

平成24年3月

# 藤瀬幸 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一  
副主査 林 一 彦  
同 村 脇 義 和

## 主論文

Preventive effect of caffeine and curcumin on hepatocarcinogenesis in diethylnitrosamine-induced rats

(ジエチルニトロサミン肝発癌ラットモデルでのカフェインとクルクミンによる肝発癌抑制効果)

(著者：藤瀬幸、岡野淳一、永原天和、安部良、今本龍、村脇義和)

平成24年 International Journal of Oncology 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

Preventive effect of caffeine and curcumin on hepatocarcinogenesis in diethylnitrosamine-induced rats

(ジエチルニトロサミン肝発癌ラットモデルでのカフェインとクルクミンによる肝発癌抑制効果)

肝細胞癌の早期診断が可能となり、肝切除術、ラジオ波焼灼療法 (RFA)、肝動脈化学塞栓療法などの根治的治療が行われているが、多中心性発育による再発率が高いためその予後は満足すべきものとはいえない。そのため、肝発癌の化学的予防薬の開発がすすめられている。クルクミンは、ウコン由来のフィトケミカルであり、肝細胞癌をはじめとする各種癌に対する発癌予防効果が報告されている。また、コーヒー等に含まれるカフェインは、慢性肝炎の進行を抑制し、引いては肝発癌を抑制することが疫学的に明らかになっている。本研究では、ジエチルニトロサミン (DEN) による肝発癌ラットモデルを用いて、カフェインとクルクミンによる肝発癌抑制効果を検討した。

## 方 法

Wistar系雄性ラットにDEN (40 mg/kg) を週1回腹腔内投与した肝発癌モデルを用いて検討した。無処置コントロール群 (G1)、DEN投与群 (G2)、DEN投与+0.25%クルクミン混餌食投与群 (G3)、DEN投与+0.02%カフェイン飲水中投与群 (G4) を設定した。第10週と14週に犠死し、肝体重比、血清トランスアミナーゼ (AST、ALT) 値を測定した。また肝臓の病理学的変化をHE染色で観察するとともに、免疫組織化学染色およびWestern blot法によりproliferating cell nuclear antigen(PCNA)抗体とglutathione S-transferase (GST-P) の発現量を検討した。

## 結 果

DEN投与群 (G2) の肝体重比は、肝腫瘍形成を反映して10週および14週で増加したが、クルクミン投与 (G3) およびカフェイン投与 (G4) では低下する傾向を認めた。血清AST値は、14週でクルクミン投与 (G3) およびカフェイン投与 (G4) で有意に低下した。これらの結果は、クルクミンとカフェインがDENによる肝障害や肝発癌を抑制することを示唆していた。

DEN投与群 (G2) では、10週さらに14週で肉眼的に増大する肝白色結節を認めた。これに

対してカフェイン投与群（G4）では、14週でG2に比べて肉眼的に有意に肝白色結節が減少していた。

免疫組織化学染色において、PCNA陽性細胞数はDEN投与群（G2）では経時的に増加したが、カフェイン投与群（G4）では10週および14週、クルクミン投与群（G3）では14週でG2に比べて有意に減少した。これらはWestern blot法による検討でも同様の結果であった。

免疫組織化学染色とWestern blot法によりGST-P陽性細胞の発現を検討した結果、DEN投与群（G2）では経時的にGST-P陽性細胞数が増加した。一方、カフェイン投与群では、10週でG2に比べて有意にGST-P陽性細胞数が減少し、14週でもその傾向を認めた。一方、クルクミン投与群（G3）では10週、14週ともにGST-P陽性細胞数の明らかな抑制効果を認めなかった。以上の結果から、クルクミンと比較するとカフェインがより強くラットにおけるDEN肝発癌を抑制することが示された。

## 考 察

本研究では、ラットを用いた肝発癌モデルを用いてカフェインとクルクミンによる肝発癌抑制効果を検討した。その結果、カフェインはクルクミンと比較してより強く肝発癌を抑制することが示された。今後は、クルクミンとカフェインによる肝発癌抑制効果の作用機序をさらに検討することや、ヒトでの至適投与量や肝発癌抑制効果を検討する必要がある。

## 結 論

DEN肝発癌ラットモデルで、カフェインは、クルクミンと比較してより強力に肝発癌を抑制することが示された。