

平成24年2月

安部良 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦
副主査 池 口 正 英
同 村 脇 義 和

主論文

Sequential analysis of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats

(ジエチルニトロサミン誘導肝発癌ラットモデルでの経時的な病態解析)

(著者：安部良、岡野淳一、今本龍、藤瀬幸、村脇義和)

平成24年 Experimental and Therapeutic Medicine 3巻 371頁～378頁

学 位 論 文 要 旨

Sequential analysis of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats (ジエチルニトロサミン誘導肝発癌ラットモデルでの経時的な病態解析)

肝細胞癌 (HCC) に対して各種の治療法が開発されているが、その予後は満足できるものではない。今後の課題の一つは肝発癌高危険群に対する化学的予防薬の開発であり、各種の動物モデルを用いて検討されている。簡便な肝発癌モデルとしてジエチルニトロサミン (DEN) によるモデルが広く用いられているが、詳細な経時的病態解析は十分に行われていない。本研究では、DENを用いてラット肝発癌モデルを作製し、DEN投与後の経時的な生物学的パラメータ、病理組織学的変化を検討した。

方 法

Wistar系雄性ラット (6週齢) に対し、40 mg/kgのDENを週1回腹腔内投与した。DENの投与期間は4週、6週、8週、10週、12週、14週群を設定し、各群に4匹のラットを割り当てた。コントロール群としてPBSを腹腔内投与したラットを各週群に2匹割り当てた。経時的に、肝体重比、総ビリルビン、AST、ALTを測定した。また、肝細胞増殖や病理学的変化を、ヘマトキシリン・エオジン染色とともに、glutathione S-transferase-P (GST-P) と proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の免疫組織化学染色およびWestern blot法により検討した。

結 果

肝体重比はDEN群で週数が進むに従い増加する傾向にあり、腫瘍形成による肝の腫大が示唆された。総ビリルビン値とALT値はコントロール群と比較しDEN群で高値を示す傾向にあった。DEN群では肉眼的に10週後より肝に白色結節が出現し経時的に増加、14週後ではびまん性に結節を認めた。組織学的には4週後より変性肝細胞が出現、6週後より再生肝細胞、オバール細胞、肝線維化を認め、12週後には過形成結節により肝実質の大部分が占められていた。しかしながら観察期間内に明らかなHCCは認めなかった。GST-P陽性細胞は、DEN群で6週後より出現し経時的に増加した。PCNA陽性細胞も6週後より出現し、概ね経時的な増加が見られた。Western blot法による解析でもGST-P、PCNAの経時的変動は同様の結果であった。

考 察

肝発癌抑制効果を持つ薬物としてカフェイン、クルクミン、カプサイシン等多くの化合物が知られているが、その知見の多くはin vitroの実験や、疫学的研究から得られたものである。本研究において、DENを用いたラット肝発癌モデルを作製し、DEN投与後の生物学的パラメータ、病理組織学的変化を経時的に示すことができたことにより、これらの薬物の効果をin vivoにおいても経時的に検討でき、肝発癌に至る様々な段階での抗腫瘍効果を評価できることが今後期待される。

結 論

DENによるラット肝発癌モデルでの経時的な病態解析を行い、生物学的パラメータ、病理組織学的所見の経時的変動を明らかにした。