

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09307

研究課題名(和文) オリーブ油の長期経口摂取は大腸癌促進を抑制するか？動物モデルと培養細胞での実証

研究課題名(英文) Can long-term oral intake of olive oil inhibit promotion of colon cancer? : in vivo and in vitro trials

研究代表者

藤本 一真 (Fujimoto, Kazuma)

佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50181392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：大腸発癌に関して大腸や小腸のアポトーシスと細胞増殖の制御関与で検討し、n-6系多価不飽和脂肪酸を含むコーン油や飽和脂肪酸を含む牛脂の長期経口摂取で大腸発癌が促進され、n-3系多価不飽和脂肪酸を多く含む魚油で大腸発癌促進が抑制されることを解明した。オリーブ油の大腸癌に及ぼす影響を検討し、動物実験モデルと培養細胞において、大腸粘膜への直接作用、小腸粘膜との相互作用を検討した結果、オリーブ油が魚油と同様に大腸癌に抑制的に作用すること、その発現機序の一端が判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食事に含まれる脂質による侵襲は大腸癌の病因を考えるうえ重要であり、多くの疫学的研究が施行されてきた。今回の動物実験モデルや培養細胞を用いた実験で、脂質の長期摂取と長期摂取する脂肪の脂肪酸構成が、大腸に対する直接作用と小腸での解毒代謝を介して大腸発癌に重要な役割を果たすことを明らかにした。他の脂肪摂取とことなり、魚油とオリーブ油の長期摂取は大腸発癌に抑制的に働き、その作用機序として粘膜増殖とアポトーシスのバランスが重要であることが判明した。これらの結果は従来示されてきた疫学的研究結果と一致するものであった。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to examine the effect of the long time dietary intake of fat on colon carcinogenesis using the experimental rat models and the cultured cells. The corn oil included n-6 polyunsaturated fatty acids and the beef tallow included saturated fatty acids enhanced the carcinogenesis, whereas the fish oil included n-3 unsaturated fatty acids and the olive oil reduced the carcinogenesis. The variation in the carcinogenesis was due to the balance between the cell proliferation and apoptosis both in the colon mucosa and the intestinal mucosa.

研究分野：消化器内科・一般内科、脳腸相関、機能性消化管疾患、消化管腫瘍、消化吸収

キーワード：大腸発がん 発がんモデル動物 アポトーシス 大腸粘膜 小腸粘膜 培養細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 脂質の摂取と大腸発癌の関係を捉えた研究は、ほとんどが疫学的な調査や分子生物学的に発癌遺伝子との関連を検討したものである。動物実験モデルを用いて、脂質長期摂取による細胞増殖系やアポトーシス系への関与とその制御機序を解明することで、今後の発癌予防に貢献できる知見が得られると推察される。
- (2) 食事に含まれる脂質による侵襲は大腸癌をはじめ各種疾患の病因を考えるうえで重要な問題である。

2. 研究の目的

今回は n-9 多価不飽和脂肪酸を多く含むオリーブ油と n-3 多価不飽和脂肪酸を多く含む魚油の長期投与が大腸癌の動物実験モデルと培養細胞に及ぼす影響を検討し、1) 発癌促進を抑制するかどうか、2) 動物実験モデルと幹細胞培養系を用いた作用機序、等を解明し、疫学的に検討されてきたオリーブ油や魚油の抗腫瘍効果を実験的に証明した。

3. 研究の方法

(1) オリーブ油と魚油の長期投与がラットの発癌モデルに及ぼす影響

雄性 SD ラット (7,8 週齢) にアゾキシメタン (azoxymethane:AOM) 15mg/kg を投与し、AOM 投与時より実験食の摂取を開始した。通常飼育に用いられる餌 (KBT オリエンタル社) 投与群と 10% オリーブ油投与群魚油投与群に割り付けた。AOM 投与後 12 週後に大腸癌前癌病変の aberrant crypt foci (ACF) の形成と foci を形成する crypt 数を評価し、投与後 4 4 週に腫瘍発生率、腫瘍発生数を評価した。増殖能を BrdU 取り込み率で、アポトーシスを断片化 DNA 率で評価した。細胞増殖や Wnt シグナル伝達経路に関与する cyclin D1、細胞質内 catenin、Wnt ligand、iNOS の発現を Western blot で評価した。大腸粘膜の脂質過酸化度と血清と大腸粘膜の酸化ストレスを評価し、酸化ストレスに伴う DNA 傷害を大腸粘膜組織で検討した。

