



Title	癌の血行性転位に関する実験的研究：特に Heparin の癌細胞定着機構に及ぼす影響について
Author(s)	山口, 貞夫
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28917
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	山 口 貞 夫
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 803 号
学位授与の日付	昭和 40 年 11 月 20 日
学位授与の要件	医学研究科外科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	癌の血行性転位に関する実験的研究 —特に Heparin の癌細胞定着機構に及ぼす影響について—
論文審査委員	(主査) 教授 陣内伝之助 (副査) 教授 宮地 徹 教授 岡野 錦弥

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

癌の血行性転移成立過程の 1 段階として、癌細胞の血管内定着が挙げられるが、定着の機構に関する諸因子の中の 1 つとして血液性状の影響が考えられる。近來の研究によって血液性状中凝血性が癌転移に影響を及ぼすことが知られ、その 1 つとして実験的に抗凝血剤 Heparin が転移を抑制するとの報告がなされているが、その機構については尚詳らかではない。

著者は血行性転移と凝血性殊に定着機構と凝血性とが如何なる関連性を有するかを解明するために、実験的に凝血機構を変動せしめたラットにおける血行性転移の様相を検討して、血行性転移における癌細胞定着機構と凝血機構との関連性を追求した。

〔方法並びに成績〕

呑竜系ラットの大脚静脈内に、移植後 7 日目の腹水肝癌 A H7974 腹水を磷酸緩衝塩類溶液にて調整して作成した一定数の癌細胞を含む癌細胞浮遊液を注入して、肺に転移結節を形成せしめ、注入 15 日後に屠殺して肺表面結節数を計測することによって転移の程度を判定した。対照群としては無処置ラットに癌細胞を静注し、実験群としてはラットに Heparin Sodium, Warfarin Sodium, Human Fibrinolysin, ϵ -Aminocaproic Acid 等凝血線溶系に關係のある薬剤を投与して癌細胞を静注し、肺転移の様相を結節数の計測、組織学的検索、流血中癌細胞の検索等の面から検討した。

(1) 正常ラットの血行性肺転移

無処置ラットに A H7974 癌細胞浮遊液を静注すれば、転移は肺のみに見られ、注入癌細胞数と転移結節数との間には密接な関係が認められ、結節は各肺葉にほぼ均等に分布していた。転移結節形成過程を組織学的に追求すると、肺の小動脈及び毛細血管に栓塞した癌細胞の大部分は注入後 6 乃至 12 時

間以内に変性崩壊するが、生存したものは注入24時間以後に増殖を開始して転移巣を形成する。

(2) Heparin 投与ラットの肺転移

Heparin 50mg/kg 投与ラットの凝血時間は2時間後に最も延長し、正常値の数十倍となり、12時間後にほぼ正常近くに復する。

- 1) Heparin 投与2時間後凝血活性が最も低下している時期に癌細胞を静注すると肺転移は著明に減少する。
- 2) Heparin 投与2時間後に癌細胞を静注し、初回 Heparin 投与後12時間間隔で計 350mg/kg 投与した場合にも転移は減少する。しかし初回投与のみの場合と比較すると著明な差は認められない。
- 3) Heparin 投与2時間後に癌細胞を静注し、その2時間後に Protamin Sulfate を投与して凝血時間を直ちに正常に復せしめた場合にも肺転移は減少する。
- 4) Heparin を癌細胞静注2時間後に投与した際にも肺転移は減少する。
- 5) Heparin 投与2時間後に癌細胞を静注し、経時的に動脈血中癌細胞を検索すると、対照に比し血中癌細胞数は増加し、長期に亘って出現する。

(3) その他の薬剤投与ラットの肺転移

- 1) Warfarin Sodium 投与によって凝血活性を低下せしめた後、癌細胞を静注すると肺転移は減少する。
- 2) Human Fibrinolysin 投与によって線溶亢進を起した後癌細胞を静注すると肺転移は減少する。
- 3) 抗線溶性物質 ϵ -Aminocaproic Acid を投与したラットでは肺転移は増加する。

(4) 組織学的検索

対照群、Heparin 投与群、 ϵ -Aminocaproic Acid 投与群の肺転移の様相を比較すると、肺内に於ける癌細胞の存在部位、分布の様相は3群間に差を認めないが、血管内に存在せる癌細胞周辺の線維素析出、白血球遊走、内膜の変化等の組織反応は、Heparin 群が最も弱く、 ϵ -Aminocaproic Acid が最も強かった。

〔総括〕

- (1) 吞竜系ラットの静脈内に A H7974癌細胞浮遊液を注入して、肺のみに結節型の転移巣を形成せしめた。肺表面結節数は注入癌細胞数と密接な関係を有し、肺表面結節数の計測によって転移の程度を判定出来た。
- (2) Heparin 投与によって凝血活性を低下せしめたラットでは肺転移が減少した。Heparin の投与方法を変えることによって、Heparin が癌細胞の血管内定着に作用して、転移を抑制することが判った。
- (3) 抗凝血剤 Warfarin、線溶酵素 Fibrinolysin の投与によって肺転移は減少し、抗線溶性物質 ϵ -Aminocaproic Acid 投与によって肺転移は増加した。
- (4) これらのことから癌細胞の血管内定着は Heparin によって阻害され、それは抗凝血性作用によると考えられる。

論文の審査結果の要旨

癌の血行性転移成立のための諸要因のうち、癌細胞の定着は転移成立を決定する重要な因子であるが、その詳細な機構は不明である。最近癌の血行性転移と血液凝固性との関連性が注目される様になり、その1つとして抗凝血剤 Heparin の転移に及ぼす影響が検討されているが、その機構も未だ不明である。

本論文は、ラットに移植後7日目の腹水肝癌AH7974を静注して、肺血管内に到達した癌細胞の状態の経時的変遷、血中癌細胞数の推移及び活着増殖して肉眼的転移巣を形成した結節の数等の検索によって、抗凝血剤 Heparin の血行性転移成立に及ぼす影響を検討した研究である。

静注された癌細胞は10分後には、血中に浮遊するもの著しく少くなり、2時間後には殆んど消失する。これに反し血管壁に附着或いは毛細血管に栓塞するものは、5～10分後には極めて多いが、1時間後には急速に減少し以後余り変化を見ない。30分乃至1時間後には癌細胞は線維素に囲繞されて血管内に定着する。3時間乃至6時間後には、この癌細胞は変性を示すものが多くなり、12時間後には変性細胞は消失して、逆に増殖傾向を示すものが多く見られる様になり、48時間後には血管外へ増殖している。この様な血行性転移成立の過程において、癌細胞が血管に定着しない時期に、Heparin を投与して凝血活性を低下せしめて線維素析出を阻害し、癌細胞の定着を阻害すれば転移結節数は減少し、又血中癌細胞数は増加している。又逆に抗線溶性物質を投与して線維素の析出を助長すれば転移結節数は増加する。

ここに於いて著者は、Heparin の血行性転移抑制の機序は、Heparin の抗凝血性作用が癌細胞定着時に見られる線維素析出を抑制することによる癌細胞血管内定着の阻害によるものであることを明らかにしている。