Osaka University Knowledge Archive

Title	High incidence of esophageal cancer in esophageal achalasia by the oral administration of N-amyl-N-methylnitrosamine and its prevention by nicardipine hydrochloride in mice
Author(s)	黒岡, 正之
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40713
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【19】

氏　　名	黒　岡　正　之（くろおかまさゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13692　号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学　位　論　文　名	High incidence of esophageal cancer in esophageal achalasia by the oral administration of N-amyl-N-methylnitrosamine and its prevention by nicardipine hydrochloride in mice (N-amyl-N-methylnitrosamine 経口投与による食道アカラシアの食道癌高感受性と nicardipine hydrochloride によるその予防効果)
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　野村　大成 （副査） 教　授　松田　暉　　教　授　黒川　信夫

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

食道アカラシア（EA）は，下部食道括約筋の弛緩不全により，食道内通過障害を引き起こし，その結果，食道が異常に拡張する疾患である。疫学的には，食道扁平上皮癌の高危険度群とされているが，未だ議論のあるところであり，一定の結論は得られていない。また，基礎的実験においても現在までEAにおける食道高率発癌性を証明したものはない。そこで，EA を高率に発症する3つの変異マウス系統を用い，これらに食道特異的発癌剤 N-amyl-N-methylnitrosamene（AMN）を投与することにより EA において食道癌が高率に発生するか否かを検討した。さらに，下部食道括約筋弛緩作用を有するカルシウム拮抗薬 nicardipine hydrochloride（Nicardipine）による EA の治療実験を行い，その有効性の評価とさらにEAの治療が食道発癌の予防にも寄与するか否かを検討した。

【方法】

1）マウス．大阪大学医学部放射線基礎医学講座にて維持している EA を高率に自然発症する変異マウス3系統，101／N, STX／Le, BXH-8 および対照群として EA を全く発症しない C57BL／6J マウスを用いた。

2）発癌剤．N-amyl-N-methylnitrosamine（AMN）を無菌蒸留水に0.0015％となるよう混合し，遮光ボトルを用いてマウスに飲水として自由摂取させた。AMN 飲水は，週2回新しいものに交換した。

3）下部食道括約筋弛緩剤．カルシウム拮抗薬である Nicardipine 3mg／ml を徐放性浸透圧ポンプに充填したのち，これをマウスの背部皮下に埋め込み，Nicardipine が，1.8μg／hr の割合で，持続的に作用するようにした。

4）投与方法．0.0015％AMN を生後3カ月齢の 101／N, STX／Le, BXH-8 と C57BL／6J マウスに8週間投与し，その後，16週間の AMN 非投与の経過観察期間をおいた。また，AMN 非投与対照群として，同系統のマウスを同じ条件下で24週間飼育した。また，EA と食道腫瘍の予防目的に Nicardipine を上記の方法で，AMN 投与期間中の8週間，持続投与した。さらに，AMN 投与終了後は，0.001％Nicardipine を飲水中に溶解させ，実験終了まで連続投与した。

5）EA と AMN 誘発食道腫瘍の評価．実験終了時，すべてのマウスを解剖し，食道拡張のあるものを EA（＋），正常食道を EA（－）とした。さらに，全食道・胃を摘出の後，縦切開し食道粘膜面を実体顕微鏡に観察し，誘発された食道腫瘍の形状，個数，大きさを評価した。食道・胃は10％緩衝ホルマリン液で固定し，病理組織学的検索

(Hematoxylin-Eosin 染色) を行った。

【成績】

1) EA 発症率. 101/N, STX/Le, BXH-8 の EA 発症率は38.5% (110/286), 30.1% (43/143), 91.8% (190/207) であり, C57BL/6J では, 0% (0/167) であった。また, AMN 投与群と非投与群の間に発症率に差を認めなかった。

2) AMN 誘発食道腫瘍. AMN は STX/Le の一例を除くすべてのマウスに, 食道腫瘍を誘発した。一方, AMN 非投与群では, 食道腫瘍の発生は一例も認められなかった。EA (+) 群と EA (−) 群のマウス一匹あたりの平均腫瘍発生個数は, 101/N, STX/Le, BXH-8 のすべてのマウス系統において, EA (+) 群で有意に多かった。また, 101/N, STX/Le, BXH-8 の EA (−) 群と EA を全く発症しない C57BL/6J では, 発生個数に差を認めなかった。これらより, EA は食道腫瘍誘発に対して高感受性であることが示された。

3) AMN 誘発食道腫瘍の大きさ別発生頻度と扁平上皮癌の発生率の比較. 誘発された食道腫瘍の大きさを0.5㎜未満, 0.5㎜以上1.0㎜未満, 1.0㎜以上に分けてその発生個数を比較すると, 1 ㎜以上の大きな腫瘍は, 101/N, STX/Le, BXH-8 のすべてにおいて, EA (+) 群で有意に多かった。また, 悪性化 (扁平上皮癌), 浸潤性変化もすべてマウス系統で EA (+) 群で有意に多かった。

4) Nicardipine によるEAの治療効果と食道腫瘍発生の抑制効果. Nicardipine の投与により EA の発症率は, 約半数となった。また, 投与後も EA (+) であったマウスでもその食道拡張の程度は軽度で, 食物滞留は認めなかった。さらに, Nicardipine による EA 治療により AMN 誘発食道腫瘍は有意に減少した。これらにより, Nicardipine による食道内食物滞留の解除はEAにおける食道発癌を抑制することが示された。

【総括】

1) 本研究により, EA は AMN による食道腫瘍誘発とその悪性化に高感受性を示すことが証明された。

2) 下部食道括約筋弛緩剤であるカルシウム拮抗薬 Nicardipine は, EA 治療に有効であり, さらにEAにおける食道発癌を予防することを証明した。

3) 従って, 食道内食物滞留が食道癌発生促進の一因であることを証明した。

論文審査の結果の要旨

食道アカラシア (EA) は下部食道筋間神経叢細胞の変性, 減少による下部食道括約筋の弛緩不全のため食物の食道内停滞を引き起こすヒト難治性疾患である。また, EA は, 食道癌の高危険度群であるとされているが, 未だ確立された結論は得られていない。本論文は, EA を高率に発症する 3 つ変異マウス系統 101/N, STX/Le, BXH-8 に食道特異的発癌剤 N-amyl-N-methylnitrosamine (AMN) を投与することにより, EA において食道腫瘍が高率に発生し, 悪性化することを実験的に初めて証明した。また, 下部食道括約筋弛緩作用を有するカルシウム拮抗薬 nicardipine hydrochloride (Nicardipine) が, EAの発生率と食物の食道内停滞を有意に減少させることを証明し, Nicardipine が, EA の予防および治療に有効であることを証明した。さらに, この EA の予防および治療が, AMN 誘発食道腫瘍の発生数を有意に減少させ, EA における食道発癌の予防にも寄与することを証明した。本論文は, EA モデルマウスを用いることにより, EA の食道癌高感受性を示すと共に食物の食道内停滞が食道癌発生の原因の一つであることを初めて実験的に証明したものであり, 学位の授与に値すると判断した。