

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：16301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22790619
 研究課題名（和文） 発癌リスクに及ぼす食事誘導性糖代謝異常の影響

研究課題名（英文） Effects of a high-fat or a high-sucrose diet on ultraviolet B irradiation-induced carcinogenesis and tumor growth in hairless mice.

研究代表者
 住吉 真帆 (SUMIYOSHI MAHO)
 愛媛大学・医学部・研究員
 研究者番号：60444767

研究成果の概要(和文)： 食事誘導性の糖代謝異常の発癌への影響を検討するために、対照食、高シヨ糖食および高脂肪食を摂取させたマウスへ低容量紫外線B波（UVB）を長期照射する発癌実験を行った。その結果、高脂肪食負荷マウスでは他の食事群と比較して発癌および癌増殖が進行した。

研究成果の概要（英文）： In this study, I examined the effects of a high-fat diet or a high-sucrose diet on ultraviolet (UV) B irradiation-induced carcinogenesis and tumor growth in melanin-possessing hairless mice. UVB irradiation-induced carcinogenesis and tumor growth in high-fat diet-fed mice were accelerated compared to those in control diet- or high-sucrose diet-fed mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：発癌・紫外線B波・肥満

1. 研究開始当初の背景

(1) 生活習慣病 および 癌 は、死亡原因の上位を占める疾病であり、様々な角度から研究が進められている課題である。これらの疾病には遺伝性素因および環境因子が関与しており、食事中の栄養素である脂質およびシヨ糖の過剰摂取などの食習慣もメタボリックシンドロームを引き起こす環境因子のひとつである。

(2) メタボリックシンドロームのうち 肥満は、乳癌、子宮内膜癌、腎臓癌、すい臓

癌、大腸癌、肝臓癌などの癌リスクを増すことが示唆されているが、肥満そのものが癌の原因であるか否かは不明である。

(3) 我々は食事負荷マウスにおける糖代謝異常、またそれらマウスでの移植癌の増殖および転移について検討してきた。高脂肪食負荷マウスでは、肥満・脂肪肝・耐糖能異常（糖クリアランスの遅延）が引き起こされ、高シヨ糖食負荷マウスでは肥満を伴わない耐糖能異常（経口糖負荷後の最高血糖値の上昇）が観察された(Sumiyoshi,

Sakanaka & Kimura, *J Nutr* 136: 582-587, 2006)。

- (4) 高脂肪食、高シヨ糖食によって誘導された耐糖能異常マウスへ癌細胞(ルイス肺癌)を皮下移植したところ、高脂肪食負荷による肥満マウスおよび、肥満を伴わない高シヨ糖食負荷マウスにおいて癌増殖および転移の増加が見られた(Kimura & Sumiyoshi, *Nutr Cancer*. 59:207-216, 2007)。
- (5) また、我々はヘアレスマウスへ低用量UVBを長期照射する発癌モデルを用いて、それを予防する天然由来化合物のスクリーニングをおこなってきた(Kimura & Sumiyoshi *J Nutr*. 139:2079-2086, 2009)。

2. 研究の目的

UVB照射発癌モデルマウスを用いて、食事誘導性の糖代謝異常の発癌への影響について検討することを、本研究の目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 実験にはヘアレスマウスHR-1と肥満になりやすいC57BLを掛けあわせた、メラニン含有ヘアレスマウスHRM-1(星野試験動物)を用いた。
- (2) 1週間の予備飼育後に、コントロール食(AIN-93)、高シヨ糖食および高脂肪食を自由摂取させ、週1回、体重を測定した。耐糖能確認のため、耐糖能試験(経口ブドウ糖負荷試験)を実施した。
- (3) 食事負荷6週間目から、図1に示したスケジュールでUVBを隔日(週3回)照射した。週1回体重、皮膚変化を確認するために皮膚の厚さ(皮膚肥厚)、皮膚の伸び(弾力性)を測定し、乳頭腫(papilloma)出現後(UVB照射18週目以降)には、その数と大きさを測定した。

