



Title	Wistar-Furth 系ラット自然発生大腸癌：可移植性腫瘍による発癌誘発と新生児上行結腸由来線維芽細胞の形質転換。
Author(s)	有馬, 良一
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36902
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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)	あり 有	ま 馬	りょう 良	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8924	号	
学位授与の日付	平成2年1月11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	Wistar-Furth系ラット自然発生大腸癌—可移植性腫瘍による発癌誘発と新生児上行結腸由来線維芽細胞の形質転換。			
論文審査委員	(主査) 教授	北村 幸彦		
	(副査) 教授	森 武貞	教授	松本 圭史

論文内容の要旨

〔目 的〕

当教室に於て飼育維持している Wistar-Furth 系ラット (以下 WF 系ラットと略す) は自然発生大腸癌家系として宮本によりすでに確立された家系である。大腸癌の自然発生率は約 40% であり、さらにその約 8% に胃腺癌の随伴病変も見られ、いずれも組織学的には高分化腺癌である。また一旦発症した大腸癌が約 40% の頻度で自然消退することも確認されている。一方我々はこの自然発症した大腸癌、胃癌の可移植性腫瘍の確立を試み、現在可移植性腫瘍として大腸癌 1 系列、胃癌 2 系列を確立している。ところがこれら可移植性腫瘍を継代移植していると、移植された宿主の側に高率に肉眼的、組織学的に全く同様の形態を示す大腸癌、胃癌が発生し、さらに宿主雌では新たに子宮体部腺癌の発症も見られる様になった。そこで我々はこれら可移植性腫瘍を移植された宿主雌雄について肉眼的、組織学的検討を加えるとともに、その発癌誘発の原因究明の一助として WF 系ラット新生児上行結腸の線維芽細胞を培養系とし、大腸癌培養細胞の Freeze-dry powder をもちいその発癌性の有無について検討した。

〔方 法〕

1) 胃癌、大腸癌、子宮体部癌移植 1350 例 (雌 658 例、雄 692 例) の宿主について胃、大腸、子宮体部における発癌の有無を検討した。これら症例は全て三臓器の HE 標本が完成された症例であり、そのいずれかが欠けた症例については今回の検討からは除外した。三種の移植腫瘍は移植後約 20 日で定着増殖し、剖検時には各臓器の肉眼的観察後、10%ホルマリン固定、通常の如く HE 標本を作製した。

2) WF 系ラット新生児の上行結腸を細切後、小組織片から出現する線維芽細胞を 5% 胎児血清 (G I BCO) を含む HAM-F12 (日水) 培養液をもちい、37.0°C、5.5%CO₂ 気相下に継代培養した。継

代4代目の線維芽細胞培養液中に、同系ラット大腸癌、胃癌、子宮癌培養細胞各 10^8 個を蒸留水中で超音波処理にて破碎し、凍結乾燥して無細胞化したものを 3 mg/ml の濃度で添加後3日目より本来の培養液にもどし、さらに5代継代後それぞれを無処置対照群と比較した。また培養大腸癌細胞をHogeboomの改良法をもちい各細胞分画(核、ミトコンドリア、マイクロゾームの各分画)にわけ、それぞれを同線維芽細胞培養液中に 3 mg/ml の濃度で添加し、無処置対照群と比較した。

〔結 果〕

1) 胃癌、大腸癌、子宮体部癌を移植された宿主1350例のうち、移植により発生した胃癌総数は142例(雌85例、雄57例)、大腸癌は791例(雌385例、雄406例)、子宮体部癌は152例であり、大腸癌に子宮体部癌の随伴した症例は99例であった。大腸癌の発症率についてはその移植腫瘍により多少の変動を認められたが53.6%~72.6%と自然発症率に比べ高率であり、さらに胃癌の発症率は6.2%~25.9%であった。また自然発症例としてはこれまでに一例も発症を認めていない子宮体部腺癌が12.6%~36.3%の高率で認められた。特に雌症例では45例に胃、大腸、子宮の三臓器に腺癌の同時発症を認めた。このうち9例は可移植性大腸癌の宿主であり、30例は可移植性胃癌、6例は可移植性子宮体部癌を各々移植された宿主に認められた。

2) 培養線維芽細胞の *in vitro* 実験において、各培養癌細胞の Freeze-dry powder の添加処置群では5代継代後培養細胞の増殖能が高まり、Pile upの像を認める様になり、さらに5例のNude mouse背部皮下にそれぞれ 2×10^7 個の大腸癌処置群線維芽細胞を移植したところ、3例に肉腫様腫瘍の生着を認め、悪性転換を確認した。これに対し胃癌、子宮癌処置群及び無添加対照群線維芽細胞の移植ではいずれにも腫瘍の生着は認めなかった。また培養大腸癌細胞を各細胞分画にわけて同方法で試みた実験では、核分画添加処置群で5代継代時に増殖率は増し、Pile upの像を認めた。これに対しミトコンドリア及びマイクロゾーム分画添加処置群では、無添加対照群にくらべ増殖率に有意差は認めず、またPile upの像もみられなかった。

〔総 括〕

WF系ラットに自然発生した胃癌、大腸癌、の移植性腫瘍の継代移植を重ねる間に、その宿主の側の胃、大腸癌の発生頻度が自然発症率40%をはるかに上まわり、さらに雌では子宮体部腺癌が誘発されることが確かめられ、自然発生胃、大腸癌には宿主ラットの同部位及び雌の子宮体部に発癌を誘発する因子の存在することが確認された。一方 *in vitro* の実験結果についても、大腸癌細胞の Freeze-dry powder をもちいWF系ラット新生児大腸由来線維芽細胞の形質転換をせしめることを確認し、特に核成分に腫瘍誘発因子の存在することが確かめられた。

論文の審査結果の要旨

WF系ラットに自然発生した胃癌、大腸癌の移植性腫瘍の継代移植を重ねる間に、その宿主の側の胃、大腸癌の発生頻度が自然発症率40%をはるかに上まわり、さらに雌では子宮体部腺癌が誘発されることが

が確かめられ、自然発生胃、大腸癌には宿主ラットの同部位及び雌の子宮体部に発癌を誘発する因子の存在することが確認された。一方 *in vitro* の実験結果についても、大腸癌細胞の Freeze-dry powder をもちいWF系ラット新生児大腸由来腺維芽細胞の形質転換をせしめることを確認し、特に核成分に腫瘍誘発因子の存在することが確かめられた。以上の結果はWF系ラットにおける発癌の機構を解明するために有用であり学位に値すると考える。