

氏名 (本籍)	岡本清尚 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 318 号
学位授与日付	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Chemopreventive Effects of Taurine on Diethylnitrosamine and Phenobarbital-induced Hepatocarcinogenesis in Male F344 Rats
審査委員	(主査) 教授 森 秀 樹 (副査) 教授 高橋 優三 教授 植松 俊彦

論文内容の要旨

今日、癌の化学予防 (cancer chemoprevention) は重要な課題であり、合成および天然化合物により、いくつかの研究がなされつつある。申請者のグループでも、これまでに発癌動物モデルを用いた様々な物質の発癌予防効果について検討し、サイオサイアネート系有機含硫化合物などについて消化器発癌抑制作用を明らかにしてきた。

タウリン (2-amino-ethanesulfonic acid, $C_2H_7NO_3S$) は有機含硫アミノ酸の一種であり魚介類等に多く含まれ、神経伝達物質などとしての役割を果たしている。食生活の違いから日本人においてその尿中含有量は西洋人に比して有意に高いとの報告があり、われわれにとって日常的に縁の深い物質である。現在、その薬理作用として抗酸化作用、心筋代謝改善作用、抗動脈硬化作用、利胆作用、肝庇護作用などが報告されており医薬品として使用されている。さらに、最近腸管発癌モデルにおける化学発癌予防効果が報告されている。

今回、diethylnitrosamine (DEN) による肝発癌動物モデルを用いてタウリンの化学発癌予防効果についての可能性をglutathione S-transferase placental form (GST-P) positive fociとornithine decarboxylase (ODC) 活性をbiomarkerとして検討した。

研究材料と方法

雄F344ラット (5週令) 135匹を8群にわけ (第1群20匹, 2群20匹, 3群21匹, 4群24匹, 5群20匹, 6群8匹, 7群8匹, 8群14匹), 第1-5群にはDEN (100mg/kg体重) を実験開始1週目より週1回3週にわたり腹腔内に注射投与した。他の3群には生理的食塩水を同様に投与した。また第2群は最初の4週間のみ, 第3, 5群は実験開始5週目より実験終了まで, 第6群は実験を通してタウリン2000ppm混餌食を自由経口摂取させた。第1, 4, 7, 8群は実験を通して基礎食 (CE-2, 日本クレア製) を同様に摂取させた。さらに, 第1, 2, 3, 7群は実験開始5週目より実験終了までフェノバルビタール500ppmを自由飲水摂取させた。

実験開始より24週目に, 全例屠殺剖検した。肝腫瘍の個数及び大きさを記録した後, 各葉より切片を切り出し, 一部を凍結保存し, 1組は10%緩衝ホルマリンにて固定, パラフィン包埋後ヘマトキシリン・エオジン染色にて組織学的判定を行った。もう1組は冷アセトン固定しパラフィン包埋後, 抗GST-P抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。抗GST-P抗体による免疫組織化学染色した標本は, 画像解析装置 (IPAP: 住友化学製) を用いてGST-P陽性巣の個数や面積を測定した。また, 凍結保存検体について [^{14}C] ornithineを用いる方法でODC活性を測定した。

研究結果と考察

a) 体重および肝重量: 屠殺時の体重, 肝重量および肝体重比において非タウリン投与群である第1群よりタウリン投与群である第3群はそれぞれその値が減少していた ($P < 0.01$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$)。また第4群よ

りタウリン投与群である第5群はそれぞれその値が減少していた ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.05$)。同様に第8群よりタウリン投与群である第6群はそれぞれその値が減少していた ($P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.05$)。このようにタウリン投与により体重抑制がみられ、軽度の毒性効果が示唆された。これは、投与量が極量に近い量であったためかもしれないが、組織学的には各臓器に毒性の所見はなかった。

b) 腫瘍発現頻度：第1群に比して第2, 3群は肝腺腫の発生頻度が有意に低く ($P<0.02$, $P<0.0001$)、また肝細胞癌の発生頻度を低下させた。

c) 腫瘍発現数：第1群に比して第2, 3群は肝腺腫の発生数が有意に低く ($P<0.001$, $P<0.0001$)、第2群は肝細胞癌の発生数が有意に低く ($P<0.05$)、タウリン投与群において腫瘍発生を低下させた。

d) GST-P陽性巣：DEN+フェノバルビタール投与群において現われたGST-P陽性巣は単位面積あたりの数においても面積においても、第1群に比して第2, 3群はその程度が有意に低かった。それぞれ ($P<0.01$, $P<0.0001$)、($P<0.0001$, $P<0.0001$)。

e) ODC活性：第1群に比し第2, 3群はその活性が有意に低かった ($P<0.05$, $P<0.0001$)。また、第4群に比して第5群はその活性が有意に低かった ($P<0.01$)。

以上、DEN+フェノバルビタール誘発肝発癌動物モデルにおいてタウリンは腫瘍の発現を抑制した。その抑制機序として、ODC活性抑制に伴う、細胞増殖抑制作用の関与が考えられ、また第1相、第2相酵素に対する影響や抗酸化作用などが推定された。普遍的な天然有機含硫アミノ酸であるタウリンは、ヒトの肝癌の予防物質として有効と考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 岡本 清尚はDEN+フェノバルビタールを用いたラットにおける肝発癌モデルにてタウリンの発癌予防作用をあきらかにした。本研究の成果は腫瘍病理学の進歩ならびにヒト癌予防物質の開発に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

Chemopreventive Effects of Taurine on Diethylnitrosamine and Phenobarbital-induced Hepatocarcinogenesis in Male F344 Rats

平成8年1月発行 Jpn. J. Cancer Res. 87 (1) : 30~36