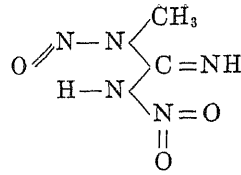


## 医学博士杉村隆君の「胃癌発生に関する実験的研究」

### に対する授賞審査要旨

癌原性物質による発癌実験の進歩にもかかわらず、ヒトの胃癌に相当するものを実験動物に発生せしめることは非常にむずかしくて、満足な結果を得ることが出来なかった。殊にマウス、ラット等に既知の炭化水素やその他の癌原性物質を与えると胃の構造上、前胃部に扁平上皮癌が起ることが多く、ヒトの胃癌の如き腺胃部の発癌は困難を極めた。種々な癌原性物質を胃管を用いて流し込む、乃至は開腹による胃壁内埋没、胃粘膜上に接着等工夫の限りを尽くした結果、胃腺癌が出来るという事は確かめられたが、実験の技術的困難もあり、就中発生頻度が低く、胃癌の動物モデルとして研究に供するに足らないものばかりであった。この事情は実験胃癌の研究に半生を捧げたアメリカ国立癌研究所病理部長 Harold Stewart 博士が詳しく総括している。(一九六七年、国際癌会議)

杉村隆君は突然変異誘発物質と発癌性との関係を大きなテーマとして研究中であるが、微生物に対する強力な突然変異誘発物質として発表されたN—メチル—N—ニトロ—N—ニトロソグアニジン(MNNG)に注目し、ラットに皮下注射して高率に肉腫が発生することを発見し、MNNG発癌研究の第一歩をふみ出し(一九六六年)、次いでこの物質の水溶液を飲料水として動物に与えると甚だ簡単に極めて高率に胃腺癌が発生することを明らかにし、ここに実験的胃癌研究の画期的新領域を開発した。(一九六七年)



MNNG の構造

実験はラット、ハムスター等で成功していたが、犬による実験が特に重要である。(後述)

参照)

MNNG 胃腺癌は粘膜表面のエロジョン、浅い潰瘍形成につづく粘膜の再生から漸時腺腫、典型的腺癌へと発達する。所謂分化型腺癌が多いが、未分化型のものもあり、噴門、幽門前庭部、幽門部何れの部分にも起る。印環細胞型の腺癌も幽門前庭部、幽門部に発生する。細胞及び腺構造の異型化は著しく、粘膜で組織を突破し、しばしば漿膜を侵す。転移は多く肝及びリン巴節に見られるが、肺転移もある。殊に犬に発生した胃癌は肉眼的にも組織学的にも人の胃癌と区別し難いほどよく似ていることは病理学者の一致した意見である。

MNNG は三〇〜八〇  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度(胃癌発生に対する適量)では動物に対する毒性は認められず、体重の減少も白血球減少も起らない。胃癌が発生するに及んで始めて体重減少が認められる。それより高濃度で短期間与えようと胃のみならず十二指腸などにも発癌が起る。

MNNG はそれ自身癌原性であり、胃内でニトロソ基を失って非癌原性のメチルニトログアニジン(MNG)になり、血中にはこの形のみ、検出されることを確かめた。MNNG が胃癌のみを発生せしめ、肝、肺、腎その他の臓器に発癌しないのはこのためであることを明らかにした。

犬における胃癌発生の重要性を前述したが、犬の胃はヒトのそれと大きさ、形状などに大差なく、X線や内視鏡検査、胃粘膜の組織生検など現在胃癌の早期発見のために広く行なわれている臨床検査方法が、そのまま犬に應用出来

ることで、これは胃粘膜の前癌状態から、発生の初期を通じ癌発育にいたるまでの状態を経過を追って詳細に観察することを可能ならしめたことである。

更に具体的に説明すれば、癌になるかならないかわからない多数の人の胃を、短い間隔で繰り返し長期にわたって、精密検査をすることは不可能であり、殊に小さな胃癌が発見されたとき、その発育を治療しないで観察するわけにゆかない。犬の胃癌はそれを可能にした。

MNNGの水溶液を飲み水として与える方法は、自然に近い投与方法であり、何等技術的問題がないこと、胃癌の発生率が極めて高く、しかも胃以外の臓器に発癌し難い等の利点がある。

MNNGによる胃癌発生実験は胃癌の臨床と直結して発癌過程を詳細に追跡し、その過程における生化学的、生理学的変化を追い、殊に人胃癌発生に対する環境発癌因子の探求の手がかりをも含んでいる。(例えば二級アミンと亜硝酸塩などは種々の食品中に含まれており、それ自体発癌性はないが、胃腔内で発癌性のニトロ化合物に変化する可能性の如き)。胃癌の診断並びに放射線療法、化学療法等に対し、適格な動物モデルを提供した功績は極めて大である。

杉村方式による胃癌発生は国内、国外の多数の研究者によって追試確認され、その評価は今や不動のものとなっている。この事は杉村君が多くの国際会議に招かれて胃癌発生に関する講演を行い、或は海外の出版物に同問題に就て執筆の依頼を受けたことなど海外において大きな関心を集めている事実から明らかである。Harris Busch も大著 *Methods in Cancer Research* を編集するに当り *Experimental Stomach Cancer* の一章を特に杉村君に担当執

