

氏名(本籍)	畑 和也(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 646 号
学位授与日付	平成 18 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Tumor formation is correlated with expression of β -catenin-accumulated crypts in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in mice
審査委員	(主査) 教授 森 秀 樹 (副査) 教授 岡 野 幸 雄 教授 森 脇 久 隆

論文内容の要旨

【目的】

従来、大腸発がんにおける前がん病変として、aberrant crypt foci (ACF) が注目されてきた。しかしながら、ACFが真の前がん病変であるか否かは未だ実証が得られておらず、大腸発がんのintermediate biomarkerとしての ACFの有用性にも議論がある。最近我々は新たにラットの大腸発がんモデルにおいて、beta-catenin accumulated crypts (BCAC) を見出し、その早期病変の大腸発がん過程における役割、あるいは biomarkerとしての意義を追求している。今回は、azoxymethane (AOM) を用いたマウス大腸発がんモデルを用いて、AOM高感受性と低感受性の二つの系統において大腸に誘発される BCACとACF発現を比較し、さらに長期試験における両系統での腫瘍発生状況を比較解析した。

【方法】

AOM高感受性マウスとして SWR/Jマウス、AOM低感受性マウスとしてAKR/Jマウスを用いた。6週齢時のマウスにAOM 15mg/kg 体重にて週1回の頻度で3週間にわたり皮下投与を行った。マウスは、16週齢時(ACFとBCAC解析用)と41週齢時(腫瘍の解析用)に屠殺を行った。大腸は、近位から遠位にかけて2cm間隔に4等分し、それぞれの区域ごとに早期病変と腫瘍の発生を解析した。

【結果】

16週齢時において ACFの発生率 (number/colon) は、SWR/Jマウス (AOM高感受性) が 16.2 ± 6.31 、AKR/Jマウス (AOM低感受性) が 19.5 ± 6.83 であり、SWR/Jの方がAKR/Jよりやや低い傾向にあった。一方BCACの発生率 (number/cm²) は、SWR/Jが 12.3 ± 11.4 、AKR/Jが 3.46 ± 5.77 であり、SWR/JがAKR/Jより有意に高かった。41週齢時の大腸腫瘍の発生率 (number/colon) は、SWR/Jが 3.90 ± 2.08 、AKR/Jが 0.27 ± 0.46 で、BCACの発生率と同様にSWR/JがAKR/Jより有意に高かった。大腸早期病変の大腸区域別発生頻度をみると、ACFの発生は近位大腸に多く認められた。この傾向は特に AKR/Jにおいて顕著であった。一方、BCACと腫瘍の大腸区域別発生頻度は類似した傾向を示し、両系統ともに遠位大腸において多く発生した。

【考察】

これらの結果から、マウスの大腸発がんモデルにおいてもBCAC型病変が存在し、大腸腫瘍の発生様式はBCACのものに類似しており、ACFの発生パターンとは明らかに異なることが示された。以上から、ACFよりBCACが直接的な前がん病変であることを裏付ける傍証が新たに得られたと考える。

論文審査の結果の要旨

申請者 畑 和也は、大腸発がんマウスモデルを使用して2種類の早期出現病変であるACFとBCACの比較検索を行い、両者の明確な区分を証明し、BCACがより直接的な前がん病変であることを示した。本研究の研究成果は大腸発がん様式の研究上有意義であり、発がんリスク、発がん予防の実践にも寄与すると考えられる。

[主論文公表誌]

Tumor formation is correlated with expression of β -catenin-accumulated crypts in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in mice

Cancer Science 95, 316-320 (2004).