

Title	アルキル化剤と5-FUの併用効果増強に関する投与順序依存性についての基礎的研究
Author(s)	梶, 正博
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/31973
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	梶	正	博
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	4 1 3 7	号
学位授与の日付	昭和 53 年 2 月 2 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	アルキル化剤と 5-FU の併用効果増強に関する投与順序依存性についての基礎的研究		
論文審査委員	(主査)	教授 神前 五郎	
	(副査)	教授 近藤 宗平	教授 岡田 善雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

現在臨床的に用いる制癌剤を使ってより高い治療効果を得るためには、腫瘍細胞の DNA 合成抑制を指標とした制癌剤感受性試験によって適応制癌剤をえらぶと共に、いくつかの適応制癌剤を組み合わせた併用療法が必要となる。アルキル化剤と 5-fluorouracil (5-FU) の併用の場合、両剤の投与の順序によって発現する制癌効果に差があるか否か、今迄検討された報告をみない。しかし臨床的には重要なことであるからこれを明らかにしようとした。

〔実 験〕

アルキル化剤と 5-FU 両薬剤併用による制癌効果の判定は、①癌細胞の DNA 合成に対する抑制、②組織培養における細胞増殖の抑制、③担癌動物の生存日数の延長の 3 種類の方法によった。

① DNA 合成に対する影響は腫瘍細胞を 2 種の制癌剤とともに夫々 2 時間宛順次 preincubate したのち、labeled precursor を加えてさらに 1 時間 incubate し、しかるのち腫瘍細胞の DNA 分画を抽出し、その比放射活性を測定し対照の DNA 合成能を 100 としてあらわした。labeled precursor としては、de novo 系の ^{14}C -formate (以下 ^{14}C -F と略す)、salvage 系の ^3H -thymidine (^3H -TdR) および salvage 系ではあるが、de novo thymidylate synthesis を反映する ^3H -deoxyuridine (^3H -UdR) を用い、DNA 分画の抽出は Schmidt-Thannhausr 変法もしくは Schneider 法によった。②細胞増殖に対する制癌剤併用の影響は、腫瘍細胞を制癌剤とともに 37.5°C にて夫々 2 時間宛順次 incubate したのち、 2×10^4 コ/ml の cell suspension とし、その 1.5ml ずつを短試験管に分注し、incubate 後、2 日、4 日、6 日目の細胞核数を算定し、増殖曲線を描き、おもに 6 日目の細胞核数を比較

した。③in vivo の制癌剤併用の効果は、 10^6 コのEhrlich細胞を腹腔内に移植したddOマウスに対し、移植から24時間経過した後に、2種の制癌剤を2時間の間隔を置いて夫々腹腔内に投与し、その後の体重の変化および生存日数を計測することによって判定した。

