

学位授与番号	医博甲第1142号		
学位授与年月日	平成6年7月31日		
氏名	北川 裕久		
学位論文題目	Comparative Effects of Piroxicam and Esculetin on Incidence, Proliferation, and Cell Kinetics of Mammary Carcinomas Induced by 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene in Rats on High-and Low-Fat Diets.		
論文審査委員	主査	教授	宮崎 逸夫
	副査	教授	渡邊 洋宇
		教授	磨伊 正義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

本邦に比較して欧米の乳癌発生頻度は高く、また予後も悪いことが知られている。その原因のひとつとして脂肪摂取量の違いが考えられており、実験的にも、高脂肪食、特に ω -6系多価不飽和脂肪酸を多く含む食事は乳癌の発癌、増殖に促進的に作用することが確認されている。この促進作用としてプロスタグランディン(Prostaglandin)が深く関与すると考えられ、プロスタグランジン合成阻害剤であるインドメタシン(indomethacin)によって発癌、増殖は抑制されると報告されてきた。しかし当教室の谷屋らの実験ではインドメタシンは発癌を抑制するが、増殖にはむしろ促進作用を示すなど、腫瘍増殖とプロスタグランジンには一定の見解が得られていなかった。すなわち、インドメタシンはシクロオキシゲナーゼ抑制作用を持つが濃度によっては5-リポキシゲナーゼをも抑制あるいは促進する作用を持っているため、プロスタグランジンあるいはロイコトリエン(leukotriene)のいずれが発癌、増殖にいかに関わっているの明らかではなかった。そこで7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 誘発ラット乳癌の発生、増殖、細胞動態に及ぼす高脂肪食、プロスタグランジン合成阻害剤であるピロキシカム(piroxicam)及びロイコトリエン合成阻害剤であるエスクレチン(esculetin)の影響について検討した。その結果、以下の結論を得た。

- 1) 高脂肪食群では低脂肪食群に比較し、有意に腫瘍の発生及び増殖が促進された。
- 2) 高脂肪食にエスクレチンを添加した群は、高脂肪食群と比較すると、有意に腫瘍の発生率と発生個数の低下、初発腫瘍の平均重量の低下、潜在的倍加時間の延長、Bromodeoxy-uridine標識率の低下を認めた。
- 3) 高脂肪食にピロキシカムを添加した群では、高脂肪食群と比較し、腫瘍の発生及び増殖の抑制作用はみられなかった。

以上より、DMBA誘発ラット乳癌において、エスクレチンは高脂肪食による発癌、増殖促進作用を抑制したが、ピロキシカムは抑制しえなかった。

本研究は、乳癌における高脂肪食の発癌及び増殖促進作用にプロスタグランジン系経路よりもロイコトリエン系経路の方がより関与していることを示唆しており、アラキドン酸カスケードの乳癌の発生と増殖における役割を解明する価値ある労作と評価された。