OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	男性ホルモン依存性マウス乳癌，シオノギ癌115のホルモン依存性の消失
Author(s)	岡本，茂
Citation	大阪大学，1981，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32685
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

【4】

氏名・(本籍)	岡本　茂
学位の種類	医学博士
学位記番号	第5200号
学位授与の日付	昭和56年3月25日
学位授与の要件	医学研究科　病理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**男性ホルモン依存性マウス乳癌，シオノギ癌115のホルモン依存性の消失**
論文審査委員	(主査) 教授 松本　圭史 (副査) 教授 北村　幸彦　教授 神前　五郎

論文内容の要旨

〔目　的〕

ヒト乳癌，子宮内膜癌，前立腺癌のそれぞれ30%，30—50%，80%の症例にはホルモン依存性があり，主にホルモン除去を手段とする内分泌療法に反応して腫瘤の退縮がおこる。ホルモン依存性癌の増殖の機序には腫瘍細胞内のホルモンレセプターが関与しているので，ホルモンレセプターの検索は内分泌療法の適応の指標となることはよく知られている。しかし，内分泌療法に反応して一度退縮した腫瘍に於ても，大部分の例では内分泌療法中にホルモン非依存性の再増殖がおこり個体を死に至らしめる。現時点では，内分泌療法は一時的な腫瘍の退縮により延命効果をもたらすにすぎない。従って，今後はこの再増殖に対する対策が内分泌療法の重要な課題である。そこで，内分泌療法中におこるホルモン非依存性癌の再増殖の機構を検索するためにマウスの男性ホルモン依存性癌，シオノギ癌115を用いてホルモン依存性の変化を調べた。

〔方　法〕

(1) 動物はDSマウスを使用し，去勢マウスが必要な時は1週間以上前に睾丸を摘出した。

(2) 移植すべきシオノギ癌115（SC115）はDS雄マウスの継代移植により維持されている腫瘍から得た。

(3) Testosterone propionate(TP)はSteroid solution (0.9% NaCl, 0.4% Polysorbate 80, 0.5% Carboxymethylcellulose, 0.9% Benzyl alcohol)に懸濁し，0.05mℓ皮下注射した。

(4) 組織学的検索には，腫瘍を10%formalin(pH 7.2)で固定後，H. E. 染色した。

(5) 腫瘍の大きさの指標には，腫瘍の横径と縦径の平均値を用いた。

(6) 男性ホルモンレセプター測定には，Radioactive ligand に[^{3}H]-Dihydrotestosterone を用い，腫瘍細胞の cytosol と incubate した。遊離型と結合型の分離は Dextran-coated charcoal 法を用い，結合を Scatchard plot で分析した。

(7) 腫瘍の男性ホルモン依存性：10匹づつの雄，雌のＤＳマウスに小腫瘍片を移植し，腫瘤増殖の有無で判定した。

(8) 腫瘍細胞の染色体分析は，空気乾燥法でスライド標本を作製しＱバンド法で分染した。

〔成　績〕

(1) SC 115 の増殖初期に於ける男性ホルモン依存性：去勢マウスに SC 115 を移植し，その直後から TP (100 μg /mouse/day) を注射を開始した群では20例中全例に腫瘍増殖がみられたのに対し，移植後５日目，７日目よりＴＰ注射を開始した群ではそれぞれ25%，10% にしか腫瘍増殖がみられなかった。組織学的に検索すると，去勢マウスに移植した腫瘍は５日後には壊死に陥っていた。

(2) 小～大の SC 115 腫瘍に対する男性ホルモンの除去の影響：去勢マウスに SC 115 を移植し，同時にＴＰ注射を開始した。注射開始後種々の日数で注射を中止すると，その後の腫瘍の運命は注射中止時の腫瘍の大きさにより以下の二つのパターンをとることが判った。①完全退縮：腫瘍径が14㎜未満の時，腫瘍は完全に消失し壊死に陥った。②不完全退縮：14㎜以上の時は，一時腫瘤の縮小がおこるが，男性ホルモンがないにもかかわらず再び腫瘍は増大する。しかし，男性ホルモン除去前の大腫瘤には男性ホルモン依存性と男性ホルモンレセプターが認められたので，男性ホルモン除去後に依存性が消失して再増殖したと考えられた。

(3) 男性ホルモン除去後における再増殖腫瘍の特性：去勢マウスに SC115 を移植し，同時にＴＰ注射を20日間続けた後中止した。一時退縮した後再増殖してきた腫瘍の性質を検索した。11例の再増殖腫瘍のうち１例では，男性ホルモンレセプターを持たないばかりか生物学的男性ホルモン依存性も消失していた。この腫瘍の組織像は，SC 115 本来の髄様癌ではなく，紡錘型細胞の増殖であった。他の５例の再増殖腫瘍も男性ホルモン依存性を失っていたが，男性ホルモンレセプター(＋)の髄様癌に混ってレセプター(－)の紡錘型細胞の増殖が認められた。

(4) 紡錘型腫瘍細胞と SC 115 細胞の同一起源の証明：染色体分析により，紡錘型細胞と SC 115 細胞は同一の異常染色体を６つ有していた。

〔総　括〕

(1) SC 115 は増殖初期には厳密な男性ホルモン依存性を有する。大きい腫瘤が男性ホルモン除去後再増殖するのは，男性ホルモンレセプター(＋)の癌細胞から(－)の癌細胞が生じて増殖するためである。

(2) 正常ホルモン依存性組織と相違して，ホルモン依存性癌細胞は非依存性癌細胞に変化しやすいことが考えられる。

論文の審査結果の要旨

ホルモン依存性癌は主にホルモン除去を目的とした内分泌療法に反応して，腫瘤の退縮がおこるが，やがて内分泌療法中にホルモン依存性が消失し再増殖することが知られている。この再増殖の機序をマウスの男性ホルモン依存性癌を用いて検討した。増殖途中で男性ホルモンを除去すると一時退縮後にホルモン非依存性癌の再増殖がおこる。これは，レセプターを持つ癌細胞からレセプターを持たない癌細胞が生じて増殖するためであることを明らかにした。癌の内分泌療法の発展のために意義のある研究と考える。