〔成績〕

得られた成績は次の通りである。①ラット腹水肝癌AH130細胞のDNA合成に対する影響より、併用する2薬剤の作用順序の違いによる制癌効果を検討すると、precursorとして ^{14}C -Fを用いた場合、Nitrogen mustard N-oxide(以下 $\text{HN}_2\text{-O}$) $8\mu\text{g}/\text{ml}$ をさきに2時間作用させ、しかる後に5-FU $1\mu\text{g}/\text{ml}$ を2時間作用させると対照の40%という強いDNA合成抑制を示し、その逆の順序では63%であった。この2薬剤の作用順序によるその効果の差は、またEhrlich細胞株(JTC-11細胞)のDNA合成に対しても、 ^{14}C -F、 ^3H -UdRをprecursorとして用いた時、 $\text{HN}_2\text{-O}$ $1\mu\text{g}/\text{ml}$ と5-FU $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ および1-(4-amino-2-methylpyrimidine-5-yl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) $15\mu\text{g}/\text{ml}$ と5-FU $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ の組み合わせのいずれにおいても明らかに認められた。すなわち、 ^{14}C -Fをprecursorとした場合、 $\text{HN}_2\text{-O}$ (2時間) \rightarrow 5FU(2時間)は対照の44%、5-FU \rightarrow $\text{HN}_2\text{-O}$ 61%(両者の抑制の度は推計学的に有意 $p<0.01$)、ACNU \rightarrow 5-FUは63%、5-FU \rightarrow ACNU81%($p<0.01$)で、 ^3H -UdRをprecursorとした場合、 $\text{HN}_2\text{-O}$ \rightarrow 5-FU42%、5-FU \rightarrow ACNU59%($p<0.01$)といずれの場合においてもアルキル化剤を先に作用させ、その後に5-FUを作用させた方がより強いDNA合成抑制を示した。②JTC-11の細胞増殖に対しても、 $\text{HN}_2\text{-O}$ $2.5\times 10^{-5}\text{M}$ と5-FU $1.0\times 10^{-4}\text{M}$ およびACNU $2.5\times 10^{-5}\text{M}$ と5-FU $1.0\times 10^{-4}\text{M}$ の組み合わせにおいて、それぞれアルキル化剤をさきに作用させた方が、その逆の順序より、強い細胞増殖抑制を示した。③Ehrlich担癌マウスに対しては、ACNU23mg/kgを投与後2時間して5-FU65mg/kgを投与した群は、平均生存日数 31 ± 4.4 日と非投与の対照の 19 ± 0.9 日にくらべて有意に延長し($p<0.02$)、その逆の投与順序では、 17 ± 1.9 日と対照とほとんど変わらなかった。

〔総括〕

1) in vitroでAH130細胞のDNA合成に対する $\text{HN}_2\text{-O}$ と5-FUの併用効果を ^{14}C -Fをprecursorとして検討するに、 $\text{HN}_2\text{-O}$ $8\mu\text{g}/\text{ml}$ を2時間作用させ、つぎに5-FU $1\mu\text{g}/\text{ml}$ を2時間作用させた方がその逆に比べてより強いDNA合成抑制が見られた。2) in vitroでJTC-11細胞のDNA合成に対するアルキル化剤($\text{HN}_2\text{-O}$, ACNU)と5-FUの併用効果を、 ^{14}C -Fおよび ^3H -UdRをprecursorとして検討するに、やはり、アルキル化剤を先に、5-FUを後に作用させる方が強いDNA合成抑制がみられた。3) in vitroでJTC-11の細胞増殖に対するアルキル化剤と5-FUの併用効果においても、やはり同様の作用順序依存性を示した。4) in vivoでEhrlich担癌マウスの生存に対するACNUと5-FUの併用効果においても、ACNUを先に投与し、2時間後5-FUを投与すると、その逆の投与に比べて、生存日数の延長を示した。以上より、アルキル化剤と5-FUの併用療法においては、投与スケジュールにsequenceを考慮する必要があると考える。

論文の審査結果の要旨

本論文は、癌化学療法の効果の増強と適応範囲の拡大をはかる目的で、アルキル化剤と代謝拮抗剤を併用して使用する場合、その投与順序が効果の発現にどう影響するかを検討したもので、アルキル化剤として、HN₂-O、ACNUを、代謝拮抗剤として、5-FUを使用し、これらの併用効果をAH130 腹水癌細胞、JTC-11細胞の *in vitro* でのDNA合成に対する影響、および、JTC-11細胞の *in vitro* での増殖抑制、また、*in vivo* でEhrlich腹水癌細胞担癌マウスの生存日数の延長より判定している。その結果、いずれの系においてもアルキル化剤を先に作用させ、ついで5-FUを作用させた方が、その逆の順序にくらべて、より強い併用効果を得ることを明らかにした。かかる事実は combination chemotherapyにおいて、臨床的にも薬剤の投与順序を考慮する必要性を示唆するもので、今後、癌化学療法をより効果的に進める上に有意義な研究であると考えられる。