

胆汁酸の消化管上皮増殖亢進と発がん関連因子に及ぼす作用 に関する研究

食資源科学講座 食品栄養学分野
高槻 愛美

【背景と目的】 高脂質食摂取による消化管腔内胆汁酸量の増加が大腸がんの進行に関与するといわれているが、その機構については未解明の部分が多い。大腸を含め、消化管の上皮細胞は γ 線などによる DNA 損傷に対して感受性が高く、DNA 損傷が起こってから数時間以内に細胞周期の停止とアポトーシスへの進行を行うことが知られており、これによって異常細胞の発生・残存を防ぐと考えられる。そこで、過剰量の胆汁酸が消化管腔内に存在する状況下で消化管上皮細胞に及ぼす作用、さらには DNA 損傷を誘発した際の影響について組織化学的、分子生物学的手法を用いて検討した。

【方法】 3週齢の WKAH ラットを用いて馴化後、対照飼料または 0.2% コール酸添加飼料 (CA) を 10 日間与え、 ^{60}Co による 2 Gy の γ 線単回照射を行った。消化管を用いてブロモデオキシウリジン (BrdU) 免疫組織染色を行い、陰窩内の上皮細胞の位置ごとに BrdU 陽性頻度とアポトーシス発生頻度を定量的に評価した。この実験系を用いて、照射 24 時間後までの経時的変化、及び 8 週間同じ飼料で飼育し続けた際の影響を検討した。また、4 Gy の γ 線照射を 3 回行い 8 週間飼育した際の結腸組織について、Western blot による DNA 二本鎖切断発生量、蛍光吸光度測定による活性酸素種 (ROS) 発生量、PCR Array による DNA 修復関連因子発現量の比較を行い、ゲノムの安定性に対する影響を評価した。

【結果】 小腸から結腸までの全ての消化管上皮細胞において、CA 摂取により BrdU 陽性頻度が高くなった。一方、 γ 線単回照射後のアポトーシス頻度は CA 摂取により相対的に低下した。陰窩内の上皮細胞の位置ごとの解析から、特に小腸と結腸において陰窩中間部での上皮細胞残存率が有意に上昇した。 γ 線照射 8 週間後においても CA 摂取により陰窩上皮細胞数、BrdU 陽性細胞数が増加した。また、 γ 線照射を 3 回行った際には CA 摂取により DNA 二本鎖切断量と ROS 発生量が増加する傾向にあり、一部の DNA 修復関連因子の発現量が低下していた。

【考察及び結論】 消化管腔内胆汁酸量の増加が消化管上皮細胞の増殖を亢進し、その作用は特に陰窩中間部において強く発揮されることが示された。一方、消化管腔内胆汁酸量の増加及び組成の変化によって ROS などの DNA 損傷誘発物質の発生量が増加しやすい環境となるにもかかわらず、DNA 損傷修復能の一部が低下することにより、異常な上皮細胞が残存、蓄積されると考えられた。結論として、高脂質食摂取による消化管上皮細胞のゲノム安定性低下が大腸がんの発症・進行に深く関与するのではないかと推察された。