



# Transplacental and postnatal ethylnitrosourea-induced leukemia and neurogenic tumors in donryu rats

武田, 善樹

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1981-09-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0729

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000729>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍) 武 田 善 樹 (長野県)

学位の種類 医学博士

学位記番号 医博ろ第638号

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位授与の日付 昭和56年9月9日

学位論文題目 **TRANSPLACENTAL AND POSTNATAL  
ETHYLNITROSOUREA-INDUCED LEUKEMIA  
AND NEUROGENIC TUMORS IN DONRYU  
RATS**

経胎盤および生後エチルニトロソウレア誘発ドンリュ  
ウラット白血病および神経系腫瘍

審査委員 主査 教授 浦野 順文

教授 杉山 武敏 教授 松尾 保

## 論文内容の要旨

### 緒 言

Ethyl nitrosourea (ENU) を経口的にラットに投与すると骨髄性の白血病が生じ、その型は骨髄芽球、前骨髄球、単球、赤芽球白血病など多岐にわたる。一方、人の小児期腫瘍のうち、乳幼児期に発生頻度の高い腎芽腫、神経芽腫、網膜芽腫、common acute lymphatic leukemiaなどは、その発癌は既に子宮内に始るとされる。そこで、ENUを経胎盤的に投与して、白血病の誘発を試みた。経胎盤投与のみではその発生はなかった。しかし、生後ENUを再投与すると、早期に白血病が発生し、しかも神経系腫瘍も発生した。これは経胎盤性の発がん剤の影響を示し、小児及び若年成人がん発生の一つのモデルと考えられる。

### 研究方法

妊娠呑龍ラットの後半期に ethyl nitrosourea (ENU) を経口的に毎日6mg ずつ与えた。その仔ラットを無処置のまま生後7週より30週まで観察した群を第1群とした。第1群と同様にENUを与えた妊娠呑龍ラットの仔ラットに生後5週目よりENUを毎日経口的に6mg ずつ与え、衰弱あるいは麻痺の出現した時に屠殺した群を第2群とした。更に生後7週目からENUを経口的に6mg ずつ与え、経時的に屠殺した群を第3群とした。

### 結 果

第1群の仔ラット25匹では白血病や神経系腫瘍の発生は認められなかったが、骨髄の染色体分析で、軽度ないし中等度の異数体、大型のNo. 2染色体のトリソミー、その他のマーカー染色体などを認めた。

第2群仔ラットは白血病及び神経系腫瘍を認めた。神経系腫瘍は19匹中14匹に認められた。神経系腫瘍は頭蓋底、脳・脊髄、縦隔、後腹膜に認められ、組織学的には、悪性神経鞘腫及び脳・脊髄の膠腫であった。白血病は7例に認められ、白血病型は骨髄芽球白血病（4例）、顆粒球単球白血病（1例）、赤血病（1例）、赤白血病（1例）が認められた。白血病症例7例中4例は神経系腫瘍を合併していた。また神経系腫瘍も6例では多発して認められた。これら腫瘍は生後15週から21週、E N U再投与後、11週から17週の間発生した。19匹中2匹は衰弱で死亡し、腫瘍は認められなかった。染色体分析では第1群にみられたと同様の変化を認めた。孔脳症を1例認めた他大きい奇形はなかった。

生後にのみE N Uを投与した第3群では、E N U投与後15週後より白血病が発生した。15週より24週までの間に屠殺した23匹中16匹に白血病の発生があり白血病型は骨髄芽球白血病（8例）、顆粒球単球白血病（1例）、赤血病（4例）、赤白血病（3例）であった。神経系腫瘍の発生はなかった。

### 考 案

第1群の仔ラットでは白血病の発生はなかったが、仔ラットの骨髄に染色体変化の出現したことは、経胎盤性に発がん剤の影響が及んでいることを示す所見と考えられる。

第3群の生後にのみE N Uを投与した群では白血病の発生のみを認めたが神経系腫瘍の発生はなかった。

これに比し、第2群では第3群に較べると、E N U再投与より、白血病発生までの潜伏期が約4週間短縮されていたが、白血病型は第2群と同様のものであった。それに加えて第2群では、第3群には見られなかった神経系腫瘍が発生した。

以上の事実は、腫瘍発生 of 2段階説を支持する所見と考えられる。すなわち経胎盤性にE N Uは仔ラットに異常細胞を生じさせるが、それだけではがん細胞とならず、生後E N U再投与によって完全にがん化する。この最初の段階の変化が、生後にのみE N Uを投与した第3群に比し、第2群の白血病発生 of 潜伏期 of 短縮となって現われたと解される。一方E N Uの標的細胞が、胎生期にあつては神経系及び造血組織であり、生後は造血組織のみであることが示されていると考える。

