

三島壯太 論文内容の要旨

主 論 文

**Chemopreventative effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor, ONO-1714,  
on inflammation-associated biliary carcinogenesis in hamsters**

ハムスター胆道発癌モデルにおける  
誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤 ONO-1714 の化学発癌抑制効果

三島壯太、田島義証、黒木 保、小坂太一郎、足立智彦  
北里 周、常岡伯紹、北島知夫、兼松隆之

Carcinogenesis in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：兼松隆之教授)

緒 言

各種の良悪性胆道疾患に対する胆道再建法として胆管十二指腸吻合、胆管空腸吻合などの標準術式が定着して30年余が経過した現在、再建術に起因する吻合部胆管癌や肝内胆管癌などの secondary biliary cancer の問題が指摘されている。我々は、ハムスターに胆道再建術を行い長期間飼育すると、遷延性胆管炎を背景に胆道癌が高率に自然発生することを明らかにした。一方、Nitric Oxide (NO) は様々な生体内反応に関与するが、炎症反応における内inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) の過剰発現は発癌に関与することがヒトおよび実験動物で報告されている。今回、胆道再建ハムスターに選択的iNOS阻害剤を投与し、術後の胆管炎および胆道発癌を制御可能か検討する。

材料と方法

実験動物：7週齢雌性 Syrian Golden hamster

胆道再建術：胆管空腸 Roux-en Y 吻合

発癌物質：N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)

Chemopreventive drug: 選択的 iNOS 阻害剤 (ONO-1714)

ONO 群 (n=15): 胆管空腸 Roux-en Y 吻合 + BOP + ONO-1714

Control 群(n=15): 胆管空腸 Roux-en Y 吻合 + BOP

• BOP は術後 4 週目より 10mg/kg(1回/2wk) x 9回皮下投与

• ONO-1714 は 100ppm 含有飼料を術後 4 週目より 18 週間経口投与

観察期間：両群とも術後 22 週目に犠牲死

- 検討項目：1. 胆道癌・腺腫の発生率と平均発生個数  
2. 胆管炎の発生率と程度(炎症スコア)  
3. 胆道上皮の cell kinetics の変化(PCNA 免疫組織染色)  
4. 胆道上皮の iNOS 発現(免疫組織染色)  
5. 副作用発現(肺、心臓、腎臓等、各臓器の組織学的検討)

## 結 果

1. 胆管癌及び腺腫の発生率・発生個数は control 群に比べ ONO 群で有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。
2. 胆管炎は control 群・ONO 群の殆どに認められ有意差はなかったが、炎症の程度を示す炎症スコアは control 群で平均 1.7、ONO 群で平均 1.1 となり、ONO 群で有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。
3. PCNA 免疫染色で染色陽性細胞の頻度 (PCNA Labeling index: PCNA-LI) を比較した結果、PCNA-LI は control 群に比べ ONO 群で有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。
4. 非癌部肝内胆管上皮細胞の iNOS 発現の頻度を比較しスコア化した結果、control 群に比べ ONO 群で有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。
5. iNOS 阻害剤投与による副作用は認めなかった。

## 考 察

選択的 iNOS 阻害剤投与により胆道再建術後の胆道発癌を抑制しうることが明らかになった。胆管の炎症スコア、胆道上皮の細胞増殖活性と iNOS 発現のいずれもが iNOS 阻害剤投与群で低下しており、胆管炎の制御が胆道再建術後の胆道発癌予防につながることを示唆された。

iNOS 阻害剤は、iNOS 活性だけでなく種々の炎症性生理活性物質のメディエーターである cyclooxygenase-2 (COX-2) の活性も抑制することが知られている。COX-2 は K-ras 変異に関与しており、また K-ras 変異は iNOS 発現を促進する。炎症に伴う過剰な iNOS・COX-2 発現ならびに K-ras 変異の抑制が iNOS 阻害剤の発癌抑制作用に関与していると考えられた。

今後、iNOS 阻害剤による胆管炎抑制ならびに化学発癌予防のさらなる機序解明が必要であるが、胆道再建術後のみならず胆道発癌の高いポテンシャルを有する硬化性胆管炎や肝内結石等の慢性炎症性胆道疾患に対する選択的 iNOS 阻害剤の臨床応用が期待される。