

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2679 号

Azithromycin induces read-through of the nonsense Apc allele and prevents intestinal tumorigenesis in C3B6F1 ApcMin/+ mice

マクロライド系抗生剤アジスロマイシンのリードスルーによる C3B6F1 ApcMin/+ マウスの消化管腫瘍の抑制効果

仙波 遼子 (せんば りょうこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis: FAP) は、大腸に数百から数千個の腺腫ポリープが発生し、最終的に大腸癌を発症する常染色体顕性遺伝性腫瘍の一つである。その標準的治療は予防的大腸全摘術であり、生活の質を著しく低下させることから新たな治療戦略や発症予防の確立が早急に求められている。FAP 患者の約 42%は、APC 遺伝子のナンセンス変異が原因と言われている。近年、一部の抗生物質がもつ、ナンセンス変異による未熟終止コドンを読みとばして完全長タンパク質を産生する作用(リードスルー作用)が、非腫瘍性遺伝性疾患に対する有効な治療戦略として報告されている。しかし、APC 遺伝子にナンセンス変異を有する FAP 患者に対する効果は不明である。本研究では、マクロライド系薬剤アジスロマイシン (AZM) のリードスルー作用による消化管腫瘍抑制効果を、FAP モデルマウスを用いて検証した。ナンセンス変異を有する C3B6F1 ApcMin/+雌マウスに、3 週齢から 0(control)、0.0125、0.05、0.2 mg/mL AZM を含む飲料水を与え、8、12、16、20 週齢で解剖を行った。Control 群と比較して、特に 0.0125mg/mL AZM 投与群で平均腫瘍数が有意に減少(15.4 個 vs 5.8 個:16 週齢)し、腺癌の割合も有意に減少(53% vs 17%: 20 週齢)した ($p < 0.05$)。また、免疫組織化学的解析で C 末端抗体 APC 陽性細胞割合が有意に増加(4.1% vs 11.1%:12 週齢)したことから、AZM は完全長 Apc タンパク質の産生を誘導し、WNT シグナル関連タンパクである β -カテニンや cyclin D1 タンパク質の発現を抑制した。よって AZM は、消化管腫瘍の発生と進行のいずれも抑制する可能性を示した。一方、虫垂内容物の腸内細菌叢解析結果から、AZM は投与濃度や期間に応じて腸内細菌叢の多様性に影響を与えた。腫瘍抑制に最も効果的な用量は、最低濃度の AZM (0.0125mg/mL) であり、AZM のがん化学予防効果はそのリードスルー作用と抗菌作用のバランスによって決まると考えられた。これらの結果から AZM は、ナンセンス変異を持つ FAP 患者にとって有用な新規がん化学予防剤になる可能性が示唆された。