

悪性脳腫瘍細胞へのセレンの濃縮

張 震華・木村美恵子・*知念良教・朱宗健・糸川嘉則

(京都大学大学院医学研究科社会医学系)

*京都大学保健診療所)

Accumulation of selenium in tumor tissue of brain.

Z ZHANG, M KIMURA, Y CHINEN*, Z ZHU, Y ITOKAWA

Department of Social Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Eighteen weaning male Wistar rats were produced glioma in brain and were divided into three groups, which received selenium (sodium selenite) 0, 2, 5 ppm in drinking water. The accumulation and retention of selenium in brain bearing tumor was investigated. Significant higher concentrations of selenium were observed in tumor tissue than normal brain tissue after exposure to sodium selenite. The difference in selenium concentration between the tumor tissue and contralateral normal brain tissue was not influenced by the weight of body, and water consumption. We observed that selenium was accumulated in the tumor tissue more than in normal brain tissue.

はじめに

近年、がん細胞の増殖にセレンが抑制的に働く可能性が疫学的または実験的研究からも指摘されている¹⁻⁵⁾。一方、セレンは過剰投与により、各種組織中濃度が上昇すること、脳組織においても上昇することが明らかになっている^{6,7)}。また、in vitro の系で、乳がんや肺がん細胞増殖抑制作用も知られている⁸⁻¹⁰⁾。しかし、セレンによるこれらがん細胞増殖抑制の詳細なメカニズムは明らかとはなっていない。今回、悪性脳腫瘍に対するセレン栄養の影響を明らかにするため、脳に腫瘍を移植したラットにセレンを与え、悪性脳腫瘍細胞へのセレンの分布について検討した。

方 法

脳への腫瘍移植用には、ラットグリオーマ細胞 (C6) を用いた (JCRB より)。本細胞をダルベッコ変法イーグル培地 (DEM) に10%ウシ胎児血清 (FBS) を加えた培養液を用いて monolayer culture 培

*所在地：京都市左京区吉田近衛町 (〒606-01)

養し、細胞濃度が $3 \times 10^6 / 10 \mu\text{L}$ になるよう調整した。実験には体重 180-200g の 8 週齢 Wistar 系雄ラットを用いた。本ラットをネンブタール麻酔下にて、定位脳装置に頭部を固定して、右頂葉に腫瘍細胞 $3 \times 10^6 / 10 \mu\text{L}$ (C6) を注入した¹⁰⁾。本細胞注入後、ラットを各群 6 匹ずつ、3 群に分け、それぞれ 0 ppm, 2 ppm, 5 ppm のセレン水溶液 (亜セレン酸ナトリウム: Na_2SeO_3 を用いて、セレンとして上記各濃度となるよう作成) を飲用水として与え、4 週間飼育した。飼料は通常の固形飼料 (セレン濃度は 0.02ppm) を与えた。飼育 4 週間後、ネンブタール麻酔下で開頭し、腫瘍脳組織及び正常脳組織を顕微鏡下で分離、摘出した。これら組織は、硝酸一過塩素酸にて湿式灰化し、セレンを水素化物加熱原子化法^{7, 12)} を用いて測定した。

結果と考察

各群ラットの飲水量および飲料水からの 1 日あたりの平均セレン摂取量は表 1 に示した。セレン 2 ppm 群ラットでは 1 日約 $40 \mu\text{g}$ 、5 ppm 群では約 $89 \mu\text{g}$ であった。体重および全脳重量は表 2 に示すように、実験終了時には、各群間に有為の差は認められなかった。

Table 1. Water consumption in the C₆ glioma bearing rats administered selenium in drinking water¹.

selenium (ppm)	water intake (ml / day)	Selenium intake (μg / day)
0	19.45 \pm 1.27	0
2.0	20.10 \pm 1.46	40.20 \pm 2.92
5.0	19.95 \pm 1.10	88.75 \pm 5.50

Values are mean \pm SD for rats. The effect of selenite was statistically analyzed by ANOVA.

1 : All rats were transplanted brain tumor as described in materials and methods; Eighteen rats were assigned to treatment group. All rats were survived until the study was terminated at 4wks.

Table 2. The body weight and brain weight in the C₆ glioma bearing rats administered selenium in drinking water¹.

	Body wt (g)		Brain wt (g)
	Initial	Final	
	182.1 \pm 1.1	275.6 \pm 2.0	1.97 \pm 0.07
	183.0 \pm 2.2	253.0 \pm 11.2	2.09 \pm 0.04
	184.1 \pm 3.0	255.8 \pm 10.5	2.12 \pm 0.03

Values are mean \pm SD for rats. The effect of selenite was statistically analyzed by ANOVA.

