

消化器疾患とフリーラジカル

松崎 靖司

筑波大学臨床医学系 助教授



Recently, it is reported that free radical is associated with pathophysiology and the progression of gastrointestinal and liver diseases. We observed that in gastric cancer cell, iNOS expression was significantly increased and NO generation was increased compared to normal gastric cell. On the other hand, we indicated that ursodeoxycholic acid (UDCA), which is one of the useful therapeutic agents for gallstone, primary biliary cirrhosis and chronic hepatitis, has a strong potentiality as free radical scavenger. I would like to demonstrate the importance of examining the relationship between free radical and gastrointestinal and liver diseases, in order to elucidate the pathophysiological mechanism of diseases and the development of novel therapy.

消化器疾患の代表である、胃癌、C型肝炎・肝臓癌においてもその発症および進展機序においてフリーラジカルが関与している。

胃癌においては、我々を含む複数の研究成果より、*H.pylori* による慢性炎症などによって惹起された一酸化窒素 (NO) が、その発症に大きく関与していることが示唆されている。我々の研究においても、胃癌由来の培養細胞系では、正常胃粘膜細胞由来の培養細胞系と比較し、誘導型 NO 産生酵素 (iNOS) の発現が有意に増加していること、蛍光色素を用いた検討で細胞内 NO 濃度が有意に増加していることが明らかになった。iNOS/NO 増加は、胃粘膜血流の増加をもたらすため、慢性胃炎においては胃粘膜保護の観点から合目的であるが、一方で、NO から産生される ONOO-などの窒素酸化物は強い carcinogen であることから、DNA 障害をもたらす、発癌をもたらすと考えられる。

一方、近年 C 型肝炎・肝臓癌においては、肝炎の進展とその後の肝癌発症を、瀉血および鉄制限食が有意に抑制するという報告がある。鉄はそれ自身がフリーラジカルであり、いわゆる Fenton 反応により周囲の過酸化水素と反応して細胞障害性の高い OH ラジカル (OH-) を放出し細胞・DNA 障害を引き起こすことがその機序として考えられている。また、胆石症・PBC(原発性胆汁性肝硬変)・慢性肝炎の治療薬である UDCA (ウルソ) は我々の研究などからフリーラジカル消去能を持つことが明らかになった。これらの結果も、慢性肝炎から肝硬変、さらには肝細胞癌発症にかけての肝細胞障害にフリーラジカルが関与している可能性を強く示唆している。さらに、鉄自体が癌の DNA 増殖に関わっている可能性もあり、現在我々はこの観点から細胞内鉄代謝の研究を進めている。

以上本演者の発表では、消化器疾患とフリーラジカルの関係の検討が、種々の疾病の発症機序解明や治療法開発にきわめて重要であることの証左を示したい。