

Title	担癌動物における末梢血中 Corticosterone の動態に関する研究
Author(s)	富永, 健
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28909">https://hdl.handle.net/11094/28909</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	富 永 健 とみ なが たけし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 3 5 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 1 月 27 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	担癌動物における末梢血中 Corticosterone の動態に 関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 奥野 良臣
	(副査) 教 授 芝 茂 教 授 須田 正巳

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

担癌生体の下垂体副腎皮質系の状態についての研究は、すでに数多く報告されており、いずれもその変調をのべているが、なお一定の傾向は見出されていない。私は、この系が生体の代謝調節機構に重要な役割をはたしていることから、癌悪液質発生に関与しているのではないかと考え、担癌ラットを用い、腫瘍移植後、経時的に下垂体副腎皮質系の態度を追求した。

#### 〔実験方法〕

動物はウイスター系雄性ラット、体重200g 前後を用い、室温20~26°Cで、オリエンタル固型飼料で飼育した。腫瘍は Walker 癌肉腫256をソケイ部皮下に移植した。麻酔は、オルトパンソーダ12.5 mg/100 g. b. w. の腹腔内投与によった。

下垂体剔出は、小山氏外聴道法田中氏変法により、副腎静脈血採取は、Girard の方法に準じて行なった。末梢血採取は、できるだけ刺戟をあたえないようにして、断頭採血によった。コルチコステロン定量は、副腎静脈血の場合は、Silber-Porter 法に準じて抽出、Sweat 法に従って螢光測定した。末梢血(微量コルチコステロン)の場合は、関一松本法に従いカラムクロマトグラフィーによって螢光測定した。

#### 〔実験成績〕

1 副腎重量は、Walker 癌肉腫移植7日後で正常と変りなく、10日後では対照の1.1~1.2倍(腫瘍重量は体重の5%以下)、14~16日後では1.5~2.0倍(10%前後)に達し、組織学的にも束状層の肥大がみられ、これはグルココルチコイド分泌亢進時の組織像と近似する。なお本実験に用いた担癌ラットは、移植後およそ25日前後で腫瘍死する。

2 1) ラット副腎静脈血中のコルチコイドパターンを、関一松本法に従い分析すると、担癌に特異

的なものではなく、また、副腎静脈血中で螢光を発する物質のうち、コルチコステロンが高濃度を示すので、他のものは問題にならないことを知った。

2) 正常、担癌動物とも下垂体剔出2時間後では、副腎静脈血中にはコルチコステロンはほとんど検出されない。この時期にACTHを静脈内に投与すると、コルチコステロンは、ほぼ13~15分後に一つのピークを示し分泌される。

3) 腫瘍移植後種々の時期における下垂体剔出—ACTH投与の場合の、副腎の response を知るため、ACTH 10m.u./100g b. w. を投与し、副腎静脈血(投与12分後より4分間採血)中コルチコステロン量を測定したが、移植7~10日後では正常と変りなく、14~16日ではやや高値を示した。なお、この副腎皮質の response の上昇は、ACTHの反復投与(2~3回)のそれぞれの場合においても、同程度に証明される。

4) 担癌14日後の動物について、下垂体剔出、ACTH負荷を行わずに単開腹で、副腎静脈血中コルチコステロン量を測定したが、正常より高値を示す傾向にあった。

3 カラムクロマトグラフィーで測定した末梢血中コルチコステロン濃度は、移植後7~10日では有意の変化はないが、14~16日では有意に低下する。(正常の $\frac{1}{2}$ 以下)

4 腫瘍移植10日後、14日後のラットにコルチコステロン500r/100g b. w. を静脈内に投与して、血中よりの消失速度をみると、正常に比して明らかに速い。これは、 $^3\text{H}$ -corticosterone 0.5 $\gamma$ /100g. b. w. 投与の場合でも同様の成績を示す。

#### 〔総括〕

以上の成績から、担癌動物においては、副腎重量の増大があり、組織学的に束状層の肥大が証明され、また、ACTHに対する副腎の response も高まっているので、すくなくともこの場合においては副腎の機能亢進が考えられる。

しかし、担癌動物では、末梢血中コルチコステロン量は減少していた。

従来、担癌動物においては、末梢血中コルチコステロン濃度は高いとされている。しかしこの場合は、クロマトグラフィーによる測定が行なわれていないので、担癌血清に増加する脂質等に由来すると考えられる不純螢光を再吟味する必要を指摘するとともに、動物ならびに腫瘍による差位も考慮しなければならないと思う。

なお、一般に副腎の機能亢進の場合には、末梢血中コルチコステロン濃度の高いことが確証されている。

しかし、先にものべたように私の成績では、担癌動物で、しかも機能亢進像がみられたにもかかわらずその値は低かった。この点、担癌における特異性が考えられ興味あることだと思う。

この特異性を考察すると、担癌にみられた副腎重量の増加は、担癌末梢血中でのコルチコステロンの消失速度の増大という私の成績から、Urquhart の、副腎重量の増大はコルチコステロイドの末梢代謝の亢進によるのではないかと、との考えと矛盾しない。なおこの点、King らのいう担癌動物における  $\Delta^4$ -hydrogenase 活性の増大の成績とも一致する。しかし、腫瘍による corticosterone trap 等の問題も考慮しなければならないだろう。

いずれにしろ、担癌動物においては、下垂体副腎皮質系の変調のあることは明らかであり、これが

担癌生体にみられる肝酵素系の異常，体蛋白質の代謝異常の一因になるのではないかと推論する。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は，担癌生体の代謝に大きな影響を与える下垂体副腎皮質系の態度を検討し，癌悪液質の発生機序を解明しようとしたものである。

従来，担癌生体の下垂体副腎皮質系についての研究はかなり多いが，一定した成績は得られていない。本研究は，この系について，Walker 癌内腫移植ラットを用い，血中コルチコステロンの動態を検索して，特異的と思われる現象を見出している。

まず Amberlite IRC-50 を用いたカラムクロマトグラフィーによって，ラットの分泌グルココルチコイドがほとんどコルチコステロンから成ることを証明し，また，腫瘍移植後14～16日で腫瘍重量が体重の約10%となる時期に，下垂体を剔出して後ACTHを負荷した場合に副腎静脈血中のコルチコステロンの増量をもとめたこと，および，副腎重量の増大と束状層の肥大がみられることから皮質機能亢進のあることを報告している。ところが一方，末梢血中のコルチコステロン濃度は対照に比しあきらかに低く，また負荷コルチコステロンのturn overも速いことをも証明している。この点，いわゆる下垂体副腎皮質機能亢進時のそれといささか趣きを異にする。これは，はなはだ興味深い成績であり，しかもこの変調の起る時期が肝酵素系たとえば，トリプトファンピロラーゼ，カタラーゼ，各種のトランスアミナーゼ等の変調の時期と一致する。このことは，おそらく下垂体副腎皮質系が癌悪液質発生に関与していることを示すものであると考えられ注目に値する。

これまで担癌生体における下垂体副腎皮質系の系統的な研究は，ほとんどおこなわれていなかったが，本研究がこの方面での研究の進歩にすくなくともひとつの手がかりを与えたいことは確かであり，更に一層の発展が期待される。