



Title	担癌ラット胸腺退縮、脾腫大現象における高濃度内因性グルココルチコイドの影響についての解析
Author(s)	塚中, 和恵
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32670
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	塙	中	和	恵
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	4895	号	
学位授与の日付	昭和	55年	3月	25日
学位授与の要件	医学研究科	生理系専攻		
	学位規則	第5条第1項該当		
学位論文題目	担癌ラット胸腺退縮、脾腫大現象における高濃度内因性グルココルチコイドの影響についての解析			
論文審査委員	(主査) 教授	坂本	幸哉	
	(副査) 教授	浜岡	利之	教授 松本 圭史

論文内容の要旨

〔目的〕

担癌ラット血中コルチコステロン (B) 濃度は、腫瘍の進展につれて著明に上昇し、また、日リズムも消失してくる。末期には、Bの分泌はなくなる。一方、ラットやマウスのリンパ様組織は、ACTHやグルココルチコイド (G) 投与により融解破壊を受けることが知られている。腫瘍の進展につれて、免疫担当関係臓器として重要なリンパ様組織である胸腺は退縮し、脾臓は腫大する。そこで本研究は、G標的組織であるこれら胸腺、脾臓で、G作用機構上重要な細胞質グルココルチコイド・レセプター (G-R) と、その誘導酵素を指標として、Gの担癌宿主に及ぼす影響の程度について解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

I. 担癌ラット胸腺、脾臓G-Rの変動と誘導酵素の動向

①担癌動物として、AH130腹水癌細胞をドンリュウ系雄ラット (体重100g) 脊部皮下に移植し、固型癌をつくりさせ実験に供した。②担癌ラット胸腺重量 (細胞数) は、腫瘍の増大につれて退縮する。しかし、副腎摘除を行い、内因性Gの影響を除去すると、胸腺重量 (細胞数) は3日後正常レベルに回復した。③胸腺G-R (胸腺ホモジネイトの10,5000g上清) の [³H] Dexamethasone (³H-D) に対する結合能と親和性を Scatchard Plots により推定した。G-R レベルは、腫瘍の進展につれ減少し、³H-DとG-Rとの親和性も低下した (正常ラットKd=9nM, 進展期担癌ラットKd=30nM)。④担癌ラット退縮胸腺の回復には、副腎摘除後ほぼ3日を要したが、低下したG-Rレベルと親和性は、6日後ほぼ正常レベルに回復した。⑤G投与により、誘導を受けることが知られている Tyrosine

(TAT), Aspartate (GOT), Alanine (GPT) Aminotransferase (AT) 活性は, 担癌ラット肝では, 担癌初期, すなわち, 肿瘍重量の小さい時には, 一旦低下し, 肿瘍の進展とともに, 著明に増大し, 末期には再び低下するという二層性のパターンを示すが, 担癌ラット胸腺では, これらの酵素活性の変動は, いづれの時期においても認められなかった。⑥担癌ラット脾は, 肿瘍の進展とともに, 肿大する。しかし, 胸腺で認められたような副腎摘除による重量の変動は認められない。そのG-R レベルと, $^3\text{H-D}$ に対する親和性は, わずかに減少傾向を示したが, 胸腺での変化に比し, 僅少であった。各種AT活性の変動も認められなかった。

II. G投与ラット胸腺, 脾臓G-Rの変動と誘導酵素の動向

1) 担癌ラット血中B濃度は, 肿瘍の進展期において, 50~80 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ 血清で, 日周リズムも消失している。そこで, 副腎摘除対照ラットに, B (0.4 mg/100 g 体重) を1日7回投与することにより, 進展期担癌ラットの血中Bレベルを再現して実験を行った。その結果, ①胸腺, 脾重量(細胞数), およびG-Rは投与の日数とともに減少し, $^3\text{H-D}$ に対する親和性も著明に低下した。②細胞質GPT活性(mg蛋白当り)は, 胸腺では, B投与日数とともに著明に増加し, 脾では, わずかに増加した。TAT, GOT活性は, 両臓器ともわずかに増加傾向を示した。

2) 薬物量Cortisol (F) (2.5 mg/100g 体重/日) を正常ラットに投与すると, 胸腺, 脾重量(細胞数)は減少する。G-Rも低下するが, GPT活性は上昇した。すなわち, II-1) の担癌ラット血中B濃度再現実験の結果と同様の傾向を示した。これら, G投与ラット両臓器におけるGPT活性の上昇とG作用発現上必須と考えられているG-Rレベルの低下現象との間には明らかに解離現象が認められた。これは, Gによって惹起された副次的作用なのか, あるいは, G-Rを介さない別のG作用機構の存在が考えられるが, 現在まだ明白ではない。

3) II-1), 2) の結果から, G投与ラットの両臓器でGPT活性の上昇が認められたので, 担癌ラットに, G投与した時のGPT活性を検討した。担癌初期(腫瘍重量の小さい時)にのみ両臓器で, わずかにGPT活性の上昇がみられたが, 進展期には認められなかった。

〔総括〕

1) 担癌ラット退縮胸腺の副腎摘除による重量, G-Rレベルとその親和性の回復は, 担癌状態における内因性の高濃度Gが胸腺退縮現象を誘起する大きな要因であることを示唆している。しかし, 担癌ラットとG投与ラットの退縮胸腺におけるGPT活性の動向は明らかに相異していた。さらに, 担癌ラットにGを投与しても, 胸腺のGPT活性の誘導が認められないことから, 担癌による退縮胸腺と, G投与による退縮胸腺は必ずしもGの影響のみを反映しているのではなく, 担癌による他の要因, 例えは, 胸腺細胞群のSubpopulationの変化やG以外のホルモンの影響等の関与している可能性が考えられる。

2) 正常ラットにG投与すると, 脾重量, G-Rレベルおよび親和性は著しく低下する。また, GPT活性も有意に上昇し, 正常ラット脾は, 明らかにGの影響を受けている。しかし, 担癌ラット脾は, 内因性の高濃度G下においても腫大し, G-Rレベルと, $^3\text{H-D}$ との親和性は, わずかに低下傾向を示すが, GPT活性の変化も認められない。さらに, 担癌ラットにG投与してもGPT活性の上昇

も認められない。担癌宿主を副腎摘除しても、脾重量等にほとんど影響しなかった。これらのことから、担癌ラット脾においては、担癌による内因性の高濃度Gの直接的影響は少く、他の要因の関与が大きいと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、グルココルチコイド（G.C.）作用発現上必須と考えられる細胞質デキサメサゾン・レセプターとその誘導酵素を指標として、担癌宿主のリンパ系組織である胸腺や脾臓に担癌宿主の内因性高濃度G.C.がどの程度影響を与えていたかを、担癌状態の推移とともに解析したものである。担癌宿主の退縮胸腺は副腎摘除により回復するので、内因性高濃度G.C.の胸腺に対する影響は著明である。しかし、G.C.投与による退縮胸腺と、酵素活性の動向は相異しており、内因性G.C.の影響のみならず多くの要因が関与している可能性が示唆されている。宿主の腫大脾臓では、内因性G.C.の直接的影響は著明ではない。

G.C.は強力な免疫抑制効果を有している。担癌宿主の免疫関係臓器におけるG.C.作用や、作用機構からの解析を行った本研究は、今後の担癌動物における免疫抑制機構の生化学的アプローチに、非常に重要な貢献をなすものと考えられ、高く評価される。