

発がん性物質暴露に対する肝細胞の初期反応に関する 毒性病理学的検討

Initial changes of rat liver following exposure to 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene

和久井信, 高木敬彦, 内藤博之

麻布大学大学院獣医学研究科

Shin Wakui, Yukihiro Takagi, Hiroyuki Naito

Graduate School of Veterinary Science, Azabu University

Abstract. Abstract: The initial changes in rat liver after a single oral dose of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) (100 mg/kg b.w.) were ultrastructurally investigated. Glycogen granules of centrilobular hepatocytes increased with time to peak on Day 1. After this, they sharply decreased on Day 2, and on Days 5-10 returned to levels similar to those of the vehicle group (corn oil). On Day 2, the size of the centrilobular hepatocytes was decreased significantly, and the nuclear to cytoplasmic ratio was increased significantly. While the activity of hepatic glycogen phosphorylase a was decreased at 6-12 hrs and on Day 1, on Days 2-10, it was elevated to a level similar to that of the vehicle group. Thus, the initial temporary storage of hepatic glycogen granules following DMBA administration involved the inhibition of glycogenolysis in centrilobular hepatocytes. Glycogen granules appeared in restricted regions near the smooth endoplasmic reticulum (sER). Following DMBA administration, proliferation of sER of the centrilobular hepatocytes also gradually increased with time to peak on Day 2, after which it decreased, and on Days 5-10 returned to a level similar to that of the vehicle group. Results from the present study indicate that exposure of rats to DMBA could induce a reversible initial change in the hepatic glycogen metabolism.

目 的

発がん前駆物質は生体へ投与された後、肝臓に輸送され肝細胞内の薬物代謝酵素群によって代謝活性されることはよく知られている。しかし、発がん前駆物質を投与してから薬物代謝酵素群が増生するまでの時間や経時的な形態変化など、発がん性物質暴露に対する肝細胞の初期反応についての情報は必ずしも十分とはいえない。本検討ではラット乳腺癌を誘発する 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) 暴露後のラット肝細胞の経時的変化に関して超微形態学的・生化学的 (薬物代謝酵素・解糖系酵素) に検

討することから、発がん性化学物質に対する肝細胞の初期反応を明らかにすることを目的とした。

方 法

生後 50 日齢の雌 SD ラットに DMBA (100 mg/kg b.w.) を単回経口投与後、経時的に肝臓を剖出し電子顕微鏡で検討した。さらに、肝臓組織における CYP1A1・1B1mRNA (CYP1mRNA) の発現を検討した。また、肝臓組織における glycogen phosphorylase a の値を検討した。

結 果

電子顕微鏡での検討では DMBA 投与後、肝細胞の glycogen 顆粒が増加し投与後 24 時間で最大を示した。しかしその後、次第に glycogen 顆粒は減少し投与後 5 日では対照群と同様になった。また、glycogen phosphorylase a 値も投与後減少し 24 時間後で最低値を示したが、投与後 5 日で対照群と同様となった。さらに、CYP1mRNA の発現は投与後 2 日で最大を示した。

考 察

DMBA 投与後の肝細胞における一過性の glycogen phosphorylase a の発現低下から、肝細胞での一過性の glycogen 顆粒の解糖阻害が示唆された。また、投与後 2 日に CYP1 の発現と肝細胞での解糖系亢進が認められたことから、同時期に DMBA の究極発がん性物質への代謝が進行することが示唆された。

要 約

Procarcinogen である 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) 暴露後のラット肝細胞の経時変化に関して超微形態学的・生化学的に検討した。DMBA 投与後に一過性の glycogen phosphorylase a の発現低下から、一過性の glycogen 顆粒貯留が認められた。しかし、投与後 2 日に CYP1 の発現と肝細胞での解糖系亢進が認められたことから、同時期に DMBA の ultimate carcinogen への代謝が進行することが示唆された。

文 献

- 1) Dipple A, Khan QA, Page JE, Ponten I, and Szeliga J. DNA reactions, mutagenic action and stealth properties of polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenesis (review). *Int. J. Oncol.* 1999; 14: 103-111.
- 2) Granberg AL, Brunstrom B, and Brandt I. Cytochrome P450-dependent binding of 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and benzo[a]pyrene (B [a] P) in murine heart, lung, and liver. *Arch. Toxicol.* 2000; 74: 593-601.
- 3) MacDonald CJ, Ciolino HP, and Yeh GC. Dibenzoylmethane modulates aryl hydrocarbon receptor function and expression of cytochromes P450 1A1, 1A2, and 1B1. *Cancer Res.* 2001; 61: 3919-3924.
- 4) Ginsberg GL, and Atherholt TB. Transport of DNA-adducting metabolites in mouse serum following benzo(a)pyrene administration. *Carcinogenesis* 1989; 10: 673-679.
- 5) Di Giovanni J, and Juchau MR. Biotransformation and bioactivation of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene. *Drug Metab.* 1980; 11: 61-101.
- 6) Kothari L, and Subramanian A. A possible modulatory influence of melatonin on representative phase I and II drug-metabolizing enzymes in 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene-induced rat mammary tumorigenesis. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3: 623-928.
- 7) Singh A, Chu I, and Villeneuve DC. Subchronic toxicity of 2, 4, 4'-trichlorobiphenyl in the rat liver: an ultrastructural and biochemical study. *Ultrastruct. Pathol.* 1997; 20: 275-284.
- 8) Connell BJ, Singh A, and Chu I. Interaction of PCB congeners and 2,3,7,8-TCDD in the rat liver: an electron microscope study. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1998; 30: 157-163.
- 9) Ahlers I, Solar P, Ahlerosova E, Kassayova M, and Smajda B. The influence of melatonin on metabolic changes in female rats induced by continuous irradiation and/or administration of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Neoplasma* 1997; 44: 253-257.
- 10) Gould MN. Rodent models for the study of etiology, prevention and treatment of breast cancer. *Cancer Biol.* 1995; 6: 147-152.

1) Dipple A, Khan QA, Page JE, Ponten I, and Szeliga J. DNA reactions, mutagenic action and stealth properties of polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenesis