

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-54C	14-229	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Alcohol consumption promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in male mice through activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. 雄性マウスでアルコール摂取は Wnt/ β -カテニン情報経路の活性化を通じてジエチルニトロソアミンによる肝臓がん形成を促進する		
執筆者		
Mercer KE, Hennings L, Sharma N, Lai K, Cleves MA, Wynne RA, Badger TM, Ronis MJ.		
掲載誌		
Cancer Prev Res (Phila). 2014; 7(7):675-85. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0444-T.		
キーワード		PMID:
アルコール、肝臓がん、 β -カテニン、Wnt		24778325
要旨		
<p>目的:アルコール摂取は、肝がんの独立した危険因子である。しかし、アルコールが肝がんを生じる複雑な機序は十分には理解されていない。エタノールはアルコール脱水素酵素でアセトアルデヒドへ代謝され、さらにアルデヒド脱水素酵素によって酢酸まで代謝される。アセトアルデヒドは DNA 合成と修復機序を干渉することで DNA 障害と DNA 鎖切断を生じる強力な発がん物質であり、エタノールの代謝は、肝細胞の増殖を増加させることで腫瘍増殖を促進する。肝細胞がんの患者の多くではβ-カテニンが活性化されている。本研究は、化学発がん物質のジエチルニトロソアミン(DEN)の投与後 46 日で慢性エタノール摂取を行い、その後 16 週間エタノール摂取を継続することで腫瘍増殖を導くマウスモデルを用い、エタノールによる腫瘍増殖に Wnt/β-カテニン情報がどのように関与しているか検討した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスを用い、出生後(PD)14 日で 10 mg/kg の DEN を投与した。PD60 日からエタノール(4.9%)含有液体飼料(Lieber-DeCarli 液体飼料)で 4 ヶ月飼育した。その後、肝臓組織を調製し、β-カテニンと増殖細胞核抗原(PCNA)を免疫組織化学的に解析した。また、アルコール性肝障害モデルラットで細胞増殖関連因子について解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は PCR 法で測定した。</p> <p>結果:DEN を投与しエタノールを摂取させたマウス(EtOH+DEN)で、前がん病変と肝腫瘍の数が増加した。また、EtOH+DEN マウスの肝臓非腫瘍部分で肝細胞増殖は4倍増加し、細胞質活性化β-カテニンは上昇していた。アルコール性肝障害モデルラットの肝臓で、肝細胞増殖の増加、ビタミン A 貯蔵量の枯渇、細胞質および核でのβ-カテニンとリン酸化 GSK3βの発現増加、Wnt7a mRNA 発現の上昇、β-カテニンの標的分子(グルタミン合成酵素、サイクリン D1、Wnt 誘導情報経路タンパク質、細胞外基質分解酵素-7)の発現上昇が観察された。</p> <p>結論:本研究の結果は、慢性エタノール摂取は Wnt/β-カテニン情報伝達経路を活性化して肝細胞増殖を上昇し、そのことによって、肝臓への腫瘍惹起開始障害に続く腫瘍形成が促進されることを示している。いくつかの植物由来物質は、β-カテニン情報経路を阻害することが知られている。その観点から、腫瘍プロモーターとして作用するエタノールの分子機序を理解することは、アルコール消費者の肝臓がん発症リスクを低下する有効な食事指導の上で有益である。</p>		