

Title	担癌生体における末梢血中corticosteroidに関する研究
Author(s)	末原, 津偶夫
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29422
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	末 原 津 偶 夫 すえ はら つぐ お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 2 9 1 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 1 0 月 2 3 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文名	担癌生体における末梢血中 corticosteroid に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 芝 茂 (副査) 教 授 岡野 錦弥 教 授 須田 正巳

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

さきに、私どもの研究室の富永は担癌動物における下垂体・副腎皮質系の態度について検討し、その際 Walker carcinosarcoma-256 移植ラットで、副腎重量の増加、その束状層の肥大、さらに hypox を行なったのちの ACTH に対する副腎皮質の response が高まっているにもかかわらず、末梢血中 corticosterone 濃度がいちぢるしく低下している事実を見出し、また、これとは別に、担癌動物に静注された corticosterone が末梢血中より速やかに消失して行くことを明らかにした。

そこで、私は担癌動物におけるこれら corticosterone の動態に興味をもち、このような現象の起こる理由を解明したいと考え、透析法をもちいて実験を行なうとともに、ヒト末期癌患者の血中 cortisol が担癌動物末梢血中の動態に近似するか否かを検索した。

〔材料および方法〕

1, 動物および腫瘍

I) 動物: Wistar 系雄性ラット (生後60~70日, 体重約130g)

II) 腫瘍: Walker carcinosarcoma 256

2, 採血法: oltopan soda による麻酔下で heparin を左股静脈より注入して数分後、腹部大動脈穿刺によった。

3, corticosterone の蛋白結合率および濃度の測定法: ^3H -corticosterone をもちいて, Daughaday の方法に準じた平衡透析法により結合率を求めた。

また, corticosterone 濃度は Silber-Porter 法に準じて抽出し, 関・松本法にしたがって分離精製し, 硫酸蛍光法で定量した。

なお, 担癌および対照ラット血漿の corticosterone 結合能を, 二重平衡透析法をもちいて, 直接

比較した。

4, 条件ラット: stress 群として, ガラス球を皮下に, necrosis 群として, 壊死組織を皮下に, inflammation 群はテレピン油を筋肉内に注入, starvation 群は飼料を制限した。

5, 末期癌患者の末梢血中 cortisol 濃度および蛋白結合型 cortisol の測定法: cortisol 濃度は動物実験と同じように測定した。

蛋白結合型 cortisol は, 血清に ^{14}C -cortisol を加え, De Moor の方法に準じて蛋白部分を分離し, この部の放射能の計測によった。

〔成績〕

1, 予備実験とし, 担癌ラットにおける corticosterone の血漿蛋白との結合率を, 雌雄別に比較したが, 雄性担癌ラットがこの実験目的にそうことを知り以下の実験には, すべて雄性ラットをもちいた。

2, 担癌ラット血漿における corticosterone の蛋白結合率を経日的に検索したが, 腫瘍移植7日後においては, その結合率には著明な変動はなかった。しかし, 移植14日後, すなわち腫瘍重量が体重のほぼ10%になると, その結合率は対照群の94.9%に比して78.7%とかなりの低下を示し, 移植21日後の結合率もこれと同様75.8%であった。

つぎに, 二重平衡透析法をもちいて corticosterone の血漿蛋白に対する binding affinity を直接比較した成績でも, 腫瘍移植14日後および21日後では, binding affinity の相当な減弱があった。

3, 担癌ラットの血漿中 corticosterone 濃度は腫瘍の発育とともに低下の傾向を示した。すなわち, 移植7日後ではその対照群との間に著明な差をみとめなかったが, 移植14日後では, 対照ラットの $40.4\mu\text{g}/\text{dl}$ に対して $19.7\mu\text{g}/\text{dl}$ と著明な低値を示し, 対照の約49%になった。また, 移植21日後の濃度は $19.0\mu\text{g}/\text{dl}$ で, 対照 ($43.1\mu\text{g}/\text{dl}$) の約44%であった。

