

学位授与番号	甲第 1670 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	尾 山 勝 信
学位論文題目	A COX-2 inhibitor prevents the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence in rats (ラット十二指腸液逆流食道発癌モデルにおける Cyclooxygenase-2 の発現と選択的 Cox-2 阻害剤による化学予防)
論文審査委員	主 査 教 授 金 子 周 一 副 査 教 授 吉 本 谷 博 教 授 渡 邊 剛

内容の要旨及び審査の結果の要旨

【目的】近年、種々の癌において cyclooxygenase-2 (COX-2) の関与と COX-2 阻害による癌抑制効果が報告されている。今回、十二指腸液の食道逆流により Barrett 食道 (BE) から食道腺癌 (ADC) を発生するラット十二指腸食道逆流発癌モデルを用い、COX-2 発現を検討した。さらに、選択的 COX-2 阻害剤 celecoxib 投与による BE・ADC 発生の抑制効果とその機序を検討した。【方法】F344 系雄性ラットを用い、胃全摘後に上部空腸を食道に端側吻合し、十二指腸液が直接食道に逆流する十二指腸食道逆流モデルを作成した。celecoxib 500ppm 混餌投与群 (celecoxib 群) と celecoxib 非投与群 (control 群) にわけ、術後 10 週から 40 週まで 10 週毎に経時的に犠牲死させ検討した。食道組織の病理組織学的所見、免疫染色法を用いた COX-2 蛋白の発現を検討した。また、食道組織の COX-2 mRNA 発現 (RT-PCR 法)、PGE₂ 誘導 (ELISA 法)、組織増殖活性 (Ki-67 免疫染色法)、Apoptosis (TUNEL 法) についても検討を行った。【結果】control 群で、術後 10 週よりビラン、再生肥厚、基底膜過形成等、逆流性食道炎に伴う所見が認められ、BE は 10 週より発生し 40 週時には 89% (17/19) に発生が認められた。ADC は 30 週より発生し 40 週経過時には 47% (9/19) に認められた。celecoxib 群では、食道炎の所見は軽度で、BE 発生は抑制され ($p < 0.001$)、ADC 発生は認めなかった ($p < 0.05$)。また、COX-2 蛋白は、間質を中心に発現し、BE 組織の上皮細胞にも認められた。また、正常ラット食道組織と比較し十二指腸食道逆流モデルでは COX-2 mRNA は早期より高発現し、PGE₂ 誘導亢進、組織増殖活性亢進が認められた ($p < 0.05$)。さらに、celecoxib の投与による PGE₂ 誘導抑制、組織増殖活性抑制、Apoptosis 増加が認められた ($p < 0.05$)。【結語】COX-2 がラット十二指腸食道逆流モデルにおける BE・ADC の発生関与していることが示唆され、早期より持続的に COX-2 活性を抑制することにより、炎症反応に伴う変化を抑え、BE・ADC の発生が抑制されたものと考えられる。

本論文は COX-2 の食道発癌への関与と COX-2 阻害剤による発癌化学予防の可能性を示唆する重要な報告であり、学位授与に相当する研究と評価される。