

## II-5 ラットの肝前がん細胞(良性腫瘍)発生の分子細胞機構

○佐藤公彦  
(秋田看護福祉大学)

【目的】著者らの開発した前がんマーカー酵素 glutathione S-transferase P-form (GST-P)<sup>1</sup>を用いて foci, nodule(良性腫瘍)の前駆細胞と見なされる GST-P<sup>+</sup> single hepatocyte, minifoci<sup>2</sup>の誘発機構を明らかにする。

【方法】ラットに発がんプロモーター (BITC, benzyliothiocyanate, 0.5% wt)、およびイニシエーター(AAF, 0.04%)を含む基礎食をそれぞれ8週間 ad lib 投与した。切除肝は冷アセトンで固定しビブラトーム(Vibratome Products, NY, USA)を用いて厚さ 25  $\mu$ m に薄切後、GST-P 抗体を用いて免疫組織染色した。<sup>3,4</sup>

【結果と考察】実験 1. BITC 投与実験: BITC 投与 5 日後のラット肝の毛細胆管、毛細胆管ネットワークおよび胆管が GST-P 抗体で強染された。毛細胆管の平均内径 (6.7  $\pm$  0.5  $\mu$ m) は非投与肝 (0.5  $\sim$  2  $\mu$ m) に比較して大幅に肥大していた。GST-P<sup>+</sup> は細胞質酵素であるにも関わらず、肝細胞質は染色されず毛細胆管および胆管が染色された。これにより高濃度の発がん剤を動物に投与すると GST-P は全ての肝細胞で急速に合成されるが未知の機構によって肝細胞から胆汁に急速に胆汁排泄される事実が明らかとなった。実験 2. AAF 投与実験: ラットに AAF (0.04%) 食を 8 週間投与し前がん細胞誘発の経時的な変化を免疫組織化学的に検討した。その結果、全ての肝細胞、GST-P<sup>+</sup> single hepatocyte, minifoci, foci, nodule に共通して GST-P の胆汁排泄が観察された。したがって発癌剤によって GST-P の胆汁排泄の阻害で前がん細胞を誘発する新しい分子細胞機構が明らかとなった。<sup>4</sup> 発がんは遺伝子変異によるとするボベリの仮説は定説であるが変異を検出できず証明不能である。不可能を可能とし定説を覆す結果が得られた。

## 【文献】

- 1) Satoh K. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 82, 3964-3968, 1985.
- 2) Moore MA. et al. Carcinogenesis 8, 483-486, 1987.
- 3) Satoh K. Life Sci. 200, 42-48, 2018.
- 4) Satoh K. et al. Anal Biochem. 672, 115168, 2023.