The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MNUラット実験胃癌の至適発癌条件の確立とその発癌過程における胃粘膜ODC活性誘導の解析
Author(s)	石井, 泰介
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36061
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【1】

氏名・(本籍)	石井泰介（いしい たいすけ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8468 号
学位授与の日付	平成元年3月2日
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**MNUラット実験胃癌の至適発癌条件の確立とその発癌過程における胃粘膜ODC活性誘導の解析**
論文審査委員	(主査) 教授 田口 鐵男 (副査) 教授 山之内孝尚　教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目的〕 最近，MNU＜N－Methyl－N'－nitrosourea＞を飲料水として経口投与することによって，選択的に腺胃癌が発生することが見いだされ注目されている。しかし，MNUの投与濃度，投与期間などの至適発癌条件はいまだ確立されていない。一方ポリアミン合成酵素であるオルニチン脱炭酸酵素＜ODC＞が，発癌二段階説におけるプロモーションの指標となることが明らかにされているが，ラット胃においてもプロモーターであるタウロコール酸刺激により胃粘膜のODC活性が誘導されることを明らかにした。そこで本研究では，まずMNUによるラット実験胃癌の至適発癌条件とその病理組織学的特徴を明らかにするとともに，MNUラット胃癌発癌過程における，胃粘膜の細胞動態とODC活性誘導を検討することにより，胃癌発生の機序を解明しようとした。

〔方法〕 至適発癌条件の検討には，7週齢雄性F344ラット71匹を用いた。MNU投与群は第Ⅰ群（22匹）は200 ppm，第Ⅱ群（21匹）は100ppm，第Ⅲ群（22匹）は50 ppm の濃度とし，15週間遮光下に，飲料水として経口投与し，その後は水道水に変えた。対照の第Ⅳ群は水道水を与えた。すべての群を，投与開始より40週目に，屠殺解剖して，胃その他の臓器の病変につき検索した。別にⅠ，Ⅱ，Ⅲ群と同じ濃度のMNU投与中のラットにつき，その胃粘膜の細胞動態とODC活性誘導を投与3，7，15週目に測定した。胃粘膜の細胞動態は，屠殺1時間前にBrdU 0.1g／kgBW を腹腔内投与し薄切標本を抗BrdU抗体を用いABC法により免疫組織化学染色しBrdU陽性細胞を検討した。タウロコール酸によるODC活性の誘導は各設定時期のラットを，24時間絶食とし，タウロコール酸0.5g／kg BWを，ゾンデにて，強制経口投与し，投与前と投与後2時間，4時間，6時間後にラットを屠殺し，胃粘膜のODC活性を測定し

た。ODC活性の測定には，L－オルニチンからの遊離CO_2量を測定するRussell & Snyderの方法に準じ教室で確立した微量測定法を用いた。群間の有意差はX^2検定とt検定で検討しP＜0.05をもって有意とした。

〔成績〕　各群の腺胃にみられる病変は幽門腺領域に好発し肉眼的には中心陥凹をもつⅡa＋Ⅱc，あるいはボルマンⅡ型を呈するものが多くみられた。病理組織学的検討から，腫瘍病変を粘膜内病変と，粘膜下浸潤病変に大別した。Ⅰ群では，実験開始20週目あたりより，四肢マヒ，全身衰弱を示すラットが出現し40週までに11匹が死亡した。1匹当りの腫瘍病変数は，1.4であり，担癌ラット数でみた発癌率は68.2％（15／22）であった。Ⅱ群では，40週目まですべて生存し，MNUの毒性による死亡はなかった。1匹当りの病変数は2.1に達し，かつその半数が粘膜下浸潤病変であった。発癌率は95.2％（20／21）と，Ⅰ，Ⅲ群に比べて有意に高かった。Ⅲ群では40週目まですべて生存し，1匹当りの病変数は1.0であり，その半数が粘膜下浸潤病変であった。発癌率は72.7％（16／22）であった。また一部の進行胃癌に化骨形成や軟骨形成を伴うものがみられた。なお，食道，前胃などには病変は見られなかった。200ppmのMNU投与中における胃幽門腺粘膜の細胞動態についてみると，pit columun当りのBrdU陽性細胞数は3週目に，投与前の約3倍に上昇し，7，15週目にはやや下降した。

