

研究サブ・グループ6 ダイオキシン類の発癌性への影響

和久井 信 (獣医学部)

目 的

昨年までの検討から比較的低用量 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) 胎生期暴露次世代において 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) 誘発乳腺発癌が亢進するのに対して、高用量 PCB126 胎生期暴露次世代では DMBA 誘発乳腺発癌が抑制されることが明らかとなった。DMBA 誘発乳腺発癌では DMBA 投与時のラット乳腺の発達が発癌性に影響を与える一要因とされている (Nagasawa et al., 1974; Russo and Russo, 1978, 1987)。そこで、本研究では胎生期 PCB 暴露量と次世代の乳腺の発育との関係について検討した。

材料・方法

妊娠雌 SD ラットに対し妊娠 13-19 日まで、0 g, 25 pg, 2.5 ng, 250 ng, 7.5 µg PCB126/kg を連日経口投与した。その後、通常 DMBA 投与する生後 50 日齢でのラット乳腺の発達を形態学的に検討した。

結 果

250 ng 投与群では他の群と比較して有意な terminal end buds (TEB) の増数、さらに alveolar buds and lobules (ABL) の減数が認められた。これに対し、7.5 µg 投与群では他の群と比較して有意な TEB, ABL の減数が認められた。

考 察

乳腺組織では TEB が最も DMBA への感受性が高いとされているのに対し、ABL は DMBA への感受性が低いことが知られている (Welsh, 1985; Russo and Russo, 1987; Lamaritiniere et al., 1995; Brown et al., 1998; Snyderwine et al., 1998)。このことから、本検討に於いて比較的低用量 PCB126 投与群で特に TEB の増数が認められたことが、同群での DMBA 誘発乳腺発癌の亢進と関係することが示唆された。

文 献

- Brown, N. M., Manzillo, P. A., Zhang, J. X., Wang, J., Lamaritiniere, C. A., 1998. Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis* 19, 1623-1629.
- Lamaritiniere, C. A., Moore, J., Holland, M. B., Barnes, S., 1995. Neonatal genistein chemoprevents mammary carcinogenesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208, 120-123.
- Nagasawa, H., Yanai, R., Shonoda, M., Nakamura, T., Tanabe, Y., 1974. Effects of neonatally administered estrogen and prolactin on normal and neoplastic mammary growth and serum estradiol-17 level in rats. *Cancer Res.* 34, 2643-2646.
- Russo, J., Russo, I. H., 1978. Development stage of the rat mammary gland as determinant of its susceptibility to 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene. *J. Natl. Cancer Inst.* 61, 1439-1449.
- Russo, J., Russo, I. H., 1987. Biology of disease: biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. *Lab. Invest.* 57, 112-137.
- Snyderwine, E. G., Davis, C. D., Schut, A. A. J., Roberts-Thomson, S. J., 1998. Proliferation, development and DNA adduct levels in the mammary gland of rats given 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4, 5-b]pyridine and a high fat diet. *Carcinogenesis* 19, 1209-1215.
- Welsh, C. W., 1985. Host factors affecting the growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas: a review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res.* 45, 3415-3443.

要 約

比較的低用量 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) 胎生期暴露で7, 12-dimethylbenz (*a*) anthracene (DMBA) 誘発乳腺発癌が亢進するのに対し、高用量 PCB126 胎生期暴露では発癌が抑制させることを報告した。本検討では DMBA 投与時 (生後 50 日齢) のラット乳腺の発達について検討した。250 ng 投与群では他の群と比較して有意な terminal end buds (TEB) の増数, さらに alveolar buds and lobules (ABL) の減数が認められた。これに対し, 7.5 ug 投与群では他の群と比較して有意な TEB, ABL の減数が認められた。比較的低用量 PCB126 投与群で特に TEB の増数が認められたことが, 同群での DMBA 誘発乳腺発癌の亢進と関係することが示唆された。

Research Group 6

“Effects of Exposure to Dioxins, as Endocrine Disruptors, on Carcinogenesis.”

Shin Wakui (School of Veterinary Medicine)

Abstract: Recently we reported finding that prenatal exposure to relatively low dose 3,3',4,4',5- pentachlorobiphenyl (PCB126) acts as an enhancing agent toward 7, 12-dimethylbenz (*a*) anthracene (DMBA) -induced rat mammary carcinomas, while high dose acts as an inhibiting agent for them. One of the most important factors determining sensitivity of the mammary gland to neoplastic stimuli is its stage of differentiation at the time of exposure to the carcinogenic agent. Hence, to verify a biphasic dose-response relationship (enhancement of carcinogenesis at low, and inhibition at high dose), we investigated the effects of prenatal exposure to PCB126 on mammary gland differentiation. Female SD rats were injected (i. g.) with 25 pg, 2.5 ng, 250 ng, 7.5 μ g of PCB126/kg, or the vehicle, on days 13 to 19 post-conception. 50-day-old female offspring of the 250ng-group showed apparent inhibition of the normal differentiation of terminal end buds (TEB) to alveolar buds and lobules (ABL), while those of the 7.5 μ g-group showed mammary glands hypoplasia. In the developing mammary gland, TEBs have been considered as the most susceptible to mammary carcinogenesis, while ABLs as relatively protected against mammary carcinogenesis. Thus, prenatal exposure to relative low dose PCB126 induced an alteration of mammary gland differentiation that might potentially increase a risk of DMBA-induced mammary carcinomas.