



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 担癌ラット肝におけるコレステロール合成の亢進と癌細胞の増殖                                                                                                                   |
| Author(s)    | 田口, 薫                                                                                                                                           |
| Citation     | 大阪大学, 1973, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/30739">https://hdl.handle.net/11094/30739</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">大阪大学の博士論文について</a>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

**[4]**

|         |                                                      |
|---------|------------------------------------------------------|
| 氏名・(本箱) | 田 <sup>た</sup> 口 <sup>ぐち</sup> 薫 <sup>かおる</sup>      |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                              |
| 学位記番号   | 第 2 7 5 2 号                                          |
| 学位授与の日付 | 昭 和 48 年 3 月 24 日                                    |
| 学位授与の要件 | 医 学 研 究 科 生 理 系<br>学位規則第 5 条第 1 項該当                  |
| 学位論文題目  | <b>担癌ラット肝におけるコレステロール合成の亢進と癌細胞の増殖</b>                 |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 坂本 幸哉<br>(副査)<br>教 授 北川 正保      教 授 和田 博 |

**論 文 内 容 の 要 旨**

〔目 的〕

コレステロールは細胞膜の構成成分であると共に、各種ステロイドホルモンの前駆体でもある。担癌動物では、その体内に盛んに増殖する癌細胞があり、又副腎皮質機能の亢進が認められる事などから、担癌動物におけるコレステロール代謝は興味ある問題である。著者は、A H-130 細胞を腹腔内に移植されたラットの肝臓では、酢酸からのコレステロール合成が盛んになっている事を見出したので、その要因を解析し、これを利用して癌細胞増殖の抑制を試みた。

〔方法ならびに成績〕

動物は雄の Donryu 系ラットを用い、A H-130 細胞を腹腔内又は皮下に移植した。コレステロール合成は、肝ホモジネートの 10000 g、20 分間の遠心上清及び肝スライス又は A H-130 細胞を用いて測定した。コレステロール合成は従来反応後 carrier (コレステロール) を加えて抽出し、その比放射活性で合成能を比較していたが、著者は、反応後水解してからこれを二分し、一方は carrier を加えて、他方は加えずにコレステロールを抽出し、両者の比放射活性を測定して、酵素材料に含まれていたコレステロールの量及び反応時間中に合成されたコレステロール量を計算して比較した。移植後 4 日から 6 日にかけて、担癌ラット肝では酢酸からのコレステロール合成が対照ラット肝の 2~6 倍に増加しており、8 日目には対照よりも低値を示した。副腎皮質機能を反映して活性が変化する事が知られている tyrosine transaminase 活性を同時に測定すると、6 日目から活性の増加が認められ、8 日目にはさらに活性が増加して、コレステロール合成の増加とは時間的にずれがあった。またコーチゾルを注射しても、担癌動物に見られた様なコレステロール合成の亢進は認められなかった。これらの結果から担癌ラット肝におけるコレステロール合成の亢進は、副腎皮質機能と関係がないように思われる。

次に癌細胞ではコレステロール合成の feedback 機構が欠けている事が報告されているので、担癌ラット肝について調べてみたが、対照と同程度にコレステロール食によって合成が抑制され、feedback 機構が障害されていない事がわかった。また肝におけるコレステロール異化に関して、 $7-\alpha$  水酸化活性（肝汁酸生成の律速酵素）を測定したが、これにも変化を認める事が出来なかった。担癌の4～6日は癌細胞の増殖が最も盛んな時期である事から、担癌ラット肝におけるコレステロール合成の亢進は癌細胞の増殖、つまり癌細胞による血清コレステロールの利用と関係がある事が考えられる。

AH-130細胞のコレステロール含量は、湿重量当たりで肝臓の70～80%であるが、合成能は肝臓の10～20%となり著しく小さい。AH-130細胞を腹腔内に移植すると同時に、 $^{14}\text{C}$ -コレステロールを尾静脈より注射して、3日目から5日目にかけて癌細胞及び各種臓器のコレステロール比放射活性を測定すると、心臓、肺に次いで癌細胞の比活性が高く、つづいて肝臓、血液、腎臓、脳の順であった。これらの結果は、AH-130細胞はその構成成分であるコレステロールを宿主に依存している事を示している。

そこでAH-130細胞を皮下に移植したラットに、血清コレステロールレベルを下げる事が知られている Eritadenin（シイタケの一成分）及び Clofibrate を与えて腫瘍増殖に対する影響を調べてみた。前者には腫瘍に対する抑制効果が認められたが、後者には認められなかった。Clofibrate は合成を低下させる事によって血清コレステロールレベルを下げる事が知られているが、Eritadenin はその作用機構は不明である。我々の実験結果では、コレステロールの膜透過性に影響があり、これが腫瘍抑制効果と関係があるかも知れない。

〔総括〕

- 1) AH-130担癌ラットの肝臓でコレステロール合成の亢進が認められた。それは癌細胞増殖の最も盛んな時期に一致している。
- 2) 担癌ラットでは副腎皮質機能の亢進が認められるが、これは肝臓におけるコレステロール合成の亢進と時間的にずれがあり、直接的な関係はないと考えられる。
- 3) 担癌ラットの肝臓においても、feed-back control は正常ラットと同程度に存在する。
- 4) AH-130腫瘍細胞のコレステロール合成は肝細胞と比較すると少なく、注射された  $^{14}\text{C}$ -コレステロールのとり込みに関する実験結果から、腫瘍細胞は血清コレステロールを利用するものと考えられる。
- 5) 以上の結果、血清コレステロールを調節して腫瘍細胞増殖の抑制を試みた。

## 論文の審査結果の要旨

この論文は担ガン動物の代謝異常を利用して、腫瘍増殖の抑制を試みたものである。まず、担ガン動物の肝臓でコレステロール合成が亢進していることを見出し、それがガン細胞による血清コレステロールの利用と関係があることを明らかにし、次に血清コレステロールを低下させる薬物を与えることによって、腫瘍細胞の増殖を抑制することができることを示した興味ある研究である。