



博士（人間科学）学位論文 概要書

予防的見知から見たラット腫瘍細胞の進展に及ぼ  
すライフスタイルの影響

Effect of life style on the development of tumor cells in  
rats a preventive point of view

2003 年 1 月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

西尾 尚美

Nishio Naomi

研究指導教員： 町田 和彦 教授

## (目的)

近年高齢化社会を迎える私たちにとって健康は重要であり、特に、生活習慣病は深刻な問題となってきた。生活習慣病とはその名のとおり、生活習慣にその要因が存在していると言われている。そこで、本研究では予防の可能性がありながら、そのメカニズムがまだ解明されていない「がん」をとりあげ、ライフスタイルとの関係を生体防御機能に注目して研究をした。

ライフスタイルとして、生体防御機能との関係が多く報告されているストレスと運動を、生体防御機能の指標としては、ライフスタイルとの関係が深いと考えられている非特異免疫機能を測定し、ライフスタイルが腫瘍伸展にどういった位置づけを持って関連しているのかを明らかにするため、腫瘍細胞接種ラットにストレスや運動の負荷による影響を検討した。

## (実験方法)

本研究を通して、実験動物には高血圧自然発症ラット (SHR) を用い、接種細胞には山口県立大学森口覚教授より譲渡して頂いた SHR 乳癌細胞由来である SST-2 細胞を用いた。

始めに、SST-2 細胞を SHR に接種したときの免疫機能に及ぼす影響を確認するため、接種細胞数を 6 段階に分けた腫瘍細胞接種実験を行った。

次に、ラットに腫瘍細胞接種をし、Communication Box を用いてストレス負荷実験を行った。本実験において、接種対照群・非接種対照群に加えて接種前物理群・接種前心群・接種後物理群・接種後心理群と 4 つのストレス群を設定し、ストレスの種類や負荷時期を検討した。

最後に、腫瘍接種を行ったラットに運動を負荷し、運動による腫瘍伸展の影響を検討した。腫瘍接種前 2 ヶ月の強制運動と 4 ヶ月の自由運動を負荷する群、さらに腫瘍接種群と非接種群の計 6 群を設定し、運動の種類を検討した。

全ての実験において、腫瘍細胞接種 2 週間後にラットの解剖し、腫瘍重量、リンパ球幼若化、NK 細胞活性、好中球機能の測定を行った。結果は、各群間における測定結果の多重比較には一元配置分散分析による多重比較検定 (post hoc テスト) : ANOVA 法 (5%有意水準) を用いた

## (結果及び考察)

腫瘍接種実験において、接種細胞数に伴い腫瘍が伸展する現象が認められた。

最小可移植細胞数未満のステージにおいて、各免疫機能は全て活性化していたことが示唆さ

れ、この現象が少数接種段階における腫瘍抑制効果を示したと考えられる。また、腫瘍の急激な伸展が認められた  $2 \times 10^5$  cells/rat 以上においてはNK細胞の活性化が認められたが、その他の免疫機能の活性化は認められなかった。このことから、免疫機能の低下が腫瘍伸展をもたらしたものと考えられた。以上より、非常に少量の腫瘍細胞接種における免疫機能の検討を行うことは、抗腫瘍免疫機能を解明する上で重要であることが示唆された。

ストレス負荷実験では、移植後にストレス負荷された群、更に心理群よりも物理群の方が腫瘍の重量が有意に高値を示した。NK細胞活性は腫瘍の大きさと反比例することが認められた。好中球活性酸素産生能では、刺激試験において腫瘍細胞の接種を行う前のストレス負荷群は物理群、心理群ともに非接種対照群に対して有意に低下し、腫瘍細胞接種前後ストレス群も接種対照群に対して有意な低下が認められた。以上より、腫瘍細胞に対しての生体防御機能では、NK細胞が深く関与していることがうかがわれた。一方好中球の機能は、ストレス負荷に大きく影響されているが、腫瘍細胞に対して直接的な関与は少ないものと思われた。また、ストレス負荷を行った後ストレス負荷を除去した接種前ストレス負荷群が、ストレス負荷を全く行っていない接種対照群よりも、抗腫瘍性免疫細胞であると考えられているNK細胞活性が高く、腫瘍増殖が押さえられたことから、ストレス回避が生体防御機能を高め、抗腫瘍効果の可能性が示唆された。

運動実験では、腫瘍の増殖は自由運動において抑制されたが、強制運動群では抑制されなかった。運動を負荷することによって白血球の増加が非運動群に比べて抑制され、自由運動群においては抗腫瘍免疫細胞であるNK細胞数や単球（マクロファージ）数が上昇した。腫瘍が最も抑制された自由運動ではNK細胞活性の値が高値であった。全く腫瘍が抑制されなかった強制運動においても、自由運動と同様のNK細胞活性の高値が認められた。さらに腫瘍の大きさとNK細胞活性について検討したところ、腫瘍の大きさに比例してNK細胞活性が変化し、自由運動群において最も強い相関を示した。以上より、自由運動を行うことによって抗腫瘍を担う免疫細胞が増殖し、腫瘍接種を行った時に腫瘍増大の抑制に影響を及ぼした可能性が示唆された。一方、強制運動は免疫機能の向上は得られたが、腫瘍免疫として機能しなかったことが考えられた。