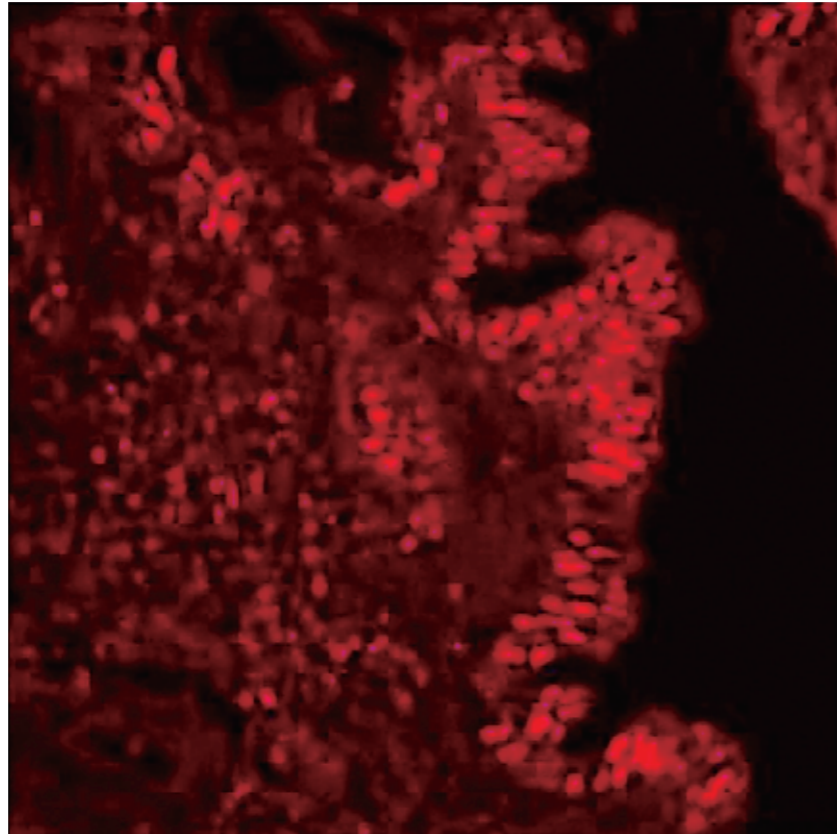


大学院医学系研究科教授  
村田 真理子

むらたまりこ  
博士(医学)  
専門分野は、環境衛生学

この記事に関連した情報は以下のアドレスでもご覧いただけます。  
http://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/

右図／免疫組織化学法による8-ニトログアニン染色の蛍光顕微鏡写真  
タイ肝吸虫感染ハムスターの肝臓組織像。肝臓の胆管上皮細胞の核に8-ニトログアニンが染まっている。(図3)



## 感染・炎症関連発がんの分子機構の解明とバイオマーカーの探索。

がんの原因として知られる、ピロリ菌や潰瘍性大腸炎。医学系研究科では、これら感染・炎症による発がん機構の解明に向け8-ニトログアニンの生成に着目し、次々に新事実を発見しました。今後は世界に先駆ける研究成果のもと、8-ニトログアニンを用いた簡便で負担の少ないバイオマーカーの開発を進めていきます。

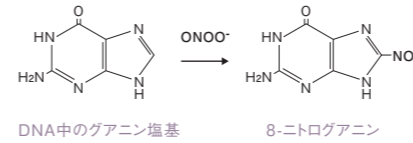
### 発がん要因の多くを占める感染・炎症

わが国では依然として悪性新生物(がん)が死因の第一位を占め、なお増加傾向です。がんの原因はいろいろありますが、感染・炎症は極めて重要な発がん因子であり、感染・炎症が全世界の発がん要因の約25%を占めると推定されています。日本においては、胃癌をもたらすヘリコバクター・ピロリ菌(図1)、肝癌をもたらすB型およびC型肝炎ウイルス、子宮頸癌をもたらすパピローマウイルスなど、感染症による発がんへの寄与が他の先進国に比べ比較的大きいと考えられています。感染症以外にも慢性炎症性疾患、例えば潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患では罹患者の発がんリスクが高いことが知られています。従って、感染症および慢性炎症に起因する発がんは、世界規模で緊急に解決すべき重大な健康問題であり、発がんリスクの早期評価法およびその予防法の確立が急務です。