無処置の7週齢雄F344ラットに，タウロコール酸を1.5，1.0，0.5g／kg BWの3段階で，胃内に強制投与して投与前と投与後，2，4，6時間目の胃粘膜のODC活性を測定した。幽門腺領域では，ODC活性はすべて4時間目にピークを示し，高濃度順に0.68，0.36，0.20 nmol／hour／mg protein を示した。それに対して，胃底腺領域ではタウロコール酸による，ODC活性の誘導は認められず，すべて0.10 nmol／hour／mg protein 以下であった。次にⅠ，Ⅱ，Ⅲ群のMNU投与中のラットにつき，投与3，7，15週間目の幽門腺粘膜のODC活性誘導につき検討した。タウロコール酸注入後，4時間のODC活性で比較するとMNU投与3，7週間目では軽度上昇を見たが，Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ群の値に有意差は無かった。しかし，15週間目では，MNU高濃度順に有意差を持って高値を示した。一方，3濃度のMNUを3週間投与ののち，以後水道水を与えて3週間目，12週間目の胃にタウロコール酸（0.5g／kg BW）を注入し4時間目のODC活性を測定した。MNU継続投与終了直後と終了後12週間目のODC活性値はほぼ同値で軽度上昇しているもののⅠ，Ⅱ，Ⅲ群に有意差は無かった。しかしMNU 3週間投与後3週間目の胃粘膜ODC活性値はⅠ，Ⅱ，Ⅲ群の順に有意差をもって高値を示した。

〔総括〕　遮光下にMNUを15週間投与し，実験期間を40週間とする腺胃癌発生の実験条件においては，200ppm以上は毒性発現がみられ，100 ppmの濃度が最高の発癌率を示した。その胃癌の約半数において幽門腺領域にボルマンⅡ型の粘膜下浸潤を伴う高分化型腺癌が発生することが判明した。タウロコール酸注入後4時間目の幽門腺のODC活性の誘導を見ると，MNU投与3，7週間目では軽度上昇を見たが，200，100，50 ppm の各群間に差はなかった。しかし15週間目では，MNUの濃度順に高値を示し，イニシエーションのポテンシャルが上昇していることがわかった。発癌実験においては，発癌剤の濃度，投与方法，投与期間および投与終了後の観察期間が重要な要素であるが，胃粘膜のODC活性誘導の測定は胃

癌の至適発癌条件を解析する上で有用であることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

雄F 344ラットにMNUを経口投与し，その発癌過程を経時的に病理組織学的，細胞動態学的と酵素学的に追求した。MNUを各種濃度で15週間経口投与し，その後25週間無処置とし40週目に胃を検索した。その結果MNUの投与期間を一定とした条件ではMNU 100 ppm投与群の幽門腺領域に粘膜下に浸潤する高分化腺癌を発癌率95.2％と高率に発生させることができた。

また，BrdU免疫組織化学法にて検討した結果，MNU投与後3週目に胃幽門腺の細胞分裂が盛んである群に発癌率が高い傾向があった。

次に，一定のプロモーターとしてのタウロコール酸を与えて4時間目の発癌過程の胃幽門腺に誘導されるODC活性を検討した。MNU投与15週間目のODC活性値はその投与濃度順に高値を示し胃癌の発癌率と相関性がみられた。発癌過程におけるMNUのイニシエーションの熟成程度を知りえたことは，発癌過程における病理組織学的変化と細胞生化学的変化との関連を推測できて興味あるところである。よって医学博士の学位を授与するに値するものと考える。