



Title	3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene含有食累代飼育ラット肝における発癌物質抵抗性の機構
Author(s)	良元, 文弘
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34653
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)	よし 良	もと 元	ふみ 文	ひろ 弘
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6832	号	
学位授与の日付	昭和	60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	3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene 含有食累代飼育ラット肝における発癌物質抵抗性の機構			
論文審査委員	(主査) 教 授 坂本 幸哉			
	(副査) 教 授 近藤 宗平 教 授 北村 旦			

論文内容の要旨

(目的)

著者は、強力な肝発癌剤である 3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB) を含有する食餌をラットに代々継続して投与し、比較的成長の良い個体を選択してきた。通常、0.06% 3'-Me-DAB 含有食を投与すると、約20週間で94%のラットに肝癌発生を認めるが、選択された F₇, F₈ では20週間の投与によっても全く肝腫瘍を認めなかった。本研究は、このような発癌剤耐性の個体において、通常の発癌過程がどのような段階で、またどのような機構で抑制されているのかを明らかにし、究極的には発癌防止の道を拓くことを目的としている。

(方法ならびに成績)

- (1) 正常ラット肝と発癌耐性ラット肝の間で、発癌剤活性化能力に差違があるかどうかを見るために、両群ラットより肝 9,000×g 上清 (S-9) を調製し、3'-Me-DAB 及び、数種の化学発癌剤を対象として Ames テストを施行した。Polychlorinated biphenyl (PCB) で前処理した正常ラット肝 S-9 により、3'-Me-DAB, 2-Acetylaminofluorene (2-AAF) および o-Aminoazotoluene (OAT) は強く活性化されるのに対し、耐性ラット肝 S-9 では PCB 前処理によっても十分活性化されなかった。
- (2) 基本食摂取中の正常ラットと 4 週間基本食に戻した耐性ラットの両者で、肝の薬物代謝酵素活性を比較した。Cytochrome P-450 含量、Epoxide hydrolase (EH) 活性には有意差を認めなかつたが、Glutathione S-transferase (GST) 活性は耐性ラットで有意に低下していた。
- (3) GST の isozyme pattern を CM-Sephadex column chromatography により分析すると、耐性ラ

ットでは正常ラットに比べて、Ligandin, GST-Bは低く、逆にGST-Aが高く、このことはSDS-polyacrylamide gel electrophoresisによる酵素のsubunit解析で裏付けられた。

- (4) また、両群ラットにPCB, 3-Methylcholanthrene(3-MC), Phenobarbital(PB)等の薬物代謝酵素誘導剤を投与し、両群ラットでの酵素誘導能の違いを比較した。両群ラットにPCBを投与した場合、P-450含量、EHおよびGST活性は無処理に比し、3-4倍の増加を認めるが、両群の間で有意差はなかった。
- (5) ところが、肝microsomeのCO-difference spectrumをとると、正常ラットではPCB処理によりpeakが450nmより449nmへshiftするのに対し、耐性ラットではshiftを認めなかった。さらに3-MCあるいはPBで処理した両群ラット肝microsomeのCO-およびEthyliisocyanide difference spectrumを用いた解析からも、耐性ラットではCytochrome P-448の誘導が著しく低下している結果が得られた。このことはBenzo(a)pyrene, 7-Ethoxycoumarinを基質とする酵素学的方法により、またmicrosome蛋白質のSDS-gel electrophoresisからも確認された。

(総括)

- (1) ラットを3'-Me-DAB含有食で代々飼育することによって、3'-Me-DAB発癌に耐性のラットを選別することができた。
- (2) 耐性ラット肝は、正常ラット肝に比べ3'-Me-DAB, 2-AAF, OAT等の発癌剤を活性化する(変異原性を与える)能力が劣っていた。
- (3) 耐性ラットでは、肝microsomeのCytochrome P-448の含量、誘導能が低下しており、これに対応してBenzo(a)pyrene hydroxylase, 7-Ethoxycoumarin O-deethylase活性も低くなっていた。
- (4) 肝Glutathione S-transferaseを解析すると、GST-B, Ligandinレベルは低く、GST-Aレベルは高かった。
- これら薬物代謝酵素活性の偏倚によって発癌のinitiation段階が阻害され、発癌率の低下を招いたものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

化学発癌に関する生化学的研究は数多く行われてきたが、近年、多段階発癌仮説に基いた解析に著しい進歩がみられる。著者は3'-Me-DABによる発癌に抵抗性を示すラットを選択飼育することに成功し、本ラットの「抵抗性」の第一義的な因子が化学物質による癌発生の第一段階である発癌剤活性化代謝の偏倚であることを見出した。活性化能の低下は3'-Me-DABに対してのみならず、2-AAF, OATにも及ぶ。この研究によって本ラットと母株ラットの比較による発癌剤活性化及び解毒の本態、さらに癌のプロモーション段階解析への道が開かれたのみならず、発癌剤に対する感受性の指標設定の可能性等、新たな展望が期待でき、医学博士論文として価値ある研究内容と評価する。