



Title	1, 3-di (4-Sulfamoylphenyl) -triazene (DSPT) の 経胎盤投与による仔マウスでの細網肉腫の誘発
Author(s)	黒川, 信夫
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34893
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)	黒川 信夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6577 号
学位授与の日付	昭和 59 年 8 月 6 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	1, 3-di(4-Sulfamoylphenyl)-triazene (DSPT) の経胎盤投与による仔マウスでの細網肉腫の誘発
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)

亜硝酸と 2 級アミンまたは 3 級アミンとが反応して、発がん物質である N-ニトロソ化合物が生成されることはよく知られている。たとえば、アミノピリンと亜硝酸が反応してジメチルニトロソアミンを生成することが、in vitro の実験で示されており、この反応は動物の胃の中でも起ると推定されている。本研究では、スルファニルアミドと亜硝酸ナトリウムが胃液中等、酸性の条件下で反応して生成する 1,3-di(4-Sulfamoylphenyl)-triazene (DSPT) を腹腔内および経口で妊娠マウスに与え、胎児への発がん性および催奇性について調べた。さらに作用機構を知るために、ショウジョウバエを用い、DSPT が遺伝物質にどの様な作用を及ぼすのか調べた。

(方法ならびに成績)

ICR/Jcl マウス 10~12 週令 (体重 30~32 g) の処女雌を用い、雄 ICR/Jcl と夕方交配し、翌朝、陰栓を確認し、妊娠第 1 日目とする。固型飼料と水道水を与え、室温 21~25° の動物室で飼育した。

固型飼料を粉末化し、DSPT あるいはスルファニルアミド (SA) と混合したものを作成し、妊娠マウスに投与した。毎日 17 時に新しい DSPT または SA 含有飼料を一定量投与し、翌日 17 時に残量を測定し、1 日の摂取量を計算した。

1. DSPT の造腫瘍性

DSPT および SA 含有粉末飼料を妊娠第 13 日目から第 18 日目まで妊娠マウスに経口摂取させた。また妊娠第 15 日目に DSPT を腹腔内に注射した。出生後、11 カ月目に屠殺し、病理学的検索を行った。DSPT を経口摂取した群では、リンパ細網系の器官に有意に腫瘍が発生したが、腹腔内注射した群では腫瘍の発生は

有意でなかった。一般の発がん物質でよく誘発される肺腫瘍はDSPTで誘発されなかった。

2. DSPTの催奇性

妊娠第9, 10, 11日目の妊娠マウス腹腔内にDSPTおよびSAを1日1回計3回注射した。また妊娠第7日目から第12日目迄, DSPT含有粉末飼料を妊娠マウスに経口摂取させた。妊娠第19日目にマウスを殺し, 着床数, 早期胎芽死, 胎仔死亡および生存胎児の数を調べた。DSPTの腹腔内注射群では, 有意に奇形を生じるが, 経口摂取群では有意の奇形発生はなかった。誘発された奇形のほとんどが口蓋裂であり, ウレタンやX線によって誘発される奇形の型とは異った特異性を示した。

3. ショウジョウバエにDSPTを与えたときの突然変異と染色体異常

DSPT含有蔗糖水を飲ませたOregon-Rの雄とMuller-5の雌と交配させ, その子孫に生じる劣性致死突然変異を常法によって調べた。

DSPTで処理したOster株の雄と雌 (ysc^{S1} In⁴⁹sc⁸; dp bw; st p⁰) と交配させ, それから生まれたF₁の雄について, YまたはX染色体の欠損を遺伝的手法で調べた。同じようにして得たF₁の雄と雌について, dp遺伝子の前進突然変異についても調べた。陽性対照群としてはX線および1%ウレタンを与えた群を用いた。

最大耐量のDSPTを与えると, ショウジョウバエのX染色体に劣性致死突然変異は有意に誘発されなかったが, 染色体異常の微少増加が検出された。

(総括)

1. DSPTを妊娠第13日目から第18日目まで経口摂取させると, 子マウスに細網肉腫 (reticulum cell neoplasm type B) が特異的に発生した。ただし, DSPTの腹腔内注射では腫瘍誘発がみられなかった。
2. 細網肉腫を人工的に誘発したのは, 著者の知る限り, 初めてである。
3. DSPTの腹腔内注射により奇形を有意に生じたが, この奇形のほとんどが口蓋裂であり, ウレタンやX線で誘発される奇形の型とは異った特異性を示した。
4. ショウジョウバエにおいて, DSPTは遺伝子突然変異は誘発しなかったが, 染色体切断型の異常を誘発した。

論文の審査結果の要旨

本論文は, ヒトに大量使用されたスルファニルアミドと亜硝酸が反応して生じる1, 3-di(4-Sulfamoylphenyl)-triazeneをICRマウス胎仔に作用させると, ヒトのホジキン氏病類似の細網肉腫のみが特異的に発生した。これは, 世界で初めての報告である。このトリアゼンは, ショウジョウバエの性細胞に突然変異を起さなかった。これはDNA以外の物質に作用して特異的にがんを発生したものと思われ, 医学博士論文にふさわしいと判断する。