

消化器癌の発生

—実験発癌とその分子生物学的アプローチ—

藤井秀樹*, 茂垣雅俊**, 飯野 弥*, 関川敬義*,
 松田政徳*, 三浦和夫*, 長堀 薫*, 山本正之*,
 増井恒夫***, 富岡 勉****, 松本由朗*

消化器癌の発生, 進展の機序を解明することは, その治療に直結するもので重要である。その解明の一方法として種々の実験発癌モデルが開発されている。この発癌モデルは, 発癌物質の種類, 動物種, 対象臓器, 更に投与方法により発生する癌が異なる。またこれら発癌モデルに対して, その促進ならびに抑制因子が検索され, 疫学的にも重要な結果が得られている。教室でも MNNG 実験胃癌と脾臓の関係, 大腸癌の進展・転移と染色体欠失, 肝細胞癌における多中心性発癌の解析, DDBEX 肝癌モデルによるその分子生物学的解析, 更に実験乳癌ならびに肝細胞癌での転移能と nm23 の発現との関連, 胆道癌モデルの開発とその細胞株の樹立, 2 種類の実験脾癌での発癌遺伝子の突然変異の検討など, 癌研究における先端の研究がなされている。これらの成果を概説し, 今後の癌研究の方向についても総説した。

キーワード: 消化器癌, 分子生物学, 実験発癌

I. はじめに

遺伝子解析技術の急速な進歩により, 様々な疾患の病態が遺伝子レベルで解明されつつある。癌についても, 遺伝子の異常に基づくものとして捉えることは, すでに一般的な考え方となってきた。特に癌細胞は数個以上の遺伝子変化により, 悪性な性質を獲得する。また同じ消化器癌でも, 標的臓器, 組織型, 原因により, 遺伝子変化の起こり方や組合せが異なる。このことは, 癌化の機構を解明する上にも, また診断, 治療といった臨床面でも有用な情報になる。これらの機構を再現性良く, 純粋な条件で検索するために, 様々な動物発癌モデルが開発され, また開発すべく努力されている。本稿では, 現在確立され汎用されている実

験発癌モデルを紹介するとともに, 主に教室での研究の現況を含めて最近のトピックスについても概説したい。

表1 発癌実験における動物種と発癌物質と標的臓器

標的臓器	発癌物質	種
食道	N-nitrososarcosine ethylester	ラット
	N-methyl-N-benzyl-nitrosamine	ラット
	N-amyl-N-methyl-nitrosoguanidine	ラット
胃	N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	ラット
	N-ethyl-N'-nitrosoguanidine	犬
	N-methyl-N-nitrosourea	ラット
十二指腸	N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	マウス
大腸	1,2-dimethyl hydrazine	ラット
	N-methyl-N-nitrosourea	ハムスター
	Azoxymethane	ラット
肝	N-nitroso-morpholine	ラット
	Diethylnitrosamine	ラット
	Thioacetamide	ラット
	3'-methyl-4-dimethyl aminoazobenzene	ラット
	2-acetylamine fluorene	ラット
	afatoxin B1	ラット
	Direct Deep Black Extra	マウス†
胆	N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine	ハムスター
脾	Azaserine	ラット
	N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine	ハムスター

*山梨県中巨摩郡玉穂町山梨医科大学外科学講座第1教室

**同病理学講座第1教室

***名古屋市立大学医学部第1病理学教室

****長崎大学医学部第2外科学教室

(受付: 1992年9月24日)

II. 実験発癌モデル

発癌物質による特異性、動物の種による特異性、標的臓器特異性、発癌物質の投与方法による特異性について。

現在、確立汎用されている動物発癌モデルは表1に示した如くである。同一の発癌物質でも発癌する臓器、ならびに動物種は異なり、例えばENNGの経口投与は、犬では胃腺管癌を発生せしめる¹⁾が、マウスでは十二指腸腺管癌を発生せしめる²⁾。すなわち、動物種により発癌物質の標的臓器が異なり、投与された発癌物質を ultimate carcinogene に代謝する酵素あるいは機序が臓器特異的であることを示唆させる。また発癌物質の投与方法により発癌の標的臓器は異なり、MNU投与によりラットに生じる癌は、経口投与では胃癌³⁾、注腸投与では大腸癌を発生せしめ⁴⁾、MNUが各々の消化管粘膜に直接作用し、発癌に到らしめるのではないかと考えられ発癌物質の作用機序を考える上で興味深い。更に膵臓の場合、Azaserineをラットの腹腔内に投与すると膵腺房細胞癌⁵⁾が、BOPをハムスターの皮下に投与すると膵管上皮癌が発生し⁶⁾、膵という同一の臓器に異なった発癌物質を異なった動物に投与することにより、病理組織学的に全く異なった癌を発生せしめることができる。このように、消化器の発癌実験モデルを選択するにあたって、発癌物質の種類、動物種、投与方法を慎重に選択することが必要であり、逆に、これらの因子の異同と発生する癌の特異性を検索することにより、更に詳細に各臓器に対する発癌の機序を解明することが可能であると考えられ今後の課題であろう。

