The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	L-arginine添加食の投与による動物の腫瘍細胞の増殖の抑制
Author(s)	村瀬, 潤一
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31945
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、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

【62】

氏名・(本籍)	村瀬潤一（むらせじゅんいち）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4141 号
学位授与の日付	昭和53年2月2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	**L-arginine 添加食の投与による動物の腫瘍細胞の増殖の抑制**
論文審査委員	(主査) 教授 三輪谷俊夫 (副査) 教授 田口 鐵男　教授 岡田 善雄

論文内容の要旨

〔目　的〕

Arginineが腫瘍細胞の増殖に阻害的に働く事実は，すでに1942年にBeardが，アミノ酸の非経口的投与によるラットのEmge sarcomaの増殖阻止を報告して以来，数多くの実験成績が報告されている。しかし，argininenの効果は必ずしも普遍的でなく，arginineの腫瘍細胞の増殖阻止効果は広く認められるに至っていない。この事実と相俟って，arginineによる細胞増殖阻止機構についても，定説を得るに至っていない。

この研究においては，arginineが腫瘍細胞の増殖に阻害的に働くかどうかを，7，12-dimethylbenz(a)anthracene(DMBA)によるSprague-Dawley(SD)系雌ラットの乳癌の誘発と，L1210白血病細胞によるBDF_1マウスの致死とを指標として調べるとともに，arginineによる細胞増殖の阻害が，polyamine合成と関連している可能性を作業仮説として若干の実験を行なった。

〔方法ならびに成績〕

55—60日令，体重180—210gのSD系雌ラットに，体重1kg当たり25mgのDMBA(15% oil emulsion)を1回尾静脈より投与すると，5—16週後に，ほとんどすべてのラットに乳癌が誘発される。実験群118匹にDMBA投与1週間前から，5%L-arginine添加食を与えた。対照群81匹にはL-arginineを含まない対照食を与えた。5%L-arginine添加食の組成は次の通りである。L-arginine 5%, milk casein 15%, corn starch 43%, wheat starch 10%, oil 6%, sugar 5%, vitamins 2%, minerals 6%, cellulose powder 8%（オリエンタル酵母製)。対照群では，DMBA投与後5週（13週令）で最初の誘発乳癌が観察でき，DMBA投与8週後には，約90%のラットに乳癌が誘発された。これに対

して，L-arginine添加食投与群における乳癌誘発は，誘発率が著明に減少したばかりでなく，誘発に要する期間も遅延した。すなわち，最初の誘発乳癌はＤＭＢＡ投与後６週目（14週令）に観察でき，13週目（21週令）でも，約25％にしか誘発乳癌を触知し得なかった。また，乳癌誘発の抑制効果は，５％L-arginine添加食よりも８％L-arginine添加食の方が大きかった。５％L-arginine添加食投与群において，ＤＭＢＡ投与後12週（20週令）で乳癌の誘発が全く認められなかった15匹について，５％L-arginine添加食をL-arginineを含まない対照食に切り換えると，切り換え後７週目(27週令)から乳癌が誘発され始め，10週目(30週令)では，12匹(80％)に乳癌の誘発を認めた。この事実は，L-a-arginineがDMBAによる発癌機構に影響を与えるのではなく，発癌細胞の増殖を阻止していることを示唆している。

Ｌ1210白血病細胞をBDF_1マウスの腹腔内に接種すると，マウスは一定期間後死亡する。生存期間は腹腔内に接種した細胞の数にほぼ依存している。10％L-arginine添加食投与群124匹，対照群121匹に，Ｌ1210細胞を１匹当たり1×10^6個腹腔内に接種すると，対照群は接種後６～７日で83.1％が死亡し，10日目までにすべて死亡した。これに対して，実験群のマウスのうち接種後７日目，10日目までに死亡したのは，それぞれ30.6％，82.6％であった。平均生存期間は対照群が6.79±0.90日，実験群が8.92±2.13日で，両者の間に有意の差を認めた。

以上の成績は，L-arginineが腫瘍細胞の増殖を抑制する効果があることを強く示唆している。L-arginineが細胞増殖をいかなる機構によって阻害するかを知るために，細胞増殖に必須の役割を果たしていることが最近明らかになりつつあるpolyamine合成に着目し，L-arginine添加食摂食ラットの尿中spermidine量を対照食ラットの量と比較した。各群10匹のラットに，５％L-arginine添加食と対照食とを与え，尿中spermidine排泄量をそれぞれのラットについて定量し，各群の平均値±標準偏差を求めたところ，対照群の尿中spermidine量は，平均約0.15mg/日で，週令の増加に伴ってもほぼ変化しなかった。これに対して実験群の尿中spermidine量は，L-arginine添加食投与後から減少し，１日量が約0.05mg前後で一定となった。

以上の成績から，摂食したL-arginineが，何らかの機構によってpolyamineの合成に影響を及ぼし，腫瘍細胞の増殖に必要な量のpolyamineが合成されないため，腫瘍細胞の増殖が阻害されるという仮説を提唱した。

〔総　　括〕

1．５％L-arginine添加食摂食により，SD系ラットのDMBAによる乳癌誘発が著明に抑制された。

2．Ｌ1210白血病細胞のBDF_1マウスに対する致死効果が，10％L-arginine添加食摂食によって抑制された。

3．SD系ラットに５％L-arginine添加食を与えた場合，尿中に排泄されるspermidineの１日量が，対照に比べて約⅓に減少した。

4．L-arginineの腫瘍細胞の増殖抑制とpolyamine合成との関連性を考察した。

論文の審査結果の要旨

この論文は，実験動物の腫瘍細胞の増殖がL-arginineの過剰投与により抑制されることを，7, 12-dimethylbenz(a)anthracene によって誘発されるSprague-Dawley系雌ラットの乳癌と，BDF_1マウスの腹腔内で増殖するL1210白血病細胞を用いて証明したものである。さらに，増殖抑制の機構とpolyamine代謝と関連して考察している。腫瘍細胞の増殖抑制に関しての新しい研究方向を示唆する意義ある研究である。