

氏 名 ( 本 籍 )	ウジ 氏	いえ 家	しげ 重	き 紀
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医 博 第	6 9 1	号	
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 4 6 年	3 月	2 5 日	
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当			
研 究 科 専 門 課 程	東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科 ( 博 士 課 程 ) 病 理 学 系 専 攻			
学 位 論 文 題 目	担 癌 ラ ッ ト の 亜 鉛 代 謝 に 関 す る 研 究			

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員 教 授 齋 藤 達 雄 教 授 佐 藤 春 郎

教 授 立 木 蔚

# 論文内容要旨

## 緒 言

担癌生体に見られる種々の病態生理学的変化については多方面から研究が進められているが、それらは癌の本質を究明するための糸口としても、又癌の診断や治療効果の判定の上からも重要である。無機質の異常もその一つであるが、中でも鉄・無機リンおよび亜鉛の代謝異常については以前から特に注目されて来た。しかし従来の亜鉛の定量法は技術的にも困難な点があった為か諸家の成績は必ずしも一致せず未解決の点が多かったが、最近原子吸光分光光度計の普及により、精密かつ再現性の高い定量値が得られる様になった。さて、担癌体には常に亜鉛の代謝異常が起るものだろうか、それは血清にはどの様な形で現れるものだろうか、又それは癌の直接の影響によるものだろうか、それとも悪液質等による二次的な変化なのだろうか、もし癌の直接の影響によるものだとすれば、それはどのような機序によって起っているものだろうか。又抗癌剤の投与により、どの様な影響を受けるものだろうか。これらの疑問を解く為著者は原子吸光分光光度計を用い、実験腫瘍移植ラットの血清亜鉛値の定量を中心に二・三の実験を試みた。

## 実験材料ならびに方法

### 実験動物

- 1) 正常対照群 100~500gの雄性および雌性呑龍ラット 計50匹
  - 2) 腫瘍移植群 吉田肉腫, AH66F, AH109AおよびAH13細胞を夫々約200万個、腹腔内移植, 又DBLA-1細胞約1,000個を静脈内移植した雄性呑龍ラット
  - 3) 抗癌剤投与群 MMC300 $\gamma$ /Kg, CHR50 $\gamma$ /Kg, 5FU50 $\gamma$ /Kg, Ex10 $\gamma$ /Kgを腫瘍移植後3日目に夫々腹腔内投与した吉田肉腫腹腔内移植呑龍ラット
- 2), 3) については一群5匹とし、経日的に採血, 測定に供した。

測定方法 ディスポーザブル注射器にて腹部大動脈より採血し、血清を脱イオン水にて5倍に稀釈, 日立207型原子吸光分光光度計にて定量した。

測定条件 波長 2137 Å ランプ電流 1.2 mA アセチレン圧 0.5 Kg/cm<sup>2</sup>  
アセチレン流量 3.5 l/min 空気圧 1.8 Kg/cm<sup>2</sup> 空気流量 1.4 l/min

## 実験結果

- 1) 正常呑龍ラットの血清亜鉛値は平均10.6±0.15PPMで体重による差は認められなかった。又

雌雄間にも有意差はなかった。尚、血清総蛋白量は平均  $5.30 \text{ g/dl}$  であった。

2) 腫瘍移植群に於ては、いずれの腫瘍細胞を移植した場合も、血清亜鉛値は移植初期に軽度の上昇を見、末期に低下するという共通の Pattern を示した。中でも吉田肉腫細胞と AH66F 細胞移植の場合はこの変化が最も著明であった。即ち移植後 3 日目には吉田肉腫の場合は、正常値の  $14\%$ 、AH66F の場合は  $10\%$  の上昇を見、共に移植後 4 日目から低下を始め、移植後 8 日目には夫々  $63\%$  及び  $60\%$  の低下をみた。尚、DBLA-1 静脈内移植の場合は末期の血清亜鉛値の低下は著明ではなかった。又血清総蛋白量についてみると、その変化は血清亜鉛値の変化程著明ではないが、経日的変動は亜鉛のそれと似た Pattern を示した。

3) 吉田肉腫 腹腔内移植後 3 日目の呑龍ラットに制癌剤を腹腔内投与した場合、MMC  $300 \text{ r/kg}$ 、CHRM  $50 \text{ r/kg}$ 、 $\text{Ex}10 \text{ mg/kg}$  投与では、移植後 5 日目の血清亜鉛値の低下には殆んど影響を及ぼさないが、移植後 7 日目には血清亜鉛値は逆に上昇し、その低下を著明に阻止した。しかし、 $5\text{FU}50 \text{ mg/kg}$  投与の場合はその影響が軽度であった。

#### 考 按 並 び に 結 語

著者は数種の実験腫瘍を用いて、担癌ラットの血清亜鉛値を測定したが、いずれの場合も末期に於ける低下を認めた。担癌生体に於ては、実験腫瘍が固形であれ腹水型であれ、又臨床的にも血清亜鉛値は低下するという報告が多いが、それに一致している。今、吉田肉腫細胞移植ラットの場合を考えると、血清亜鉛値が低下し始める移植後 4 日目は血清総蛋白量も減少し始める時期であり、血清中の亜鉛は種々の蛋白と結合して Zinc-Protein の型で存在するものが多いといわれている事を考え合せると、亜鉛の低下は血清蛋白量の低下により二次的に起った現象とも考えられる。しかし DBLA-1 移植ラットの末期に於ては血清亜鉛値が低下するのに対し、総蛋白量は上昇し、両者の変動は逆である。又他の腫瘍移植ラットの場合に於ても、血清蛋白量の減少は血清亜鉛値のそれに比べて、はるかに軽度であり、夫々の低下の度を考えると、血清亜鉛値の低下は単に血清蛋白量の減少のみでは説明がつかない様に思われる。又移植後 4 日目は、肝への転移が吉田肉腫移植ラットの  $100\%$  に見られる様になる時期でもあり、癌の肝転移の場合、転移癌の周辺の肝細胞に亜鉛の増加が見られるという説のある事を考え合せると、血清亜鉛値の低下は、肝転移により血清亜鉛の肝への移行が起るためとの推察も可能と思う。又一般に腫瘍細胞には亜鉛含量が多いといわれており、血清亜鉛の腫瘍細胞への移行によって血清亜鉛値の低下が起っているものとも考えられる。制癌剤投与によって血清亜鉛値の低下が阻止されるという現象は、担癌生体に於ける血清亜鉛値低下の原因が癌にある可能性を強めるものかもしれない。又担癌生体全体としてみても、その亜鉛含量が多いといわれているが、担癌生体内に集積された亜鉛が、機能的にどのような役割を演じているかは今後解明されるべき問題であろう。

## 審 査 結 果 の 要 旨

担癌生体の病態生理学的検討には、血液生化学的検査をはじめ、多くのものがある。それらのうち殊に無機質の変動は鉄、無機磷をはじめ、いろいろと注目せられており、亜鉛もその例外ではない。しかし、従来の亜鉛の定量法は技術的にも困難な点があつたためか、諸家の成績は必ずしも一致せず、未解決の点が多かつたが、著者は最近普及をみた原子吸光分光光度計を用い、実験動物として、雄性および雌性呑竜ラットを用いて、吉田肉腫, AH66F, AH109A, AH13, およびDBLA-1細胞移植腫瘍群, 及び, MMC, CHRМ, 5FU, EXなどの制癌剤投与群について血清亜鉛の定量を行ないこれらの解明に貢献した。すなわち、担癌ラットの血清亜鉛値は、いづれの場合も末期に於ける低下を認め、また、これと血清総蛋白量の変動との関係を種々の面から追求、検討して、血清亜鉛値の低下は単に血清蛋白量の減少のみでは説明がつかない事を指摘し、又、制癌剤投与によつて血清亜鉛値の低下が阻止されることを認め、担癌生体に於ける血清亜鉛値低下の原因について種々の考察を加えた。

いづれにせよ、担癌生体の血清亜鉛値の変動を経時的に追求する事によつて、従来の諸説に定見を与えたものと認められ、学位授与に値する論文と考えられる。