

氏名	梶村哲世
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	論農博第2514号
学位授与の日付	平成16年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	ブチロフェノン系抗精神病薬により誘発されるマウスハーダー氏腺腫瘍の病理発生に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 宮本 元 教授 廣岡博之 教授 矢野秀雄

### 論文内容の要旨

チミペロンは抗メタンフェタミン作用および抗アポモルヒネ作用を有するブチロフェノン系の抗精神病薬で、精神分裂病および躁病の治療薬として市販されている。チミペロンの承認申請に際し、マウスの2年間混餌投与発がん性試験を行なったところ、ハーダー氏腺に腺腫、腺がんの発生率の増加とともに、ポルフィリン色素の顕著な増加が観察された。動物にこのような投薬に関連した腫瘍がみられた場合、その発現機序を確認する必要があるが、ハーダー氏腺腫瘍に関しては不明な点が多い。ハーダー氏腺はげっ歯類に特有の腺組織であるが、分泌活性の亢進はがん化を促進させる基礎的要因の1つであるとの報告がある。そこで、本研究ではチミペロンを用いて、ハーダー氏腺におけるがん化とポルフィリン分泌の活性化との関係について解明することを目的とした。

本論文は8章から構成され、主な内容は以下に示すとおりである。

第1章では、B6C3F1系マウスを用いてチミペロンの2年間混餌投与発がん性試験を行い、ハーダー氏腺の腫瘍の発生率の増加およびポルフィリン分泌の亢進像を明確化した。

第2章および第3章では、チミペロン投与および各種モデルマウスを用いて、血中プロラクチンレベルとハーダー氏腺内のポルフィリン量の関連を調べるとともに、高プロラクチン血症がポルフィリン分泌に及ぼす影響について検討した。その結果、チミペロン投与、下垂体移植または去勢後にプロラクチンレベルおよびポルフィリン量がともに増加し、プロラクチン分泌抑制剤である2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine(CB-154)の併用投与はこれらの増加を阻害することを明らかにした。

第4章では、チミペロン投与または去勢後のポルフィリン分泌の亢進と、血中LH、FSHおよびテストステロンレベルとの関連性を調べ、相関が見られないことを明らかにした。したがって、プロラクチンはマウスハーダー氏腺のポルフィリン分泌を刺激するホルモンであり、ポルフィリン分泌の調節に重要な役割を果たしていることが示唆された。

第5章では、ハーダー氏腺のポルフィリン分泌について、マウスの系統差およびラットとの動物種差を調べた。その結果、検討した4系統の中でB6C3F1系マウスのハーダー氏腺のポルフィリン分泌は、血中プロラクチンの影響を受け易いこと、ラットのポルフィリン分泌はマウスとは異なり、プロラクチンの影響を受けにくいことが明らかとなった。

第6章および第7章では、今回新たに*N*-ethyl-*N*-nitrosoureaをイニシエーターとするハーダー氏腺二段階中期発がん試験法を確立し、本法を用いて高プロラクチン血症によるハーダー氏腺腫瘍の発生率増加を確認した。すなわち、チミペロンおよび下垂体移植は、いずれもハーダー氏腺に対して発がんプロモーション作用を発揮し、CB-154の併用投与は発がんプロモーション作用を妨げることを明らかにした。

第8章は、本研究の総括であるが、マウスにおいて高プロラクチン血症はハーダー氏腺のポルフィリン分泌を亢進させるとともに、発がんプロモーター作用をも有することが明らかとなったこと、マウスのハーダー氏腺に対するチミペロンの発がん作用は、チミペロン投与後の高プロラクチン血症の持続がハーダー氏腺のポルフィリン分泌の活性化を促し、がん化感受性を高め、自然発生腫瘍の発生率を増強した結果、発現したことを考察した。

## 論文審査の結果の要旨

ブチロフェノン系抗精神病薬チミペロンを用いたマウスの2年間混餌投与発がん性試験において、ハーダー氏腺に腺腫および腺がんの発生率増加が認められた。ハーダー氏腺はヒトには存在しないが、動物にこのように投薬に関連した腫瘍がみられた場合、その発現機序を確認する必要がある。本研究ではチミペロンがハーダー氏腺のポルフィリン分泌亢進作用を有することに着目し、チミペロンのマウスにおけるハーダー氏腺発がんのメカニズムを明らかにすることを目的としたものである。評価すべき主な点は以下のとおりである。

1. B6C3F1系マウスを用いて2年間の発がん性試験を行い、ハーダー氏腺腫瘍の発生率の増加を認めたが、このときハーダー氏腺におけるポルフィリン分泌の亢進に着目した。

2. マウスにチミペロン投与、下垂体移植または去勢を行うとともに、プロラクチン分泌抑制剤である2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine (CB-154)を併用投与し、高プロラクチン血症がハーダー氏腺のポルフィリン量を増加させる一方、CB-154はこれらの増加を阻害することを明らかにした。

3. チミペロン投与または去勢後のマウスにおけるポルフィリン分泌の亢進と、血中LH、FSHおよびテストステロンレベルとの間に相関が見られないことを明らかにした。したがって、プロラクチンはマウスではハーダー氏腺のポルフィリン分泌を刺激する重要なホルモンであり、ポルフィリン分泌の調節に大きな役割を持っていることを確認した。

4. ハーダー氏腺のポルフィリン分泌について、マウスの系統差およびラットとの種差を検討し、B6C3F1系マウスではハーダー氏腺からのポルフィリン分泌は血中プロラクチンの影響を受け易いこと、およびラットのポルフィリン分泌はプロラクチンの影響を受けないことを明らかにした。

5. 発がん機序をin vivoで検討するためには、腫瘍を短期間に誘発させる発がんモデルが必要なため、N-ethyl-N-nitrosoureaをイニシエーターとしたハーダー氏腺二段階中期発がん試験法を確立した。本法を用いてチミペロン、下垂体移植、およびCB-154の発がん修飾作用を検討した結果、高プロラクチン血症はハーダー氏腺に対して発がんプロモーション作用を有することを明らかにした。

以上のように本論文は、マウスハーダー氏腺の発がん機序には、高プロラクチン血症に起因するポルフィリン分泌の活性化を介した自然発生腫瘍の発がんプロモーション作用が関与していることを示したものであり、実験動物学、生体機構学および毒性病理学に貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成15年11月20日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。