

氏名 (本籍)	牛 田 淳 (愛知県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲第 468 号
学位授与日付	平成 13 年 3 月 24 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	<b>Chemopreventive Effect of Curcumin on <i>N</i>-Nitrosomethylbenzylamine-induced Esophageal Carcinogenesis in Rats</b>
審 査 委 員	(主査) 教授 伊 藤 八 次 (副査) 教授 森 秀 樹 教授 立 松 憲 親

## 論 文 内 容 の 要 旨

クルクミンは、うこん(*Curcuma longa* L.) の根の粉で、多くの国でターメリックとして、また炎症性疾患や慢性疾患の治療に使われている。クルクミンには抗炎症作用、抗酸化作用が報告されている。またbenzo(a)pyrene 誘発 DNA adduct 形成を抑制するとの報告がある。クルクミンのinitiation期, post initiation 期の経口投与はマウスの胃癌や腸管の癌、皮膚癌、ラットの舌癌の発生を抑制する。またマウスの胃癌や腸管の癌の発生率だけではなく、癌の大きさも抑制するとの報告もある。食道癌は予後不良の癌であり、リスクファクターとして、喫煙、噛みタバコ、アルコール飲料の内容物、塩漬け食品、かびた食品があげられる。これらには発がん物質であるN-ニトロ化合物が混ざっている。また、新鮮な果物や野菜が食道癌のリスクを軽減しているとの報告がある。食道癌の動物実験モデルではアブラナ科の植物に含まれるイソチオシアネート、緑茶、紅茶、セレンニウム、ellagic 酸、タンパク分解酵素阻害剤、タイ産の生姜に含まれる1-acetoxychavicol acetateがニトロ化合物であるN-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)誘発食道癌を抑制すると報告されている。今回NMBA 誘発ラット食道癌モデルにおいて、クルクミンをinitiation期, post initiation期に経口投与することで、食道癌の発生を抑制するか検討した。

### 研究材料と方法

6週齢雄F344ラット105匹を5群に分け、以下の処置を行った。

第1群：NMBA (0.5 mg/kg体重) を週3回、計15回皮下投与。

第2群：NMBA投与開始1週間前より500 ppmクルクミンを7週間混餌投与。

第3群：NMBA投与終了1週間後から500 ppmクルクミンを実験終了までの33週間混餌投与。

第4群：500 ppmクルクミンを40週間混餌投与。

第5群：無処置対照群。

実験期間は40週とし、食道腫瘍の発生頻度と多発性、食道異形成の発生頻度と多発性、細胞増殖能として食道粘膜のBrdU陽性細胞数を比較検討した。

### 結果と考察

食道腫瘍発生頻度は第1-3群でそれぞれ66.7%, 39.3%, 33.3%で、第1群に比べてクルクミンinitiation期投与群(第2群)、クルクミンpost initiation期投与群(第3群)で有意に減少した( $P<0.05$ )。食道腫瘍の多発性は第1-3群でそれぞれ $0.83\pm 0.70$ ,  $0.46\pm 0.64$ ,  $0.36\pm 0.56$ で、第3群で第1群に比べて有意に減少した( $P<0.01$ )。食道異形成発生頻度は軽度異形成で第1-3群ですべて100%, 中等度異形成で第1-3群でそれぞれ100%, 57.1%, 56.7%で高度異形成でそれぞれ70.8%, 40%, 23.3%であった。中等度異形成発生頻度は第1群に比べて第2, 3群で有意に減少した( $P<0.001$ )。高度異形成発生頻度は第1群に比べて第2, 3群で有意に減少した( $P<0.05$ ,  $P$

<0.0005)。食道異形成の多発性は軽度異形成で第1-3群でそれぞれ $2.16 \pm 1.00$ ,  $1.46 \pm 0.69$ ,  $1.83 \pm 0.46$ で、中等度異形成で第1-3群でそれぞれ $1.67 \pm 0.70$ ,  $0.61 \pm 0.57$ ,  $0.67 \pm 0.66$ で、高度異形成で第1-3群でそれぞれ $0.92 \pm 0.72$ ,  $0.29 \pm 0.46$ ,  $0.23 \pm 0.43$ であった。軽度異形成多発性は第2群で第1群と比べて有意に減少した ( $P < 0.01$ )。中等度、高度異形成多発性では共に第1群に比べて第2, 3群で有意に減少した (第2群 $P < 0.0000005$ ,  $P < 0.0005$ , 第3群 $P < 0.000005$ ,  $P < 0.0001$ )。

BrdU陽性細胞率については第1, 2, 3群でそれぞれ $24.0 \pm 4.5\%$ ,  $15.2 \pm 2.5\%$ ,  $6.7 \pm 2.5\%$ で、第2, 3群で第1群に比べて有意に陽性細胞率の低下を示した ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.0001$ )。

以上よりクルクミンはNMBA誘発食道腫瘍の発生を抑制し、クルクミンが食道発がん予防物質として有用であることが示唆された。抑制作用の機序の一つとして、細胞増殖抑制効果が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 牛田 淳は、NMBA誘発ラット食道発がんモデルを用いてクルクミンが食道腫瘍を抑制することを発見し、クルクミンが化学予防物質として有用であることの可能性を示した。本研究の成果は頭頸部腫瘍学ならびにヒト癌予防物質の開発に少なからず寄与するものと認められる。

---

[主論文公表誌]

Chemopreventive Effect of Curcumin on *N*-Nitrosomethylbenzylamine-induced Esophageal Carcinogenesis in Rats

2000年 Japanese Journal of Cancer Research 91 (9) :893-8.