1 : All rats were transplanted brain tumor as described in materials and methods; Eighteen rats were assigned to treatment group. All rats were survived until the study was terminated at 4wks.

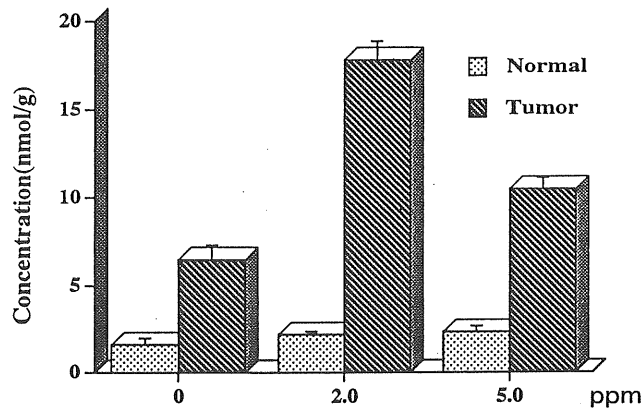


Fig. 1 selenium concentration in tumor and normal brain of rat, exposed to selenite (0, 2.0, 5.0 ppm) in drinking water.

脳腫瘍細胞中セレン濃度は、図1に示すように、正常脳組織に比較して、何れのセレン濃度のセレン含有飲料水摂水群でも有意に高値であった。脳腫瘍組織の血流量は正常脳組織よりさかんとになり、脳腫瘍中心部の細胞が壊死している部分では血流量が低下しているという報告^{13,14)}もある。本実験において、脳腫瘍細胞中でセレン濃度が上昇し、セレンの蓄積が認められたことは、脳で腫瘍細胞が増殖し、脳血管関門が破壊されて、腫瘍細胞にセレンが過剰に流入し、脳腫瘍組織中セレン濃度が上昇した可能性も考慮される。しかし、腫瘍組織中セレン濃度は5 ppm 飲料水群ラットの脳におけるより、2 ppm 飲料水群ラットの脳組織中の方が高値となった。このことは、セレンを与えた群では、多量のセレンが腫瘍細胞に入り、5 ppm 群ではより過剰、即ち、中毒量のセレンが細胞に入り、腫瘍細胞が壊死して、トータルとしてはセレンの流入が阻害され、5 ppm 群より2 ppm 群の腫瘍組織中のセレン濃度の方が高値になった可能性も考えられる。正常脳組織においては、セレンの無投与、投与濃度に関わらず、各群間の脳組織中セレン濃度には有意の差は認められなかった。本実験結果より、セレンの投与により、特異的にセレンが脳腫瘍組織に蓄積されることが明らかとなったが、セレンは腫瘍細胞の増殖に抑制的に働くというこれまでの報告¹⁻⁵⁾のように、腫瘍組織を押し込むためにセレンが特異的に腫瘍組織に集まっているのか、その適性濃度は?など、現在引き続き、これらのメカニズムについて検討中である。

文 献

1. D. Medina and D. Morrison (1988), *Pathol. Immunopathol. Res.* **7**, 187-199.
2. L. Vernie (1984). *Biochim. Biophys. Acta* **738**, 203-217.
3. L. Clark, K. Cantor, and W. Allaway (1991). *Arch. Environ. Health* **46**, 37-42.
4. Schrauzer GN., Ole Thorlacius-Uussing (1980). *Carcinogenesis* **1**, 199-201.
5. IPC (1981) *Cancer Res* **41**, 4386-4390.
6. Henning Gronbake, Ole Thorlacius-Uussing (1992). *Biol. Trace Element Res. VOL.* **35**, 119-127.

7. J. Sekine, M. Kimura, and Y. Itokawa, *Jpn. J. Hyg.* **39**, 807 (in Japanese) (1984)
8. IPC (1981) *Cancer Res* **41**, 2683-2686.
9. Medina D, Lane HW, Sheherd F (1983). *Carcinogenesis* **4**, 1159-1163.
10. Thopson HJ, Meeker LD, Kokoska S (1984). *Cancer Res* **44**, 1803-2806.
11. Douglas Kondziolka 1992., *Neurosurgery*, **vol. 31**, NO. 2, 223-230.
12. J. Sekine, M. Kimura, and Y. Itokawa (1984), *Jpn. Trace Nutrient Res.* (Kyoto, Japan), **1**, 117 (in Japanese)
13. R. G. Blasberg, P. Molnar, M. Holowitz, P. Kornblith, R. Pleasants (1983), J. Fentstermacher, : *J Neurosurg* **58**, 863-873.
14. Yamada K, Hayakawa T, Ushio Y, et al (1981). *J Neurosurg* **55**, 922-928.