



大腸がんの発生と予防を考える ―動物モデルを基礎として―

国立大学法人岐阜大学
学長 森 秀樹

がんの発生と予防を研究するのに動物モデルは有用です。私の研究グループは大腸がんの発生と予防を研究する幾つかのモデルを提唱し、大腸がんの発生の早い段階の変化にどのようなものがあり、それらは遺伝子のレベルで如何なるものか、大腸がんの発生に内在・環境要因がどの様に関わるか、大腸がんの発生予防にはどのような物質が有効で、それらはどの様に働くか、について検討してきました。ヒト大腸がんの発生と予防を理解する上で参考になれば幸いです。

● はじめに

大腸がんは代表的な文明国型のがんと言われています。他の臓器と同様、段階を踏んで進むと考えられます。しかし、初期の変化についてはまだ良く分かっていません。大腸がんの発生に高脂肪・高カロリー食の摂取が関与するとされていますが、肥満と大腸がんの明瞭な関係はまだ明らかではありません。大腸がんを予防するのに生活様式が重要とされています。しかし、有効な予防物質に関する知識は少なく、予防物質の作用様式も不明瞭です。

● 大腸がんモデルの開発

ラットやマウスなどを使用する大腸発がんモデルとしては、azoxymethane (AOM) などの発がん物質を使用する方法が広く使用されています。私共はアンスラキノン系化合物 (1-hydroxyanthraquinone, 1,8-dihydroxyanthraquinone) が大腸腫瘍を誘発することを見いだしましたが、これらによる発がんでは腫瘍の発生に先立ち炎症状態が先行します。従って、TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) や IL-1 α (Interleukin-1 alpha) の様な炎症生サイトカインや cyclooxygenase-2 の様な炎症性酵素が大腸粘膜で上昇し、それに伴って細胞増殖が出現します。アンスラキノン系物質による発がんはヒトの潰瘍性大腸炎を介する大腸がんのモデルに成りうると思っています。

● 大腸発がんにおける前がん病変

がんの発生に先立って出現する小病変は前がん病変と呼ばれています。ラットにおける大腸の前がん病変として aberrant crypt foci (ACF) が知られています。私共は ACF の多くは過形成性病変(良性)であり、がんの発生とは関係がないと考えています。私共は ACF とは異なり、 β -カテニン蛋白が核および細胞質に蓄積する β -catenin accumulated crypts (BCAC) を大腸発がんモデルで見いだしました。BCAC は ACF に比し、細胞増殖性が強く、異形成(形態が正常から異なること)が増加し、 β -カテニン遺伝子の高発現が見られます。ACF、BCAC 共に hexosaminidase の活性が減弱しますが、ACF では通常 β -カテニン蛋白の蓄積は見られません(写真)。 β -カテニン遺伝子の変異は大腸がんと同様 BCAC において高く、ACF ではあまり見られません。逆に、ACF では k-ras 遺伝子の変異が高頻度に見られます。正常陰窩から BCAC への進展には Apc 遺伝子、 β -カテニン遺伝子の変異など Wnt pathway の変異が重要と考えられます。BCAC は ACF と異なり、直接的な前がん病変と考えられます。

● 大腸発がんにおける肥満起因性因子

生活習慣病の一つである肥満は大腸や乳腺のがんを促進すると言われ、肥満起因性因子の発がんにおける意義の検索は重要です。Db/db マウスは視床下部におけるレプチンの受容体 (ob-Rb) が機能しない変異マウスであり、良い肥満モデルとされています。Db マウスにおける AOM 誘発大腸発がんに対するレプチンの検討を行った結果、ホモマウス (-/-) において BCAC 類似病変および腺腫の多発性はいずれも野生型 (+/+) およびヘテロマウス (-/+) のものより大きく、発がんを促進することが分かりました。しかし、正常レプチンの産生が出来ないマウス (ob/ob) における dimethylhydrazine (DMH) による大腸発がんでも発がんが促進される結果が得られました。大腸発がんの促進には高レプチン血症を介する経路の関与が必ずしも優位ではないことが示唆されます。

● 大腸がん化学予防に関する検討

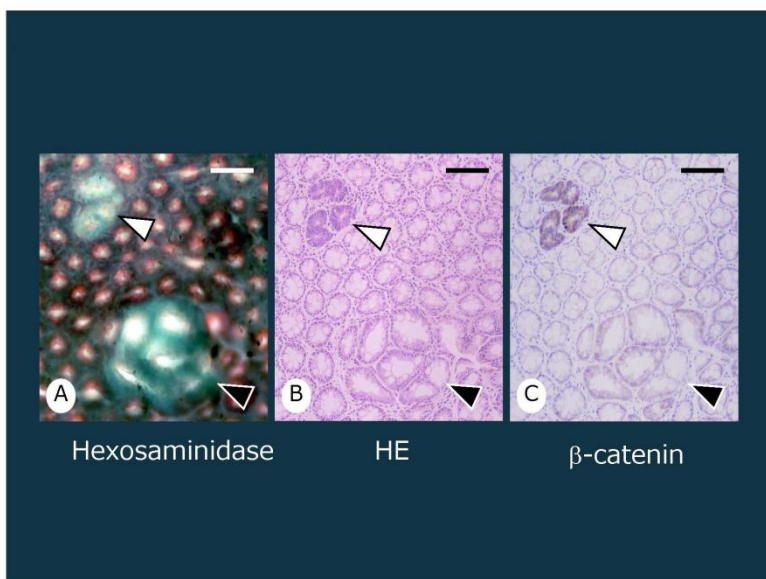
ヒトの大腸発がんの発生予防に有効な物質の検出およびそれらの作用様式の解明に動物モデルにおける発がん修飾の研究は大事です。私共は大腸発がんモデルを用いて天然性(ポリフェノール、カロテノイド、含硫化合物など)、合成性

化合物など多くの化学予防物質を見いだしてきました。大腸がん化学予防の機序は極めて複雑で、発がん物質の代謝活性化の阻止や解毒の亢進、抗酸化作用などは知られるところです。私共はこれらの物質に共通して認められる性質として発がんする場所において亢進する細胞増殖を制御することが重要であることを明らかにしました。長期大腸発がんモデルだけではなく、ACF や BCAC を指標とする短期 *in vivo* 試験と細胞増殖やアポトーシスを指標とする *in vitro* 試験の組み合わせが、化学予防物質検索のスピードアップと作用様式の解明に有効であると考えています。

● これから

病理学は形態の観察により、疾病の機序を解明するのを基本とする学問ですが、実験モデルの作成によって解析する目標を定め追求する分野（実験病理学）もあります。病理学がヒトの疾患の解明に関わる以上、疾病予防の様な健康科学領域への関与も役割の一つと考えます。今後も総合医学としての病理学の発展に少しでも貢献できればと願っています。

写真説明：白矢印、BCAC；黒矢印、ACF



第93回日本病理学会 宿題報告（平成16年日本病理学賞）

「大腸がんの発生と予防 -実験病理学の立場から-」