

氏 名(本 籍)	河 合 弘 二 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 1,095 号
学位授与年月日	平 成 7 年 4 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	ラット異所性膀胱モデルを用いた炎症と膀胱発癌の関係に関する研究
主 査	筑波大学教授 医学博士 藤 井 敬 二
副 査	筑波大学教授 医学博士 大 塚 藤 男
副 査	筑波大学教授 医学博士 小 山 哲 夫
副 査	筑波大学教授 医学博士 中 内 啓 光
副 査	筑波大学教授 医学博士 三 輪 正 直

論 文 の 要 旨

〈目的〉膀胱癌は慢性感染症との関連が最も古くより注目されてきた癌種であり臨床的にはビルハルツ住血吸虫症患者及び脊髄損傷患者での膀胱癌の高頻度の発生が注目されてきた。その発癌機序として細菌の酵素によるニトロサミン化合物の産生，尿路上皮の細胞増殖の亢進，炎症細胞由来の活性酸素などが注目されている。ラット異所性移植膀胱（Heterotopically transplanted bladder, HTB）システムはラットの腎筋内にコネクターを装着した同系ラットの膀胱を移植し，背部皮下のコネクターより移植膀胱内へ試薬の注入を可能とするものである。HTB システムでは移植膀胱内に持続した炎症の誘導が可能であり，これを用いて尿路感染による膀胱発癌の機序について検討した。

〈方法〉起炎物質として大腸菌より抽出したリポ多糖類（Lipopolysaccharide, LPS）及び大腸菌を加熱殺菌したもの（Killed Escherichia coli, KEC）を用い，長期発癌実験を行った。発癌剤としては N-methyl-N-nitrosourea（MNU）を使用した。実験 1 では 0.25mg の MNU を HTB 内に 1 回注入した 1 週間後より，各 100, 1.0, 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度の LPS を希釈し週 2 回継続して HTB 内に注入し 30 週後に屠殺した。炎症反応の指標として HTB 内の浸出液中の多核白血球数及び過酸化水素濃度を測定した。実験 2 では同様に MNU 前投与を行った後，KEC を用いて起炎物質の投与開始時期及び持続期間の MNU 発癌に及ぼす影響を検討した。KEC は一回につき 0.5 ml の懸濁液（ 5×10^8 ケ／0.5 ml）を週 1 回の間隔で注入した。各群においてラットは MNU 注入 31 週間後に屠殺した。

〈結果及び考察〉〔実験 1〕膀胱腫瘍は MNU 投与群にのみ発生した。腫瘍発生は LPS の濃度に依存し総腫瘍数は LPS 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 群及び 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 群で増加した。HTB 腔内への多核白血球の遊走は LPS の濃度に応じて認められ，LPS 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 群では多核白血球の遊走が多かった個体に膀胱腫瘍が発生する傾向を認めた。HTB 内の過酸化水素濃度は LPS 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 群では他の 3 群の MNU 投与群に比べ有意に高かった。本実験から LPS が MNU による膀胱上皮の発癌性を増強することが示された。その機序として発癌剤に暴露された上皮に対する炎症性刺激，多核白血球を介した活性酸素，癌細胞に対する炎症性刺激などの関与が示唆された。〔実験 2〕KEC 注入に

よる膀胱腫瘍発生率は KEC の注入を MNU 投与の 1 週間後より開始し 30 週間継続した群で最も高かった。この KEC の注入開始を 4 週間遅らせると腫瘍数は有意に減少した。しかしながら、KEC 注入を 18 週間遅らせても腫瘍数はそれ以上減少せず、腫瘍数は 4 週間遅らせた群との間で有意差はなかった。KEC 注入はそれが短期間（4 週間）であっても MNU 注入の 1 週間後より開始した場合、MNU のみの場合に比べ有意に腫瘍数を増加させた。統計的には有意ではなかったが 4 週間の KEC 注入の開始を 4 週間遅らせた場合、腫瘍数が減少する傾向を認めた。KEC 長期注入群と短期注入群と間で腫瘍の大きさの分布には有意差はなかった。以上 KEC による炎症刺激は発癌剤投与後の早期の時点でより効果的に腫瘍発生率を増加させた。しかしながら腫瘍発生率増加作用は炎症の開始を 18 週間遅らせても観察され発癌剤投与後、炎症刺激によって癌化されうる細胞群が長期間存続することが示された。また炎症の持続期間が腫瘍の大きさに影響しないことより炎症刺激は癌化後の腫瘍の増殖には影響しないことが示唆された。実験 1 では LPS の MNU ラット膀胱腫瘍発生率の増加が生体の炎症反応を介していること、実験 2 では炎症刺激が癌化の複数の段階で関与し、特に 1 回の発癌物質への曝露でその後の炎症刺激により癌化されうる細胞が長期間存続し続けることを示した。結論として生体の感染防御反応としての炎症反応が発癌物質に曝露された膀胱上皮の発癌性を複数の段階で増強する可能性が示された。

審 査 の 要 旨

本研究は、炎症刺激が膀胱発癌にどのような影響を及ぼしているかについて、実験的に解析した論文である。ラットに同系移植された膀胱に、N-methyl-N-nitrosourea (MNU) で発癌させ、その後、滅菌大腸菌々体及びその抽出リポ多糖類を注入し、移植膀胱に多核白血球による炎症を惹起させ、移植膀胱の腫瘍発生、平均発生個数、多核白血球の過酸化水素発生などについて検討を加えた。その結果、MNU による腫瘍発生の増強に多核白血球を介した活性酸素、腫瘍細胞に対する炎症刺激の関与を指摘した。更に、炎症刺激が関与する期間は、MNU 投与後、炎症負荷を早期から開始し持続期間が長い程、腫瘍発生率が高く平均発生個数も多い結果を得た。

以上、移植膀胱という単純化された実験モデル系を使い、膀胱腫瘍発生に滅菌大腸菌々体及びその抽出リポ多糖類により炎症を惹起させ、多核白血球による炎症が膀胱発癌に寧ろ発癌の増強という結論を得た事は、今後、ヒト膀胱炎の発生時期と膀胱癌の相関関係を知る上で、重要な示唆をあたえる論文である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。