



Title	骨髓造血幹細胞に対する制癌剤の影響
Author(s)	小林, 一郎
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32460">https://hdl.handle.net/11094/32460</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	小 林 一 郎
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 6 6 5 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 5 月 23 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	骨髓造血幹細胞に対する制癌剤の影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 神 前 五 郎 (副査) 教 授 坂 本 幸 哉 教 授 田 口 鐵 男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

癌化学療法において、白血球減少が制癌剤投与量の制限因子になる場合が多い。したがって制癌剤の造血細胞におよぼす影響を検討することは、より有効な投与法の追求上極めて重要である。そこで、しばしば使われる制癌剤のうち、白血球減少をきたす率の少ない 5-Fluorouracil (5FU) と、その率が高い Mitomycin C (MMC) につき、マウスを使用して、1) 各薬剤投与後、pluripotnet stem cells である CFU-S および白血球系に分化した committed stem cells である CFU-C、さらに骨髓有核細胞数および末梢白血球数の動態、2) 各薬剤投与後 CFU-C 数の回復過程において、両薬剤に対する CFU-C の感受性がいかに変化するか、を明らかにすることを目的として以下の実験を行った。

### 〔方法ならびに成績〕

C3H マウス (♂ 8~12 週) を使用した。末梢白血球数は orbital sinus より採取した血液を用い、骨髓有核細胞数は大腿骨より採取して培地に浮遊させたのち、チュルク液で稀釈、血球計算板で測定した。CFU-C 数は Worton らの方法に準じ、骨髓有核細胞 ( $1 \times 10^5$  コ/dish) を、L cell conditioned medium を colony stimulating factor として、軟寒天培地一層培養法にて 10% CO<sub>2</sub> incubator を用い、37℃ で 7 日間培養後、形成されたコロニー数から測定した。CFU-S 数は Till and McCulloch の方法に準じ、<sup>60</sup>Co γ線 900 rad 全身照射した recipient マウスの尾静脈より骨髓有核細胞 ( $1 \times 10^6$  コ/1 匹) を移植し、10 日目に recipient マウスの脾に形成されたコロニー数から測定した。骨髓細胞の <sup>3</sup>H-thymidine 処理については、比放射能 23 Ci/mmol の <sup>3</sup>H methyl thymidine 10 μCi/ml と共に骨髓細胞を 37℃ で 30 分間 incubate した。

1. 骨髓細胞を各濃度の5FUまたはMMCで *in vitro* 処理し、薬剤のCFU-Cに対する抑制効果を比較すると、同程度の抑制を示すためには、5FUはMMCの約4倍の濃度を必要とする。このことから薬剤の *in vivo* 投与に際しては、以下のごとくさらに両薬剤の濃度比を高くして使用した。
2. 5FU40mg/kgまたはMMC2.5mg/kg腹腔内投与後のCFU-S, CFU-C, 骨髓有核細胞および末梢白血球数の経時的変動はつぎの通りであった。
  - a. 末梢白血球, 骨髓有核細胞数の減少の速度と程度には両薬剤で差はなく, その回復はMMCの方がやや遅かった。末梢白血球数の減少, 回復は骨髓有核細胞数のそれより1日程度おくれる。
  - b. CFU-SおよびCFU-C数の変動は, 両薬剤で顕著な差があるが, いずれの薬剤の場合も, 末梢白血球数や骨髓有核細胞数がすでに回復している時期(7日目)にも, まだ対照値まで回復していない。またCFU-C数の回復はCFU-Sのそれよりも遅い。
  - c. CFU-S数は, 5FUでは1日目に対照群の80%を示し, 2日目に30%まで減少したのち, 急速に回復して7日目では120%に達する。MMCでは投与後2時間ですでに対照値の60%に減少し, この後も減少をつづけて7日目には35%にいたり, 14日目には対照値に回復する。
  - d. CFU-C数は両薬剤ともに二相性の変化を示す。対照値への最終的な回復は5FUで10日目, MMCでは21日目であるが, この途中5FU, MMCとも, 3日前後に一過性にほぼ対照値まで増加する。
3. <sup>3</sup>H-thymidineによる suicide実験によって, 5FU投与後2日目では, CFU-CのS期の率は対照よりも高いが, MMC投与後2日目では対照と変わらないことを認めた。このこととCFU-S, CFU-Cおよび骨髓有核細胞数の経時的変動とを考えあわせると, CFU-Cの一過性増加のメカニズムは5FUではCFU-Sからの流入の増加が主役であり, MMCではCFU-Cからより成熟した細胞への流出の減少が主な因子であると推定される。
4. 各薬剤投与後に骨髓細胞を採取し, *in vitro*において5FU(5 $\mu$ g/ml)またはMMC(1 $\mu$ g/ml)で処理し, CFU-C数の変動を測定したところ, CFU-Cの5FUに対する感受性は, 5FU投与後1~3日目に高まることが認められたが, MMCに対する感受性は薬剤投与後の時期にかかわらずほぼ一定であった。

〔総括〕

マウスに5FUまたはMMCを投与したあと, 骨髓中のCFU-S, CFU-C, 骨髓有核細胞および末梢白血球数の変動を検討したところ, 1) いずれの薬剤を投与した場合も, 骨髓有核細胞および末梢白血球数が回復した時期において, CFU-S, CFU-C数は未回復の状態にあり, このうちCFU-C数の回復が最もおくれること, 2) CFU-C数は最終回復までの途上で一過性にほぼ対照値まで増加する時期があること, 3) CFU-SおよびCFU-C数の回復はMMC投与後では5FU投与後に比し著しく遅延すること, 4) CFU-CのMMCに対する *in vitro* 感受性についてみると, 5FUもしくはMMCのいずれを投与したのちにも回復の時期による明らかな差は認められないが, CFU-Cの5FUに対する *in vitro* 感受性についてみると, 5FU投与後で明らかに感受性の高まる時期があること, が認められた。

## 論文の審査結果の要旨

本論文はマウスについて5FU40mg/kgまたはMMC2.5mg/kg投与後, CFU-SとCFU-Cの二種幹細胞を含む白血球系細胞数の減少と回復の経過を検討し, CFU-Cが最もおぐれて回復すること, さらにMMCの方が幹細胞レベルに対する影響が強いこと等を明らかにしたものであり, これらのことは癌化学療法上重要な知見であって価値あるものと認める。