OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アクチノマイシンによる発癌のマウス系統差の解析
Author(s)	宮島, 秀雄
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33147
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

【10】

氏名・(本籍)	宮島秀雄
学位の種類	医学博士
学位記番号	第5347号
学位授与の日付	昭和56年5月7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	**アクチノマイシンによる発癌のマウス系統差の解析**
論文審査委員	(主査) 教授 神前 五郎
	(副査) 教授 川俣 順一　教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

〔目　的〕

自然発生腫瘍や誘発腫瘍の遺伝学的研究は，とくに近交系動物が得やすいマウスを用いてなされている。芳香族炭化水素のマウスにおける投与による腫瘍発生は，遺伝的支配を受けていることが報告され，その際，芳香族炭化水素の水解酵素の誘導の有無が系統差をもたらすことを報告している。一方，制癌性を有する抗生物質アクチノマイシンを反復皮下投与することにより，注射局所皮下に線維肉腫が発生することが，さきに川俣らにより報告されている。この抗生物質は，分子そのものが特異的にＤＮＡと結合してＤＮＡ依存性ＲＮＡの合成を阻害することに第一次作用点があり，分解生成物にはその様な作用のないことが明らかにされている。この様に，作用機構が詳細に研究されているアクチノマイシンを発癌物質として用い，実験的にマウスの系統差による高発癌性，低発癌性の機構の研究をするに当り，その前提として，この系統差が真に遺伝的な支配を受けているか否かを明らかにする目的で本研究を行った。

〔方法ならびに成績〕

方法：1）実験動物：BTK/Osb, C3H/HeおよびそのF₁, F₂，もどし交配の雌雄，実験開始時には5週齢のものを使用した。

2）飼育管理：5～10匹ずつポリカーボネート製マウス用ケージに入れ，給水瓶にて水道水を充分且つ自由に与え，飼料には日本クレア製固型飼料〔OA-2〕を与えた。室温は23℃±2℃に調整し，床敷には高圧蒸気滅菌済み電気鉋屑を使用した。

3）アクチノマイシン溶液調製法：アクチノマイシンX₂を少量のアセトンに溶解し，さらに組織培養

に用いる燐酸緩衝液（PBS）で希釈して所要の濃度の溶液を調整した。

4）注射方法：$\frac{1}{2}$皮下注射針（0.45×13㎜）およびツベルクリン用注射器を用いてマウスの右背部皮下に週2回20ug/kg，20週反復注射し，投与開始後原則として50週間観察した。途中で腫瘍の発生を見た場合には投与を中止した。

成績：各系統および交配系の雌雄別腫瘍発生成績を見ると，何れの動物群においてもアクチノマイシン投与開始後15週目までは腫瘍発生が認められず，第16週目ではじめてBTK/Osbに腫瘍を認めた。その後の経過を観察すると，交配系により腫瘍発生動物数，腫瘍発生時期にかなりの差が見られたので，これらの差が遺伝的要因によって支配されるか否かを解析した。

1）腫瘍発生時期に関する検討

各動物群の中，BTK/Osbの因子について，その因子濃度が$\frac{3}{4}$，$\frac{1}{2}$，$\frac{1}{4}$，となる各4群，計12群について腫瘍発生時期に関する分散分析を行うと，腫瘍発生時期は殆ど因子濃度の差によって説明された。そこで，全動物群を因子濃度別の群に分類して，その因子濃度と平均腫瘍発生時期との関連性を見ると明らかに高い相関性を示し，高寄与率（約68%）で回帰する直線関係が成立することがわかった。すなわち，BTK/Osbの因子濃度が高い程，早期に腫瘍が発生し，C_3H/Heの因子濃度の高い程遅延することが明らかになった。

2）腫瘍発生率に関する検討

1）と同様に，3種の因子濃度を有する計12群について腫瘍発生率について総合的な要因分析を行った。各因子の濃度差の有意性については危険率0.234×10^{-10}で，14.83%の因子寄与率を示した。又全動物群について腫瘍発生率を両系統の因子濃度に対して図示すると，BTK/Osbの因子濃度の高い程，腫瘍発生率も高く，C_3H/Heの因子濃度の高い程低い一定の関係があることが明らかになった。

3）腫瘍の発生率と発生時期との相関についての検討

横軸に腫瘍発生率，縦軸に腫瘍発生時期をとり，腫瘍発生率と平均腫瘍発生時期に関して図示すると，両者の間に高度の相関性を示した。すなわち，F検定により危険率0.0011で明らかに相関係数値に有意性があり，しかも両者の間に直線的に回帰する関係のあることが明らかになった。

〔総　括〕

マウスの皮下にアクチノマイシンを反復注射することにより発生する肉腫が，使用するマウスの系統により大きい差のあることに注目し，高発癌系BTK/Osb，低発癌系C_3H/He及びそのF_1，F_2，もどし交配の雌雄を用いて，系統差による腫瘍発生の相違が遺伝的支配を受けているか否かを検討した。

1）腫瘍発生時期に関する検討：BTK/Osbの因子濃度が高い程，腫瘍発生時期が早期になり，C_3H/Heの因子濃度が高い程，腫瘍発生時期が遅いことが明らかになった。

2）腫瘍発生率に関する検討：BTK/Osbの因子濃度の高い程，腫瘍発生率も高く，C_3H/Heの因子濃度の高い程，発生率も低い一定の関係が成立することが明らかになった。

3）腫瘍発生時期と発生率との相関々係について検討：BTK/Osb及びC_3H/He及びその交配系の因子濃度と平均腫瘍発生時期及び発生率との間に高度の相関性を有し且つ直線的な関係があることが

明らかになった。

以上の結果からアクチノマイシンによる発癌に際して，BTK/Osbは高発癌性を示し，之に反し，C_3H/Heは低発癌性を示す。そしてこの性質は，両者のもつ遺伝的要因によって支配されるものであることを明らかにすることが出来た。

論文の審査結果の要旨

細胞のＤＮＡとの選択的結合を第一次作用とする抗生物質アクチノマイシンによるマウスにおける発癌には系統差がある。本研究は高発癌系マウス（BTK/osb）と低発癌系マウス（C_3H/He）との交配実験により，その発癌が遺伝的支配を受け両系統の間には統計学的に平均腫瘍発生時期および発生率に高度の相関関係が成立することを明らかにしたものである。

発癌における宿主の明確な遺伝的関与を動物実験により示した本研究は，今後この方面に貢献する重要な研究として高く評価できる。