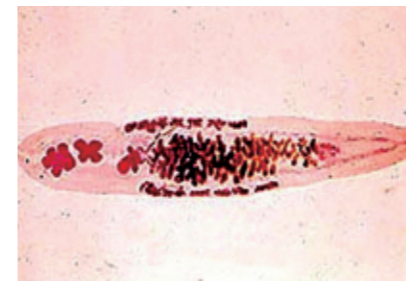
感染症あるいは炎症条件下では活性酸素種や活性窒素種が産生され、DNAやタンパク・脂質などの生体内高分子が傷害されます。8-ニトログアニンは、炎症条件下



ヘリコバクター・ピロリ菌(図1)



8-ニトログアニンの構造式



タイ肝吸虫(図2)

感染要因	がん
ヘリコバクター・ピロリ	胃癌、リンパ腫
ヒトパピローマウイルス(HPV)	子宮頸癌
B型肝炎ウイルス/C型肝炎ウイルス	肝癌
Epstein-Barrウイルス(EBV)	リンパ腫、鼻咽頭癌
HTLV-1	白血病
ビルハルツ住血吸虫	膀胱癌
タイ肝吸虫(Opisthorchis Viverrini)	胆管癌

感染症により起きるがん

で産生される活性酸素/窒素種により生じ、突然変異を誘発する作用が認められているDNA損傷塩基です。私たちの研究グループでは免疫組織化学染色法による8-ニトログアニンの半定量的解析を行い、感染・炎症関連発がん機構の解明と早期診断法の開発に取り組んでいます。

### 8-ニトログアニンを新たなバイオマーカーとして

これまでの研究結果をご紹介します。感染・炎症関連発がんモデルとして、胆管癌を起こすタイ肝吸虫(図2)に感染させたハムスターにおいて、8-ニトログアニンが肝内胆管上皮で顕著に生成されることを世界に先駆けて明らかにしました(BBRC 2003, Carcinogenesis 2004, Nitric Oxide 2004)(図3)。次に、ヒトを対象とした研究成果として、私たちは胃癌をもたらすヘリコバクター・ピロリ感染患者における胃腺上皮細胞で8-ニトログアニンが顕著に生成されることを解明(BBRC 2004)。さらに、C型肝炎患者の肝生検標本では肝細胞で8-ニトログアニンが生成され、インターフェロン有効例では8-ニトログアニンの生成がほぼ完全に抑制されることを明らかにしました(J. Hepatol. 2005)。また、ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸癌における上皮内癌のグレードと8-ニトログアニンとが有意に相関し、他のバイオマーカーより早期がんの診断に適している可能性を提示(Cancer Sci. 2007)。これらの研究成果は、感染症および炎症性疾患などの病因に関わらず、8-ニトログアニンが発がん好発部位に蓄積して発がんをもたらすという共通の機構を明らかにしたという点で極めて興味深いものです。さらに最近、私たちは腫瘍部位における8-ニトログアニン量が、がん患者の予後と関連することを示しました(World J. Gastroenterol. 2005, Cancer Sci. 2007, Oncol. Rep. 2007)。従って、8-ニトログアニンは炎症関連発がんのリスクを評価する有用な新規バイオマーカーになり得ると考えています。

### 簡便で生体に負担の少ないバイオマーカーの開発を目標に

8-オキソデオキシグアニン(8-oxodG)は、8-ニトログアニンとともに感染・炎症関連発がんのバイオマーカー候補の一つです。ただし、8-ニトログアニンと異なり、炎症以外の酸化ストレスでも8-oxodGは変動するため、8-ニトログアニンに比べ特異性が低いと考えられています。しかし、生体試料における8-oxodGの測定は、8-ニトログアニンに比べさまざまな方法での検出・定量解析が可能です。本研究室では電気化学検出器付き高速液体クロマトグラムによる8-oxodGの測定システムがあり、ELISAキットよりも高精度にDNAあるいは尿試料を用いた定量が可能となっています。胆管癌患者の尿中8-oxodGはタイ肝吸虫感染者あるいは健常者と比べ有意に高い結果を得ており、また、抗寄生虫病薬による感染者の治療により尿中8-oxodGが低下することを明らかにしています(Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008)。尿のように簡便で非侵襲的な生体試料での測定が可能であることは、バイオマーカーとしては魅力的です。これまで8-ニトログアニンは生検あるいは手術標本を用いて免疫組織化学法により半定量的な評価をしてきましたが、血液あるいは尿試料を用いて定量的に解析できるシステムの構築を進めていきたいと考えています。

※本研究は、鈴鹿医療科学大学・川西正祐先生、同・馬寧先生、当講座(環境分子医学)・及川伸二先生、平工雄介先生、他、の共同研究として実施しています。