

Title	宿主免疫能ならびにリンパ球の分布動態に及ぼす制癌剤の影響について
Author(s)	臼井, 誠
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32191
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	臼 井 誠
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 4 5 7 6 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 月 24 日
学位授与の要件	歯学研究科 歯学臨床系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	宿主免疫能ならびにリンパ球の分布動態に及ぼす制癌剤の 影響について
論文審査委員	(主査) 教 授 宮崎 正 (副査) 教 授 岡田 宏 教 授 作田 正義 助教授 加藤慶二郎

論 文 内 容 の 要 旨

悪性腫瘍治療の一分野を担う化学療法において、多くの制癌剤のもつ免疫抑制作用は、宿主本来の腫瘍抵抗性に障害を与え、かえって薬剤のもつ腫瘍抑制効果が期待できない場合もある。そのために化学療法を施行する際は、制癌剤の宿主への影響を十分に把握することが必要不可欠である。

一方悪性腫瘍のもつ転移現象は、その治療法の困難さとともに、転移形成の機序解明が十分になされていないことと関連し、大きな問題となっている。

著者はマウス可移植性腫瘍を用いて、制癌剤の転移に与える影響を追究するとともに、宿主免疫能に極めて密接な関係を有するリンパ球を、機能面ならびに分布動態面について、制癌剤の影響を検索した。なお実験に用いた薬剤はブレオマイシン (BLM と略す)、5-フルオロウラシル (5-FU と略す) およびコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム (コルチゾンと略す) を選択した。また腫瘍は ddO 系マウスに継代移植している、ポリオーマウィルス由来の可移植性腫瘍 (PVT と略す) および同腫瘍を組織培養して得た株化細胞 (PVM と略す) を使用した。

まず薬剤の腫瘍抑制効果を検討した。PVT 移植翌日より薬剤を 10 日間連続腹腔内に投与し、移植 12 日目に腫瘍重量を測定すると、BLM、5-FU とともに濃度依存性をもって、ある程度の抑制傾向がみられたが、5-FU は一定の濃度以下では逆に腫瘍増殖促進傾向を認めた。

次に PVT 移植前 10 日間、BLM、5-FU を腹腔内に連続投与し、移植 7 週目の肺転移を観察すると、使用した濃度群 (両薬剤ともに 1 日投与量は、マウス体重 kg あたり 10mg, 1mg, 0.1mg の 3 群とした) すべてに、有意の肺転移率の上昇がみられた。この機序について、免疫学的立場から検討を加えた。すなわち細胞性免疫能の指標としては、in vitro での Mitogen (Concanavalin A および

PVM細胞)に対するリンパ球の幼若化現象を、体液性免疫能の指標としては、Jerneの抗体産生細胞測定法を用いた。細胞性免疫能に対して、BLM,5-FUはともに一定濃度以上で著明な抑制を示したが、臨床投与量を考慮に入れると、5-FUの方がBLMと比べて抑制度は強かった。体液性免疫能に対して、5-FUは強い抑制を示したが、BLMは高濃度群のみに抑制がみられた。これらの結果から、PVT移植前薬剤投与による肺転移上昇は、薬剤のもつ宿主免疫抑制作用によることが強く示唆されるとともに、PVM移植原発腫瘍摘除前BLM,5-FU投与による移植7週目の肺転移率において、BLM中、低濃度群のみに有意の抑制がみられたことと矛盾はなかった。

さらに、これら免疫能に極めて重要な作用を有するリンパ球のeffector cellが、有効に働くためには生体内で効果的な分布を示す必要があると考え、薬剤投与によるリンパ球の分布動態についても検討を加えた。本実験では、薬剤を連続9日間投与した後の生体リンパ球の分布動態を、主として脾臓と末梢血との関連で調べた。アイソトープによるリンパ球標識は2種類の方法で行い、分裂リンパ球は、³H-thymidineのin vivoでのとりこみを利用し、非分裂リンパ球は、in vitroにて⁵¹Crで標識したリンパ球を用いて実験に供した。

非分裂リンパ球は、BLM高、低濃度投与群、コルチゾン投与群において、脾臓での著明な捕捉という現象がみられた。一方分裂リンパ球では、すべての投与群において脾臓での分裂能低下が認められた。BLM,5-FU高濃度投与群、コルチゾン投与群において、分裂リンパ球の脾臓からの著明な流出という現象がみられたが、末梢血での同リンパ球の変動は、薬剤によって異なっていた。5-FU低濃度投与群では、高濃度投与群とは逆に、分裂リンパ球の脾臓での著明な捕捉傾向が認められた。BLM低濃度投与群では、分裂リンパ球の動態に変化はなかった。次に末梢血リンパ球数は、BLM,5-FU高濃度投与群では無処置群と比較して増大傾向がみられ、BLM低濃度投与群では減少傾向がみられ、5-FU低濃度投与群およびコルチゾン投与群では、無処置群と変化なかった。

以上より、制癌剤がリンパ球の機能のみならず、分布動態にも大きく影響していることが明らかとなり、末梢血リンパ球の変動のみでは、全身のリンパ球の分布動態を論ずることは困難であり、全身の各臓器との関連での分布動態を考察することの重要性が認識された。

論文の審査結果の要旨

本研究は、多くの制癌剤のもつ副作用の1つである免疫抑制作用を追究することを目的としたものである。すなわち宿主免疫能に極めて密接な関係を有するリンパ球の機能、および脾臓と末梢血との間におけるリンパ球の分布動態の両観点より、制癌剤の影響について検討し、またこの免疫抑制作用が転移形成にどのように影響するかについても検討したものである。

その結果、本研究で使用した薬剤は、細胞性ならびに体液性免疫能に影響しているばかりでなく、リンパ球の脾臓における捕捉あるいは脾臓からの急速な流出などの変動をもたらし、さらにこれらリンパ球に与える影響は、薬剤の種類および投与濃度によって特徴的であることが判明した。この結果は、

これら薬剤の腫瘍移植前投与による肺転移率の上昇が、薬剤のもつ免疫抑制作用に帰因していることを示唆している。

以上の如く、本研究はリンパ球の機能および分布動態を考慮した癌化学療法を施行する上で、臨床
上極めて有益な知見をもたらしたものと考えられる。

よって、本研究者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。