意に減少していた。また、5-FU 50 mg/kg投与群の腫瘍では、対照群に比べて有意にアポトーシスが誘導され、増殖細胞数が低下していた。 以上の結果から、KAD ラットに誘発された腺癌の増大が 5-FU 投与により抑制されたと考えられた。5-FU を例にした今回の試験方法において、KAD ラットは実験期間 16 週で全ての個体に約 6 個の大腸腫瘍を誘発できること、また、内視鏡検査により薬剤投与群と対照群の腫瘍数を均等に群分けして評価できることが示された。今後、KAD ラットを用いた個体レベルの化学療法バイオアッセイは、新規化合物の大腸癌に対する治療や予防効果の検定に応用できると期待される。			

(論文審査の結果の要旨)			
大腸癌に対する化学療法のバイオアッセイは、新規抗癌剤の開発や投与法の提案といった治療法の開発研究を行う上で重要である。そこで、ラットを用いた大腸癌モデルを確立するため、<i>Apc</i> 遺伝子変異ラット、Kyoto Apc Delta (KAD) ラットが開発された。この KAD ラットは化学発がん試験により、15 週で全ての個体に約 10 個の大腸腫瘍が誘発される。そこで、本ラットに大腸癌の代表的な抗癌剤である 5-fluorouracil (5-FU) を用いた化学療法試験を行い、化学療法バイオアッセイにおける KAD ラットの有用性を評価した。実験開始 8 週後の内視鏡検査により、各群の腫瘍数が均等になるよう群分けを行った後、5-FU の投与を実施した。剖検では、1 頭あたりの腫瘍数と平均腫瘍体積は、5-FU 投与群と対照群間にそれぞれ有意な差は見られなかった。一方、病理解析の結果、1 頭あたりの腺癌の平均体積において、5-FU 投与群は対照群に比べて有意に減少していた。また、5-FU 投与群の腫瘍では、対照群に比べて有意にアポトーシスが誘導され、増殖細胞数が低下していた。従って、KAD ラットに誘発された腺癌の増大が 5-FU 投与により抑制されたと考えられた。5-FU を例にして、KAD ラットは大腸癌に対する薬物評価モデルとして有用であることが示された。 以上の研究は、大腸癌に対する新規の薬剤評価系モデルを確立したものであり、大腸癌の新規治療法や予防法の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 4 年 1 2 月 2 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			