The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖に対するX線とブレオマイシンの併用効果
Author(s)	正重, 真澄
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31914
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

【3】

氏名・(本籍)	正重真澄（しょうじゅうますみ）
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 3971 号
学位授与の日付	昭和52年4月6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	**イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖に対するX線とブレオマイシンの併用効果**
論文審査委員	(主査) 教授 山本 巌 (副査) 教授 川勝 賢作　教授 渕端 孟　助教授 作田 正義 講師 井上 秀夫

論文内容の要旨

近年，悪性腫瘍に対する放射線ならびに制癌剤による療法は著るしい進歩をとげている。しかしながら，これらの治療法が癌周囲の正常組織や造血系，免疫系等におよぼす障害も大きく，期待するような治療効果をあげ得ない場合も少くない。この意味において，副作用を軽減し，かつ治療効果を高めようとする方法が模索されている。なかでも放射線作用の増強をねらいとした放射線と制癌剤との併用が最近注目されている。

現在，臨床的に使用されている制癌剤の中でも特にブレオマイシン(BLM)は，扁平上皮癌に高濃度に取り込まれ著効を示すことが知られている。従って扁平上皮癌が悪性腫瘍の大半を占める口腔領域においてはBLMが多用され，種々の投与法が試みられている。しかしこのBLMと放射線との併用についての評価は未だ定まっておらず，詳細な検討が必要であると考えられる。

一方，マウスにイソプロテレノール(IPR)を投与すると，耳下腺腺細胞は同調度の高い一過性の増殖を起こすことが知られている。従ってこの系はin vivoにおける放射線や制癌剤の細胞増殖抑制効果を観察するのに適した実験系であると考えられる。

本研究はIPR投与によるマウス耳下腺腺細胞の増殖に対するX線とBLMの併用効果について検討し，臨床応用のための基礎的知見を得ようとしたものである。

実験には生後8週，体重約30gのddO系雄性マウスを用いた。IPRは，80μg/g体重を，同調度を高めるために48時間間隔で2回腹腔内投与した。X線照射は，マウスにネンブタール麻酔を行い，頭頸部を照射野とし，IPR投与後1時間目に250radsを照射した。DNA合成能は，^{3}H-チミジン(0.33μCi/g体重)投与後30分に耳下腺を摘出し，Schneiderの方法に準じてDNAを抽出し，ジフェニラ

ミンにて発色定量すると共に取り込まれた放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。^{3}H－チミジンの標識細胞数の測定は，屠殺前に30分間の pulse labeling を行い，dipping法でラジオオートグラフを作製し，1000個以上の腺細胞中の標識核を数え，標識率を求めた。細胞分裂指数の測定は，通法によりヘマトキシリン・エオジン標本を作製し，少くとも1000個の腺細胞中に見られる分裂中期から後期の細胞を数え，その比率を算出した。

1．ＤＮＡ合成に対するＸ線とＢＬＭの影響

耳下腺腺細胞への^{3}H－チミジンの取り込みはIPR投与後16時間頃より急激に上昇し，22時間でピークに達し，以後徐々に減少した。このDNA合成の促進はIPR投与1時間後にＸ線照射することにより約50％抑制され，ピークに達する時間も約6時間遅延した。またIPR投与後30分にBLMを単独投与（30μg/g体重)すると約30％抑制された。さらにこの時間にBLM投与量を変化させた場合15μg/g体重以下の濃度では抑制効果を示さなかった。またIPR後種々の時間にBLM(30μg/g体重)を投与すると2時間以後の群では全く抑制されなかった。

次にＸ線とBLMの併用効果について検討した。その結果BLM(30μg/g体重）をＸ線照射の30分前後に投与すると約85％，3時間後では約65％のＤＮＡ合成抑制効果が認められた。本結果より照射とＢＬＭ投与の間隔が延長するに従い抑制効果の減少することが示唆された。またＢＬＭ投与量を15μg/g体重に減じてＸ線照射と併用すると，その抑制効果も減少した。

2．Ｘ線とＢＬＭによる耳下腺の^{3}H－チミジン標識細胞数の変化

各処置群のＤＮＡ合成ピーク時におけるラジオオートグラフを観察し標識指数を測定した。^{3}H－チミジンの銀粒子は細胞質にはほとんど見られず核に局在していた。また標識された腺細胞の数は，ＢＬＭ単独投与（ＩＰＲ後30分，30μg/g体重）では対照の約75％，Ｘ線単独照射で約30％であるのに比し，Ｘ線・ＢＬＭ併用群では10～20％であった。この結果はＤＮＡ合成能の測定結果とよく一致した。更に各処置群における標識細胞の核上銀粒子数が対照群と変わらないことより，Ｘ線とＢＬＭによるＤＮＡ合成能の抑制は，合成期に入る細胞数の減少によるものであることが示唆された。

3．細胞分裂阻害効果

BLM30μg/g体重をIPRの30分後に投与した場合，細胞分裂は約50％阻害されたが，ＩＰＲ投与後12時間ではほとんど阻害効果を示さなかった。またＸ線単独照射による細胞分裂阻害は60％程度にすぎないが，Ｘ線照射30分前後にＢＬＭを併用すると，その抑制は著るしく90％の抑制率を示した。なおこの併用効果は，ＢＬＭをＸ線照射30分前後に投与した時最も著明で，Ｘ線照射後3時間の投与ではやや減少した。この結果はＤＮＡ合成抑制効果をよく反映していた。

以上，ＩＰＲによるマウス耳下腺腺細胞の増殖は，G_1初期でのＸ線とＢＬＭの併用により著明に抑制されるが，この併用効果はＢＬＭの投与時期により左右され，Ｘ線照射時期に近いほど著効を示すことを見出した。故に，臨床において放射線とＢＬＭを併用する場合にはＢＬＭの投与時期に留意する必要のあることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は，最近，口腔領域の悪性腫瘍の治療において注目されている放射線とブレオマイシンの併用による細胞増殖阻止効果を同調度の高い組織増殖系を用いて検討し，両者の臨床的応用のための基礎的知見を得ようとしたものである。

その結果，イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖は両者の併用により著明に抑制されるが，その併用効果はブレオマイシンの投与時期に依存し，X線照射に近接して投与するほど著明になることを見いだした。この成果は，臨床上極めて重要な知見であると考えられる。

よって，本研究者は歯学博士の学位を得る資格があるものと認める。