

Title	アンドロゲン依存性マウス乳癌（シオノギ癌115）に於けるエストロゲンの腫瘍増殖促進作用
Author(s)	野口, 眞三郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/35573
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【15】

氏名・(本籍)	野 口 眞 三 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7 3 4 1 号
学位授与の日付	昭 和 61 年 5 月 12 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	アンドロゲン依存性マウス乳癌(シオノギ癌115)に於けるエストロゲンの腫瘍増殖促進作用
論文審査委員	(主査) 教授 松本 圭史 (副査) 教授 森 武貞 教授 北村 幸彦

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

シオノギ癌115 (SC-115) は、1964年に峰下と山口により確立されたアンドロゲン依存性の移植性マウス乳癌である。SC-115は正常雄マウスに移植すると増殖するが、去勢雄マウスでは増殖しない。しかし、去勢雄マウスに移植して、アンドロゲンを投与すると増殖する。また、SC-115由来の細胞はin vitroに於いてもアンドロゲン依存性の増殖を示すこと、更に、アンドロゲンは、SC-115のcytosol中に存在するアンドロゲン・レセプター (AR) を介して腫瘍増殖を促進することが知られている。

一方、エストロゲンはSC-115の増殖に対しては無効であるとされてきた。即ち、SC-115を正常雄マウスに移植したのちエストロゲン (0.3 or 3 mg/kg/mouse/day) を投与すると、SC-115の増殖は完全に抑制された (1964年)。また、SC-115を移植したマウスに、 ^3H -Estradiol (^3H -E₂, 10 $\mu\text{Ci}/0.09 \mu\text{g}/\text{mouse}$) を投与しても腫瘍内への特異的な ^3H -E₂の取り込みは認められなかった (1969年)。従って、SC-115はエストロゲンの標的組織ではなく、エストロゲンはSC-115の増殖に対して無効であるとされてきた。ところが、近年、SC-115の増殖に対するエストロゲンの効果を再検討したところ以前とは異なる結果が得られた。即ち、SC-115を正常雄マウスに移植したのちエストロゲン (0.4 or 4 mg/kg/mouse/day) を投与してもSC-115の増殖は、以前とは違って抑制されなかった。そこで、我々は、SC-115のエストロゲンに対する反応性がこの19年の間に変化したと考え、SC-115の増殖に対するエストロゲンの効果、及び、SC-115のエストロゲン・レセプター (ER) の性状について検討した。

[方法と成績]

(1) $^3\text{H}-\text{E}_2$ の腫瘍内への取り込み

正常雄マウスにSC-115を移植し、移植後2-3週目に去勢した。去勢後24時間目に、 $^3\text{H}-\text{E}_2$ ($40\ \mu\text{Ci}/0.12\ \mu\text{g}/\text{mouse}$)を皮下注射し、種々の時間に屠殺して、腫瘍・脾臓・血液内への放射活性の取り込みを継時的(1-9時間)に測定した。1969年の実験結果とは異なり、腫瘍内への高い放射活性の取り込み(血液の10~20倍、脾臓の3~10倍)が認められた。

(2) SC-115のエストロゲン・レセプター(ER)の性状

(i) ERの結合部位数と平衡解離定数(Kd)

SC-115のcytosol ($105,000\ \text{g} \times 60\ \text{min}$)中のERをHydroxylapatite法で測定した。SC-115のcytosol中には、 $29 \pm 3.0\ \text{fmol}/\text{mg} \cdot \text{protein}$ のERが存在し、そのKdは $1.1 \pm 0.1\ \text{nM}$ であった。また、同時に測定したARの結合部位数は、 $42 \pm 5.0\ \text{fmol}/\text{mg} \cdot \text{protein}$ 、Kdは、 $0.8 \pm 0.1\ \text{nM}$ であった。

(ii) ERの沈降係数

SC-115のERの沈降係数(S値)を蔗糖密度勾配法(5-20%)で測定した。ERは、lowsaltのbuffer系では8Sに、high salt ($0.4\ \text{MKCl}$)のbuffer系では4Sに沈降した。

(iii) ERの結合特異性

SC-115のERの結合特異性を種々のcompetitorを用いたcompetition studyにて検討した。ERと $^3\text{H}-\text{E}_2$ の結合は、 E_2 及びDES (diethylstilbestrol)によってのみ阻害され、Testosterone, Dihydrotestosterone, Progesterone, Dexamethasone等は、結合を阻害しなかった。

(iv) ERのStokes radiusと分子量

ERのStokes radiusをゲル濾過法(Sephadex G-200)で測定した。蔗糖密度勾配法で求めたS値とStokes radiusよりERの分子量を求めた。ERのStokes radiusは $46 \pm 1.0\ \text{\AA}$ 、分子量は $76,400 \pm 550$ であった。また、ARのStokes radiusは、 $62 \pm 1.0\ \text{\AA}$ 、分子量は $102,000 \pm 1,900$ であった。

(v) エストロゲンとアンドロゲンによる協調的腫瘍増殖促進作用

去勢雄マウスにSC-115を移植し、移植後直ちにアンドロゲン (Testosterone propionate (TP) $10\ \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$)あるいはエストロゲン (E_2 $4\ \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$)を単独あるいは同時に投与し腫瘍径を継時的に測定した。TP $10\ \mu\text{g}$ 単独投与では腫瘍の増殖は緩徐であり移植後5週目の腫瘍径は8mmであった。しかしながら、TP $10\ \mu\text{g}$ と同時に E_2 $4\ \mu\text{g}$ を投与すると腫瘍増殖は著明に促進され、移植後5週目の腫瘍径は26mmまで増加した(生理量と考えられる E_2 $0.4\ \mu\text{g}$ の同時投与は無効であった)。また、TP $10\ \mu\text{g}$ と E_2 $4\ \mu\text{g}$ の同時投与に加えて、CB154 ($200\ \mu\text{g}/\text{mouse}/2\ \text{days}$, プロラクチン分泌抑制剤)を追加投与しても、 E_2 による腫瘍増殖促進作用は抑制されなかった。従って、 E_2 の作用は下垂体からのプロラクチン分泌促進作用を介するものではないと言える。

[総括]

SC-115のCytosol中には、ARのみならず、子宮等の典型的なエストロゲンの標的臓器に存在する

E Rと同じ性質を示すE Rが同時に存在することが明らかとなった。また、アンドロゲンと同時にエストロゲンを投与すると協調作用がみられ腫瘍増殖が著明に促進された。

近年、前立腺肥大・前立腺癌の発生・増殖に於いては、アンドロゲンのみならずエストロゲンが重要な働きをしていることが明らかにされつつある。S C-115は、アンドロゲンの標的臓器に於けるエストロゲンの作用機構を解明する上で非常に有用な腫瘍モデルであると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究では、アンドロゲン依存性マウス乳癌であるシオノギ癌115の増殖に対するエストロゲンの作用が詳細に検討されている。更に、シオノギ癌115を、アンドロゲンとエストロゲンの協調作用を研究する上で非常に有用な腫瘍モデルとして確立し、その基礎検討を行った。本研究は学位論文に値するものとする。