

氏名	轟 文 夫 とどろき ふみ お
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第681号
学位授与の日付	昭和52年3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	MNNGによる家兎気管気管支癌の実験的発生

論文調査委員 (主査) 教授 安平公夫 教授 日笠頼則 教授 寺松 孝

論 文 内 容 の 要 旨

人肺癌のうち、中樞部気管支、すなわち、区域気管支以上の比較的太い気管支に発生し、かつ気管支壁内に限局する肺癌は“肺門部早期癌”と定義されている。このような人肺門部早期癌の発育進展過程を解明するためには実験モデルの効果的な作成が望まれる。

そこで著者は杉村、下里らの報告に基いて、家兎に MNNG 水溶液を経口投与することにより、比較的容易に、かつ高率に家兎気管気管支の扁平上皮癌を発生せしめえた。また、家兎における発癌の有無を擦過細胞診によって診断しうることも確認した。肺門部早期癌の有力な実験モデルとして報告した。

実験材料

動物：家兎，体重2kg，雌雄を問わず。

発癌剤：N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)。

実験方法

1) 固型乾燥食にて飼育した家兎70例をⅠ—Ⅴ群にわけ、予め脱イオン水で調製した MNNG-stock solution (1g/l) を水道水で所要濃度に稀釈し、500ml 褐色瓶にて6～12月間飲用せしめた。

2) 各種投与方法による実験の経過中に死亡または屠殺した家兎の気管、気管支肺胞系を病理組織学的に検討した。

3) 第Ⅲ～Ⅴ群では、経過中の衰弱時または屠殺直前に、エーテル麻酔下に気管気管支の擦過細胞診断を試みた。

実験成績

1) 発癌：最初より高濃度の薬剤使用の第Ⅰ，Ⅱ群では中毒死が多く、30例中、4例、13%に発癌したが、いずれも microscopic ca. にとどまっている。これに対して少量投与または漸増の第Ⅲ～Ⅴ群では、visible ca. は40例中12例で microscopic ca. 4例も含めると40例中16例40%に発癌した。なお、発癌率に雌雄差はみられなかった。発生した喉頭、気管、気管支癌はいずれも扁平上皮癌で、その浸潤はすべて

気道被膜内にとどまっております、リンパ節転移や他臓器への転移も全くみられなかった。いわゆる肺門部早期癌の実験モデルとしての条件をみたしている。

2) 擦過細胞診所見：腫瘍細胞は極性の消失，細胞ならびに核の増大と大小不同性，N/C 比の増大，核縁の肥厚と不規則性，核小体の肥大と数の増加など人肺癌の腫瘍細胞と共通した所見がみとめられ，細胞診断の適中率は75.8%であった。

結 論

MNNG 水溶液の経口投与によって40%の家兎に喉頭，気管，気管支の扁平上皮癌の誘発に成功し，以下の結論をえた。

- 1) 突然変異誘起物質 MNNG は実験的肺癌においても強力な発癌物質である。
- 2) 家兎の誤飲を利用した経口投与方法が実験的肺癌の新しい発癌手段となりうる。
- 3) 発生した扁平上皮癌は周囲臓器への浸潤や転移がなく肺門部早期癌の実験モデルとして有用である。
- 4) 発癌の有無を気管気管支の擦過細胞診によって診断することが可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

「肺門部早期癌」とは，人癌のうち中枢部気管支，すなわち区域気管支以上の比較的太い気管支に発生し，かつ気管支壁に限局する肺癌を指して言う。

この肺門部早期癌の実験モデル作成の試みとして，家兎に N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) の水溶液を，6～12ヶ月間経口投与する実験を行った。このうち MNNG 小量持続投与 (25 μ g/ml) および漸増 (10→150 μ g/ml, 20→300 μ g/ml) の各実験群 (合計40羽) のうち16羽 (40%) に，喉頭，気管および中枢部気管支での発癌が認められた。組織学的には総て扁平上皮癌で，大きさは顕微鏡的なものから軟骨輪を越えるものまで種々であるが，転移や他臓器への浸潤は認められず，何れも肺門部早期癌の名に値するものであった。また実験動物の気管気管支擦過細胞診を行ったが，その的中率は高く，発癌の有無を生存中に指摘する有力な診断法の一つと思われた。

以上の発癌は，誤飲という幼若兎の習性を利用した気管支内薬剤挿入法によるものであって，方法も簡単，発癌率も高く，肺門部早期癌の実験モデルとして有用である。

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。