

氏名 (本籍)	安 田 陽 一 (岐阜県)		
学位の種類	博 士 (医学)		
学位授与番号	甲第	839	号
学位授与日付	平成 23 年 3 月 25 日		
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ- <i>db/db</i> obese mice		
審査委員	(主査) 教授	武 田 純	
	(副査) 教授	小 澤 修	教授 清 島 満

論文内容の要旨

【背景・目的】

大腸癌は、食生活を含めた生活習慣の欧米化により著しい増加傾向を示している。特に、エネルギーの過剰摂取に伴う「肥満」が、大腸発癌の重要な risk factor の一つであることが明らかになってきている。肥満が発癌を促進するメカニズムとしては、①インスリン抵抗性の関与、② adipocytokine の不均衡、③内臓脂肪の増加に伴う慢性炎症状態などが挙げられる。HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるスタチンは、脂質異常症の治療薬として広く使用されているが、近年、同剤が脂質異常を改善するのみならず、血管内皮や消化管上皮細胞の炎症を改善し、また腫瘍細胞に対して増殖抑制効果を発揮する可能性が報告されている。今回我々は、脂溶性スタチンの一つである Pitavastatin が、大腸化学発癌物質である Azoxymethane (AOM) によって誘発された大腸前癌病変を抑制するかどうかについて、肥満・糖尿病・高脂血症・高レプチン血症を発症する C57BL/KsJ-*db/db* (*db/db*) マウスを用いて検討した。

【対象・方法】

5 週齢の雄 *db/db* マウス (34 匹) を 5 群にわけ、第 3, 4, 5 群 (各 8 匹) には AOM (15mg/kg/BW) を週 1 回、計 4 回皮下注投与して大腸前癌病変を誘発した。対照として、第 1, 2 群 (各 5 匹) には同量の生食を投与した。AOM 最終投与 1 週間後より、実験食として第 4 群には 1 ppm pitavastatin 含有食を、第 2, 5 群には 10 ppm pitavastatin 含有食をそれぞれ屠殺 6 時間前まで投与した。第 1, 3 群は基礎食 (CE-2 diet) を全実験期間中投与した。17 週齢で屠殺後、大腸前癌病変である aberrant crypt foci (ACF) と β -catenin accumulated crypts (BCAC) を測定するとともに、PCNA 免疫染色を施行しこれらの病変における細胞増殖活性を評価した。また血清総コレステロール、leptin, adiponectin, TNF- α , IL-6, IL-18 値を、酵素法および ELISA 法を用いて測定した。大腸粘膜における TNF- α , IL-6, IL-18, COX-2 mRNA の発現は Real-time RT-PCR 法を用いて、また大腸粘膜における AMPK およびリン酸化型 AMPK 蛋白の発現は Western Blot を用いてそれぞれ比較・検討した。

【結果】

剖検時、AOM 投与群 (第 3, 4, 5 群) にのみ ACF と BCAC の発生を認めたが、BCAC の発生数 (第 3 群: $13.6 \pm 9.3/\text{cm}^2$, 第 4 群: $5.4 \pm 1.8/\text{cm}^2$, 第 5 群: $3.4 \pm 2.6/\text{cm}^2$) と同病変における細胞増殖活性は、Pitavastatin の投与量依存性に有意に減少していた。また Pitavastatin の投与によって、BCAC 一つあたりの crypt 数の減少と、同病変への炎症細胞浸潤の抑制傾向が認められた。Pitavastatin は、血清総コレステロールと leptin 値を低下させる一方、adiponectin 値を有意に増加させた。ま

た同剤は、血清 TNF- α 、IL-6、IL-18 値を低下させるとともに、大腸粘膜における TNF- α 、IL-6、IL-18、COX-2 mRNA の発現を有意に抑制した。また大腸粘膜におけるリン酸化型(活性化型)AMPK 蛋白の発現は、Pitavastatin の投与によって有意に亢進した。

【考察】

近年、肥満関連の大腸発癌において、蓄積・肥大化した脂肪細胞から産生される TNF- α や IL-6 によるインスリン抵抗性および慢性炎症の関与が考えられている。本研究において、Pitavastatin は前癌病変である BCAC の発生を有意に抑制したが、その作用機序として血清 TNF- α 、IL-6、IL-18 値の低下と、大腸粘膜における TNF- α 、IL-6、IL-18、COX-2 mRNA の発現抑制を介した慢性炎症状態の改善が考えられた。また Pitavastatin は、TNF- α や IL-6 の発現を負に制御する adiponectin を増加させることで、抗炎症効果を発揮している可能性も示唆された。adiponectin は、脂肪酸の合成阻害・ β 酸化の亢進等によって細胞・生体のエネルギーバランスを制御する AMPK を活性化するが、最近の研究では、AMPK は直接腫瘍細胞の増殖を抑制する働きを有することが示唆されている。今回の研究で、pitavastatin が大腸粘膜における AMPK 活性を上昇させることを明らかにしたが、本知見は statin の抗腫瘍効果を理解する上で意義深いものと考えられる。

【結論】

肥満に関連した大腸癌の増加は、現代社会において克服すべき課題である。脂質異常の治療薬である pitavastatin は、肥満による adipocytokine の不均衡や慢性炎症状態を改善し、大腸粘膜における AMPK 活性を亢進させることで、モデルマウスの大腸発癌を抑制した。本研究は、肥満に関連した病態を改善することが大腸発癌の予防に繋がる可能性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

申請者 安田陽一は、脂質異常症に広く使用されている statin が、adipocytokine の不均衡や慢性炎症状態を改善することで、肥満関連の大腸発癌を抑制する可能性を示した。本知見は、消化器病学及び臨床腫瘍学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Yoichi Yasuda, Masahito Shimizu, Yohei Shirakami, Hiroyasu Sakai, Masaya Kubota, Kazuya Hata, Yoshinobu Hirose, Hisashi Tsurumi, Takuji Tanaka and Hisataka Moriwaki: Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice

Cancer Sci. 1701-1707 (2010)