

乙第 号

下元 貴澄 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	下元 貴澄
論文審査担当者	委員長		教授	小西 登
	副委員長		教授	中島 祥介
	委員		教授	吉川 正英
	委員		教授	和中 明生
	委員		教授	國安 弘基

主論文

Advanced glycation end products (AGE) induce the receptor for AGE in the colonic mucosa of azoxymethane-injected Fischer 344 rats fed with a high-linoleic acid and high-glucose diet

終末糖化産物(AGE)は高リノール酸および高グルコース摂取下のアゾキシメタン投与 F344 ラットの大腸粘膜において AGE 受容体(RAGE)を発現誘導する

Shimomoto T, Luo Y, Ohmori H, Chihara Y, Fujii K, Sasahira T,

Denda A, Kuniyasu H

下元貴澄、羅 奕、大森 斉、千原良友、藤井 澄、笹平智則、
傳田阿由美、國安弘基

Journal of Gastroenterology

47 巻 10 号, 1073-1083 頁、2012 年 10 月 発行

論文審査の要旨

食生活の欧米化は高脂肪・高糖質食を招き、大腸癌の発生に影響を及ぼしていると考えられる。本研究は、 ω -6 多価不飽和脂肪酸であるリノール酸 (LA) とグルコース (Glc) の過剰摂取下での大腸発癌に対する終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGE) とその受容体 (receptor for AGE; RAGE) の関連性を、アゾキシメタン (AOM) を投与したラット大腸発癌モデルを用いて検討した。15%LA 餌及び 10%Glc 飲水を AOM 投与 F344 ラットに摂取させると、体重・血糖・血中インスリンの増加と血中・大腸粘膜 AGE および RAGE の増加を伴って、aberrant crypt foci (ACF) や大腸癌の発現が増加したが、RAGE ノックダウンにより ACF は減少した。ラット腸管上皮培養細胞では、AGE 生成促進により RAGE 発現が誘発され、AGE 生成阻害作用を有する血糖降下薬メトホルミンおよびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンにより抑制された。さらに、高 LA・高 Glc 大腸発癌モデルにメトホルミンまたはロサルタンを投与すると、血中 AGE・大腸粘膜 RAGE は低下し大腸癌は減少した。

以上の結果は、高リノール酸及び高グルコースによって誘発された AGE 及び RAGE が大腸癌の進展に影響を及ぼすこと、並びに AGE、RAGE の抑制が大腸癌の化学的予防につながることを明瞭に示しており、予防医学の観点からも重要な知見といえる。

参 考 論 文

1. Diabetes-associated angiotensin activation enhances liver metastasis of colon cancer.

Shimomoto T, Ohmori H, Luo Y, Chihara Y, Denda A, Sasahira T,
Tatsumoto N, Fujii K, Kuniyasu H.
Clin Exp Metastasis 29(8):915-925, 2012.

2. Downregulation of miR-126 induces angiogenesis and lymphangiogenesis by activation of VEGF-A in oral cancer.

Sasahira T, Kurihara M, Bhawal UK, Ueda N, Shimomoto T, Yamamoto K,
Kirita T, Kuniyasu H.
Br J Cancer 107(4): 700-706, 2012

3. Anti-angiotensin and hypoglycemic treatments suppress liver metastasis of colon cancer cells.

Luo Y, Ohmori H, Shimomoto T, Fujii K, Sasahira T, Chihara Y,
Kuniyasu H.
Pathobiology 78(5): 285-290, 2011.

4. Dietary linoleic acid and glucose enhances azoxymethane-induced colon cancer and metastases via the expression of high-mobility group box 1.

Ohmori H, Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Shimomoto T, Denda A, Kuniyasu H.
Pathobiology 77(4): 210-217, 2010.

5. Reg IV enhances peritoneal metastasis in gastric carcinomas.

Kuniyasu H, Oue N, Sasahira T, Yi L, Moriwaka Y, Shimomoto T, Fujii K,

Ohmori H, Yasui W.

Cell Proliferation 42(1): 110-121, 2009.

6. Linoleic-acid-induced growth suppression induces quiescent cancer cell nests in nude mice.

Ohmori H, Sasahira T, Fujii K, Yi L, Shimomoto T, Kuniyasu H.

Pathobiology 75(4): 226-232, 2008.

7. Inhibitory effect of linoleic acid on transformation of IEC6 intestinal cells by in vitro azoxymethane treatment.

Sasaki T, Yoshida K, Shimura H, Ichiba M, Sasahira T, Shimomoto T,

Denda A, Kuniyasu H.

Int J Cancer 118(3): 593-599, 2006.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに病理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 3 月 6 日

学位審査委員長

病態機能病理学

教 授 小 西 登

学位審査副委員長

消化器機能制御・移植医学

教 授 中 島 祥 介

学位審査委員

生体防御・修復医学

教 授 吉 川 正 英

学位審査委員

分子機能形態学

教 授 和 中 明 生

学位審査委員（指導教員）

分子腫瘍病理学

教 授 國 安 弘 基