

医研 268

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Inhibitory effect of dietary monoglucosylceramide  
1-O- $\beta$ -glucosyl-*N*'2'-hydroxyarachidoyl-4,8-sphingadienine on two  
different categories of colon preneoplastic lesions induced by  
1,2-dimethylhydrazine in F344 rats

1,2-dimethylhydrazineで誘発したラットの2つの異なる  
大腸前癌病変に対するモノグルコシルセラミド  
(1-O- $\beta$ -glucosyl-*N*'2'-hydroxyarachidoyl-4,8-sphingadienine)の  
経口投与による抑制効果

氏名 稻嶺盛夫



## 論 文 要 旨

【背景】スフィンゴ脂質は細胞の増殖や分化，アポトーシス等に関連した広い生物活性を持ち，近年では腫瘍細胞に対して抑制的に作用することが報告されている．

【目的】モノグルコシルセラミド 1-O- $\beta$ -glucosyl-N<sup>2</sup>-hydroxyarachidoyl-4,8-sphingadienin (G<sub>1</sub>CM) によるラットの 大腸前癌病変， aberrant crypt foci (ACF) および  $\beta$ -catenin accumulated crypts (BCAC) に対する修飾効果を検討すること，さらにそのメカニズムとして細胞増殖活性およびアポトーシスに与える影響を検討することにある．

【方法】G<sub>1</sub>CM は米糠より抽出・精製した．42 匹のオス F344 ラットを 5 群に分け，1～3 群のラットには 1,2-dimethylhydrazine (DMH) の皮下投与 (40 mg/kg body weight) を週 1 回，計 2 回行った．1 群のラットには基礎食を，2 および 3 群のラットには DMH 投与の 1 週間前から 200 および 1,000 ppm の G<sub>1</sub>CM を含む食餌を実験終了まで与えた．4 群のラットには 1,000 ppm の G<sub>1</sub>CM を含む食餌を，

5 群のラットには基礎食のみを与えた。開始から5週目で全てのラットを屠殺し、大腸を摘出して methylene blue 染色および  $\beta$ -catenin 免疫染色を用いて ACF, BCAC の数を数えた。更に proliferating cell nuclear antigen 免疫染色および hematoxylin&eosin 染色によって細胞増殖活性とアポトーシスの状態について検討した。

【結果】 G<sub>1</sub>CM を混餌投与した2および3群では DMH のみを投与した1群に比べて ACF と BCAC の発生数に有意な減少が認められた ( $P < 0.001$ )。また、2および3群では ACF および BCAC における細胞増殖活性が1群に比べて有意に減少した (ACF,  $P < 0.0001$ ; BCAC,  $P < 0.05$ )。アポトーシスについては DMH 投与群の BCAC において増加傾向を認めしたが、ACF においては明らかな変化を認めなかった。


【考察】本研究では G<sub>1</sub>CM は ACF, BCAC などの前癌病変における細胞増殖を有意に抑制していた。DMH は ACF, BCAC における細胞増殖を促進することが知られており、G<sub>1</sub>CM による前癌病

変抑制のメカニズムとして細胞増殖の抑制が考えられる。また他のスフィンゴ脂質による腫瘍抑制に関する研究では、そのメカニズムとしてアポトーシス促進が挙げられている。本研究ではG<sub>1</sub>CMによる明らかなアポトーシス促進は認めなかったが、前癌病変のアポトーシスは正常陰窩と同等なレベルにまで増加しており、こうしたアポトーシス誘発がG<sub>1</sub>CMによる前癌病変抑制効果を担っている可能性が示唆された。

【結語】 G<sub>1</sub>CMの摂取は短期のbioassayにおいて大腸発癌を抑制し、そのメカニズムは細胞増殖抑制およびアポトーシス誘発が考えられた。同物質は大腸癌化学予防剤としての可能性を持つと思われる。

## 論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	課程 * 第 号 論文博	氏名	稲嶺 盛彦
論文審査委員	審査日	平成 18年 2月 2日	
	主査教授	西 巻 正	
	副査教授	太 田 好 男	
	副査教授	陣 野 吉 廣	
( 論 文 題 目 )			
<p>Inhibitory effect of dietary monoglucosylceramide 1-O-β-glucosyl-N-2'-hydroxyarachidoyl-4,8-sphingadienine on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in F344 rats</p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p>			
<p>1. 研究の背景と目的</p> <p>近年、がんの予防に関して細胞毒性がなく日常的に摂取可能な栄養素や薬物によってがんを抑制する「化学予防」という概念が登場した。複合脂質であるスフィンゴ脂質は免疫反応、細胞増殖やアポトーシスの制御などの生物活性を持ち、がん化学予防剤の新たな候補として挙げられている。本研究では植物(米ぬか)より抽出したスフィンゴ糖脂質による大腸癌予防効果とそのメカニズムを明らかにすることを目的とした。</p>			
<p>2. 研究内容</p> <p>エタノール抽出・高速液体クロマトグラフィーを用い、米ぬかよりスフィンゴ糖脂質(1-O-β-glucosyl-N-2'-hydroxyarachidoyl-4,8-sphingadienine: G1CM)を抽出・精製した。dimethylhydrazine (DMH)で誘発したラット大腸発癌モデルの系に対して対照群(基礎食投与群, n=12)、200ppm G1CM投与群(n=12)、1,000ppm G1CM投与群(n=12)を設定した。またG1CM投与による副作用検討の為に1,000ppm G1CM投与群(DMH投与なし, n=3)を、陰性対照として基礎食</p>			

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

投与群(DMH投与なし, n=3)を設定した。実験開始から5週で大腸を摘出し2種類の大腸前癌病変(aberrant crypt foci: ACF および  $\beta$ -catenin accumulated crypts: BCAC)の発生頻度、proliferating cell nuclear antigen(PCNA)免疫染色による細胞増殖、apoptotic indexによるアポトーシスを検討した。その結果、ACF およびBCACの発生頻度は陽性対照群と比べG1CM投与群で減少していた(ACF;  $P < 0.0001$ , BCAC;  $P < 0.05$ )。またこれらの前癌病変における細胞増殖活性も対照群と比べG1CM投与群で有意に低下していた(ACF;  $P < 0.001$ , BCAC;  $P < 0.05$ )。アポトーシスについてはG1CM投与により誘導される傾向を認めたものの、統計学的有意差は無かった。なお、G1CM投与による体重、肝臓、腎臓への重量抑制は認めず、著明な副作用はみられなかった。以上よりG1CMは大腸癌化学予防剤としての可能性を持ち、その腫瘍抑制メカニズムには少なくとも細胞増殖の抑制が関係していると考えられた。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

米ぬか由来のスフィンゴ糖脂質による大腸癌抑制効果を検討した研究は過去に類がなく、がん化学予防剤候補としての新たな知見を示した。また新規に抽出・精製されたスフィンゴ脂質による大腸癌抑制メカニズムの一端を明らかにしたことは国際的にも評価されるものであると判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。