III. 発癌の抑制因子と促進因子

前述の如く、消化管臓器に対する有用な動物発癌モデルが確立されると、如何なる物質が発癌に対して抑制的あるいは促進的に作用するかを検討することは臨床的な立場からも極めて意義のあることである。表2に消化器における発癌の抑制ならびに促進因子について、現在検討されているものを示した。発癌抑制因子として、緑茶の成分である Sunphenon (polyphenol 化合物)⁷⁾、ヒジキの含有成分である天然カロテロイド

表2 実験発癌の発癌抑制因子と促進因子

標的臓器	抑制因子	促進因子
食道		・モリブデン欠乏食 ・十二指腸液逆流
胃	・ isothiocyanate (ワサビ)	・十二指腸液逆流 ・カテコール
十二指腸	・ fucoxanthin (ヒジキ) ・ sunphenon (緑茶)	
大腸	・ isothiocyanate ・ vitamine D ・ indomethacine ・ 高脂肪食 + vitamine E	・ PGE ₂ ・ 高脂肪食 ・ 胆汁酸 (デオキシコール酸)
肝	・ 小柴胡湯	・ CCl ₄ ・ 肝硬変 ・ Thioacetamide
膵	・ sandostatin ・ somatostatin ・ セレニウム	・ CCK ・ 高脂肪食

である Fucoxanthin⁸⁾、ワサビの成分である isothiocyanate⁹⁾、更にニンニク、魚類に比較的豊富に含まれるセレニウム¹⁰⁾など、日本人の食生活に比較的なじみの深い食品が多くあり、疫学的にも興味深い。他に Vitamin E、D¹¹⁾なども発癌抑制因子の1つであるが、Vitamin Eは実験的に、高脂肪食摂取ラットにDMHで誘発した大腸癌には発癌抑制的に作用するが、脂肪摂取量が通常量の場合には、逆に発癌促進的に作用するといわれており¹²⁾、Vitamin Eが脂肪代謝を介して発癌機構に関与している可能性が示唆される。また、各種の消化管ホルモン産生臓器である膵臓では、血糖調節に関与するだけでなく、多数の消化管ホルモン分泌を抑制する Somatostatin が発癌抑制作用を有し、しかも、一旦発生した膵癌の進展を抑制するという報告もあり¹³⁾、膵癌の発生ならびに進展に膵臓を取り巻く内分泌環境が強く関与していることが示唆される。今後、様々の動物発癌モデルにおいて、更に多くの発癌抑制因子が明らかとされ、臨床的に応用されるものと期待される。一方、発癌促進因子の中でも、特に臨床的に注目されるのは、食道、胃、十二指腸発癌モデルにおける逆流十二指腸液のプロモーター作用である¹⁴⁾。消化器外科領域では胃切除後に発生する残胃癌は従来より1つの解決すべき命題となっており、その原因の1つに逆流十二指腸液が考えられている¹⁵⁾。しかし、その機序もこれら動物発癌モデルを使用することにより次第に明らかにされるものと考えられる。一方、近年食事習慣の変化により脂肪摂取量の増

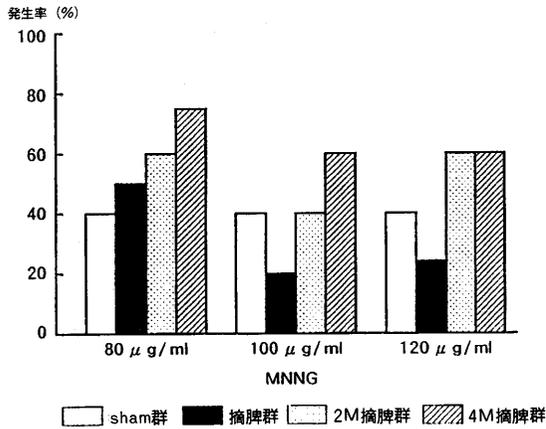


図1 MNNG各濃度における実験胃癌発生率

MNNG濃度100µg/ml以上投与群では投与前に摘脾が施行されると発癌率が低下している。

加がいわれているが、高脂肪食は種々の発癌モデルで発癌促進因子として注目されており、疫学的にも重要な問題として取り挙げられている¹⁶⁾。以上の如く、種々の発癌促進因子が明らかになることで、今後、疫学的な面から発癌の予防がなされるものと思われる。

