

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 金 児 孝 晃  |
| 学位の種類   | 博士(医学)   |
| 学位記番号   | 乙 第 503 号  |
| 学位授与の日付 | 平成26年 3 月13日   |
| 学位論文題名  | Inhibition of ENNG - Induced Pyloric Stomach and Small Intestinal Carcinogenesis in Mice by High Temperature - and Pressure - Treated Garlic<br>「ENNG誘発マウス胃幽門部および小腸発がんに対する高温高压処理ニンニクの抑制効果」<br>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13(5): 1983-1988. 2012. 8 |
| 論文審査委員  | 主査 教授 東 口 高 志<br>副査 教授 松 浦 晃 洋<br>教授 杉 岡 篤<br>教授 新 保 寛   |

### 論文内容の要旨

#### 【背景と目的】

ニンニク (*Allium sativum* L.) は有力ながん予防食品素材として、様々な有効成分が見出され、各種動物発がんモデルを用いた抑制効果が多数報告されている。さらに本邦では、ニンニク特有の臭いを軽減する加工法も多数開発されてきた。最近、我々はニンニクを高温高压処理することで抗酸化能を増強させ、かつポリフェノール含量を増大させる一方、ニンニク臭を軽減させる製法で作製した高温高压処理ニンニク (HTPG) を用いて、消化器系発がんモデルに対する修飾作用を検討してきた。本研究では、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (ENNG) 誘発マウス胃幽門部および小腸発がんに対するHTPG混餌投与の修飾作用を検討した。

#### 【方法】

HTPGはニンニクスライスを微粉碎し、沸騰水と混合してオートクレーブ処理(130℃、150分)後、凍結乾燥したものを使用した。実験動物はC57BL/6雄性マウス7週齢に最初の4週間は飲料水としてENNG(100mg/L)、餌としては基礎食を与え、その後、3群に分け、飲水は全て水道水、餌は基礎食を対照群(1群, n=21)、また、2%HTPG混餌群(2群, n=20)および5%HTPG混餌群(3群, n=20)として30週間与えた。実験終了時に胃幽門部と小腸腫瘍の発生率と個数を比較検討した。そして、小腸正常部位は細胞増殖能を調べるため細胞増殖マーカーであるマウスのKi-67をMIB-5染色した。

#### 【結果】

胃幽門部および小腸の腫瘍発生率は、1群47.6%、2群10.0%、3群40.0%で、2群の腫

瘍発生率は1群に対して有意に( $p < 0.05$ )低下した。平均腫瘍数(±SE)は、1群 $0.71 \pm 0.20$ 個、2群 $0.15 \pm 0.11$ 個、3群 $0.8 \pm 0.30$ 個で、2群の腫瘍数は1群に対して有意に( $p < 0.05$ )減少した。一方、3群の腫瘍発生率と腫瘍数はともに有意な変化を認めなかった。また、MIB-5染色による陽性細胞率(±SE)は1群 $40.0 \pm 2.1\%$ 、2群 $28.9 \pm 1.4\%$ 、3群 $38.3 \pm 1.8\%$ となり、2群のMIB-5陽性細胞率は1群に対して有意に( $p < 0.01$ )減少した。

#### 【考察】

本研究室ではこれまでに、1, 2-ジメチルヒドラジン (DMH) 誘発ラット大腸粘膜mucin-depleted foci (MDF、粘液枯渴巣; 前がん病変) の形成に対するHTPGの抑制効果を検討し、3%HTPG混餌食でMDF形成を有意に抑制し、さらに大腸粘膜と肝臓の $O^6$ -メチルグアニンDNA付加体形成を有意に抑制することを明らかにした(1%HTPG混餌投与では有意差はみられなかった)。今回の実験では、腫瘍発生率と腫瘍数とともに2%HTPG混餌投与で有意な抑制効果がみられたが、5%HTPG混餌投与では認められなかった。また、小腸粘膜の細胞増殖能を調べるMIB-5陽性率でも2%HTPG混餌投与でのみ有意な抑制を示した。これらの成績を比較すると、動物種や発がんモデルの相違によって発がん抑制に対するHTPG適正量が若干異なることが示唆された。特に、5%HTPG混餌投与では、高用量長期間摂取によってHTPG中に含まれているがん予防成分の利用を非予防成分が制限してしまった可能性が示唆された。

#### 【結語】

2%HTPG混餌の30週間投与はENNG誘発マウス胃幽門部および小腸の腫瘍発生並びに小腸正常部位の細胞増殖活性を有意に抑制した。一方、5%HTPG混餌投与ではこれらの抑制効果は認められず、過剰摂取による影響が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、ポリフェノール含量と抗酸化能を増強させた高温高压処理ニンニク粉末 (HTPG) を用いて、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (ENNG) 誘発マウス胃幽門部～小腸の腫瘍形成に対するHTPG混餌投与の修飾作用を検討したものである。

その結果、2%HTPG混餌投与により腫瘍発生率および平均腫瘍個数がともに基礎食群と比べて有意に抑制するという成績が得られた。しかし、5%HTPG混餌投与ではともに有意な変化は認められなかった。また、十二指腸粘膜の細胞増殖能をMIB-5陽性細胞率で検討した結果、基礎食群に比べ、2%HTPG混餌投与群ではその発現が有意に抑制されていた。

今回の研究では、2%HTPG混餌投与によってENNG誘発マウス胃幽門部～小腸の腫瘍形成が強く抑制された。一方、5%の混餌投与ではHTPGの過剰摂取のためか抑制効果が認められず、さらに軽い腎毒性の可能性があることが指摘された。そこで、今後の課題としては、1%以下のHTPG混餌投与で検討することやHTPGの調製条件(加熱時間の短縮)を再検討することなどが提起された。

最終的に、本研究は国際的な評価を得た医学専門誌 (Asian Pacific Journal of Cancer Prevention; Impact Factor=1.271 (2012)) に掲載されており、学位論文として十分な内容と評価された。