OUKA
Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 核酸と蛋白の生合成に対する抑制効果を指標とする制癌剤感受性試験の基礎的研究 |
| Author(s) | 貴島, 幸彦 |
| Citation | 大阪大学, 1967, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/29354 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 貴島幸彦（きじまさちひこ） |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第1210号 |
| 学位授与の日付 | 昭和42年3月31日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位論文題目 | 核酸と蛋白の生合成に対する抑制効果を指標とする制癌剤感受性試験の基礎的研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 陣内伝之助<br>(副査) 教授 山村雄一　教授 坂本幸哉 |


## 論文内容の要旨

〔目　　的〕

臨床に経験する悪性腫瘍の制癌剤に対する感受性の度あいは，個々の症例によってかなりまちまちであり，使ってみた後になってはじめてその効果の有無を知るのが現状である。このような盲目的使用法をやめ，あらかじめ感受性の有無を知ることによって適応を正確にし，同時に不心要な副作用を避けうる合理的使用法の出現が望まれる。

従来，これに関して，腫瘍組織の dehydrogenase 活性の阻害効果を指標とする方法が行なわれているが，現存の制癌剤はエネルギー産生系に対しては，臨床的に使用される濃度とかけはなれた高濃度でないと抑制効果を示さない。そこで制癌剤の，より直接的な侵襲点である核酸・蛋白の生合成に対する抑制効果を指標とし，臨床的使用の際の作用濃度に近いと考えられる低い濃度で，感受性腫瘍とそうでない腫瘍との生化学的に微細な差異にもとづいておこる結果を把握することに努めた。

また，臨床的応用の必要から，完全に in vitro において行ないうる方法とした。

〔方法と成績〕

ラット腹水肝癌 AH 13, AH 13R, AH 130 および AH 7974 を用いた。ワールブルグフラスコの主室内に，medium として 0.1% Glucose-Krebs-Ringer 燐酸緩衝液 (0.3 ml の非働化牛血清をあとで加える)，または TC 199 (20%非働化牛血清添加) を入れ，被検材料として腹水肝癌浮遊細胞 $3\times10^7$コ，または腹水肝癌をラット背部皮下に植えて得られた結節腫瘍の，厚さ 500 ミクロンの組織切片を 200 mg 入れる。medium と被検材料とを加えた量を 2.0 ml とする。これに 0.5 ml の各濃度の薬剤溶解液を加え，37.5°C で 4 時間 incubate する。その後で，側室より $^{14}$C-Leucine 溶液 0.5 ml (0.3 $\mu$c) または $^{14}$C-Formate 溶液 0.5 ml (1.5 $\mu$c) を添加し，さらに 1 時間 incubate する。被検材料をとりだし，$^{14}$C-Leucine を用いた場合は蛋白分画について，$^{14}$C-Formate を用いた場合は RNA・DNA・蛋白の各分

画について放射活性を測定する。

in vivo の実験は，それぞれの腹水肝癌細胞 $5 \times 10^6$ コを腹腔内移植後 3 日目に，Nitromin 40 mg/Kg 体重または Mitomycin C 1.5 mg/Kg 体重（それぞれ 1/2 $LD_{50}$）を注射して，以後の生存曲線を記録した。また結節腫瘍については背部皮下に $1 \times 10^7$ コを移植後 7 日目に薬剤を同量注射し，以後その大きさを計測した。

in vivo の実験において，完全に Nitromin 感受性の反応を示す AH 13, AH 130, では in vitro の感受性試験で，浮遊細胞においても結節腫瘍においても，Nitromin 8 mcg/ml で，$^{14}$C-Lcucine の蛋白へのとりこみ，$^{14}$C-Formate の RNA・DNA・蛋白の 3 者へのとりこみを著明に抑制する。これに反して完全に Nitromin 耐性の反応を示す AH 13 R, AH 7974 では感受性試験で，浮遊細胞・結節腫瘍ともに，Nitromin 8 mcg/ml で RNA・DNA・蛋白の合成は抑制されない。in vivo の実験において，Mitomycin C に完全に感受性の反応を示す AH 13 結節腫瘍では，Mitomycin C 1 mcg/ml で，かなり著明に RNA・DNA・蛋白それぞれの合成を抑制する。かなり高度に Mitomycin C 感受性の反応を示す AH 130 の浮遊細胞，結節腫瘍では，Mitomycin C 1 mcg/ml で DNA の合成が抑制され，RNA・蛋白の合成は抑制されない。これに反して，in vivo の実験で，完全に Mitomycin C 耐性の反応を示す AH 7974 の浮遊細胞，結節腫瘍では，Mitomycin C 1 mcg/ml で DNA 合成の抑制をみない。

このように，Nitromin では 8 mcg/ml で，RNA・DNA・蛋白の 3 者の合成抑制を指標とする方法で，感受性腫瘍と耐性腫瘍を区別することができる。Mitomycin C については 1 mcg/ml で，主として DNA 合成の抑制を指標とする方法で，感受性腫瘍と耐性腫瘍とをよく区別することができる。

〔総　　括〕

従来試みられている dehydrogenase 活性低下を指標とする方法よりもはるかに低い濃度で，すなわち in vivo の実験の際の投与量（Nitromin 40 mg/Kg 体重，Mitomycin C 1.5 mg/Kg 体重）の体重あたりの濃度と同じ程度の濃度で，しかも直接合成系への阻害の有無をみる方法で，感受性試験を確立することに成功した。

また，人の悪性腫瘍について，摘出標本より組織切片を作製し，以上の方法で感受性試験を行なっている。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は制癌剤の臨床応用に際し，制癌剤に対する腫瘍の感受性を予め知ることによって，薬剤を撰択しようとする考えからはじめられたものである。

現在，主として用いられている制癌剤の一次的侵襲点が，核酸・蛋白の生合成にあるとみなされることから，腫瘍組織のこれら合成系に対する薬剤の抑制効果を感受性試験の指標として試みたところに意義がある。

この考えにもとづいて，各種のラットの腫瘍を用いて実験を行ない，腹水型の腫瘍のみならず，結節腫瘍においても，in vitro における核酸・蛋白の生合成に対する薬剤の抑制効果と，in vivo におけ

る薬剤効果とが常に一致することを明らかにし得た。

この結果，制癌剤感受性試験として，薬剤撰択方法の臨床的応用への基礎をうちたてたものと考えられる。