



Title	肝臓の調節機構の変化と発癌に関する研究
Author(s)	大島, 進
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30513
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">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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	大島進
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 2335 号
学位授与の日付	昭和46年 5 月 31 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	肝臓の調節機構の変化と発癌に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 陣内 傳之助
	(副査) 教授 坂本 幸哉 教授 北川 正保

論文内容の要旨

〔目的〕

発癌性アミノアゾ色素は、ラットやマウスに対して特異的に肝癌を発生させることが知られており、その投与による肝臓の成分、代謝、酵素活性の変化などが研究されているが、細胞癌化の機構はまだ明らかではない。

ホルモンによる酵素の誘導形成は、生化学的に取扱うことが出来る細胞の調節機構の一つであり、これを利用して我々は細胞のホルモンに対する感受性を知ることができる。

このホルモン感受性の減少、あるいは欠如は、細胞癌化にとって基本的なもののように思われる。

肝可溶性分画に存在する Tryptophan pyrrolase (TP)、および Tyrosine aminotransferase (TAT)、肝ミクロソーム (Ms) に局在する Glucose-6-Phosphatase (G-6-Pase) に関する発癌性アミノアゾ色素投与の影響、Glucocorticoid の投与による酵素活性の変化等についていくつかの報告があるが、一定した結果が得られていない。

著者は、Glucocorticoid 投与によるこれらの酵素活性の調節に対して、発癌性アミノアゾ色素投与が、どのような影響を与えるかをしらべることによって、肝臓の調節機構と発癌との関係を検討した。他の発癌性物質として、2-Acetylaminofluorene 投与の影響もしらべた。

〔方法ならびに成績〕

動物は雄の Sprague-Dawley 系ラットを用いた。

発癌性物質としては、3'-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene (3'-MeDAB) および 2-acetyl-amino-fluorene (2-AAF) を用い、それらの対照として、非発癌性物質である、4'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (4'-MeDAB、きわめて弱い発癌性があるともいわれている)、および Fluorene (F) を用い夫々その 0.06% を含む食餌を投与した。

1) TP およびTAT の Cortisol による induction に対する発癌性物質投与の影響

体重100g 当たり5mg の cortisol 投与後の肝におけるTP 活性の時間的变化は、対照群では注射後2 時間で活性が増加しはじめ、6 時間で最高の活性を示し、12 時間後に元のレベルにかえっているが、3'-MeDAB 投与群では、注射後2 時間でほとんど活性の増加が認められず、8 時間後に最高の活性を示し、12 時間後にはまだ元のレベルにかえていない。又最高時の活性も対照群に比して低い。一方、TAT 活性の Cortisol 投与後の時間的变化では対照群との間に著しい差異は認められない。

次に生理的な投与量でのホルモン感受性の変化を知るために、注射する cortisol の量を体重100g 当り10mg、1 mg、0.1mg、0.01mg とした。

TP 活性は、いずれの場合も3'-MeDAB 投与群で、対照群よりも反応性が悪く、特に0.01mg 投与では3'-MeDAB 投与群は反応性がなくなっている。TAT の場合は著しい差異は認められない。又2-AAF およびF を投与したものでは影響を認めることはできなかった。

2) G-6-Pase に対する発癌性物質投与の影響

発癌性物質投与によるG-6-Pase 活性低下を、投与期間を変えてしらべてみたが、10 日間の投与では、2-AAF 投与群のみに活性低下が認められるが、20 日間投与では発癌性の3'-MeDAB、2-AAF 投与群に活性低下がみられ、30 日間投与で対照のほぼ半分にまで低下する。

G-6-Pase の Km 値の変化は、非発癌性物質投与群では、 $8.9 \times 10^{-3} \text{ M}$ (4'-MeDAB)、 $7.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ (F) と対照($9.7 \times 10^{-3} \text{ M}$) に比して多少小さくなるが発癌性物質投与の場合の $5.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ (3'-MeDAB) $6.1 \times 10^{-3} \text{ M}$ (2-AAF) ほど著しくはない。

又、Ms を Deoxycholic acid (DOC) で処理した時の Km 値に対する影響をしらべたが、対照および非発癌性物質投与群では、Km 値は大きくなるが、発癌性物質投与群では変化が認められなかった。

G-6-Pase の cortisol 投与に対する反応性は、発癌性物質投与群では、対照群で認められた活性の増加が認められないばかりか、かえって活性が減少することがわかった。

〔総括〕

- 1) 3'-MeDAB をラットに投与すると、肝臓におけるTP 活性の Glucocorticoid (非生理的過剰量) に対する反応性は低下する。生理的なホルモン量では、対照群では活性の増加が認められるが、3'-MeDAB 投与群ではほとんど反応性が失われている。
- 2) G-6-Pase 活性は、ラットに3'-MeDAB、2-AAF を投与すると活性の減少が認められ、G-6-P に対する Km 値も変化する。又 glucocorticoid の注射で、対照群では活性の増加が認められるが、発癌性物質投与群では、逆に活性の低下が認められる。これは Ms の膜に著しい機能的変化があることを示している。このような変化は、単に Ms 蛋白質と色素とが結合することによって起こるのではなく、結合が一定期間持続し、その間の相互作用によると考えられる。
- 3) 発癌性化学物質の投与は、肝細胞の反応性を低下させ、調節機構を障害し、細胞の癌化を容易にしているものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

細胞癌化においては、細胞増殖に関する調節機構の変化が重要な意味をもつと考えられている。

生体では、ホルモンと神経が細胞機能の調節を司っている。

この研究は、ホルモンによる調節に対する発癌物質投与の影響をみたものである。特に蛋白合成、発癌物質の代謝などに関係のあるミクロゾーム膜の機能に著しい変化があることを認めた点で独創的である。