筆してもらっています。

国内での評価の具体的な表現としては、一九六九年高松宮妃癌研究基金学術賞受賞、一九七四年武田医学賞受賞などを挙げることが出来る。

なお杉村君は癌の生化学及び発癌機構に関する優れた業績を挙げている。

#### 1. 主要な論文目録

1. Sugimura, T., Nagao, M. & Okada, Y.: Carcinogenic action of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature*, **210**, 962-963 (1966).
2. Sugimura, T. & Fujimura, S.: Tumor production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature*, **216**, 943-944 (1967).
3. Sugimura, T., Fujimura, S., Nagao, M., Yokoshima, T. & Hasegawa, M.: Reaction of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine with protein. *Biochim. Biophys. Acta*, **170**, 427-429 (1968).
4. Nagao, M., Yokoshima, T., Hosoi, H. & Sugimura, T.: Interaction of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine with ascites hepatoma cells *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta*, **192**, 191-199 (1969).
5. Sugimura, T., Fujimura, S., Kogure, K., Baba, T., Saito, T., Nagao, M., Hosoi, H., Shimosato, Y. & Yokoshima, T.: Production of adenocarcinomas in glandular stomach of experimental animals by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann Monograph*, **8**, 157-196 (1969).
6. Takayama, S., Saito, T., Fujimura, S. & Sugimura, T.: Histological findings of gastric tumors induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Gann Monograph*, **8**, 197-208 (1969).
7. Sugimura, T., Fujimura, S. & Baba, T.: Tumor production in the glandular stomach and alimentary

- tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res.*, 30, 455-465 (1970).
8. Fujimura, S., Kogure, K., Sugimura, T. & Takayama, S.: The effect of limited administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine on the induction of stomach cancer in rats. *Cancer Res.*, 30, 842-848 (1970).
  9. Saito, T., Inokuchi, K., Takayama, S. & Sugimura, T.: Sequential morphological changes in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine carcinogenesis in the glandular stomach of rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 44, 769-783 (1970).
  10. Fujimura, S., Kogure, K., Oboshi, S. & Sugimura, T.: Production of tumors in glandular stomach of hamsters by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res.*, 30, 1444-1448 (1970).
  11. Kawachi, T., Kogure, K., Kamijo, Y. & Sugimura, T.: The metabolism of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 222, 409-415 (1970).
  12. Nagao, M., Hosoi, H. & Sugimura, T.: Modification of cytochrome c with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Biochim. Biophys. Acta*, 237, 369-377 (1971).
  13. Sugimura, T., Tanaka, N., Kawachi, T., Kogure, K., Fujimura, S. & Shimosato, Y.: Production of stomach cancer in dogs by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, 62, 67 (1971).
  14. Kurihara, M., Ichikawa, H., Fujimura, S. & Sugimura, T.: X-ray diagnosis of cancer in the glandular stomach of rats. *Gann*, 62, 225-229 (1971).
  15. Takayama, S., Kuwabara, N., Azama, Y. & Sugimura, T.: Skin tumors in mice painted with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 46, 973-980 (1971).
  16. Shimosato, Y., Tanaka, N., Kogure, K., Fujimura, S., Kawachi, T. & Sugimura, T.: Histopathology of tumors of canine alimentary tract produced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, with parti-

- cular reference to gastric carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, **47**, 1053-1070 (1971).
17. Furinata, C., Kawachi, T. & Sugimura, T.: Premature induction of pepsinogen in developing rat gastric mucosa by hormones. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 705-711 (1972).
18. Sugimura, T., Kawachi, T., Kogure, K., Tanaka, N., Fujimura, S. & Nagao, M.: Induction of stomach cancer by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. In "Topics in Chemical Carcinogenesis" (Proceedings of the 2nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund), eds. Nakahara, W., Odoshima, S., Sugimura, T. & Takayama, S., pp. 105-119, University of Tokyo Press, Tokyo (1972).
19. Inui, N., Takayama, S. & Sugimura, T.: Neoplastic transformation and chromosomal aberrations induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in hamster lung cells in tissue culture. *J. Natl. Cancer Inst.*, **48**, 1409-1417 (1972).
20. Furihata, C., Iwasaki, Y., Sugimura, T., Tatematsu, M. & Takahashi, M.: Differentiation of pepsinogen-producing cells in the fundic and pyloric mucosa of developing rats. *Cell Diff.*, **2**, 179-189 (1973).
21. Sugimura, T. & Kawachi, T.: Experimental stomach cancer. In "Methods in Cancer Research", ed. Busch, H., Vol. 7, pp. 245-308, Academic Press, New York (1973).
22. Saito, T. & Sugimura, T.: Biochemical studies on carcinogenesis in the glandular stomach of rats with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, **64**, 373-381 (1973).
23. Saito, T. & Sugimura, T.: Interaction of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine with DNA and histone in rat tissues *in vivo*. *Gann*, **64**, 537-543 (1973).
24. Kawachi, T., Kogure, K., Tanaka, N., Tokunaga, A., Sugimura, T., Kuwabara, N. & Takayama, S.: Induction of tumors in the stomach and duodenum of hamsters by N-methyl-N'-nitro-N-nitro-

