

Title	D. A. B並びにエチオニン発癌における共通機作の存在について
Author(s)	宮地, 秀樹
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28205
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

【 32 】

氏名・(本籍)	宮 地 秀 樹
	<small>みや じ ひで き</small>
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7 7 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 3 月 16 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 病 理 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	D.A.B 並びにエチオニン発癌における共通 機作の存在について
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 宮 地 徹 教 授 須 田 正 巳 教 授 久 留 勝

論 文 内 容 の 要 旨

I 研究目的

生物学的にメチオニンの特異的拮抗物質であるエチオニン（以下E）は、又、最近発癌物質としても知られて来た。他方 Dimethyl aminoagobenzene (DAB) による発癌については多方面に亘る多くの業績が知られている。本研究は、以上の構造式上、及び生体内作用機転の著しく異なる E および DAB 両物質による肝癌発生の組織学的比較、相互の影響及びそれらの発癌機作の一部の解析を試みるために行った。

II 研究方法及び結果

150~180gr の SD 系ラットを用いて、経口的投与を行い食餌中の E 含有量は 0.25% とした。

1. E 及び DAB 併合投与実験

①方法：両者併合投与群及び各単独投与群について26週後に全例撲殺夫々発癌率を求めた。実験は DA B 含有量をかえて (A:0.06%, B:0.045%, C:0.03%) 3回くりかえして行った。

②結果：実験 A は発癌に至らぬ内に全例死亡したが、実験 B における発癌率は、併合投与群：75%、DAB 単独群：20%、E 単独群 4%。又は実験Cでは併合投与：75%、単独投与は何れも 0%を示した。

2. E 一定期間投与後CABの交替附加投与実験

①方法：E一定期間投与後 (A: 6週, B: 11週) 0.045% DAB の交替附加投与群及び夫々の期間の単独投与群についてその発癌率を求めた。

②結果：E及び DAB の交替附加群は実験 A.B 共に明らかな発癌率の増大を認めた。

3. DAB 一定期間投与後、Eの交替附加投与実験

①方法：DAB 13週投与後、E13 週交替附加投与群、及び夫々の期間の単独投与群について夫々発癌率を求めた、尚、DAB 濃度をかえて (A:0.05%, B:0.08%) 2回くりかえして行った。

②結果：実験A, B 並に E を交替附加する事により発癌は増進する。

4. 蛋白結アゾ色素量に与えるEの影響

①方法：結合色素量測定法はMiller原法によった。0.045% DAB 単独群及び之れに E を併合附加した群の夫々について毎週3匹宛、7週間の結合色素量の推移をみた。

②結果：E及び DAB 併合投与群では、最高値の著明な低下と遅延をみとめた。

5. E 以外の因子による結合色素量の低下と発癌の促進及び抑制との関係

①方法：2-Acetylaminofluorene, Thioacetamide, Dimethylnitrosoamine 等の夫々を DAB に併合投与した場合、並びに総胆管狭窄等による結合アゾ色素量への影響をみた。発癌は前二者は著明な増大を、後二者は明らかな抑制を示した。

②結果：何れも結合色素量の最高値はかなりの低下及び遅延を示した。即ち単独で肝にかなりの障害を与える因子は発癌とは無関係に結合色素量を低下せしめるのであろう事を示した。

6. E 発癌に及ぼすエタノール、アミン (E.A) 等の影響

①方法：1%E.A-HCl と E の併合投与群及び単独投与群について夫々発癌率を求めた。

②結果：E単独並びにE及び EA-HCl の併合附加投与の何れの群も発癌率には殆ど差異をみとめない。尚、高濃度 (20ppm) リボフラビンの併合附加によっても E 発癌は左右されない。

