

|           |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名       | 李 志 剛                                                                                                                                                                                                       |
| 学位(専攻分野)  | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                                                   |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 2507 号                                                                                                                                                                                                |
| 学位授与の日付   | 平 成 14 年 5 月 23 日                                                                                                                                                                                           |
| 学位授与の要件   | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当                                                                                                                                                                                     |
| 研究科・専攻    | 医 学 研 究 科 分 子 医 学 専 攻                                                                                                                                                                                       |
| 学位論文題目    | Suppression of N - nitrosomethylbenzylamine (NMBA) - induced esophageal tumorigenesis in F344 rats by JTE-522, a selective COX-2 inhibitor.<br>(NMBA による F344 系ラット食道発癌モデルに対する COX-2 選択的阻害剤 JTE-522 の発癌抑制効果) |
| 論文調査委員    | (主 査)<br>教 授 武 藤 誠 教 授 日 合 弘 教 授 今 村 正 之                                                                                                                                                                    |

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年様々な癌で, cyclooxygenase-2 (COX-2) の高発現, prostaglandinE2 (PGE2) 産生の増加, さらに NSAIDs (COXs の阻害剤) の発癌抑制効果等が報告されている。しかし食道での発癌における COX-2 や PGE2 の意義の詳細な解明はされていない。今回この問題を解明するために, N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA) により誘導されたラット食道癌モデルに JTE-522 (COX-2 の選択的阻害剤) を経口投与し, その発癌抑制効果を検討した。

NMBA ラット食道癌モデルは通常20-24週で, papilloma を形成し, 一部に扁平上皮癌を形成する。本実験では, 54匹のラット (雄性 F344) を 1 群 (生食投与), 2 群 (0.5%JTE-522 の溶解剤), 3 群 (JTE-522 9mg/kg), 4 群 (NMBA 1mg/kg), 5 群 (NMBA 1mg/kg + 0.5%JTE-522 の溶解剤), 6 群 (NMBA 1mg/kg + JTE-522 3mg/kg), 7 群 (NMBA 1mg/kg + JTE-522 9mg/kg), 8 群 (NMBA 1mg/kg + JTE-522 30mg/kg), 及び 9 群 (NMBA 1mg/kg + JTE-522 9mg/kg) (連続投与) に分けて薬剤を投与した。NMBA は皮下注, JTE-522 はゾンデによる経口挿管にて投与した。1 ~ 8 群の投与スケジュールは, 1 ~ 5 週は週 5 回投与, 6 ~ 15 週は週 1 回投与とした。16 ~ 24 週は投与せず, 体重の変化を観察した。9 群の投与スケジュールでは, 1 ~ 24 週は週 5 回連続投与を実施した。24 週目に全てのラットを犠死させ, 腫瘍の数, 体積を比較した。さらに腫瘍の COX-2 発現を半定量 RT-PCR, 腫瘍の PGE2 量を ELISA にて比較した。

JTE-522 を 30mg/kg で投与した群 (8 群) では, ラット一匹あたりの食道腫瘍平均個がコントロールに比し 62% と, 有意に減少した ( $p < 0.05$ )。しかし, 腫瘍の大きさに有意差は認めなかった。JTE-522 の 9mg/kg で, 24 週間連続投与された群 (9 群) では, 腫瘍の数および大きさがコントロールに比し, それぞれ 29% および 44% で, 有意に減少した ( $p < 0.05$ )。更に, 7 群での組織学的検討では JTE-522 は腫瘍形成だけでなく発癌も有意に抑えた ( $P < 0.0001$ )。NMBA により腫瘍部では COX-2 mRNA の発現と PGE2 の生産が正常組織に比し, それぞれ 5 倍, 7 倍に増加した。JTE-522 の 3, 9 および 30mg/kg 投与により, COX-2 の発現は抑制されなかったが, COX-2 により誘導された PGE2 の産生は, JTE-522 の投与により, 有意に抑制された ( $P < 0.01$ )。

NMBA によって誘導されるラット食道癌モデルでは, COX-2 の発現を介する PGE2 の産生が関与しており, COX-2 の選択的阻害剤である JTE-522 により, 発癌が抑制される。本研究により, JTE-522 の食道発癌抑制剤としての可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

消化器癌において, cyclooxygenase-2 (COX-2) の高発現, prostaglandinE2 (PGE2) 生合成の増加, さらに NSAIDs (COXs 阻害剤) の発癌抑制効果等が報告されている。しかし食道発癌における COX-2 や PGE2 の意義の詳細な解明はなされていない。申請者は, NMBA により誘導されたラット食道癌モデルに JTE-522 (COX-2 の選択的阻害剤) を経口投

与し、その発癌抑制効果を検討した。

- ① JTE-522 の 9mg/kg で、週に 5 回、24 週間連続投与により、NMBA により誘導された腫瘍数と大きさは、有意に減少した ( $p < 0.05$ )。
- ② 組織学的検討では JTE-522 は腫瘍形成だけでなく、発癌も有意に抑制した ( $p = 0.002$ )。
- ③ NMBA により腫瘍部では COX-2 mRNA の発現と PGE2 の生合成量が正常組織に比し、有意に増加した。COX-2 により誘導された PGE2 の生合成量は、JTE-522 の投与により、有意に抑制された ( $P < 0.01$ )。

以上の結果は食道発癌における COX-2 の発現及び PGE2 過剰生合成の意義を明らかにし、食道癌の発癌と進展及び COX-2 選択的阻害剤の化学発癌抑制剤としての機序を解明する上で示唆に富むところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年1月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。