

BCHの抗癌作用に関する実験病理学的検討

Ultrastructural observation on BCH for BBN-induced rat bladder carcinoma

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. Previously, we observed that the amino-bicycloheptane-carboxylic acid (BCH) showed to inhibit the growth of *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine induced rat bladder carcinoma, but the mechanisms of it was unclear. In the present study, we investigated the ultrastructural alterations of BBN induced rat bladder carcinomas following BCH injection. After treatment of BCH, apoptotic carcinoma cells were observed, and many microvascular endothelial cells showed alteration of structures. These results suggested that the BCH not only directly inhibited to survive the cancer cells, but also might be interfere with the flow of nutrients from microvasculature to the cancer cells.

1. 目的

我々は過去の検討から, amino-bicycloheptane-carboxylic acid (BCH) の連続投与で *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) 誘発ラット膀胱癌の腫瘍のサイズの縮小を確認したが, その機序は不明である。癌細胞へ栄養供給に役割をもつ輸送経路の阻害剤の一つに BCH があり, 作用の一つとして微小循環系への影響が指摘されているが詳細は不明である。そこで, 本検討では BCH の抗癌作用メカニズム解明の一助として実験病理学的検討を行った。BCH の抗癌作用を電子顕微鏡を用いた超微形態学的に検討することから, 腫瘍組織内血管新生と BCH の抗癌作用との関係を明らかにすることを期待した。

2. 材料と方法

5週齢雄 Wistar Rat に 0.05% BBN を 8週間自由飲水投与後, 10週間の休薬期間を設定して, BBN 誘発

ラット膀胱癌モデルを作成した。これらのラットを対象として, 5% BCH あるいは生理食塩水を膀胱に直接投与を行った。その後 48 時間後にラットを安楽死, 膀胱組織を常法で摘出し電子顕微鏡で腫瘍組織と腫瘍内毛細血管の超微形態を検討した。

3. 結果

BCH 投与群では対照群と比較して, アポトーシスを示す腫瘍細胞が有意に多数認められた。腫瘍組織内毛細血管数は, 対照群と比較して BCH 投与群の方が少ない傾向を示した。しかし, 単位面積当たりの毛細血管数に BCH 投与と対照群の間で有意差は認められなかった。対照群の腫瘍組織内毛細血管内皮細胞には多数の小孔が認められた。これに対し, BCH 投与群では, 腫瘍組織内毛細血管内皮細胞には小孔は, ほとんど認められなかった。また, 対照群の腫瘍組織内毛細血管では 1~2 層の基底膜によって包まれているものが大半を占めていた。これに対し, BCH 投与群の腫瘍組織内毛細血管では, 重層化した

基底膜で包まれているものが多く認められた。

4. 考 察

本検討から、BCH投与がBBN誘発ラット膀胱癌に対して抗癌作用を示すことが明らかとなった。BCHが癌細胞への栄養供給を阻害することが知られていることから、多くの腫瘍細胞が壊死を示すことが想定されたが、本検討に使用したBCH用量では顕著な腫瘍細胞壊死は認められなかったが、アポトーシスへ進行する細胞が認められたことから、BCHの腫瘍細胞への直接的影響の他に、未知のカスケードが示唆された。BBN誘発膀胱癌での腫瘍組織内毛細血管に通常認められる血管内皮細胞の小孔がBCH投与群では減数し、さらに腫瘍組織内毛細血管基底膜の重層化が認められたことから、BCHの標的臓器に腫瘍組織内毛細血管が示唆され、その影響による腫瘍細胞への腫瘍組織内毛細血管からの栄養物の供給阻害が考えられた。

5. 要 約

細胞へ栄養供給に役割をもつ輸送経路を特異的に阻害する化学物質であるBCHは、癌細胞への栄養供給輸送経路を阻害する。BCHを投与することで有意な制癌細胞が認めたBBN誘発ラット膀胱癌を対象と

して超微形態学的に検討した。BCH投与後ではアポトーシスを示す移行上皮癌細胞が認められたが、腫瘍細胞の壊死性変化は弱いものであった。これに対し、BCHは腫瘍組織内毛細血管構成細胞に対し比較的強い細胞毒性を示すことが示唆された。

文 献

- 1) Wakui, S. Furusato, M. Muto, T. Sasaki, S. Takahashi, H. Masaoka, T. Ushigome, S.
: Expression of vascular endothelial growth factor in *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine induced rat bladder carcinogenesis.
: *Veterinary Pathology* 36 111-116 (1999)
- 2) Wakui, S. Muto, T. Ohshige, H. Sasaki, S. Takahashi, H. Masaoka, T. Furusato, M.
: Capillary fenestration in BBN-induced rat bladder carcinoma is promoted by vascular endothelial growth factor.
: *Journal of Toxicologic Pathology* 13 219-224 (2000)
- 3) Wakui, S. Yokoo, K. Muto, T. Takahashi, H. Suzuki, Y. Hano, H. Furusato, M. Endou, H. Kanai, Y.
: Localization of ang-1, -2, Tie-2, and VEGF expression at endothelial-pericyte interdigitation in rat angiogenesis.
: *Laboratory Investigation* 86 1172-1184 (2006)