IV. 教室における発癌実験の概要

教室では、現在種々の消化器発癌実験モデルを作成し、その生物学的特性を検索、解明しつつある。しかもそのいずれもが、現在の各領域のトピックスの1つになっているので、その概要を臓器別に論ずることにしたい。

1. 胃；教室の関川らはラットのMNNG実験胃癌モデルを用い、その発癌過程における脾臓の影響を検討している。すなわち、MNNG投与量と摘脾の時期による発癌率の差を検討し、MNNG濃度が80µg/mlより大きくなると投与前に摘脾を施行した群では発癌率が低下すること、またMNNG投与量に関係なく、投与後4カ月目に摘脾を施行すると逆に発癌率が上昇するという興味ある結果を得ている(図1)¹⁷⁾。これらの結果は免疫中枢の1つとしての脾臓が、発癌過程の各時期において異なった作用を有する、すなわち、担癌量の多寡により抗腫瘍能が異なることを示唆するもので、発癌過程における宿主免疫能のダイナミクスを明らかにしたと考えられ、臨床応用の面から期待される。

2. 大腸；大腸癌は臨床例でも相当の程度まで、その発癌過程における分子生物学的な動態が解明されており、adenomaからcancerへの移行にとまらぬ種々の発癌遺伝子の変異、ならびにchromosomeのLoss of Heterozygosity (LOH)の出現などが明らかにされている¹⁸⁾。教室の飯野は、臨床例の解析から、リンパ節転移症例、肝転移症例のLOHを詳細に検討しており、リンパ節転移症例ではchromosome 22に、また肝転移症例ではchromosome 18に高率にLOHの存在を証明している(図2)。また更に、大腸癌の表層部と先進部でLOHのパターンが異なる症例が存在することも指摘しており、大腸癌の局所浸潤、進展ならびに転移の機序の解明にせまるものである。今後、動物発癌モデルで更に詳細なDNAレベルでの検討を行なうことが臨床上に極めて重要であると考えられる。

図2 大腸癌における染色体欠失(LOH)

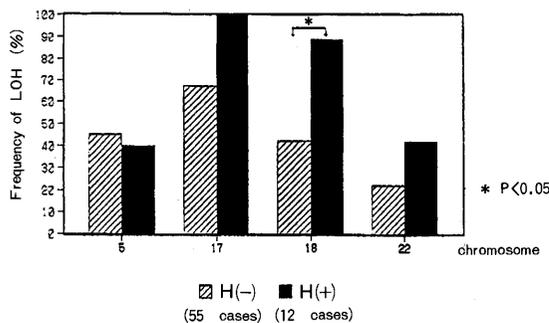


図2-1 肝転移とLOHの関係(m癌を除く)

大腸癌では17q染色体欠失の頻度が高く肝転移例では全例に欠失を認める。また18染色体欠失は肝転移症例では有意に頻度が高い。

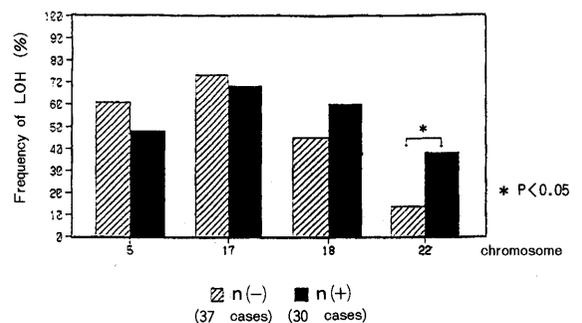


図2-2 リンパ節転移とLOHの関係(m癌を除く)

