



Title	マウス移植腫瘍の原発巣と肺転移巣における chemotherapy response に関する研究 : とくにその増殖性との関連性について
Author(s)	大野, 一夫
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33917">https://hdl.handle.net/11094/33917</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">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="#"></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

【2】

氏名・（本籍）	おのの 大野 一夫
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 6421 号
学位授与の日付	昭和 59 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	マウス移植腫瘍の原発巣と肺転移巣におけるchemotherapy responseに関する研究——とくにその増殖性との関連性について——
論文審査委員	(主査) 教授 作田 正義 (副査) 教授 猪木 令三 講師 白砂 兼光 講師 滝川 正春

論 文 内 容 の 要 旨

悪性腫瘍に対して化学療法を行った場合、原発巣とその転移巣とで制癌効果が異なることが多い。過去の基礎実験報告では転移巣の方がより効果的とするものが多いが、実際の臨床例では逆に転移巣の方が制癌効果が低い場合が多いように思われる。しかしこの現象に関する原因は現在なお明瞭ではない。

本研究は、この原因ないしは背景について ddO 系マウスのポリオーマウイルス由来可移植性腫瘍の継代培養細胞株 PVM および C 57BL/6 マウスの肺の自然発生癌である Lewis 肺癌 (3 LL) の両腫瘍を用い、腫瘍の増殖性に焦点をしばり、細胞分裂能と密接に関連して効果を発現する 5-FU を用いて、移植原発巣とその肺転移巣における制癌効果を比較検討した。(1)腫瘍をマウス背部皮下に移植後10日目より 5-FU を10日間腹腔内投与した場合、3 LL の移植原発腫瘍は 5-FU の濃度依存性に抑制され、肺転移は 20mg, 10mg/kg 投与群で有意に抑制されたが、PVM では移植原発腫瘍が濃度依存性に抑制されたにもかかわらず、肺転移は低～中濃度投与群でむしろ逆に促進された。(2)PVM 移植原発腫瘍の分裂増殖能はその肺転移腫瘍のそれと比較すると有意に高いのに対し、3 LL 移植原発腫瘍とその肺転移腫瘍の分裂増殖能はほぼ同程度かもしくは肺転移腫瘍の方が高い傾向がみられた。(3)PVM, 3 LL の肺転移結節より分離培養した細胞を用い、その 5-FU 感受性を原発腫瘍細胞と in vitro において比較したところ、PVM 肺転移腫瘍の培養細胞の 5-FU 感受性は移植原発腫瘍のそれより明らかに低いが、3 LL では両者はほぼ同程度の感受性を示した。(4)ニワトリ受精卵のしょう尿膜および培養血管内皮細胞を用いて、移植原発腫瘍と肺転移腫瘍の血管誘導活性 (TA 活性) を比較したところ、PVM 移植原発腫瘍の TA 活性はその肺転移腫瘍より有意に高いが、3 LL 移植原発腫瘍とその肺転移腫瘍ではほぼ同程度であった。(5) [<sup>3</sup>H] 5-FU ・オートラジオグラフを作製し、薬剤到達性を比較したところ、

PVM移植原発腫瘍に対する5-FU到達性はその肺転移腫瘍に比べ有意に高いが、3LLでは逆に移植原発腫瘍に比べて、肺転移腫瘍の方が高かった。(6)PVMに対して、5-FU 10mg/kgとVerapamil 100 mg/kgを同時併用投与すると、移植原発腫瘍と肺転移はともに5-FU単独の場合より有意に増殖抑制効果が増強された。しかし5-FU 5 mg/kgとの併用投与では、移植原発腫瘍にのみ効果増強を認めた。またVerapamilのみを投与すると、移植原発腫瘍と肺転移はともに無処置群に比べてその増殖が促進される傾向がみられた。(7)in vitroにおいては、PVM移植原発腫瘍および肺転移腫瘍の培養細胞に対して、5-FUとVerapamilの併用による増殖抑制効果は5-FU単独のそれに比し、大きな変化はみられなかった。

以上の結果より、原発巣とその転移巣における制癌剤による制癌効果のちがいは、各々の主たる腫瘍細胞群のもつ分裂増殖能のちがいに極めて密接に関連して発現するものであることが明らかとなった。さらにこの分裂増殖能のちがいは、各々の血管誘導能が大きく影響しており、投与された制癌剤の到達性にも一部関連している可能性が示唆されたと同時に、血管作用性薬剤を制癌剤と併用することにより、その制癌効果を増強せしめる可能性が示された。

#### 論文の審査結果の要旨

临床上、悪性腫瘍の原発巣と転移巣とでは、しばしば制癌剤の効果が異なることが経験される。本研究はマウス実験腫瘍を用いて、この原因を明らかにすることを目的としたものである。

なお本研究に用いた制癌剤は5-Fluorouracilである。

その結果、腫瘍の原発巣と転移巣における制癌剤の効果の違いは各々の腫瘍細胞群のもつ分裂増殖能および薬剤到達性の違いが密接に関連して発現するものであり、さらにこの分裂増殖能および薬剤到達性には各腫瘍細胞群のもつ血管誘導能が大きな影響を与えていることを明らかにしたものである。

以上のことは転移巣に対する治療を行う上できわめて有益な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。