

## 論文の要約

報告番号	甲 乙	医 第 1 1 7 0 号	氏 名	津 田 美 穂
学位論文題目	The RAS inhibitor manumycin A, suppresses aberrant crypt foci formation in the azoxymethane-induced rat colorectal carcinogenesis model			
<p>大腸癌の死亡率は世界的に高く、その予防薬の開発が期待されているが、これまでに有効で安全な薬剤は報告されていない。我々はこれまで、拡大内視鏡を用いてヒト大腸の微小病変である異型腺窩巢(aberrant crypt foci; ACF)を観察し、その前癌病変としての意義を明らかにするとともに、ACFでは既に高率にK-RAS変異を有することを報告した。また、アゾキシメタン(AOM)誘導ラット大腸発癌モデルにおいても、前癌病変としてのACFとそのK-RAS変異が報告されている。そこで本研究では、AOM誘導ラット大腸発癌モデルを用いて、RASの特異的阻害剤であるmanumycin AのACFに対する抑制効果を調べ、その発癌予防効果を検討した。</p> <p>まず、AOM投与ラットにmanumycin Aまたはvehicleを8週間投与し、8週後にラットを屠殺、摘出大腸にメチレンブルーを散布し実体顕微鏡下にACFを観察した。その結果、manumycin群における平均ACF数は<math>72.88 \pm 20.1</math>個であり、vehicle群(<math>155.62 \pm 56.7</math>個)に比べて有意に低値であった(<math>p=0.003</math>)。ACFを大きさ別(腺管数別)に検討したところ、manumycin A群ではvehicle群に比べて、腺管数の多い大きいACFほど抑制効果が高かった。また、manumycin Aまたはvehicleを5~8週までの後半4週間投与し、ACFに対するその抑制効果を検討した。その結果、manumycin A群におけるACF数は<math>92.2 \pm 13.0</math>個であり、vehicle群(<math>222.33 \pm 83.3</math>個)に比べて有意に低値であった(<math>p=0.004</math>)。Manumycin A 8週間投与群と同様に、大きいACFほど高い抑制効果が認められた。ACFはAOM投与4-5週後に形成されることから、manumycin Aは既に形成されたACFを消失しうることが示唆された。</p> <p>次いで、manumycin AのACF抑制機序を検討するため、manumycin Aを4回投与したところでラットを屠殺し、そのACF組織を用いてRAS下流のMAPkinase経路のリン酸化ERKならびに細胞増殖の指標であるKi67の免疫染色を行った。その結果、manumycin A群のACF組織ではリン酸化ERK陽性率が<math>13.5 \pm 19.2\%</math>であり、vehicle群(<math>50.2 \pm 19.8\%</math>)に比べて有意に低かった(<math>p&lt;0.01</math>)。同様に、manumycin A群におけるKi67の陽性率は<math>2.2 \pm 3.4\%</math>であり、vehicle群(<math>14.7 \pm 8.2\%</math>)に比べて有意に低かった(<math>p&lt;0.01</math>)。さらに、manumycin Aのアポトーシス誘導効果を調べるため、ACF組織を用いてTUNEL染色を行った。その結果、manumycin A群におけるTUNEL陽性細胞は<math>8.6 \pm 9.7\%</math>であり、vehicle群(<math>2.9 \pm 2.0\%</math>)に比べて有意に高かった。</p> <p>以上より、RAS阻害剤であるmanumycin AはAOM誘導ラット大腸発癌モデルのACFを抑制することが明らかとなり、大腸発癌予防効果を有することが示唆された。Manumycin Aは、ACFにおけるK-RASを阻害することによりMAPkinaseの抑制を介して細胞増殖の抑制ならびにアポトーシスを誘導し、ACFを抑制することが示唆された。</p>				