

論文内容の要旨

報告番号		氏名	下元 貴澄
Advanced glycation end products (AGE) induce the receptor for AGE in the colonic mucosa of azoxymethane-injected Fischer 344 rats fed with a high-linoleic acid and high-glucose diet			
終末糖化産物(AGE)は高リノール酸および高グルコース摂取下のアゾキシメタン投与F344ラットの大腸粘膜においてAGE受容体(RAGE)を発現誘導する			

論文内容の要旨

高血糖及び酸化条件下で非酵素的な化学反応により生じる終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGE) 及びその受容体 (receptor for AGEs; RAGE) は大腸癌の進展に関与しているとされている。また、本邦における食生活の欧米化は、一般的に食事の高脂肪・高糖質食化を招き、大腸癌の増加に影響を及ぼしていると考えられている。今回、西洋食の重要な特徴と考えられるオメガ 6 多価不飽和脂肪酸 (リノール酸) 及びグルコースの過剰摂取下での大腸発癌における AGE と RAGE の関連性を調べた。

まず、15%リノール酸餌及び10%グルコース飲水をアゾキシメタン (azoxymethane; AOM) 投与F344ラットに摂取させたところ、それらの動物では、体重、血中グルコース及び血中インスリンの増加が認められるとともに、血中または大腸粘膜の AGE 及び大腸粘膜の RAGE の増加を伴って、大腸粘膜の異常陰窩巣 (aberrant crypt foci; ACF) 及び大腸癌の発現が増加した。そしてそれらの動物では、RAGE との関連が深く、腫瘍細胞の成長、移動、進展及び転移に関与するとされている蛋白である MMP9、VEGF、iNOS 及び BCL2 の産生亢進が認められた。

また、IEC6ラット腸管上皮培養細胞は、AGE、または非酵素的化学反応により AGE を形成するグルコース及びグリオキサールの存在下で RAGE 発現を誘発し、グルコース及びグリオキサールによる AGE 形成及び RAGE 発現は、AGE 生成阻害作用を有するとされている血糖低下薬メトホルミンまたはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンの添加によって抑制された。

続いて、15%リノール酸餌及び10%グルコース飲水を摂取させた AOM 投与 F344ラットに、RAGE 発現を抑制する siRNA を投与したところ、ACF 形成の抑制が認められた。

さらに、15%リノール酸餌及び10%グルコース飲水を摂取させた AOM 投与 F344ラットに、メトホルミンまたはロサルタンを投与したところ、血中の AGE 及び大腸粘膜の RAGE のレベルは低下し、大腸癌の発生数も減少した。

以上の結果は、高リノール酸及び高グルコースによって誘発された AGE 及び RAGE が大腸癌の進展に影響を及ぼしていることを示しており、AGE 及び RAGE の抑制は大腸癌化学的予防のターゲット候補になりうると考えられた。