

平成 23 年 5 月 16 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590745

研究課題名 (和文) 大腸癌発生に対する各種脂質の影響及び修飾因子に関する検討

研究課題名 (英文) Differences of the effect of colonic carcinogenesis by various kinds of fatty acids

研究代表者

岩切 龍一 (Ryuichi Iwakiri)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：70232642

研究成果の概要 (和文)：消化管粘膜の形態維持に脂肪等の食事は重要な因子のひとつであり、その種類も大腸癌の発癌・進展において重要である。n-3系多価不飽和脂肪酸やオリーブ油に多く含まれる一価不飽和脂肪酸は前癌病変である ACF の発生をおさえ、また腫瘍、癌の発生率、個数、転移等も抑制した。n-6系多価不飽和脂肪酸を多く含むコーン油あるいは飽和脂肪酸の長期摂取は非腫瘍部大腸粘膜の酸化ストレスの増加による DNA 傷害により大腸癌の誘導に関与しており、また Wnt signaling pathway の亢進による非腫瘍部大腸粘膜の増殖能亢進により大腸癌の誘導・進展に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：We investigated whether various dietary fats affected the colon mucosal growth and tumorigenesis in azoxymethane-treated rats. Rats were supplemented with 10% corn, olive, beef, and fish oil for 44 weeks. Long-term dietary corn oil and beef tallow increased tumor incidence with increased BrdU incorporation. In contrast, both olive and fish oil inhibited them.

BrdU-incorporated cells were often observed at tops of crypts in rats fed with beef tallow. Long-term high intake of corn oil and beef tallow enhanced cell proliferation and modulated distribution of proliferating cells, which might contribute to promoting effect in colon tumorigenesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,400,000	420,000	1,820,000
21年度	1,100,000	330,000	1,430,000
22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：大腸癌、脂肪摂取、脂肪酸、

## 1. 研究開始当初の背景

大腸癌の発生要因において環境因子のなかの食生活は重要である。食生活の欧米化による脂肪摂取量の増加と大腸癌死亡率の時間的推移との相関が指摘され、様々な疫学的研究において脂肪摂取と発癌との関連が示唆されている。脂肪酸組成の異なる脂肪の長期大量摂取において、非腫瘍部粘膜の増殖やアポトーシスを含めた陰窩・絨毛軸における粘膜の恒常性に関与する因子についての検討はなされていない。

## 2. 研究の目的

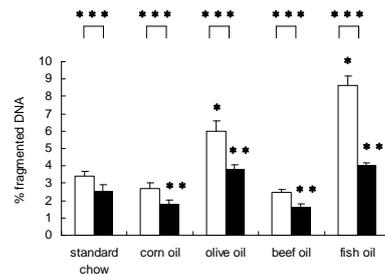
今回の研究の目的は、日常生活の中で身近な食生活の変化による疾患の一次予防を視野においた上で、摂取脂肪による癌発生母地としての非腫瘍部大腸粘膜に与える影響を検討することであり、現在までとは異なる新しい視点での大腸発癌の機序、関連する因子、さらには発癌予防に関する新たな知見が得られると考える。

## 3. 研究の方法

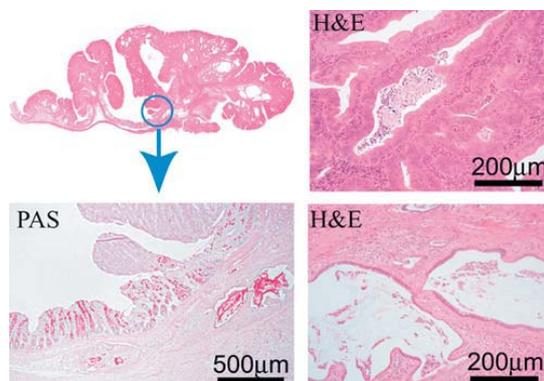
- (1) アズキシメタン誘発ラット大腸発癌モデルを用いて各種脂肪酸を種々の割合で添加した食事を長期間摂取させる。
- (2) 陰窩・絨毛軸の恒常性の変化に関連する因子の分子生物学的な検討、組織学的（形態学的、関連分子の局在）検討をより詳細におこなう。

## 4. 研究成果

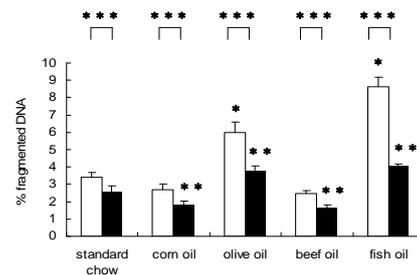
- (1) 下図に示すように牛脂とコーン油の長期摂取でアズキシメタン誘発ラット大腸発癌モデルでの発癌率は BrdU 取り込みと共に増加したが、魚油とオリーブ油では BrdU 取り込みと発癌率が抑制された。



