

Title	7、12-dimethylbenz(a)anthracene(DMBA)によるラット顎下腺腺癌の誘導
Author(s)	万, 飛
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41870
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	万 飛
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 15333 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学基礎系専攻
学位論文名	7、12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) によるラット顎下腺癌の誘導
論文審査委員	(主査) 教授 伊集院直邦 (副査) 教授 松矢 篤三 助教授 西村 理行 講師 中澤 光博

論文内容の要旨

【緒言】

実験動物を用いた唾液腺の発癌実験は枚挙にいとまがない。これらの実験では扱いやすさ及び発癌剤に対する感受性の高さという理由から、ラットあるいはマウスの顎下腺が用いられてきた。さらに発癌剤として、発癌作用が最も強くさらに発癌を早期に誘発するという理由から DMBA が用いられてきた。

成熟動物の唾液腺を用いたこれらの研究では、しかしながら、扁平上皮癌肉腫(横紋筋肉腫、線維肉腫)といったヒトの唾液腺では稀な腫瘍のみが形成されてきた。本研究ではヒトの唾液腺に最も頻繁に認められる腺癌、すなわち終末部分泌装置に由来する筋上皮細胞を成分として有する腺癌をラットの顎下腺に効率良く誘導することを試みた。

【材料と方法】

合計112匹の Wistar 系ラット(10日齢雄雌各39匹、8週齢雄雌各17匹を用い、以下の3群に分けて実験を行なった。

1群: 未処理のまま顎下腺を摘出した。

2群: 1% DMBA アセトン溶液を左側顎下腺に注射投与(0.05ml/130g体重)し、2カ月後摘出した。なお対照としてアセトンを投与した。

3群: 2群と同じく DMBA を投与して2カ月後、同顎下腺に DMBA を追加投与した。その後3-4カ月で摘出した。なお対照として2回の DMBA をすべてアセトンあるいはどちらか1回をアセトンに変更投与した。

摘出した唾液腺は methacarn で固定後、通法に従ってパラフィン包埋した。連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色ならびに ABC 法による proliferating cell nuclear antigen (PCNA)、 α -smooth muscle actin (α SMA)、keratin19の免疫組織化学を行なった。また各唾液腺における PCNA 陽性細胞数を算定したが、得られた値の差の検定は ANOVA (analysis of variance) によって行ない、 $p < 0.05$ の場合に有意差があるとみなした。

【結果と考察】

1群: 幼弱ラットの形成中の顎下腺には、筋上皮細胞が存在する終末部分泌装置を含めて PCNA 陽性細胞が成熟ラットの顎下腺に比してはるかに多く認められた ($p < 0.05$)。なお雄雌の唾液腺の間には形態学的にも免疫組織化学的にも明らかな相違はみられなかった。

2群: DMBA 投与2カ月後、幼弱および成熟ラットに肉腫と扁平上皮癌の形成が散発的にみられた。大部分の成

熟ラットの顎下腺は未だ活発な修復像を示していたのに対し、幼弱ラットの顎下腺では再生が完了していた。この再生唾液腺には、正常唾液腺とは異なり、PCNA 陽性細胞が多く認められ、顆粒管の発達が悪く、線条部導管周囲にも α SMA 陽性筋上皮細胞がみられた。これらの所見はアセトン投与後の再生唾液腺でも認められたが、DMBA 投与後の雌の再生唾液腺、特にその終末部分泌装置において PCNA 陽性細胞率が有意に高い値を示した。

3 群：DMBA を追加投与すると幼弱ならびに成熟ラットのすべてに肉腫、一部に扁平上皮癌が形成された。さらに幼弱雌ラットの過半数には α SMA 陽性の筋上皮細胞と keratin19 陽性の導管細胞からなる腺癌が誘導された。対照のうち DMBA のどちらか 1 回をアセトンに変更投与した場合、一部のラットに肉腫や扁平上皮癌が形成されたが、腺癌は全く形成されなかった。

以上の結果からラットの顎下腺に筋上皮細胞を含む腺癌を誘導するには終末部分泌装置に遺伝子変異が少なくとも 2 度生じることが必要であり、この遺伝子変異は終末部分泌装置の多くの細胞が活発に分裂増殖している幼弱ラットで比較的容易に起こしうると考えられた。また雌ラットのみには腺癌が生じたことについては、2 回目の遺伝子変異が、特に終末部分泌装置において雌に比し分裂能の低い雄ラットでは生じにくい、あるいは遺伝子変異の結果形質転換した細胞が増殖し明らかな腫瘍を形成するに際して女性ホルモンを必要とすることによるのではないかと思われた。

【結論】

幼弱ラットの顎下腺を用いることにより初めてかつ効率良く筋上皮細胞を成分として有する腺癌を誘導することができた。本研究で示された方法によるとヒトの唾液腺腺癌に類似した癌を実験動物に容易に作製することができ、この発癌モデルを詳細に調べることはヒトの唾液腺癌の成り立ちの解明ひいてはその早期発見や予防法の確立に大いに役立つものと期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト唾液腺腫瘍の多くを占める筋上皮細胞を構成成分として有する腺癌の発癌実験モデルを作成することを目的として、7、12-dimethyl-benz(a)anthracene (DMBA) を 10 日齢の幼弱ラット顎下腺に投与し実験的腫瘍を発生させ、免疫組織化学的にその性状を検討したものである。

その結果、1% DMBA アセトン溶液の 2 回投与によりすべてのラットに肉腫及び一部に扁平上皮癌が形成されたが、雌ラットにのみ、keratin19 陽性の導管上皮細胞及び α -smooth muscle actin 陽性の筋上皮細胞からなる腺構造を有した癌組織が高率に形成された。腺癌の発生には、PCNA 陽性細胞数の算定から示される雌ラットの再生唾液腺終末部分泌装置の細胞分裂能が高いことや女性ホルモンの関与が示唆された。

以上、本実験モデルを用いることにより、初めて効率よくヒトの唾液腺癌に類似した腺癌組織を形成することが可能になり、ヒト唾液腺腺癌の成り立ちの解明、ひいてはその早期発見や予防法の確立に大いに寄与するものと期待される。従って、本研究者は博士（歯学）の学位を修得する資格があるものと認める。