

高発癌環境におけるグレリンの作用と微小転移巣に対するグレリンの影響

研究分担者 片岡 寛章

（宮崎大学医学部 病理学講座 腫瘍・再生 病態学分野 教授）

研究要旨

グレリンのがん患者への臨床応用にあたり、生体内におけるグレリンのがん細胞・組織への影響に関して基礎的知見を得るために、発がんモデルマウスとグレリン KO マウスを用いて、腸管化学発がんにおいてグレリン遺伝子発現の有無が与える影響を検証した。その結果、グレリン遺伝子欠損はマウスの大腸化学発がんモデルにおいてその発がん頻度と腫瘍組織型には明らかな影響を与えないことが示された。一方で、形成された腫瘍の大きさについては、グレリン欠損マウスにおいてより大きい傾向を認めた。

A. 研究目的

グレリンのがん患者への臨床応用にあたり、生体内におけるグレリンのがん細胞・組織への影響に関して基礎的知見を得る。

B. 研究方法

発がんモデルマウスとグレリン KO マウスを用いて、腸管化学発がんにおけるグレリン遺伝子発現の意義を検証した。

（倫理面への配慮）

すべての動物実験は動物愛護と生命倫理の精神に基づき、学内委員会の認可を受けたうえで行った。

C. 研究結果

生後8週のグレリン KO マウス (n=11) 及び野生型マウス (n=11) に発癌イニシエーターとしてアゾキシメタン (AOM) を腹腔内単回投与し、そ

の1週間後から発癌プロモーターとして2%デキストラン硫酸 (DSS) 1週間飲水を3回反復投与することにより、大腸発癌モデルを作製した。AOM投与3か月経過後、マウスを屠殺・解剖し、発生した腫瘍の数、サイズ及び組織学的検討を行った。また、摘出した腫瘍組織からRNAを抽出し、グレリン及びグレリン受容体の発現を確認した。

その結果、大腸に形成された腫瘍数は野生型マウス群が 5.1 ± 2.9 個 (平均 \pm 標準偏差)、グレリン KO マウス群が 4.7 ± 3.8 個であり、両群に差はみられなかった。しかし、腫瘍サイズは KO マウスの方が大きい傾向にあった。グレリン受容体 mRNA は野生型マウス、KO マウスどちらの腫瘍組織でも GHSR1b が発現していた。また、コントロールマウスの腫瘍組織にはグレリン mRNA の発現を認めた。

D. 考察

グレリン遺伝子発現の有無は大腸化学発癌モデルにおいて発癌頻度には影響しないと考えられる。一方で、グレリン非存在下において形成された腫瘍の大きさがコントロールと比較して大きい傾向がみられた。これらの結果は、担癌患者において、グレリン投与が新たな発がんを促進する可能性に対しては否定的な結果であると言える。この結果を更に確認するために、野生型マウスの大腸化学発がんに対してグレリン投与が与える影響についても検討したい。また、グレリン KO マウスに形成された腫瘍がコントロールマウスの腫瘍に比し、サイズが大きい傾向にあったことに関しても、今後、血管新生の比較や浸潤炎症細胞の違いなどについて検討を進める必要がある。

E. 結論

グレリン遺伝子発現の有無は大腸化学発癌モデルにおいて発癌頻度には影響しない。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 川口真紀子、金丸 愛、福島 剛、中里雅光、
片岡寛章：腸管発癌におけるグレリンの影響、
第35回日本分子生物学会年会、福岡、12月11
日、2012.

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし