

氏名	小山素磨
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第565号
学位授与の日付	昭和49年5月23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	向神経性発癌物質 Methyl-nitroso-urea, Ethyl-nitroso-urea の SD-JCL-rat の脳に対する催奇形効果
論文調査委員	(主査) 教授 西村秀雄 教授 高折修二 教授 半田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

哺乳動物での催奇形実験は1948年 Gillman らが Trypan blue を rat に投与したことに始まるが、最近では催奇形効果と発癌作用を同時に持つ種々の化学物質が発見され、これら両作用の相関関係が検討されている。Methylnitrosourea (MNU) は全身性投与で rat の中枢神経系に選択的に悪性腫瘍を発生させるが、同時に胎児の脳にも一次的な発育阻害作用をもっている。又 Ethylnitrosourea (ENU) は経胎盤性に神経系腫瘍を発生させる。これらの作用に注目して著者は MNU, ENU の SD-JCL rat の脳に対する発癌作用、催奇形作用の相関を研究したが、本論文では両者の催奇形作用について比較検討し次のような結果を得た。

1) MNU 10mg/kg を交配栓を認めた日時から起算し妊娠 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.5, 12.5, 13.5, 14.5 および 15.5 日に一回腹腔内注射を行なうと、脳の奇形は全ての時期にわたって stage specific に出現する。即ち 8.5 日投与では外套の形成不全が、9.0 日投与では外脳症、脳髄膜瘤が 9.5 日投与では生存胎児の 85% に水頭症がみられた。10.0 日投与では一時催奇形作用はほとんど認められなくなるが、11.5 日投与では小水頭症が約 30% に出現し、12.5 日投与では終脳に極めて強い発育阻害作用が認められた。この作用は漸減していくものの 15.5 日投与までつづいた。

2) MNU, 50mg/kg を妊娠末期の 20.5 日に投与すると、小脳に発育阻害作用がみられた。この処置を受けた offspring は, ataxia, tremor などを示し、小脳は hypo-dysplastic であった。

3) ENU, 25mg 又は 50mg/kg を MNU と同様の方法で投与すると、10.5 日以前の脳に対する催奇形作用は MNU に類似していたが、胎盤形成期以後は脳に対して催奇形作用を示さず、特異な所見として 13.5 日投与にかぎり癒合指、欠指などを 80% 以上認めた。

4) 水頭症の実験 model としては ENU, 25mg/kg 9.5 日投与が最も安定し、全着床数の 63%、生存胎児の約 80% が水頭症となり飼育も容易であった。

5) MNU, ENU の offspring に対する出生後の影響をみると MNU 投与群では強い外表奇形のため

か大部分が suffocation されるのに対し、ENU 投与のものはほとんど問題なく飼育可能で経胎盤性発癌作用をみる実験には好都合であることがわかった。

以上のように MNU, ENU 投与による動物実験は脳・神経外科領域における種々の疾患群即ち脳腫瘍、水頭症、小脳失調症、脳髄膜瘤などの原因究明の実験 model として有用なものと思われる。

論文審査の結果の要旨

向神経性発癌物質 Methy-nitroso-urea (MNU) と Ethyl-nitroso-urea (ENU) を種々の妊娠日令の母ラットに1回腹腔内投与し、その催奇形作用と発癌作用の相関を検討した。実験は、1) MNU の SD-JCL ラット胎児の脳に対する催奇形効果、2) MNU により誘発され、小脳性と考えられる失調症、3) ENU の SD-JCL ラット胎児の脳に対する催奇形効果とその後の発育に及ぼす影響、の3つよりなる。

1) MNU は非常に強い催奇形作用を胎盤形成前にも後にも示した。すなわち、妊娠 9.0 日投与では外脳症、脳脱を、妊娠 9.5 日投与では85%に水頭症を起こさせ、胎盤形成後にはことに終脳に強い形成、発育障害を示した。

2) 一般に催奇形作用がないといわれる妊娠末期でも MNU 50mg/kg の投与で小脳の発育障害が起り、そのため子ラットは振戦や小脳失調を示した。しかし、あまりにも強い催奇形作用のため妊娠中～後期に投与した場合の子ラットは生後観察には不適當で、小数例のラットが生後観察にたえた(小頭症)。また極めて小数例のラットに腫瘍の発生をみた。

3) ENU は MNU に比べ一般に催奇形作用は弱い。胎盤形成前の投与では奇形のかたち、あるいは投与時期による特異性は本質的に MNU とわからなかったが、胎盤形成以後の投与では妊娠 13.5 日投与で癒合指、欠指を認めた以外、催奇形作用はみられなかった。生後観察には ENU 投与がすぐれており、妊娠 9.5 日投与で多くの水頭症ラットが作成され、その生後の観察記録が出来た。妊娠後半期の投与により得られた子ラットは、そのほとんどが脳腫瘍、ことに glioma のため死亡した。

以上の研究は、MNU, ENU の SD-JCL ラット脳に対する催奇形作用、発癌作用の相関を明らかにすると共に、脳腫瘍、水頭症、小脳失調症、脳髄膜瘤などの原因究明の実験 model として有用なものであることが分った。

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。