



Title	Impaired development of mammary glands in scorbutic rats unable to synthesize ascorbic acid
Author(s)	三宅, 哲夫
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37503
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)	三	やけ	てつ	お	宅	哲	夫
学位の種類	医	学	博	士			
学位記番号	第	9311		号			
学位授与の日付	平成	2	年	8	月	8	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	Impaired development of mammary glands in scorbutic rats unable to synthesize ascorbic acid (乳腺の発育に及ぼすビタミンCの役割)						
論文審査委員	(主査) 教 授	谷澤	修				
	(副査) 教 授	宮井	潔	教 授	松本	圭史	

論文内容の要旨

〔目的〕

乳腺間質及び基底膜の collagen は、乳腺上皮細胞の増殖・分化に重要な役割を果たしている。collagen は、他の蛋白質と比べ hydroxyproline や hydroxylysine の含量が著しく多く、collagen 合成過程の proline や lysine の hydroxylation には ascorbic acid (AsA) が必要である。この事から AsA は、乳腺の発育に必要であると考えられる。しかし AsA の乳腺の発育における役割については全く解明されていない。ラットやマウス等は靈長類やモルモットと異なり、肝臓で AsA を合成できる。従って、それらは AsA を摂取しなくても、AsA 欠乏状態にはならない。最近、水島らは、遺伝的に gulonolactone oxidase を欠損するため、AsA を合成できず、AsA を摂取しないと AsA 欠乏症状を示すラット (osteogenic disorder rat; ODS ラット) を開発した。今回、このラットを用いて AsA の乳腺発育における役割について検討した。

〔実験方法〕

1) ラット

生後 21 日令の ODS ラットを去勢し、2 群に分けた。1 群のラットには 0.2% の AsA を含む飲水を与える (A 群)、他群のラットには AsA を含まない飲水を与えた (B 群)。両群のラット飼料には AsA を含まない飼料を用いた。生後 28 日令から両群のラットに、毎日 estradiol-17 β (E₂) 4 μ g と progesterone (P) 5 mg を 3 週間注射した。

2) 細胞中の AsA の濃度

E P 注射後、乳腺・副腎・肝の AsA 濃度を dinitrophenylhydrazine 法で測定した。

3) 乳腺実質の面積

両群のラットを E P 注射前（28日令）と E P 注射後（49日令）に殺し、一側乳腺の whole mount を作製した。whole mount 上の乳腺の実質の広がりを定量化するため、実質の面積を画像解析装置を用いて測定した。

4) 乳腺の collagen 含量

E P 注射後、一側全乳腺を摘出し、ホモゲネートした。その一部を加水分解し、アミノ酸分析器を用い、hydroxyproline 量を測定した。

5) 乳腺実質の α -lactalbumin 含量

E P 注射後、乳腺実質部分を摘出し、ホモゲネートし、単位重量当りの α -lactalbumin の含量を測定した。

6) 乳腺の insulin, prolactin に対する反応性

E P 注射後、乳腺実質部分を約 1 mm^3 の大きさに細切し、小細片を 3 ml の Medium 199 を用いて 48 時間器官培養した。insulin に対する反応を検討した時には、 ^3H -thymidine 1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ を含む培養液を用い insulin (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の存在、非存在下で乳腺を培養した。培養後、単位組織重量当りの ^3H -thymidine の DNAへの取り込みを調べた。prolactin に対する反応性を検討した時には、insulin (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) と cortisol (0.001 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含む培養液を用い、prolactin (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の存在及び非存在下で乳腺を培養した。培養後、 α -lactalbumin の乳腺単位組織重量当りの含量を測定した。insulin 及び prolactin を含まない培養液で培養した時の値を対照として、insulin, prolactin に対する反応性を比較した。

7) 血清 prolactin 濃度

E P 注射後、ラット血清中 prolactin 濃度を RIA にて測定した。

〔結 果〕

アスコルビン酸非投与群 (B群) のラットは投与群 (A群) に比べて、

- ① 乳腺・副腎・肝の AsA 濃度は著明に減少していた。とくに乳腺では 1 / 10 以下であった。
- ② 乳腺実質面積は、約 1 / 2 であった。
- ③ 乳腺の duct の発達が著しく悪く、乳腺の end bud が密集していた。
- ④ 乳腺の hydroxyproline 含量は、約 1 / 2 に減少していた。
- ⑤ 乳腺実質の α -lactalbumin 含量は、約 1 / 2 に減少していた。しかし insulin や prolactin に対する反応性には差がなかった。
- ⑥ 血清中 prolactin 濃度は、約 1 / 3 であった。

〔総 括〕

本研究においてアスコルビン酸欠乏ラットでは、乳腺の発育障害がおこることを明らかにした。その機

序としてアスコルビン酸欠乏により乳腺上皮細胞の増殖に重要な役割をしている collagen の産生が障害されることが考えられる。ラットにおいてはアスコルビン酸は乳腺の発育に重要な役割をしていると思われる。

論文審査の結果の要旨

乳腺の発育や乳汁分泌には、エストロゲン・プロゲステロン・コーチゾルなどのステロイドホルモンやインスリン・プロラクチンなどのペプタイドホルモンが関与していることはよく知られている。

今回、乳腺への働きが明らかにされていないアスコルビン酸に注目し、その乳腺発育・分化に及ぼす影響を、新しく開発されたミュータントラットを用いて検討した。その結果アスコルビン酸欠乏ラットでは乳腺の発育障害がおこることを明らかにし、それは collagen の産生が障害されるためである可能性を示した。

本研究は特殊なラットを用いて行った独創的なものであり、乳腺の内分泌研究に新しい知見を加えるものである。従って学位論文に値するものと考える。