

Title	癌化学療法施行患者の末梢リンパ球における姉妹染色分体交換の研究
Author(s)	大鶴, 實
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33600">https://hdl.handle.net/11094/33600</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【3】

氏名・(本籍)	大 鶴 實
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5710 号
学位授与の日付	昭和57年4月27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	癌化学療法施行患者の末梢リンパ球における姉妹染色分体交換の研究
論文審査委員	(主査) 教授 神前 五郎 教授 近藤 宗平 教授 松原 謙一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

細胞遺伝学的手法として最近開発された姉妹染色分体交換(Sister Chromatid Exchange: SCE)は、染色体異常よりも簡便で、各種の化学物質による染色体損傷を高感度で検出できる。制癌剤投与による宿主細胞の染色体への影響を簡便に検出する方法として、このSCEが有効であるかどうか評価する目的で制癌剤投与癌患者の末梢リンパ球におけるSCEを検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

癌化学療法施行中の患者について、制癌剤投与前、ならびに投与後に経時的に末梢血を採血し、Phytohemagglutinin( PHA) および5-bromodeoxyuridine ( BrdU) 存在下に培養してFluorescence and Giemsa 法を用いてリンパ球におけるSCE頻度を測定した。培地は20%牛胎児血清添加Eagle's MEM培地を用い、BrdUは最終濃度25 $\mu$ Mを用いた。37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub>を含む空気中で72時間培養し、70時間目にcolcemidを加えた。低張液処理後、酢酸メタノールにて固定しair dry法により染色体標本を作製する。つぎに10<sup>-4</sup>M Hoechst 33258にて10分間処理、リン酸緩衝液にてマウントして、black light lampを用いて近紫外線照射を行なった後、Giemsa染色を行った。

SCEの算定は、染色体数が46本あることを確認できたmetaphaseについて行ない、少なくとも20個以上のmetaphaseについての値の平均値をとった。

成績は次の通りである。

1. 健康対照群(8例)における末梢リンパ球のSCE頻度は、 $9.16 \pm 3.69^{(S-D)}$  SCE<sub>s</sub>/cellであった。制癌剤投与前の各種癌患者(19例)については、 $8.45 \pm 3.83^{(S-D)}$  SCEs/cellであり、健康対照

群との間に有意の差は認められなかった。また、対照群、癌患者群ともに性別、年齢による差もみられなかった。さらに、ある胃癌患者について術前、術後の SCE 頻度をしらべたが、手術は SCE 頻度に影響をおよぼさなかった。

## 2. Mitomycin C (MMC) 治療の患者末梢血リンパ球の SCE 頻度におよぼす影響。

胃癌に対して、MMC による術後化学療法を行った患者について、MMC 投与開始後 2 週間にわたって経時的に採血し、末梢リンパ球における SCE 頻度の変化を検討した。MMC は、1 回 4 mg を週 2 回静注した。

第 1 回目の MMC (4 mg i. v.) 投与後、SCE 頻度は経時的に増加し、24 時間後に対照の約 2 倍に達し、その後、48 時間目には対照値に戻った。第 2 回目投与後も同様の経過をたどった。しかし、第 3 回目投与後には、24 時間後に対照の約 2 倍に達した後、対照値には戻らないでそのレベルを維持した。第 4 回目の投与では 24 時間後に、さらに加算的に増加し、対照の約 3 倍に達し、以後そのままのレベルを維持した。MMC による治療中止後、3 ヶ月目には SCE 頻度は対照値に戻っていた。

## 3. Cyclophosphamide (CTX) 治療の患者末梢血リンパ球の SCE 頻度におよぼす影響。

悪性リンパ腫患者に、CTX と Vincristine (VCR) の併用による大量間歇静注療法を施行し、4 ヶ月以上にわたって SCE 頻度の経時変化を追求した。CTX 1 g と VCR 2 mg 静注後、末梢リンパ球の SCE 頻度は速やかに増加し、投与後 1 時間では平常値の約 2 倍、24 時間で約 3 倍のピークに達したが、72 時間目には平常値の 2 倍弱、7 日目に平常値近くに戻った。この投与法を 6 回くり返したが、いずれの場合も似たパターンをとり回復した。

なお、VCR のみの投与は SCE 頻度に変化をおよぼさなかった。

さらに、CTX 1 g 投与後 24 時間目に患者から採血した血液をいくつかの aliquots に分け、一部は直ちに上記の方法で SCE 頻度を測定してこれが確かに上昇していることを確認した。のこりの aliquots は、PHA, BrdU を加える前に 12~72 時間にわたって、これらを含まない培地で培養し、(liquid holding)、この間に SCE 頻度の減少があるか否かを検討したが、SCE 頻度の減少はみられなかった。

### 〔総括〕

MMC, CTX による治療が癌患者の末梢リンパ球の SCE 頻度におよぼす影響を検討した。

いずれの薬剤も投与後 SCE 頻度の急速な上昇を惹起し、24 時間で peak に達するが数日以内にほぼ平常値に戻った。

ただし、CTX の場合には 6 回くり返しても毎回よく似た SCE の変動パターンを示したのに対し MMC の場合は第 3 回目、4 回目では加算的な影響がみられた。

両薬剤ともに投与後、末梢リンパ球の SCE 頻度の変化が再現性よく観察され、長期投与における細胞遺伝学的変化をみるには、この SCE は非常によい marker となると考えられる。現在のところ、生体内における末梢リンパ球の SCE 頻度の上昇、減少の mechanism については、まだ十分解明されていないが *in vitro* における“liquid holding”の実験から、SCE-inducing damage を受けた細胞自身における DNA 損傷の repair は考えにくく、*in vivo* でみられた SCE の peak 値から平常

値への回復には cell renewal 系その他の systemic recovery mechanism の存在を反映するのではないかと考えられる。

末梢リンパ球-SCE の系で上記の様に SCE の変化が再現性よく観察されたことは、制癌剤投与による患者への影響をこの系でモニターできることを示唆している。この系を利用すれば制癌剤が与える宿主細胞の染色体への影響を推定するのに役立つ、さらに、臨床投与の際の化学療法剤の選択や投与基準をより適切に決めるにあたっての基礎的データを提供しうるものと考えている。

### 論文の審査結果の要旨

Mitomycin C および Cyclophosphamide による治療が癌患者の末梢リンパ球の姉妹染色分体交換 (Sister Chromatid Exchange: SCE) におよぼす影響を検討したもので、実際の臨床例について長期にわたって検討した最初の報告である。両薬剤ともに、投与後末梢リンパ球の SCE 頻度の著明な変化が再現性よく観察され、SCE 頻度の検討は、制癌剤長期投与による癌患者の正常細胞におよぼす細胞遺伝学的変化のよいマーカーとなりうることを明らかにした。本研究は制癌剤の広義の副作用に関する新しい知見を加えたものであり、価値あるものといえる。