

【目的】大腸癌は定期健診や内視鏡検査の普及により早期発見の機会も増えているが罹患率/死亡率ともに依然として高く、対策が必要である。大腸癌や前がん病変の早期発見/早期治療は死亡率を抑制することは既に論をまたないが、治療した患者さんはまた新規病変が出現する高リスク群であり、根本的な対策すなわち疾病/罹患予防への期待が高まっている。

すでに循環器、神経内科領域では疾病予防の取り組みとして生活習慣の変容のほか、心筋梗塞、脳梗塞のハイリスク群にはアスピリンなどの薬剤を用いて積極的に予防を行なっているが今後、癌診療においても薬剤を用いた予防策を講ずることが求められている。現在欧米を中心に、経口薬を内服することで癌を積極的に予防しようとする試みが行われており、化学予防と呼ばれている。大腸癌の危険因子として肥満・糖尿病・高脂血症などの生活習慣病因子が考えられており、これらは化学予防のターゲットとして注目される。脂質異常症、閉塞性動脈硬化症において既に実地臨床で使用されている EPA や DHA などの ω 3系多価不飽和脂肪酸 (ω 3PUFA) は、近年、家族性腺腫症患者の大腸腺腫を減少・縮小させたという報告やマウス大腸腫瘍モデルにおいても腫瘍を抑制したという報告があり、大腸腫瘍の化学予防薬としての可能性を有しているといえる。 ω 3PUFA の化学予防作用機序としては、既に存在する大腸腫瘍に対しては COX-2 の抑制作用が主経路と考えられているが、正常大腸上皮での COX-2 の発現は低く、腫瘍の発生予防機序としては別の経路が関与している可能性が高い。近年 ω 3PUFA の受容体として G 蛋白共役受容体 120 (GPR120) が発見され特に糖尿病領域において注目されている。それによると、 ω 3PUFA は GPR120 を介して抗炎症効果を示し、抗炎症作用や細胞増殖抑制作用を示すことが実証されている。しかし消化器領域においてはまだ GPR120 に注目した ω 3PUFA の抗腫瘍効果を検討した報告はない。しかし腸管には GPR120 が豊富に発現しており、糖尿病領域で報告されたように ω 3PUFA が GPR120 を介して活性化している JNK や NF κ B を抑制するという機序で EPA が大腸腫瘍の初期段階で抗腫瘍効果を発揮していると推測している。今回我々は ω 3PUFA による大腸腫瘍予防における GPR120 の役割について、GPR120 欠損マウスおよび野生型マウスを用いて解析を行う。

【方法】野生型マウスと GPR120 欠損マウスに大腸発癌物質であるアゾキシメタン (AOM) を投与して大腸前がん病変である ACF、さらに長期投与で大腸ポリープを誘導する。そこに ω 3PUFA である EPA を投与し、抗腫瘍作用、GPR120 経路の役割や、 ω 3PUFA による大腸腫瘍予防の機序を、免疫組織学的、生化学的に解析する

【結果】高脂肪食 (HFD) 投与により WT、GPR120 欠損マウスともに普通食 (ND) 投与のモデルと比較して ACF (図 1)、大腸ポリープの誘導が亢進された (図 2)。EPA を投与すると、WT では ND、HFD ともに ACF、大腸ポリープの発生が有意に抑制されたが、GPR120 欠損マウスでは ACF の抑制効果は認めなかった。ウエスタンブロットで蛋白発現を確認すると、GPR120 経路の顆粒である TAK1、JNK のリン酸化が EPA 投与で抑制されており、GPR120 経路を介して EPA が抗腫瘍作用を示したことが示唆された。

野生型と GPR120 欠損マウスの ACF 数の比較

