

猪熊孝実 論文内容の要旨

主 論 文

Oxidative Stress and Tumor Progression in Colorectal Cancer

(結腸直腸癌における酸化ストレスと腫瘍進展)

猪熊孝実、原口正史、藤田文彦、田島義証、兼松隆之

Hepato-Gastroenterology, 56, 343-347, 2009

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〉

酸化ストレスは、過剰な活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の産生により、種々の疾病や発癌、老化の原因となることが知られている。また最近、細胞増殖や細胞間シグナル伝達に重要な役割を有する ROS は、腫瘍の浸潤・転移への関与が示唆されている。

近年、*in vitro* の実験系を用い、癌細胞内において血管新生因子の1つである thymidine phosphorylase (TP) が ROS を誘導し、癌の浸潤・転移に不可欠な血管新生因子やマトリックスメタロプロテアーゼを産生するとの報告がなされた。

我々は、これまでに大腸癌患者の血清中 TP 値が肝転移症例で有意に上昇することを報告してきた。消化管、特に大腸は内因性および外因性の ROS に持続的に暴露されており、ROS は大腸癌発生の危険因子と考えられている。

本研究は、大腸患者における血清中の TP と ROS のシグナル伝達機構、および ROS と臨床病理学的因子との関連性について検討した。

〈対象と方法〉

症例

本研究は倫理委員会の承認を得て実施した。

当科で手術を施行した大腸癌患者 76 例を対象とした。平均年齢は 65.3 歳であった。壁深達度は T1, T2, T3, T4 : 5 例, 7 例, 55 例, 9 例。12 例に肝転移を認めた。

血清サンプル

開腹直後に腫瘍のドレナージ静脈から採血し、血清分離した後に -80°C で保存した。

ROS、TP の測定法

血清中の ROS 値は活性酸素・フリーラジカル自動分析装置 FRAS4 で間接的に derivative Reactive Oxygen Metabolites (d-ROM) を測定した。d-ROM 値は、 <300 U. CARR : 正常、 >301 U. CARR : 酸化ストレス状態と判定した。TP は ELISA 法にて測定した。

解析方法

2 群間のデータは Mann-Whitney test を用いて比較し、相関関係は Spearman 相関係数にて検討した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

〈結 果〉

相関関係 : d-ROM 値と TP 値の間に有意な相関関係を認めなかった。

腫瘍径 : 40mm 以下の群 ($n=33$) と 40mm を超える群 ($n=43$) の 2 群間で d-ROM 値、TP 値を比較検討した。d-ROM 値は腫瘍径 40mm を超える群で有意に高値であった (329.9 ± 77.1 U. CARR vs 301.0 ± 52.5 U. CARR、 $p=0.036$)。TP 値は両群間に有意差を認めなかった。

壁深達度 : 壁深達度の進展により d-ROM 値は高値となる傾向があった。TP 値は関連を認めなかった。

肝転移 : 肝転移あり ($n=12$) と肝転移なし ($n=64$) の 2 群に分類し比較検討した。

d-ROM 値は両群間に有意差を認めなかった。TP 値は肝転移ありの群で有意に高値であった ($p < 0.001$)。

〈考 察〉

本研究では、大腸癌において血清中の ROS 値と TP 値の間に有意な相関関係は認められなかったが、ROS 値は腫瘍径・壁深達度との関連性を示し、酸化ストレスと腫瘍の水平および垂直方向浸潤との関与が示唆された。

これまでの当教室における研究で、大腸癌肝転移症例において血清 TP 値が有意に上昇することを報告しており、今回も同様の結果が得られた ($p < 0.001$)。

しかしながら、in vitro の実験系で報告されたような TP 値と ROS 値のシグナル伝達機構は認められず、ROS 値と肝転移との関連も証明されなかった。一方では、腫瘍径の増大とともに ROS 値が有意に上昇し、壁深達度の進展に伴う上昇傾向を認めた。

さらに、この腫瘍径・壁深達度との関連性が TP 値との間にはなかったことを考慮すると、大腸癌症例の生体内においては、TP と ROS は別々の細胞伝達機構を介し腫瘍の転移・浸潤に関与していると推測される。今回の結果から、TP は肝転移を主とした遠隔転移、ROS は細胞浸潤との関連が示唆された。

近年の研究では、酸化ストレスの細胞内情報伝達経路は単純なものではなく、酸化ストレスの量と時間に依存し、細胞増殖と細胞死 (アポトーシス) という全く異なった二つの方向性を有していることが明らかとなっている。実際に、その後の我々の研究でもリンパ節転移を伴う進行癌においては ROS 値が有意に低下するといった結果を得ている。本研究の成果ならびに酸化ストレスと癌の浸潤・転移との関連性の解明は、将来的に酸化ストレスが関与する細胞内情報伝達経路を制御する分子標的治療開発などへの足がかりとなることが期待される。