Osaka University Knowledge Archive

Title	Mechanism of metabolic abnormality of thyroid hormones in Walker 256 carcinosarcoma-bearing rats
Author(s)	村山, 菊野
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37188
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【18】

氏名・(本籍)	村山菊野（むらやまきくの）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9669 号
学位授与の日付	平成3年3月26日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Mechanism of metabolic abnormality of thyroid hormones in Walker 256 carcinosarcoma-bearing rats (Walker 256 carcinosarcoma 担癌ラットにおける甲状腺ホルモン代謝異常の機序について)
論文審査委員	(主査) 教授 田中 武彦 (副査) 教授 岡田伸太郎 教授 田川 邦夫

論文内容の要旨

（目　的）

担癌生体末期に見られる低甲状腺ホルモン血症の発症の要因は，担癌による単なる摂食低下に伴う低栄養障害のみでは説明されず，癌性因子が何らかの形で，直接的あるいは間接的に関与していると考え，研究を進めてきた。その結果，癌細胞中に血清甲状腺ホルモンを低下させる生理活性因子を見いだし，その作用機序及び生化学的性質について検討すると共に，因子の部分精製を行った。

（方法ならびに成績）

5週令雄のWistarラットの皮下に，Walker 256 carcinosarcoma細胞0.5×10^{7}個移植し，摂食量と体重の経時的変化を自由摂食のラットのそれと比較した所，末期には減少が見られたので，この摂食低下に伴う低栄養の影響を取り除くためpair feedingを行い，担癌生体の血清T_4，T_3，TSH値，外因性TSH刺激に対する血清T_4，T_3の応答性，及び肝マイクロゾーム分画のT_4 5′−deiodinase（5′−DI）活性をpair-fed control（PFC）のそれらと比較検討した結果，担癌末期には，それらのすべてのパラメーターにおいて有意な減少が認められた。この事は担癌生体での甲状腺ホルモンの代謝異常は，中枢及び末梢レベルでの障害で，癌細胞由来の因子の関与が強く示唆された。

そこで癌性因子の存在及びその分布を調べるために癌細胞を可溶性分画，不溶性分画，細胞残渣分画の3つに分画し，それぞれを正常ラットに10mgずつ1日1回，4−10日間連日腹腔内投与し，血清T_4，T_3，TSH値及び肝の5′−DI活性についての経時的変化をPFCのそれらと比較した所，可溶性分画にのみ，血清甲状腺ホルモン低下作用が認められた。そこで，この因子をserum thyroid hormone reducing factor（STRF）と命名した。さらにこの分画には摂食量低下作用のある事も明らかになっ

た。この因子の投与により，担癌生体と同様に血清T_4，T_3値及び肝の5′－ＤＩ活性の低下が示されたが，血清ＴＳＨ値は担癌の場合と異なり，変動は見られなかった。次に，外因性ＴＳＨ刺激に対する血清T_4，T_3の応答性に及ぼすＳＴＲＦの影響を，経時的に検討した結果，担癌生体と同様，応答性の低下が認められた。以上の結果より，この因子は，甲状腺及び末梢組織に作用して，甲状腺ホルモン代謝を直接的又は間接的に障害すると考えられた。又この因子は55℃５分間加熱及び pronase 処理にて失活する事から，熱不安定性タンパク質である事が示された。正常組織より同様にして得られた抽出物質や正常ラット血清には，血清甲状腺ホルモン低下作用は認められず，また摂食低下作用も認められなかった。従って，ＳＴＲＦは癌特異的で熱不安定性タンパク質である事が示された。

次に，ＳＴＲＦを可溶性分画より部分精製した。まず硫安分画の36-65 %飽和においてＳＴＲＦ活性が認められ，さらにＤＥＡＥ－cellulose chromatography により NaCl（０－400mM）のリニアグラディエント法で３つに分画し，未吸着およびそれぞれの溶出分画を５㎎ずつ９日間連日投与する事により，160－240mMNaCl 濃度で溶出された分画において，ＳＴＲＦ活性が認められ，またこの分画は摂食低下作用も示した。この因子がＳＴＲＦ活性および摂食低下作用の bifunctional な因子であるかについては，今後の精製を待たねばならない。

（総　　括）

本研究により，Walker 256 carcinosarcoma 担癌生体で見られる甲状腺ホルモンの代謝異常が，少なくとも，甲状腺及び末梢での癌細胞由来熱不安定性タンパク因子ＳＴＲＦ（serum thyroid hormone reducing factor）による直接的あるいは間接的障害に起因する事が強く示唆され，この因子が部分精製された。

論文審査の結果の要旨

甲状腺以外の担癌生体に見られる甲状腺ホルモンの代謝異常についての研究は少なく，その機構についても明らかにされていない。本論文では Walker 256 carcinosarcoma 担癌ラットに見られる甲状腺ホルモン代謝異常は，摂食低下に伴う低栄養障害のみならず，serum thyroid hormone reducing factor（ＳＴＲＦ）と命名された癌細胞由来の熱不安定性蛋白因子が，主として甲状腺レベルおよび肝臓等の末梢レベルでの障害に大きく関与する事により惹起される事が明らかにされ，この因子が部分精製された。さらに，この部分精製因子は摂食低下を誘起する事も見いだされた。これらの結果は癌悪液質発症の機構を研究する上で，非常に重要な示唆を与えるものであり，学位論文に値すると考える。