- soguanine. Z. Krebsforsch., 81, 29-36 (1974).
25. Noguchi, M., Yamada, T., Ichikawa, H., Tanaka, N., Kawachi, T. & Kogure, K.: Radiological study of canine stomach cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Gann, 65, 93-102 (1974).
  26. Fukushima, Y., Kawachi, T., Nakanishi, M., Furuki, T. & Sugimura, T.: Histamine formation in spontaneous gastric carcinoids of *Peromyscus (Mastomys) natalensis*. Gann, 65, 279-280 (1974).
  27. Kogure, K., Sasadaira, H., Kawachi, T., Shimozato, Y., Tokunaga, A., Fujimura, S. & Sugimura, T.: Further studies on induction of stomach cancer in hamsters by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Brit. J. Cancer, 29, 132-142 (1974).
  28. Kawachi, T., Tokunaga, A., Kogure, K. & Sugimura, T.: Multiple carcinogenesis in the stomach of rats, hamsters and dogs induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. In "Multiple Primary Malignant Tumors" ed. Severi, L., pp. 767-781, University of Perugia, Italy (1975).

(參考文獻)

1. Bralow, S. P., Gruenstein, M., Meranze, D. R., Bonakdarpour, A. & Shinkin, M. B.: Adenocarcinoma of glandular stomach and duodenum in Wistar rats ingesting N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, histopathology and associated secretory changes. Cancer Res., 30, 1215-1222 (1970).
2. Bralow, S. P., Gruenstein, M. & Meranze, D. R.: Strain resistance to gastric adenocarcinoma in rats ingesting N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 12, 3 (1971).
3. Sato, T.: Histopathologic structure of adenocarcinomas induced in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Tohoku J. Exp. Med., 105, 201-221 (1971).
4. Kurihara, M., Ichikawa, H. & Fujimura, S.: X-ray diagnosis of cancer in the glandular stomach of rats. Gann, 62, 225-229 (1971).

5. Bralow, S. P.: Experimental gastric carcinogenesis. *Digestion*, 5, 290-310 (1972).
6. Hirono, I. & Shibuya, C.: Induction of stomach cancer by a single dose of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine through a stomach tube. In "Topics in Chemical Carcinogenesis". (Proceedings of the 2nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund), eds. Nakahara, W., Odashima, S., Sugimura, T. & Takayama, S. Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 121-132 (1972).
7. Dahm, K. & Werner, B.: Anastomosencarzinom im resezierten Magen der Ratte nach Gabe von N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin. *Dtsch. med. Wschr.*, 98, 2486-2487 (1973).
8. Kurihara, M., Shirakabe, H., Murakami, T., Yasui, A., Izumi, T., Sumida, M. & Igarashi, A.: A new method for producing adenocarcinomas in the stomach of dogs with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, 65, 163-177 (1974).
9. Dahm, K. & Werner, B.: Experimentelles Anastomosencarcinom. *Ein Beitrag zur Pathogenese des Magenstumpfcarcinoms*. *Langenbecks Arch. Chir.*, 333, 211-236 (1973).
10. Fukushima, S., Tatematsu, M. & Takahashi, M.: Combined effect of various surfactants on gastric carcinogenesis in rats treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, 65, 371-376 (1974).
11. Hananouchi, M., Fukushima, S. & Takahashi, M.: Electron microscopic studies on experimental undifferentiated adenocarcinomas of the glandular stomach in rats. *Gann*, 65, 323-330 (1974).
12. Fujita, M., Taguchi, T., Takami, M., Usugane, M., Takahashi, A. & Shiba, S.: Carcinoma and related lesion in dog stomach induced by oral administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, 65, 207-214 (1974).
13. Fujita, M., Taguchi, T., Takami, M., Usugane, M. & Takahashi, A.: Lung metastasis of canine gastric adenocarcinoma induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann*, 66, 107-108 (1975).
14. Tatematsu, M., Takahashi, M., Fukushima, S., Hananouchi, M. & Shirai, T.: Effect in rats of



- sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline 1-oxide. *J. Natl. Cancer Inst.*, 55, 101-106 (1975).
15. 村上忠重、杉村隆編、バイオメシカルシリーズ、胃癌 講談社サイエンスフィク (一九七四)
  16. 栗原稔、安井昭善、実験胃癌—大胃癌発生から人胃癌への対比まで 医学図書出版株式会社 (一九七五)
  17. Nagayo, T.: Pathology of tumors in laboratory animals. Vol. 1. World Health Organization-International Agency for Research on Cancer, pp. 101-118 (1973).
  18. Montesano, R. & Magee, P. N.: Chemical Carcinogenesis Essay. ed. by W. Davis. International Agency for Research on Cancer, pp. 39-56 (1974).
  19. Weisburger, J. H. & Williams, G. M.: Cancer. Vol. 1. Plenum Publishing Corporation, New York, pp. 185-234 (1975).