

氏 名 (本籍)	たけ 竹	うち 内	まさ 正	き 紀
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1395	号
学位授与年月日	昭和 57 年 2 月 24 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭和 45 年 3 月 東京教育大学大学院農学研究科 修士課程農芸化学専攻課程修了			
学位論文題目	エチループロピルおよびブチルーニトロソ尿素の Fischer ラットにおける癌原性ならびに標的臓器に関する実験的研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 佐藤春郎 教授 福田多禾男

教授 笹野伸昭

論文内容要旨

動物実験において1-アルキル-1-ニトロソ尿素は強い癌原性物質であり、投与方法や動物種の違いなどにより標的臓器が異り種々の異った腫瘍が出現することが知られている。すなわち、飲料水として雌性Donryuラットに経口投与すると、1-メチル-1-ニトロソ尿素は主として神経系の腫瘍を、1-エチル-1-ニトロソ尿素（ENU）は赤芽球性白血病を、1-プロピル-1-ニトロソ尿素（PNU）は骨髄球性白血病を、1-ブチル-1-ニトロソ尿素（BNU）は骨髄芽球性白血病を引き起こすことが明らかにされている。また、BDラットへのENU皮下投与では神経系腫瘍が、10日齢時に経口投与すると神経系に腫瘍が誘発され、PNUの経口投与では消化管腫瘍が発生する。さらに、MRC WistarラットではENUの経口投与で消化管腫瘍、乳腺腫瘍および骨髄球性白血病が発生することが報告されている。これらのことから1-アルキル-1-ニトロソ尿素の標的臓器に関してはその化学構造の違いに加え、動物の系統ならびに投与経路が重要な因子であることが考えられる。そこで、近年化学物質などの癌原性検索に多用されているFischerラットにおける1-アルキル-1-ニトロソ尿素の標的臓器を検索する目的で、ENU、PNUおよびBNUをFischer（F 344/DuCrj）ラットに飲料水として経口投与し、その癌原性および標的臓器について検討しDonryuラットを用いた実験結果と比較した。

被検化合物は蒸留水に溶解し、被検液濃度は400ppmとした。11週齢のFischerラット雌雄各々40匹を1群とし、被検液を飲料水として自由に与えた。被検液は不安定であるので毎日新鮮なものを作製し、毎日の飲水量を測定した。ENU及びBNU投与群では実験開始後4週間は連日投与したが、その後は週に5日間投与し、2日間は蒸留水を与えた。PNUは2日間の休薬をせず、その後も連日投与した。対照群およびBNU群の投与期間は50週間とし、その他のENUおよびPNU群ではその群の動物の最終解剖日を、ENUでは第38週目、PNUでは第39週目までとした。実験期間中は1日2回動物の一般症状を観察し、毎週1回体重を測定した。また、2週間に1度眼下静脈叢から採血し末梢血の観察を実施した。途中死亡あるいは屠殺した全動物を解剖し、全臓器を10%中性ホルマリンで固定し、常法通り包埋、薄切、Hematoxylin-Eosin染色ののち鏡検した。

各群の平均生存日数は対照群では途中肺炎で死亡した2例（雄）を除き全例が実験終了時（50週）まで生存したのに比べ、ENU群およびPNU群では50週までに全例が死亡し、雄で24～25週、雌で29～30週であった。BNU群ではこれらの二群より長く、雄で36週、雌で41週であった。

対照群を除く投与各群の腫瘍発生率はいずれも90%以上の高率を示した。ENU投与群では消化管腫瘍（主として十二指腸腫瘍）が約75%の動物にみられ、次いで白血病が約40%の動物に観察された。PNU投与群では消化管腫瘍（主として十二指腸腫瘍）が85%以上に、次いで胸腺腫

瘍が約55%に認められた。これに対して、BNU投与群では上部消化管（特に食道および前胃）の腫瘍が多く発生することが明らかになった。これらの実験結果はDonryuラットおよびBDラットを用いた今までの報告と大きく異なり、明らかな系統差が認められた。DonryuラットにおいてENU, PNUおよびBNUで白血病が高率に発生したのに対して、自然発生として白血病がかなり高率に発生するFischerラットにおいてはPNUでの胸腺腫瘍を除いて、むしろ白血病の発生率が低いことは興味ある知見である。