Ⅲ 結 論

1. E 及び DAB 併合投与における発癌率は、各単独投与群における発癌率の和よりも著明に高値を示すことより両物質による発癌にある共通機作の存在が示唆された。

2. 以上の事は、両物質の交替附加投与時においても支持された。

3. 併合投与時、発癌は著明に促進されるにも拘らず、結合アゾ色素量は却って著明に低下を示し、この成績も両物質の発癌に共通機作の存在を示唆する。

4. 組織学的にも 0.25%E 投与第6週以後では次第に DAB の変化と共通像を示す。

5. E 発癌は、メチオニンの代謝に直接関係し且つ、DAB 発癌を著明に抑制する作用の知られている EA の附加によっても左右されない。

論文の審査結果の要旨

I 研究目的

DAB は強力な発癌物質として広く用いられているが、メチオニンの特異的拮抗物質であるエチオニン (以下 E) も最近発癌性が知られて来た。そこで構造式上、或いは生体内使用の著しく異なる両物質を用いて発癌における相互の影響、組織学的比較及び結合色素量への影響等を検討し、両物質の発癌機作が共通するであろうことを明らかにし、更に、その共通部分の機作を解明せんとした。

II 研究方法及び結果

S.D 系白鼠を用い、食餌中の E 含有量は 0.25% とし、DAB は各実験について種々の濃度に混入した。

1. E 及び DAB 併合投与実験

両者併合投与群及び各単独投与群について発癌率を求め、実験は DAB 含有量をかえて (A:0.06%, B:0.045%, C:0.03%) 3回くりかえして行った。

実験 A は発癌に至らぬ内に全例死亡したが、実験Bにおける発癌率は、併合投与群:5%, DAB 単独群:20%, E 単独群 4%, 又、実験Cでは併合投与群:75%, 単独投与群は何れも 0%を示した。

2. E 及び DAB 交替投与実験

E を一定期間投与後、DAB の交替附加投与群及び夫々の期間の単独投与群について、発癌率を求めたが、E 及び DAB の交替附加群に発癌はかなり増強された。又、逆の場合即ち、DAB の一定期間投与後 E の交替附加投与によっても発癌は促進された。

3. 蛋白結合アゾ色素量に与える E の影響

結合色素量測定法は miller 法に準じて行ったが、E 及び DAB 併合投与群では DAB 単独群に比して著明な低下を示した。

4. E以外の因子による結合色素量の低下を発癌の促進及び抑制との関係

2-Acetylaminofluorene, Thioacetamide, Dimethyl-nitrosamine 等のそれぞれを DAB に併合投与した場合、並びに総胆管狭窄等による結合アゾ色素量への影響をみた。発癌は前二者は著明な増大を後二者は明らかな抑制を示したが、結合色素量の最高値は何れもかなりの低下及び遅延を示した。即ち、単独で肝にかなりの障害を与える因子は発癌とは無関係に結合色素量を低下せしめるであろうことを示した。

5. E 発癌に及ぼすエタノール、アミン (E.A.) 等の影響

E 単独並びに E 及び EA-hcl (1%) の併合附加投与の何れの群も発癌率には殆ど差異を認めない、尚、高濃度 (20ppm) リボフラビンの併合附加によっても E 発癌は左右されない。

Ⅲ. 結 論

1. E 及び DAB 併合投与群における発癌率は、各単独投与群における発癌率の和よりも著明に高値を示すことにより両物質による発癌にある共通機作の存在が示唆された。

2. 以上のことは、両物質の交替附加投与時においても支持された。

3. 併合投与時、発癌は著明に促進されるにも拘わらず、結合アゾ色素量は却って著明に低下を示し、この成績は両物質の発癌に共通機作の存在を更に強調する。

4. 組織学的にも 0.25%E投与第6週以後では次第に DAB の変化と共通像を示し、末期では E 及びDAB による差は全く認められない。

5. メチオニンの代謝に直接関係し且つ、DAB 発癌を著明に抑制する作用の知られている E.A の附加によっても本実験の条件下では E 発癌は左右されなかった。