

Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in a rat model by ursodeoxycholic acid

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾島, 英介, Ojima, Eisuke メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43704

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 医博甲第 2469 号 氏名 尾島 英介

論文審査担当者 主査 大井 章史 印

副査 大島 正伸 印

原田 憲一 印

学位請求論文

題 名 Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in a rat model by ursodeoxycholic acid (ラット食道腺癌発癌モデルにおけるウルソデオキシコール酸による化学予防の検討)

掲載雑誌名 CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

2014 年掲載予定(2014 年 7 月 18 日 Epub ahead of point)

食道腺癌(esophageal adenocarcinoma; EAC)は近年増加傾向にありその予後は極めて不良である。その発生機序として、胆汁酸を含む十二指腸液の慢性的な逆流による食道炎に伴い上皮の過形成性変化が生じ、さらに炎症が持続することで円柱上皮化生(BE)が発生し、異形成も加わり EAC に至る[inflammation-metaplasia-adenocarcinoma (IMA) sequence]ことが知られている。Caudal-type homeobox 2(Cdx2)は caudal-related homeobox gene family に属する転写因子であり、BE や EAC 発生における主要な遺伝子とされている。逆流胆汁分画の、コール酸(CA)やデオキシコール酸(DCA)、ケノデオキシコール酸(CDCA)等の細胞毒性の強い疎水性胆汁酸は nuclear factor (NF)- κ B を介し Cdx2 を発現させることが知られている。一方、親水性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸(UDCA)は慢性炎症性疾患に対する有効性が示されており、さらに大腸癌に対する発癌抑制作用も報告されており、その機序として胆汁酸分画中の UDCA が細胞毒性の強い疎水性胆汁酸と置き換わりためとされている。本研究では、ラット十二指腸食道逆流モデルを用いて、UDCA が細胞毒性の強い疎水性胆汁酸の割合を減じることで IMA sequence を妨げ EAC 発生を抑制するか検証した。

8 週齢 250g の Wistar 雄性ラットにイソフルレン吸入麻酔下に胃全摘術を施行し、食道と空腸を吻合して十二指腸食道逆流モデルを作成した。コントロール群(14 匹、普通飼料投与)と UDCA 群[10 匹、UDCA(0.4%、480mg/kg/day)混餌投与]に分け、術後 40 週まで飼育観察した。術後 40 週に屠殺し、摘出した食道の病理組織学的検討・免疫組織学的検討(NF- κ B、Cdx2)を行った。さらに HPLC 法を用いて採取胆汁の胆汁酸分画を測定した。コントロール群では強い食道炎所見が認められ、BE(71%)、EAC(64%)の発生が認められた。UDCA 群の食道炎所見はコントロール群と比較して軽度であり、BE 発生(10%)は有意に抑制され($p < 0.05$)、EAC は発生しなかった($p < 0.05$)。UDCA 群で UDCA の割合が著明に増加し、CA 等の細胞毒性の強い胆汁酸分画が減少した。免疫組織学的検討ではコントロール群において BE や EAC の上皮、背景食道の扁平上皮に Cdx2、NF- κ B の強い発現が認められたが UDCA 群においてその発現は有意に抑制されていた。

以上の結果より、UDCA 投与により細胞毒性を持つ胆汁酸の割合を減じ、NF- κ B/Cdx2 の発現を抑制し、発癌を予防し得ることが証明された。本研究は UDCA が EAC に対する化学予防薬となる可能性が示唆したものであり、臨床医学に直接貢献が期待できる労作であり、学位に値すると判断された。