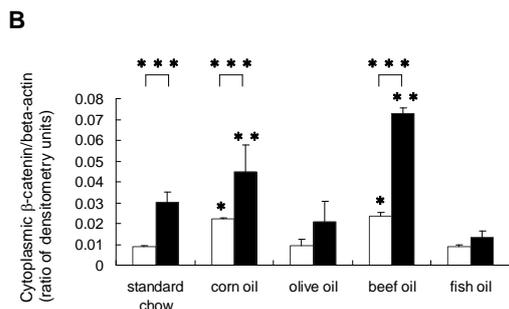
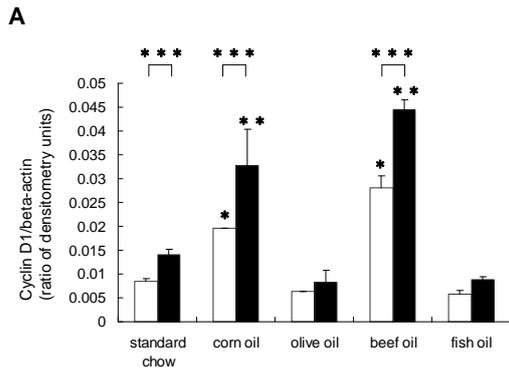
- (2) ラット大腸粘膜に発生した大腸癌の組織を以下に示した。



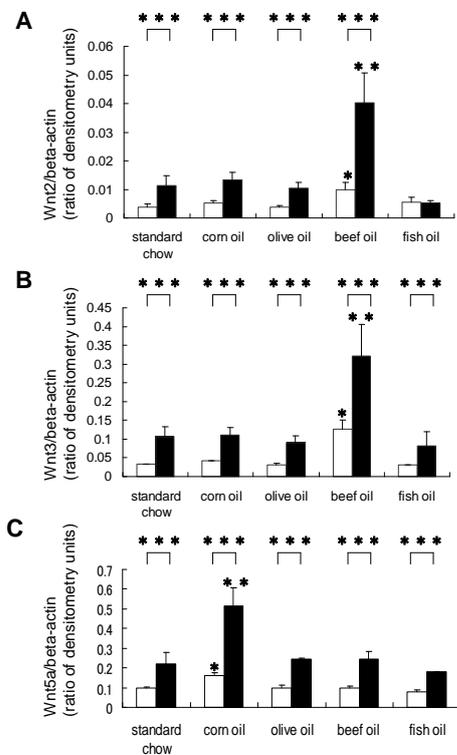
- (3) 下図に示すように魚油とオリーブ油の長期摂取でラット大腸粘膜のアポトーシスが増大し、牛脂とコーン油ではアポトーシスは低下した。



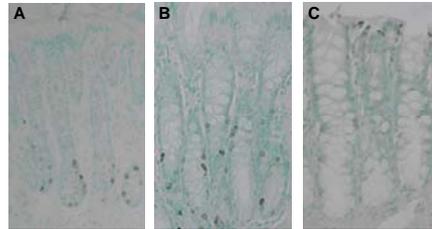
- (4) 下図のように牛脂で cyclin D1 (図 A) と  $\beta$  carenin (図 B) の発現が増強した。



(5) 牛脂の長期摂取で Wnt2 (図 A)と Wnt3 (図 B)の発現が増加し、コーン油の摂取では Wnt5a(図 C) の発現が増強した。



(6) 下図に示すように BrdU を取り込んだ細胞は牛脂摂取群では陰窩上部に移動していた (図 C が牛脂群)。



### 5. 主な発表論文等

(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 10 件)

1. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, Shirahama N, Sakata Y, Miyahara K, Eguchi Y, Shimoda R, Ogata S, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: Evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 26:1047-52, 2011 (査読有)
2. Miao L, Shiraishi R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Sakata Y, Takashima T, Iwakiri R, Fujimoto K, Shi R, Li X. Chemopreventive effect of mofezolac on beef tallow diet/azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Hepatogastroenterology*.58:81-8, 2011. (査読有)
3. Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, Ishibashi E, Kitajima Y, Isoda H, Horie H, Tashiro T, Iwamoto E, Takahashi H, Kwashiorkor T, Soejima S, Kawaguchi Y, Oda Y, Emura S, Iwakiri R, Ozaki I, Euchar T, Ono N, Anza K, Fujimoto K, Koizumi S. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of

- nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 46 (Suppl. 1):70-78, 2011. (査読有)
4. Shiraishi R, Iwakiri R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Takashima T, Sakata Y, Tsunada S, Nakashima Y, Yanagita T, Fujimoto K. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. J. Gastroenterol. 45: 625-635, 2010. (査読有)
  5. Kitajima Y, Eguchi Y, Ishibashi E, Nakashita S, Aoki S, Toda S, Mizuta T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Arai K, Iwakiri R, Fujimoto K. Age-related fat deposition in multifidus muscle could be a marker for nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 45:218-224, 2010. (査読有)
  6. Wu B, Zeng L, Lin Y, Wen Z, Chen G, Iwakiri R, Fujimoto K. Down regulation of cyclooxygenase-1 is involved in gastric mucosal apoptosis via death signaling in portal hypertensive rats. Cell Res. 19: 1269-1278, 2009. (査読有)
  7. Shiraishi R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Miao L, Sakata Y, Tsunada S, Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K. Long-term ingestion of reduced glutathione suppressed an accelerating effect of beef tallow diet on colon carcinogenesis in rats. J Gastroenterol. 44: 1026-1035, 2009 (査読有)
  8. Anzai K, Fukagawa K, Iwakiri R, Fujimoto K, Akashi K, Tso P. Increased lipid absorption and transport in the small intestine of Zucker obese rats. J Clin Biochem Nutr 45: 82-85, 2009 (査読有)
  9. Park JM, Kakimoto T, Kuroki T, Shiraishi R, Fujise T, Iwakiri R, Fujimoto K. Suppression of intestinal mucosal apoptosis by ghrelin in fasted rats. Exp Biol Med 233: 48-56, 2008 (査読有)
  10. Kakimoto T, Fujise T, Shiraishi R, Kuroki T, Park JM, Ootani A, Sakata Y, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Indigestible material attenuated changes in apoptosis in the fasted rat jejunal mucosa. Exp Biol Med 233: 310-316, 2008 (査読有)
- [学会発表] (計 5 件)
1. 富永直之、白石良介、岩切龍一、藤本一眞. 生活習慣病と消化管疾患：生活習慣病と大腸発癌について、ラット発癌モデルでの検討. 第 6 回日本消化管学会総会学術集会. 2010.2.19-20 (福岡) 抄録集 250 (トピックフォーラム)
  2. 白石良介、藤瀬剛弘、綱田誠司、野田隆博、岩切龍一、藤本一眞. 牛脂長期摂取ラットにおける大腸発癌抑制効果の検討. 第 95 回日本消化器病学会総会. 2009. 5. 7-9 (札幌) 日消誌 106:A310
  3. 白石良介、藤瀬剛弘、柿本隆志、綱田誠司、岩切龍一、藤本一眞. 高脂肪摂取ラットにおける抗酸化物質の大腸発癌に及ぼす影響. 5 回日本消化管学会総会学術集会. 2009. 2. 12-13 (東京) 抄録集 264
  4. Shiraishi R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Amemori S, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Glutathione, antioxidant, affects colon carcinogenesis induced by long term feeding of beef tallow diet in rats pretreated with azoxymethane. 16th UEGW. 2008.10.18-22. (Vienna) Gut 57 (Suppl.II): A457
  5. Shiraishi R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Amemori S, Tsunada S, Iwakiri R, Yanagita T, Fujimoto K. Enhanced colon carcinogenesis with high beef tallow diet in

rats was attenuated by conjugated linoleic acid. 16th UEGW. 2008.10.18-22. (Vienna)  
Gut 57 (Suppl.II): A457

〔図書〕（計 1 件）

1. Fujise T, Iwakiri R, Shiraishi R, Wu B, Fujimoto K: Azoxymethane-induced colon carcinogenesis through Wnt/beta-catenin signaling and the effects of the olive oil. In: Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention, edited by Preedy VR and Watson RR. 997-1004, Academic Press. Oxford 2010

〔産業財産権〕

○出願状況（なし）

○取得状況（なし）

〔その他〕

特記事項なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

岩切 龍一 (Iwakiri Ryuichi)  
佐賀大学・医学部・准教授  
研究者番号：70232642

##### (2) 研究分担者

戸田 修二 (Toda, Shuji)  
佐賀大学・医学部・教授  
研究者番号：80188755

綱田 誠司 (Tsunada, Seiji)  
佐賀大学・医学部・助教  
研究者番号：70264158