

令和元年6月2日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15602

研究課題名(和文)大腸発癌モデルでのアスピリンとメトホルミン併用によるアドオン効果の検討

研究課題名(英文) Examination of synergy effect by aspirin and metformin combination in colon carcinogenesis model

研究代表者

有本 純 (Arimoto, Jun)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：80784842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌は罹患率・死亡率ともに増加傾向であり、早急な対策が必要である。大腸癌に対する対策として化学予防が注目されており、今回我々はアスピリンとメトホルミン併用により単剤投与と比較して更に高い予防効果を発揮できるかを検証した。大腸癌モデルマウスを用いてコントロール群、アスピリン投与群、メトホルミン投与群、2剤併用群で4群比較を行った。各群に対して発癌物質であるアゾキシメタンを投与し、マウスにおいて前癌病変とされているACF(Aberrant Crypt Foci)数を比較した。2剤併用群においてはコントロール群、単剤使用群と比較してACF数は少ないという結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌は罹患率・死亡率ともに増加傾向であり、早急な対策が必要である。大腸癌に対する対策として化学予防が注目されており、アスピリンは実用性があると判断されている。近年、糖尿病治療薬であるメトホルミンにより大腸ポリープの抑制効果があることを我々のグループから報告したが、アスピリンとメトホルミンの併用により高い予防効果をもたらせるかどうかを検証することを本研究の目的とした。他臓器癌において2剤併用によるシナジー効果が報告されているが、大腸癌においては不明であった。2剤併用により高い予防効果を発揮できることでアスピリン増量による副作用の心配なく大腸癌を予防する事が可能となるため意義が大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The incidence of colorectal cancer (CRC) continues to increase in morbidity and mortality worldwide, and the importance of urgent measures is growing. Chemoprevention has attracted attention as a measure against colorectal cancer, and we examined whether the combination of aspirin and metformin enhance the preventive effect than single agent administration in this study. We performed a four-group comparison (control group, aspirin group, metformin group, combination group) using colon carcinogenesis model mice. We administered the carcinogen (Azoxy methane) to mice of each group, and we compared the number of ACFs (Aberrant Crypt Foci) considered to be precancerous lesion in mice. The result showed that the number of ACFs in the combination group was smaller than that in the control group, aspirin group, and metformin group.

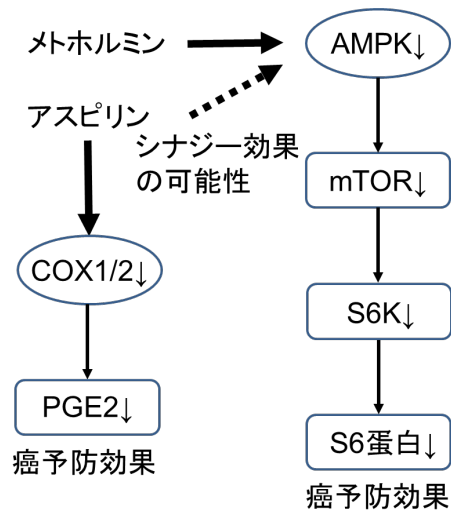
研究分野：大腸癌

キーワード：大腸癌 化学予防 アスピリン メトホルミン

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は罹患率・死亡率ともに世界的に増加傾向であり、早急な対策が必要である。大腸癌に対する対策として化学予防(chemoprevention)が注目されており、研究開始時点でアスピリンは実用性があると判断されていた。近年、糖尿病治療薬であるメトホルミンにより大腸ポリープの抑制効果があることを我々のグループから報告しており、アスピリンとメトホルミンのコンビネーションにより更に高い予防効果をもたらせるかどうかを検証することを目的として本研究を計画した。乳癌や膵癌などの他臓器癌においてはアスピリンとメトホルミンを併用することでより高い癌予防効果があると研究開始時点でも報告されていた。しかし、大腸癌においてはアスピリンとメトホルミンの併用により更に高い癌予防効果を発揮できるかは不明であった。

これまでの報告では、アスピリンは COX1/2 阻害によるアラキドン酸・PGE2 低下により癌予防効果を有すると考えられてきた。メトホルミンは AMPK 活性化による mTOR pathway の抑制により癌予防効果を有すると考えられており、アスピリンによる癌予防のメカニズムとメトホルミンによる癌予防のメカニズムは基本的には異なると考えられる。そのため、メカニズムの異なる 2 剤を併用する事でより高い大腸癌予防効果を発揮できる可能性があると予想される。加えて、近年アスピリンもメトホルミンと同様に mTOR pathway の抑制効果を有するという可能性が示唆されており(下図)、アスピリンとメトホルミンのコンビネーションによる大腸癌予防効果は単なる足し算ではなく相乗効果(シナジー効果)を有する掛け算となる可能性を秘めていると予想して研究を開始した。



2. 研究の目的

大腸癌は罹患率・死亡率ともに世界的に増加傾向であり、早急な対策が必要である。大腸癌に対する対策として化学予防(chemoprevention)が注目されており、乳癌や膵癌などの他臓器癌においてはアスピリンとメトホルミンを併用することでより高い癌予防効果があると報告されていた。しかし、大腸癌においてはアスピリンとメトホルミンのコンビネーションにより更に高い癌予防効果を発揮できるかは解明されておらずその効果は不明であった。大腸癌においても他臓器癌と同様にアスピリンとメトホルミンのコンビネーションにより高い予防効果を発揮することが出来れば、アスピリン増量による副作用という心配なく大腸癌を予防する事が可能となる可能性があり、臨床的に非常に意義が高いと考えた。アスピリンとメトホルミンのコンビネーションによる大腸癌予防効果について検証することが本研究の目的である。大腸癌に対する化学予防のプロトコル確立を目指したい。

3. 研究の方法

B6J 野生型マウスのオスを用いた。全てのマウスは 5 匹ずつ(N=5 ずつ)のゲージを用いて飼育した。これまで in vivo の大腸発癌実験は APC 遺伝子に異常がある APCMin/+マウスや培養大腸癌細胞をマウスに移植した xenograft モデルが用いられてきたが、我々は sporadic に大腸癌を形成する azoxymethane (化学発癌物質) 誘発性大腸発癌モデルに注目し使用してきた。このモデルは正常 前癌病変(ACF) 腺腫 癌へと進行していくため臨床に即した発癌モデルである。今回のこの大腸癌モデルマウスを使用してコントロール群、アスピリン単独投与群、メトホルミン単独投与群、2 剤併用群(アスピリンとメトホルミン併用群)で 4 群比較を行った。固形の

餌では薬剤を均一に摂取させることが難しいため粉餌を用いた。コントロール群に用いる粉餌をベースとして全群へ使用し、粉末状の薬剤を粉餌に混注して攪拌機を用いて均一化した。それぞれを経口摂取させてマウスに投与した。4 群に対して同様のプロトコールで発癌物質であるアゾキシメタンを腹腔内投与することで大腸腫瘍発生を誘導し、コントロール群・アスピリン単独投与群・メトホルミン単独投与群・2 剤併用群において腫瘍の発生・増殖を検討して 2 剤併用による予防効果及びシナジー効果(アドオン効果、相加相乗効果の事)について解明することを目的とした。6 週齢のマウスで実験を開始し、アゾキシメタンを 1 週間に 1 回の頻度で 3 回腹腔内投与を行った。7 週間後(13 週齢)で sacrifice し、大腸を取り出してマウスにおいて前癌病変とされている ACF(Aberrant Crypt Foci)数をカウントした。なお、解剖を行う際には苦痛軽減のため解剖前にソムノペンチル 1.4mg/g を腹腔内投与し、鎮静・鎮痛をしっかりと行った上で苦痛がない状況で施行した。

4 . 研究成果

コントロール群、アスピリン単独投与群、メトホルミン単独投与群、2 剤併用群(アスピリンとメトホルミン併用群)に対して発癌物質であるアゾキシメタンを上記の通り投与し、マウスにおいて前癌病変とされている ACF(Aberrant Crypt Foci)数を比較した。コントロール群と比較してアスピリン単独投与群では ACF が少なかった。同様に、コントロール群と比較してメトホルミン単独投与群でも ACF 数が少なかった。2 剤併用群においてはコントロール群、アスピリン単独投与群、メトホルミン単独投与群と比較して ACF 数は少ないという結果であった。アスピリンとメトホルミンの 2 剤併用群ではアスピリン単独投与群、メトホルミン単独投与群と比較しても ACF 数は少ないという結果であり、アスピリンとメトホルミンのコンビネーションにより更に高い大腸癌の予防効果を発揮できる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
研究協力者氏名：日暮 琢磨
ローマ字氏名：Higurashi Takuma

研究協力者氏名：加藤 真吾
ローマ字氏名：Kato Shingo

研究協力者氏名：中島 淳
ローマ字氏名：Nakajima Atsushi

研究協力者氏名：小宮 靖彦
ローマ字氏名：Komiya Yasuhiko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。