




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第446号	氏名	楠 正寛
審査委員会委員	主査氏名	白石 憲男	
	副査氏名	村上 和成	
	副査氏名	松浦 恵子	
論文題目： Long-term administration of the fungus toxin, sterigmatocystin induces intestinal metaplasia and increases proliferative activity of PCNA, p53 and MDM2 in the gastric mucosa of aged Mongolian gerbis (カビ毒素ステリグマトシスチンの長期投与は高齢化したスナネズミの胃粘膜において腸上皮化生を引き起こしPCNA, p53およびMDM2の活動を活性化する)			
論文掲載誌名： Environmental Health And Preventive Medicine			
論文要旨： 胃癌は、アジア地区の高齢者に発生頻度が高いことが示されている。また、胃癌発生には、 <i>H.pylori</i> 菌の他、土壌や穀物に存在するカビ毒素などの関与が考えられている。しかしながら、カビ毒素による胃粘膜への影響について詳細に検討した報告はない。今回、ユビキタス天然真菌毒素であり、アフラトキシンの前駆物質であるステリグマトシスチン (ST) による高齢者の胃粘膜変化を明らかにするため、高齢スナネズミによる ST 摂取モデルを用いて病理組織学的見地から検討した。 75 週齢オスのスナネズミに 24 週間、ST (100ppb または 1000ppb) を経口摂取させ、胃の粘膜病変について病理組織学的に検討し、非摂取群と比較した。また、PCNA、p53、MDM2 の発現率を免疫組織学的に検討した。 病理組織学的検討では、ST 摂取群は、非摂取群に比べ、胃粘膜病変である active gastritis、erosion、hyperplastic polyp、intestinal metaplasia の出現頻度が有意に高いことを示した。同様に、免疫組織学的検討では、ST 摂取群は、非摂取群に比べ、PCNA、p53、MDM2 の標識率が有意に高いことを示し、ST 摂取により活性化された MDM2 が、p53 の機能を抑制し、G1 期の停止作用を阻害する可能性を示した。 本研究では、高齢スナネズミにカビ毒素である ST を摂取させることにより、ST が胃粘膜の障害、特に過形成性変化を引き起こすことを示すとともに、PCNA、p53、MDM2 の活性化を示した。このように本研究は、 <i>H.pylori</i> 菌のみならず、カビ毒素であるステリグマトシスチンが、胃癌の発生に関与している可能性を示したものであり、胃癌の発癌機序の解明ならびにその予防法の開発に寄与する研究であると思われる。よって、本研究は審査員の合議により、学位審査に値すると判断した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 楠 正 寛

論 文 題 目

Long-term administration of the fungus toxin, sterigmatocystin induces intestinal metaplasia and increases proliferative activity of PCNA, p53 and MDM2 in the gastric mucosa of aged Mongolian gerbils.

(カビ毒素ステリグマトシスチンの長期投与は高齢化したスナネズミの胃粘膜において腸上皮化生を引き起こし PCNA、p53 および MDM2 の活動を活性化する)

要 旨

緒言： 胃発癌を惹起すると考えられるものの一つに、アジア地域で普遍的に存在するカビ毒素の存在がある。われわれの生活環境中に常在するアスペルジールス属は、コーン、大麦、小麦、ピーナッツ、クルミなどに生育することが知られており、これらは様々なマイコトキシンを産生する。ユビキタス天然真菌毒素である Sterigmatocystin (ST) はアフラトキシン B1 の前駆物質であり、土壌、農作物、特に穀類に広く分布しており、胃がん形成のための危険因子であると考えられている。しかしながら、ST が胃の様々な疾患に及ぼす影響について明らかにする報告はみられない。また、ヒトの加齢に伴う胃がん死亡率比の増加、免疫機能の低下など、加齢に伴い様々な影響がもたらされるが、加齢と胃がんの危険因子との複合影響に関しては十分な研究がなされておらず、その関連性を明らかにする必要がある。そこで、我々は、人間の胃部疾患に似た病変が観察できるスナネズミ高齢化モデルを使用し、ST がもたらす胃部への影響について、病理学的並びに免疫組織学的に調べた。

方法： 75 週齢オスのスナネズミを無作為に Non-treated control (n=11)、ST100 ppb administration (n=7) 並びに ST1,000 ppb administration (n=13) に割り付け、研究に用いた。ST は飲料水中に所定の濃度添加し、

24 週間曝露させた。曝露終了後、スナネズミの胃部は大彎部に沿って開き、パラフィンにて包埋の後、7 μm にて薄切し、それぞれ染色 { haematoxylin and eosin (H&E), periodic acid-Schiff (PAS), Alcian blue (AB, pH 2.5) } を行い、(1) active gastritis、(2) erosion、(3) hyperplastic polyp および (4) intestinal metaplasia の病理組織学的変化の有無を調べた。また、免疫組織学的変化を確認するため、① proliferating cell nuclear antigen (PCNA)、② p53、③ MDM2 について免疫染色を行い、その標識率 (出現率) を算出した。

結果： 病理組織学的検査の結果、(1) active gastritis の出現率は Non-treated control では 18.2%、ST100 ppb administration では 100%、ST1,000 ppb administration では 100%であった。(2) erosion の出現率は Non-treated control では 9.1%、ST100 ppb administration では 100%、ST1,000 ppb administration では 92.3%であった。(3) hyperplastic polyp の出現率は Non-treated control では 0%、ST100 ppb administration では 71.4%、ST1,000 ppb administration では 61.5%であり、それぞれの病変で Non-treated control に比し、ST100 ppb 及び ST1,000 ppb administration の出現率が有意に高かった。(4) intestinal metaplasia の出現率は Non-treated control では 0%、ST100 ppb administration では 100%、ST1,000 ppb administration では 15.4%であった。また、免疫組織化学検査の結果、① PCNA の標識率は Non-treated control では 15.3%、ST100 ppb administration では 29.6%、ST1,000 ppb administration では 29.7%であった。② p53 の標識率は Non-treated control では 0%、ST100 ppb administration では 4.0%、ST1,000 ppb administration では 5.5%であり、③ MDM2 の標識率は Non-treated control では 0%、ST100 ppb administration では 2.1%、そして ST1,000 ppb administration では 1.7%であった。① PCNA、② p53、並びに ③ MDM2 の標識率はともに Non-treated control に比し、ST100 ppb 及び ST1,000 ppb administration の標識率が有意に高かった。

考察及び結語： 本研究は高齢化スナネズミにおいて真菌毒素 ST による長期曝露の影響により、胃部に病理学的変化をきたすことが、様々な胃部病変の有意な増加と、PCNA、p53 並びに MDM2 の標識率の有意な増加により示された。この結果は、ST のような *H. pylori* 感染とは別の因子が *H. pylori* 同様に胃部粘膜の変質形成変化を引き起こすことを示している。また、本研究では ST 曝露群における MDM2 標識率の有意な増加が示された。これは ST により MDM2 が活性化され、G1 期の停止作用を阻害し、その結果、ゲノムの完全性が保持できなくなり、スナネズミにおける発がん性を強めると考えられる。

本研究は、高齢化したスナネズミに真菌毒素 ST を投与し、ST が胃粘膜の過形成性変化を引き起こすことを示すと同時に、PCNA、p53 並びに MDM2 の活動を活性化することを示した。