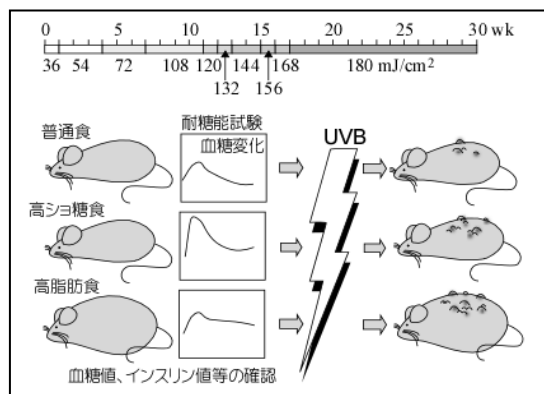


図1 UVB照射スケジュール

- (4) UVB照射期間終了後、絶食の後に麻酔下で下大静脈からヘパリン採血し、血漿を分離して、分析まで凍結保存した。また、脂肪組織、肝臓、膵臓を採取、重量測定後、

それぞれ分析まで適宜保存した。

- (5) 皮膚病理切片を作製して、HE染色、アザン染色を行い、表皮層および真皮層の厚さを測定した。
- (6) 皮膚組織中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)量、マトリックスメタロプロテアーゼ9(MMP-9)の発現量を測定した。

4. 研究成果

(1) 結果

① マウスの体重変化および耐糖能

HRM-1マウスへ、コントロール食(AIN-93M)、高シヨ糖食および高脂肪食を自由摂取させた。マウスの体重は高脂肪食群において、食事負荷3週目には他の食事群と比較して有意に増加した(図2)。

食事負荷5週目に行った経口糖負荷試験では、高シヨ糖食群の糖負荷後10分、20分の血糖値および、高脂肪食群の糖負荷後20分、30分、60分および120分の血糖値は、コントロール食群と比較して有意に上昇しており(図3)、食事負荷による耐糖能異常が観察された。

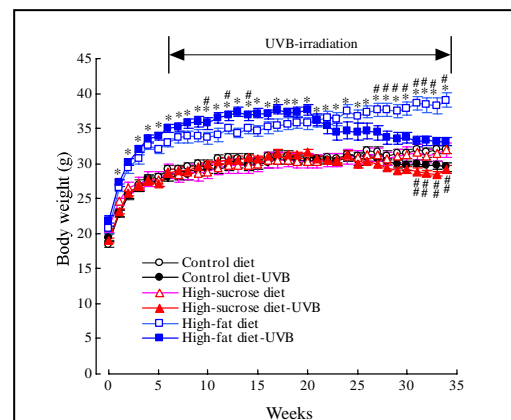


図2 マウスの体重変化

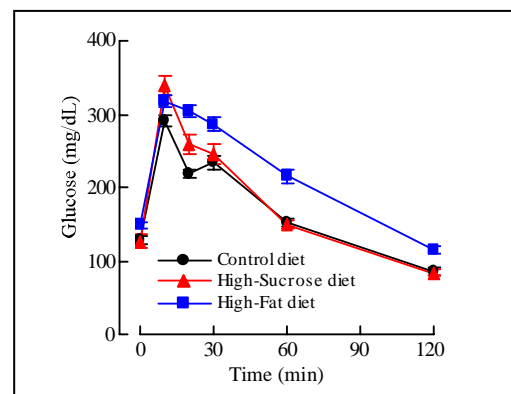


図3 糖負荷後の血糖値変化(経口糖負荷試験・食事負荷5週目)

② 皮膚の肥厚および伸びの低下

UVB照射によって皮膚の肥厚および皮

膚の伸びの低下が観察された。この変化に対する食事の影響は見られなかった(図4)。

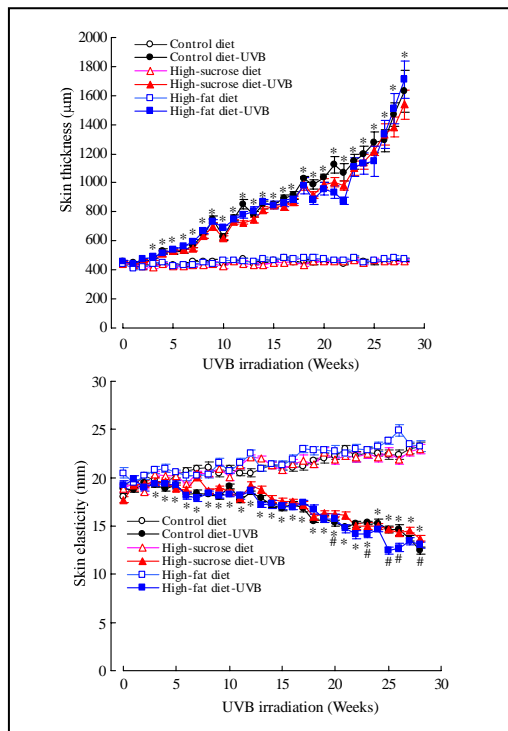


図4 UVB照射による皮膚の厚さと伸びの変化

③ 発癌および癌増殖

UVB照射18週目から観察されたpapillomaの数および、その径から概算した腫瘍容積はUVB照射高脂肪食群においてUVB照射コントロール食群と比較して有意に増加していた(図5, 6)。

