

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-53C	12-205	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Chronic ethanol feeding accelerates hepatocellular carcinoma progression in a sex-dependent manner in a mouse model of hepatocarcinogenesis. 肝臓癌形成モデルマウスで慢性的なエタノールの投与は性に依存した様式で肝細胞癌の進展を亢進する		
<b>執筆者</b>		
Brandon-Warner E, Walling TL, Schrum LW, McKillop IH.		
<b>掲載誌</b>		
Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(4):641-53.		
<b>キーワード</b>		
エタノール、肝臓、肝臓癌形成、肝細胞癌、ジエチルニトロソアミン		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>慢性的なエタノール摂取は肝硬変と肝細胞癌の発症危険性を上昇する。エタノールによる肝障害や肝細胞癌に対する感受性には性差のあることが知られており、男性よりも女性の方がエタノールの有害な効果に感受性が高く、容易に肝臓病になりやすい。一方で、肝硬変は女性よりも男性で頻繁にみられる。エタノールが肝腫瘍形成の進展に影響する機序は良く分かっていない。この研究では、慢性的なエタノール摂取が肝臓癌形成に与える効果と、さらに、肝細胞癌の進展における性差について検討した。</p> <p><b>方法:</b>発癌のイニシエーターとしてジエチルニトロソアミン(DEN)を用いる肝細胞癌発生モデルマウスを使って、エタノール摂取の肝臓癌形成に関する効果を検討した。雄と雌の新生仔マウスにDENを投与し、16週あるいは40週目に5~20%のエタノール溶液を8週間与えた。投与終了後に肝臓と血液を採取し、肝臓の病理的、機能的変化と肝臓癌形成の因子であるサイトカイン mRNA 発現を測定した。</p> <p><b>結果:</b>DEN は雄と雌マウスの両方で肝臓組織の病巣と腫瘍を生じた。エタノールは肝臓機能を低下させ、肝障害を増加させた。一方、エタノールのみで DEN を投与しなかった場合には、肝臓組織の病巣や腫瘍は生じなかった。DEN とエタノールを投与したマウスでは、エタノールは雄マウスでのみ腫瘍発生頻度と腫瘍量を増加させた。解剖後の血液アルコール含量は雄と雌マウスで同程度であったが、肝障害の増加と肝機能の低下は雄マウスで著しかった。Th(ヘルパーT細胞)1、Th2、T調節因子などのサイトカイン mRNA 発現の検索では、TGFβ を介して免疫に抑制的に働く SMAD3 の mRNA 発現が雌と比較して雄マウスで上昇した。雌マウスの Th1、Th2 関連 mRNA 発現は高いレベルが維持されていたが、雄マウスでは低下がみられた。</p> <p><b>結論:</b>慢性的なエタノール投与に対して、雄マウスの方が肝細胞癌の発生や進展に感受性が高い。雄マウスの肝臓免疫応答の変化から、エタノールによる TGFβ-SMAD3 情報伝達の増加(免疫系の抑制)が肝細胞癌発生モデルでの発癌促進(プロモーション)を亢進していると考えられる。すなわち、慢性的なエタノール摂取では、女性よりも男性の方が肝臓癌を発生しやすく、癌も進展しやすいと考えられる。</p>		