

Title	マウス皮膚腫瘍のクローン性に関する研究
Author(s)	田口, 哲也
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35243">https://hdl.handle.net/11094/35243</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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・（本籍）	た　　ぐち　　てつ　　や 田　　口　　哲　　也
学位の種類	医　　学　　博　　士
学位記番号	第　　7　2　1　1　号
学位授与の日付	昭　和　61　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	マウス皮膚腫瘍のクローン性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授　北村　幸彦 (副査) 教授　森　　武貞　教授　松本　圭史

### 論　文　内　容　の　要　旨

#### (目　的)

良性腫瘍のあったのと同じ場所に悪性腫瘍が生じる場合、良性腫瘍細胞の中から悪性クローンが生じたのか、あるいは、良性腫瘍の近傍の細胞から新たに悪性腫瘍が生じたのかは明らかでない。この問題を解決するために、おのおのの腫瘍を容易に追跡できる皮膚腫瘍について研究を行なった。皮膚腫瘍を誘発するためには2つの方法がよく用いられる。ひとつは、完全発癌物質単独塗布による方法であり、もうひとつは、イニシエーションとプロモーションによる二段階発癌である。

腫瘍のクローン性検索には、X染色体上に遺伝子のあるアイソザイムがマーカーとして用いられる。そのようなアイソザイムとして、マウスではphosphoglycerate kinase (PGK) がある。PGKのアイソザイムには、電気泳動度の違いによりA型とB型がある。Pgk-1<sup>a</sup>とPgk-1<sup>b</sup>の遺伝子を各々1個ずつ持つ雌マウスでは、胎生期に2本のX染色体の一方がアトランダムに不活性化されるため、各々の体細胞で活動している遺伝子はPgk-1<sup>a</sup>かPgk-1<sup>b</sup>のどちらかである。Pgk-1<sup>a</sup>/Pgk-1<sup>b</sup>マウスでは、腫瘍が単クローン性であるなら、PGKの電気泳動のパターンはA型あるいはB型のどちらか一方を示す。逆に、多クローン性であるならAB型を示す。

本研究では、Pgk-1<sup>a</sup>/Pgk-1<sup>b</sup>マウスに完全発癌物質の反復塗布及び二段階発癌の2つの方法を用いて皮膚腫瘍を誘発し、病理組織とPGK型を経時的に追跡した。その結果、乳頭腫があったのと同部位に扁平上皮癌が発生した大部分の例で乳頭腫のPGK型と扁平上皮癌のPGK型が一致し、乳頭腫のクローンの悪性化により扁平上皮癌が発生することがわかった。

#### (材料及び方法)

動 動：メスのC57BL/6-Pgk-1<sup>b</sup>/Pgk-1<sup>b</sup>マウスとオスのC3H/He Ha-Pgk-1<sup>a</sup>/Yマウスを交配して、メスのPgk-1<sup>a</sup>/Pgk-1<sup>b</sup>マウスを得た。

発癌方法：完全発癌物質には、dimethylbenzanthracene (DMBA) を用いた。二段階発癌の場合、イニシエーターにはDMBA、プロモーターにはtetradecanoylphorbol acetate (TPA) を用いた。完全発癌物質による発癌の場合には、DMBA 200 nmol を週1回マウスの背部に塗布した。二段階発癌の場合には、DMBA 200 nmol を1回塗布した後、TPA 17 nmol を週2回塗布し続けた。

腫瘍の検索：週2回マウスを観察し、径2 mm以上の腫瘍が見られた場合、その個数をかぞえた。腫瘍が径5 mm以上になるとマウス背部を写真に撮影し位置を記録した。径5 mm以上の腫瘍を生検し、その半分から病理組織を調べ、残り半分からPGK型を決定した。さらにマウスの観察を続け、残された腫瘍が再び径5 mm以上になった時点で、2回目の生検をおこなった。

PGKの電気泳動：澱粉ゲル電気泳動を用いた。この場合A型PGKは陽極側に速く移動し、B型PGKは陽極側に遅く移動する。

(成 績)

#### 1. 腫瘍の発生時期

DMBA反復塗布群では、塗布開始後20週で50%のマウスに乳頭腫の発生を認め、最初の扁平上皮癌が出現したのは24週目であった。75週目には82%のマウスに扁平上皮癌を認めた。

二段階発癌群では、塗布開始後14週で50%のマウスに乳頭腫の発生を認め、最初の扁平上皮癌が出現したのは39週目であった。75週目には38%のマウスに扁平上皮癌を認めた。

#### 2. 第1回生検時の腫瘍のPGK型

DMBA反復塗布群では、第1回生検時の腫瘍131個のうち128個は乳頭腫で、3個は扁平上皮癌であった。乳頭腫128個のうちA型が75、B型が44、AB型が9であった。扁平上皮癌3個のうちA型が1、B型が2であった。

二段階発癌群では、第一回生検時の腫瘍129個の全部が乳頭腫であった。このうちA型が82、B型が38、AB型が9であった。

#### 3. 同一部位に発生した乳頭腫と扁平上皮癌のPGK型の比較

DMBA反復塗布群では、72例の腫瘍で乳頭腫から扁平上皮癌への変化を追跡できた。72例中69例の扁平上皮癌のPGK型はA型あるいはB型のどちらかであり、そのうち65例では乳頭腫と扁平上皮癌のPGK型が一致した。

二段階発癌群では、10例の腫瘍で乳頭腫から扁平上皮癌への変化を追跡できた。10例中9例の扁平上皮癌のPGK型はA型あるいはB型のどちらかであり、そのうち8例では乳頭腫と扁平上皮癌のPGK型が一致した。

(総 括)

1. 二段階発癌の方が乳頭腫の発生は早い、扁平上皮癌の発生は完全発癌物質の反復塗布の方が早い。このような差にもかかわらず、どちらの場合も発生した乳頭腫の大部分は、A型あるいはB型のいずれか一方のPGK型を示したので、乳頭腫は単クローン性であると考えられる。

2. 乳頭腫があったのと同部位に扁平上皮癌が発生した場合、扁平上皮癌の大部分も単クローン性であり、そのPGK型はもとの乳頭腫のPGK型と一致したので、乳頭腫を形成しているクローンの中で悪性化がおこったと考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、PGKモザイクマウスを用い、発癌剤で誘発した皮膚腫瘍の病理組織とPGK型の2つを同時に追跡することにより、腫瘍の進展経過を追求したものである。。その結果、良性の乳頭腫も悪性の扁平上皮癌もともに単クローン性であり、しかも乳頭腫を形成するクローンの中で悪性化がおこることがわかった。今まで悪性細胞は良性クローンの中から発生するのか、それとも良性クローンとは独立して発生するのかは不明であったが、本研究はこの問題に実証的な手がかりを与えた。よって、学位論文として価値あるものと認められる。