

学位論文審査結果の要旨  
(課程博士用)

氏名 (学籍番号)	杉原 由佳 (1331003)		
学位論文 題目	ラクトフェリンのDSS誘発潰瘍性大腸炎におけるDMH誘発大腸癌に対する作用について		
主査	職・氏名 教授・達家 雅明	副査	職・氏名 名誉教授・嶋本 文雄
副査	職・氏名 教授・小西 博昭	副査	職・氏名 教授・肖 業貴
審査結果の要旨 (1000字以内)			
<p>潰瘍性大腸炎は原因不明の病気であり、現在においてもその患者は年々増加しており、国の難病に指定されている。その発症は若年層に多く、一度発病してしまうと長期の治療が必要となる。また、潰瘍性大腸炎を治療せずそのまま放置していると、約10年後には癌化するとも言われている。</p> <p>我が国における悪性新生物(=癌)死亡例の臓器別頻度を見てみると、男女ともに大腸癌が急速に増加しており、近年、特に女性では大腸癌が死因の中で一位となっている。潰瘍性大腸炎から発症する大腸癌は、大腸に炎症が同じ部位で何度も起こり、それを繰り返し反復に修復する過程でDNA損傷が起こり固定化し、遺伝情報が誤ることにより癌が発生するといわれており、遺伝子変異に基づくモデルが提出されているものの、大腸の癌化の詳細なメカニズムは、発症予防や治療の革新といった観点から、その更なる研究が望まれている。特に、大腸癌の発症頻度は食事との関連性が深く、食事の種類や嗜好性などに大きく影響されることが知られており、飲食物による発症の影響について調べることは、非常に大事な研究分野となっている。</p> <p>本研究では、牛乳由来のラクトフェリンの大腸癌発症に対する効果について、ラットの潰瘍性大腸炎存在下での化学発癌実験系(デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)で潰瘍性大腸炎を惹起させた状態での化学発癌剤1,2-ジメチルヒドラジン(DMH)による誘発大腸癌実験系)を用いて調べている。ラクトフェリンは、鉄トランスポーターファミリーに属し、鉄との結合作用を持つ糖タンパク質であり、多岐にわたる生理作用を有する多機能タンパク質として知られる。母乳や唾液、涙、血漿、鼻汁、好中球などに存在し、ヒトでは、その母乳に出産後数日の間に多く分泌されており、特に初乳に最も多く含まれて乳児の健康維持のために必要な成分となっている。ここでは、大腸癌発症に対するラクトフェリンの防護効果を期待し、実験が進められた。その結果、ラクトフェリン投与群のラットでは、有意な前癌病変の発症頻度の低下が観察された。</p> <p>動物実験での結果を基礎として、本研究では更に、ラクトフェリンによる発癌防護効果について培養大腸癌細胞株を用いて培養レベルで細胞生物学的に検討したところ、ラクトフェリンの細胞膜上の受容体であるLDL-receptor related protein 1を介した自爆的細胞死(アポトーシス)の誘導による癌化抑制機構が示唆された。</p> <p>以上、本研究では、ラクトフェリンが潰瘍性大腸炎による大腸癌発症に対しての予防が期待される機能性の食品含有タンパク質であることを動物発癌実験で証明し、また、その発癌抑制がラクトフェリン受容体を介した癌細胞の生体内からのアポトーシスによる排除機構によるものである可能性を指摘しており、潰瘍性大腸炎患者さんの大腸癌予防への道を拓く基礎研究としての価値は高い。よって、本論文は博士(生命システム科学)の学位に値するものと認められる。</p>			