



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Preventive effects of petoxifylline on the development of colonic premalignant lesion in obese and diabetic mice(要約版(Digest))
Author(s)	福田, 和史
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学) 甲第1043号
Issue Date	2017-03-25
Type	博士論文
Version	none
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/56163

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

氏名： 福田 和史
Full Name Fukuta Kazufumi

学位論文題目： Preventive effects of pentoxifylline on the development of colonic
Thesis Title premalignant lesion in obese and diabetic mice

学位論文要約：
Summary of Thesis

大腸癌は罹患数、死亡数とも上位に位置するがんであり、近年増加傾向を示している。食生活をはじめとする生活習慣の欧米化が大腸癌増加の要因とされているが、特に肥満が大腸癌の重要な危険因子のひとつとして注目されている。肥満の存在により発癌が促進されるメカニズムとして、内臓脂肪蓄積に伴う慢性炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性、アディポカイン不均衡等が挙げられており、生活習慣の改善とともにこれら肥満に関連する分子異常を制御することが、大腸癌の予防につながる可能性が示唆されている。

メチルキサンチン誘導体である pentoxifylline は、主に循環改善薬として臨床的に使用されてきた薬剤であるが、炎症性サイトカインの産生抑制を介した抗炎症作用を有し、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）の組織所見を改善することや、NASHに関連する肝発癌を抑制することが報告されている。本研究では、pentoxifylline の抗炎症作用に着目し、本薬剤による大腸癌抑制効果について、肥満関連大腸癌モデルを用いて検討した。

【方法】

肥満関連マウス大腸癌モデルとして、肥満および糖尿病を呈する C57BL/KsJ-*db/db* (*db/db*) マウス（5週齢、雄性）に、大腸発癌物質である azoxymethane (AOM) 15 mg/kg を週1回ずつ計4回皮下注射して大腸前癌病変を誘発した。マウスを3群に分け、pentoxifylline 非投与対照群（第1群、9匹）、125 ppm pentoxifylline 投与群（第2群、11匹）、500 ppm pentoxifylline 投与群（第3群、10匹）とした。Pentoxifylline はAOMの最終投与1週間後より12週間飲水投与し、17週齢で解剖を行った。メチレンブルー染色および β -catenin免疫染色を用いて、大腸前癌病変である aberrant crypt foci (ACF) と β -catenin accumulated crypt (BCAC) の数をそれぞれ測定するとともに、PCNA免疫染色を行い大腸粘膜における細胞増殖活性を評価した。また、下大静脈から血液検体を採取し血清遊離脂肪酸、総コレステロール、中性脂肪、グルコース、インスリン、TNF- α を酵素法およびELISA法を用いて測定した。インスリン抵抗性およびインスリン感受性は homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R) と quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) をそれぞれ用いて評価した。さらに、尿中 8-OHdG および血清 derivatives of reactive oxygen metabolite (d-ROM) 濃度を測定し、酸化ストレスにつき比較検討した。大腸粘膜における *arginase-1*, *COX-2*, *IL-6*, *IL-23a*, *IL-27*, *12-lipoxygenase (LOX)*, *15-LOX*, *TNF- α* mRNA の発現レベルをは real-time RT-PCR を用いて解析した。

【結果】

ACF および BCAC の発生数は、pentoxifylline 非投与群（第1群）と比較して投与群（第2、3群）で有意に減少していた。Pentoxifylline 非投与対照群（第1群）と比較した大腸前癌病変の発生抑制率は、それぞれ 125 ppm pentoxifylline 投与群（第2群）：ACF 33%, BCAC 73%, 500 ppm pentoxifylline 投与群（第3群）：ACF 60%, BCAC 84%であった。Pentoxifylline 投与による体重や臓器重量、大腸の

長さへの影響はみられなかった。500 ppm pentoxifylline 投与群（第3群）では、尿中 8-OHdG および血清 d-ROM が有意に低値であり、また、大腸粘膜における細胞増殖活性も抑制されていた。大腸粘膜における *COX-2*, *IL-6*, *TNF- α* mRNA の発現レベルを比較したところ、いずれの濃度の pentoxifylline 投与群においても有意にそれらが低下していたが、濃度依存性は確認されなかった。その他、pentoxifylline 投与群と対照群の比較において、今回検討した *arginase-1*, *IL-23a*, *IL-27*, *12-LOX*, *15-LOX* の mRNA 発現に有意差はみられなかった。血液検体を用いて測定した項目は、TNF- α 値およびインスリン抵抗性・感受性の指標を含めて各群間で有意な差を認めなかった。

【考察】

肥満は大腸発癌における重要な因子のひとつであり、肥大化した脂肪細胞に起因する慢性炎症や酸化ストレスの関与が考えられている。内臓脂肪型肥満を基盤として生活習慣病の発症につながるメタボリック症候群は重大な社会問題となっており、これらの病態を背景とした大腸癌が今後もさらに増加することが予想される。

本研究において、pentoxifylline は大腸前癌病変である ACF および BCAC の発生を抑制したが、その機序として、大腸粘膜における炎症性サイトカインの発現低下を介した慢性炎症の制御が考えられた。また、発癌予防の標的として注目されている *COX-2* の mRNA 発現が大腸粘膜で低下していることも、pentoxifylline が大腸癌予防に有用である可能性を示している。Pentoxifylline による酸化ストレス制御のメカニズムは本研究では明らかにされていないが、抗酸化酵素の発現を亢進することや脂肪肝炎を改善することが報告されており、pentoxifylline による酸化ストレス軽減作用も大腸前癌病変の発生抑制に寄与したと考えられる。

【結論】

肥満人口の増加を背景として増え続ける大腸癌への対策は重要な課題である。本研究において、pentoxifylline が慢性炎症や酸化ストレスを制御し、肥満に関連する大腸発癌を抑制することを明らかにした。この研究結果は、癌化学予防を目的とした栄養療法や薬剤等による積極的な介入に際し、肥満に関連した様々な分子異常を標的とすることが、大腸発癌を予防する新たな戦略となる可能性を示唆するものである。