今回の実験で高率に消化管腫瘍が発生したが、ENUおよびPNUでは主として十二指腸に多発するのに対し、BNUでは扁平上皮で覆われた上部消化管、特に食道および前胃に集中して発生した。このことはアルキル基の違いによる臓器あるいは組織親和性の差によるものと考えられる。すなわち、ENUおよびPNUは十二指腸上皮に、BNUは扁平上皮に親和性を有することが考えられる。

十二指腸腫瘍の発生についてはマウスにおいて、1-エチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジンによる高率に発生するとの報告があるが、ラットでは今回の様に十二指腸に集中して高率に発生した例は報告がない。それゆえ、FischerラットにENUあるいはPNUを飲料水に混じり経口的に投与して短期間にしかも高率に十二指腸腫瘍を発生し得たことは今後の実験モデルとして有意義であると思われる。また、マウスとは異なりラットにおける胸腺腫瘍の発生についての報告もきわめて少なく、FischerラットにPNUで胸腺腫瘍を誘発し得たことはこの方法がラットにおける実験的胸腺腫瘍の研究にきわめて有益な方法であることを提示したものである。

しかしながらアルキル基の違いによる発生部位の変化に関する解析ならびに系統差については今後の研究課題として残された。

審 査 結 果 の 要 旨

アルキル-ニトロソ尿素は強い癌原性があるが、投与方法や動物種の違いなどにより標的臓器が異り種々の異った腫瘍が出現することが実験的に知られている。すなわち、飲料水として雌の Donryu ラットに経口投与すると、1-エチル-1-ニトロソ尿素 (ENU) は赤芽球性白血病を、1-プロピル-1-ニトロソ尿素 (PNU) は骨髄球性白血病を、1-ブチル-1-ニトロソ尿素 (BNU) は骨髄芽球性白血病を発生させるが、BD ラットでは ENU 皮下投与で神経系腫瘍、PNU の経口投与で消化管腫瘍が発生する。さらに、MRC Wistar ラットでは ENU の経口投与で消化管腫瘍、乳腺腫瘍および骨髄球性白血病が発生することが知られている。そこで、1-アルキル-1-ニトロソ尿素の標的臓器に関してはその化学構造の違いに加え、動物の系統差ならびに投与経路が重要な因子であることが考えられた。本論文においては、近年化学物質などの癌原性検索に多用されている Fischer (F₃₄₄/DuCrj) ラットを用い、ENU、PNU、および BNU を経口投与し、その癌原性および標的臓器について検索し、Donryu ラットを用いた実験結果と比較している。

被検化合物は蒸留水に溶解し、被検液濃度は 400 ppm である。11 週齢の Fischer ラット雌雄各々 40 匹を 1 群とし、被検液を飲料水として自由に与えた。その結果、対照群を除く投与各群の腫瘍発生率はいずれも 90% 以上の高率を示し、ENU 投与群では消化管腫瘍（主として十二指腸腫瘍）が約 75% の動物にみられ、次いで白血病が約 40% の動物に観察された。PNU 投与群では消化管腫瘍（主として十二指腸腫瘍）が 85% 以上に、次いで乳腺腫瘍が約 55% に認められた。これに対して、BNU 投与群では上部消化管（特に食道および前胃）の腫瘍が多く発生することが明らかになった。これらの実験結果は Donryu ラットおよび BD ラットを用いたこれまでの報告とは大きく異なり、明らかな系統差が認められた。Donryu ラットにおいて白血病が高率に発生したのに対して、自然発生の多い Fischer ラットにおいて PNU での乳腺腫瘍を除いて、むしろ白血病の発生率が低いことは興味ある知見である。また、今回の実験で消化管腫瘍が多発したが、ENU および PNU では十二指腸に好発するのに対し、BNU では扁平上皮の上部消化管に集中して発生した。このことはアルキル基の違いによる臓器あるいは組織親和性の差によるものと考えられる。

以上の成果は、消化管腫瘍、乳腺腫瘍など今後の実験モデルとしても有意義であると共に、癌原性物質の腫瘍発生部位と系統差の意義に関して、新しい知見を加えたものと考えられる。よって本論文は学位の授与に値するといえる。