



Effect of Voluntary Exercise on 3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene-Induced Hepatomas in Male Jcl:Wistar Rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 生山, 匡 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1470

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 193号	学位授与年月日	平成 7年 1月 7日
氏 名	生 山 匡		
論文題目	Effect of Voluntary Exercise on 3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene-Induced Hepatomas in Male Jcl:Wistar Rats (3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene による Jcl:Wistar 系雄ラットの肝がん発生に及ぼす自発運動の影響)		

博士(医学) 生 山 匡

論文題目

Effect of Voluntary Exercise on 3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene-Induced Hepatomas in Male Jcl:Wistar Rats

(3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene による Jcl:Wistar 系雄ラットの肝がん発生に及ぼす自発運動の影響)

論文の内容の要旨

近年、男の大腸がんと女の生殖器系のがんを予防する効果が運動にあることを示唆する報告が多い。著者らは、運動と肝がん発生の関係について研究し、マウスの自然発生肝がんとベンジジンによる肝がんの発生が、回転輪による自発運動によって抑制されることを報告してきた。

動物に運動をさせるには方法に注意する必要がある、自発運動は腫瘍の発生を抑制するが、強制運動は逆に腫瘍の発生を促進するとの報告もある。従って、運動の影響を検討するには自発運動が望ましいが、自発運動には運動量の個体差が大きいことと加齢にともない運動量が激減するという問題がある。また、腫瘍の発生は飼料摂取量や体重と関係があるので、腫瘍発生の実験ではそれをコントロールする必要がある。そこで、それらの実験条件を整えるために、一定の自発回転輪運動を達成すれば、一定量の飼料が投与されるラット飼育装置を開発した。

本研究は、その飼育装置を用いて、3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB) によるラット肝がんの発生に及ぼす運動の影響を調べる目的で行った。

10週齢のJcl:Wistar系雄ラットを無作為に運動群と非運動群に分け、26週齢までは、両群の体格・体重を同一にするために、運動量と飼料投与量を調節して飼育した(26週齢の時点で、運動群は3,000回転/日、119g/週、非運動群は91g/週で運動群より約30%少ない)。その後の運動量と飼料投与量は26週齢時の条件を維持した。27週齢から実験終了62週齢まで3'-Me-DABを投与した。投与は3'-Me-DABを0.06%混入した飼料で行った。この飼料と3'-Me-DABが入っていない飼料を混ぜて与えることによって、両群の3'-Me-DAB投与量を同一にした(体重kg当たり0.0177g/日)。62週齢でエーテル麻酔下で開腹、採血、屠殺、剖検した。肝がんの判定は、ヘマトキシレン・エオジン染色顕微鏡標本によって行った。

- 1) 肝がんの発生率は運動群の方が非運動群より有意に低かった(運動群: 0/19で0%、非運動群: 11/17で65%)。従来の報告では、飼料摂取量の制限によって肝がんの発生は抑制されたが、本実験では、運動群は、逆に、摂取量が30%多いにもかかわらず肝がんの発生率は低かったことになる。
- 2) 肝がんの発生を認めなかったラットで両群の肝重量を比較すれば、運動群の方が非運動群より有意に重かった。このことは、運動群の飼料摂取量の多かったことおよび(または)運動そのものが、肝への負荷を大きくしたことによると考えられる。
- 3) 体脂肪量の指標となる副睾丸脂肪重量は、非運動群の方が運動群より有意に重かった。3'-Me-DABは脂溶性で体脂肪に溶解するので、副睾丸脂肪重量の重かった非運動群の体脂肪により多くの3'-Me-DABが溶解したと考えられ、その結果、3'-Me-DABが肝にあたえる負荷は、非運動群の方が小さい傾向にあったと考えられる。
- 4) ヒトの肝がんでも高値をしめす血清γ-GTPは、肝がんの発生を認めたラットの方が認めなかつ

た非運動群および運動群より有意に高かった。

- 5) 以上、3'-Me-DAB によるラット肝がんは、自発運動によって、飼料を多く摂取していたにもかかわらず、その発生が抑制された。

論文審査の結果の要旨

運動と腫瘍発生との関連性は現在まで実験的、疫学的研究を含めて、多数の論文があるが、大半は運動が腫瘍の発生を抑制するという結果をえている。しかし、逆に運動は腫瘍の発生を促進するという報告も散見され、この問題は結着をみていない。腫瘍の発生に影響する要因は多くあるので、この問題を明確にするには、運動以外の要因を同一にした条件下で動物を飼育する必要がある。

このような状況で申請者らは次のような実験を行った。

Wistar 系雄ラットを運動群と非運動群の2群にわけ、非運動群は通常のケージで飼育し、運動群は申請者らが考案した次のような回転装置を附置したケージ内で飼育した。回転装置は定められた時間にストッパーが解除されうようにつくられ、定められた回転数にいたると回転が停止し、その代り定められた量の飼料がケージ内の餌箱に入りラットが自由に摂取できるように作製されている。ラットの自発運動による回転は一日3,000回転とし、これはすべてのラットで長期間可能であった。体重は飼料を調節することにより運動群 398 ± 14.3 g、非運動群 398 ± 18.9 g と同一にして、27週齢から3'-Methyl-4-Dimethylaminoazobenzene (以下 DAB と略) 0.0177g/日/kg投与した。

その結果、非運動群17匹中11匹 (64.7%) に肝細胞癌 (ヘパトーマ) の発生を認めた。これに対して、運動群19匹中は肝細胞癌の発生は認められなかった。この差は $p < 0.001$ において有意であった。

肝重量では、運動群の肝は非運動群の非担癌肝より有意 ($p < 0.001$) に重かった。これは運動群の肝機能が亢進していることを示唆するものと考えられた。

体重、体長は運動群と非運動群の差はなかった。副睾丸脂肪重量は運動群が非運動群より有意 ($p < 0.001$) に軽かった。

血清 γ -GTP 値は、非運動群担癌ラットのみが有意に他の群 (非運動群非担癌および運動群) より高値であった。これは癌組織が γ -GTP を生産しているものと解釈された。血清 ALP 値は運動群が非運動群より有意 ($p < 0.001$) に高値であった。これは運動群の運動量と飼料摂取量が多かったことに起因するものと考えられた。

以上の発表に対して次のような質疑乃至討論がなされた。

1. この実験系において、自発運動でなく、強制運動を施行するならば腫瘍発生率はいかなるものが予想されるか
2. 本実験において、運動群が正常で、非運動群が活動を拘束された状態という解釈がより自然でないか
3. 運動による腫瘍発生抑制の機序は何か
4. 運動群の肝には前癌病変などの変化はみられなかったのか
5. 体重kgあたり DAB 0.0177g/日/kg という用量は如何にして設定されたのか
6. 副睾丸脂肪重量にみられた運動群と非運動群の差と両群の発癌率の差に関連性はないか
7. 血清 γ -GTP は肝癌組織から産生されるのではなく、非癌肝組織の傷害によるものではないか
8. 運動群の血清 ALP 値が高値であった理由は、骨の代謝と関係があるのではないか
9. 特殊繁殖用飼料を用いた理由はなにか

10. 本実験が人間にとって示唆するものはなにか

以上の質問に対する申請者の解答はおおむね適切であり、研究内容も博士（医学）の学位論文としての水準に達しているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 喜 納 勇

副査 教授 竹 内 宏 一 副査 教授 吉 見 輝 也

副査 助教授 西 村 正 彦 副査 講師 永 田 勝太郎