



Title	大腸癌自然発生ラットにおける糞便中胆汁酸及び中性ステロールの解析
Author(s)	林, 英二郎
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36864
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

氏名・(本籍)	林 英 二 朗
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 8 2 6 号
学位授与の日付	平成元年 8 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	大腸癌自然発生ラットにおける糞便中胆汁酸及び中性ステロールの 解析
論文審査委員	(主査) 教 授 岸 本 進 (副査) 教 授 森 武 貞 教 授 北 村 幸 彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

食習慣の西洋化に伴い日本で発生頻度が増加しつつある大腸癌の研究は重要である。デオキシコール酸 (DCA) は、腸内細菌によりコール酸 (CA) から変化した二次胆汁酸であるが、実験動物における発癌剤を用いた大腸発癌実験においてはプロモーターとして働いている可能性が示唆されている。我々は発癌剤を含まない通常の飼料で飼育しても大腸癌を高頻度に自然発生してくる純系の Wistar-Furth 系ラットを保有している。本研究では Wistar-Furth 系ラットの大腸発癌における糞便中胆汁酸と中性ステロールの役割を検討した。

〔方法ならびに成績〕

Wistar-Furth 系ラットはガラス製の代謝ケージ内で一匹ずつで飼育し、糞便を尿と分離して 2 日分採取した。続いてすべてのラットを開腹し、大腸癌の発生の有無を確かめた。大腸癌は上行結腸に発生し、管状腺癌であった。糞便中の胆汁酸及び中性ステロールはエタノールとクロロホルム：メタノールを用いて還流抽出し、さらに Lipidex 1000 と Bond Elute C18 を用いて精製した。また PHP-GEL を用い中性ステロールと、遊離型、グリシン抱合型、タウリン抱合型、硫酸抱合型、の各胆汁酸分画に分離した。胆汁酸各分画は脱抱合して遊離型とした後メチル TFA 誘導体とし 3 % QF-1 カラムおよび 5 % AN-600 カラムを用いて、また中性ステロールは 1.5 % SE-30 カラムを用いてガスクロマトグラフィにて同定定量した。

はじめに、すでに発癌していると思われる 180 日齢以上のラットより糞便を採取した。続いて発癌の有無にて担癌群と非担癌群に分類し、糞便中の胆汁酸及び中性ステロールを比較検討した。成熟担癌群

の糞便中胆汁酸の比率ではデオキシコール酸（DCA）が40.1%と成熟非担癌群の14.1%に比べて有意に多かった。また中性ステロール分画でも担癌群でコプロスタノールが49.6%と非担癌群の14.8%に比べて有意に多かった。

つぎにまだ発癌していないと思われる若年ラットから40, 70および100日齢において経時的に糞便を採取した。糞便採取後開腹し発癌していないことを確かめ、糞便中の胆汁酸及び中性ステロールを測定した。これらの若年ラットは非担癌状態であるにもかかわらず成熟担癌ラットに類似して糞便中のDCAの比率が多かった。中性ステロールの測定結果でも40日齢ではコプロスタノールの比率が81.3%と非常に多く成熟担癌ラットに類似していたが、70日齢と100日齢ではコレステロールがコプロスタノールより多くなった。

つぎに発癌前後の変化を検討するため、約70日齢の若年ラットから100日齢、130日齢まで経時的に糞便を採取した。糞便採取後開腹し発癌の有無にて分類し、発癌したラットの糞便中胆汁酸及び中性ステロールの変化を発癌しなかったラットと比較検討した。大腸癌発癌群でDCAの比率がすべての期間で40%以上と高値を持続し100日、130日では非発癌群の約30%に比べて有意に高かった。また非発癌群では100日、130日でヒオデオキシコール酸や ω -ムリコール酸の比率が担癌群より高くなっていた。また中性ステロールの測定結果では130日齢のみで発癌群のコプロスタノールの比率が61.6%と非発癌群に比べて有意に高いが、70日齢と100日齢では有意差はなかった。

またPHP-GELを用いた糞便中胆汁酸の抱合型による分画の結果では、ほとんどの検体で総胆汁酸の90%以上は遊離型の胆汁酸であった。最も多い抱合型はタウリン抱合で、ついでグリシン抱合であった。また硫酸抱合も少ない比率であるが存在していることが分かった。しかし抱合型の比率は担癌群と非担癌の間に差はなかった。

〔総括〕

本研究により次のことが明らかになった。

- 1) Wistar-Furth 系大腸癌自然発生ラットにおいて成熟担癌ラットの糞便中には非担癌ラットに比較して、大腸癌の発癌プロモーターと考えられているDCAが有意に多かった。また同様にコプロスタノールも成熟担癌ラットで有意に多かった。
- 2) 発癌日齢に達していない Wistar-Furth 系の若年ラットでも糞便中のDCAが成熟担癌ラット同様多かった。
- 3) 発癌前後の糞便中胆汁酸の変化では、発癌したラットでは持続してDCAが多かったが、発癌しないラットでは他の胆汁酸が増えてDCAは減少した。
- 4) ラットの糞便中の胆汁酸の抱合型による分画測定の結果では、遊離型胆汁酸が90%以上でついでタウリン抱合体、グリシン抱合体、硫酸抱合体の順であった。また担癌ラットと非担癌ラットの間で差はなかった。
- 5) 以上の結果より大腸癌の発癌素因を持つと考えられる Wistar-Furth 系大腸癌自然発生ラットでもDCAが発癌プロモーターとして働いていることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は大腸癌自然発生 Wistar-Furth 系ラットを用いて糞便中胆汁酸及び中性ステロールの大腸発癌における役割を解析することを目的としたものである。

発癌したラットでは若年時期より発癌時期まで引き続きデオキシコール酸 (DCA) が多かったが、発癌しなかったラットでは若年時期には多かった DCA は減少し、ヒオデオキシコール酸や ω -ムリコール酸が増加した。また糞便中胆汁酸はほとんど非抱合型で存在した。以上の結果より Wistar-Furth 系ラットでも非抱合型の DCA が発癌プロモーターとして作用している可能性が示唆された。