2) オリーブ油と魚油の長期摂取が大腸粘膜陰窩・絨毛軸の恒常性に与える影響の検討

当研究室では飽和脂肪酸を大量に長期摂取すると、増殖細胞の数や分布範囲が変化し DNA 傷害など細胞の腫瘍化が促進される可能性の高い陰窩上部の DNA 合成期にある細胞に作用し、top-down morphogenesis で提唱されたように陰窩上部の管腔側に腫瘍細胞が発生して陰窩底部に向けて進展する可能性を示してきた。今回はオリーブ油と魚油が、腸粘膜の上皮の形態・増殖・分化・アポトーシスに与える影響を飽和脂肪酸の長期摂取と比較検討した。実験食摂取開始 48 週と 96 週で、大腸粘膜の増殖能を BrdU 取り込み細胞数と局在で、アポトーシスを断片化 DNA 率で検討した。-catenin の細胞内発現、BMP signaling に関与する TGF 受容体の発現、sonic Hedgehog の発現、上皮細胞裏打ち蛋白 epln の発現と局在に関して検討を加えた。

4. 研究成果

- (1) 大腸発癌に関して、摂取する脂肪の総量に加えて摂取脂質の構成が重要であり、大腸や小腸のアポトーシスと細胞増殖の制御が関与していることが判明した。n-6 系多価不飽和脂肪酸を多く含むコーン油や飽和脂肪酸を多く含む牛脂を長期に経口摂取すると大腸発癌が促進され、n-3 系多価不飽和脂肪酸を多く含む魚油では大腸発癌促進が抑制され、大腸粘膜細胞の増殖系とアポトーシス系に対する作用差異が関与していた。
- (2) 大腸発癌への脂質の作用は、大腸に対する直接作用に加えて、脂質吸収の場である小腸での解毒代謝が重要な役割を果たすことが判明した。過酸化脂質の継続摂取が小腸を介して大腸粘膜の粘膜増殖能を上昇させること、脂肪摂取による大腸発癌には粘膜の過酸化によ

り生じた粘膜増殖とアポトーシスの不均衡が誘因となることが判明した。

- (3) オリーブ油と魚油の大腸癌に及ぼす影響を検討し、動物実験モデルと培養細胞において、大腸粘膜に対する直接作用、小腸粘膜との相互作用を検討した結果、他の資質摂取とは異なりオリーブ油と魚油が大腸癌に抑制的に作用することが判明し、疫学的研究で示された結果を支持するものであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Mishima H, Hayashida C, Maeda T, Koga Y, Yatsuki H, Joh K, Noshiro H, Iwakiri R, Kawaguchi A, Yoshiura KI, Fujimoto K, Soejima H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13148-018-0578-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsuruta S, Tominaga N, Ogata S, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Eguchi Y, Anzai K, Hara M, Fujimoto K	4. 巻 100
2. 論文標題 Risk factors for delayed hemorrhage after colonic endoscopic mucosal resection in patients who did not receive antithrombotic therapy: retrospective analysis of 3844 polyps of 1660 patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 86-92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000494455	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akutagawa T, Aoki S, Yamamoto H, Rikitake M, Iwakiri R, Fujimoto K, Toda S	4. 巻 21
2. 論文標題 Cancer-adipose tissue interaction and fluid flow synergistically modulate cell kinetics, HER2 expression, and trastuzumab efficacy in gastric cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 946 - 955
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-018-0829-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akutagawa T, Aoki S, Sakata Y, Fujimoto K, Toda S
2. 発表標題 Fluid flow stress modulates gastric carcinoma cell kinetics in cancer-adipose tissue interactions
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (AGA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本一眞
2. 発表標題 生活習慣病としての胃食道逆流症：肥満症治療との比較
3. 学会等名 第55回日本臨床生理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本一眞
2. 発表標題 研究におけるデータ管理
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋高秀憲、東元 健、宮原貢一、野田隆博、能城浩和、吉浦孝一郎、藤本一眞、副島英伸
2. 発表標題 大腸癌におけるインプリントDMRの包括的メチル化解析
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	坂田 資尚 (Sakata Yasuhisa) (50404158)	佐賀大学・医学部・助教 (17201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	岩切 龍一 (Iwakiri Ryuichi) (70232642)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	削除：2018年3月12日
研究 分 担 者	鶴岡 ななえ (Tsuruoka nanae) (90535759)	佐賀大学・医学部・助教 (17201)	追加：2018年3月12日