また、papilloma増加に伴って、すべてのUVB照射群でエネルギー摂取量の増加および体重低下が見られた(図2)。

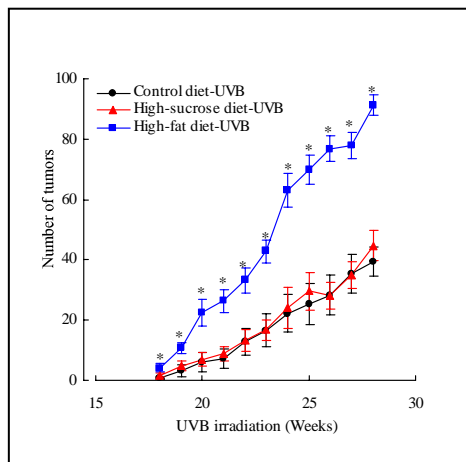


図5 UVB照射に誘導された腫瘍数の変化

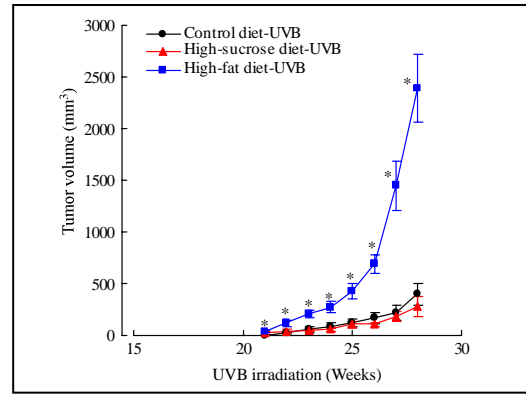


図6 UVB照射に誘導された腫瘍容積の変化

④ 臓器重量・血中脂質およびサイトカイン濃度

副睾丸脂肪組織重量は、高脂肪食負荷による体重増加に伴って、UVBを照射しない高脂肪食群で増加していた。UVB照射群では、UVB照射約10週目から、それぞれの食事群でUVBを照射しない群と比較してエネルギー摂取量が増加したが、それによる体重増加は見られなかった。UVB照射20週前後にはそれぞれの食事群でUVB照射群の体重がUVBを照射しない群と比較して有意に低下し(図2)、脂肪組織重量は著しく低下していた。

血中トリグリセライド(TG)濃度は食事およびUVB照射の影響を受けなかった。血中総コレステロール(TC)および遊離脂肪酸濃度はすべての食事群においてUVB照射によって有意に低下していた。高脂肪食群ではUVB照射、非照射にかかわらず、コントロール食群と比較して血中TC濃度が有意に上昇、血中遊離脂肪酸濃度が有意に低下していた。UVB照射高ショ糖食群の血中遊離脂肪酸濃度はUVB照射コントロール食群と比較して低下していた。

また脾臓重量はUVB照射によって著しく肥大しており、特に高脂肪食群ではUVB照射によって約5倍重量に増加していた。これに伴って脾臓リンパ球数もUVB照射高脂肪食群では著しく上昇していた。

マウスの体重増加に伴って高脂肪食群では血中レプチン濃度が他の2群と比較して有意に上昇していた。またすべての食事群において、長期UVB照射による体重低下に伴って血中レプチン濃度は低下していた。

一方体重増加に伴って低下すると言われている血中アディポネクチン濃度は、長期UVB照射によって体重低下したにもかかわらず、すべての食事群で長期UVB照射によって有意に低下しており、さらにUVB照射高脂肪食群では他のUVB照射群と比較して有意に低下していた。

炎症に関わるサイトカインのひとつである Monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)の血中濃度は、コントロール食群においてUVB照射によって上昇していたが、他の2群においてはUVB照射による影響は見られず、また食事群間での差異は認められなかった。

