

「特別講演一2」

炎症関連大腸発がんモデルの作出とその発がん・化学予防研究への活用

田中卓二

金沢医科大学(KMU)腫瘍病理学講座・東海細胞研究所 (TCI-CaRP)

炎症とがんの関係は Virchow の時代からの古くて新しいテーマである。*Helicobacter pylori* 胃炎、ウイルス性肝炎、炎症性腸疾患などの慢性炎症が、がん発生のリスク増大に関わり、炎症性刺激が腫瘍発生を促進することはよく知られている。なかでも炎症性腸疾患のうち、潰瘍性大腸炎 (UC) は再燃を繰り返すうちに大腸がんリスクが高くなる。UC の病態解析は進んでいるものの、大腸炎を背景とするがん発症の詳細な機構解明は十分ではない。従来から、UC を模倣する動物モデルとして dextran sulfate sodium (DSS) などを用いた誘発大腸炎モデルが繁用されているが、特にマウスでは大腸がん誘発に長期間を要することや発がん物質の頻回投与を要するため、大腸炎を背景とした有用な大腸発がんモデルは少なく、唯一 DSS サイクル投与モデルが広く使用されている。

演者は中学生時に UC と診断され、25 歳時に大腸がんを発症、大腸摘出術を受けた患者に遭遇した経験から、大腸がん発生における炎症の関与を研究するために、短期間に高頻度で大腸がんを誘発できる炎症関連マウス大腸発がんモデルの作出を試みた。さらに、そのモデルを使用して炎症関連大腸発がん機構の解析および発がん修飾に関する解析を行っているところである。まず、F344 雄性ラットにて大腸起炎物質 DSS の 1 週間飲水投与と大腸発がん物質 (AOM, 20 mg/kg bw, s.c.) 1 回投与で大腸がん前駆病変 (ACF) が誘発が可能か否かを検討した (Cancer Res, 2001)。次いで、ICR マウスを使用して最も効果的な大腸がん誘発のタイミングを探った (Cancer Sci, 2003)。この実験では、DSS の 1 週間飲水投与前、投与期間中、投与後に低用量 AOM (10 mg/kg bw, i.p.) の 1 回投与を行ったところ、AOM→DSS の投与スケジュールでマウス全例に大腸がんが発生した。その後、AOM/DSS 投与で発生するマウス大腸腺がんの遺伝子変異解析、DSS 投与量による大腸がん発生率・個数の解析、AOM/DSS 誘発大腸発がんのマウス strain による感受性の相違、AOM/DSS 投与での大腸がん発生過程の病理学的解析、他の大腸がん誘発化合物 (DMH、PhIP、MeIQx など) と DSS の組合せによる大腸発がんの解析、*Apc*^{Min/+} マウスへの DSS 投与による大腸腫瘍発生解析、ラットでの AOM/DSS 投与による大腸がん誘発などを実施し、いくつかの大腸発がん抑制候補物質の探索も同時に行っている。

本講演では、これまでの成果について概説し、AOM/DSS モデルによるがん予防研究への応用についても触れ、議論をしてみたい。

参考論文 : Cancer Res 61: 2424, 2001; Cancer Sci 94: 965, 2003; Cancer Sci 95: 721, 2004; Carcinogenesis 26: 229, 2005; Histol Histopathol 20: 483, 2005; Cancer Sci 96: 69, 2005; Int J Cancer 118: 25, 2006; Carcinogenesis 27: 162, 2006; BMC Cancer 7: 84, 2007; Cancer Sci 98: 1157, 2007; Chem Biol. Interact 177: 128, 2009; J. Carcinogenesis 8: 10, 2009; Carcinogenesis 30: 183, 2009; J. Carcinogenesis 8: 5, 2009.