大腸癌リンパ節転移症例では有意に22染色体欠失の頻度が高い。

図3 DDB-Ex 誘発実験肝癌モデル

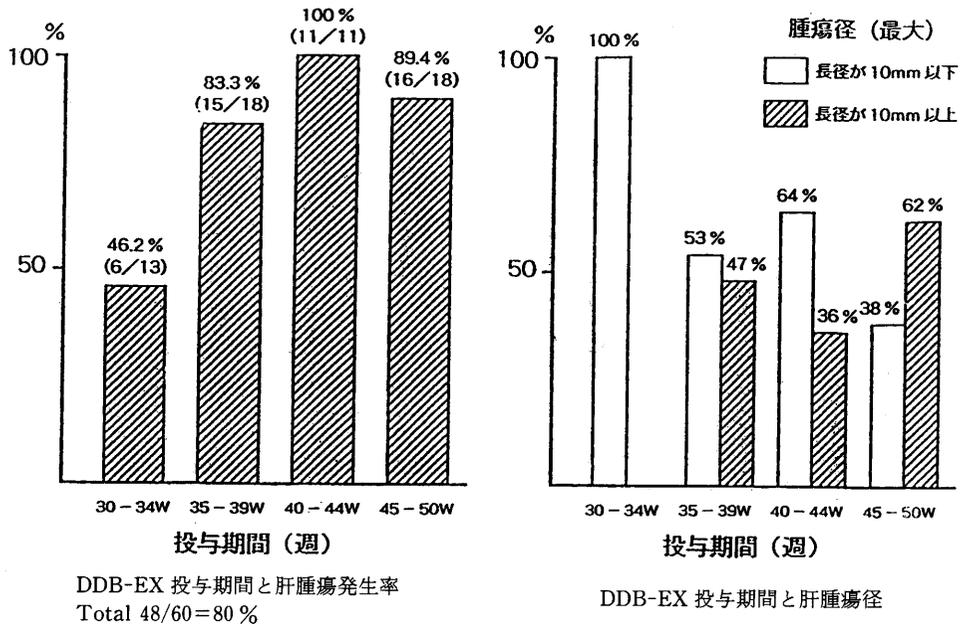
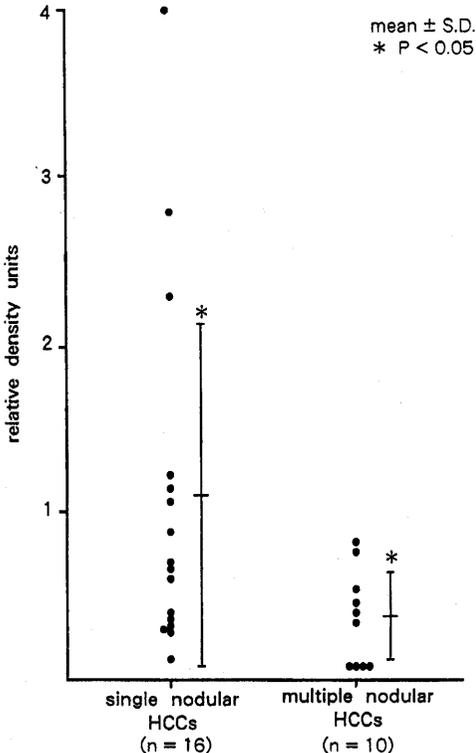


図4 肝細胞癌における nm23 の発現



肝内転移を有する症例では、有意に nm23 の発現が低値である。

3. 肝；教室では従来より肝細胞癌における多中心性発癌の問題に取り組んでいる。松田らはB型肝炎を併存する肝細胞癌症例において、病変部でのB型肝炎ウイルスのDNA組み込みパターンを分析し、同一症例の肝内多発病変でそのDNA組み込みパターンが異なっていることより、多中心性発癌と考えられる症例が予想外に多いことを報告している。またそれらの病理組織学的検索から、多中心性発癌の臨床病理学的な定義も確立している¹⁹⁾。一方、三浦らはDDBEX投与によりマウスに肝癌を作成し、その病理組織像が極めてヒト肝細胞癌に類似していること、しかも病変が多発することを明らかにしており、多中心性発癌の動物モデルとしての有用性を指摘している(図3)。但し三浦のモデルはB型肝炎ウイルスとの関連はなく、多中心性発癌であるかどうかを分子生物学的に明らかにすることは松田の方法では不可能であり、現在、癌抑制遺伝子の1つであるP53遺伝子の組み込みパターンの変化で判定し得るかどうかを検討中である。多中心性発癌の肝癌モデルとして、他にWHV感染ウッドチャックのモデルが利用されているが²⁰⁾、WHVによる肝炎を併存しており、その多中心性発癌の機序を解明する過程で併存する肝炎の影響を無視できない点を考慮すると、現段階では三浦のモデルが優っていると

