

Title	アミノアゾ色素による発癌と肝ミクロソームの機能
Author(s)	古武, 敏彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29889
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	古 武 敏 彦 こ たけ とし ひこ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 5 1 7 号
学位授与の日付	昭 和 4 3 年 7 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	アミノアゾ色素による発癌と肝ミクロソームの機能
論文審査委員	(主査) 教 授 坂本 幸哉 (副査) 教 授 北川 正保 教 授 山野 俊雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

発癌性アミノアゾ色素はラットやマウスに肝癌を発生させる。これは色素が肝の蛋白質と特異的に結合することと関係があると言われているが、その発癌機構の本体はまだ明確ではない。一方ミクロソームは (Ms) 細胞内では Endoplasmic Reticulum と呼ばれる膜様構造物であり、粗面、滑面 Ms に細分画することができる。その機能は臓器によって異なり、肝では蛋白合成、物質移送、脂質代謝、ステロイドの代謝および異物代謝と関係があることが明かにされているが、これ以外にも重要な肝機能と関係があるものと考えられている。著者は、アミノアゾ色素が肝の蛋白質と結合を生ずる際に特に臓器特異性のある Ms と親和性が強いこと、また Ms にはアミノアゾ色素を代謝する酵素系が局在していることから、Ms の機能の変化が発癌と密接な関係にあるのではないかと考え、ここに局在する酵素の活性および電子伝達系諸成分の含量を指標として、アミノアゾ色素の投与が Ms の機能におよぼす影響をしらべた。

〔方法ならびに成績〕

白ネズミに対照食餌および AB (非発癌性)、DAB (発癌性)、2-Me-DAB (非発癌性)、3'-Me-DAB (強発癌性)、4'-Me-DAB (弱発癌性) を 0.06% 含む食餌を色々な期間投与して、肝 Ms を調製し、更に Ms を粗面と滑面とに細分画し検討した。酵素としては、G-6-Pase, ATPase, 電子伝達系成分としてチトクローム b_5 (Cyt. b_5), P-450 を選んだ。それぞれの活性または含量を Ms の蛋白質当りで表現して比較した。

1 Ms の Cyt. b_5 含量はすべてのアミノアゾ色素の投与で増加していた。粗面 Ms, 滑面 Ms においても同様に増加が認められ、発癌性に特異的な変化はなかった。増加の傾向は粗面 Ms よりも滑面 Ms において著しい。

- 2 Ms の P-450 含量は, AB, 2-Me-DAB 投与で増加し, 4'-Me-DAB は対照と変わらず, 発癌性のある DAB, 3'-Me-DAB では減少する傾向がある。粗面 Ms では更にこの傾向が著しくなる。滑面 Ms ではすべての色素投与で増加していた。Cyt. b₅ と同様粗面と滑面とでその影響が異なることはその機能的差異を示しているものと考えられる。
- 3 粗面 Ms の滑面 Ms に対する割合は発癌性色素に特異的に減少していた。発癌性の強い 3'-Me-DAB の投与で特に著しい。これは発癌性色素の投与が粗面 Ms の機能に影響があることを示唆している。
- 4 G-6-Pase は発癌性のある DAB, 3'-M-DAB の投与でその活性が減少していた。この変化は早期から認められ, 正常食にもどすと対照値まで回復するので可逆的である。その減少は粗面 Ms で著しかった。G-6-Pase は Ms の膜の状態の変化でその活性が変化することが知られている。この場合の活性減少が酵素の減少なのか色素が Ms と結合することにより膜の状態が変化しその影響で活性が低下したのかを知るために, Ms を DOC 処理してみた。Ms を DOC 処理すると G-6-Pase は膜の状態の変化から解放され活性化が認められることが報告されている。この場合活性の増加率は対照群で20%, 3'-Me-DAB 3ヶ月投与群で63%であり, 後者で活性化が著しい。この結果は G-6-Pase 活性の色素投与による減少は酵素の減少に加うるに, 膜の状態の変化による阻害があることを示している。絶食時の変化もこの考え方を支持するものであった。また G-6-Pase はコーチゾールの注射で活性が増加することが知られているが, 3'-Me-DAB 投与群ではコーチゾール注射に全く反応せず, これは発癌性色素の投与で Ms のホルモンに対する反応性が失われていることを示している。
- 5 Ms の ATPase 活性は 3'-Me-DAB 3ヶ月投与群のみで活性の上昇が認められた。この変化は正常食にもどうしても回復せずますます増加が著しくなり不可逆的であることがわかった。

〔総括〕

- 1 アミノアゾ色素投与で肝 Ms の Cyt. b₅ 含量は増加するが発癌性色素に特異的なものではない。
- 2 P-450 含量は発癌性色素の投与で減少し, 特に粗面 Ms でその影響が著しい。滑面 Ms では発癌性色素に特異的变化を示さない。
- 3 G-6-Pase 活性は発癌性色素投与で, 早期から活性の低下が認められ, 粗面 Ms で著しい。この変化は可逆的である。G-6-Pase 活性の低下は酵素の減少のみでなく, 発癌性アミノアゾ色素によってひきおこされる膜の状態の変化の影響が加わったものである。
- 4 3'-Me-DAB の投与は G-6-Pase 活性を指標にした肝 Ms のコーチゾールに対する反応性を失わしめる。
- 5 ATPase 活性の増加は癌化に特異的であり, 不可逆的であった。
- 6 発癌性色素の投与で特異的に粗面 Ms と滑面 Ms の比が低下する。
- 7 以上の結果から, 発癌性アミノアゾ色素の投与は早期から肝 Ms 特に粗面 Ms に影響をおよぼし, 局在酵素を減少させるのみでなく, 膜の状態の変化をおこし, そのホルモンに対する反応性を失わせるものであることがわかった。

論文の審査結果の要旨

アミノアゾ色素による発癌機構に関する研究は、色素投与によっておこる非可逆的变化を見出すことに向けられている。しかしこの研究は、癌化の最初の変化は可逆的でありしかも発癌性色素投与に特異的な変化であることを明らかにしたもので、発癌機構の解明に重要な知見を提供する独創的かつ発展性に富んだものである。