

氏名(本籍)	いけ がみ ただし	池 上 正 (長野県)
学位の種類	博 士 (医 学)	
学位記番号	博 甲 第 1,926 号	
学位授与年月日	平成10年3月23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	医 学 研 究 科	
学位論文題目	大腸癌における発癌機構及びウルソデオキシコール酸の発癌促進予防効果発現機序の検討	
主査	筑波大学教授	医学博士 三輪 正直
副査	筑波大学教授	医学博士 野口 雅之
副査	筑波大学教授	医学博士 武藤 弘
副査	筑波大学助教授	医学博士 内田 和彦
副査	筑波大学助教授	医学博士 轟 健

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

大腸癌患者数がわが国で増加した原因の一つとして食事の欧米化による脂肪摂取の増加が指摘されている。このような疫学的背景に基づき、動物実験モデルを用いた検討から、高脂肪食が大腸癌の危険因子であり、高脂肪食が胆汁酸代謝に影響をもたらすと考えられている。さらに胆汁酸、特に二次胆汁酸には大腸癌発癌に対するプロモーション作用があるとされている。最近、胆汁酸の中でも、胆石溶解剤や原発性胆汁性肝硬変などに日常的に投与されているウルソデオキシコール酸 (UDCA) は動物実験モデルでの大腸癌発癌に対し予防的に作用することが明らかにされた。胆汁酸による直接的な発癌予防法として報告された UDCA の経口投与の作用機序について知ることは、UDCA の病態に対する関わりを知るだけでなく、胆汁酸の大腸癌への関与のメカニズムを知ることになる。さらに近年シクロオキシゲナーゼ (COX) -2を中心にして、大腸癌発癌とアラキドン酸 (AA) 代謝との関係が注目を集めている。胆汁酸組成の変化によって AA 代謝にどのような変化が生じるかを知ることにはこの点で重要である。胆汁酸組成の変化と AA カスケードとの関連を検討した報告は少ないが、COX の上流に位置するホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) の活性が腸粘膜中において二次胆汁酸により上昇することや、高脂肪食投与ラットの大腸組織での PLA₂活性の上昇が知られている。そこで、動物実験モデルならびに培養細胞を用い UDCA の経口投与に際して起こる AA 代謝への影響を主にして II 型 PLA₂ に対する影響を明らかにし、大腸癌発癌に対する抑制機序を解明することを目的として検討を行った。

(方法)

1. アゾキシメタン (AOM) 誘発ラット大腸発癌モデルに対し、0.4%および1%UDCA を含む食餌を摂取させ、発癌物質投与後12週までの大腸粘膜中の aberrant crypt foci (ACF) の発生頻度を経時的に検討した。さらにこれらのラットの糞便、血清、肝胆汁中の胆汁酸組成を検討した。
2. AOM 誘発ラット大腸発癌モデルにおける0.4%および1%UDCA 経口摂取の発癌抑制機序を考えるために、AA カスケードとの関わりに着目し検討を行った。
3. UDCA に II 型 PLA₂ 発現を抑制させる直接的な作用があるか否かを検討するために HepG 2 細胞を用いた基礎的な検討を行った。

(結果および考察)

AOM 誘発ラット大腸発癌モデルにおいて、UDCA の経口投与は ACF 数の低下をもたらした。これは大腸発癌の比較的早期での UDCA による発癌抑制の可能性を示唆するものと考えられた。また、UDCA の経口投与によってみられる特徴的な胆汁酸組成変化は、1) デオキシコール酸の減少、2) リトコール酸の増加、3) UDCA の増加であった。発癌物質投与後の大腸組織における早期のプロスタグランジンが増加しており、他の律速酵素 mRNA 発現との比較から、II 型 PLA₂ 発現増強による AA 遊離の亢進がこれに関与していると考えられた。さらに UDCA 経口投与により、発癌物質投与後の大腸組織における一過性の急激な II 型 PLA₂ 発現増強が減弱していた。以上から現時点で以下の仮説を考えている。すなわち、発癌物質の投与によって細胞に癌抑制遺伝子を中心とした突然変異が生じ (initiation)、形質転換が起こる。発癌物質投与による発現増強機序は明らかではないが、II 型 PLA₂ はこのとき強発現し、細胞増殖能を亢進させ、initiation を受けた細胞はさらに増殖を続け、癌化へと進行していく (promotion)。発癌物質投与による II 型 PLA₂ の発現が、UDCA の前投与により抑制され、さらに細胞増殖が抑制され、結果として発癌の抑制につながる。

次に、UDCA の作用機序について明らかにするため、すなわち UDCA の経口投与によっておきる糞便中胆汁酸の変化の内、なにが II 型 PLA₂ の発現増強を抑制する critical な因子であるのかを検討する目的で培養細胞を用いた実験を行った。HepG 2 細胞を用いた in vitro 実験系において、IL-6、TNF- α 添加により II 型 PLA₂ が誘導された。この誘導 UDCA の添加により、mRNA レベルから抑制された。UDCA の異性体であるケノデオキシコール酸の添加ではこの抑制効果は認められず、II 型 PLA₂ の発現抑制は UDCA の比較的特異的な作用である可能性が示唆された。デキサメタゾンの II 型 PLA₂ 抑制効果に対して UDCA は相加的に働き、UDCA の作用機序として、グルココルチコイド受容体を介した作用以外の機序が存在することが示唆された。今後 II 型 PLA₂ の大腸発癌における役割についての解明と、さらに UDCA をはじめとする胆汁酸の II 型 PLA₂ 発現に対する制御機構について検討が必要であると思われる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、現在胆石症や慢性肝疾患患者に対し臨床的に頻用されている UDCA が大腸癌の予防にも役立つという動物実験の報告を、ACF の発生頻度から追試しこれを確認した。投与量や投与方法にはさらに改良が望まれるが、このことは UDCA による大腸癌の予防という現在進行中の臨床テーマに対して、一つの支持的な証拠になったと考えられる。さらにこの作用機序として AA 酸カスケードとの関連から、発癌物質投与後の過剰な II 型 PLA₂ の発現が UDCA により抑制されることを明らかにした。この結果は、Min マウスにおける報告、すなわち II 型 PLA₂ の変異が大腸ポリープの発生に対して促進的に働くという仮説と相反し、II 型 PLA₂ の大腸発癌における役割について新たな問題を提起している。さらに、UDCA が直接的な II 型 PLA₂ 抑制効果を有していることを培養細胞を用いた実験で示し、UDCA の免疫修飾作用の新たな一側面を指摘した。今後 II 型 PLA₂ の大腸発癌における役割ならびに UDCA のシグナル伝達修飾作用の詳細について検討が待たれる。

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。