⑤ 表皮層および真皮層の厚さ

皮膚病理切片を用いて測定した表皮層の厚さは、すべての食事群においてUVB照射によって有意に増加していた。真皮層の厚さはコントロール食群および高ショ糖食群においてUVB照射によって有意に増加していたが、高脂肪食群においてはUVB照射による有意差を認めなかった。

またUVB照射高脂肪食群の真皮層の厚さは、UVB照射コントロール食群と比較して有意に低い値を示した(図7)。

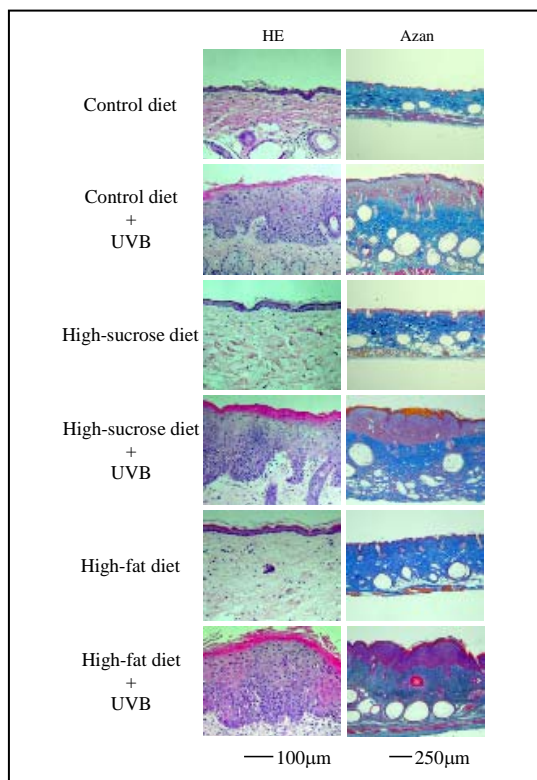


図7 表皮層・真皮層の厚さ

⑥ 皮膚組織中のVEGFおよびMMP-9の発現量

皮膚組織中のVEGF量は、UVB照射によってすべての食事群において有意に上昇していた。しかし、食事の影響は認められなかった。

また、皮膚組織中のMMP-9もUVB照射によってすべての食事群において有意に上昇していた。さらにUVB照射高脂肪食群のMMP-9量は、UVB照射コントロール食群と比較して有意に増加していた(図8)。

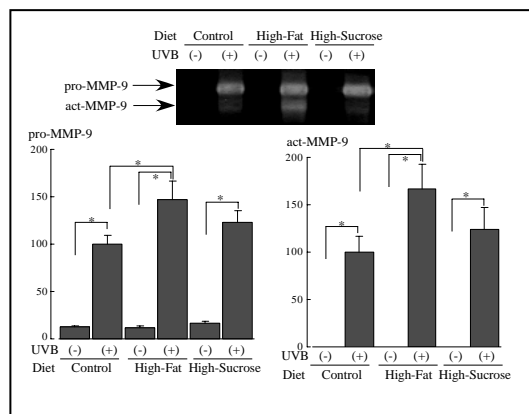


図8 UVB照射による皮膚組織中MMP-9量の変化

(2) 考察

本研究では高脂肪食負荷マウスにおいてUVB長期照射による発癌・癌増殖が、コントロール食および高ショ糖食負荷マウスと比較して促進することを明らかにした。

UVB照射群において血中アディポネクチン濃度の低下、血中MCP-1濃度の上昇、皮膚組織中VEGF量の増加が観察され、UVB照射による発癌に関与すると考えられたが、これらは食事群間では変化せず、食事の影響は見られなかった。

皮膚組織中のMMP-9発現量はUVB照射によって各食事群で増加していた。さらにUVB照射高脂肪食群において、UVB照射コントロール食群と比較して有意に上昇しており、高脂肪食による発癌・癌増殖の進行に関わっていると推察された。

UVB照射高脂肪食群では、脾臓の肥大・リンパ球数の増加が著しく、またUVB照射による皮膚肥厚では真皮層よりも表皮層で大きな変化が見られた。

これらを踏まえて、さらに高脂肪食による発癌・癌増殖の進行に関わる因子を明らかにしていくことがこれからの課題となる。

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0件)

〔学会発表〕(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

住吉 真帆 (SUMIYOSHI MAHO)

愛媛大学・医学部・研究員

研究者番号：60444767

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし