The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A novel mouse model of upper tract urothelial carcinoma highlights the impact of dietary intervention on gut microbiota and carcinogenesis prevention despite carcinogen exposure
Author(s)	山本, 顕生
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101836
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	山本　顕生
論文題名 Title	A novel mouse model of upper tract urothelial carcinoma highlights the impact of dietary intervention on gut microbiota and carcinogenesis prevention despite carcinogen exposure （食餌介入により再構築された腸内細菌叢は新規の上部尿路上皮癌モデルマウスの発癌を予防する）

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Objective)〕

N-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) 誘発性の尿路上皮癌、特に膀胱癌の動物モデルは長い間確立されてきた。しかし、膀胱癌と同じ尿路上皮から発生する上部尿路上皮癌の発生は稀であり、そのメカニズムは未解明のままである。つまり、上部尿路上皮癌の動物モデルが欠如しているため、上部尿路上皮癌の生物学的研究は困難であった。そこで、本研究の目的は新たな上部尿路上皮癌の動物モデルを確立することである。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

我々は複数のマウス系統および性別にBBNを投与した。今回新たに確立した上部尿路上皮癌マウスモデルとヒトの上部尿路上皮癌との遺伝学的類似性を、全エクソーム解析、全トランスクリプトーム解析、空間トランスクリプトーム解析を用いて特徴づけた。16SリボソームRNAメタゲノム解析、メタボローム解析、食餌介入を通じて、腸内細菌叢、代謝産物が上部尿路上皮癌の発癌に与える影響を評価した。

BBN投与を施したマウス種・性別の中で、上部尿路上皮癌を発症したのはメスのBALB/cマウスのみであった。マルチオミクス解析により、我々の上部尿路上皮癌マウスモデルは予後不良なヒト上部尿路上皮癌の遺伝学的特性と多様性を反映していることが確認された。さらに、このモデルは上部尿路局所で*Tnf*関連の炎症遺伝子が高発現し、腸内では*Parabacteroides distasonis*の相対比率が低いことが示された。また、糞便中のアラニン高値が本モデルに特徴的であり、アラニンは*Parabacterodes*属と最も強い負の相関を示すことが明らかとなった。主にアラニンを除去した食餌介入により*Parabacteroides distasonis*の相対比率を上昇させ、上部尿路上皮癌を予防し、BBNへの曝露にもかかわらず発癌前段階から継続的に上部尿路での*Tnf*関連炎症遺伝子発現が抑制された。

〔総　括(Conclusion)〕

本報告はマウスモデルにおいて膀胱癌よりも高い上部尿路上皮癌の発症率を示した初めての報告である。本モデルは今後の上部尿路上皮癌研究において有用なツールとなることが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　山本　顕生

論文審査担当者		（職）	氏　　名	
	主　査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署名
	副　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎	署名
	副　査	大阪大学教授	江口 英利	署名

論文審査の結果の要旨

N-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) 誘発性の尿路上皮癌、特に膀胱癌の動物モデルは長い間確立されてきた。しかし、膀胱癌と同じ尿路上皮から発生する上部尿路上皮癌の発生は稀であり、そのメカニズムは未解明のままである。つまり、上部尿路上皮癌の動物モデルが欠如しているため、上部尿路上皮癌の生物学的研究は困難であった。本論文では、これまでに存在していなかった上部尿路上皮癌を選択的に発癌する動物モデルを新たに確立し、その生物学的特徴が遺伝学的にヒト上部尿路上皮癌を模倣していることを示した上で、特徴的な腸内細菌叢を食餌介入により再構築することで上部尿路局所に惹起される炎症を抑制し、上部尿路上皮癌の発癌抑制に成功した。免疫環境を有し、ヒト上部尿路上皮癌に類似する当モデルマウスは、上部尿路上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の治療効果検討などに用いることができる有望な動物モデルであり、今後の基礎研究や新規薬剤の臨床応用へむけた橋渡し研究に使用できる重要な研究と考えられる。以上のことから、学位に値するものと認める。