



Title	N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)によるラット肺癌発生過程における肺標的細胞の動態について
Author(s)	土山, 牧男
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32686">https://hdl.handle.net/11094/32686</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">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

氏名・(本籍)	土山牧男
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5211 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	N-bis (2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN) によるラット肺癌発生過程における肺標的細胞の動態について
論文審査委員	(主査) 教授 北村 旦 (副査) 教授 藤田 尚男 教授 松本 圭史

### 論文内容の要旨

#### [目的]

DHPN は Wistar 系ラットで投与法の種類を問わず高率に肺癌発生をみることが報告されている。本研究では肺癌における肺標的細胞の動態を観察する為、DHPN 投与による肺癌発生過程を光顕、電顕、semithin section 法により解析した。今回の検索では発癌細胞の動態究明が第一の指標であるが、ラットの気道粘膜上皮細胞の cell kinetics が明らかでないので NO<sub>2</sub> ガス曝露による終末細気管支、呼吸細気管支の障害と再生の状態を <sup>3</sup>H-TdR のオートラジオグラフィー法で比較検討した。

#### [方法ならびに材料]

実験動物は Wistar 系ラットを使用し、1カ月から 25 カ月まで観察した。DHPN 投与に際しては蒸留水に溶解した 1000 ppm/L 及び 2000 ppm/L の水溶液を自由摂取せしめる経口投与と 400 mg/kg 腹腔内 1 回投与の二通りを施行した。NO<sub>2</sub> 曝露はガスチャンバーを用い、20 ppm NO<sub>2</sub> の 24 時間曝露と 1 週間連続曝露を行った。観察に当っては解剖を行い、肺、肝その他の臓器を摘出し、光顕用としてはホルマリン固定、電顕用としてはカルノフスキーフィックス固定、オスミウム酸後固定を行ってエポン包埋し、semithin section も作製した。オートラジオグラフィー用には 8 週令雄ラットを用い NO<sub>2</sub> 曝露後 <sup>3</sup>H-TdR を腹腔内に 3 μCi/gm 投与し、経日的に順次屠殺した。

#### [実験結果]

##### 1) DHPN 投与による発癌実験について

経口投与、腹腔内 1 回投与実験共、雌雄間に著明な発癌の差を認めた。雄ラットでは、DHPN 1000 ppm/L 経口投与後、約 4 カ月までに微小腺腫、扁平上皮化生、杯細胞上皮化生を細気管支粘膜上皮

細胞に認め、気管及び大気管支粘膜に乳頭腫の発生を認めた。4カ月以上投与群では肺担癌ラットは70%以上を示し、扁平上皮癌、腺癌を高率にみた。2000ppm/Lでは2カ月目から、腹腔内1回投与でも5カ月以降高率に雄ラットに肺癌発生をみた。雌ラットでは経口投与で肺に発癌はみられず、腹腔内投与で1年半後に一例のみに肺扁平上皮癌をみたにすぎない。むしろ、肝臓に強い変性、結節性肥大、肝癌を認めた。雄ラット肺の電顕所見では扁平上皮化生、扁平上皮化生、扁平上皮癌細胞とともに発達したデスマゾーム、数多くのトノフィラメント束など形態上から基底細胞に似た性格を有していた。腺癌細胞は、微絨毛、発達したゴルチ装置と小胞体の存在などがみられClara細胞、肺胞II型上皮に類似していた。

## 2) NO<sub>2</sub>爆露実験について

20ppm NO<sub>2</sub>24時間爆露実験では、光顕的には爆露直後より終末細気管支、呼吸細気管支の上皮細胞の脱落、纖毛円柱上皮の纖毛の脱落がみられ、同時に上皮細胞の空胞変性が著明にみられた。この時期には、すでに粘膜上皮細胞に核分裂像多数みられ再生が起っていた。電顕的には粘膜上皮にクリスタル様小体が出現し脱落細胞はClara細胞も多数認めた。纖毛の変化も顕著であった。核分裂細胞は基底細胞、Clara細胞ともに認められた。オートラジオグラフィー法では<sup>3</sup>H-TdRの核内への取込みは爆露直後、正常時の20倍以上を示し、1週間高値を続けその後徐々に減少し30日で修復した。爆露直後の標識細胞は基底細胞よりも表層部の細胞に多く、それはturn overの早さを示していた。又、爆露早期より小血管周囲に浮腫がみられたが、電顕ではそれに一致して血管内皮細胞の配列の乱れ、著しい空胞変性などの障害を認めた。尚、1週間連続爆露実験では細気管支粘膜上皮細胞の変性脱落は更に高度であり、以後の経過はほぼ同様であったが修復には2カ月以上を要した。

## [総括]

### 1) DHPNによる誘発肺癌実験より

- a) 経口投与、腹腔内投与共、雌雄間に著明な発癌率の差を認めた。即ち雄ラットでは高い発癌率を示したが雌では低率であった。
- b) DHPN 1000ppm/L 経口投与では4カ月以上に、2000ppm/Lでは2カ月以上から、腹腔内1回投与では5カ月以降に、いずれも雄ラットに肺癌発生をみた。
- c) 発癌の標的細胞は、終末細気管支、呼吸細気管支の上皮細胞であるが、気管、大気管支粘膜上皮細胞の乳頭腫発生も明らかとなった。
- d) 肺扁平上皮癌は基底細胞から直接又は扁平上皮化生を経て、又、腺癌はClara細胞や肺胞II型上皮から直接又はそれらから腺腫を経て発生すると想定した。

### 2) NO<sub>2</sub>ガス爆露実験より

- a) 主として終末細気管支、呼吸細気管支が強い障害を受け、爆露直後より再生現象を認めた。
- b) 爆露直後より小血管周囲に浮腫を認め、それに一致して電顕では血管内皮障害を認めた。

### 1), 2), の実験より

- a) DHPNの標的細胞とNO<sub>2</sub>ガスの標的細胞は終末細気管支、呼吸細気管支上皮及び肺胞II型上皮と一致しており、発癌の細胞動態解析には有用であった。

- b) DHPN では上記の他に気管粘膜上皮も標的細胞であることがわかった。
- c) DHPN では肺の血管に障害を認めないが NO<sub>2</sub> ガスでは肺の小血管内皮細胞に障害をみた。

### 論文の審査結果の要旨

N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine 投与によりウィスター系雄ラットで肺癌が好発する。腺腫  
腺癌、扁平上皮癌の好発する終末細気管支呼吸細気管支上皮細胞の発癌過程における動態を、NO<sub>2</sub>  
ガスによる同部位の障害再生像と対比して観察した研究である。その結果、この部位の basal cell  
と Clara cell の動態が問題になることを指摘している、また、これまで記載のない気管・主気管支の  
乳頭腫の発生することを始めて明らかにした。上記の点より、実験肺癌研究に寄与するものと認める。