

Title	N-Nitrosomethylurea 1回投与法による実験乳癌モデルの解析
Author(s)	上田, 進久
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35584">https://hdl.handle.net/11094/35584</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)	うえ 上	だ 田	のぶ 進	ひさ 久
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7535	号	
学位授与の日付	昭和62年2月13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	N-Nitrosomethylurea 1回投与法による実験乳癌モデルの解析			
論文審査委員	(主査)			
	教授	田口	鐵男	
	(副査)			
	教授	森	武貞	教授 松本 圭史

### 論文内容の要旨

#### [目的]

ヒト乳癌においてホルモン受容体の測定は、内分泌療法の効果を予測し、予後を推測しうる指標となるばかりでなく、乳癌細胞の発育増殖や組織学的悪性度とも密接に関連し、腫瘍マーカーの一つとして考えることができる。実験モデルを用いて乳腺腫瘍の組織発生とホルモン受容体との関連性を研究することは、乳癌の生物学的特性を解明するうえに重要である。従来広く行われてきたDMBA誘発乳癌モデルに比べ、Gullinoらが開発したNMU 3回投与法による乳癌モデルは、その発育浸潤様式や病理組織学的所見、さらにホルモン感受性の点でヒト乳癌にきわめて類似したモデルである。NMUは体内での活性化を必要とせず直接発癌作用を示し、体内pHにおける安定性もわずか数時間と限定しているため、NMU 1回投与による実験モデルは、発癌過程における様々のeventを限定し研究するうえに理想的なモデルとなりうる。本研究は、NMU 1回投与法による乳腺腫瘍の基本的特徴を明らかにすることを目的として、まず乳腺腫瘍の発生状況を詳細に経時的に観察するとともに、組織像とホルモン受容体との関連性を検討した。さらに3回投与法との比較を行い、またホルモン感受性について検討した。

#### [方法]

自家生産したSprague-Dawley, OSM雌ラットを用いた。生後50~55日齢にNMU 50mg/kgを尾静脈よりone shot投与した。

実験I: NMU投与後の観察期間により1) 8週(15匹), 2) 12週(15匹), 3) 16週(15匹), 4) 20週(15匹), 5) 24週(60匹)の5群と無処置コントロール群を設定した。一定期間毎に屠殺し、全乳腺及び主要臓器を検索し、病理組織標本を作製して検討した。また乳腺腫瘍については、腺管上皮

の異型増殖の程度によって、1) intraductal proliferation (I D P), 2) carcinoma in situ (C I S), 3) carcinoma invasiveの3つのカテゴリーに分類し、その発生状況とホルモン受容体との関連性について検討した。

実験II：NMU 3回投与法(50mg/kgを4週間隔、計3回投与)による乳腺腫瘍の組織像とホルモン受容体について比較した。またNMU 1回投与法担癌ラットに卵巣摘出術を施行しホルモン感受性による変化を観察した。ホルモン受容体の測定は、DCC法で行いScatchard plotを用いて結合部位数、結合親和性を求めた。蛋白はLowry法によって測定し、ER、PgRとも10 fmol/mg protein以上を陽性と判定した。

#### [結 果]

- 1) 乳腺腫瘍は、NMU投与後9週目より出現した。24週後の発生率は89.8%と高率で個体当りの腫瘍数は1.5個であった。
- 2) 有効匹数119匹に193病変が確認された。組織学的には腺管上皮の乳頭状発育を基本とし、腫瘍の内訳はI D P 46 (23.8%), C I S 46 (23.8%), carcinoma invasive 98 (50.8%)であり、良性腫瘍の発生は低率(0.15%)であった。
- 3) 経時的な発生状況では、C I Sやcarcinoma invasiveがすでに8週目より認められ、C I Sからcarcinoma invasiveへの進展移行が強く示唆されたが、I D Pからの移行を証明する結果は得られなかった。
- 4) ER陽性率は、I D P 84.2%, C I S 90.0%, carcinoma invasive 83.1%と高く、PgR陽性率は、I D P 57.9%, C I S 90.0%, carcinoma invasive 63.1%と、ともに類似のホルモン受容体を示した。また卵巣摘出術に対しても高い感受性(消失69.2%, 縮小23.1%)を示した。
- 5) ER陰性腫瘍の発育増殖は、対数増殖期が長く持続する傾向を示した。組織学的にも浸潤傾向の強い生物学的悪性度の高い癌であった。
- 6) 3回投与法モデルでは、発生腫瘍はI D P 1.7%, C I S 28.8%, carcinoma invasive 69.5%からなり、より低分化癌が多く認められた。また乳腺以外の腫瘍発生も多く体重減少を伴うなど長期実験には適していないものと思われた。

#### [総 括]

- 1) NMU 1回投与法による実験乳癌モデルは、腫瘍の発生率も高く、組織学的に腺管上皮の乳頭状発育を基本とする均質な腫瘍からなり、異型増殖の程度によってI D P, C I S, carcinoma invasiveと分類可能であった。
- 2) これら3病変は、いずれも高いホルモン受容体陽性率を示し、ともに類似の生物学的特性を示した。また卵巣摘出術に対してもよく反応した。
- 3) 本実験モデルは、3回投与法に比べ、発癌時期を限定することができ、さらに乳癌特異的発生の点においても優れ、発癌過程を研究するうえにも理想的なモデルである。

## 論文の審査結果の要旨

Gullinoらが報告したN-Nitrosomethylurea (NMU) 3回投与法による実験乳癌モデルは、DMBAモデルよりもヒト乳癌に類似したモデルとして注目されている。NMUの1回投与法は発癌過程を研究するうえに適したモデルであろうと考えられるが、経時的に検討した報告はない。

本論文は、NMU 1回投与法による発癌過程を経時的に観察し、さらに乳腺腫瘍の組織像とホルモンレセプターとの関係について検討したものである。その結果、

- 1) 発生した乳腺腫瘍を腺管上皮の増殖の程度によって、腺管の異型増殖、上皮内癌さらに浸潤癌に分類し、その経時的な発生状況を明らかにした。
- 2) これらの乳腺腫瘍は、いずれの組織像でも高いホルモンレセプター (ER, PgR) 陽性率を示し、同じ生物学的特徴を有するものと考えられた。
- 3) また、これらの乳腺腫瘍は、卵巣摘出術によって縮小、消失するものが多く、高いホルモン感受性を示した。
- 4) NMU投与後早期に発生した腫瘍には、ER陰性を示すものが多く認められた。

さらに3回投与法と比較して、NMU 1回投与法は再現性もよく、乳癌特異的発生においても優れ、発生腫瘍は組織学的に様々の進展段階の組織像に分類可能であり、発癌過程におけるeventを限定し研究するうえに理想的なモデルであることが確認された。本モデルは今後の活用が大いに期待できる。