図5 実験胆嚢癌モデル

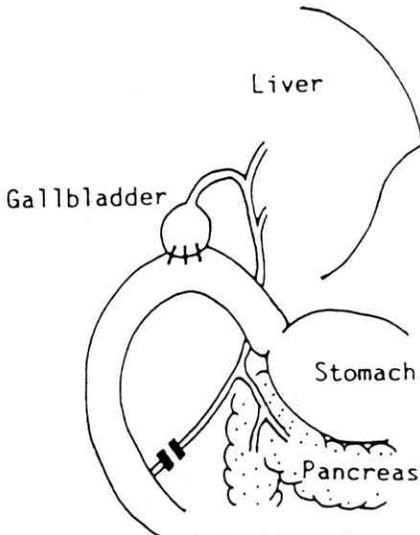


図5-1 膵液逆流モデル

ハムスターの共通管を切離し、胆嚢を十二指腸に吻合する。膵液は総胆管から胆嚢を経て十二指腸に流出する。

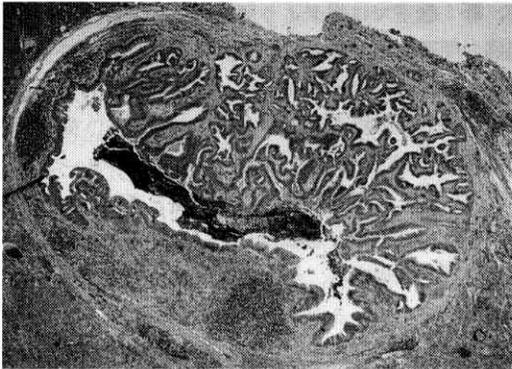


図5-3 胆嚢癌（ミクロ）

周囲正常粘膜組織を圧排する様に発育する高分化型乳頭状腺癌である。

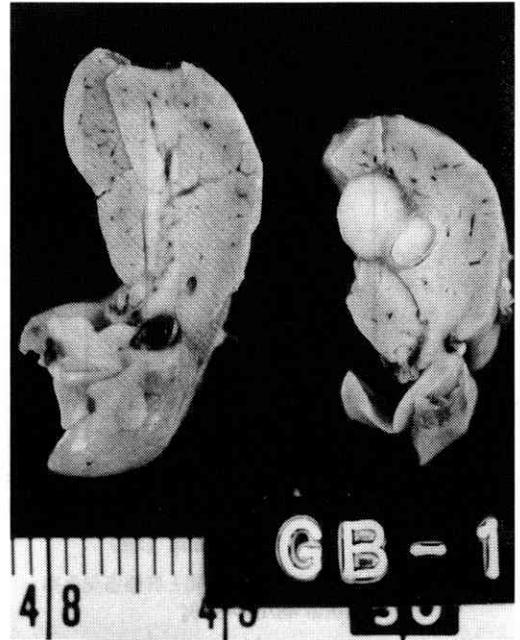


図5-2 胆嚢癌（マクロ）

胆嚢壁に白色の結節性病変を認める。

思われる。一方、教室の長堀は肝細胞癌の転移の機序を解明すべく、転移抑制遺伝子の1つであるnm23の解析を行なっているが(図4)、共同研究者の増井は既にラット実験乳癌モデルで、nm23発現の抑制されている例でリンパ節転移、多臓器転移の頻度が高いことを明らかにしており、肝細胞癌でも同様の結果が得られると考えられる。実際、長堀は肝細胞癌症例で、肝内多発症例が単発症例に比し有意にnm23のmRNAの発現が低率であったと述べている。その臨床的価値は高い。

4. 胆道；胆道癌の動物モデルは少なく、その発癌率、再現性ともに充分ではない。共同研究者の富岡はハム

スターを使用し、膵液のすべてが胆嚢内に流入するように処置した後にBOPを投与し、80%以上の高率に胆嚢癌を発生させることに成功している。現在、ハムスター胆嚢癌よりの細胞株の樹立に取り組んでおり、臨床応用への道を開くものと期待される(図5)。

5. 膵；現在汎用されている膵癌の動物モデルは、Longneckerらが開発したAzaserine誘発ラット膵線房細胞癌⁵⁾、ならびにPourらが開発したBOP誘発ハムスター膵管上皮癌モデル⁶⁾である。特に後者はヒト膵癌の大多数を占めると言われている膵管上皮癌でありヒト膵癌の有用な動物モデルであることが明らかにされている。一方、ヒト膵管上皮癌では高頻度に発癌

