

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、ナンセンス変異を有する家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis: FAP) のモデルマウスを用いてマクロライド系薬剤アジスロマイシン (AZM) の消化管腫瘍に対する抑制効果を初めて明らかにし、臨床応用に向けた基礎データとして意義のある成果を創出した論文である。申請者は、非腫瘍性遺伝性疾患の治療に有効と報告されている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) に着目し、ナンセンス変異に起因した遺伝性腫瘍の予防に応用した創造性の高い研究を立案した点で評価に値する。また、ナンセンス変異を有する C3B6F1 ApcMin/+雌マウスを用いて、0.0125、0.05 及び 0.2 mg/mL の異なる濃度の AZM の効果を 8、12、16 及び 20 週齢で経時的に評価する熟慮された実験デザインで遂行した研究であったことが本論文の成果に繋がったと考えられる。本論文の主な成果は、AZM が消化管腫瘍の発生と進行を抑制する (16 週齢時の平均腫瘍数: Control 群 15.4 個 vs 0.0125mg/mL 群 5.8 個) 可能性を示したこと、その機序が AZM による完全長 Apc タンパク質の産生を介して WNT シグナル関連タンパクである  $\beta$ -カテニンや cyclin D1 タンパク質の発現抑制であることを解明した (12 週齢時の APC タンパク陽性細胞割合: Control 群 4.1% vs 0.0125mg/mL 群 11.1%) 点にある。また、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 AZM が有するリードスルー作用と抗菌作用のバランスに依存することを明らかにした点は、本論文の重要な特徴である。以上の成果は、AZM がナンセンス変異を持つ FAP 患者において有用な新規がん化学予防剤としての可能性を見出しており、博士論文として十分な成果が得られた研究であることが認められた。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。