以上の点では、本実験は小児がんのモデルとなり得ると推察されるが、発生した腫瘍は小児期に特有な臓器芽腫ではなく、白血病型も小児期に発生頻度の高い急性リンパ性白血病ではなく、腫瘍型は小児がんのモデルとはいえない点が、今後の問題と考えられる。

### 結 語

経胎盤E N U投与は仔ラットの骨髄細胞に染色体異常を生じるが、それだけでは発がんに到らない。経胎盤的にE N Uを投与された仔ラットに、生後E N Uを再投与すると白血病または神経系腫瘍、あるいはその両者が生じる。

生後にのみE N Uを投与したラットでは白血病のみが生じ、神経系腫瘍はみられなかった。

白血病発生 of 潜伏期に關し、E N U生後投与群に比し、E N U経胎盤及び生後投与群では、E N U再投与後より白血病発生までの期間が前者より約4週間短縮していた。

## 論文審査の結果の要旨

### 緒 言

Ethylnitrosourea (ENU) を経口的にラットに投与すると骨髄性の白血病が生じる。一方、人の小児期腫瘍のうち、乳幼児期に発生頻度の高い腎芽腫、神経芽腫、網膜芽腫、common acute lymphatic leukemia などは、その発がんは既に子宮内で始まるとされる。そこで ENU を経胎盤的に投与して白血病の誘発を試みた。ENU の経胎盤投与では、神経系腫瘍の発生が知られている。

### 研究方法

妊娠呑龍ラットの後半期に ENU を経口的に毎日 6 mg ずつ与えた。その仔ラットを無処置のまま生後 7 週より 30 週まで観察した群を第 1 群とした。

第 1 群と同様に ENU を与えた妊娠呑龍ラットの仔ラットに生後 5 週目より ENU を毎日経口的に 6 mg ずつ与え、衰弱あるいは麻痺の出現した時に屠殺した群を第 2 群とした。

更に生後にのみ、ENU を投与した群を第 3 群とした。

### 結 果

第 1 群の仔ラットは、25 匹で、白血病及び神経系腫瘍の発生は認められなかったが、骨髄細胞の染色体分析で、軽度ないし中等度の異数体、大型の No. 2 染色体トリソミー、その他のマーカー染色体などを認めた。

第 2 群仔ラットでは白血病及び神経系腫瘍が認められた。神経系腫瘍は、19 匹中 14 匹に出現し、悪性神経鞘腫及び膠腫で、前者は、脳底部、脊髄神経、縦隔、後腹膜に、後者は脳・脊髄に発生した。6 例では多発して認められた。

白血病は 7 例で、骨髄芽球白血病 4 例、顆粒球単球白血病 1 例、赤血病 1 例、赤白血病 1 例であった。白血病 7 例中 4 例は、神経系腫瘍と合併していた。

第 2 群では、いずれも生後 15～21 週の間には腫瘍が発生し、ENU 再投与後 11 週～17 週の間には腫瘍は発生した。19 匹中 2 匹のみは衰弱で死亡し、腫瘍の発生はなかった。

染色体分析では、第 1 群にみられたのと同様の変化を認めた。孔脳症を 1 例に認めた他、大きな奇形はなかった。

第 3 群の生後にのみ ENU を投与した群では、ENU 投与後 15 週目より白血病のみの発生があり、15 週～24 週の間には屠殺した 23 匹中 16 匹にこれを認めた。白血病型は、骨髄芽球は、骨髄芽球白血病 8 例、顆粒球単球白血病 1 例、赤血病 4 例、赤白血病 3 例であった。

### 考 案

第 1 群の仔ラットでは腫瘍の発生はなかったが、仔ラット骨髄の染色体異常は経胎盤性の発がん剤の影響を示すと考える。

第 3 群では、白血病の発生は認めたが、神経系腫瘍の発生がなかったことは、生後の ENU の標的臓器は骨髄と考えられる。

第 2 群では、ENU 再投与より白血病発生までの期間が第 3 群の生後にのみの投与群に比し、4 週

間短縮していた。しかも、第3群にみられなかった神経系腫瘍が発生した。

これは、ENUは仔ラットに経胎盤性に異常細胞を生じさせるが、それだけでは腫瘍発生には到らず、生後ENUの投与によって完全に癌化させる。一方生後は、発がんの標的細胞が骨髄細胞であるのに対し、胎生期には神経系及び骨髄細胞であることを示している。

本研究は、小児がんについて、その発生の過程を実験的に研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった小児白血病の経胎盤発がんについて重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。