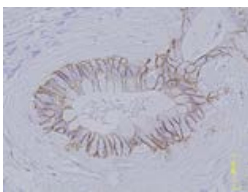


平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		GSK3 β 阻害による食道発癌の予防とその機序の解明
研究代表者	所属・職名・氏名	金沢大学附属病院・肝胆膵移植再生外科・助教・宮下知治
研究分担者	所属・職名・氏名	金沢大学医薬保健研究域医学系・がん局所制御学・教授・太田哲生
	所属・職名・氏名	金沢大学医薬保健研究域医学系・がん局所制御学・准教授・藤村隆
	所属・職名・氏名	金沢大学附属病院・肝胆膵移植再生外科・助教・田島秀浩
	所属・職名・氏名	金沢大学医薬学総合研究科・がん局所制御学・大学院生・松井大輔
受入担当教員	職名・氏名	教授・源利成
【研究目的】	近年、食生活の欧米化に伴い本邦でも大腸癌や乳癌とともにバレット食道（前癌病変）や食道（バレット）腺癌の発生が増加している。当教室が開発したラット食道発癌モデルは十二指腸液あるいは胃液との混合液を食道に逆流させる手術を行うと、発癌剤を投与せずに約 40 週後に食道腺癌が発生する画期的なモデルである。また、このモデルで発生する腫瘍はヒトの食道腺癌と非常に類似した遺伝子変化が認められることも報告されている。一方、GSK3β の発現や活性の亢進が大腸癌の増殖に関与していることが注目されていることから、食道の扁平上皮癌よりはむしろ食道腺癌の発生過程に関与していることがおおいに予想される。そこで本研究では、この食道発癌に対する GSK3β 阻害による化学予防の可能性を基礎と臨床の両面から解析、評価するために共同実験を行うこととした。	
【研究内容・成果】	今年度の研究では、ラットの逆流手術は完了し、術後 40 週を経過したラットは順次屠殺し、対照群（DMSO のみ投与）と治療群（GSK3β 阻害剤の AR-A014418 (2mg/kg 体重) を投与）の標本を採取している。一方、本報告の段階では、まだ一部のラットの治療を継続中であり、治療実験は完了していない。 これまでに屠殺した固体の観察により、対象群では食道空腸吻合部に食道腺癌が高頻度に発生し、その近位側の食道壁は拡張、肥厚とバレット食道が観察された。一方、GSK3β 阻害剤投与群では肉眼的には食道腫瘍の発生は観察されず、食道壁の病的所見は認められないか軽微であった（図 1 a, b）。以上の結果より、GSK3β 阻害は食道の慢性炎症に伴う食道腺癌発生を抑制することが示唆される。 現在、切除標本を用いて β-カテニンや Cyclin D1 の発現も免疫染色を用いて検討しており、β-カテニンの核内移行が認められないことや、Cyclin D1 の核内での発現を高率に認めている（図 2a, b）。  図 1a. GSK3β 阻害剤投与群 （吻合部は明瞭で下部食道の拡張も認めず、粘膜面は平滑である）  図 1b. 対照群 （吻合部に腫瘍が発生し、下部食道は拡張して、粘膜も粗造である）  図 2a. β-カテニン発現  図 2b. Cyclin D1 発現 今後はすべてのラットの食道病変組織を対象に病理組織学的検査、免疫組織学的検査、分子生物学的検査や、全身主要臓器の検査による GSK3β 阻害剤のがん化学予防効果や有害作用の解析を順次行う。	
【成果等】	【主な論文発表】	なし
	【学会発表】	なし
	【その他特筆事項】	なし