

医論第180号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Modifying effects of *Terminalia catappa* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats

(モモタマナのアゾキシメタン誘導 F344 ラット大腸発癌モデルにおける前癌病変に対する修飾効果)

氏名 ^木林 岡 孝 満 

論文要旨

【背景・目的】長寿県とされた沖縄には、日本本土とは異なる薬草が多く自生し、食生活において利用されてきた。それらには未知の薬効成分が含まれている可能性が期待できる。しかしながら、これらの薬草に関する化学的根拠に基づいた報告は少なく、がん化学予防の観点からの研究報告は殆どなされていない。モモタマナ *Terminalia catappa* (TC) は、解熱剤や肝炎などに対する民間薬として利用されてきた薬草であり、今回がん化学予防に関して検討を行った。

【方法】5週齢の雄F344ラットを第1群:AOM+基礎食(CE-2)、第2群:AOM+0.02%TC含有食、第3群:AOM+0.1%TC含有食、第4群:0.1%TC含有食、第5群:基礎食投与群の5群に分け、第1-3群は基礎食及びTC含有食の経口投与1週目と2週目の計2回、AOM(20mg/kg)の皮下注射を行い大腸癌の前癌病変である aberrant crypt foci (ACF) と β -catenin accumulated crypts (BCAC) を誘発した。第1-5群共に実験開始5週目に屠殺し大腸を摘出した。ホルマリン固

定後、methylene blue 染色にて ACF をカウントした。その後、大腸を長軸方向で 2 分割し、一方は粘膜面に水平な薄切標本を作製し β -catenin 免疫染色を行い 1cm^2 当たりの BCAC 数を求めた。もう一方はスィスロール標本を作製し proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 免疫染色を行い大腸粘膜における細胞増殖活性 PCNA labeling index (PLI) を求めた。

【結果】 0.02% 及び 0.1% TC 含有食投与群の ACF 数は、 110.1 ± 22.7 ($P < 0.05$)、 96.9 ± 22.2 ($P < 0.005$) でコントロール群の 139.5 ± 22.5 に比較して有意な減少を認めた。 1cm^2 当たりの BCAC 数は、コントロール群 2.62 ± 1.24 、0.02% 及び 0.1% TC 含有食投与群は、 1.40 ± 0.96 ($P < 0.05$)、 1.58 ± 0.40 ($P < 0.05$) とコントロール群に比較して有意に抑制を示した。近位側、中間部側及び全域の大腸粘膜における PLI は、0.02% 及び 0.1% TC 含有食投与によりコントロール群に比較して有意に抑制された。TC 含有食投与による体重、肝及び腎重量への影響は認められなかった。

【考察】 動物実験系ではあるが、本モデルがヒト大腸癌の分子異常に類似するモデルであ

ることから TC が大腸癌のがん化学予防効果を有する可能性が示唆された。AOM などの大腸癌特異的発癌剤は、齧歯類の大腸粘膜における細胞増殖能の活性化、陰窩構成細胞の増加、陰窩の丈の増大を誘発しその細胞増殖の活性化が ACF 形成や大腸発癌と密接に関与しているとされており、本実験での TC による大腸粘膜の細胞増殖活性能の抑制は ACF や BCAC の形成抑制の機序と考えられた。一方、フリーラジカルは発癌過程に密接に関連すると考えられ、実際に抗酸化作用を有する多くの植物が AOM 等の発癌剤による前癌病変や腫瘍発生を抑制することが報告されている。TC には、抗酸化作用を有するコリラジンが含まれていることが分かっており ACF と BCAC の形成抑制の主たる作用物質である可能性が考えられる。

【結語】 TC は、大腸癌に対するがん化学予防剤の新たな候補として考えられ、その作用機序として細胞増殖活性能の抑制が考えられた。

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	森岡孝満
論文審査委員	審査日	平成 19 年 5 月 7 日	
	主査教授	西巻正	
	副査教授	加藤誠也	
	副査教授	苅谷研一	
(論 文 題 目)			
<p>Modifying effects of Terminalia catappa on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats (モモタマナのアゾキシメタン誘導 F344 ラット大腸発癌モデルにおける前癌病変に対する修飾効果)</p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公平に検討し、以下のような審査結果を得た。</p>			
1. 研究の背景と目的			
<p>長寿県とされた沖縄には、日本本土とは異なる薬草が多く自生し、食生活において利用されてきた。それらには未知の薬効成分が含まれている可能性が期待できるが、これらの薬草に関する化学的根拠に基づいた報告は少なく、がん化学予防の観点からの研究報告は殆どなされていない。シクンシ科植物のモモタマナ <i>Terminalia catappa</i> (TC) は、解熱剤や肝炎などに対する民間薬として利用されてきた薬草ある。本研究では TC のがん化学予防効果を検討し、その作用機序の解明を目的とした。</p>			
2. 研究内容			
<p>TC の熱水抽出物を azoxymethane (AOM) 誘導ラット大腸発癌モデルに経口投与することにより大腸癌の前癌病変と提唱されている aberrant crypt foci (ACF) と β-catenin accumulated crypts (BCAC) の 2 つの病変に対する抑制効果を検討した。また、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 免疫染色を行い、TC の大腸粘膜における細胞増殖活性 PCNA labeling index (PLI)</p>			

に対する影響を検討した。その結果、0.02%及び0.1% TC含有食投与群のラット一匹当たりのACF数は、 110.1 ± 22.7 ($P < 0.05$)、 96.9 ± 22.2 ($P < 0.005$)でコントロール群の 139.5 ± 22.5 に比較して有意な減少を認めた。1cm²当たりのBCAC数は、コントロール群 2.62 ± 1.24 、0.02%及び0.1% TC含有食投与群は、 1.40 ± 0.96 ($P < 0.05$)、 1.58 ± 0.40 ($P < 0.05$)とコントロール群に比較して有意に抑制を示した。近位側、中間部側及び全域の大腸粘膜におけるPLIは、0.02%及び0.1% TC含有食投与によりコントロール群に比較して有意に抑制された。TC含有食投与による体重、肝及び腎重量への影響は認められなかった。以上より、TCは、大腸癌に対するがん化学予防剤の新たな候補として考えられ、その作用機序として細胞増殖活性の抑制が示唆された。

3. 研究結果の意義と学術水準

TCによる大腸癌の前癌病変に対する抑制効果を検討した研究は過去に無く、その作用を有する化合物の同定には到っていないものの、食生活におけるがん予防の観点に立てば、大腸癌予防物質候補としての新たな知見を示した。また、その抑制メカニズムの一端として細胞増殖能の抑制の関与を明らかにしたことは国際的にも評価されるものであると判断した。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。