

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1192 号	氏 名	的場 久典
論文審査担当者	主 査 小泉 知展 副 査 竹下 敏一・平塚佐千江		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>AhR ノックアウトマウスでは回盲部に腫瘍が自然発生し、腫瘍発生には 1) Wnt/<math>\beta</math>-カテニン経路の活性化と IL-1<math>\beta</math>・IL-6 の発現上昇および Stat3 のリン酸化を伴う炎症反応の 2 つの経路が関与すること、2) 腸内細菌叢による炎症反応が腫瘍発生に重要であること、が報告されている。本研究では、腫瘍の形態学的特徴や、腸内細菌叢が腫瘍発生を促進する機序などについて解析した。</p> <p>その結果、的場久典は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>28 匹の AhR ノックアウトマウスのうち 10 匹に病変が発生し、先行研究と比較して発生率は低下していた。病変は過形成性病変から腫瘍性病変へと進展し、前者の段階からマクロファージ・好中球を主体とする炎症細胞浸潤を伴っていた。Ki-67 に対する免疫染色では病変の進展に伴い陽性細胞が腺管の底部から表層の方向に増加していた。<math>\beta</math>-カテニンに対する免疫染色では病変部で強染・核移行は認めなかった。</li><li>AhR ノックアウトマウスの病変部と野生型マウスの回盲部から total RNA を抽出し、定量 PCR で解析した。炎症性サイトカイン IL-1<math>\beta</math>、IL-6 や、ケモカイン CCL2、CXCL5 などの発現が上昇していた。</li><li>AhR ノックアウトマウスの病変部で活性化しているシグナル伝達経路について免疫染色により解析した。病変部では、Erk、Src、EGF 受容体のリン酸化が亢進していた。定量 PCR による解析では病変部でアンフィレギュリンの発現上昇を認めた。</li><li>チオグリコレート誘導マウス腹腔マクロファージ(M<math>\phi</math>)におけるサイトカイン・ケモカインの産生について調べた。AhR ノックアウトマウスの M<math>\phi</math> では野生型マウスの M<math>\phi</math> と比較して、LPS 単独または LPS と ATP による刺激の際の IL-6 の産生が亢進していた。</li><li>免疫染色によりヒトの大腸癌における AhR の発現について解析した。Adenoma-carcinoma sequence においても sessile serrated pathway においても、背景粘膜→前駆病変→大腸癌と進展するにつれて AhR の発現は亢進していた。</li></ol> <p>以上より、AhR ノックアウトマウスの病変の形態学的特徴が明らかになり、先行研究とは異なり MAPK 経路の活性化が腫瘍発生に重要であることが示された。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			