

氏 名	大 保 亮 一 おお やす りょう いち
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 109 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 12 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	Effect of pretreatment with hepatotoxic substances on 2-acetamidofluorene and indole tumorigenesis in rat. Effect of carbon tetrachloride and dl-ethionine (ネズミにおける 2-アセトアミドフルオレンーインドール腫瘍発生に 及ぼす肝臓毒 (四塩化炭素及びdl-エチオニン)前処置の效果に就て)
論文調査委員	(主 査) 教 授 岡 本 耕 造 教 授 荒 木 千 里 教 授 西 村 秀 雄

論 文 内 容 の 要 旨

2-acetamidofluorene は強力な発癌化学物質の一つであって wistar 系雄ネズミに対し indole を同物質と一緒に経口投与すると10か月頃より膀胱腫瘍を高い頻度で発生させる。過去に著者の行なった実験において (参考論文1) indole 併用の際、肝実質が良性腫瘍もしくは非腫瘍性病変によって強く侵されていればいるほど、膀胱腫瘍発生頻度が高いことがわかった。すなわちこの実験の結果をみると肝障害と膀胱腫瘍発生との間になんらかの関係があることが想像された。したがってこの関係を明らかにする目的で肝実質障害を他の方法で惹起させて後発癌物質である 2-acetamidofluorene を単独投与もしくは indole との併用を試みるならば、既存の肝障害のため膀胱腫瘍の発生は早められかつより高率に出現するのではないかと考えた。この目的のため第一群には四塩化炭素 0.1 ml とオリーブ油 0.9 ml の混合液を週3回、15週ないし20週与えて典型的な脂肪変性を伴う肝硬変を、第二群には 0.5 % dl-ethionine 合成食を60日間投与し中毒性肝炎を惹起せしめた。これらの前処置後、0.06% 2-acetamidofluorene 合成食を単独に、また indole を 1.6 %に混合して12か月与えた。

四塩化炭素投与群の結果をみると、発癌剤の肝臓毒としての作用はその単独投与群において明らかに増強され、このため動物はどの臓器にも発癌をみることなく発癌剤投与より数えて66日目に全例死亡した。しかるに indole を同時併用すると発癌物質のもつ中毒作用は著しく減弱され indole の防禦効果は前回の実験における場合よりもはるかに著明であった。しかしながら 2-acetamidofluorene の発癌効果も同時に強く減弱され、肝、膀胱を含む多くの臓器において腫瘍発生の著しい低下をみた。

ethionine 処置の第二群においても肝、膀胱における腫瘍発生の増加はみられなかったが四塩化炭素処置群に見られたとき腫瘍発生の抑制はなかった。

腫瘍発生に関して両群における形態学的相異を検討してみると、四塩化炭素処置群においては同処置により生じた肝硬変症に伴う門脈枝と中心静脈を結ぶ細血管の形成、すなわち肝内短絡路の形成が発癌物質の投与前にすでにみられる。これが癌発生物質の肝内への吸収を阻害し、ひいては発癌に参与する代謝

物質の生成を抑制しているのではないかと考えられた。一方 ethionine 処置によっては肝内短絡路の生成は組織学的に証明されない。このことが腫瘍発生を阻害しない原因と考えられた。

とにかく、四塩化炭素または ethionine 前処置により生じた肝障害は予想に反して 2-acetamidofluorene-indole の発癌作用を増強することはできなかった。むしろその発癌効果は少なくとも四塩化炭素前処置によって惹起せしめられた肝硬変症の存在下では著しく減弱せしめられた。

論文審査の結果の要旨

腫瘍の発生には種々の内的、外的因子が複雑に関与していると考えられるが、この方面の知見はなお充分とはいえない。

著者は強力な発癌物質 2-acetamidofluorene (2-AAF) を雄ネズミに経口投与し、このさい 2, 3 の実験的処置を加えてその発癌状況の変化について研究を行なった。

2-AAF を投与するときわめて高率に肝腫瘍を、低率に膀胱腫瘍等を発生するが、2-AAF とともにインドールを投与すると膀胱腫瘍の発生頻度が著しく高くなり、しかも肝傷害の強いほど膀胱腫瘍の発生頻度が高いことをみ、2-AAF による発癌と肝臓機能との間に関係があるものと推定した(参考論文 1)。

それで著者は肝臓毒の四塩化炭素、*dl*-エチオニンで動物を前処置し、2-AAF, 2-AAF とインドールを投与して研究し、*dl*-エチオニン前処置のさいは腫瘍発生状態に変化をみないが四塩化炭素前処置で肝硬変症発症動物群では腫瘍発生の著しい阻止をみた。これは肝硬変症発症により門脈枝と中心静脈を結ぶ肝内短絡路が形成され、投与された発癌物質が充分肝臓に吸収されず、実際の発癌に関与する代謝産物の生成が抑制されたためであろうとした。

本研究は、2-AAF による発癌状況はインドールの附加投与によって変化し、また肝硬変症発症はその発癌性を著しく減弱させることを明らかにしたもので、肝臓、膀胱等の腫瘍発生の問題に新しい重要な資料を加えたものである。

このように本論文は学術的に有益なものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。