




学位論文審査の結果の要旨

平成26年1月22日

審査委員	主査	上野 正樹		
	副主査	坂東 修之		
	副主査	西山 成		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学
	学籍番号	10D744	氏名	二宮 美美子
論文題目	Gender-dependent effects of gonadectomy on lung carcinogenesis by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in female and male A/J mice			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

〔要旨〕

〔はじめに〕

マウスの中でもA/Jマウスは肺発がんに対して高感受性であることが知られている。さらに、雄性マウスより雌性マウスの方が肺腫瘍の感受性が極めて高い。しかしながら、そのメカニズムは解明されていない。

本研究の目的は肺腫瘍発生における性差のメカニズムを明らかにすることにより、肺腫瘍の抑制に貢献することにある。そこで今回、A/Jマウスの肺発がんに対する性腺切除の影響を検討し、性ホルモンと肺がんに関する研究を行った。

今回、化学発がん剤として用いた、タバコ特有N-ニトロソアミンである4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)は、タバコ関連肺がんに重要な役割を担うと考えられている。また、NNKはげっ歯類に対しても強い肺発がん性を有し、ヒトの腺系肺腫瘍に形態学的に類似した bronchiolo-alveolar hyperplasia (hyperplasia)、 adenoma及びadenocarcinomaを誘発する。

〔方法〕

雌雄A/Jマウスを用い、18週試験と56週試験の二試験を行った。各試験とも、雌雄マウスを性腺切除群と対照群にそれぞれ分け、全てのマウスにNNKを腹腔内投与した。NNKは2 mg/mouseの用量で、18週試験では性腺切除(雌では卵巣摘出、雄では精巣摘出)後二週及び三週に計2回、56週試験では性腺切除後二週に1回、投与を行った。性腺切除後18週または56週後にマウスを麻酔下にて屠殺し、肺を採取した。さらに18週試験では血液サンプルを採取し、エストラジオール及びテストステロンの血中濃度を測定した。

採取した肺は10%中性緩衝ホルマリンを注入・固定した後、実体顕微鏡下で肺の結節性病変数を計測した。認められた肺結節のパラフィン包埋・HE染色スライドを作製し、病理組織学的検査を実施した。

実体顕微鏡観察及び病理組織学的検査で認められた肺増殖性病変の個体ごとの発生数を群間で統計解析し比較検討した。

【結果】

18週試験で、性腺切除により、雌ではエストラジオールの血中濃度の低下、雄ではテストステロンの血中濃度の低下をそれぞれ確認した。

18週試験、56週試験ともに、全群の全てのマウスで肉眼的に肺の白色結節が観察され、それぞれの対照群において、その発生数が雄より雌で有意に多いことが確認された。病理組織学的検査の結果、18週試験でhyperplasia及びadenomaが認められ、雌で卵巣切除によりadenomaの発生数が有意に減少した。また、56週試験では、hyperplasia、adenomaに加えてadenocarcinomaが認められ、雄で精巣切除によりhyperplasia、adenoma及び腫瘍総数(adenoma + adenocarcinoma)の発生数が有意に増加した。

【結論】

本研究で、雌性A/Jマウスは雄と比較して、NNK誘発肺発がんに対する感受性が高いことが再確認された。さらに、雄性マウスの精巣切除により肺の腫瘍総数が増加し、逆に雌性マウスの卵巣切除により肺のadenomaの数が減少した。このことから、肺発がん過程ではテストステロンが抑制的に作用し、エストラジオールは促進的に作用する可能性が示された。

以上より、A/JマウスにおけるNNK誘発肺発がんに対する性差の発現には、性ホルモンが重要な役割を果たすことが示唆され、性ホルモンの血中レベルでの変動が、肺発がんの過程で重要な要素になり得ることが明らかとなった。

平成26年1月22日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示すさまざまな質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. A/Jマウスの特徴について、自然発生性の肺がんも発生するのか。
2. 投与量や投与回数の設定理由。
3. 発がん過程について、hyperplasiaからadenoma、adenocarcinomaへと進展していると考えられるか。また、それを示すような組織像はみられたか。
4. 性ホルモンは発がん・悪性化・増殖のどのポイントに影響していると考えられるか。
5. テストステロンの肺がんへの影響について、機序をどう推察しているか。
6. 性ホルモン以外に性差に影響を与える因子として何が考えられるか。

本論文は肺腫瘍発生における性差に関する研究であり、雌雄性腺を切除した動物モデルの肺発がんを評価することで、性差の発現にエストロゲン及びテストステロンが関与することを示した。肺発がん過程に影響する因子を明らかにした点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士(医学)論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	Oncology Reports		第 30 巻, 第 6 号
(公表予定) 掲載年月	平成 25 年 10 月	出版社(等)名	Spandidos Publications Ltd.

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。