

氏名	高橋権也
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第711号
学位授与の日付	昭和52年11月24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	Transplacental Carcinogenesis of 3-Methylcholanthrene ; Its Distribution and Decomposition in Fetal Mice (3-メチルコランスレンの経胎盤発癌；胎仔におけるその臓器分布及び代謝について)

(主査)
論文調査委員 教授 翠川 修 教授 田中春高 教授 安平公夫

論文内容の要旨

経胎盤発癌の重要性は最近次第に認識され、現在までに明らかにされた経胎盤発癌物質も数十種を数えるに至っている。我々は経胎盤による胎仔での発癌機構を明らかにする為に、いくつかの実験を行ない、次のような結果を得た。

強力な癌原性炭化水素である3-メチルコランスレン（以下3-MC）を、出産4日前のDDD系の妊娠マウスに1mg静注すると、出産後3カ月及び6カ月のF₁においてそれぞれ58%、77%に肺腺腫の発生が観察された。これは、投与された3-MC又はその代謝産物が胎盤を通過して胎仔に移行し、発癌性を発揮した事を示している。そこで放射性同位元素で標識した3-MCを妊娠マウスに投与して、胎仔への放射活性を測定すると、1mg投与の場合その0.26%即ち2.6 μ gが胎仔へ移行し、胎仔中の3-MC放射活性の約3%が肺に分布していた。妊娠マウスでの3-MCの臓器分布をマクロオートラジオグラフで観察すると、静注された3-MCは結晶の形でまず母体の肺に抑留され、後に血液中に溶出し、肝及び腎を通過して糞便及び尿中に排泄され、胎仔への移行は明らかではなかった。しかし胎仔を母体より取り出して切片を作成し露光時間を長くしてオートラジオグラフを作成すると、放射活性は明瞭に検出された。このとき妊娠15日令の胎仔では全身一様に分布し、特定の臓器への蓄積は観察されないが、18日令の胎仔では放射活性は腸管に蓄積し、肝及び腎にも比較的強い。これらの所見は3-MCの胎仔肝及び腎での代謝及び排泄を示すものと思われる。一方癌好発臓器である肺における3-MCの分布は肝の半分以下で特に高濃度に分布している所見は得られなかった。13日令から18日令までの各々の胎仔について3-MC代謝産物をエタノールで抽出し、Sephadex LH-20カラムクロマトで分画すると、未変化の3-MCや水酸化体、抱合体が分離されるが、これらのクロマトグラフのパターンは13日令から16日令まではほとんど変化がなくその抱合体の主成分は β -グルクロニダーゼやサルファターゼ等の酵素では分解されなかった。18日令では抱合体の分画が増加し、上記の酵素で分解される成分が新しいピークとして出現した。臓器別に見ると、酵素感受性の高い抱合体は腎、肝及び腸管内容物等に多く、肺では酵素抵抗性の抱合体が多かった。

酵素感受性の抱合体はグルクロン酸， 硫酸抱合体と考えられ， 成獣では解毒排泄臓器であるところの肝， 腎及び胆汁中に多い。酵素抵抗性の抱合体は未だその実体は不明であるが， 肺， 筋肉， 脳等の排泄機能をもたない臓器に多かった。尚， 胎仔におけるこれらの抱合体は胎仔において産生されたものであって， 母獣から胎盤を径て移行したものではない。一方未変化の 3-MCと水酸化された 3-MCを比較すると， 胎令が増すに従って水酸化体の割合が増加した。

結論：3-MCが妊娠マウスに投与された場合， 未変化及び水酸化体の形で胎盤を通過し胎仔に移行して発癌性を発揮する。移行した3-MCとその代謝産物は胎令16日以前では全身に一樣に分布するが， 17日以降ではグルクロン酸又は硫酸と抱合して胆汁となって胎仔腸管内へ排泄される。これらの代謝は終局的には解毒的代謝であるが， その代謝経路の一部には発癌的代謝経路も含まれるであろう。臓器によって何が解毒的また発癌的代謝を優位とするか， この相互関連を明らかにすることが臓器の発癌感受性という問題を解く一つの鍵を与えるかも知れない。

論文審査の結果の要旨

発癌剤 3-Methylcholanthrene (3-MC) をマウスに投与すると投与局所での発癌の他に， 高頻度に肺癌を起すことが知られている。妊娠中の母獣に投与したときは， 肺癌は母獣のみでなく仔獣でも惹起される。その発癌機序を調べるために， 次の実験が行われた。

第1実験では， ^{14}C 標識3-MCの投与後， マウスの全身 macroautoradiography を行うことにより， 発癌剤の臓器内分布排泄の鳥瞰図を得ようと企てたもので， この手法が癌研究に使用されたのは本報告をもつて嚆矢とする。成獣においては， 3-MCの大部分は肝經由胆汁中に排泄され， 一部は腎經由尿中に排泄される。3-MCは胎盤經由胎仔にも移行するが， 胎生17日以後の胎仔では成獣に近い排泄が行われる。

第2実験では chromatography により， 3-MCの代謝産物の同定が行われ， 成獣でも胎仔でも， 水酸化体と抱合体とが検出された。化学発癌剤に対する臓器の感受性の差を， これらの臓器の代謝能と関連して説明しようとする意図は各方面で行われているが， これを胎仔臓器の代謝能の成熟との関係で説明しようとしたものは， 本実験を初報とする。

よって， 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。