



Title	マウス顎下腺におけるホルモン反応性細胞増殖の検索
Author(s)	伊東, 真人
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35602">https://hdl.handle.net/11094/35602</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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)	伊 東 眞 人
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7575 号
学位授与の日付	昭和 62 年 3 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	マウス顎下腺におけるホルモン反応性細胞増殖の検索
論文審査委員	(主査) 教授 松永 亨 (副査) 教授 北村 幸彦 教授 松本 圭史

### 論文内容の要旨

#### [目的]

マウス顎下腺は形態学的に性差があり、雄マウスは雌マウスに比べ顆粒性導管細胞が非常に達している。これらのマウス顎下腺の顆粒導管細胞の分化と同細胞内の epidermal growth factor (EGF: 上皮成長因子) ならびに EGF 関連酵素である esteroprotease の生理活性の増加は男性ホルモンの他に甲状腺ホルモンによって誘導されることが知らされている。

しかし、マウス顎下腺ではホルモン依存性細胞増殖と細胞分化の関連性についてはよく理解されていない。我々は男性ホルモンと甲状腺ホルモンによるマウス顆粒導管細胞のホルモン依存性細胞分化は細胞増殖を伴うものであるか否かについて、細胞増殖の指標として  $5-[^{125}\text{I}]$  iodo-2'-deoxyuridine ( $^{125}\text{I}UDR$ ) の取り込み  $^3\text{H}$ -thymidine のオートラジオグラフィーを使い、細胞分化の指標として esteroprotease 活性を測定することにより検討した。

#### [方法]

- 腫瘍代謝学北村教室で維持継代されている strain (WB × C57BL/6) F1 雌マウスを 2 ~ 3 ケ月齢で去勢し、1 ケ月に実験に用いた。
- 細胞増殖の指標として、岡本・北村らの細胞 DNA 合成分析法を用いた。すなわちマウスに 8 nmol / g 体重の flouordeoxyuridine を腹腔内投与し、1 時間後に  $0.2 \mu\text{Ci} / \text{g}$  体重の  $^{125}\text{I}UDR$  を投与した。3 時間後にマウスを屠殺し、全顎下腺を採取し、10% リン酸緩衝ホルマリンで 3 日間洗浄し、その後オートウェルカウンターで全顎下腺の放射活性を測定し、投与した放射活性に対する顎下腺に残存する放射活性の比を求め、DNA の指標とした。

③  $^{125}$ IUDRの取り込み細胞の局在を調べるために $^3$ H-thymidineを用いてオートラジオグラフィーを行った。

④ esteroprotease活性はP-tosyl-L-arginine methyl esterを水解する酵素活性としてWalshの方法を用いて測定した。

#### [結 果]

去勢雌マウス4～10匹づつに5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) あるいはL-thyroxine (T<sub>4</sub>) そして対照としてvehicleを毎日連続皮下注射し、これら薬剤の投与前および投与後日数を追って1日目、2日目、3日目、5日目、7日目、10日目にマウスを屠殺し、頸下腺を摘出、重量を測定したのち、 $^{125}$ IUDR摂取率とesteroprotease活性を測定した。重量とesteroprotease活性はDHTでもT<sub>4</sub>でも同様に増加し、ほぼ5日か7日でプラトーに達した。他方 $^{125}$ IUDRの摂取率はDHTでは3日目に5倍増加してピークを示し、その後下降し5日以後は3倍値で一定となった。しかし、T<sub>4</sub>投与では $^{125}$ IUDRの摂取率の増加は全く認められなかった。DHT投与時に増殖する細胞の種類をオートラジオグラフィーで検索した結果、無処置マウスでは顆粒導管細胞のlabelling indexが0.2%で腺房細胞は1.5%であったが、DHT投与3日目に顆粒導管細胞のlabelling indexは0.2%から19.7%とほとんど100倍近くに明らかな増加を示した。しかし、T<sub>4</sub>やvehicleの投与では導管細胞のlabelling indexの増加はなかった。さらに腺房細胞のlabelling indexはDHT、T<sub>4</sub>、vehicleいずれの投与でも不变であった。

#### [総 括]

1. 去勢雌マウスへのDHTおよびT<sub>4</sub>の毎日連続投与は、頸下腺重量の増加と頸下腺esteroprotease活性の亢進を誘導した。一方、頸下腺 $^{125}$ IUDR摂取率ではDHT投与群のみ3日目に投与前に比べ5倍の増加がみられたが、T<sub>4</sub>投与群では $^{125}$ IUDRの摂取率の増加を全く認めなかった。
2. オートラジオグラフィーによる実験からDHT投与時の $^{125}$ IUDRの摂取率の増加で示された頸下腺細胞の増殖は顆粒導管細胞の増殖であることが判明した。
3. 以上の知見より、男性ホルモンはマウス頸下腺導管細胞の分化と増殖を引き起こす甲状腺ホルモンは細胞増殖を引き起こさないことが判った。
4. DHTとT<sub>4</sub>同時投与の相加効果が頸下腺esteroprotease活性で認められたが、細胞増殖に関しては、両ホルモンの協調作用は認められなかった。

#### 論文の審査結果の要旨

本論文は男性ホルモンと甲状腺ホルモンの二つのホルモンに対するマウス頸下腺の反応性について検索したもので、細胞増殖の指標として5-[ $^{125}$ I]iodo-2'-deoxyuridineの摂取率の測定と $^3$ H-Thymidineオートラジオグラフィーを用い、そして細胞分化の指標としては頸下腺エストロプロテアーゼの測定を行うことで、マウス頸下腺の顆粒導管細胞のホルモンによる細胞増殖と細胞分化を適確にとらえた。そして男性ホルモンはマウス頸下腺に分化させるとともに、同時に増殖効果をもっているのに対

し、甲状腺ホルモンは細胞分化のみ引き起こし増殖させないことを示した。これは二つのホルモンの作用機序の違いを明らかにしたものであり、さらに、ヒト唾液腺の性差やヒト唾液腺腫瘍の腫瘍発生を研究する上で、示唆に富むものであり、学位論文に値する。