【262】

氏　名（本籍）	飯　田　勝　之（東 京 都） （いい だ かつ ゆき）
学 位 の 種 類	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	博　甲　第　3809　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	**Nrf2 is Essential for the Chemopreventive Efficacy of Oltipraz Against Urinary Bladder Carcinogenesis** （Oltipraz による BBN 誘発性膀胱発癌抑制における転写因子 Nrf2 の役割）

主　査	筑波大学教授	理学博士	石　井　哲　郎
副　査	筑波大学教授	医学博士	金　子　道　夫
副　査	筑波大学助教授	医学博士	内　田　和　彦

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

転写因子 Nrf2 は異物代謝酵素群の ARE（抗酸化応答配列）を介する転写誘導に必須の働きをしており，解毒代謝の盛んな肝，小腸，肺，腎臓などに強く発現している。これまでの研究で Nrf2 遺伝子破壊マウスが野生型マウスよりも，発がん剤ベンツピレンによる胃癌の発症率が高いことが報告されている。本研究は，膀胱がんを誘発する N-butyl-（4-hydroxybutyl）nitrosamine（BBN）を野生型と Nrf2 遺伝子破壊マウスにそれぞれ投与し，Nrf2 活性化剤の Oltipraz の投与効果を比較して Nrf2 が膀胱がんの予防に果たす役割を検討することを目的とした。

（対象と方法）

オス 7 － 8 週齢の Nrf2 欠損マウスと野生型マウスをそれぞれ 2 群に分け，Oltipraz（250mg/Kg）を混餌投与した群と非投与群に分けた。すべてのマウスに 500pm BBN を含む飲水を 8 週間連続投与した。実験開始 20 週後に膀胱を摘出し病理組織学的検査を行った。さらに肝臓のミクロソーム成分を用い BBN のグルクロン酸抱合体の形成能，BBN 代謝物で発癌作用を持つ BCPN の尿中濃度をそれぞれ測定した。また Oltipraz による肝臓，膀胱および膀胱上皮初代培養細胞における Nrf2 の活性化（蓄積）と異物代謝系第 2 相酵素群 UGY と GSTP の発現を解析した。

（結果）

Oltipraz 非投与群では，BBN による膀胱がんの発症率は野生型と Nrf2 欠損マウスでそれぞれ 36.0％と 65.4％であり，後者が有意に高かった。浸潤癌は野生型と Nrf2 －/－マウスでそれぞれ 24.0％と 38.5％であり後者がやや高かった。Nrf2 活性化剤 Oltipraz 投与群では，野生型において発癌率と浸潤癌率はそれぞれ 13.8％と 3.4％に有意に低下した。しかし，Nrf2 欠損マウスでは Oltipraz 投与により発癌率は変化せず，浸潤癌率で軽度の低下を示した。Oltipraz 投与により，野生型マウスのみ肝臓と膀胱での異物代謝系第 2 相酵素群である UGT と GSTP の mRNA の発現が亢進され，肝臓での BBN のグルクロン酸抱合能の上昇，尿中の BBN の代謝物であり直接発がん作用を持つ BCPN 濃度の低下を示した。また，膀胱上皮細胞においても Nrf2 を介する異物代謝系酵素の誘導を確認した。

（考察）

これらの結果から，Nrf2 欠損マウスで BBN による発癌率が高い理由として，肝臓や膀胱上皮細胞において BBN を解毒する酵素活性が低く，尿中 BCPN 濃度が高く保たれるためと考えられた。Nrf2 欠損マウスでは Oltipraz 投与による酵素群の誘導がないために BBN による発癌率が低下しなかったと考えられる。Oltipraz 投与による BBN 発癌抑制機構として，肝臓で Nrf2 依存的にグルクロン酸抱合酵素を誘導し，BBN の同酵素による解毒を促進することで発癌物質である BCPN の尿中濃度を低下させたことと，膀胱において解毒化酵素群の発現を誘導したためと考えられる。

（結論）

これらの研究成果により，尿路上皮癌の予防における解毒代謝の主臓器である肝臓と膀胱局所との協調的な働きが明らかになり，Nrf2 制御下の解毒代謝機構の重要性が示された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は，膀胱特異的にがんを発症する BBN の発がん抑制に異物代謝系酵素の発現誘導を制御する転写因子 Nrf2 が寄与しうることを実験的に証明したものであり高く評価できる。Nrf2 遺伝子破壊マウスと Nrf2 の異物代謝系の誘導効果についてはこれまでの手法を踏襲した研究であるが，BBN による膀胱がんの発症については Nrf2 の抑制効果を初めて証明したものであり同分野の研究に大きく寄与すると考えられる。実験方法や結果の解析は妥当であり考察もよくまとまっており，Cancer Research に発表した論文は高く評価されている。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。