図6 実験腫瘍モデル

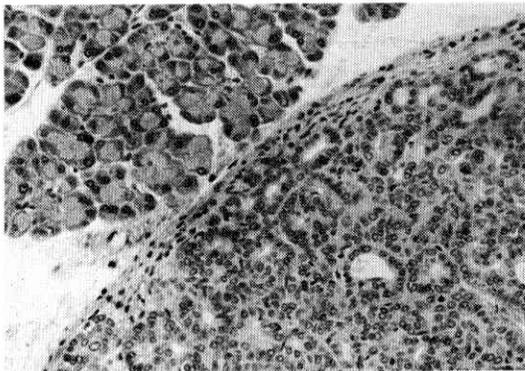


図6-1 Azaserine 誘発ラット膵腺房細胞癌

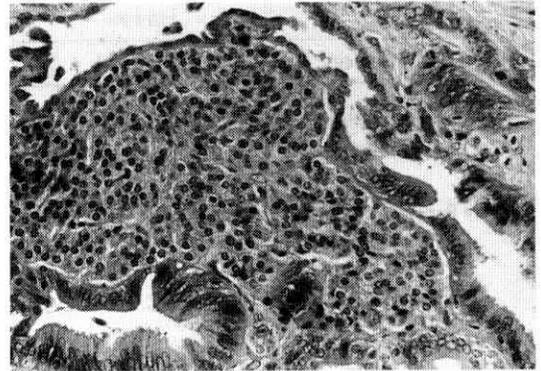
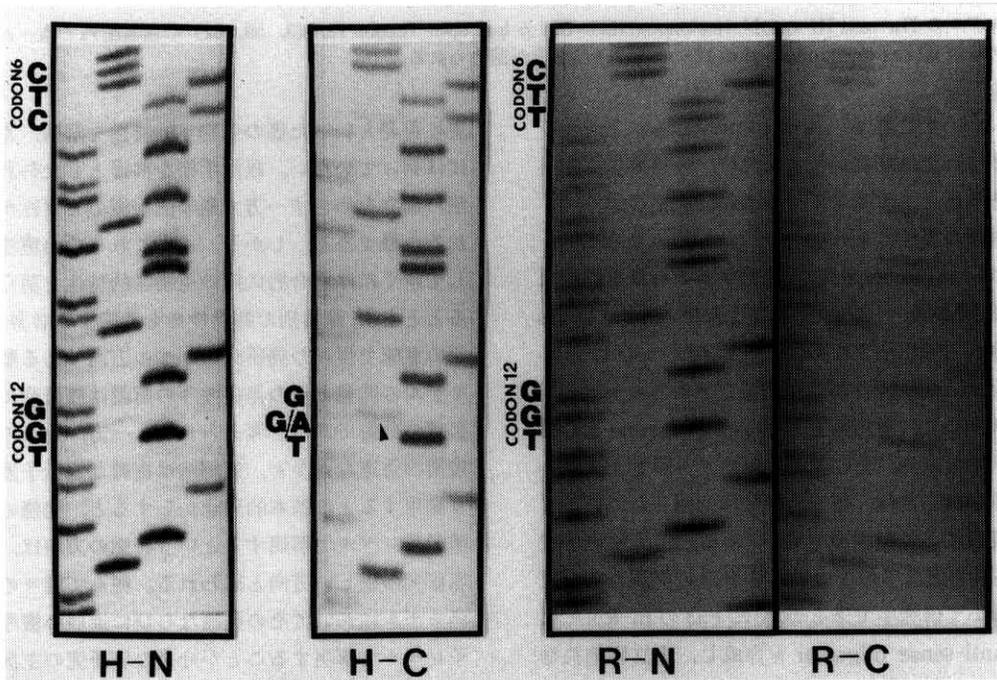


図6-2 BOP 誘発ハムスター膵管上皮癌

図6-3 Ki-ras oncogene, Exon 1 の塩基配列



H-N : 未処理ハムスターの膵の K-ras oncogene, Exon 1 の塩基配列, codon 12は GGT のみである。codon 6は CTC
 H-C : BOP 投与ハムスター膵癌組織の K-ras oncogene, Exon 1の塩基配列, codon 12, 第2塩基 G の位置に A の band も明確に描出されており, 点突然変異が明らかである。
 R-N : 未処理ラットの膵の K-ras oncogene, Exon 1の塩基配列, codon 12は GGT, codon 6は CTT。
 R-C : Azaserine 投与ラット膵癌組織の K-ras oncogene, Exon 1の塩基配列, codon 12に点突然変異は認められない。

図6-4 Ha-ras, Ki-ras, N-ras oncogene

Codon	Ha-ras				Ki-ras				N-ras			
	12	13	59	61	12	13	59	61	12	13	59	61
Untreated Hamster	GGA	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCT	CAA
Pancreatic ductal cell adenocarcinoma (Hamster)	GGA	GGC	GCA	CAA	GAT	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCT	CAA
Untreated Rat	GGA	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCT	CAA
Pancreatic acinar cell adenocarcinoma (Rat)	GGA	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCA	CAA	GGT	GGC	GCT	CAA
Amino acid	Gly	Gly	Ala	Gln	Gly	Gly	Ala	Gln	Gly	Gly	Ala	Gln

実験モデルの Ha-ras, Ki-ras N-ras oncogene における hot spot (codon 12, 13, 59, 61) の塩基配列ではハムスター膵癌モデルの K-ras oncogene codon 12にのみ点突然変異が認められる。

