

分担研究報告書

ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響

研究分担者 江崎 幹宏 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

研究要旨 ダイオキシンが誘導する酸化ストレスが遺伝子突然変異を誘導する要因となることを検討するために、潰瘍性大腸炎合併大腸癌ならびに散発性大腸癌の切除材料を用いて activation-induced cytidine deaminase (AID)の発現を評価した。潰瘍性大腸炎合併大腸癌、散発性大腸癌のいずれも AID 陽性率は高く、両者で差を認めなかったが、潰瘍性大腸炎炎症部粘膜では炎症が高度になるにつれて AID 陽性率が上昇した。以上から、慢性炎症により誘導される酸化ストレスは遺伝子突然変異を誘導する一因となることが示唆された。

A . 研究目的

ダイオキシンが大腸癌発生のリスクか否かは未だ不明である。一方、活性酸素種による酸化ストレスは体細胞レベルでの癌原遺伝子や癌抑制遺伝子の突然変異を誘導し、発癌に至る経路が推測されている。Activation-induced cytidine deaminase (AID)はこれらの体細胞突然変異への関与が示唆されており、AID の発現は炎症関連発癌の過程で Th2 型サイトカイン(IL-4, IL-13)によって増強されることが報告されている。このような背景から、潰瘍性大腸炎における発癌に AID が関与する可能性が推測される。そこで、潰瘍性大腸炎発癌における AID の関与を検討した。

B . 研究方法

潰瘍性大腸炎合併大腸癌ならびに散発性大腸癌に対する外科的切除で得られた切除材料を検討に用いた。大腸癌、炎症部、非炎症部のパラフィン包埋された大腸切片を用いて Hematoxylin & eosin 染色を行い、腫瘍部分に対しては組織学的悪性度を評価した。また、炎症部については組織学的炎症度を評価した。

次に連続切片を用いて AID と p53 の免疫組

織化学染色を行った。AID は細胞質の染色強度をもとに陰性、弱陽性、強陽性の 3 群に分類した。腫瘍組織における p53 染色性については、10%以上の陽性細胞を認めた場合に陽性として判定した。

これらの組織学的所見と免疫組織化学染色所見の関連を検討した。

C . 研究結果

AID の染色性は、潰瘍性大腸炎合併大腸癌と散発性大腸癌のいずれにおいても高く、2 群間で差を認めなかった。しかし、非炎症粘膜部における AID 陽性率と比較すると有意に高かった。一方、潰瘍性大腸炎の炎症部粘膜の AID 染色性は非炎症部粘膜に比べて有意に高かった。さらに、炎症部粘膜の AID 染色性は腫瘍部の AID 染色性と比較して明らかな差を認めなかった。

次に、潰瘍性大腸炎における組織学的炎症度と AID 染色性の関連を検討したところ、組織学的炎症高度群で、AID 強陽性率が有意に高かった。

また、腫瘍組織における AID と p53 の染色性の関連を検討したが、両者の染色性に明らかな関連を認めなかった。ただし、p53 陰性例の多くは AID 陰性であったのに対

し、p53 陽性例の半数で AID は強陽性を示した。

D . 考察

ダイオキシンは種々の活性酸素種を産生し、生体に誘導された酸化ストレスが発癌に強く関連することが広く認められるようになってきた。一方、潰瘍性大腸炎では好中球活性酸素産生の亢進、抗酸化機構の低下、酸化 DNA 損傷マーカーの増加が報告され、同疾患における炎症ならびに発癌に酸化ストレスが強く関連することが示唆されている。今回、このような酸化ストレスによる DNA 損傷との関連も示唆されている AID の炎症部や腫瘍部における発現を検討することで、炎症性発癌における酸化ストレスの影響を評価した。

その結果、潰瘍性大腸炎合併大腸癌部における AID の発現は散発性大腸癌と比較して差を認めなかった。一方、AID は非炎症部では殆ど発現を認めなかったのに対し、炎症部粘膜では陽性率が上昇し、陽性率は高度炎症部で高かった。このことは、既に炎症部粘膜で既に体細胞突然変異のリスクが上昇していることを示唆しており、炎症により惹起された酸化ストレスが発癌を誘導し可能性が推測された。このような潰瘍性大腸炎粘膜における AID の発現については、臨床経過や罹病期間との関連も検討していく必要があると思われる。

なお、慢性炎症持続による発癌は、*Helicobacter pylori* 感染による慢性胃炎からの胃癌発生にも共通する経路と考えられる。同様の手法を用いて胃癌症例における AID 発現と胃炎重症度の関連についても今後検討を加えたい。

E . 結論

潰瘍性大腸炎の炎症部粘膜において AID 発現を認めることから、本症発癌における酸化ストレスの関与が示唆された。

F . 健康危険情報

現時点ではない。

G . 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。