

## 自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号 : 37116

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008~2012

課題番号 : 20590620

研究課題名 (和文) *Aldh2* 欠損マウスを用いたアルコールによる扁平上皮癌発生メカニズムの解明研究課題名 (英文) Squamous cell carcinoma in dorsal skin of *Aldh2* knockout mice after subcutaneous administration of acetaldehyde and ethanol.

研究代表者

尾崎 真一 (OZAKI SHINICHI)

産業医科大学・医学部・非常勤助教

研究者番号 : 70412632

研究分野 : 労働衛生学、環境衛生学

科研費の分科・細目 : 社会医学・衛生学

キーワード : 環境中毒、*Aldh2* 欠損マウス、皮膚癌、扁平上皮癌

## 1. 研究計画の概要

慢性飲酒による障害は、厚生労働省から通知された「21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21)」においても「アルコール (飲酒)」はひとつの分野として挙げられており、アルコール性臓器障害を予防することは社会的・医学的に重要な課題となっている。

本研究では、*Aldh2* 欠損マウスにアセトアルデヒドを皮下投与することで、肉眼的観察可能な表皮に扁平上皮癌を発生させる研究を行った。この表皮に発生した扁平上皮癌を分子生物学的・病理学的に検討することで ALDH2 不活性型の人に高頻度に発症する口腔・咽頭癌や食道癌などの発癌メカニズムを考察し、この癌の治療や予防に応用することを考える。

## 2. 研究の進捗状況

①②の2つの群のマウスを作製した。約1年間(5日間連続投与後2日間の投与休止を繰り返す投与方法)の期間、①6匹の野生型マウスと5匹の*Aldh2*欠損マウスに100mg/kg体重(LD50の1/5量に相当)のアセトアルデヒドを皮下投与(アセトアルデヒド投与群)。②6匹の野生型マウスと5匹の*Aldh2*欠損マウスに1g/kg体重(アセトアルデヒド投与量の10倍で、ヒトでは日本酒600mL程度に相当)のエタノールを皮下投与(エタノール投与群)。

①②のマウスの体重の変動を検討した結果、①②ともに野生型マウスに比べ*Aldh2*欠損マウスで平均体重の減少傾向を認めた。マクロ写真像と投与部位における皮膚病変(潰

瘍、びらんや発疹など)の範囲を長軸×短軸で記録した結果、①の*Aldh2*欠損マウス1例(1/5)に投与3ヶ月後より表皮を進展する潰瘍を伴った腫瘍発症を認めた。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

2007年に提出した本研究の応募ファイルの研究計画に添って実験と結果が進展しているため。

## 4. 今後の研究の推進方策

今後、潰瘍を伴った腫瘍を生検し、腫瘍組織における病理学的変化を検討し、遺伝子変異の検出を試みる予定である。

## 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

① Oyama T, Nagayoshi H, Matsuda T, Oka M, Isse T, Yu HS, Pham TTP, Tanaka M, Kagawa N, Kaneko K, Kawamoto T:Effects of acetaldehyde inhalation in mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficient mice (*Aldh2*<sup>-/-</sup>).

Front Biosci (Elite Ed) 2:1344-1354, 2010 査読有

② Kaneko K, Kume-kawa Y, Makino R, Nozawa H, Hirayama Y, Kogo M, Konishi K, Katagiri A,

Kubota Y, Muramoto T, Kushima M, Ohmori T, **Oyama T**, Kagawa N, Ohtsu A, Imawari M: *EGFR* gene alterations as a prognostic biomarker in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Front Biosci* 15:65-72, 2010 査読有

③**Oyama T**, Kagawa N, Sugio K, Uramoto H, Hatano O, Harada N, Kanako K, **Kawamoto T**, Yasumoto K:  
Expression of aromatase CYP19 and its relationship with parameters in NSCLC. *Front Biosci* 14: 2285-2292, 2009 査読有

④Nose N, Sugio K, **Oyama T**, Nozoe N, Uramoto H, Iwata T, Onitsuka T, Yasumoto K:  
Association between estrogen receptor beta expression and epidermal growth factor receptor mutation in the postoperative prognosis of patients with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 27: 411-417, 2009 査読有

⑤**Oyama T**, Sugio K, **Isse T**, Matsumoto A, Nose N, Uramoto H, Nozoe T, Morita M, Kagawa N, Osaki T, Muto M, Yasumoto K, **Kawamoto T**:  
Expression of Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer. *Front Biosci* 13: 5787-5793, 2008 査読有

[学会発表] (計3件)

①**小山倫浩**, Pham Thi-Thu-Phoung, 余旭勝, 田中政幸、永吉晴奈、松田知成、**川本俊弘**:  
N<sup>2</sup>ethylidene-dG DNA adducts in organs of *Aldh2* knockout mice treated with acetaldehyde inhalation.  
第69回 日本癌学会学術総会 2010年9月23日 横浜

②**小山倫浩**, Pham Thi-Thu-Phoung, 余旭勝, 田中政幸、永吉晴奈、若松めぐみ、松田知成、**川本俊弘**:  
N<sup>2</sup>ethyl-2'-deoxyguanosine DNA adducts in liver and lung of *Aldh2* knockout mice treated with acetaldehyde inhalation.  
第68回 日本癌学会学術総会 2009年10月1日 横浜

③湯河良之、堀貴美子、江副康正、松田知成、**小山倫浩**、荒井さゆり、武藤学、千葉勉:  
ALDH2ノックアウトマウスを用いたアルコール腹腔内投与による臓器アセトアルデヒド分布とDNAアダクトの検討  
第67回 日本癌学会学術総会 2008年10月30日 名古屋

[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]