遺伝子の1つである。K-ras oncogene, Exon1, codon12に点突然変異が認められ²¹⁾, 膵癌発生に強い関連があることが示唆されているが, 教室の藤井は, この2種類の膵癌の K-ras oncogene のみならず²²⁾, H-ras, N-ras oncogene の点突然変異の有無を詳細に検討し BOP 誘発ハムスター膵管上皮癌のみに, k-ras oncogene, codon12に GGT → GAT への transitional point-mutation が存在することを明らかとし²³⁾, 動物モデルにて, 膵癌発生と K-ras oncogene との関係を検索中である。更にこのハムスター膵管上皮癌から細胞株が樹立され, 種々の研究に応用されている。教室の茂垣はこの細胞株を用い, 米国, Eppley 癌研究所で, 癌抑制遺伝子の1つである P53 の発現ならびに変異について研究中であるが, 更に P53 の m-RNA に対する anti-sense oligomer を作成し, 樹立細胞株培養液中に投与し細胞増殖を抑制するという遺伝子治療への応用を試みている。癌治療への新展開をもたらすものと期待されている。

V. おわりに

癌の合理的治療法の確立は臨床医にとって急務の課題である。しかし現在のところ高度進展, 遠隔転移,

更に再発といった癌の生物学的特性を解明, 克服するには到っていない。根治手術を前提とした外科的治療法の確立をめざす一方で集学的治療の必要性が論じられる由縁である。しかし, 逆にこれらの治療法を確立してゆくには総合的に癌の生物学的特性を明らかにするとともに, 臓器別の特異性をも考慮する必要がある。その意味で現在の癌研究の1つの方向である動物発癌モデルの開発とその発癌機序の解明は癌研究にとって必須の分野であると考えられる。一方, 近年の遺伝子技術の急速な進歩と, 癌細胞は複雑な遺伝子変化により発生するとの基本的理念からすると, 発癌の機序を遺伝子レベルで解明するという研究の方向は, 現在の癌研究の正しい方向と思われる。従って種々の動物発癌モデルにおいてその発癌ならびに進展の機序を遺伝子レベルで解明することが今後の癌研究の主流となると考えられる。本稿では主として教室で取り組んでいる研究の概要を述べることで, 現在の癌研究のトピックスのいくつかを紹介した。

謝 辞

原稿作成を担当して下さいました教室の小澤由美さんに感謝します。また, 本文で紹介した研究の一部は "テ

レビ山梨サイエンス振興基金" の助成によったことを記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) Kurihara M, Shirakabe H, Murakami T (1974) A new method for producing adenocarcinomas in the stomach of dogs with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *GANN*, 65: 163-177.
- 2) Matsuyama M, Nakamura T, Suzuki H (1975) Morphogenesis of duodenal adenocarcinomas induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in mice and rats. *GANN Monograph on Cancer Research* 17: 269-281.
- 3) Hirota N, Aonuma T, Yamada S (1987) Selective induction of glandular stomach carcinoma in F344 rats by N-methyl-N-nitrosourea. *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* 78: 634-638.
- 4) Pence BC, Buddingh F (1988) Inhibition of dietary fatpromoted colon carcinogenesis in rats by supplemental calcium or vitamin D. *Carcinogenesis* 9: 187-190.
- 5) Longnecker DS, Curphey TJ (1975) Adenocarcinoma of the pancreas in azaserine-treated rats. *Cancer Res* 35: 2249-2258.
- 6) Pour PM, Runge RG, Birt D (1981) Current knowledge of pancreatic carcinogenesis in the hamster and its relevance to human cancer. *Cancer* 47: 1573-1587.
- 7) Hara Y, Matsuzaki S, Nakamura K (1989) Anti-tumor activity of tea catechins. *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.* 42: 39-45.
- 8) Okuzumi J, Nishino H, Murakoshi M (1990) Inhibitory effects of funcoxanthin, a natural carotenoid, on N-myc expression in human malignant tumor cells, *Cancer Letters* 55: 75-81.
- 9) Wattenberg LW (1981) Inhibition of carcinogen-induced neoplasia by sodium cyanate, tert-butyl isocyanate, and benzyl isocyanate administered subsequent to carcinogene exposure. *Cancer Res* 41: 2991-2994.
- 10) Thompson HJ, Becci PJ (1980) Selenium inhibition of n-methyl-n-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 65: 1229-1301.
- 11) Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E (1985) Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1: 307-309.
- 12) Nakano G, Matsuzaki S, Nagamachi Y (1991) Effect of Vitamin E on large bowel carcinogenesis in rats fed by high fat diets. *Proceedings of Japanese Research Society for Gastroenterological Carcinogenesis* 3: 31-35.
- 13) Redding TW, Schalley AV (1984) Inhibition of growth of pancreatic carcinomas in animal models by analogs of hypothalamic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 81: 248-252.
- 14) Furihata C, Takezawa R, Matsushima T (1987) Potential tumorpromoting activity of bile acids in rat glandular stomach. *Jpn. J. Cancer Res.* 78: 32-41.
- 15) Langhans P, Heger RA, Hohenstein J (1981) Operation-sequel carcinoma of the stomach. *World J. Surg.* 5: 595-604.
- 16) Cummings JH, Wiggins HS, Jenkins DJA (1987) Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acid and fat excretion. *J. Clin. Invest.* 61: 953-963.
- 17) Kamei S, Sekikawa T, Ogawara T (1992) Effect of Splenectomy on Gastric Carcinogenesis Induced by Continuous Administration of N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine to Rats. *J. of Jap. Res. Soci. for Gastroenterological Carcinogenesis.* 4: 303-307.
- 18) Miyaki M, Seki M, Okamoto M (1992) Genetic changes and histopathological types in colorectal tumors from patients with familial adenomatous poliposis. *Cancer Res* 50: 7166-7173.
- 19) Matsuda M, Yamamoto M, Nagahori K (1991) Histopathological Analysis of Intrahepatic