4, protein-bound corticosterone 濃度についても, 移植7日後では対照との間に大差を認めなかったが, 移植14日および21日後では, それぞれの対照群の41%を示した。

5, しかし, non-protein-bound corticosterone 濃度は移植14日後ならびに21日後では, それぞれ $40\mu\text{g}/\text{dl}$ ならびに $4.3\mu\text{g}/\text{dl}$ で, それらの対照群に比してかなりの高値を示した。

6, 条件ラットにおける corticosterone の血漿蛋白結合率を測定したが, いずれの処置ラットにおいても, それぞれ対照群との間に著明な差を認めなかった。

7, 末期癌患者における血清中 cortisol 濃度および蛋白結合型 cortisol は対照とした健康人のそれに較べいづれも低値を示した。

〔総括〕

1, Walker carcinosarcoma 256 移植ラットにおいては, 腫瘍重量が体重のほぼ10%となると, 末梢血中 corticosterone 濃度は低下するにもかかわらず血漿蛋白の corticosterone に対する結合率は低下し, その結合能も減少する。

2, なお, この時期における protein-bound corticosterone 濃度は低値を示し, non protein-bound corticosterone 濃度は高値を示す。

3, 以上の成績は担癌動物における末梢血中 corticosterone 濃度の低値を示すことならびに担癌

動物に投与された corticosterone は、血中より早急に消失するという事実の説明に役立つ。

4, また、これらの事実は末梢血中に corticosterone が減少する場合、その結合率が上昇するという従来の考え方とは一致しない。

5, なお、stress, necrosis, inflammation および starvation 等の条件を負荷したラットではこのような結合率の低下をみなかった。

6, したがって、上記の成績は文献的な成績も考えに入れて担癌状態にかなり特異的であると思われる。

7, ヒト末期癌について、末梢血中 cortisol 濃度は低下し、蛋白結合型 cortisol は減少した。この成績は動物実験における成績とほぼ一致するものである。今後、症例の追加と他疾患についてそれらの検索を加え、その特異性を吟味したい。

論文の審査結果の要旨

さきに、富永は担癌動物における下垂体・副腎皮質系の態度を検討し、副腎束状層の肥大を認めるとともに、ACTH に対する response もむしろ高まる傾向にあることを知った。そして同時に、下垂体・副腎皮質系がこのような状態にあるにもかかわらず末梢血中 corticosterone 濃度が低下している事実を見出した。一方、担癌ラットに corticosterone を静注すると末梢血中より速やかに消失していくことをも明らかにした。

本論文は、これらの現象の発現機序を担癌生体における末梢血中 corticosteroid と血漿蛋白との結合の面から解析しようとしたものである。

そして、まず担癌動物においては末梢血中 corticosterone 濃度が正常動物の約 $\frac{1}{2}$ の低値を示すことを追試証明するとともに、corticosterone の血漿蛋白との binding affinity が低下していることを実証した。さらに、protein-bound corticosterone 濃度の著しく低下すること、また、直接 metabolism に関与すると考えられている non protein-bound corticosteroid 濃度が上昇している事実をも明らかにした。なお、手術不能人癌についておこなった検索では実験的研究でみた成績と同じように末梢血中 cortisol 濃度の低下とともにその protein-bound cortisol 濃度が低下することを知った。そして、著者はこれらの現象を著者がおこなったいくつかの対照実験ならびに文献上の成績から担癌動物にかなり特異性のあるものと考察した。

癌悪液質は代謝平衡の乱れの総和であると考えられるが、本論文はその調節機構に重要な役割を示す下垂体・副腎系にかなりの変調のあることを指摘するもので、とくに、活性型 corticosteroid 濃度の上昇が血漿蛋白との binding affinity の低下によることを示唆したものである。すなわち、副腎皮質系を中心とした癌悪液質発生機序の解明に新しい知見を提示したものであるというべきであり、今後この方面の研究に重要な参考文献になりうらと思う。