



Title	発癌耐性ラット肝の増殖、発癌刺激に対する応答
Author(s)	加納, 繁照
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36969
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

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	か	のう	しげ	あき
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8953	号	
学位授与の日付	平成	2	年	2月2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	発癌耐性ラット肝の増殖、発癌刺激に対する応答			
論文審査委員	(主査) 教授	坂本	幸哉	
	(副査) 教授	祖父江憲治	教授	谷口直之

論文内容の要旨

発癌に関しては、様々な化学物質の関与が大きいと考えられている。

しかしながらヒトを含む動物において、これらの化学発癌刺激に対する感受性には種差、系統差、性差、年齢差があることも知られている。この様な発癌刺激に対する感受性の差異に関して、最も重要な因子が何であるかを決定するには、通常余りにも多くの要因が相互に絡んでいることが、解析を困難にしている。著者等は遺伝的に 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-MeDAB) など、芳香族アミン系肝発癌剤に著しく耐性を示すラット (発癌耐性ラット) の開発に成功した。本ラットは発癌耐性を別にすれば、親株であるドンリュウラット (発癌感受性ラット) に酷似した性質を持ち、発癌感受性研究モデルとして優れたものと思われる。本研究では、Solt-Farber 法の変法による 2 段階発癌実験を中心にして、initiation 及び promotion 刺激に対して、本耐性ラットがどの様な応答を示すかを調べ、その後の腫瘍形成、remodeling の過程を観察し、どの過程に発癌耐性への寄与が見られるかを検討した。

(方法ならびに成績)

基本食ならびに、0.06% 3'-MeDAB 含有食飼育下における両群ラットで部分肝切除を施行した。また、Solt-Farber 法の変法として、initiation に diethylnitrosamine (DEN) 200mg/kg i.p. 注射または 0.06% 3'-MeDAB 含有食 2 週間投与を行い、promotion に 0.02% 2-acetylaminofluorene (2-AAF) 含有食投与及び部分肝切除を施行した。形態学的検索として、肉眼所見及び γ -glutamyltransferase (GGT) 活性染色を用いた。酵素指標としては、ornithine decarboxylase 活性、thymidine kinase 活性、GGT 活性を用い、 $[^3\text{H}]$ -thymidine incorporation は、Solt-Farber 法の変法上、部分切除後の 18 時間、44 時間の 2 回に $[\text{methyl-}^3\text{H}]$ -thymidine を 3.1MBq を筋注し、1 週間後、DNA 量ならびに

放射活性を測定した。

- 1) 耐性ラットの肝は $\frac{1}{3}$ 部分切除後、親株である（発癌）感受性ラットと同様の経過をたどって再生される。しかし、3'-methyl-4-dimethylamino-azobenzene (3'-MeDAB) 含有食を予め投与した後で、部分肝切除を施すと、感受性ラット肝では、早期に、特徴的に ornithine decarboxylase (ODC) 活性の著しい一過性上昇が見られるのに対して、耐性ラットでは、僅かな上昇に留まり、低い活性が持続する。それにも拘らず、thymidine kinase 活性には見られず、マクロの肝再生は、耐性ラットがやや劣るもの、ほぼ同様に起こった。
- 2) Solt-Farber 法の変法で、発癌の initiation-promotion 過程を追跡したところ、部分肝切除後の耐性ラット肝 ODC 活性では、1) と同様、DEN-initiation 群及び 3'-MeDAB-initiation 群の両群で、感受性ラットの約 $\frac{1}{2}$ の上昇しか示さなかった。にも拘らず、 $[^3\text{H}]$ -thymidine の DNA への取り込み DNA 量、蛋白質量に有意差はなく、肝重量の回復がやや遅れるものの、1) と同様、大差なく肝再生が進行した。しかし、感受性ラットでは、全例で、白斑、結節を含む肝の前癌病変が見られたのに対して、耐性ラットでは全く認められなかった。
- 3) 一方、この経過に伴って、感受性ラットでは、結節形成の表現として肝 GGT 活性上昇がみられたのに反し、耐性ラットでは、誘導の低下、遅延が認められ、後期には結節の形成とは解離した GGT 活性の上昇がみられた。耐性ラットは、部分肝切除の様な増殖刺激に対して、本来、感受性ラットと同様な応答能を持っているが、一旦発癌剤に曝されると、ODC 活性にみられる様な応答の部分的な抑制が起こり、恐らくは、薬物代謝の偏倚の結果生じた initiation の低下と相伴って、前癌組織の形成、癌組織への発展が妨げられるものと推測される。

(総括)

著者らが新たに開発した発癌耐性ラットの肝が、増殖発癌刺激に対して、どの様な応答を示すのかを生化学的に解析し、発癌耐性との関係に考察を加えた。

1. $\frac{1}{3}$ 部分肝切除後の耐性ラットでは親株である感受性ラットと同様の経過で肝再生が認められた。
2. 一方、発癌剤の影響下で、部分肝切除を施した場合も、耐性ラットでは感受性ラットに比較して、全体的には肝再生に僅かな遅延が見られるのに過ぎなかったが、
3. 早期の ODC 活性誘導の著しい低下が起こり、前癌病変が見られず、それに伴う GGT 活性上昇の抑制遅延、増殖、発癌刺激時の応答偏倚が見られ、これが発癌耐性の要因の一つと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、当研究室で開発、累代飼育されている発癌耐性ラットの肝の増殖刺激に対する応答の特徴を明らかにしたものである。発癌剤に暴露した発癌耐性ラットでは、肝全体でみると、発癌感受性ラットと同様の再生能を示した。それにも拘らず、増殖刺激の初期応答の一つである肝 ornithine decarboxylase 活性の誘導に顕著な抑制が認められ、また、promotion 段階での形態変化がほとんど認められず、

肝 γ -glutamyltransferase 活性の誘導も抑制される事が明らかとなった。これら増殖応答の部分的遅延が、後の腫瘍形成の著しい低下、遅延、即ち、発癌耐性の成因と考えられ、発癌耐性機序を解明する上で新しい手掛かりを与えたものと高く評価され、学位論文として十分に価値あるものと認められる。