

Title	化学発がん物質による催奇形の量効果とカフェインによる抑制
Author(s)	木村, 榮
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/32516">http://hdl.handle.net/11094/32516</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	木 村 榮
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 7 3 8 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 10 月 27 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	化学発がん物質による催奇形の量効果とカフェインによる抑制
論文審査委員	(主査) 教 授 坂本 幸哉 (副査) 教 授 近藤 宗平 教 授 浜岡 利之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

化学発がん物質の殆んどが、サルモネラ菌を用いた系で、変異原性を示すことが知られている。もし奇形発生の初期過程も DNA 障害によるものなら、化学発がん物質も催奇性を示すだろう。事実いくつかの化学発がん物質が奇形を誘発することが知られている。

一方、近藤は、紫外線や 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) により大腸菌に誘発される突然変異がカフェインにより抑制されることを発見した。しかも、化学発がんに於ても、カフェインは同じく抑制効果を示すことを、野村が Urethan 及び 4NQO を用いて確認している。従って、私は、4NQO と Urethan に加えて N-hydroxyurethan (NHU), N-methyl-N-nitrosourea (MNU), 及び N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) の 5 つの化学発がん物質による催奇形の量効果曲線を描き、そのパターン及び奇形の種類に発がん物質特異性があるか否かをしらべるとともに、カフェインによる催奇形の抑制効果をも追求した。

#### 〔方法ならびに成績〕

400 匹の処女 ICR/JcI マウス (9~10 週令, 体重 29~32g) を用いた。発情期の雌を膣の外形でえらび出し、雌 1 匹と種雄 1 匹を 1 つのケージの中で夕方に交配し翌朝、膣栓の確認をもって妊娠第 1 日目とした。

#### I) Urethan, NHU, MNU 及び ENU による催奇形の量効果:

Urethan; 450, 800, 1000, 1350, 1500  $\mu\text{g/g}$  体重, NHU; 250, 500, 1000  $\mu\text{g/g}$ , MNU; 5, 10, 15, 30, 50, 75  $\mu\text{g/g}$ , ENU; 50, 75, 100  $\mu\text{g/g}$  を妊娠 10 日目 (最も胎児死亡, 奇形発生の感受性が高い時期で

あることが、X線, Urethanで知られている)に皮下注射した。マウスは妊娠19日目に屠殺し、着床数、胎芽死亡、胎児死亡、生存胎児を記録した。生存胎児の性及び体重を測定後、Wilson氏法に従い奇形を調べた。奇形を伴う胎児の頻度は、Urethan800 $\mu\text{g/g}$ 以上, NHU500 $\mu\text{g/g}$ 以上, MNU10 $\mu\text{g/g}$ 以上, ENU50 $\mu\text{g/g}$ 以上、で有意に誘発され、きれいな量効果曲線が得られた。投与量を下げると奇形の頻度は、対照群(蒸留水を注射してある)と全く差がなくなり、胎児死亡と同様、明らかなThresholdを示した。しかし、胎児死亡が母体への最大耐量を投与した時にしか誘発されない(MNUは最大耐量の $\frac{1}{2}$ )のに反し、奇形は感受性が高く、Urethan、及びENUでは最大耐量の約 $\frac{1}{2}$ で、MNUでは $\frac{1}{3}$ 以下で有意に誘発されている。

個々の奇形については、尾の奇形と口蓋破裂は、いずれの物質でも誘発された。指趾の欠損は、NHUとMNUで誘発されたがUrethanとENUでは誘発されなかった。

#### II) 4NQO羊水内注入による奇形誘導：

4NQOは最大耐量を妊娠母体に注射しても、胎児死亡、奇形は誘発されない。しかし、4NQO; 0.125, 0.25, 0.5, 1.0 $\mu\text{g}$ を0.7 $\mu\text{l}$ の50% Propylene Glycol水溶液に溶解し妊娠11日目胎児の羊水内にマイクロシリンジで注入すると、いずれの投与量でも対照群(50% Propylene Glycol水溶液注入)より有意に、胎児死亡、奇形が誘発され、きれいな量効果曲線が得られた。Thresholdの存在は母体に投与した場合ほど明確でない。

#### III) 化学発がん物質の催奇性へのカフェインの抑制効果：

上記5種の化学発がん物質が奇形を伴う胎児を約50%に誘発する量、即ちUrethan 1000 $\mu\text{g/g}$ 体重, NHU500 $\mu\text{g/g}$ , MNU10 $\mu\text{g/g}$ , ENU75 $\mu\text{g/g}$ を妊娠10日目に右背腹部に皮下注射した。4NQOは0.5 $\mu\text{g}$ を羊水内に注入した。直ちにカフェイン50 $\mu\text{g/g}$ 体重を6時間毎24時間左背腹部に皮下注射した。Urethan及びENUにより誘発された奇形を伴う胎児の頻度は、対照群(発がん物質投与後カフェインの代わりに蒸留水を投与)に比し、カフェインにより有意に抑制された。4NQOによる奇形も抑制されたが、推計学的に有意になるに至らなかった( $P=0.07$ )。NHU及びMNUによる奇形に対しては、カフェインは全く無効であった。

[総括]

- 1) Urethan, NHU, MNU及びENUによる催奇形は明確な量効果を示し、Thresholdが存在した。
- 2) 誘導される奇形の種類はUrethanとENUは極似しており、NHU及びMNUのそれとは異った。
- 3) 4NQOは母体に投与すると、奇形は誘発されない。これは、胎盤を通過しにくいため、直接、羊水内に注入すると高頻度に奇形が誘発され、きれいな量効果曲線がえられた。
- 4) カフェインは、Urethan, ENU及び4NQOによる奇形を抑制する傾向があるが、NHU及びMNUに対しては無効である。これは、近藤らによる大腸菌での突然変異、野村によるマウスでの発がんに対するカフェインの効果と一致している。奇形発生の初期過程は、がん化や突然変異と共通したものが存在するのではなかろうか。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は

- (1) 4ニトロキノリン1オキシドが催奇性をもつこと、および
- (2) カフェインの後処理が、ウレタンの催奇性は抑制するが、ヒドロキシウレタンとメチルニトロソウレアの催奇性は抑制しないことを、はじめて明らかにした。

このことは、この4種の化学物質による奇形発生の初期過程が、これらによる突然変異や癌化の初期過程に極似していることを意味する。

これは価値高い研究であると思う。