- Multiple Hepatocellular Carcinomas- Possibility of Differential Diagnosis of Their Origins by Clonal Study. *Yamanashi Med. J.* 6: 193-206.
- 20) Popper H, Roth L, Purcell RH (1987) Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 866-870.
- 21) Almoguera C, Shibata D, Forrester K (1988) Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-Ki-ras genes. *Cell* 53: 549-554.
- 22) Fujii H, Pour PM, Pelling JC (1990) Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Induced in Syrian Hamsters by N-Nitrosobis (2-oxopropyl) Amine Contain a c-Ki-ras Oncogene with a Point-Mutated Codon 12. *Molecular Carcinogenesis* 3: 296-301.
- 23) Fujii H, Miura K, Itakura J (1992) A c-Ki-ras Oncogene With a Point-Mutated Codon 12 Was Found Out in N-Nitrosobis (2-oxopropyl) Amine Induced Hamster Pancreatic Ductal Adenocarcinomas but in Azaserine Induced Rat Pancreatic Acinar Cell Carcinomas. *J. of Jap. Res. Soci. for Gastroenterological Carcinogenesis.* 4: 45-49.

Abstract

Development in Research on Gastroenterological Carcinogenesis —Molecular Biological Approach to Experimental Animal Model—

Hideki FUJII*, Masatoshi MOGAKI**, Hiroshi IINO*,
Takayoshi SEKIKAWA*, Masanori MATSUDA*, Kazuo MIURA*,
Kaoru NAGAHORI*, Masayuki YAMAMOTO*, Tsuneo MASUI***,
Tsutomu TOMIOKA**** and Yoshiro MATSUMOTO*

It is very important to clarify a mechanism of development and progression in gastroenterological carcinogenesis for a rational treatment for it. For that purpose, a lot of experimental animal model of gastroenterological carcinoma have been developed. A malignant tumor induced in this animal model vary in nature by which kind of carcinogene and animal was used and by how to be given that carcinogene to that animal. We gave an outline of those experimental animal models in the present review. Secondaly, we reported promoters and inhibitors to occurrence of the malignant tumor in these experimental animal models. To find out those substance is very useful to prevention of occurrence of human cancer epidemiologically. And we also presented the studies made in our laboratory to introduce some topics in this research field, that is, 1) Effect of splenectomy on the gastric carcinogenesis induced by MNNG to rats, 2) Heterogeneity of genetic changes in colorectal carcinomas which have metastasis to the liver and/or regional lymphnode, 3) Analysis of multicentricity in hepatocellular carcinoma, 4) Development of DDB-Ex induced hepatocellular carcinoma to mouse, 5) Investigation of nm23 m-RNA expression in metastatic tumor from hepatocellular carcinoma, 6) Development of experimental gall bladder carcinoma in Hamster, 7) Molecular biological study of point-mutated ras oncogene in pancreatic carcinoma induced to Hamster and Rat.

We summerized a future course of cancer research and the recent studies conducted in our laboratory in the present review.

*Department of Surgery 1

**Department of Pathology 1

***Department of Pathology 1, Nagoya City University, School of Medicine

****Department of Surgery 2, Nagasaki University, School of Medicine