The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	実験食道癌の発生に及ぼす性ホルモンの影響
Author(s)	小林, 研二
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34735
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

【46】

氏名・（本籍）	小林研二（こばやしけんじ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6618 号
学位授与の日付	昭和59年10月8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	**実験食道癌の発生に及ぼす性ホルモンの影響**
論文審査委員	（主査）教授 森 武貞 （副査）教授 松永 亨　教授 北村 幸彦

論文内容の要旨

（目　的）

食道癌の発生頻度，癌死亡率はともに女性が男性に比べて著しく低く，また食道癌切除術後の予後も女性が男性より明らかに良好である。このような食道癌にみられる男女差は，飲酒・喫煙・食餌などの外的因子によると考えられてきたが，これに加えて内的因子，特に性ホルモンが食道癌の発生・増殖に影響を及ぼすことが考えられる。そこで，ラットを用い，発癌物質の投与に前後して種々の性ホルモン処置を加え，実験食道癌の発生・増殖に及ぼす影響を検討した。さらに本実験で使用した発癌物質の代謝活性化に与える性ホルモンの影響についても検討を加えた。

（方　法）

1. 食道癌の発癌実験

6週齢のWistarラットに①0.25％N-methylbenzylamine（MBeA）と0.16％$NaNO_2$を混合した餌を100日間経口投与した群と，②2.5㎎／㎏N-methylbenzylnitrosamine（MBeN）を週1回の割合で16週間皮下注射した群とを作成し，両群に各種性ホルモン処置を施し，以下の群に分類した。①MBeA経口投与群：［a－1群］性ホルモン処置をしない無処置雄（14匹），［a－2群］発癌物質投与開始1週間前に除睾し，去勢した雄（10匹），［a－3群］発癌物質投与中より500μg／㎏ estradiol（Est）を週2回16週間皮下注射した雄（13匹），［a－4群］a－2群と同じく去勢し，a－3群と同様にEstを皮下注射した雄（13匹），［a－5群］性ホルモン処置をしない無処置雌（25匹），［a－6群］a－2群と同時期に卵巣摘除し，去勢した雌（9匹），［a－7群］a－3群と同時期に25㎎／㎏ testosterone（Test）を週1回16週間皮下注射した雌（9匹），［a－8群］a－6群と同じく去勢し，a－7群と同様にTest

を皮下注射した雌（11匹），②MBeN皮下注射群：［b－1群］性ホルモン処置をしない無処置雄（17匹），［b－2群］発癌物質投与1週間前に去勢（初期去勢）し，開始後5週目より16週間Estを皮下注射した雄（14匹），［b－3群］発癌物質投与終了後2週間目に去勢（後期去勢）し，その後屠殺までEstを皮下注射した雄（13匹），［b－4群］性ホルモン処置をしない無処置雌（13匹），［b－5群］初期去勢し，b－2群と同時期にTestを皮下注射した雌（9匹），［b－6群］後期去勢し，b－3群と同時期にTestを皮下注射した雌（8匹）。これらのラットを発癌物質投与開始後，平均180日目に屠殺した。

2. MBeNの代謝活性化に及ぼす性ホルモンの影響――変異原性テスト――

MBeA経口投与群と同様に8群に分けたラットから肝のS9を抽出した。この肝S9を用いて，E. coli WP2uvrA／pKM 101をtester strainとして変異原性テストを行ない，MBeNの肝における代謝活性化に及ぼす性ホルモンの影響を検討した。

（成　績）

1. 食道癌の発癌率

①MBeA経口投与群：ラット実験食道癌の発癌率は雄ラットでは無処置雄（a－1）が42.9％（6/14匹）と最も高く，以下去勢雄（a－2）30.0％（3/10匹），Est投与雄（a－3）18.2％（2/11匹），去勢・Est投与雄（a－4）0％（0/13匹）と順次底下し，女性ホルモン優位になるように処置すると食道癌の発生は抑制された。一方，雌ラットでは，無処置雌（a－5）が8.0％（2/25匹）と低率であったのに対し，去勢雌（a－6）33.3％（3/9匹），Test投与雌（a－7）33.3％（3/9匹），去勢・Test投与雌（a－8）36.4％（4/11匹）と高率で，男性ホルモン優位となるように処置すると食道癌の発生は促進された。②MBeN皮下注射群：この群においても，ラット食道癌の発癌率は無処置雄（b－1）で47.1％（8/17匹）と高く，無処置雌（b－4）では7.7％（1/13匹）と低かった。性ホルモン処置の時期と発癌率に関しては，雄ラットでは，発癌物質の代謝が行なわれている期間に性ホルモン処置をした初期去勢・Est投与雄（b－2）14.3％（2/14匹）と無処置雄に比べ発癌率が低下し，また発癌物質の代謝が終了した時期に処置をした後期去勢・Est投与雄（b－3）においても発癌率は23.1％（3/13匹）と低下した。すなわち発癌物質の代謝終了後においても女性ホルモンは食道癌の発生に対して抑制的に作用していた。一方，雌ラットでは，初期去勢・Test投与雌（b－5）が33.3％（3/9匹）と無処置雌に比べ上昇していたのに対し，後期去勢・Test投与雌（b－6）は12.5％（1/8匹）とほとんど上昇せず，発癌物質の代謝終了後においては男性ホルモンは食道癌の発生に影響を与えなかった。

2. 変異原性テスト

無処置雄ラット肝S9のMBeNに対する代謝活性化能を100％とすると，去勢雄49％，Est投与雄49％，去勢・Test投与雄46％と低くなり，女性ホルモン優位の処置をすると代謝活性化能は低下した。一方，無処置雌ラットでは22％と低かったが，男性ホルモン優位の処置をすると，去勢雌では46％，Test投与雌では33％と上昇し，さらに去勢・Test投与雌では85％と著しく上昇した。

（総　括）

①ラット実験食道癌の発癌率には性差（MBeA経口投与群：雄42.9％，雌8.0％，MBeN皮下注射群：雄47.1％，雌7.7％）がみられた。②ラット実験食道癌の発生過程に各種性ホルモン処置を行ない，

発癌に及ぼす性ホルモンの影響をみたところ，女性ホルモンは発癌に対して抑制的に，男性ホルモンは促進的に作用した。③MBeNに対するラット肝の代謝活性化能は女性ホルモンで抑制され，男性ホルモンで促進された。④発癌物質の代謝が終了した時期に各種性ホルモン処置をすると，女性ホルモンは食道癌の発生を抑制したが，男性ホルモンは影響しなかった。

論文の審査結果の要旨

ヒト食道癌は男性に多く発生し，女性の約4倍である。この原因として，喫煙・飲酒などの外的因子が考えられてきたが，本研究は内的因子，殊に性ホルモンに注目し，N−methylbenzylnitrosamine投与によるラット実験食道癌の発生に去勢あるいは性ホルモン剤投与の与える影響を詳細に検討したものである。その結果，発癌剤投与前または投与中にホルモン的処置を加えると，男性ホルモンは発癌を促進し，女性ホルモンは，これを抑制することが明らかとなり，その作用機序の1つとして発癌物質の活性化に性ホルモンが関与することが示された。この成績は臨床的にも示唆に富む貴重なものである。